



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
CAMPO 1

**Comparación de la eficacia y viabilidad del
método quirúrgico de coartación aórtica y una
alimentación rica en sal para la generación de
hipertensión arterial en ratas Wistar macho**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

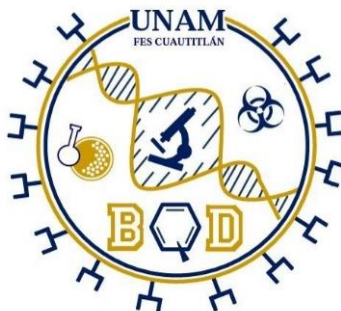
P R E S E N T A:

Maria Guadalupe Lira Salome

DIRECTORA DE TESIS:

Doctora Jazmín Flores Monroy

Cuatitlán Izcalli, Estado de México, 2024.





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



UNAM

CUAUTITLÁN

DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

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

Comparación de la eficacia y viabilidad del método quirúrgico de coartación aórtica y una alimentación rica en sal para la generación de hipertensión arterial en ratas Wistar macho.

Que presenta la pasante: **Maria Guadalupe Lira Salome**

Con número de cuenta: **314133067** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica.**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Diciembre de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Dra. Jazmín Flores Monroy	
SECRETARIO	M. en D. María Verónica Vázquez Cianca	
1er. SUPLENTE	Dr. Diego Lezamá Martínez	
2do. SUPLENTE	Dr. Samuel Alvarez Almazán	

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

MCVB/cga*



Dedicatoria

Años de arduo trabajo y dedicación, culminan con el presente escrito. Por ello, dedico y agradezco a cada uno de ustedes, ya que sin ustedes no habría sido posible este logro. Gracias por ser parte de esta etapa tan enriquecedora y que es el comienzo de una historia dedicada a la ciencia.

A Dios por darme el regalo de la vida. Gracias porque me has dado la fortaleza, sabiduría y fe necesarios para poder llegar hasta este momento, sé que jamás vas a soltar mi mano.

Dedico esta tesis al ser humano maravilloso que me tocó como padre, aunque ya no esté conmigo, sé que está feliz y orgulloso de este logro. Gracias por no abandonarme jamás, porque desde el día uno de tu ausencia en este plano me has demostrado de una y mil maneras que siempre me acompañas. Gracias por enseñarme a ser una persona de bien, por inculcarme tus valores y principios, por guiarme con paciencia y sabiduría, por enseñarme a salir adelante a pesar de los obstáculos, por sembrar en mí el gusto por la enseñanza y el aprendizaje constante. Gracias, por tanto. Fuiste y serás un gran ejemplo que seguir, el mejor guerrero. Que tu amor guíe siempre mi camino.

A mi madre, por ser un gran ejemplo de fortaleza y resiliencia en mi vida. Gracias por ser el soporte de nuestra familia y nuestro hogar en los momentos más difíciles, por siempre darnos lo mejor de ti, por tu apoyo incondicional a lo largo de este camino, por no soltarnos a pesar de las dificultades y obstáculos que se nos han presentado. Gracias por tus consejos y regaños porque gracias a ello hoy soy lo que soy. Que la vida me permita regresarte un poquito de lo mucho que nos has dado.

A mis hermanos, a ti Ale porque al igual que mi papá eres una guerrera. Gracias porque siempre has cuidado de nosotros, te admiro y sé que llegarás muy lejos. Lo mejor está por venir. A ti David, gracias por ser el rayito de luz que la vida nos regaló. Gracias porque con tu inocencia llenas de felicidad y alegría nuestros corazones. Siempre estaré para ustedes, incondicionalmente.

A mis amigos Kary, Gaby y Davo por acompañarme en esta etapa, por no dejarme rendir, por todo su apoyo y sus consejos. Gracias porque a pesar de la distancia, siempre están para mí. Cada uno ocupa un lugar muy especial en mi vida.

A todos aquellos, innumerables, que pusieron un granito de arena para finalizar este proyecto. Esto es por y para ustedes.



Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas desde hace 8 años.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por forjar en mí una profesional de alto valor, entregada y dispuesta a servir en el área de la salud.

Al laboratorio de Farmacología del Miocardio, a la Dra. Diana y al Dr. Diego por compartir conmigo sus conocimientos y brindarme la oportunidad de participar en este proyecto.

A mi directora de tesis, la Dra. Jazmín Flores, por permitirme colaborar dentro del laboratorio con la presente investigación. Por siempre tener la disposición de apoyarme, por su paciencia, por sus consejos y, sobre todo, por compartirme los conocimientos y herramientas necesarias para culminar mi proyecto de tesis. La admiro como profesora y como persona, fue un gusto y un honor trabajar con usted.

A mis sinodales, por su tiempo y enseñanza para enriquecer y culminar satisfactoriamente este proyecto.

Finalmente, agradezco enormemente al Proyecto **CI2211 FES Cuautitlán** y el proyecto **PAPIIT IN202022**.



ÍNDICE

Índice de Figuras, tablas y gráficos	6
Glosario de siglas y acrónimos	8
Abstract	10
Resumen	11
Introducción	12
Marco teórico	14
1.1. Tensión arterial	14
1.2. Hipertensión arterial	15
1.3. Prevalencia e incidencia de hipertensión arterial	19
1.4. Fisiopatología de la hipertensión arterial	23
1.4.1 Regulación de la presión arterial	23
1.4.1.1 Mecanismo de control de la presión arterial a corto plazo	25
1.4.1.2 Mecanismo de control de la presión arterial a mediano y largo plazo	29
1.4.1.2.1 Función de la enzima convertidora de angiotensina	34
1.5 Función del sistema cardiovascular	37
1.5.1 Anatomía del corazón	37
1.5.2 Flujo sanguíneo a través del cuerpo	39
1.5.3 La sangre y su función	41
1.5.3.1 Parte líquida de la sangre: plasma	42
1.5.3.2 Parte sólida de la sangre: células o elementos formes	44
1.5.4 Tipos de vasos sanguíneos	44
1.5.4.1 Constitución histológica de los vasos sanguíneos	45
1.5.5 Endotelio y la resistencia de los vasos sanguíneos	46
1.6 Mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación	50
1.6.1 Vasoconstricción dependiente de calcio	51
1.6.2 Vasoconstricción independiente de calcio	52



1.6.3 Vasodilatación	53
1.7 Disfunción endotelial	55
1.7.1 Mecanismo de disfunción endotelial	57
1.8 Disfunción endotelial y enfermedades concomitantes	58
1.8.1 Disfunción endotelial y diabetes	59
1.8.2 Disfunción endotelial y aterosclerosis	60
1.8.3 Disfunción endotelial y tabaquismo	60
1.9 Remodelamiento vascular y resistencias periféricas	61
1.10 Factores genéticos relacionados con hipertensión arterial	63
1.11 Factores de riesgo cardiovasculares	69
1.11.1 Obesidad	69
1.11.1.1 Sistema de péptido natriurético	73
1.11.2 Resistencia a la insulina	74
1.12 Modelos de estudio de hipertensión arterial	77
1.12.1 Modelos murinos genéticos experimentales de hipertensión arterial	77
1.12.2 Modelos murinos farmacológicos experimentales de hipertensión arterial	78
1.12.3 Modelos murinos quirúrgicos experimentales de hipertensión arterial	79
1.12.4 Modelos murinos metabólicos experimentales de hipertensión arterial	80
1.12.5 Modelo murino fisiológico de dieta rica en sal	81
Justificación	83
Pregunta de investigación	83
Hipótesis	83
Objetivo general	84
Objetivos particulares	84
Materiales y métodos	85
Resultados	89
Discusión de resultados	94
Conclusiones	108
Referencias	109



ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

Figura 1. Tensiones arteriales del aparato cardiovascular	15
Figura 2. Factores de riesgo de la hipertensión arterial	18
Figura 3. Tasa de incidencia de hipertensión arterial dentro de la República Mexicana	20
Figura 4. Fundamento de la tensión arterial media	23
Figura 5. Regulación de la tensión arterial media	24
Figura 6. Mecanismo de regulación de la presión arterial a corto plazo	26
Figura 7. Centro de regulación cardiovascular	27
Figura 8. Componentes del centro de regulación de la presión arterial	28
Figura 9. Integración del sistema renina angiotensina aldosterona	33
Figura 10. Enzima convertidora de angiotensina somática	34
Figura 11. Enzima convertidora de angiotensina testicular o germinal	35
Figura 12. Enzima convertidora de angiotensina soluble o plasmática	35
Figura 13. Dominios de la enzima convertidora de angiotensina somática y su homólogo ECA-2	36
Figura 14. Anatomía del corazón	38
Figura 15. Flujo sanguíneo a través del cuerpo	40
Figura 16. Composición sanguínea	43
Figura 17. Disposición de los diferentes vasos sanguíneos a lo largo del cuerpo	46
Figura 18. Conformación de los vasos sanguíneos	48
Figura 19. Principales vías vasoconstrictoras y vasodilatadoras que median el tono vascular	54
Figura 20. Factores involucrados en la hipertensión arterial y el paciente obeso	72
Figura 21. Desarrollo experimental	88



ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Categorización de los valores de hipertensión arterial	16
Tabla 2. Clasificación de la hipertensión arterial propuesta por la Asociación Americana del Corazón en el 2017	17
Tabla 3. Características de los receptores AT ₁ y AT ₂ de la angiotensina II	31
Tabla 4. Sustancias biológicamente activas producidas por el endotelio	49
Tabla 5. Genes relacionados con la hipertensión esencial	65
Tabla 6. Genes relacionados con la fisiopatología de la hipertensión arterial	66
Tabla 7. Acciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos	74
Tabla 8. Relación peso órgano-peso rata del grupo de ratas Wistar macho coartación aórtica	92
Tabla 9. Relación peso órgano-peso rata del grupo de ratas Wistar macho dieta rica en sal	93
Gráfico 1. Tasa de incidencia y casos acumulados de hipertensión arterial en mujeres	21
Gráfico 2. Tasa de incidencia y casos acumulados de hipertensión arterial en hombres	22
Gráfico 3. Frecuencia Cardíaca	89
Gráfico 4. Presión arterial sistólica	90
Gráfico 5. Presión arterial diastólica	91



GLOSARIO DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACol	Acetilcolina
AHT	Arterial Hypertension
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
ANP	Péptido Natriurético Auricular o Atrial
ATP	Adenosin Trifosfato
BH ₄	Tetrahidrobiopterina
BNP	Péptido Natriurético Cerebral
CNP	Péptido Natriurético tipo C
CO	Monóxido de Carbono
CoA	Modelo de Coartación Aórtica
COVID-19	Corona Virus Disease – 2019
DAG	Diacilglicerol
DBP	Diastolic Blood Pressure
DE	Disfunción Endotelial
DT1	Diabetes Tipo 1
DT2	Diabetes Tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DtS	Modelo de Dieta Rica en Sal
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
eNOS	Óxido Nítrico Sintasa endotelial
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ET1	Endotelina tipo 1
FAD	Flavina Adenina Dinucleótido
FC	Frecuencia Cardíaca
FHDE	Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio
FMN	Flavin Mononucleótido
GMPc	Guanosin Monofosfato cíclico
HTA	Hipertensión Arterial
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IL-6	Interleucina tipo 6
IP ₃	Fosfatidil Inositol Trifosfato
LDL	Lipoproteína de Baja Densidad
MLCK	Myosin light chain kinase



Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

MLCP	Myosin light chain phosphatase
mmHg	Milímetros de Mercurio
NA	Noradrenalina
NADPH	Nicotiamida Adenina Dinucleótido
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAI-1	Inhibidor del plasminógeno
PAS	Presión Arterial Sistólica
PIP ₂	Fosfatidil inositol 4,5-bifosfato
PKG-1	Proteína Quinasa 1
PLC	Fosfolipasa C
Rmlc	Regulatory myosin light chain
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
SBP	Systolic Blood Pressure
sGC	Guanilato ciclasa endotelial
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SUAVE	Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica
TD	Tensión Diastólica
TS	Tensión Sistólica
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VDCCs	Canales de calcio dependientes de voltaje



ABSTRACT

The literature reviews carried out after the COVID-19 (Corona Virus Disease – 2019) pandemic concluded that the unfavorable evolution of patients with this condition was more likely in older adults or people with comorbidities such as Arterial Hypertension (AHT), today it is considered the first condition concomitant to COVID-19. Because hypertension is a disease of multifactorial origin, it is necessary to have various experimental models that contribute to etiological research, prevention, diagnosis, and treatment of that condition. In this case, two models are proposed, one surgical and the other physiological, to generate AHT in rats, thus contributing to scientific work within laboratories at the undergraduate level. **Methodology:** A set of male Wistar rats of 6 months old were used, randomly distributed into 2 groups: High-salt diet (DtS) with n=4 and Aortic coarctation (CoA) with n=6, the data corresponding to the control group or basal values were measured in the same rats before starting the experimentation. Aortic coarctation surgery was performed at the abdominal level in the corresponding group and the rats were kept in recovery for a week with the relevant postoperative care to avoid infections. In the DtS group, high salt sensitization was initiated one week before blood pressure readings were initiated. The method used to obtain blood pressure values was the non-invasive tail cuff. Measurements were carried out every week on three rats from each group in triplicate for 8 and 9 weeks, until AHT values were obtained in accordance with the literature. Once the experimentation was completed, the rats were sacrificed and the relationship between the weight of the rats in each group and the weight of organs such as heart and kidneys were obtained. **Results:** The heart rate values of the CoA and DtS groups did not present significant differences compared to the values of the control group. The breaking point of balance in SBP (Systolic Blood Pressure) and DBP (Diastolic Blood Pressure) of both groups occurred between week 4 and 5 of experimentation, obtaining values above 120 mmHg in SBP and 90 mmHg in DBP. **Conclusion:** The most effective model for the secondary generation of arterial hypertension in male Wistar rats is the DtS model because it manages to raise systolic blood pressure values until they are considered hypertensive, in addition to being a non-invasive, low-cost model with a relatively short evolution period like that reported in the literature.



RESUMEN

Revisiones bibliográficas realizadas tras la pandemia por COVID-19 (Corona Virus Disease – 2019) concluyeron que la evolución desfavorable de pacientes con este padecimiento era más probable en adultos mayores o personas con comorbilidades tales como HTA (Hipertensión Arterial), hoy en día se considera como el primer padecimiento concomitante a COVID-19. Debido a que la HTA es una enfermedad de origen multifactorial es necesario contar con diversos modelos experimentales que contribuyan a la investigación etiológica, prevención, diagnóstico y tratamiento del padecimiento. En este caso, se proponen dos modelos, uno quirúrgico y otro fisiológico, para generar HTA en ratas contribuyendo así al quehacer científico dentro de laboratorios a nivel licenciatura. **Metodología:** Para el desarrollo experimental se utilizaron 10 ratas Wistar macho de 6 meses de edad distribuidas aleatoriamente en 2 grupos: Dieta rica en Sal (DtS) con una n=4 y Coartación Aórtica (CoA) con una n=6, los datos para el grupo control (valores basales) se midieron en las mismas ratas antes de iniciada la experimentación. Se realizó la cirugía de coartación aórtica a nivel abdominal en el grupo CoA y se mantuvo a las ratas en recuperación durante una semana con los cuidados post- operatorios pertinentes para evitar infecciones. En el grupo DtS, se inició la sensibilización al alto contenido de sal una semana antes de iniciadas las lecturas de presión arterial. El método utilizado para la obtención de los valores de presión arterial fue el brazalete de cola no invasivo (tail cuff). Las mediciones se realizaron cada semana a tres ratas de cada grupo por triplicado durante 8 y 9 semanas, hasta obtener valores de HTA de acuerdo con la literatura. Una vez finalizada la experimentación, se sacrificó a las ratas y se obtuvo la relación existente entre el peso de las ratas de cada grupo y el peso de órganos como corazón y riñones. **Resultados:** De acuerdo con los valores de referencia la frecuencia cardíaca de los grupos CoA y DtS. los valores de frecuencia cardíaca no presentaron diferencias significativas comparados con los valores del grupo control. El punto de quiebre del equilibrio en Presión Arterial Sistólica (PAS) y Presión Arterial Diastólica (PAD) de ambos grupos se presentó entre la semana 4 y 5 de experimentación, obteniendo valores por arriba de 120 mmHg en PAS y 90 mmHg en PAD. **Conclusión:** Se llegó a la conclusión que el modelo más eficaz para la generación secundaria de HTA en ratas Wistar macho es el modelo DtS debido a que logra elevar los valores de PAS hasta ser consideradas hipertensas, además de que es un modelo no invasivo, de bajo costo y con un periodo de evolución relativamente corto similar a lo reportado en la literatura.



INTRODUCCIÓN

La HTA se encuentra definida como una enfermedad crónica en la cual existe una elevación persistente de la presión arterial por encima de los límites considerados normales (Cabrera & Herrera, 2017). Dicha enfermedad se reconoce por acrecentar la probabilidad de desarrollar problemas cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, trombosis o hemorragia cerebral, así como insuficiencia renal.

Estudios epidemiológicos realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1975 arrojaron un total de 594 millones de adultos con HTA en el mundo, resultado que en el año 2015 aumentó drásticamente a 1,130 millones. Tras realizar el estudio se observó que el incremento corresponde principalmente a países con ingresos bajos y medianos a causa del aumento de los principales factores de riesgo como estrés o enfermedades crónicas. La región de África considerada como un país con ingresos bajos mostró un porcentaje de prevalencia del 27%, comparado con una región de ingresos medianos como las Américas con un 18% (OMS, 2019).

Datos reportados por la Secretaría de Salud (2020) indican que tan solo en el continente americano al año ocurren 1.6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares de las cuales el principal factor de riesgo es la HTA y que entre el 20 y 40% de la población adulta del mismo continente padece HTA.

En México, colaboradores del Instituto Nacional de Salud Pública, Piña M., Araujo G y Castillo C. (2020) reportan que uno de cada cuatro mexicanos padece HTA lo que se traduce en 30 millones de personas, cuya prevalencia en hombres corresponde al 24.9% y en mujeres es del 26.1%. El 40% de la población hipertensa desconoce que padece dicha enfermedad y cerca del 60% conoce el diagnóstico, pero solo la mitad de ese porcentaje se encuentra controlado (López, 2019). Dichos datos fueron publicados



Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública y la Secretaría de Salud.

Dadas las anteriores estadísticas es indispensable contribuir con información necesaria y más eficiente que permita brindar un tratamiento adecuado y oportuno tras realizar el diagnóstico de HTA en la población, misma enfermedad que actualmente es considerada como el primer padecimiento concomitante a COVID-19.

Por lo anterior, en la presente investigación se plasma la labor realizada dentro del laboratorio de Farmacología del miocardio en la cual se proponen, estudian y comparan dos modelos experimentales, con la finalidad de contribuir en investigaciones futuras relacionadas con la HTA de una forma más alcanzable a nivel licenciatura y apoyar el quehacer científico.



MARCO TEÓRICO

1.1 Tensión arterial

La tensión arterial se encuentra definida como la presión resultante del paso de la sangre a través de las arterias, es decir, la fuerza ejercida por la sangre sobre las paredes vasculares. La misma depende de dos factores importantes, como son el gasto cardiaco que es el volumen sanguíneo eyectado por el corazón hacia el resto del organismo por minuto, este a su vez es el producto de la FC medida en latidos por minuto y el volumen sistólico o volumen de sangre expulsado por el ventrículo izquierdo durante la sístole expresado en mililitros de sangre por latido (López, 1981). Por otro lado, como segundo factor se menciona a la resistencia vascular periférica que hace referencia a todos los mecanismos del sistema vascular que inducen vasoconstricción o vasodilatación y con ello se genera un diámetro más pequeño o grande del vaso sanguíneo según la musculatura lisa de su pared (Valero & Soriano, 2009).

La tensión arterial es medida comúnmente con un esfigmomanómetro con el cual se obtiene un binomio de valores, del cual el numerador corresponde a la PAS y el denominador a la PAD, sus unidades se expresan en milímetros de mercurio - mmHg- (Organización Panamericana de la Salud, 2009).

La tensión sistólica (TS) es la fuerza más alta en las paredes arteriales durante la sístole o contracción ventricular y la tensión diastólica (TD) es la presión más baja alcanzada durante la diástole o relajación ventricular. La tensión arterial se considera más alta en las grandes arterias sistémicas, durante la sístole alcanza valores cercanos a 110 mmHg en adultos jóvenes y baja a cifras sobre 70 mmHg cuando ocurre la diástole (Figura 1). La expansión y retracción de una arteria después de presentarse la sístole genera una onda llamada pulso que es el desplazamiento de la presión a través de arterias, arteriolas y capilares donde desaparece (Derrickson, 2018).

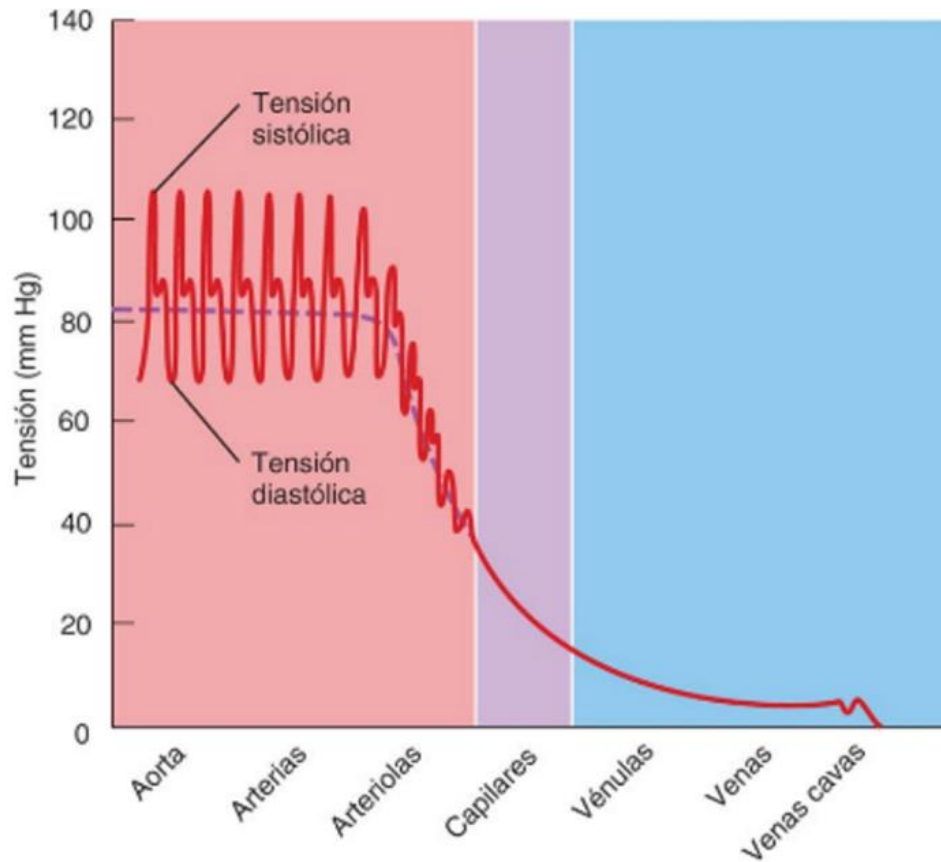


Figura 1. Tensiones arteriales del aparato cardiovascular.

Nota: La sangre fluye desde las regiones de mayor hacia las de menor fuerza, deja la aorta para pasar a circulación sistémica. A medida que avanza en circulación sistémica va disminuyendo su presión debido a que pierde energía al hacer fricción contra las paredes vasculares. Tomado de *Tensiones arteriales en distintas partes del aparato cardiovascular* (p.540), por Brayan Derrickson, 2018, Médica Panamericana.

1.2 Hipertensión arterial

La HTA se define como una enfermedad crónica que consiste en la elevación persistente de la presión arterial por encima de los límites considerados normales. Lo anterior, puede acrecentar la probabilidad de desarrollar problemas cardiovasculares



como insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, trombosis o hemorragia cerebral e insuficiencia renal (Cabrera & Herrera, 2017).

La OMS en conjunto con las Guías Británicas de HTA, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de HTA categorizaron en el año 2011 los grados de hipertensión (Tabla 1). Posteriormente, en noviembre del 2017 la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología publicaron una nueva clasificación (Tabla 2).

Tabla 1. Categorización de valores de hipertensión arterial.

CATEGORÍA	PAS	PAD
Presión arterial óptima	< de 120	< de 80
Presión arterial normal	120-129	80-84
Presión arterial normal alta	130-139	85-89
Hipertensión de grado 1 (leve)	140-159	90-99
Hipertensión de grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Hipertensión de grado 3 (severa)	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	<90

Nota: *PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. Los valores antes mencionados corresponden a milímetros de mercurio (mmHg). Modificada de Guías *para diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el siglo XXI*. Revista Cubana de Medicina, de Pérez, M., 2013, p.52.



Tabla 2. Clasificación de la hipertensión arterial propuesta por la Asociación Americana del Corazón en el 2017.

CATEGORÍA	CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL
Normal	<120/80
Elevada	120-129/<80
Hipertensión estadio 1	130-139/80-89
Hipertensión estadio 2	≥140/90

Nota: Los valores antes mencionados corresponden a milímetros de mercurio (mmHg). Tabla modificada de *Hipertensión en el paciente obeso*. Archivos de Medicina Familiar, de Rubio, A. & Rivera, N., 2017, p.69.

Para realizar un diagnóstico apropiado de HTA se recomienda realizar mediciones tres días distintos en un periodo de dos semanas, pero en momentos diferidos del día, cuando el paciente o individuo ha permanecido en reposo al menos durante 10 minutos, en dichas lecturas se deben obtener valores de TS mayor o igual a 140 mmHg y cifras de TD superiores o igual a 90 mmHg (OMS, 2019).

Dentro de las principales causas que aumentan los valores de tensión arterial de forma persistente se encuentran el sedentarismo, el estrés, obesidad, exceso en consumo de sal, tabaquismo, alcoholismo y elevado consumo de grasas (Cabrera & Herrera, 2017). Durante los estadios tempranos e intermedios de la enfermedad se considera asintomática, sin embargo, en muy pocas ocasiones se llegan a presentar síntomas los cuales pueden ser vértigo, cefalea, zumbido en oídos, trastornos de la visión o calambres musculares (Secretaría de Salud, 2020).

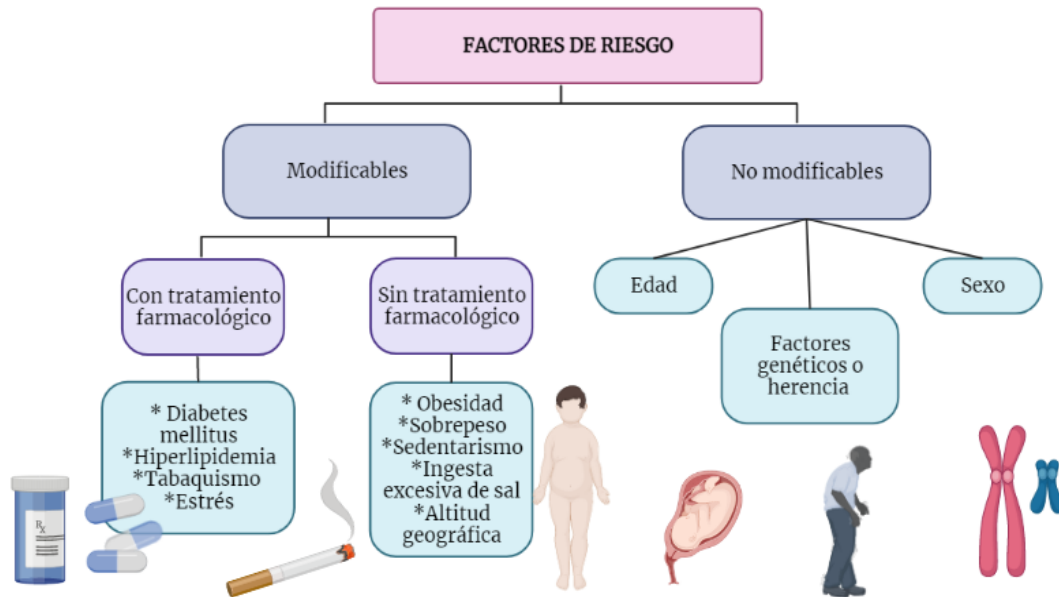


Figura 2. Factores de riesgo de la hipertensión arterial.

Nota: Los factores de riesgo son rasgos o características propias de los individuos y son clasificados en modificables o no modificables.

Figura de edición propia.

La HTA es considerada una condición clínica multifactorial y diversos estudios epidemiológicos e investigaciones científicas han demostrado que los niveles elevados de tensión arterial se pueden asociar con diferentes rasgos o características de los individuos a los cuales se les denomina factores de riesgo (Figura 2). Los factores de riesgo se dividen en dos, los modificables que son aquellos que pueden controlarse con tratamiento farmacológico o no farmacológico y los no modificables, es decir, aquellos que no pueden cambiar. Los factores de riesgo modificables más severos para la OMS son padecer diabetes mellitus, hiperlipidemia, tabaquismo o estrés (OMS, 2019). La obesidad, sobrepeso, alcoholismo, sedentarismo, ingesta excesiva de sal, trastorno del sueño, trastornos del ritmo cardíaco y la altitud geográfica son considerados factores de riesgo modificables con menor severidad. Por último, los factores de riesgo no modificables son factores genéticos o herencia, edad y sexo (Magrini & Martini, 2012).



1.3 Prevalencia e incidencia de hipertensión arterial

Estudios epidemiológicos realizados por la OMS en 1975 arrojaron un total de 594 millones de adultos con HTA en el mundo, resultado que en el año 2015 aumentó drásticamente a 1,130 millones. Tras realizar este estudio se observó que el incremento corresponde principalmente a países con ingresos bajos y medianos a causa del aumento de los principales factores de riesgo como estrés o enfermedades crónicas. La región de África considerada como un país con ingresos bajos mostró un porcentaje de prevalencia del 27%, comparado con una región de ingresos medianos como las Américas con un 18% (OMS, 2019).

Datos reportados por la Secretaría de Salud indican que tan solo en el continente americano al año ocurren 1.6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares de las cuales el principal factor de riesgo es la HTA. Entre el 20 y 40% de la población adulta del continente americano padece HTA (Secretaría de Salud, 2020).

En México, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública uno de cada cuatro mexicanos padece HTA lo que se traduce en 30 millones de personas, cuya prevalencia en los hombres corresponde al 24.9% y en las mujeres es del 26.1% (Instituto Nacional de Salud Pública, 2020). El 40% de la población hipertensa desconoce que padece dicha enfermedad, cerca del 60% conoce el diagnóstico, pero solo la mitad de ese porcentaje se encuentra controlado (López, 2019). Dichos datos fueron publicados con base en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública en conjunto con la Secretaría de Salud.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) que permite conocer el estado de salud y las condiciones nutricionales de la población mexicana nació en 1988 como la Encuesta Nacional de Nutrición (ENN). En el año 2006, se integraron más componentes de salud y nutrición para formar lo que hoy en día se conoce como ENSANUT. Inicialmente este tipo de encuestas estaban destinadas a realizarse cada 6



años, sin embargo, tras realizar la encuesta del 2012 y observar que los resultados obtenidos contrarrestaron los obtenidos en el 2006, hubo un notable incremento en el número de niños, adolescentes y adultos, así como, un incremento en la aparición de enfermedades nutricionales, diabetes, anemia e hipertensión, se decidió crear y realizar la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino en 2016 con la finalidad de diagnosticar oportunamente enfermedades crónico degenerativas en la población.

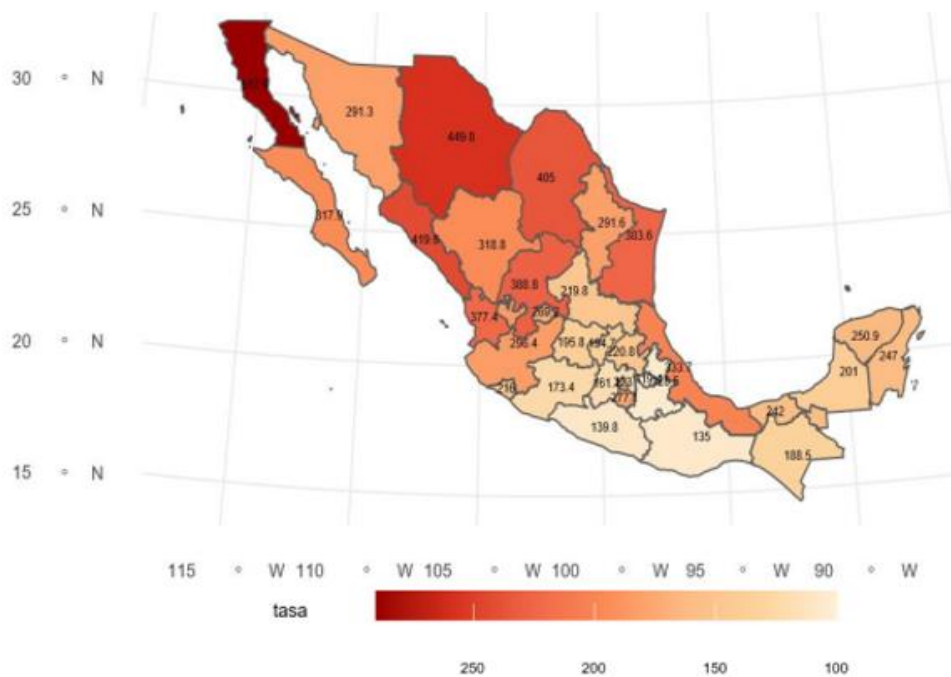


Figura 3. Tasa de incidencia de hipertensión arterial dentro de la República Mexicana.

Nota: La tasa de incidencia es medida por cada 100 mil habitantes dentro de cada entidad federativa. La escala de color correspondiente a la tasa de incidencia abarca desde 100 casos con el color más claro hasta cerca de 500 casos cuyo color es más vistoso. Tomado de *Hipertensión arterial* (p.28), por Secretaría de Salud, 2021.

En el año 2021 el Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE) publicó los registros correspondientes a la tasa de incidencia de HTA de cada entidad federativa integrante de la República Mexicana (Figura 3), México presenta una



tasa nacional de incidencia de HTA de 157.6 casos por cada 100 mil habitantes (secretaría de Salud, 2021).

Asimismo, estadísticas emitidas por SUAVE nos indican que en la primera mitad del 2021 el mayor número de casos registrados en mujeres corresponde a una edad entre 50 y 59 años, sin embargo, la mayor tasa de incidencia presentada fue en el intervalo de 60 a 64 años (Figura 4). En hombres, las cifras más elevadas de casos de HTA fueron entre las edades de 50 a 59 años y de 65 y más, aunque la tasa de incidencia se vio mayormente elevada en personas de 60 a 64 años como se observa en la Figura 5 (Secretaría de Salud, 2021).

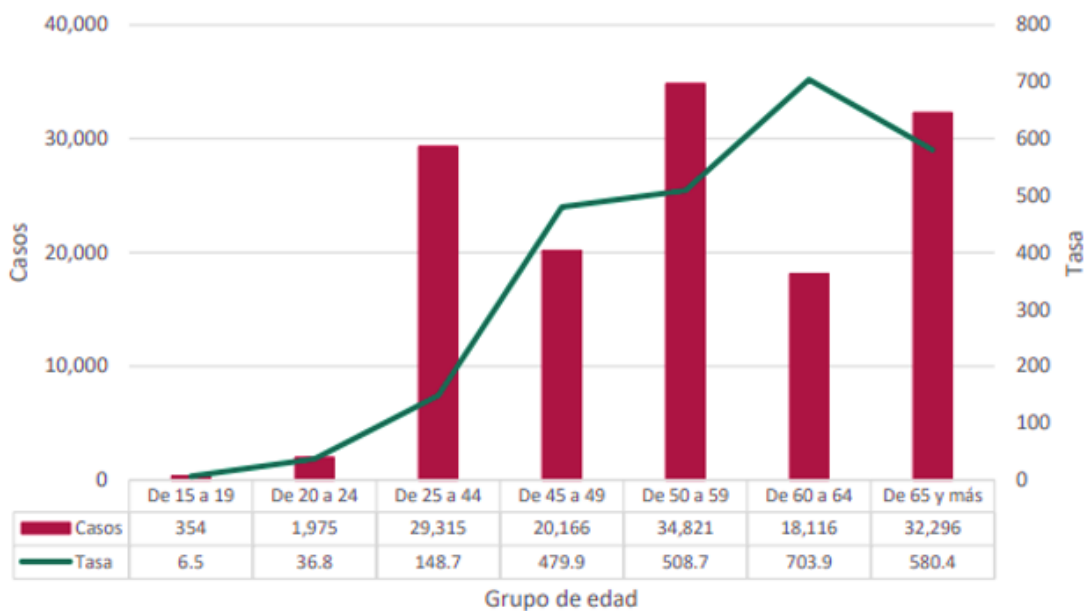


Gráfico 1. Tasa de incidencia y casos acumulados de hipertensión arterial en mujeres. México enero-junio 2021.

Nota: La tasa de incidencia es medida por cada 100 mil habitantes dentro de cada grupo de edad. Tomado de *Hipertensión arterial* (p.29), por Secretaría de Salud, 2021.

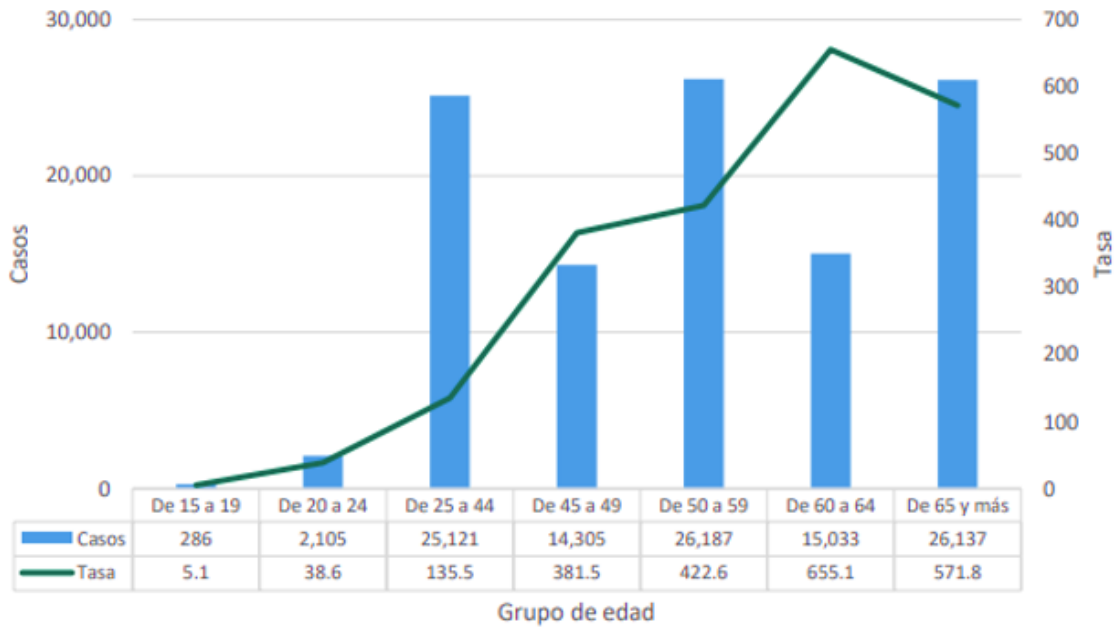


Gráfico 2. Tasa de incidencia y casos acumulados de hipertensión arterial en hombres. México enero-junio 2021.

Nota: La tasa de incidencia es medida por cada 100 mil habitantes dentro de cada grupo de edad. Tomado de *Hipertensión arterial* (p.29), por Secretaría de Salud, 2021.

Es indispensable que cada individuo tenga conocimiento y conciencia de las enfermedades derivadas de padecer HTA. Es por ello que como prevención y respuesta al creciente número de personas que presentan esta enfermedad, la OMS en 2016 con apoyo de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en los Estados Unidos pusieron en marcha el programa Global Hearts que consiste en un grupo de cinco módulos cuya única finalidad es prevenir, detectar y tratar las principales cardiopatías e hipertensión (Organización Mundial de la Salud, 2019).



1.4 Fisiopatología de la HTA

Para comprender los mecanismos que se encuentran alterados en la HTA es preciso conocer cómo se lleva a cabo la regulación de la presión arterial de forma habitual. Lo anterior nos permitirá reconocer los órganos y tejidos involucrados, asimismo enlistar una serie de padecimientos que dan origen a la HTA o se presentan como enfermedades concomitantes.

1.4.1 Regulación de la presión arterial

Como se mencionó anteriormente, la presión arterial es resultante de la interrelación de la resistencia periférica y el gasto cardíaco. A su vez el gasto cardíaco depende de la FC, la contractilidad y el volumen sanguíneo. La resistencia periférica va a depender de la viscosidad sanguínea, elasticidad de la pared arterial y de mecanismos vasodilatadores o vasoconstrictores. De esta forma, la modificación de cualquiera de estos factores va a alterar la presión arterial (Valero & Soriano, 2009).

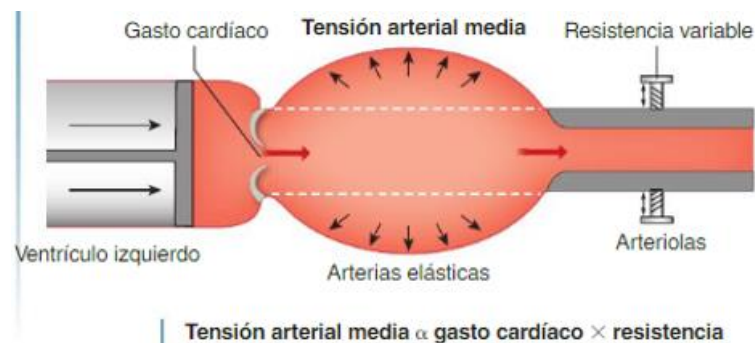


Figura 4. Fundamento de la tensión arterial media.

Nota: La tensión arterial se muestra como un modelo jeringa, donde el émbolo representa la fuerza ejercida por el ventrículo izquierdo al expulsar el volumen sanguíneo, el tambor o tubo simula el volumen sanguíneo transportado o gasto cardíaco y, por último, la aguja hace referencia tanto al volumen variable de las arteriolas por donde viaja la sangre, como a la resistencia periférica. Tomado de *Flujo sanguíneo y control de la tensión arterial* (p.485), por Silverthorn, 2019.



La regulación de la presión arterial se realiza mediante un conjunto de mecanismos complejos determinados por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), centros reguladores del Sistema Nervioso Central (SNC), factores vasodilatadores y vasoconstrictores propios del endotelio y el riñón que se encarga del control de la volemia y por tanto del gasto cardíaco (Figura 5). Estos se pueden clasificar como mecanismos a corto, mediano y largo plazo de acuerdo con el tiempo transcurrido antes de que se activen, tras presentarse cambios en la presión arterial (Treguerres *et al.*, 2016).

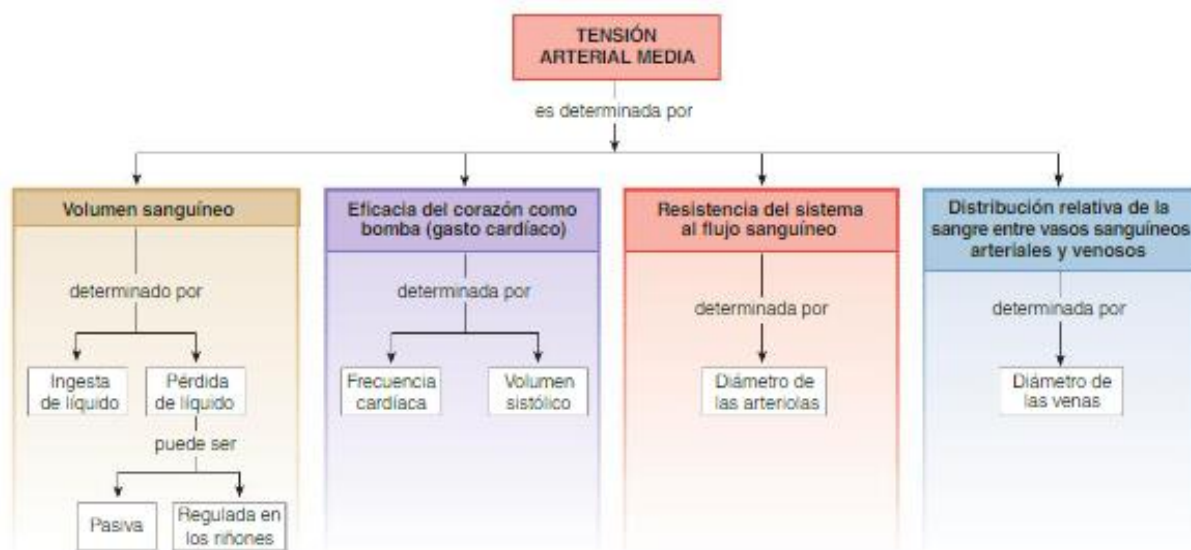


Figura 5. Regulación de la tensión arterial media.

Nota: La tensión arterial está determinada por el volumen sanguíneo, gasto cardíaco, diámetro de arteriolas y venas. Tomado de *Flujo sanguíneo y control de la tensión arterial* (p.485), por Silverthorn, 2019.



1.4.1.1 Mecanismo de control de la presión arterial a corto plazo

El SNA participa al pasar los primeros segundos del cambio en los valores de presión arterial con el objetivo de mantener la PA dentro de sus niveles normales, dicho equilibrio se alcanza mediante el reajuste y corrección inmediata de las variaciones producidas. El reajuste se realiza gracias a diferentes zonas del sistema cardiovascular, en el llamado mecanismo a corto plazo participan receptores sensoriales, vías aferentes, un centro integrador en el SNC, vías eferentes y órganos efectores (Mohrman & Heller, 2013).

Primeramente, se activa un mecanismo denominado “reflejo barorreceptor arterial” que consiste en la activación de barorreceptores. Los barorreceptores son considerados neuronas sensibles o terminaciones nerviosas que se activan por un aumento de la presión arterial, se encuentran situadas en la capa íntima de los vasos sanguíneos y son abundantes en las paredes de la aorta, dentro del cayado aórtico y arterias carótidas interna y externa. Estos mecanorreceptores detectan la alteración de la presión arterial indicado por el grado de distensión de las paredes arteriales. Es así como al aumentar la presión arterial se eleva el grado de estiramiento de la pared vascular y se activan estos barorreceptores, sin embargo, si la presión arterial se mantiene elevada los mecanorreceptores se adaptan al nuevo aumento hasta considerar dichos valores como normales, a este acontecimiento se le conoce como “fenómeno de adaptación” (Mohrman & Heller, 2013).

Una vez que los barorreceptores se activan comienza el envío de señales a través del nervio vago, nervio glosofaríngeo y su ramificación el nervio de Hering. Los carotídeos son inervados por el nervio de Hering, pasan a través del tronco cerebral como nervio glosofaríngeo y hacen sinapsis en el núcleo del tracto solitario; los aórticos son inervados por el nervio homónimo, viaja por el tronco cerebral como nervio vago y hace sinapsis en el núcleo del tracto solitario. Las señales tras llegar al núcleo del tracto solitario, se conducen al centro de regulación cardiovascular que se encuentra dentro del bulbo raquídeo y la protuberancia (Figura 6).

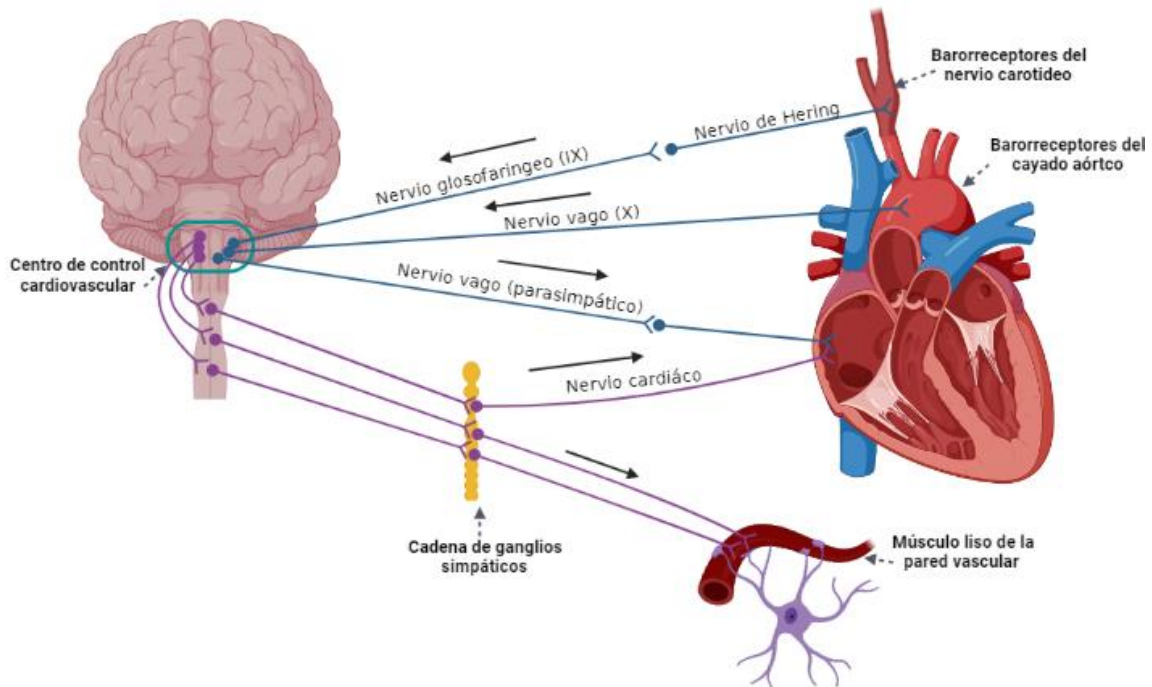


Figura 6. Mecanismo de regulación de la presión arterial a corto plazo.

Nota: En el mecanismo a corto plazo participan barorreceptores que son terminaciones nerviosas sensibles al cambio de presión, el estímulo viaja a través de nervios glossofaríngeo, vago y de Hering hacia el centro de regulación cardíaca donde se emite una respuesta a través de nervios parasimpáticos que van a actuar en el corazón y en el músculo liso de la pared vascular. Adaptado de *Regulación de la presión arterial*, por J. A. Fernández, 2020, McGrawHill,

El centro de regulación cardiovascular consta de tres áreas: área presora, área depresora y área sensorial del fascículo solitario (Figura 7 y 8).

- Área presora: está integrada por un centro cardioestimulador y otro vasoconstrictor o vasodepresor se encuentra en la parte superior.
- Área depresora: consta de un centro cardioinhibidor y un centro vasodilatador que a su vez inhibe al centro vasoconstrictor, se encuentran en la zona media.



- Área sensorial del fascículo solitario: se encuentra localizada en el lado posterior, recibe señales del nervio vago y glossofaríngeo, se encarga de modular las áreas presora y depresora.

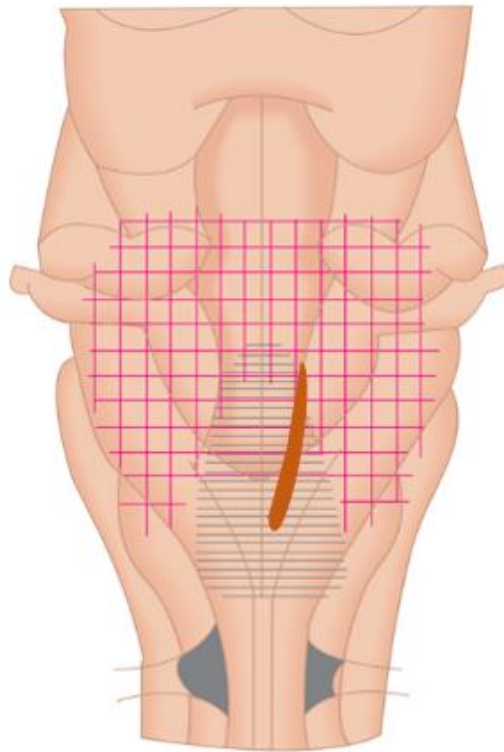


Figura 7. Centro de regulación cardiovascular.

Nota: El centro de regulación cardiovascular se sitúa en el bulbo raquídeo y la protuberancia, es decir, dentro del tronco encefálico. Se encuentra constituido por el área presora representada con una **cuadrícula rosa**, área depresora representada por líneas grises horizontales y el área sensorial del fascículo solitario que regula las dos áreas antes mencionadas, se determina por una línea **curva marrón**. Adaptado de *Regulación de la presión arterial*, por J. A. Fernández, 2020, McGrawHill,

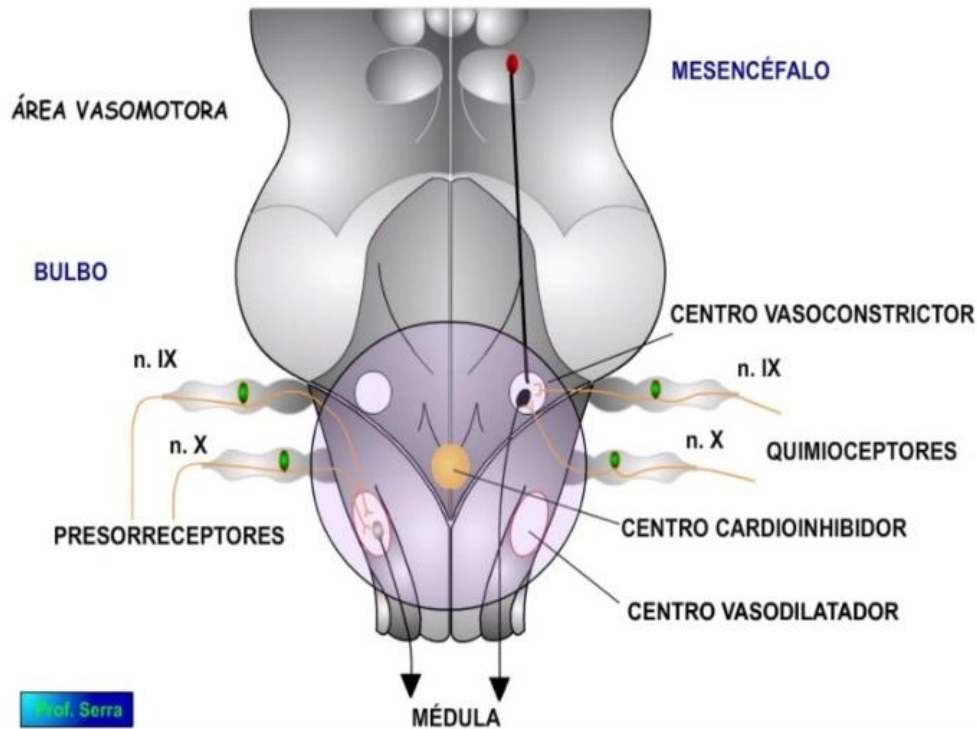


Figura 8. Componentes del centro de regulación de la presión arterial.

Nota: La localización de las distintas áreas que integran el centro de regulación cardiovascular es aún difusa, se sabe de los posibles componentes de estas, sin embargo, aún no se encuentran situados espacialmente dentro del centro de regulación. Tomado de *Centro cardiovascular bulbar*, por R. J. Serra, 2021.

Va a depender del tipo de estímulo que reciban los barorreceptores la respuesta que se produzca, al existir un aumento de la presión arterial se produce una inhibición del área presora, es decir, se inhibe el efecto cardioestimulador y el efecto vasoconstrictor, de la misma forma se estimula el área depresora y el centro cardioinhibidor, como consecuencia se observará la disminución de FC, decremento de la fuerza de contracción del corazón, reducción del gasto cardíaco, dilatación de los vasos sanguíneos, dilatación arteriolar y la reducción de las resistencias periféricas, para finalmente originar la disminución de la PA. En cambio, al existir una disminución



en los valores de PA se produce la estimulación del área presora, del centro cardioestimulador y vasoconstrictor, se inhibe el área depresora, el centro cardioinhibidor y el centro vasodilatador lo cual tendrá como finalidad el aumento de la FC, aumento de la fuerza de contracción del corazón, aumento del gasto cardíaco, vasoconstricción y aumento de resistencias periféricas, dando origen al aumento de la PA (Lahera *et al.*, 2020).

1.4.1.2 Mecanismo de control de la presión arterial a mediano y largo plazo

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) es el mecanismo regulador de la presión arterial a mediano y largo plazo debido a que se activa horas después del cambio en el valor de presión arterial. El SRAA es una cascada proteolítica que comienza con la síntesis de una proteína llamada renina y finaliza con la formación de angiotensina II. La renina es sintetizada, almacenada y liberada principalmente en el riñón por células yuxtglomerulares, es transportada al plasma gracias al sistema endocrino. Su forma de almacenamiento es en gránulos citoplasmáticos en células epiteliales de la pared arteriolar preglomerular, formando parte del aparato yuxtglomerular integrado además por la porción inicial de la arteriola eferente, mesangio extraglomerular y la mácula densa. Para que inicie su síntesis el RNA mensajero correspondiente permite la formación de preprorenina que es llevada al retículo endoplásmico donde es clivada y libera prorenina. A continuación, la prorenina debe pasar a través del aparato de Golgi donde es glicosilada y almacenada en gránulos lisosomales, finalmente se forma renina tras realizar una reacción de hidrólisis. La renina activa se almacena en gránulos que migran hacia la membrana celular de las células yuxtglomerulares y liberan a esta por exocitosis al lumen vascular. De igual forma, la prorenina o renina que no se encuentra activa es liberada a la circulación, aunque su función aún se desconoce (Basso, 2012).



Una vez que la renina es sintetizada y transportada hasta el plasma va a escindir al angiotensinógeno en angiotensina I. El angiotensinógeno es una glicoproteína sintetizada por los hepatocitos y es liberada en el plasma, aunque se sabe que el RNAm del angiotensinógeno también se expresa en el cerebro, grandes arterias, riñón, tejido adiposo, corazón y retina. Se ha reportado que cerca del 85% de la angiotensina I sintetizada ha sido en diferentes tejidos y no en plasma. A diferencia de la renina, el angiotensinógeno no es almacenado dentro de las células, su vida media inactiva como preproangiotensinógeno es de hasta 16 horas (Basso, 2012).

El principal estímulo para la síntesis de renina en los riñones es la disminución de la presión de perfusión glomerular causada por barorreceptores renales ubicados en la arteriola glomerular aferente, otros estímulos son la disminución del flujo sanguíneo en la arteria aferente, disminución de la natriemia que llega al túbulo distal y es captado por la mácula densa, concentraciones elevadas de angiotensina y la acción de ciertas moléculas como prostaglandinas, dopamina, adenosina y óxido nítrico (NO) (Ibañez, 2013). Las células yuxtaglomerulares se encuentran innervadas por nervios simpáticos que al ser estimulados producen un aumento en la cantidad de renina liberada a través de un mecanismo β 1-adrenérgico. De esta forma, los factores que llevan a la inhibición de la secreción de renina se encuentran mediados por un aumento del calcio intracelular, calmodulina dependiente, la despolarización provocada en células yuxtaglomerulares permite la entrada de Calcio a la misma. Dentro de los factores humorales que favorecen la inhibición se encuentra la angiotensina II, agonistas α -adrenérgicos, endotelina y tromboxano (Basso, 2012).

Tras haber degradado el angiotensinógeno a angiotensina I, decapeptido aminoterminal inactivo, esta es degradada a angiotensina II mediante una reacción de hidrólisis a nivel pulmonar por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), la cual es de origen endotelial y recibe su nombre por la función que realiza. Cabe mencionar que, en tejidos como vasos sanguíneos, riñón, corazón y cerebro se puede sintetizar angiotensina II de forma local por medio de vías independientes de ECA como



vía de la quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G y por la vía de catepsina, tonina, y activador de plasminógeno (Santeliz, *et al.* 2008).

Una vez sintetizada la angiotensina II interactúa con sus receptores AT₁ o AT₂ de forma indistinta ya que posee la misma afinidad por ambos. Sin embargo, se sabe que la concentración de receptores AT₂ se eleva únicamente en estado embrionario, de esta manera su acción funcional dependerá del tipo de receptor que se encuentre mayormente expresado en el organismo. Ambos receptores pertenecen a la familia de receptores con siete dominios transmembranales y comparten cerca del 30% de su secuencia de aminoácidos. Además, existen dos receptores membranales para la angiotensina II: el receptor AT₃ y el AT₄ considerados como atípicos, ya que, tienen la capacidad de unir a la angiotensina II, angiotensina III y angiotensina IV (Pérez, Hiriart, Olivares & Robles, 2006).

Tabla 3. Características de los receptores AT₁ y AT₂ de la angiotensina II.

SITIO DE ACCIÓN	AT ₁	AT ₂
Arterias	<ul style="list-style-type: none"> - Vasoconstricción - Hipertrofia - Induce apoptosis -↑ Expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fomentando la angiogénesis remodelación vascular 	<ul style="list-style-type: none"> -Vasodilatación -Promueve la apoptosis del músculo liso vascular -Fomenta en forma indirecta la producción de ON por estimulación de la eNOS -Bloquea la acción de radicales libres -Disminuye la expresión de los receptores AT₁
Corazón	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Contractibilidad -↑Hipertrofia (proliferación de miocitos y colágena) -Induce apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> -Antihipertrofia -Disminuye la apoptosis de miocitos -Disminuye la expresión de los AT₁
Sistema Nervioso	<ul style="list-style-type: none"> -Cerebro: relacionado con la liberación de vasopresina y el control neurogénico de la PA. 	<ul style="list-style-type: none"> -Neuroprotección (apertura de los canales rectificadores retrasados de K⁺ y cierre de los canales de Ca⁺²)



	-↑Actividad simpática -↑Hormona antidiurética (Sed)	-Reparación nerviosa -Promueve la diferenciación celular
Endotelio	-↑Síntesis de radicales libres -Induce apoptosis -Disminuye síntesis de NO - ↑La expresión del inhibidor del plasminógeno (PAI-1, efecto procoagulante) -Activa la Cox-2 -↑Expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) formando la angiogénesis y remodelación vascular	-Fomenta en forma indirecta la producción de NO por estimulación de la eNOS -Regula la apoptosis -Bloquea la acción de radicales libres -Antiaterogénico -Promueve la diferenciación celular - Antiproliferativo -Reparación de tejido -Disminuye la expresión de los AT ₁
Riñón	-Retención de Na ⁺ -Inhibición de la síntesis de renina	-Vasodilatación aferente
Glándulas Suprarrenales	-Libera catecolaminas -Libera aldosterona	N/A
Otros	-Libera Ca ²⁺	-Inhibe la proliferación y crecimiento celular, regula la apoptosis, libera estrógenos y bradicinina.

Nota: Tabla modificada de *El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial*. Revista Mexicana de Cardiología, de Santeliz, G., Romano, L., González, A. & Hernández, H., 2008, p.21-29.

Los receptores atípicos AT₃ y AT₄ no han sido totalmente caracterizados, el AT₃ ha sido identificado únicamente en la línea celular de ratón Neuro-2A, posee alta afinidad por la angiotensina II, pero baja para angiotensina I. El receptor AT₄ ha sido identificado como una aminopeptidasa de membrana regulada por insulina (IRAP) con baja afinidad por la angiotensina II (Pérez, Hiriart, Olivares & Robles, 2006).

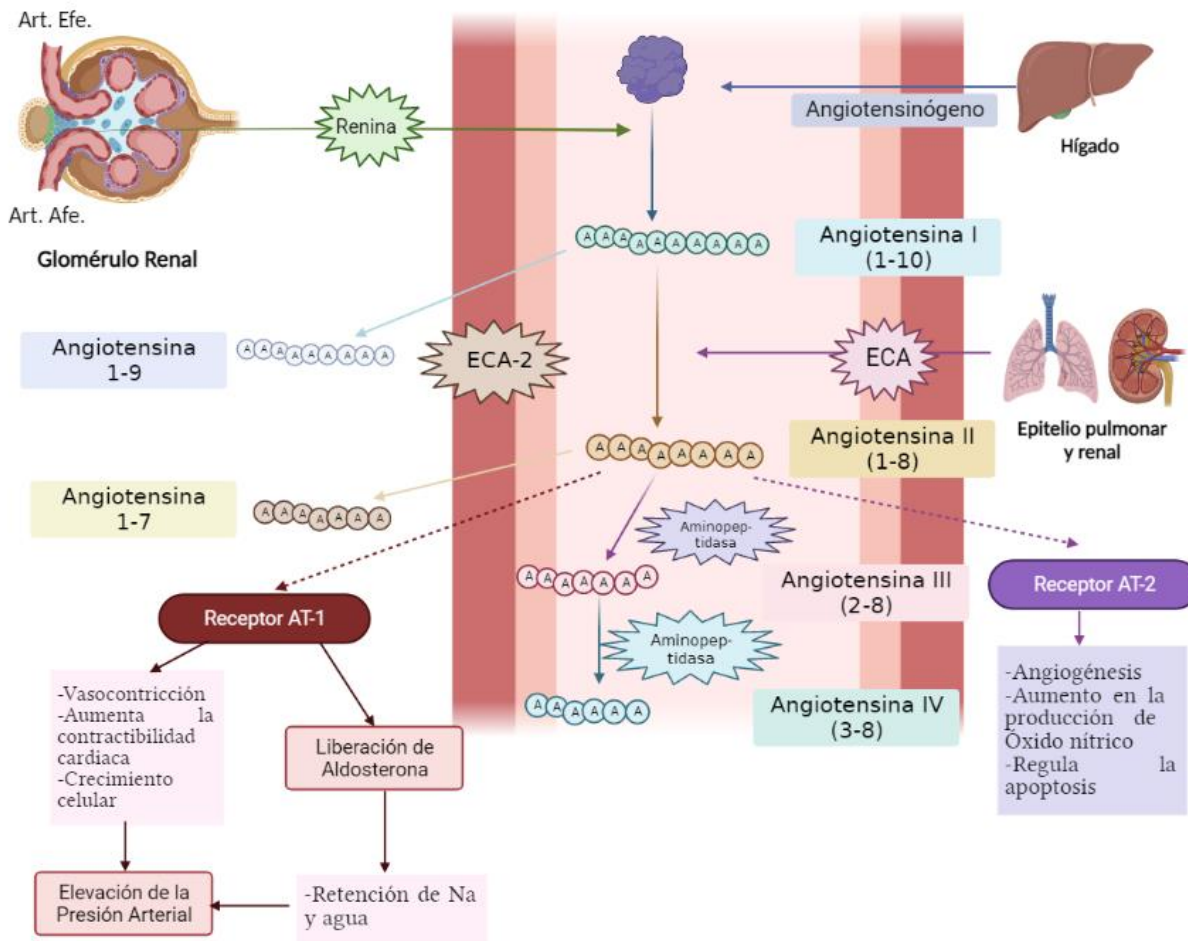


Figura 9. Integración del sistema renina angiotensina aldosterona.

Nota: El sistema Renina Angiotensina Aldosterona es una cascada proteolítica regida por un sistema de transducción de señales, tiene como propósito principal la elevación de la presión arterial. Sin embargo, conlleva más procesos secundarios dependiendo el receptor final al que se une a la angiotensina II, proteína clave para el funcionamiento de dicho sistema. Modificado de *El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial*, por H, Santeliz, 2008.



1.4.1.2.1 Función de la enzima convertidora de angiotensina

La ECA se considera estructuralmente como una metalopeptidasa de zinc y funcionalmente una ectoenzima unida a membrana que propicia la formación de angiotensina II. Existen tres isoformas principales de ECA: 1) ECA somática, 2) ECA testicular o germinal y 3) ECA plasmática soluble (Figura 10, 11 y 12). La ECA somática es la enzima principal para la producción de angiotensina II, se caracteriza por estar unida a la membrana celular, tiene una región hemodimérica extracelular que a su vez cuenta con dos dominios homólogos cada uno con un sitio catalítico activo. La ECA germinal se encuentra igualmente anclada a la membrana, sin embargo, cuenta únicamente con un sitio catalítico activo en la región extracelular y se presenta exclusivamente en las células germinales de los testículos. Por último, la ECA plasmática o soluble es similar a la ECA somática, pero carece de un dominio transmembrana en la porción intracelular (Santeliz, 2008).

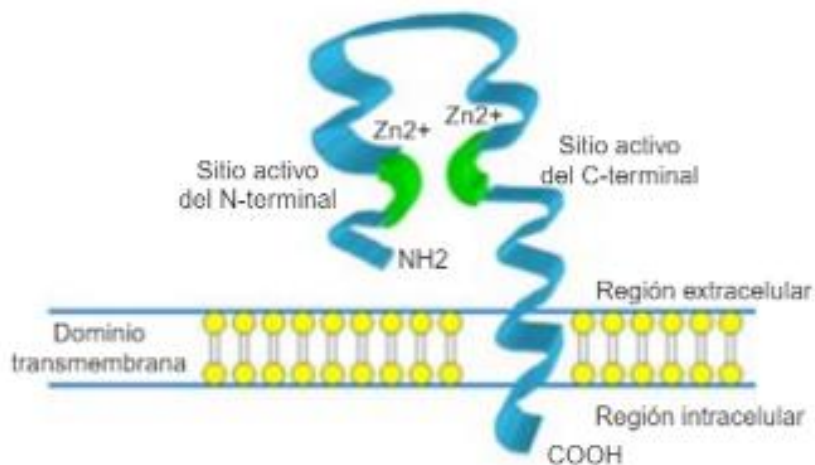


Figura 10. Enzima convertidora de angiotensina somática.

Nota: La ECA somática de 170 kDa cuenta con un dominio transmembrana y dos sitios catalíticamente activos con alta afinidad a angiotensina I. Tomado de *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial*, por H. Santeliz, 2008.

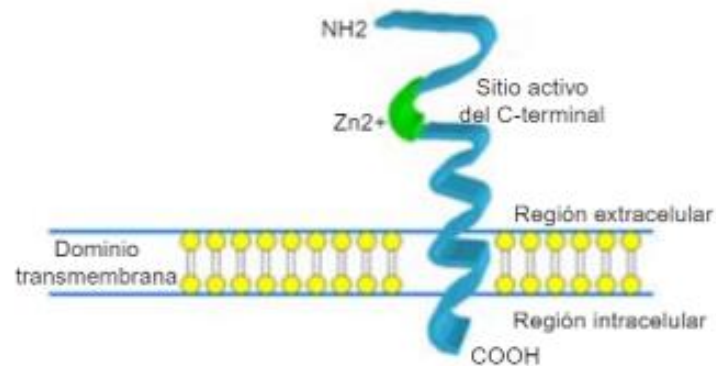


Figura 11. Enzima convertidora de angiotensina testicular o germinal.

Nota: La ECA testicular de 90 kDa cuenta con un dominio transmembrana y un único sitio catalíticamente activos con alta afinidad a angiotensina I, se sintetiza en la maduración de los espermatozoides. Tomado de *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial*, por H. Santeliz, 2008.

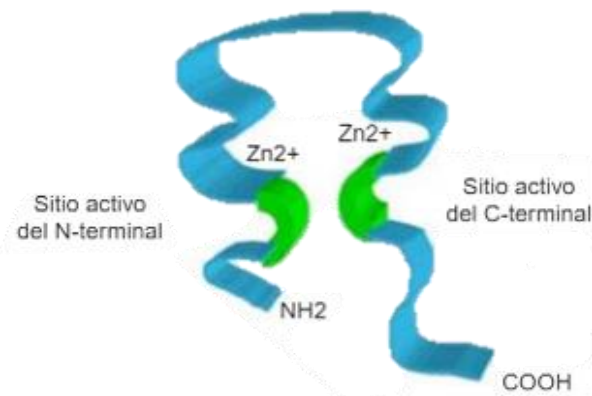


Figura 12. Enzima convertidora de angiotensina soluble o plasmática.

Nota: La ECA plasmática posee dos sitios catalíticamente activos con alta afinidad a angiotensina I, sin embargo, en comparación con los dos tipos de ECA anteriores no cuenta con dominio transmembrana debido a que se deriva de la segmentación proteolítica de la ECA somática en la región C terminal. Tomado de *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial*, por H. Santeliz, 2008.



La ECA tiene la capacidad de inactivar a la bradicinina la cual es un péptido activo formado por nueve aminoácidos, causa la vasodilatación del endotelio por medio de la secreción de prostaciclina, NO y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, provoca la contracción del músculo liso no vascular, es decir, de aquellos órganos viscerales huecos como el hígado, el páncreas y los intestinos, provoca aumento de la permeabilidad vascular y de esta forma promueve la disminución de la presión arterial, este péptido de forma similar a la histamina es secretada a las vénulas y no a las arterias.

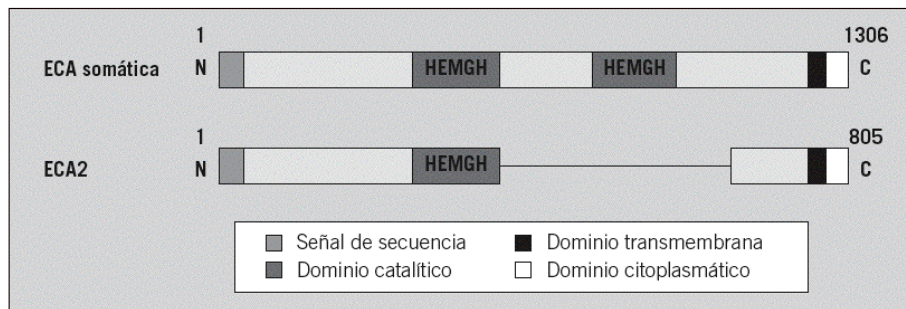


Figura 13. Dominios de la enzima convertidora de angiotensina somática y su homólogo ECA-2.

Nota: La ECA somática y la ECA-2 son proteínas integrales tipo 1 con un péptido señal, un dominio transmembrana, proteína de unión al zinc –HEMGH– que en el caso de la ECA somática se repite dos veces. La ECA somática está integrada por 1306 aminoácidos, mientras que la ECA-2 por 805 aminoácidos. Tomado de *Enzima convertidora de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina*, por M. Soler, 2008.

La ECA-2 es un homólogo de la ECA que posee actividad enzimática, dicha enzima está constituida por un dominio catalítico aminoterminal y un dominio carboxiterminal (figura 13). El gen de la ECA-2 que cuenta con la información para su codificación es el responsable de sintetizar 805 aminoácidos. Su principal función es convertir a la angiotensina II en angiotensina 1-7 reconocido por ser un potente vasodilatador que aumenta la actividad de las bradicininas, NO y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, por tanto, se considera un regulador de la remodelación vascular;



y, a partir de la angiotensina I sintetiza a la angiotensina 1-9. Se expresa principalmente en órganos como el hígado, testículos SNC, placenta, riñón y corazón debido a sus valores elevados en estos dos últimos se piensa que juega un rol importante en la regulación cardiovascular y renal (Soler 2008).

1.5 Función del sistema cardiovascular

El principal sistema encargado de mantener la homeostasis de presión y la velocidad del flujo sanguíneo es el sistema cardiovascular, el cual consta de tres componentes interrelacionados: el corazón, la sangre y los vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos simulan tubos por los cuales circula la sangre que es impulsada por una bomba, en este caso, el corazón. La presión generada por el corazón expulsa continuamente la sangre a través de todo el aparato cardiovascular con la fuerza necesaria para que esta llegue a todos los tejidos del organismo (Silverthorn, 2019).

1.5.1 Anatomía del corazón

El corazón es un órgano hueco formado principalmente por músculo, situado del lado izquierdo de la cavidad torácica, consta de dos partes: una porción superior amplia conocida como “base” y una región inferior llamada “vértice”. La pared del corazón está compuesta por tres capas: una capa externa o epicardio, una capa media o miocardio y la capa interna o endocardio (Figura 14). Cabe mencionar que la mayor parte del músculo cardíaco es músculo estriado típico. Se encuentra protegido por una capa membranosa denominada “pericardio”, esta a su vez constituida por una capa parietal externa y una capa visceral interna, entre ambas se forma un espacio mejor conocido como cavidad pericárdica en el cual se encuentra líquido lubricante. La capa parietal se encuentra rodeada por una cubierta dura de tejido conectivo que mantiene el corazón



en su lugar y la capa visceral o epicardio se encuentra adherida al corazón (Derrickson, 2018).

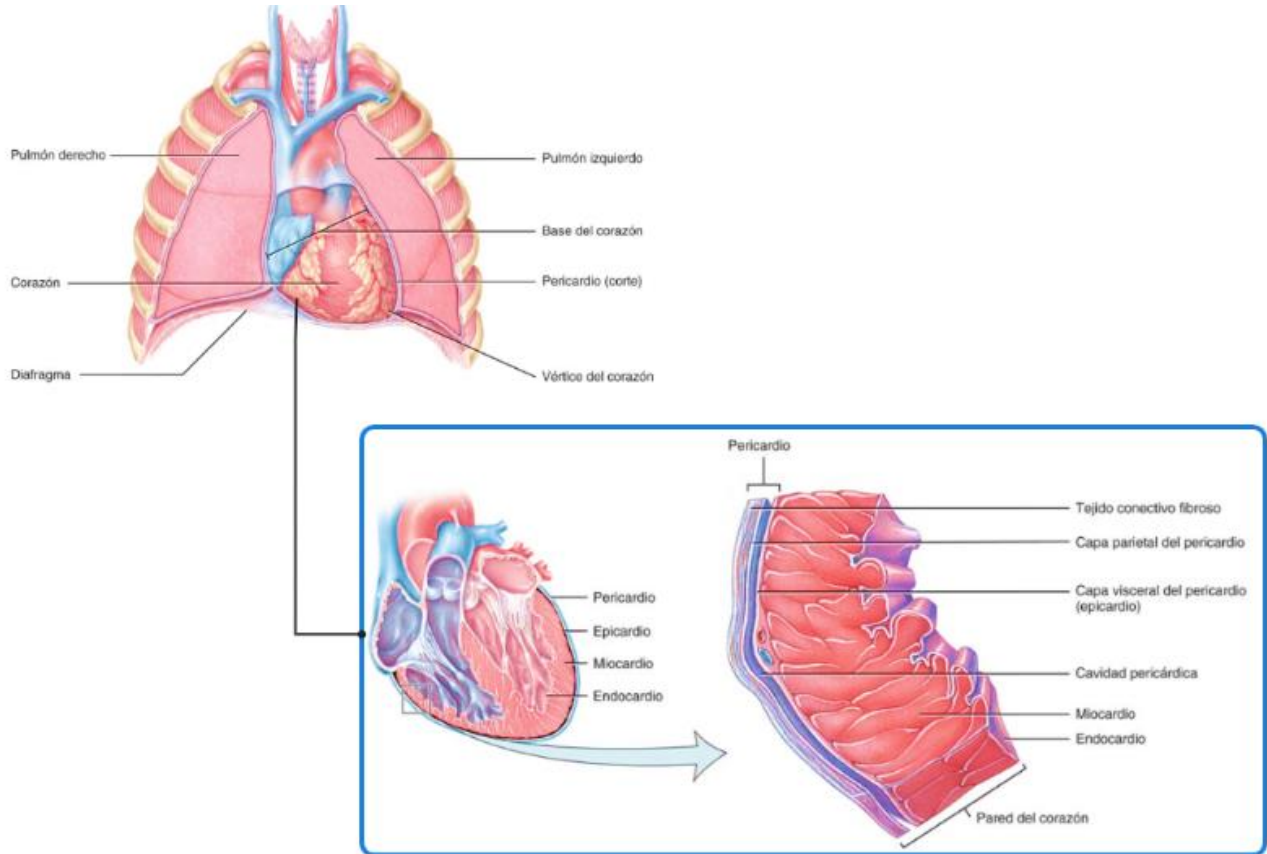


Figura 14. Anatomía del corazón.

Nota: La pared del corazón está compuesta por tres capas: el epicardio que consiste en epitelio y tejido conectivo; el miocardio formado por músculo cardíaco responsable de la contracción; y, el endocardio que es una capa de epitelio que reviste las cámaras y válvulas del corazón. Modificado de *Aparato cardiovascular: el corazón*. Fisiología humana, de Derrickson, B., 2018, p-488.

Estructuralmente, el corazón se encuentra dividido por cuatro cámaras: dos aurículas superiores y dos ventrículos inferiores. Como sabemos su principal función es bombear sangre, si lo dividimos de esta forma en dos partes, una izquierda y una



derecha, encontraremos que cada lado está formado por una aurícula y un ventrículo. Ambas partes se encuentran divididas por un tabique denominado “septum”, el cual evita que se mezcle la sangre entre ellas. La parte derecha es la encargada de la circulación pulmonar, lleva el flujo sanguíneo hacia los alvéolos de los pulmones y de regreso (Figura 15). En cambio, el lado izquierdo permite la circulación sistémica se encarga de llevar sangre a todos los órganos y la lleva de vuelta al corazón (Derrickson, 2018).

1.5.2 Flujo sanguíneo a través del cuerpo

Las cámaras que constituyen al corazón cuentan con grandes vasos (Derrickson, 2018):

- La aurícula derecha recibe sangre desoxigenada a través de vena cava superior y vena cava inferior que transportan sangre de diferentes partes del cuerpo por encima y por debajo del corazón, respectivamente.
- La aurícula derecha bombea la sangre desoxigenada hacia el ventrículo derecho el cual a su vez envía la sangre hacia el tronco pulmonar. Posteriormente este la envía hacia los pulmones a través de arterias pulmonares. Dentro de los alvéolos la sangre se llena de oxígeno y desprende dióxido de carbono que será exhalado al exterior.
- La sangre oxigenada regresa por la aurícula izquierda a través de venas pulmonares.
- La aurícula izquierda bombea la sangre hacia el ventrículo izquierdo y este la envía hacia una gran arteria llamada aorta. La aorta envía la sangre hacia todo el cuerpo a través de arterias que van reduciendo su tamaño a medida que avanzan a lo largo del cuerpo.

Para que pueda llevarse a cabo el paso del flujo sanguíneo desde el corazón a los pulmones o hacia todo el cuerpo y la sangre no regrese hacia ventrículos o aurículas, existen cuatro válvulas: dos válvulas auriculoventriculares y dos válvulas semilunares, constituidas principalmente por tejido conectivo y endocardio que se abren o cierra en



función de la contracción o relajación del corazón, lo anterior es posible gracias a la acción de cuerdas tendinosas que se encargan de conectar las cápsides u hojas que conforman a las válvulas (Derrickson, 2018).

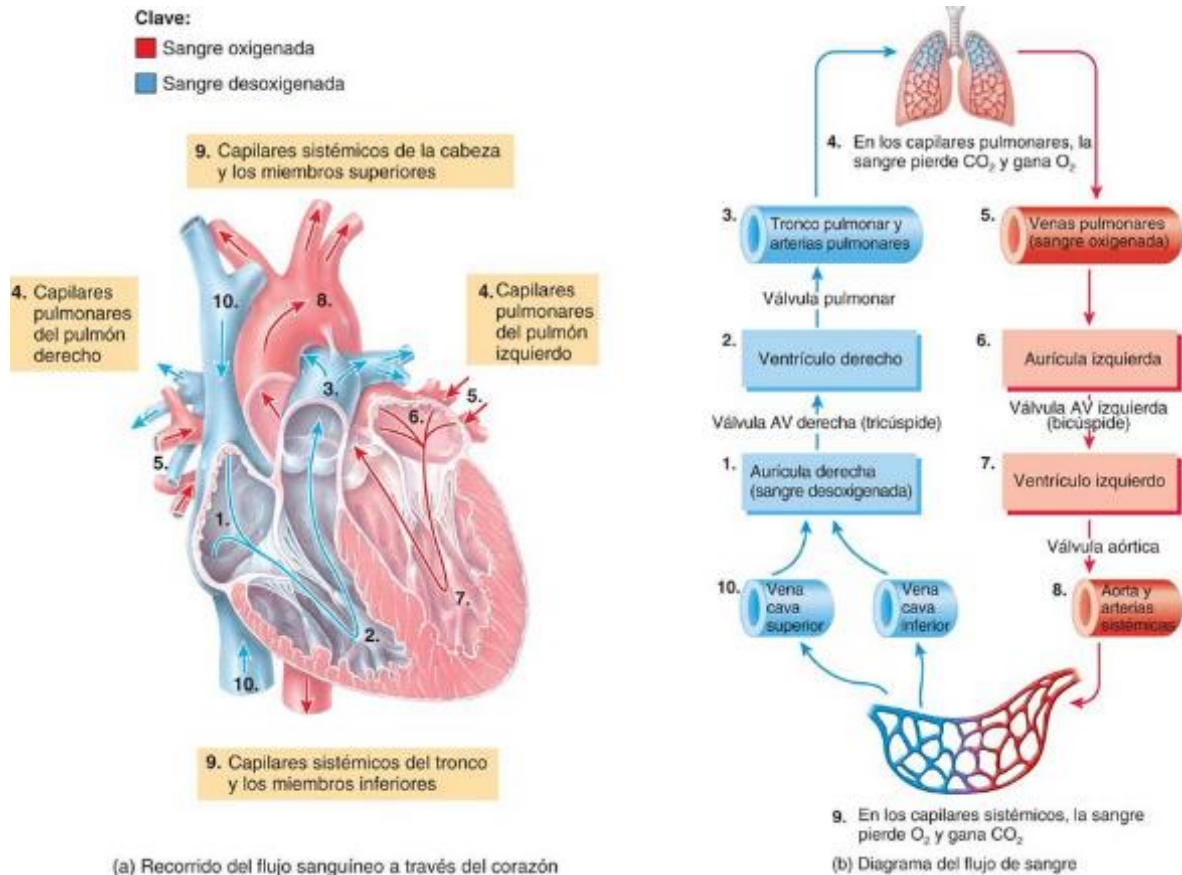


Figura 15. Flujo sanguíneo a través del cuerpo.

Nota: a) El recorrido del flujo de sangre a través del corazón divide a este imaginariamente en dos: el **lado derecho** del corazón se encarga de bombear sangre desoxigenada hacia circulación pulmonar donde al llegar a los alveolos el CO_2 será exhalado hacia el ambiente y será sustituido por O_2 ; el **lado izquierdo** recibe sangre oxigenada desde la circulación pulmonar y es bombeada hacia circulación sistémica para transportarla a cada rincón del cuerpo. b) Esquema del recorrido del flujo de sangre oxigenada una vez que sale del corazón y pasa a circulación sistémica donde se convierte en sangre desoxigenada, esta es redirigida a arterias y capilares pulmonares donde se vuelve a convertir en sangre oxigenada y es dirigida hacia el



corazón para comenzar de nueva cuenta este ciclo. Tomada de *Aparato cardiovascular: el corazón*. Fisiología humana, de Derrickson, B., 2018, p-493.

Las válvulas auriculoventriculares, como su nombre lo indica, se encuentran entre aurículas y ventrículos. Del lado derecho se encuentra la válvula derecha o válvula tricúspide debido a que se compone de tres segmentos u hojas. Por el contrario, del lado izquierdo se localiza la válvula izquierda, bicúspide constituida por únicamente dos segmentos u hojas o válvula mitral por su semejanza a sombreros que portan los obispos (Derrickson, 2018).

1.5.3 La sangre y su función

La sangre es tejido conectivo cuyas funciones son el transporte de oxígeno captado por los pulmones, nutrientes y agua provenientes del intestino y desechos para su eliminación; regulación de pH con ayuda de amortiguadores corporales, regulación de la temperatura corporal y presión osmótica; finalmente, se encarga de proteger nuestro cuerpo de diversas enfermedades e infecciones con ayuda de glóbulos blancos y fagocitosis, anticuerpos, interferones y el sistema complemento (Tortora, 2013).

La sangre constituye el 8% de nuestra masa corporal y su volumen depende del sexo del organismo, un hombre adulto de talla promedio tiene un volumen sanguíneo entre 5 y 6 litros en comparación con una mujer adulta de talla promedio la cual posee entre 4 y 5 litros. Esta viaja por nuestro cuerpo con cierta presión por acción del bombeo del corazón, así como por el tamaño y resistencia de las arterias que la transportan. La velocidad del flujo sanguíneo en diversos tejidos se controla principalmente en respuesta a su necesidad de nutrientes, este transporte de sangre se realiza a través de vasos sanguíneos que forman una red de conductos para desplazar la sangre desde el corazón hacia los tejidos y de los tejidos al corazón. De la misma forma se realiza el transporte de desechos y hormonas manteniendo el equilibrio de los líquidos tisulares del organismo y las óptimas condiciones de las células (Guyton, 2016).



Por lo tanto, este tejido tan importante cumple tres funciones principales (Derrickson, 2018):

1. Transporte: Acarreo de oxígeno desde los pulmones a cada una de las células que componen el cuerpo humano y dióxido de carbono desde las células hacia los pulmones para su posterior eliminación por la exhalación. Arrastre de nutrientes desde el aparato digestivo y hormonas desde las glándulas endocrinas hacia células blanco u objetivo. Conducción de urea, creatinina y ácido úrico hacia riñones para ser eliminados por orina.
2. Regulación: Colabora con el mantenimiento de la homeostasis de líquidos dentro del cuerpo, regula el pH por medio de amortiguadores o buffers. Ayuda a regular la temperatura corporal gracias a la absorción de calor y enfriamiento del agua en el plasma.
3. Protección: Los componentes de la sangre como leucocitos protegen contra diferentes enfermedades fagocitando sustancias extrañas, asimismo proteínas plasmáticas contribuyen a proteger al organismo, tales como interferones, complemento y anticuerpos.

La composición sanguínea se divide en dos partes principales: la parte líquida denominada plasma y la parte sólida constituida por células y fragmentos celulares.

1.5.3.1 Parte líquida de la sangre: plasma

El plasma es una matriz líquida de la sangre con coloración amarilla en la cual están inmersos los cuerpos celulares (Figura 16). Se encuentra estructurado por agua principalmente en un 92%, 7% de proteínas plasmáticas y 1 % de diferentes solutos no proteicos. Las albuminas son proteínas de transporte para varias hormonas y ácidos grasos (60%); las globulinas alfa y beta transportan hierro, lípidos y vitaminas liposolubles, las gammaglobulinas, inmunoglobulinas o anticuerpos son proteínas que reconocen sustancias extrañas y las inactivan (35%); y, el fibrinógeno participante de la



cascada de coagulación (4%), representan a las proteínas plasmáticas sintetizadas por el hígado dentro de las células hepáticas o hepatocitos (Silverthorn,2019).

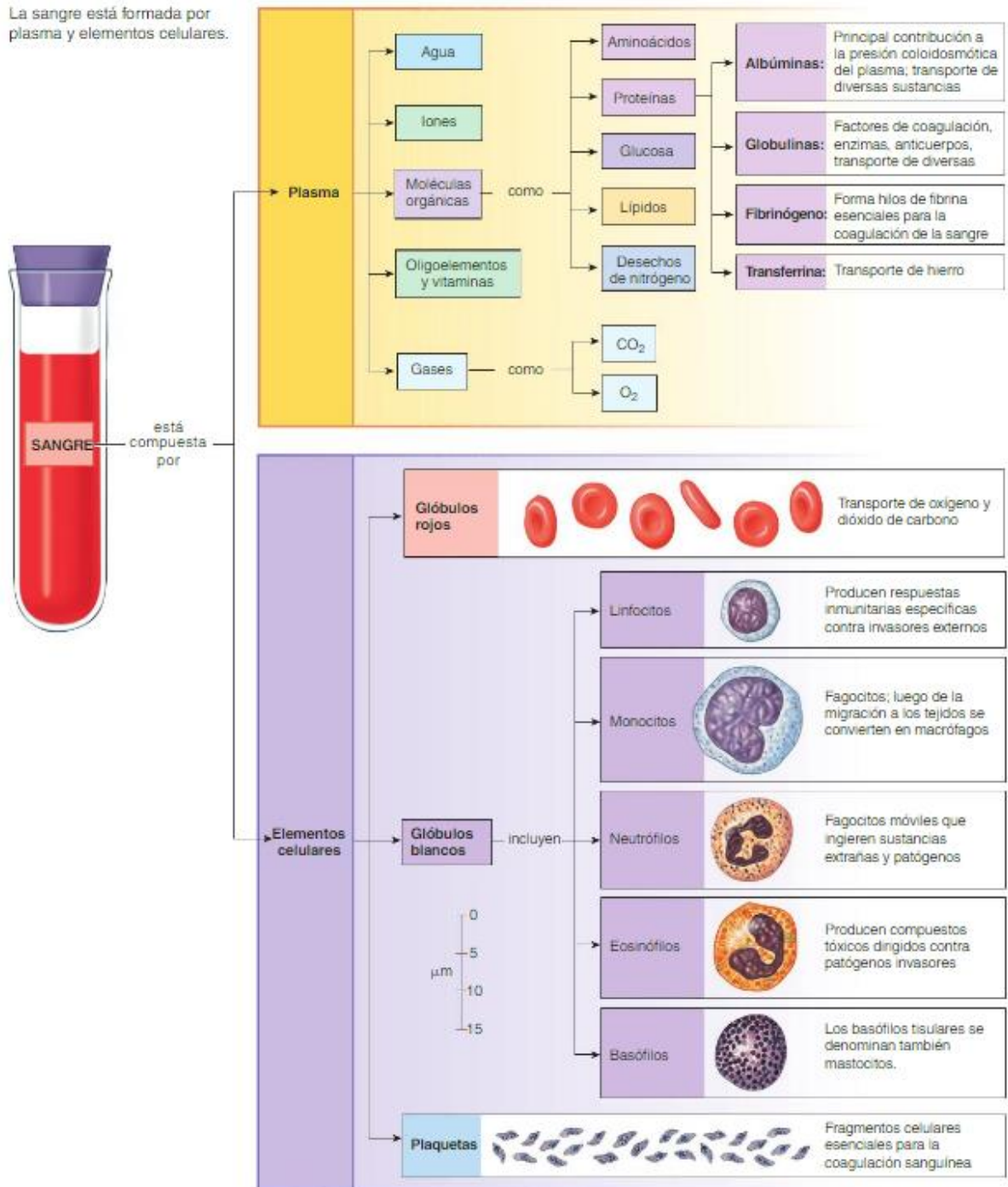


Figura 16. Composición sanguínea.



Nota: La sangre es considerada como tejido conectivo constituida por una matriz líquida o plasma en un 55% y 45% restante corresponde a elementos extracelulares, de los cuales cerca del 99% son eritrocitos y 1% son leucocitos y plaquetas. Tomada de *La sangre*. Fisiología humana, de Silverthorn 2019, p-512.

Por último, aminoácidos, glucosa, lípidos, desechos nitrogenados, iones Na^+ , K^+ , Cl^- , H^+ y HCO_3^- , oligoelementos, vitaminas, oxígeno y dióxido de carbono disueltos en el plasma son algunos de los solutos no proteicos que conforman el plasma (Silverthorn,2019).

1.5.3.2 Parte sólida de la sangre: células o elementos formes

Los elementos formes que constituyen a la sangre son los glóbulos rojos o eritrocitos, glóbulos blancos o leucocitos y las plaquetas o trombocito (Figura 16). Los eritrocitos son los encargados de transportar oxígeno proveniente de los pulmones hacia cada parte del cuerpo y de forma inversa lleva dióxido de carbono hacia los pulmones para que pueda ser exhalado al ambiente. Los leucocitos tienen una importancia inmunitaria al evitar la invasión de antígenos o cuerpos extraños, existen diferentes tipos y se pueden agrupar según sus características morfológicas y funcionales; neutrófilos, monocitos y macrófagos corresponden a los fagocitos, los linfocitos son inmunocitos y basófilos, eosinófilos y neutrófilos se conocen como granulocitos. Asimismo, las plaquetas son las encargadas de llevar a cabo el proceso de coagulación de la sangre (Derrickson,2018).

1.5.4 Tipos de vasos sanguíneos

En nuestro organismo tenemos diferentes tipos de vasos sanguíneos que se logran distinguir por la función que desempeñan, su conformación histológica y la dirección hacia donde circula la sangre mediante ellos. La circulación sanguínea comienza en las grandes arterias elásticas que se generan en el corazón, a medida que recorren nuestro cuerpo para llegar a los diferentes órganos y tejidos se segmentan en



arterias de mediano calibre, estas a su vez se dividen en arterias de menor calibre denominadas arteriolas. Las arteriolas se ramifican al entrar a los diferentes tejidos y dan origen a los capilares, vasos sanguíneos que poseen el menor calibre. Posteriormente, dentro de los mismos tejidos los capilares se unen en grupos dando paso a las vénulas que son vasos mediante los cuales retorna la sangre hacia el corazón, diversas vénulas se unen para formar vasos de mayor calibre llamados venas directamente conectadas con el corazón (Tortora, 2013).

1.5.4.1 Constitución histológica de los vasos sanguíneos

Los distintos vasos sanguíneos están constituidos estructuralmente por tres principales capas o túnicas, la primera de ellas comenzando desde la luz del vaso sanguíneo hacia el exterior es la capa interna o íntima que se encuentra en contacto directo con la sangre, está constituida por endotelio o células planas secretoras de sustancias químicas que modifican el estado de contracción del vaso, una membrana basal que proporciona sostén al tejido endotelial y por último, una capa de fibras elásticas. La segunda capa es la capa media formada por tejido muscular y tejido conjuntivo, esta es la capa más diversa entre los distintos tipos de vasos, ya que, es más grande en las arterias debido a que la sangre viaja con más fuerza para lograr llegar a cada rincón de nuestro cuerpo (Tortora, 2013).

Por el contrario, la capa media es más delgada en venas debido a que la sangre va de regreso al corazón y no necesita tanta fuerza, sin embargo, las venas cuentan con válvulas en la capa interna para garantizar que la sangre no retroceda y llegue adecuadamente al corazón. El tejido muscular de la túnica media es el responsable de la regulación de la presión arterial provocando que los vasos se contraigan o retraigan en función de aumento o disminución de la tensión arterial. En tercer lugar, se encuentra la túnica externa, formada por fibras elásticas y fibras colágenas cuya función es anclar los vasos al tejido circundante (Tortora, 2013).

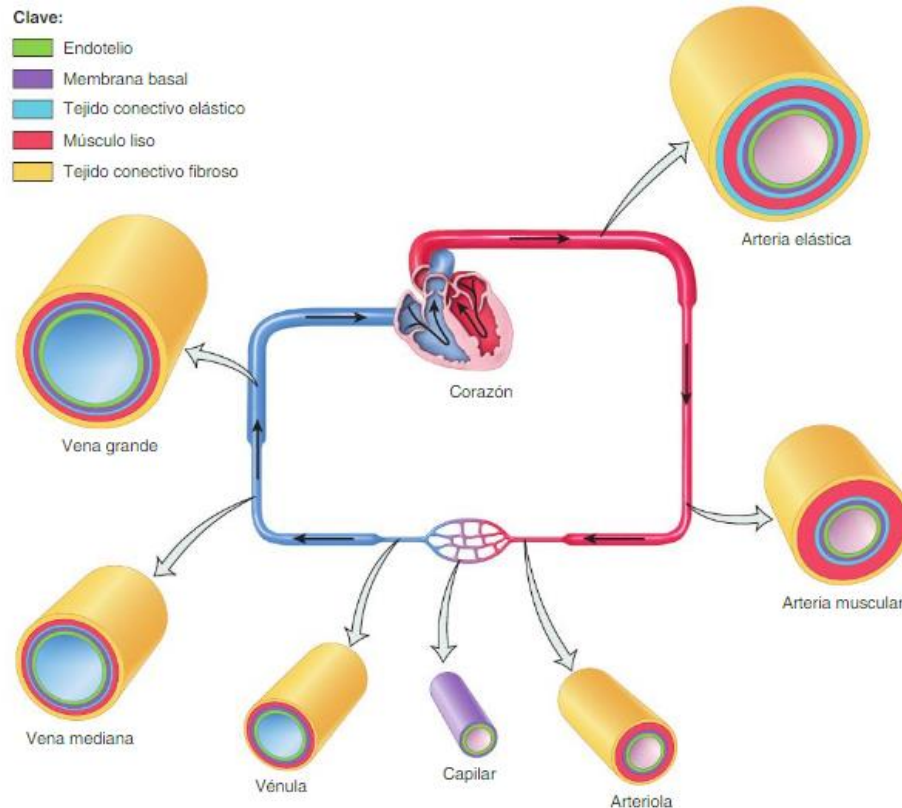


Figura 17. Disposición de los diferentes vasos sanguíneos a lo largo del cuerpo.

Nota: Los diversos tipos de vasos sanguíneos en conjunto constituyen el sistema vascular, estos se encuentran conectados en un circuito cerrado donde fluye la sangre desde el corazón hasta los diferentes órganos y posteriormente la llevan de regreso. El circuito que forman comienza con arterias y venas de mayor calibre y se unen en los vasos de menor tamaño, los capilares. Tomado de *Aparato cardiovascular: vasos sanguíneos y hemodinámica*, por Derrickson, B., 2018, p-525.

1.5.5 Endotelio y la resistencia de los vasos sanguíneos

El endotelio se ha convertido en una pieza importante en la HTA tras observar en pacientes hipertensos alteraciones como la pérdida de la función endotelial, aumento de la resistencia vascular periférica y rigidez arterial. Se han realizado diferentes investigaciones en las últimas dos décadas donde se demuestra que la disfunción



endotelial puede producir HTA y que a su vez la HTA puede ocasionar daño endotelial (Cobos,2014).

Recordemos que el endotelio es una fina capa de millones de células planas de origen mesodérmico, como se observa en la Figura 18, es la capa interna de los vasos sanguíneos y del sistema linfático que se encuentra en contacto directo con la sangre y la linfa. Actualmente se sabe que el cuerpo humano posee alrededor de 10 trillones de células endoteliales que en conjunto tienen un peso aproximado de 1 kilogramo, estas generalmente son delgadas y ligeramente alargadas pero su morfología puede variar a lo largo de la red vascular, al igual que su estructura, dependiendo el lecho vascular donde se ubique puede ser continuo, fenestrado o discontinuo (Carvajal, 2017).

El endotelio posee importantes funciones que permiten mantener la homeostasis vascular (Fernández, 2009):

1. Tiene la capacidad de regular el tono vascular, la presión y el flujo sanguíneo local mediante la producción de sustancias vasoactivas ya sean vasodilatadoras o vasoconstrictoras;
2. Es productor de factores que regulan el proceso de coagulación, es decir, a nivel plaquetario, cascada de coagulación y fibrinólisis;
3. Es responsable de la secreción de citocinas y moléculas que regulan la función inflamatoria vascular.

El endotelio es considerado un órgano vital endocrino y paracrino, debido a que detecta cambios de presión, modificación de resistencias periféricas y alteraciones hormonales, en respuesta sintetiza y libera sustancias biológicamente activas (Tabla 4). La acción de dichas sustancias aumenta o disminuye el calibre de los vasos sanguíneos y por ende modifica la resistencia periférica, lo cual va a propiciar un cambio en la presión arterial dependiendo del tipo de molécula que se segregue (Manfredi, 2012).

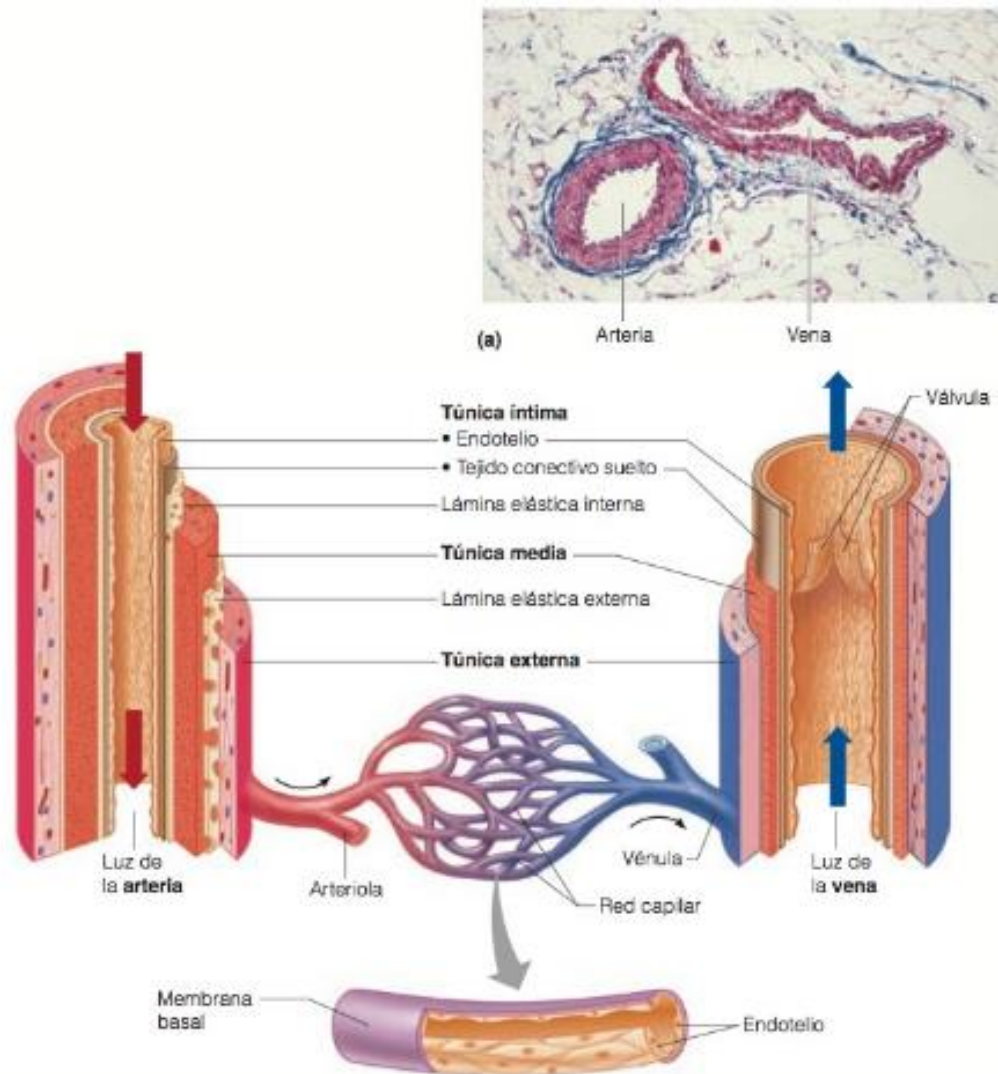


Figura 18. Conformación de los vasos sanguíneos.

Nota: a) Microfotografía de arteria muscular y vena transversal con un aumento de 30x. b) Esquema de las tres capas que conforman arterias, venas y capilares. Tomado de *El sistema cardiovascular*, por Marieb, E., 2008, p-375.



Tabla 4. Sustancias biológicamente activas producidas por el endotelio.

Tipo	Sustancias
Vasodilatadores	<ul style="list-style-type: none">• Adrenalina• Cininas• Óxido nítrico (NO)• Factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE)• Prostaciclina (PGI₂)• Péptido natriurético C (PN-C)
Vasoconstrictores	<ul style="list-style-type: none">• Angiotensina II (All)• Endotelina I (ET-1)• Tromboxano A₂ (TxA₂)• Endoperóxido (PGH₂)
Coagulación	<ul style="list-style-type: none">• Factor V• Heparán sulfato• Proteína C y S• Trombomodulina• Factor tisular• Factor de Von Willebrand
Fibrinólisis	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidor del activador del plasminógeno• Activador tisular del plasminógeno• Uroquinasa
Factores de crecimiento	<ul style="list-style-type: none">• Factor básico de crecimiento de fibroblastos• Factor de crecimiento similar a insulina• Factor de crecimiento transformante
Mediadores inmunológicos e inflamatorios (Citoquinas)	<ul style="list-style-type: none">• Interleucinas• Proteína quimioatrayente de monocitos I• Factor de necrosis tumoral-α



Moléculas de adhesión	<ul style="list-style-type: none">• Moléculas de adhesión intercelular• Moléculas de adhesión célula endotelial-plaqueta• Selectinas• Moléculas de adhesión de células vasculares
Especies reactivas de oxígeno	<ul style="list-style-type: none">• Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)• Superóxido (O₂⁻)
Especies reactivas de nitrógeno	<ul style="list-style-type: none">• Nitrito (NO₂⁻)• Dióxido de nitrógeno (NO₂)• Peroxinitrito (ONOO⁻)• Cloruro de nitrilo (NO₂Cl)

Nota: Tabla modificada de *Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment*. World J Cardiol. Bo J., 2015.

1.6 Mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación

El endotelio para regular el tono vascular, la presión y el flujo sanguíneo realiza dos procesos conocidos como “vasoconstricción” y “vasodilatación”, en los cuales están implicadas las sustancias biológicamente activas que él mismo sintetiza. La vasoconstricción se caracteriza por la disminución de la luz de los vasos sanguíneos debido a la contracción de las células del músculo liso dependiendo de la fosforilación de la cadena liviana de miosina y su posterior interacción con los filamentos de actina, para que exista contracción la quinasa de la cadena liviana de miosina debe estar en presencia de Ca⁺² y calmodulina. La vasoconstricción puede realizarse por dos vías, dependiente o independiente de calcio (Beñaldo, *et al.*, 2017).

Por el contrario, la vasodilatación consiste en el aumento del radio de la luz de los vasos sanguíneos. Dicho proceso, al contrario de la vasoconstricción es resultado



de la remoción de estímulos contráctiles, disminución de la concentración de Ca^{+2} intracelular y el aumento de la actividad de la fosfatasa de la cadena liviana de miosina (Beñaldo, *et al.*, 2017).

1.6.1 Vasoconstricción dependiente de calcio

La vasoconstricción consta principalmente en la fosforilación de la cadena liviana de miosina o cadenas ligeras reguladoras (rMLC, “regulatory myosin light chain”) para la posterior activación por la actina de la ATPasa de la cadena pesada de miosina y, de esta forma, producir la contracción. El grado de contracción del músculo liso se encuentra determinado por la actividad de dos enzimas cuya actividad se contraponen: la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK, “myosin light chain kinase”) que se encarga de fosforilar a la miosina y, de igual forma, depende de la actividad de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (MLCP, “myosin light chain phosphatase”) que se encarga de la desfosforilación de dichas cadenas (Mas, 2010).

La activación de la MLCK recae en el complejo formado por una proteína citosólica llamada “calmodulina” y 3 o 4 átomos de calcio ligados (Ca-Calm) cuando su concentración es superior al nivel basal, dicho complejo va a ocasionar un cambio conformacional en MLCK que va a permitir la fosforilación de la rMLC (Mas, 2010).

La primera vía dependiente de calcio comienza con la activación de los receptores de agonistas pro-vasoconstrictores tales como el neurotransmisor simpático noradrenalina (NA), péptidos como ET1 y angiotensina II o prostanoideos igualmente producidos en el endotelio. Los pro-vasoconstrictores se unen a receptores específicos situados en la membrana de las células musculares lisas (M3, en el caso de NA), activan proteínas G y fosfolipasas c (PLC), para formar fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) a partir del cual se produce fosfatidil inositol trifosfato (IP_3), mensajero intracelular que provoca el aumento de la liberación de Ca^{+2} , y diacilglicerol (DAG). El aumento en la producción de IP_3 , permitirá que se una a su receptor, presente en canales de calcio en



el retículo sarcoplásmico, liberándose hacia el compartimiento intracelular. El aumento de calcio es detectado por calmodulina, formando el complejo Ca-calmodulina. Este complejo actúa activando la cinasa de la cadena liviana de la miosina MLCK, fosforilándola y generando la interacción de miosina y actina, produciendo finalmente la vasoconstricción (Beñaldo, *et al.*, 2017).

La segunda vía comienza a partir del aumento de calcio intracelular el cual participa en la activación de enzimas quinasas, a través de proteína quinasa C, que fosforilan enzimas fosforiladoras como la proteína inhibidora de la miosina fosfatasa CPI-17 (también conocida como subunidad reguladora 14 de la proteína fosfatasa), que a su vez también puede ser fosforilada por ROCK, (quinasa de RhoA) amplificando y prolongando la señalización. CPI-17 fosforila a la fosfatasa de la cadena liviana de la miosina (MLCP), inhibiendo su efecto fosfatasa y generando vasoconstricción (Mas, 2010).

El aumento de calcio intracelular, como forma complementaria, puede elevarse debido a canales de calcio dependientes de voltaje (VDCCs) tipo L y T, los cuales presentan una estructura oligomérica constituida por 4 subunidades ($\alpha 1$, $\beta 1$, $\alpha 2$ - δ , γ) que cumplen una función diferente ya sea formar el poro para el paso del ion o como sensores de voltaje. La entrada de este por los canales depende de cambios en el potencial de membrana provocado por despolarización de esta (Beñaldo, *et al.*, 2017).

1.6.2 Vasoconstricción independiente de calcio

La vasoconstricción independiente de calcio consiste en proteínas G que activan enzimas RhoA-GTP aspas e inducen la activación de las enzimas ROCK las cuales participan en la fosforilación de distintas proteínas reguladoras de la vasoconstricción como CPI-17, proteína inhibitoria endógena de la fosfatasa de la miosina, inhibe a MYPT1 que es la unidad catalítica de la misma fosfatasa, afectando su unidad



reguladora y por ende evita la desfosforilación de MLC, manteniendo la vasoconstricción (Beñaldo, *et al.*, 2017).

Todas las vías antes mencionadas se ilustran en la figura 19.

1.6.3 Vasodilatación

El NO es una molécula gaseosa cuya vida media es de 4 a 8 segundos, es sintetizado a partir de L-arginina por acción de enzimas de la familia óxido nítrico sintasas (NOS) que presentan tres isoformas: NOS neuronal, NOS inducible y NOS endotelial. La NOS endotelial (eNOS) es la enzima constitutiva responsable de la producción de NO y es dependiente del calcio, consta de dos monómeros idénticos cada uno constituido por un dominio C-terminal reductasa con sitios de unión para NADPH, FMN y FAD; y un dominio N-terminal oxidasa con sitios de ligación para Hierro, tetrahidrobiopterina (BH₄) y para L-Arginina. La eNOS cataliza la oxidación de L-arginina a L-citrulina hidroxilando a L-Arginina en N-hidroxi-L-arginina, seguido de la oxidación de NADPH dando lugar a L-citrulina y NO. Cofactores como la BH₄, hierro y L-Arginina son indispensables para evitar eNOS disfuncional. (Goncalves, *et al.*, 2009).

Una vez sintetizado el NO difunde hacia las células musculares lisas de la capa subyacente donde estimula a la Guanilato Ciclasa soluble (sGC) catalizando la producción de Guanosin Monofosfato Cíclico (GMPc) que es el segundo mensajero involucrado en la vía vasodilatadora. GMPc activa a la Proteína Quinasa 1 (PKG-1) la cual va a promover la fosforilación y por tanto la inactivación de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina (MLCP), esto ocasionará que las fibras de actina no se unan con la cadena ligera de la miosina y por ende no exista contracción (Beñaldo, *et al.*, 2017).

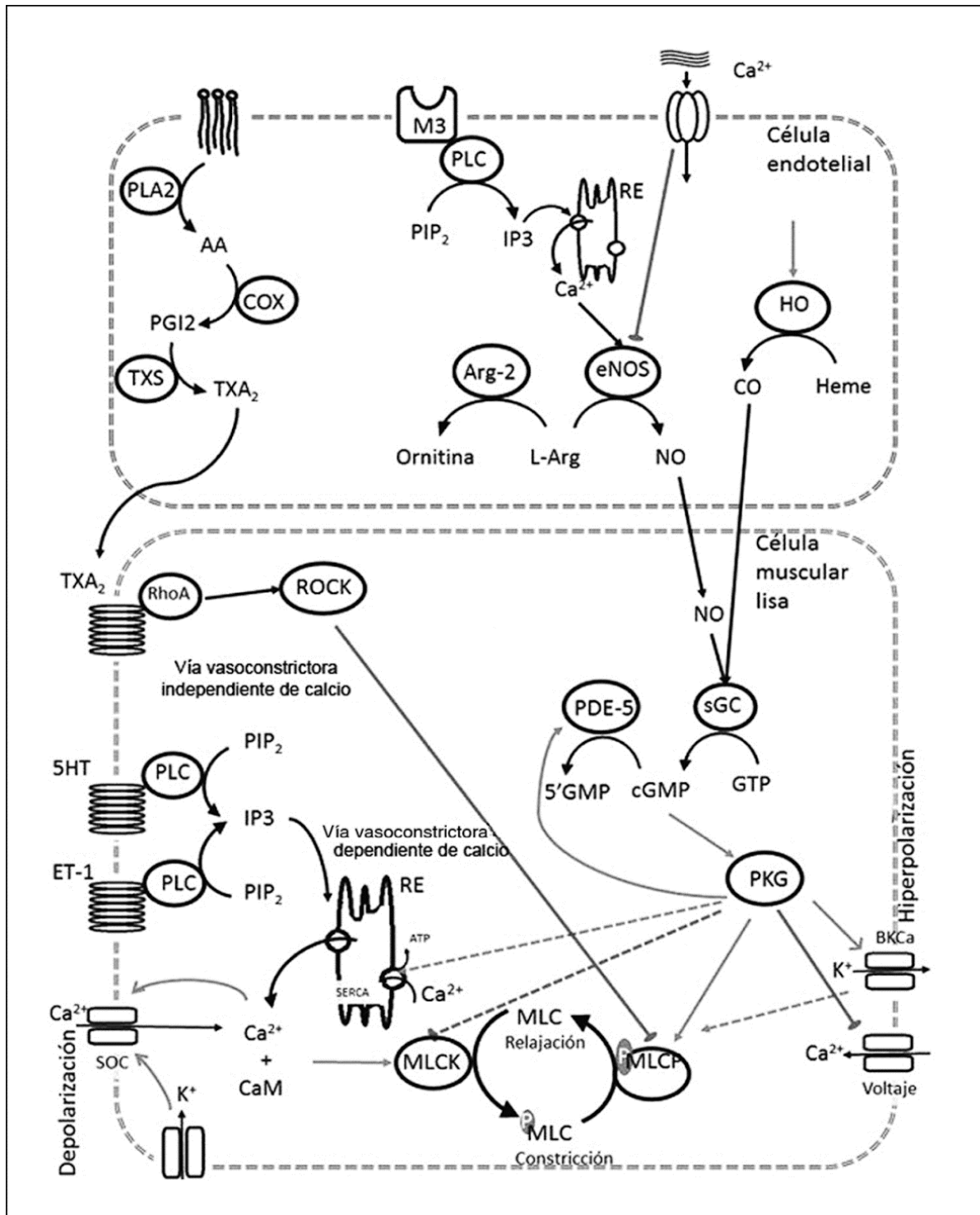


Figura 19. Principales vías vasoconstrictoras y vasodilatadoras que median el tono vascular.



Nota: El tono vascular basal es regulado por el equilibrio de agentes vasoconstrictores y vasodilatadores, pueden ser de diferentes orígenes, es decir, físicos o químicos. Esta imagen compagina con los mecanismos estudiados en los párrafos anteriores.

Abreviaturas: M3: Receptor muscarínico M3; PLA: fosfolipasa A; PLC: fosfolipasa C; AA: ácido araquidónico; COX: ciclooxigenasa; PGI₂: prostaciclina; TXS: Tromboxano sintasa; TXA₂: Tromboxano A2; PIP₂: fosfoinositol bifosfato; IP3. Fosfoinositol trifosfato; RE: retículo endoplásmico; eNOS:NO sintasa endotelial; HO. Hemooxigenasa; L-Arg: L- arginina. 5HT: Serotonina; ET-1: endotelina 1; SOC: store operated channel; ROCK: quinasa de RhoA, CaM: calmodulina; SERCA: sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase; MLCK: cadena ligera de miosina quinasa; MLC: cadena liviana de miosina ; MLCP: fosfatasa de la cadena liviana de miosina; PDE-5: fosfodiesterasa 5; sGC: guanil ciclase soluble; cGMP: Guanosín Monofosfato cíclico, GTP: guanosín trifosfato; PKG: Proteína Quinasa dependiente de cGMP; BKA: Canal de potasio dependiente de calcio de gran conductancia.

Tomado de *Mecanismos regulatorios del tono vascular pulmonar neonatal. Una perspectiva molecular*. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias, de Beñaldo, et al., 2017, p.311.

Otro vasodilatador de gran importancia es el factor hiperpolarizante del endotelio, un factor cuya naturaleza y mecanismo de acción aún no se conocen con exactitud. No obstante, se sugiere que el proceso vasodilatador que genera esta sustancia se produciría por hiperpolarización del músculo liso vascular mediante la apertura de los canales de K⁺ en respuesta a la acción de determinados agonistas, tales como acetilcolina y bradiquinina. De igual forma, se sugiere que las uniones comunicantes mioendoteliales (es decir, las que se encuentran entre las células endoteliales y las células del músculo liso) estarían involucradas en el mecanismo de relajación mediado por dicho factor (Beñaldo, 2017).

1.7 Disfunción endotelial

Se le conoce como “disfunción endotelial” (DE) al conjunto de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, propagación o degradación de los factores que se generan en el endotelio, se rompe el balance natural en la síntesis de sustancias



protrombóticas, proliferativas, vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Algunos indicios de dicha disfunción son la biodisponibilidad reducida de vasodilatadores como NO, prostaciclina o factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE), estrés oxidativo elevado por aumento en la producción de radicales libres de oxígeno, aumento en la concentración de factores vasoconstrictores, protrombóticos y proinflamatorios, así como un aumento en la vasorreactividad, consecuentemente se modifica el tono y la fluidez vascular. Lo anterior se explica al saber que la mayoría de las funciones del tejido endotelial en condiciones normales son propiciadas por el NO, el cual favorece acciones que contrarrestan la inflamación y la trombosis, aunado a la interrupción de la apoptosis en células del músculo liso vascular (Carvajal, 2017).

La reducción en la síntesis de NO debido al estrés oxidativo es un factor importante en el proceso multifactorial de la DE. La suma de la baja biodisponibilidad del NO y la consecuente DE provocan alteraciones en el tono vascular, disfunciones trombóticas, proliferación y migración de células musculares lisas y adhesión de leucocitos. De la misma forma, aumenta la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS), suceso que reduce la síntesis de NO tras inactivarlo con superóxido y formar peroxinitrito, inactivación de la eNOS, alteraciones en los sustratos o cofactores de esta, así como aumento en la oxidación de BH₄ (Goncalves *et al.*, 2009).

Durante el estudio de la DE en animales de experimentación se determina la expresión de vasodilatadores como NO y vasoconstrictores de los cuales se ha destacado prepro-endotelina, moléculas de adhesión leucocitaria, inhibidor del plasminógeno (PAI-1), así como, otras pruebas bioquímicas y farmacológicas. Estudios como los anteriores no se han podido realizar en el hombre debido a la ausencia de marcadores bioquímicos representativos de fácil acceso en el área clínica. Hasta el momento, los estudios que han resultado ser más fiables para evaluar la DE en pacientes hipertensos son aquellos que miden los cambios del tono vasomotor a través de métodos pletismográficos o mediante la respuesta a la hiperemia reactiva en arterias superficiales como la braquial o la femoral (Cobos, 2014).



De acuerdo con investigaciones realizadas en modelos animales, la DE es una consecuencia de la HTA debido a que se produce un deterioro progresivo de la capacidad de relajación dependiente del endotelio como consecuencia al aumento de la presión arterial. Asimismo, se evaluó la disminución en la producción de NO en pacientes hipertensos esenciales con aumento progresivo de la presión arterial, lo cual sugiere es un efecto secundario al aumento de la presión arterial. Por otra parte, tras realizar estudios empleando un potente asodilatador, agonista del NO, como lo es la acetilcolina (ACol) en personas normotensas con familiares hipertensos se ha evidenciado una respuesta disminuida a la misma, en comparación con personas normotensas sin parientes hipertensos, lo anterior aparte de indicarnos el importante rol que tiene la herencia en padecimientos como la HTA nos sugiere ser un fenómeno primario, es decir, ser causado directamente por la HTA (Cobos, 2014).

1.7.1 Mecanismo de disfunción endotelial

Dentro de los factores de riesgo que se asocian a padecer DE se encuentran principalmente los factores de riesgo cardiovascular, por ejemplo, fumar, envejecimiento, dislipidemia, hipertensión, hiperglicemia y familiares con padecimientos como aterosclerosis, del mismo modo fuerzas biomecánicas pueden alterar la estructura y funcionamiento del endotelio (Carvajal,2017)

Dentro de todos los factores de riesgo asociados a padecer DE prevalece un mecanismo celular basado en estrés oxidativo debido a la activación de las fuentes de ROS, en especial de la NADPH oxidasa. El principal sitio de producción de ROS es la mitocondria favoreciendo la generación de un estado de estrés oxidativo, la activación de vías protrombóticas y proinflamatorias en células endoteliales, iniciando la DE que de ser persistente promueve el desarrollo de placas de ateroma (grasas, colesterol u otras sustancias (Carvajal, 2017).



Las células endoteliales son responsables de la producción de diferentes ROS, entre ellos el anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) por medio del metabolismo oxidativo en las mitocondrias, diferencias enzimas como las oxidasas dependientes de NADH/NADPH, xantina oxidasa, ciclooxigenasas 1 y 2, citocromo P450 reductasa, entre otras. El anión superóxido al tener un electrón desapareado en su última órbita posee gran afinidad por el NO, formando de esta forma el anión peroxinitrito, una especie reactiva de nitrógeno. Cabe mencionar que los altos niveles de peroxinitrito provocan la muerte de la célula al causar daños como la nitrosación de proteínas, peroxidación lipídica, alteraciones de ácidos nucleicos y de la expresión génica. De igual forma, el peroxinitrito causa el desacoplamiento de la eNOS, generando mayor cantidad de superóxido y, por tanto, más peroxinitrito que acaba por preservar el ciclo creador de la DE (Lahera, *et al.*, 2003).

Asimismo, estudios experimentales han demostrado que la BH_4 es un factor crucial para que la eNOS se encuentre activa, es decir, es un cofactor para la producción de NO. Al aumentar el estrés oxidativo el BH_4 es oxidado, lo cual genera el desacoplamiento de la eNOS y por ende hay una producción reducida de NO. Al encontrarse oxidado el BH_4 hay una transferencia de electrones al O_2 , dando origen a una mayor producción de superóxido y peroxinitrito, consumiendo así mayor cantidad de NO, perpetuando el estrés oxidativo (Carvajal, 2017).

1.8 Disfunción endotelial y enfermedades concomitantes

Dentro de los factores de riesgo que se asocian a padecer DE se encuentran principalmente los factores de riesgo cardiovascular, por ejemplo, fumar, envejecimiento, dislipidemia, hipertensión, hiperglicemia y familiares con padecimientos como aterosclerosis, del mismo modo fuerzas biomecánicas pueden alterar la estructura y funcionamiento del endotelio (Carvajal, 2017).



1.8.1 Disfunción endotelial y diabetes

La hiperglucemia crónica se asocia con un aumento en la formación de productos avanzados de la glicosilación (PAGES), los cuales son moléculas bioactivas implicadas en el proceso de envejecimiento celular, aterosclerosis y daño vascular, así como hiperactividad del complejo aldosa reductosa-proteína quinasa C, lo cual genera elevación del estrés oxidativo y por ende promueve la aparición de DE (Cruz, *et al.*, 2012).

En estudios realizados se ha asociado la diabetes tipo 1 (DT1) con DE en pacientes que padecen microalbuminuria o macroalbuminuria, gracias a la presencia de marcadores como disminución de la respuesta vasodilatadora a ACoI, aumento de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y marcadores protrombóticos como el inhibidor del plasminógeno (PAI-1); aunque de la misma forma se ha establecido que la DE se presenta en etapas tardías de la DT1, lo cual significa un alto riesgo de padecer micro y macroangiopatía (Carrasco, 2019).

En comparación con la DT1, la DE en la diabetes tipo 2 (DT2) se presenta de manera temprana en el curso de la enfermedad, incluso estudios han evidenciado que los marcadores de la DE se pueden elevar antes de la manifestación de la enfermedad. De igual forma la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante influyen en la aparición de DE, así como enfermedades concomitantes que se presentan con regularidad en pacientes con DT2 como hipertensión, enfermedades coronarias y obesidad (Cruz, *et al.*, 2012).

Algunos otros marcadores plasmáticos para la detección de DE en pacientes diabéticos son la trombosmodulina, las MAC, el PAI-1, el VEGF, la lipoproteína asociada con la fosfolipasa A₂, la mieloperoxidasa y la paroxonasa, marcadores de inflamación como proteína C reactiva, interleucina 1 y 6 y el TNF- α (Cruz, *et al.*, 2012).



1.8.2 Disfunción endotelial y aterosclerosis

Hasta el momento se ha identificado a la DE como el precursor para el inicio de la aterosclerosis, debido a cambios en la reactividad vascular ocasionados por una secreción inadecuada de NO, estrés en la pared vascular y el incremento en la expresión de proteínas de adhesión en la superficie endotelial, tales como VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1) y Selectina E (molécula de adhesión de los leucocitos al endotelio). Dichas moléculas son expresadas como respuesta a la activación por citoquinas inflamatorias y radicales libres, estas van a promover la adhesión de leucocitos y células circulantes desde la superficie endotelial hasta llegar a la capa íntima del vaso sanguíneo (Ramirez, et al, 2015).

Aunado a lo anterior, la activación de las células endoteliales provoca el aumento de la permeabilidad endotelial lo que permite el paso y la fijación de partículas de LDL en la capa íntima, lugar donde ocurre su modificación por ROS para la generación de LDL oxidadas, las cuales van a promover acciones proinflamatorias aumentando la expresión de las moléculas de adhesión antes mencionadas. Posibilitando así un mayor paso de leucocitos, de esta forma, la acumulación de partículas LDL, lipoproteínas o células circulantes y leucocitos darán paso al primer mecanismo de generación de aterosclerosis, desarrollo de la placa de ateroma (Carrasco, 2019).

1.8.3 Disfunción endotelial y tabaquismo

El tabaquismo se relaciona con el desarrollo de aterosclerosis en la aorta, carótidas y arterias de las extremidades inferiores. Las sustancias ligadas principalmente con lesiones vasculares son el monóxido de carbono (CO) y la nicotina. El CO se une a la hemoglobina transportada por los eritrocitos en sangre y da lugar a carboxihemoglobina, desplazando a las moléculas de O₂ con lo cual se reduce su concentración y produce hipoxemia. Al existir hipoxemia en el organismo se van a alterar



los sistemas enzimáticos reguladores de la respiración celular y se va a ver favorecida la DE, así como el desarrollo temprano de aterosclerosis (Lekuona, *et al.*, 2009).

El consumo del tabaco induce a una menor síntesis de NO y de prostaciclina ocasionando así una aumentada vasoconstricción, generada gracias a ET1. Así mismo, se favorece el aumento y depósito de moléculas de LDL que al ser oxidadas aumentan el daño endotelial. La nicotina que es el principal componente del tabaco promueve la aparición de LDL oxidadas escenario que es el prelude de aterogénesis. Además, es responsable del aumento de leucocitos, adhesión y migración celular a través del endotelio dañado (Carrasco, 2019).

1.9 Remodelamiento vascular y resistencias periféricas

La HTA puede producir dos tipos de cambios estructurales a nivel de la microcirculación: la disminución de la densidad de arteriolas y capilares, llamada rarefacción, así como, la alteración del diámetro y la resistencia de las pequeñas arterias y arteriolas, denominada remodelamiento. Esta última es la causa del aumento de la resistencia vascular periférica en los pacientes con HTA (Guyton, 2016).

La resistencia vascular sistémica o resistencia vascular periférica total hace referencia a la resistencia que ofrece el sistema vascular al flujo de sangre, la cual se encuentra determinada por factores que actúan a nivel de los distintos lechos vasculares. Los mecanismos antes mencionados que inducen vasoconstricción llevan a un aumento de la resistencia vascular periférica, mientras que los que inducen vasodilatación llevan a un descenso de la resistencia periférica total. El factor determinante primario es el diámetro del vaso regulado por las células musculares lisas que rodean la pared vascular (Guyton, 2016).

Si bien, el factor primario es el diámetro del vaso, la resistencia vascular depende en conjunto de tres factores: tamaño de la luz del vaso, viscosidad de la sangre y el



largo total del vaso. Cuanta más pequeña es la luz de un vaso sanguíneo, mayor es la resistencia al flujo sanguíneo, es decir, la resistencia es inversamente proporcional al valor del diámetro elevado a la cuarta potencia, es decir, si el diámetro de un vaso sanguíneo disminuye a la mitad, su resistencia al flujo sanguíneo incrementa 16 veces. La viscosidad de la sangre depende principalmente de la relación entre los glóbulos rojos y el volumen de plasma, a mayor viscosidad sanguínea será mayor la resistencia. Es así como cualquier situación que incrementa la viscosidad de la sangre por ejemplo la deshidratación y la policitemia o aumento del número de glóbulos rojos incrementa la presión arterial. Por ende, la disminución de la resistencia vascular y presión arterial se presenta cuando existe una depleción en glóbulos rojos debido a anemia o hemorragias. Finalmente, el largo de vasos sanguíneos es el tercer factor importante determinante de la resistencia vascular, la resistencia al flujo sanguíneo a través de un vaso es directamente proporcional al largo de este, a mayor longitud del vaso sanguíneo mayor será la resistencia. Es por esta razón que las personas que padecen obesidad frecuentemente presentan HTA, debido a que cuentan con vasos sanguíneos adicionales en su tejido adiposo, los cuales incrementan la longitud total del árbol vascular (Gerez, 2015).

Anteriormente se consideraba la hipertrofia de la pared arterial como el mecanismo principal por el cual aumentaba la resistencia vascular periférica, dado que se producía especialmente en el sector de la pared más cercano a la luz del vaso lo cual contribuía a reducir su diámetro. Sin embargo, se demostró que el incremento del espesor de la pared no es la única alteración posible de la estructura parietal. El remodelamiento se definió entonces como cualquier cambio en el diámetro de una arteria no contraída (Mulvany, 2002).

La resistencia vascular periférica está característicamente elevada en la HTA, debido a alteraciones estructurales y funcionales en las pequeñas arterias. La remodelación de estos vasos contribuye al desarrollo de la hipertensión y su asociado daño en los órganos blanco. La resistencia periférica se incrementa a nivel precapilar, incluyendo las arteriolas y las pequeñas arterias. La elevada resistencia periférica en los



pacientes hipertensos está relacionada con una disminución en el número de vasos y disminución de su luz, sin incrementar el grosor de la pared conocido como remodelación eutrófica (Gamboa, 2006).

Dentro de los factores que aumentan la resistencia periférica en pacientes con HTA se encuentra la edad que conforme incrementa hace que la PAS y la presión del pulso también lo hagan debido principalmente a la pérdida de elasticidad en las grandes arterias; la arterioesclerosis, en cuya afección las arterias acumulan una placa compuesta por calcio, depósitos de colágeno, colesterol y grasa. Además de estas alteraciones estructurales, se acompaña de alteraciones funcionales debidas a la reducción en la síntesis de NO y menor actividad de NOS (Fox, 2016).

1.10 Factores genéticos relacionados con hipertensión arterial

La HTA es un padecimiento común y complejo en la humanidad, únicamente en el 10% de los casos se conoce la causa y se atribuye a padecimientos renales o vasculares, el otro 90% de los casos se clasifica como hipertensión primaria o esencial debido a que no se conoce su origen. A pesar del avance en investigación de los sistemas fisiológicos que participan en la regulación de la presión sanguínea, los factores genéticos que determinan la variabilidad en la misma son aún desconocidos. Sin embargo, se conoce que cerca del 95% de los casos de HTA no dependen de un único gen, sino que su causa es de tipo poligenético, únicamente un 5% es de origen único en un gen y se transmite mediante un modelo mendeliano (Quiroga, 2010).

El estudio del origen genético de la HTA comenzó tras la observación de su presencia en diferentes familias y en la existencia de grupos étnicos con mayor incidencia de hipertensión, lo anterior sugirió que este padecimiento podría tener un origen genético. Esta teoría se refuerza al analizar que personas de raza negra tenían el doble de prevalencia y un curso más grave de hipertensión comparado con personas de raza blanca (Zenteno & Alfaro, 2003).



Estudios de agregación familiar consisten en la observación de la prevalencia de la enfermedad en familiares de los casos y de los controles, esto permite determinar la existencia de una relación de agregación familiar, es decir, se determina que los familiares de individuos afectados son más propensos a sufrir la enfermedad en comparación con familiares de individuos sanos. Asimismo, se ha expresado el valor significativo de la agregación familiar y que no es exclusivamente atribuible a factores ambientales compartidos, debido a la concordancia aumentada en la presión arterial en hijos biológicos comparado contra los valores de hijos adoptivos (López, 1999).

Por otro lado, estudios realizados en gemelos idénticos o monocigóticos que comparten el 100% de sus genes muestran una concordancia mayor con hipertensión comparados con gemelos fraternales dicigóticos con únicamente el 50% de sus genes compartidos, dichos estudios han permitido establecer que la variación en la presión sanguínea está determinada hasta en un 40% genéticamente. Los estudios realizados con gemelos pueden efectuarse de dos formas distintas, ya sea, por tasa de concordancia por pares la cual describe la proporción de pares de gemelos en los cuales ambos son los afectados y por tasa de concordancia del caso índice en donde se determina la proporción de individuos afectados entre los cógemelos que fueron seleccionados como caso índice (Lemus & Castillo, 2013).

De acuerdo con lo antes mencionado, se considera que la presión arterial es un rasgo complejo que posee una elevada variación fenotípica no sigue únicamente un patrón mendeliano de transmisión o de carácter dominante o recesivo, sino que es un carácter de origen poligenético en el cual influye la relación entre diversos genes y el ambiente para desarrollar diferentes fenotipos que resultan en la alteración de la presión arterial (Zenteno & Alfaro, 2003).

Los casos en los cuales el responsable de la HTA es un único gen son inusuales, sin embargo, pueden llegar a presentarse y son cuadros severos o graves que se suscitan en la niñez o adolescencia. La hiperaldosteronismo familiar tipo 1 o



hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA) es causado por la fusión de dos genes contiguos CYP11B2 y CYP11B1 ubicados en el brazo largo del cromosoma 8, este gen es responsable del desarrollo de HTA por hiperaldosteronismo cuyo modo de herencia es de tipo autosómico dominante con penetrancia incompleta. El síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (AME) es causado por la mutación en el gen HD11B2 que codifica para la proteína cortisol 11-beta reductasa, cuya función es convertir al cortisol a cortisona; en ausencia de esta proteína se inhibe la conversión del cortisol y por ende aumenta su acumulación, esto provoca una sobreestimulación en el receptor de mineralocorticoides por reemplazo de la aldosterona, hipertensión, hiperaldosteronismo e hipopotasemia, este padecimiento se hereda de forma autosómica recesiva (Quiroga,2010).

Se han identificado al menos 150 loci cromosómicos que albergan genes implicados directa o indirectamente con el desarrollo de HTA, dentro de estos genes se incluyen a los involucrados en patologías como diabetes, aterosclerosis e hiperlipidemia ya que se ha demostrado que también intervienen en la HTA. Los genes identificados hasta el momento son los responsables de la codificación de proteínas que influyen en la contractilidad miocárdica, volemia y resistencia vascular, se encuentran relacionados al SRAA, transporte iónico, manejo renal de sodio y metabolismo de esteroides adrenales. Algunos genes relacionados con hipertensión esencial son (Quiroga, 2010):

Tabla 5. Genes relacionados con la hipertensión esencial.

Símbolo	Observaciones	Locus
AGT	Angiotensinógeno	1q42
REN	Renina	1q32
AGTR1	Receptor 1 de angiotensina	3q21-25
AGTR2	Receptor 2 de angiotensina	Xq22
ECA(ACE)	Enzima convertidora de angiotensina	17q23
ATP6AP2	Receptor de renina	Xp11
ERK1 (MAPK3)	Proteína kinasa activada por renina	16p11



ERK2 (MAPK1)	Proteína kinasa activada por renina	22q11
CYP11B2	Aldosterona sintasa	8q21
NEDD4L	Lipasa de ubiquitina	18q21
ECE1	Enzima convertidora de endotelina	1p36
ATP1B1	ATPasaB1 – Transporte Na ⁺ /K ⁺	1q22
ADD1	Aducina 1 alfa	4p16

Nota: Tabla modificada de *Hipertensión arterial: aspectos genéticos*.
Anales de la Facultad de Medicina. Quiroga M, 2010.

De acuerdo con la fisiopatología de la HTA los estudios genealógicos se han desglosado de la siguiente manera (Pamies, 2003):

Tabla 6. Genes relacionados con la fisiopatología de la hipertensión arterial.

GEN	MODIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona		
Gen de la enzima convertidora de Angiotensina (ECA)	Cromosoma 17 Intrón 16 Inserción (I) o delección (D) de un fragmento de 287 pares de bases	En homocigotos (DD) de la población americana se asocia a HTA y valores elevados de PA en hombres-
Gen del angiotensinógeno (AGT)	Polimorfismo M235T (metionina alelo M y treonina alelo T)	El alelo T está implicado en las bases genéticas de la HTA, pero sus mecanismos no son completamente conocidos.
Gen del receptor AT₁ de la angiotensina II	Polimorfismo A1166C (sustitución de una adenina por una citosina)	Provoca una respuesta aumentada a la Angiotensina II y por ende se relaciona con daño cardiovascular.
Gen de la aldosterona sintetasa	Polimorfismo -344C/T (cambio de una citosina por una timina en región promotora del gen Polimorfismo de interconversión intrónica en el intrón 2 el cual se sustituye por el gen que codifica a la 11 beta hidroxilasa.	El primer polimorfismo cambia el ritmo de transcripción y expresión del gen en la zona glomerular del riñón para la conversión de desoxicorticosterona a aldosterona. Ambos polimorfismos se han asociado al desarrollo de HTA y aumento de la sensibilidad a la sal.



Manejo renal de sodio

Gen del ENaC	Mutaciones en el gen que codifica sus subunidades beta y gama como T594M (cambio de treonina por metionina)	Asociación con HTA, renina baja y aumento de reabsorción de sodio. El aumento de la actividad del canal causa síndrome de Liddle (forma monogénica de HTA).
Gen de la alfa aduccina	Polimorfismo Gly 460 Trp (cambio de glicina por triptófano) en exón 10	Proteína citoesquelética de membrana que regula la PA a través de la modulación del transporte de sodio en células tubulares renales. Dicho polimorfismo se asocia al aumento de reabsorción tubular renal de sodio incrementando la actividad de la bomba Na/K ATPasa.
Gen de la GNB3	Polimorfismo C825T del gen (cambio de una citosina por una timina)	Polimorfismo asociado al aumento de la actividad del cotransportador sodio/protón y por ende implicado en la HTA.
Gen de la GRK 4	Sin establecer	Papel en la HTA debido a su función al desacoplar los receptores D1 dopaminérgicos de la proteína G disminuyendo la natriuresis inducida por dopamina
Gen de la SGK-1	Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): Intrón 6 T -> C y en el exón 8 C -> T	Homocigotos para el alelo T en el intrón 6 y para el alelo C en el exón 8 con valores mayores en PA que los heterocigotos.
Gen de la 11beta-HSD2	Polimorfismo en el exón 3 G534A (cambio de guanina por adenina)	Presencia del síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, forma monogénica de HTA. Se asocia a sensibilidad a la sal en pacientes hipertensos.
Gen del PAN	Polimorfismo C 664 G (cambio de citosina por guanina)	Debido a sus efectos vasodilatadores y natriuréticos el polimorfismo del gen se asocia a HTA.
Gen del receptor tipo B del PAN	Polimorfismo en el exón 11 C2077T (cambio de citosina por timina) y en el intrón 18	Los estudios realizados en población japonesa no revelan asociación con HTA, sin embargo, podrían ayudar



	inserción/delección de 9 pares de bases	en posteriores estudios para la asociación del sistema con HTA.
--	---	---

Función endotelial

Gen de la eNOS	Polimorfismo Glu298Asp en el exón 7(cambio de guanina por timina en el nucleótido 894)	El polimorfismo se ha asociado con HTA en poblaciones japonesas con el alelo 298Asp y en poblaciones europeas con el alelo 298Glu.
Gen de los receptores de ET-1	Polimorfismo en genes codificadores del receptor ETA y ETB.	Sin asociación establecida con HTA.

Receptores adrenérgicos

Gen del receptor adrenérgico alfa 1A	Polimorfismo Arg492Cys (cambio de arginina por cisteína)	Al ser un mediador de la vasoconstricción el cambio de aminoácido se ha asociado con HTA en afroamericanos con el alelo Arg.
Gen del receptor adrenérgico beta 2	Se han estudiado cuatro polimorfismos en el gen que codifica este receptor: T-47C, T-20C, G+46A y C+79G.	Estudios han asociado estos polimorfismos con HTA en población europea.

Estrés oxidativo

Gen de la catalasa	SNP en la posición 844 de la región promotora	Al ser una enzima antioxidante degrada el H ₂ O ₂ a oxígeno y agua limitando el efecto perjudicial sobre el endotelio de las especies reactivas de oxígeno.
Gen de la interleucina 6	Polimorfismos en la región promotora y en el exón 5	Al ser un mediador inflamatorio aumenta el estrés oxidativo vascular, pero en poblaciones japonesas se ha negado su influencia con HTA.
Gen de la leptina	Polimorfismo que consiste en una secuencia de tetranucleótido repetida con diferente tamaño en	La frecuencia del alelo de clase I es más alta en hipertensos



los dos alelos (clase I,
corto clase II, largo)

Nota: Tabla modificada de *Factores genéticos en la hipertensión arterial*. Hipertensión y riesgo vascular, de Pamies, E. & Vallejo, I., 2003, 20(4), p.163-170.

Como sabemos el genoma es idéntico en todas las células y teóricamente todos los genes podrían expresarse comenzando por un proceso de transcripción y culminando en la síntesis de una proteína, sin embargo, lo anterior no siempre es posible debido a mecanismos denominados “epigenéticos” que influyen en el silenciamiento o activación de los genes. Estos mecanismos son los responsables de la apertura o cierre de la cromatina y por ende van a permitir o no la transcripción de determinada secuencia de DNA, dichos mecanismos se encuentran influenciados por factores ambientales. Los mecanismos epigenéticos se han relacionado con el desarrollo de HTA, tras realizarse el cambio en la regulación de ciertos genes por factores ambientales desde el nacimiento hasta la adultez lo que aumenta la susceptibilidad de presentar HTA (Quiroga, 2010).

1.11 Factores de riesgo cardiovasculares

Al ser diversas las variables interactuantes no existe una única causa que origine HTA, sino que son múltiples las vías regulatorias por las que puede desarrollarse (FAAAAR, 2007).

1.11.1 Obesidad

El factor de riesgo más predominante actualmente que provoca el aumento de las cifras de presión arterial es la obesidad, enfermedad que es considerada un problema con gran morbilidad a nivel mundial. Al reconocerse como un detonante de morbilidad, en los últimos años se ha relacionado como un factor de riesgo



cardiovascular cuya predisposición genera HTA, debido a que la ganancia de peso genera un riesgo mayor de padecer hipertensión. Entre el 60 y 70% de la hipertensión en adultos es a causa de adiposidad, al ser tejido metabólicamente activo participa de manera importante en la fisiopatología de la hipertensión (García, *et al.*, 2017).

De acuerdo con estudios realizados, existe una asociación entre presión arterial y el peso corporal, debido a que se ha demostrado que la presión arterial aumenta con el tiempo debido a la ganancia de peso, por ejemplo, una ganancia de peso de 5 kg en mujeres después de los 18 años aumenta el riesgo relativo en un 60%, en comparación con mujeres que aumentaron 2 kg. Por otro lado, se ha asociado el perímetro abdominal con la HTA, el 95% de los mexicanos con un diámetro menor a 83 cm no padece HTA ni DT2, mientras que el 80% de la población con más de 90 cm de diámetro cursan con diabetes e HTA. Asimismo, la asociación entre hipertensión y obesidad promueve el desarrollo de diabetes mellitus, así como dislipidemias, cardiopatías, daño en los riñones por hiperfiltración y enfermedad cerebrovascular (Rubio, 2017).

Existen diferentes mecanismos hipertensores en pacientes con obesidad, como aumento de la absorción de sodio en el asa de Henle y el aumento de la presión arterial con el fin de excretar el excedente de sodio (natriuresis por presión), hiperinsulinemia, aumento de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona lo que ocasiona retención de sodio y agua, así como, aumento de tejido adiposo en el espacio perirrenal con posible paso a la médula renal. Para compensar hay un aumento en la filtración glomerular, que es insuficiente comparado con el aumento de reabsorción tubular. Estudios realizados han demostrado que los riñones de paciente con obesidad presentan: hipertrofia de los podocitos, engrosamiento de la membrana basal, incremento de la matriz mesangial y proliferación de las células del mesangio (García, *et al.*, 2017).

En segundo lugar, en el paciente obeso se presenta el aumento de producción vascular de ET1 y posterior a la estimulación de su receptor ET1 provoca vasoconstricción y DE. Un mecanismo similar es el desencadenado al presentarse



resistencia parcial a la leptina en el paciente obeso debido a que se incrementa el gasto cardíaco, reduce la actividad parasimpática y aumenta la actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS), promoviendo así el aumento de la presión arterial (Rubio, 2017).

Por último, el péptido natriurético atrial (ANP) es un antagonista fisiológico del SRAA el cual en personas que padecen obesidad se encuentra disminuido debido a que su tasa de degradación se encuentra aumentada a causa de la sobreexpresión del receptor NPR-C en el tejido adiposo el cual se encarga de degradar al péptido tras internalizarlo en la célula, tal factor se ve favorecido al presentar niveles elevados de insulina en sangre (Sánchez *et al.*, 2004).

Evaluaciones consideran que el índice de masa corporal y la actividad física son los principales predictores ambientales de la hipertensión, debido a que determinaron la existencia de la relación entre la actividad física y el riesgo de hipertensión, siendo así el aumento de peso y la obesidad factores contribuyentes al desarrollo de hipertensión debido a que promueven la aparición de resistencia a la insulina. De igual forma, correlacionan la ingesta de sal con los índices de excreción de sal y el riesgo inminente de padecer hipertensión, estudios en chimpancés sometidos a dietas ricas en sodio presentan aumentos mayores de 30 mmHg y 10 mmHg en PAS y PAD respectivamente (Zenteno & Kofman, 2003).

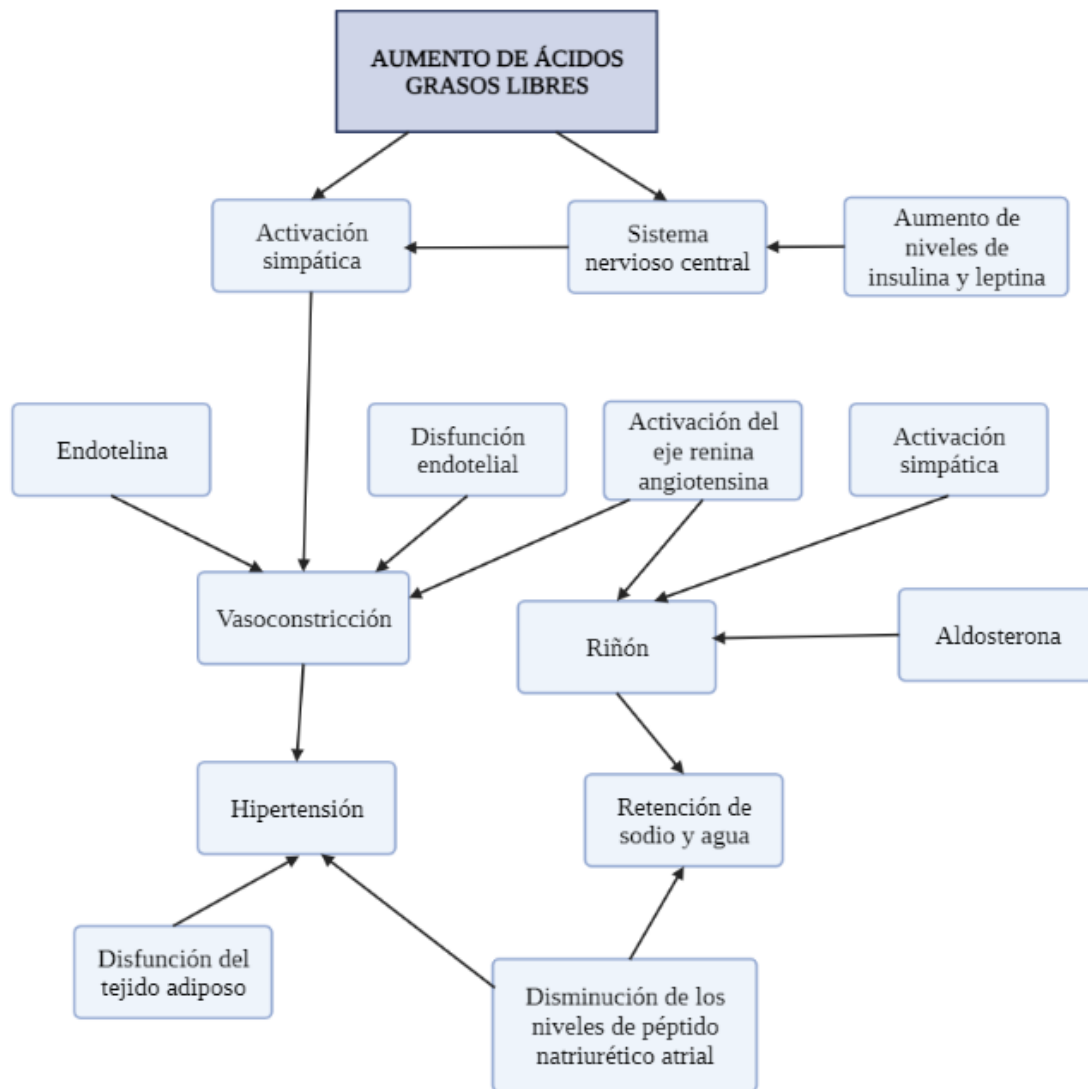


Figura 20. Factores involucrados en la hipertensión arterial y el paciente obeso.

Nota: En la obesidad existen diferentes mecanismos hipertensores que provocan la afectación del volumen de los vasos sanguíneos, disfunción del endotelio y retención de líquidos. Modificado de *Hipertensión arterial en el paciente obeso*. Archivos de Medicina Familiar, de Rubio, A. & Rivera, N., 2017.



1.11.1.1 Sistema del péptido natriurético

El sistema del péptido natriurético está constituido por ANP, el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético de tipo C (CNP); todos codificados por un gen diferente. Dichos péptidos son sintetizados principalmente en el corazón, el riñón y el cerebro y actúan sobre receptores específicos: NPr-A, NPr-B, y NPr-C. Estos tienen efectos sobre el volumen plasmático, el control renal de sodio y sobre las cifras de presión arterial al provocar disminución del tono simpático en los vasos sanguíneos periféricos, de igual forma suprimen la vasoconstricción resultante de la disminución del volumen plasmático tras amortiguar la función de los barorreceptores disminuyen el umbral de activación de los estímulos vagales eferentes. Por lo tanto, se dice que los péptidos natriuréticos actúan como protectores del desarrollo de HTA debido a sus efectos natriuréticos y vasodilatadores, así como su efecto inhibitor en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (García, *et al.*, 2017).

El receptor NPRr-C se relaciona con el desarrollo de la obesidad debido a que se sobreexpresa en el tejido adiposo en pacientes con mayor IMC, tiene una repercusión negativa sobre la actividad y acción sistémica de los péptidos natriuréticos y, posteriormente, genera retención de sodio y promueve el desarrollo de hipertensión. Asimismo, se han observado niveles bajos de ANP en pacientes hipertensos y obesos, en comparación con pacientes normotensos obesos. Aunado a lo anterior, un estudio reportó una variante del gen NPr-C y la elevación de la presión sanguínea, además de la asociación de niveles plasmáticos más bajos de ANP en sujetos hipertensos obesos (García, *et al.*, 2017).



Tabla 7. Acciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos.

Tipo de acción	Descripción
A nivel cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">• Reducción de las resistencias vasculares periféricas y, por tanto, de la presión arterial• Aumento de la permeabilidad capilar<ul style="list-style-type: none">• Vasodilatación• Efectos anti proliferativos sobre el músculo liso
A nivel renal	<ul style="list-style-type: none">• Aumento de la natriuresis• Aumento del filtrado glomerular• Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona
A nivel de la glándula suprarrenal	<ul style="list-style-type: none">• Inhibición de la síntesis de aldosterona
A nivel del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none">• Disminución de la secreción de vasopresina• Disminución del tono simpático

Nota: Tabla modificada de *Péptidos Natriuréticos*. Clínica y laboratorio en Química Clínica, de Sánchez, G., Cortés, A., Alfonso, M., Sánchez, S., Navarro, M. & Aguilar, A., 2004, 410-416.

1.11.2 Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona de carácter anabólico involucrada en el control de la ingesta alimentaria y el gasto energético, secretada tras el aumento de la concentración de glucosa en sangre posterior a la ingesta de carbohidratos. La función de la insulina es facilitar el transporte de glucosa a través de su transportador Glut 4. Cualquier modificación en su secreción o concentración conlleva a alteraciones metabólicas generalmente relacionadas con el peso corporal, es así como sus niveles fluctúan de acuerdo con el tipo de dieta ingerida, grado de resistencia a la misma o al acomodo de la grasa corporal (Pinheiro, *et al.*, 2008).



Investigaciones han demostrado que una dieta rica en lípidos da como resultado niveles plasmáticos bajos de la hormona lo cual genera sensación de hambre en la persona, por otro lado, sus niveles aumentan si existe una dieta rica en carbohidratos lo que va a provocar exista incremento del gasto energético (Pinheiro, *et al.*, 2008).

La resistencia a la insulina se caracteriza por una capacidad disminuida de la insulina endógena o exógena de estimular la utilización celular de la glucosa, es decir, de llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales, puede desarrollarse debido a alguna falla en la cascada de señalización de la hormona en cuestión o por la deficiencia en el receptor insulínico. La señalización normalmente se produce por la activación de un receptor, de la subfamilia de receptores tirosina quinasa, específico para la insulina. Una vez activo, el receptor fosforila en múltiples residuos tirosina el sustrato del receptor de insulina (IRS-1 y 2). Aunado a lo anterior, el fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3) regula el transporte de glucosa, el efecto antilipolítico, la síntesis de ácidos grasos y la síntesis de glucógeno (Ríos & Medina, 2011).

En pacientes que presentan obesidad, el tejido adiposo genera mayor cantidad de adipoquinas como TNF- α , interleucina 6 (IL-6) y resistina lo cual vuelve al tejido adiposo resistente a la insulina. La primera adipoquina mencionada produce resistencia a la insulina al desencadenar un defecto en la capacidad de fosforilación de los residuos de tirosina en el primer sustrato del receptor de insulina (IRS-1) y al disminuir la expresión génica de los GLUT4. Por otro lado, al presentarse resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se produce la lipasa sensible a hormonas (LSH) la cual induce la lipólisis de los triacilglicéridos encapsulados en el tejido favoreciendo la liberación de ácidos grasos libres relacionados en primera instancia con la resistencia a la insulina y a la DT2. Una vez liberados los ácidos grasos libre se produce lipotoxicidad afectando principalmente a los músculos y al hígado, obstruyendo así el metabolismo de la glucosa y finalmente bloqueando la secreción de insulina por las células β del páncreas (Rodríguez, *et al.*, 2009).



Al presentarse un cuadro de intolerancia a la glucosa, inhibición de la captación de la glucosa en la célula hepática y la estimulación de gluconeogénesis hepática a partir de la activación del acetil CoA, se presenta una elevación crónica de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina y adipoquinas lo cual va a repercutir en aumento de estrés oxidativo, DE, aumento de la tensión arterial alteraciones en el metabolismo lipoproteico. Es así como aparecerá HTA en el paciente con resistencia a la insulina, como consecuencia del aumento de adipoquinas como AGE, PAI-1, IL-6, TNF-a y leptina. Lo antes mencionado ocasionará un aumento en la concentración de angiotensina II y un incremento de la aldosterona responsable del aumento de la reabsorción renal de sodio y por ende produce efectos hipertensores. El TNF-a está asociado a la HTA debido a que es causante de la producción de ET1, molécula que incrementa el tono vascular. Por último, la leptina genera retención de sodio, vasoconstricción sistémica elevación de la presión arterial (Rodríguez, *et al.*, 2009).

Otro mecanismo sugerido por el cual una persona con resistencia insulínica puede desarrollar HTA es la inhibición de la función de la insulina desencadenado por la acción de la angiotensina II en sus receptores AT, lo cual inhibe su efecto a nivel de músculo esquelético y vascular. Es por ello que algunos autores sugieren que el bloqueo del SRAA puede prevenir la aparición de nuevos casos de DT2 en pacientes que cursan con HTA (González, 2008).

De acuerdo con un artículo publicado en la revista Hipertensión y riesgo vascular la resistencia a la insulina y la HTA son afecciones que forman parte del síndrome metabólico, indican que el 68.5% de los pacientes con HTA presentan a la par alteraciones en el metabolismo de la glucosa utilizando como referencia los criterios de la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión (González, *et al.*, 2008).



1.12 Modelos de estudio de hipertensión arterial

La hipertensión es considerada un trastorno multifactorial, es decir, que puede desencadenarse debido a diferentes causas o a partir de diversas afecciones, lo cual da paso a la creación y propuesta de un gran número de modelos experimentales genéticos, quirúrgicos, farmacológicos y metabólicos. Dichos estudios son realizados en diferentes especies, sin embargo, los más utilizados son modelos murinos o roedores debido a su bajo costo de mantenimiento, su facilidad de manejo y la similitud que presentan los cuadros patológicos de estos con los suscitados en humanos (Pérez, 2021).

1.12.1 Modelos murinos genéticos experimentales de hipertensión arterial

El modelo de ratas New Zealand genéticamente hipertensas es lo de los más antiguos y estudiados, se caracteriza por ser una cepa que presenta presión arterial elevada, hipertrofia cardíaca con aumento de la masa cardíaca y alteraciones vasculares. Las investigaciones en esta cepa se han centrado en la observación de los efectos tras la administración de medicamentos antihipertensivos, gracias a lo anterior se logró dilucidar que la generación de NO en esta cepa no está alterada y que el aumento de la presión arterial es provocado por otro mecanismo (Baños, 2008).

El modelo de ratas espontáneamente hipertensas genéticamente (SHR) es una cepa cuyo origen proviene de la cruce de ratas de una cepa New Zealand, endocrías no transgénicas, en laboratorios de investigación de Japón. Las ratas SHR se reconocen por tener valores de HTA a los 7 a 10 días de vida, enfermedades concomitantes como dislipidemia, resistencia a la insulina y nefropatía, actualmente se conoce que la actividad del sistema renina-angiotensina es el afectado, aunque no se descarta una alteración en el metabolismo del NO o la presencia aumentada de radicales libres (Balaszczuk & Fellet, 2012).



1.12.2 Modelos murinos farmacológicos experimentales de hipertensión arterial

En los modelos farmacológicos se utilizan, como su nombre lo dice, compuestos hipertensógenos para la inducción de HTA en roedores. Principalmente se utilizan inhibidores de la síntesis de NO como el L- NAME (análogo de la L-arginina) y la endotelina o angiotensina II (Baños, 2008).

El L-NAME es un inhibidor irreversible de la NOS, lo cual inhibe la producción de NO, aumenta la liberación de renina y de forma consecuente genera HTA, vasoconstricción renal, reducción de la tasa de filtración glomerular (TGF), una débil respuesta excretoria a cambios en la presión de perfusión renal conocido como “mecanismo de diuresis y natriuresis de presión”, retención de agua y sodio, reabsorción renal y aumento de proteinuria. Es importante mencionar que la administración de L-NAME produce aumento de 20 a 40% de tensión arterial sistólica y diastólica en ratas, además de que el anterior fármaco provoca fibrosis cardíaca aunado a la nefropatía, características de daño de órgano blanco similares a humanos (Molina, *et al.*, 2023).

En el caso de la endotelina el efecto que pueda tener sobre el modelo murino depende del receptor de esta involucrado, Subtipo A o Subtipo B, aunque existen diferentes sub-subtipos de estos. Estudios han demostrado que los efectos sobre el receptor A son vasoconstrictores y sobre el receptor B inducen relajación. Por otro lado, el uso de la angiotensina II genera hipertensión con incremento de reactividad y resistencia microvascular renal (Baños, 2018).



1.12.3 Modelos murinos quirúrgicos experimentales de hipertensión arterial

Los modelos quirúrgicos abarcan procedimientos en los cuales se reduce el calibre de la arteria aorta, ligaduras de ramas de esta o nefrectomía parcial o completa. El modelo de CoA fue descrito por primera vez por Rockman en 1991, consiste en la reducción del calibre de la aorta abdominal a nivel renal, en este modelo los roedores presentan hipertrofia renal del lado contrario a la reducción de la luz de la aorta con el consecuente aumento de la PAS, así como aumento del estrés oxidativo (Vargas, *et al.*, 2018).

Existen dos variantes del modelo de coartación aórtica o sobrecarga de presión, el primero de ellos se realiza en el arco aórtico (CoA) en ratones y tiene la principal finalidad de provocar falla cardíaca disminuyendo la fracción de eyección del corazón. En el modelo CoA se liga la arteria aorta a la altura del tronco braquiocefálico y el origen de la arteria carótida izquierda. La reducción de la luz de la arteria obliga al corazón a bombear con más fuerza para impulsar la sangre a través de la aorta, se genera una elevación en la presión dentro del ventrículo izquierdo lo que a su vez a largo plazo ocasiona el engrosamiento de la pared de este o hipertrofia (Vargas, *et al.*, 2018).

El segundo modelo se trata del desarrollo de hipertensión secundaria a la coartación aórtica a nivel renal en la cual se interfiere con la circulación arterial hacia el parénquima renal generando isquemia. Para que pueda desarrollarse hipertensión es necesario que la luz de la arteria se cierre hasta en un 85%, de este modo la presión de perfusión renal se reduce, la pérdida de estiramiento de la arteriola eferente produce un aumento significativo de la secreción de renina, liberada por las células granulares del aparato yuxtaglomerular, con la única finalidad de desencadenar los procesos necesarios para restaurar el flujo sanguíneo. A lo largo del tiempo, diferentes estudios en modelos experimentales han demostrado que tras una estenosis de la arteria renal son cuatro los mecanismos implicados en el aumento de la presión arterial: activación



del sistema renina angiotensina, respuesta del SNS, liberación de endotelina y alteraciones en la producción de NO (López, 2012).

Por otro lado, el modelo de reducción de masa 5/6 consiste en la ligadura de ramas de la arteria renal izquierda, seguido de una nefrectomía derecha luego de dos semanas de recuperación de las ratas, se busca conseguir la inutilización por infarto de las dos terceras partes del riñón remanente. Dicho modelo se caracteriza por presentar proteinuria progresiva, hipertensión, glomeruloesclerosis focal segmental, atrofia de túbulos y expansión intersticial; en ellos se evalúan tratamientos con bloqueantes de receptores de angiotensina II, lo cual ocasiona la reducción del estrés oxidativo y la lipoperoxidación (Baños, 2008).

El modelo pionero de Goldblatt fue el precursor de los primeros modelos de HTA en animales, desarrolló dos modelos de isquemia renal simulando estenosis de la arteria renal al colocar clips para obstruir parcialmente las arterias renales en perros. Ambos modelos diseñados, dos riñones-dos clips y un clip-un riñón, demostraron que la isquemia renal crítica generada por el clip en la arteria renal tenía como consecuencia el desarrollo de HTA en perros, asimismo descubrió que la sangre de perros hipertensos al ser transfundida a perros normotensos ocasionaba que estos padecieran HTA. Lo anterior, en aquel momento, se relacionó con un factor circulante hipertensivo originado y liberado durante la isquemia renal, el cual años después se denominaría “renina”. Dichos modelos son estudiados por generar isquemia leve a moderada, hipervolemia, HTA persistente; por el contrario, en escenarios de isquemia severa se desarrolla hipervolemia e hipertensión severa acompañado de insuficiencia renal (González, *et al.*, 2018).

1.12.4 Modelos murinos metabólicos experimentales de hipertensión arterial

El síndrome metabólico se considera como un conjunto de varias alteraciones metabólicas como obesidad abdominal, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, así como anomalías en su regulación e HTA. El desarrollo de síndrome metabólico en ratas



Wistar es inducido por la ingesta crónica de soluciones de sacarosa lo cual genera una primera fase de síndrome caracterizada por hiperglucemia, hiperlipidemia moderada con incremento de la resistencia a la insulina. Asimismo, se ha observado que los animales incrementan su masa corporal, lo cual nos indica que el consumo de sacarosa provoca la disminución del consumo de alimento balanceado y que su energía es obtenida mayoritariamente de la sacarosa (Méndez, 2020).

Aunado a lo anterior, estudios experimentales han descrito hallazgos como alteración en los vasos sanguíneos tales como hipercontractibilidad a la norepinefrina e hiperrelajación a la ACoI, lo que sugiera daño endotelial, así como efectos vasoconstrictores debido a la liberación de endotelina inducida por posibles ácidos grasos saturados circulantes (Baños. 2008).

Otro modelo metabólico experimental es el de hipertensión derivada de la ingesta de DOCA y sal, en este modelo como su nombre lo indica es administrado mineralocorticoide acetato de desoxicorticosterona provocando una reacción semejante al exceso de aldosterona. Previo a la administración de DOCA y un exceso de sal, los roedores son sometidos a una nefrectomía unilateral, lo cual compromete la patogénesis de HTA, incluyendo alteraciones en la activación y metabolismo de la vasopresina, del centro de regulación de receptores de la angiotensina II, endotelina y estrés oxidativo (Balaszczuk, 2012).

1.12.5 Modelo murino fisiológico experimental con dieta rica en sal

El INTERSALT (International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure) que registró una población de 5,000 personas entre 40 y 59 años, reporta un aumento de 7.8 mmHg en PAS y 3.5 mmHg en PAD en individuos cuyo consumo diario supera los 2.3 g de sodio, equivalentes a 5.8 g de cloruro de sodio, recordando que 2.5 g de sal contienen 1g de sodio. De igual forma, la relación entre la presión arterial y los valores



de ingesta de sodio se evidencian al analizar poblaciones cuyo consumo es mínimo, por ejemplo, en la región amazónica de Brasil sus habitantes consumen 0.2g de sodio al día y alcanzan valores de 100/64 mmHg de presión arterial a los 50 años (Zehnder, 2010).

De las cifras antes mencionadas y la etiología multifactorial de la HTA deriva la importancia de utilizar modelos biológicos que puedan proporcionar respuesta a diferentes interrogantes sobre las causas del desarrollo de la HTA. Dentro de los modelos experimentales metabólicos en murinos, se encuentra el modelo de alta ingesta de sal en ratas sal-sensibles o sal-resistentes, los primeros estudios comenzaron en los años 70's por Guyton y Dahl, reconociendo que la magnitud de la respuesta hipertensiva frente al aumento de ingesta de sal está determinada por factores genéticos que actualmente se conoce son genes asociados a HTA esencial, que codifican proteínas transportadoras de sodio o bien asociadas a la reabsorción de sodio a nivel renal (Bravo & Michea, 2012).

Las ratas Dahl son una cepa de ratas endogámicas, es decir, ratas provenientes del apareamiento entre individuos emparentados, que son sensibles a la sal y por ende son modelos de estudio importantes para conocer más sobre dietas ricas en sodio o cloruro de sodio. Se ha observado que en ratas sal sensibles una alta ingesta de sodio provoca aumento de los niveles de NA en el hipotálamo, al igual que si son sometidas a una dieta rica en sal con administración de aldosterona desarrollan rápidamente HTA severa, contrario a lo que pasa si en lugar de administrar cloruro de sodio se administra bicarbonato de sodio (Nava, 1998).



JUSTIFICACIÓN

Revisiones bibliográficas realizadas tras la pandemia por COVID-19 concluyeron que la evolución desfavorable de pacientes con este padecimiento era más probable en adultos mayores o personas con comorbilidades tales como HTA, hoy en día se considera como el primer padecimiento concomitante a COVID-19. En México se reporta que afecta a una de cada cuatro personas lo que se traduce en 30 millones de personas, cuya prevalencia es de 24.6% en hombres y 26.1% en mujeres. Por tanto, debido a que la hipertensión es una enfermedad de origen multifactorial es necesario contar con diversos modelos experimentales que contribuyan a la investigación etiológica, prevención, diagnóstico y tratamiento del padecimiento. En este caso, se proponen dos modelos, uno quirúrgico y otro fisiológico, para generar HTA en ratas contribuyendo así al quehacer científico dentro de laboratorios de investigación básica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Será más eficiente el modelo de CoA o DtS para generar HTA en ratas Wistar macho?

HIPÓTESIS

El modelo quirúrgico CoA es el más viable y eficaz para la generación de HTA en ratas Wistar macho en comparación con el grupo DtS.



OBJETIVO GENERAL

- ❖ Medir los valores de presión arterial a través del método de tail cuff en ratas Wistar macho post coartación aórtica y después de administrar una dieta rica en sal, para identificar el modelo que permita generar mediciones elevadas de presión arterial hasta el desarrollo de HTA.

Objetivos particulares

- Realizar cirugía de coartación aórtica a ratas Wistar macho de 6 meses de edad.
- Administrar por vía oral alimento con 6.66% de NaCl total en su constitución.
- Aprender a realizar mediciones de presión arterial mediante método de brazalete de cola no invasivo en ratones (tail cuff).
- Realizar una medición semanal de presión arterial a tres ratas de cada grupo por triplicado, comenzando una semana después de la cirugía y de iniciado el tratamiento con elevado porcentaje de NaCl.
- Analizar los valores de presión arterial obtenidos cada semana para determinar en qué momento las ratas se consideran hipertensas.
- Analizar la eficacia de ambos modelos experimentales por el método ANOVA de una vía No Paramétrica y realizar prueba de Student Newman Keuls como prueba *post hoc*.



MATERIALES Y MÉTODOS

❖ Protocolo experimental

El presente proyecto se realizó con 10 ratas Wistar macho con 6 meses de edad aleatoriamente distribuidas en dos grupos. Los datos de presión arterial basales o Grupo Control se tomaron en las mismas 10 ratas antes de cualquier tratamiento.

Grupo Control

Ratas Wistar macho con 6 meses de edad
n=10

Grupo - Dieta rica en sal (DtS)

Ratas Wistar macho con alimentación con el 6.66% de NaCl
n=4

Grupo - Coartación aórtica (CoA)

Ratas Wistar macho con cirugía de coartación aórtica
n=6

❖ Cirugía de coartación aórtica

Este procedimiento quirúrgico se realizó únicamente en el grupo CoA. Se anestesió a la rata con una mezcla de Ketamina 40 y Xilacina con una dosis de 5mg/kg de peso vía intraperitoneal. Se utilizó crema depiladora sobre el abdomen, una vez transcurridos 5 minutos se limpió y desinfectó el área con solución de Yodo. Posteriormente, se realizó una incisión en la piel y el músculo de la cavidad abdominal del animal para remover los intestinos hasta descubrir la aorta abdominal. Una vez



localizada la aorta se rodeó hasta cerrarse a un tercio de su luz con sutura de seda 5-0. Finalmente, se suturó la pared muscular y la piel para permitir la recuperación de los animales. El tratamiento post cirugía consistió en la administración de Tramadol a dosis de 50 mg/kg de peso intramuscular, de igual forma, se aplicó Dexametasona y Gentamicina al 0.1% en crema sobre la herida para evitar la infección de esta, lo anterior se administró por una semana (Vargas y col, 2018).

❖ Elaboración de alimento al 6.66% de NaCl total

Para la elaboración de alimento rico en NaCl se trituraron nutricubos de alimento convencional para ratas hasta obtener polvo de estos con ayuda de un cascanueces. Se pesaron 500 g de polvo los cuales fueron mezclados con seis huevos (60 g) y 40 g de NaCl previamente pesados con balanza granataria, con la mezcla obtenida se formaron cubos de alimento, estos fueron horneados a 180° durante 20 minutos y tostados durante 5 minutos para generar la consistencia de un nutricubo convencional. Este grupo fue alimentado diariamente *ad libitum* (Zehnder, 2010).

❖ Medición de presión arterial mediante método de brazalete de cola no invasivo en ratones (tail cuff)

Para la obtención de los valores de PAS y PAD en las ratas de ambos grupos se utilizó el método indirecto de tail cuff, este método se considera no invasivo debido a que el animal se encuentra consciente durante todo el proceso. Se debe cuidar que la medición se realice en un ambiente sin ruidos fuertes y con luz tenue para evitar estresar al animal (Wang, 2017). Previo a comenzar las mediciones se encendió el equipo integrado por una PC que cuenta con el programa SIEVART1 instalado para poder realizar el registro y seguimiento del pulso y un transductor de señales que como su nombre lo indica recibe la señal de pulso (sensor) y los valores de presión alcanzados por el brazalete colocado en la cola de las ratas para posteriormente generar gráficos por medio del programa instalado. Una vez encendido el equipo, se verificó que la



temperatura del soporte donde se introduce a las ratas se encontrara en 37°C con ayuda de un termómetro de mercurio. Una vez preparado el equipo, se introdujo a las ratas en el soporte del equipo con la finalidad de inmovilizarla para colocar el brazalete seguido del sensor de pulso en su cola, se inyectó aire en el brazalete para generar presión y comenzar la lectura. Se registró la primera aparición del pulso cardiaco cuando la presión en el animal y en el brazalete se igualó, dicho valor corresponde a la PAS. En la obtención del valor de PAD se compararon las gráficas de pulso y presión (oscilación) generadas por el programa SIEVART1 para buscar el punto más parecido entre ambos el cual nos indicó el valor de PAD. De igual forma, el programa nos grafica FC a lo largo de toda la medición que en promedio dura 90 segundos. Cabe mencionar que las mediciones se iniciaron una semana después de la operación de coartación aórtica y de iniciar con la alimentación rica en NaCl. Las mediciones se realizaron en tres ratas, por triplicado y elegidas aleatoriamente en cada grupo. Entre cada medición se dejó reposar a la rata por 2 minutos para evitar la alteración de los valores de presión arterial (Bolaños, 2017).

❖ Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism, en el cual se evaluó significancia estadística con una $P < 0.05$ mediante ANOVA de una vía No Paramétrica y se realizó la prueba de Student Newman Keuls como prueba *post hoc*.

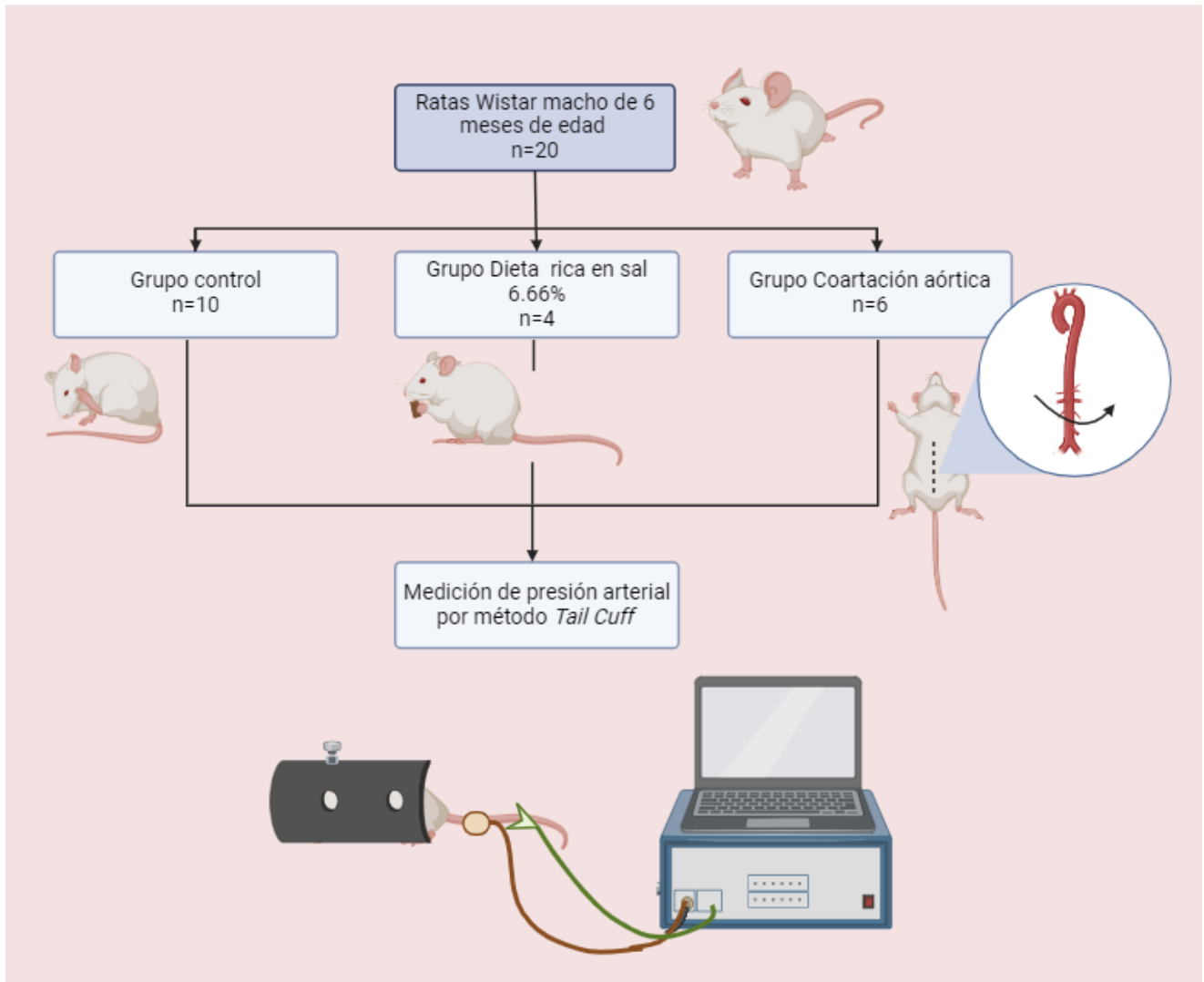


Figura 21. Desarrollo experimental.



RESULTADOS

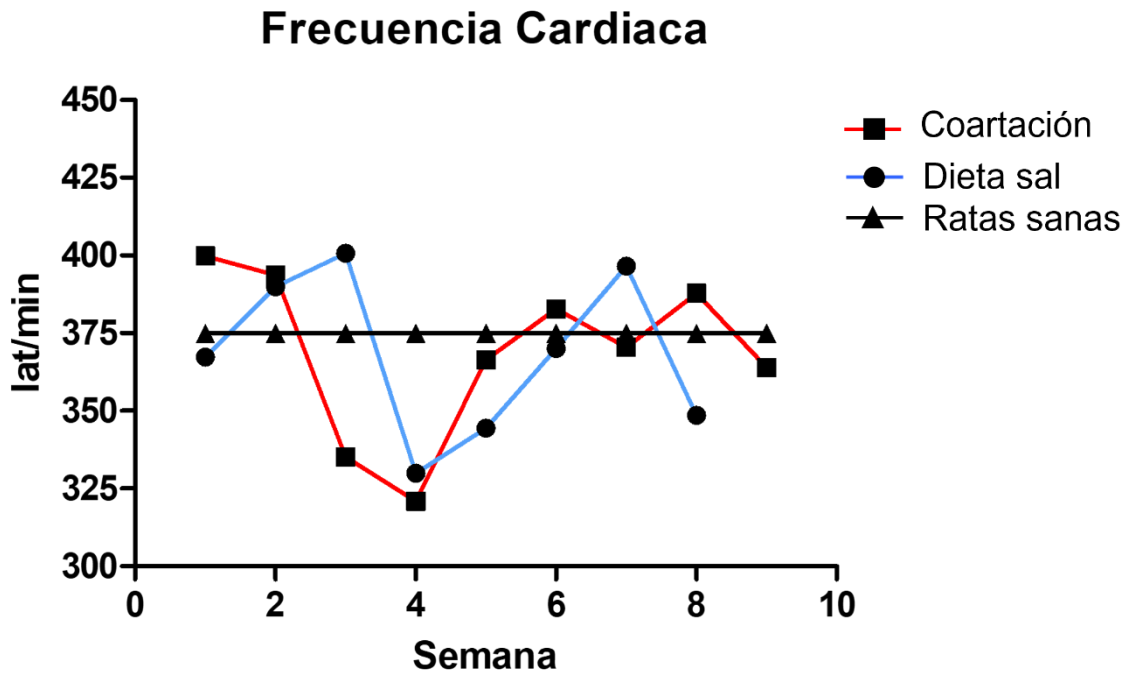


Gráfico 3. Frecuencia cardíaca.

Nota: En el gráfico se observa el comportamiento de la frecuencia cardíaca a lo largo de las nueve semanas de tratamiento, los datos mostrados por semana son un promedio de la medición realizada por triplicado en tres ratas elegidas al azar de cada grupo. De acuerdo con el análisis estadístico con una $P < 0.05$, no hay diferencia significativa entre los resultados. CoA $n=6$, DtS $n=4$, Control $n=10$.

En la semana 1 la FC de ambos grupos sobrepasa los 350 lat/min, se mantiene para la semana 2 arriba de 389 lat/min. Para el grupo DtS la FC se mantuvo en 400 lat/min en la semana 3 en comparación con las ratas CoA donde disminuyó hasta 335.14 lat/min, para la semana 4 el promedio FC disminuyó en ambos grupos por debajo de los



330 lat/min. A partir de la semana 5 la frecuencia comenzó a elevarse lentamente en ambos grupos hasta llegar a los 396 lat/min, sin embargo, la FC disminuyó en la semana número 8 para el grupo DtS a 348 lat/min y en el grupo CoA la disminución se observó en la semana número 9 a 363 lat/min.

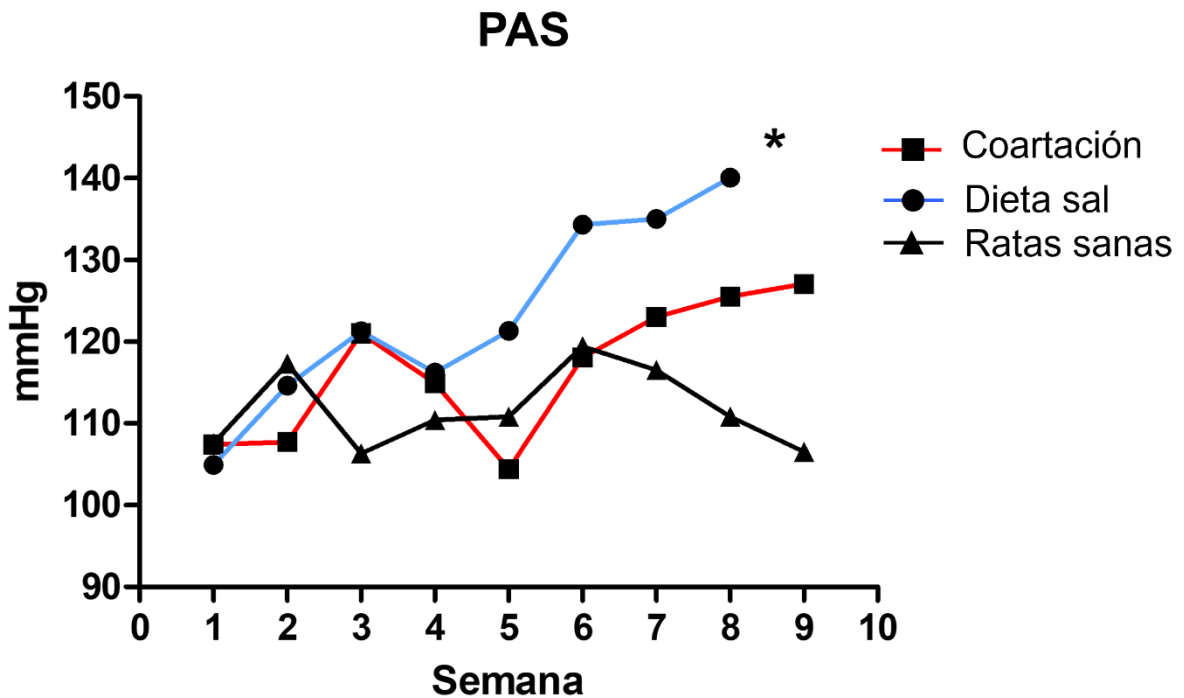


Gráfico 4. Presión arterial sistólica.

Nota: Comportamiento de la presión arterial sistólica durante las nueve semanas de tratamiento, los datos mostrados por semana son un promedio de la medición por triplicado en tres ratas elegidas al azar de cada grupo. De acuerdo con el análisis estadístico con una $P < 0.05$, existe una diferencia significativa (*) entre el grupo DtS y el control. CoA n=6, DtS n= 4, Control n=10.

El promedio de PAS en las ratas DtS en la semana uno fue de 104.92 mmHg y se elevó hasta 121.25 mmHg en la semana número 3, sin embargo, hubo una disminución de esta en la semana 4 con un valor de 116.22 mmHg. A partir de la semana



5 aumentó gradualmente hasta llegar a un valor de 140.07 mmHg en la semana número 9. En ratas CoA el promedio de PAS comenzó en la semana uno con un valor de 107.41 mmHg, aumentó hasta 121.03 mmHg en la semana 3. En la semana 4 y 5 se observó una disminución hasta un valor de 104.4 mmHg. Sin embargo, desde la semana número 6 comenzó a aumentar constantemente hasta llegar a la semana 9 con un valor de 127.1 mmHg.

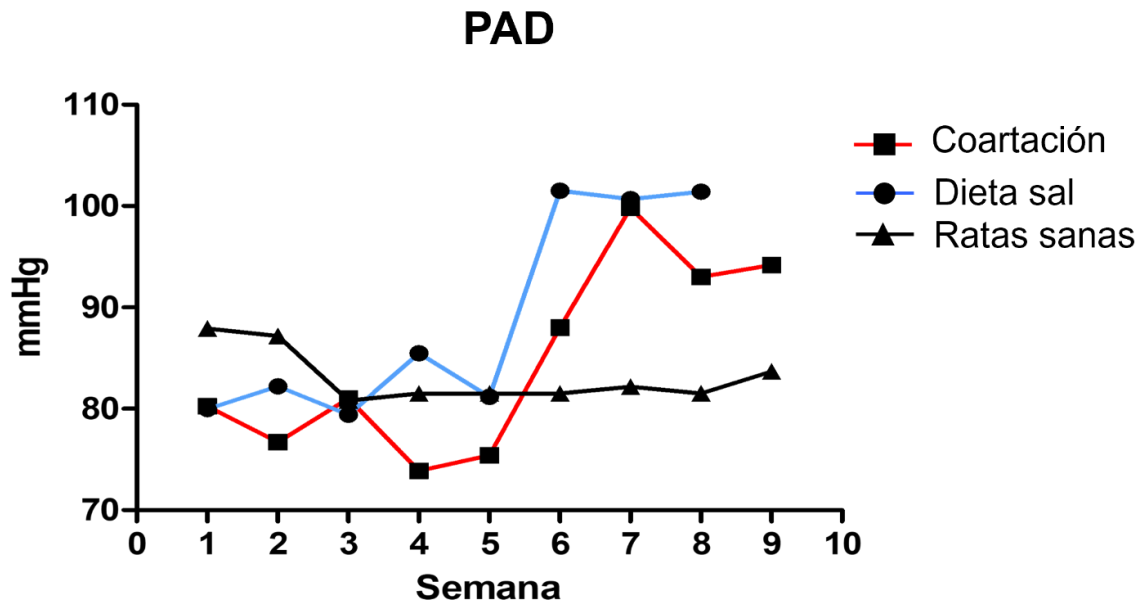


Gráfico 5. Presión arterial diastólica.

Nota: Datos de comportamiento de la presión arterial diastólica a lo largo de las nueve semanas de tratamiento, los datos mostrados por semana son un promedio de la medición por triplicado en tres ratas elegidas al azar de cada grupo. De acuerdo con el análisis estadístico con una $P < 0.05$, no hay diferencia significativa entre los resultados. CoA $n=6$, DtS $n=4$, Control $n=10$.

El grupo DtS tras una semana de haber comenzado la experimentación obtuvo un promedio de PAD de 80.24 mmHg y se mantuvo sin variación significativa hasta la



semana 4 donde aumentó hasta 85.49 mmHg. Posteriormente, se produjo un descenso de esta a 81.2 mmHg en la semana número 5. A partir de la semana número 6 se observó un aumento drástico que se mantuvo hasta la semana número 8 con un valor de 101.4 mmHg.

En las ratas CoA se inició la primera semana con un valor promedio de 79.97 mmHg en PAD, su valor se mantuvo entre 73.87 y 81.03 hasta la semana 6 donde comenzó un aumento notable alcanzando en la semana 7 un valor máximo de 99.8 mmHg, finalizó la semana 9 con un valor de 94.17 mmHg.

Tabla 8. *Relación peso órgano-peso rata del grupo de ratas Wistar macho coartación aórtica.*

No. RATA	PESO TOTAL (g)	PESO CORAZÓN (g)	RELACIÓN C/PT (g/g)	PESO RIÑONES (g)	RELACIÓN R/PT (g/g)
1	506	1.71	0.0034	3.91	0.0077
2	428	-	-	3.81	0.0089
3	526	1.59	0.0030	3.1	0.0059
4	441	1.32	0.0030	2.74	0.0062
		Promedio	0.00313	Promedio	0.00717
		DevStd	0.00018	DevStd	0.00120
		ErrorStd	0.00010	ErrorStd	0.0003

Nota: El peso de cada rata fue tomado el último día de experimentación correspondiente a la semana 9 y el peso de cada órgano inmediatamente después de sacrificar a las mismas. El peso del corazón y por ende la relación C/PT en la rata No.2 no fue posible obtenerlos debido a errores al momento de su medición (-). C: Corazón, R: Riñones, PT: Peso total por rata, g: gramos.

En la tabla 8 se observa el promedio de la relación peso del corazón y peso de la rata en gramos de las ratas post-coartación, obteniendo un valor de 0.00313, con una desviación estándar mínima de 0.00018 y un error estándar de 0.00010. En cuanto a los resultados de la relación peso riñones y peso de la rata en gramos nos da un promedio de 0.00717, una desviación estándar de 0.00120 y un error estándar de 0.003. Lo



anterior nos indica que la relación con el peso de la rata y el peso de los riñones es mayor.

Tabla 9. *Relación peso órgano-peso rata del grupo de ratas Wistar macho con dieta rica en sal.*

No. RATA	PESO TOTAL (g)	PESO CORAZÓN (g)	RELACIÓN C/PT (g/g)	PESO RIÑONES (g)	RELACIÓN R/PT (g/g)
1	516	1.99	0.0039	2.97	0.0058
2	505	2.02	0.0040	3.12	0.0062
3	502	2.59	0.0052	1.91	0.0038
4	552	1.98	0.0036	3.18	0.0058
		Promedio	0.00417	Promedio	0.00540
		DevStd	0.00060	DevStd	0.00093
		ErrorStd	0.00030	ErrorStd	0.00046

Nota: El peso de cada rata fue tomado el último día de experimentación correspondiente a la semana 8 y el peso de cada órgano inmediatamente después de sacrificar a las mismas. C: Corazón, R: Riñones, PT: Peso total por rata, g: gramos.

En la tabla 9 correspondiente a la relación peso órgano y peso de las ratas del grupo DtS, se observa el promedio de la relación peso del corazón y peso de la rata en gramos igual a 0.00417, con una desviación estándar de 0.00060 y un error estándar de 0.00030. En cuanto a los resultados de la relación peso riñones y peso de la rata en gramos se obtiene un promedio de 0.00540, una desviación estándar de 0.00093 y un error estándar de 0.00046. En este caso, también se observa que la relación entre el peso de la rata en gramos y el peso de los riñones es mayor.



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

❖ Panorama General

En el presente estudio se analizaron dos diferentes modelos experimentales en murinos, uno quirúrgico que consistió en la coartación aórtica (CoA) y uno fisiológico basado en la administración de una dieta rica en sal o NaCl (DtS). El modelo quirúrgico CoA presenta diferentes puntos a considerar, en primer lugar, es un método invasivo en el cual se mantiene al roedor bajo anestesia lo que implica vigilar la respiración del animal en todo momento como primer signo de alerta. Se debe contar con el equipo e instalaciones necesarias para realizar el procedimiento quirúrgico y tener el cuidado postoperatorio pertinente. Al realizarse dicha cirugía, la cual consiste en la ligadura parcial de la arteria aorta entre las dos arterias renales, se debe tener precaución de no dañar o perforar órganos aledaños que provoquen el deceso del roedor. Por último, los roedores sometidos a cirugía deben evolucionar satisfactoriamente para poder manipularlos y comenzar con las mediciones de presión arterial, en este caso se tuvo el deceso de dos roedores (Del Cañizo, *et al.*, 2008).

Una vez realizada la cirugía en roedores CoA, fueron tratados con Dexametasona y Gentamicina al 0.1% en la herida para evitar inflamación y posibles procesos infecciosos. Como primer punto en consideración de este modelo, se debe analizar que la Dexametasona es un glucocorticoide sintético que tiene una actividad prácticamente pura y posee propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. El uso crónico de dexametasona (mayor a 14 días) puede provocar la manifestación de hipertensión, debido a que provoca perturbaciones en la presión arterial alterando el volumen plasmático, SRAA, actividad simpática, sistemas vasodepresor y vasopresores (Ong, *et al.*, 2009).



Si bien el mecanismo por el cual genera HTA aún no se ha identificado, es claro que provoca un aumento de la resistencia periférica total calculada y la HTA es independiente de la retención de sodio. Asimismo, hay un conjunto de evidencias que demuestran que existe un desequilibrio óxido nítrico-redox en el cual se involucra la vía NADPH oxidasa, por la cual hay un aumento en la producción vascular de superóxido. Además, se ha evidenciado que este glucocorticoide sintético aumenta la sensibilidad de las células del músculo liso vascular a los vasoconstrictores. la vasoconstricción, lo cual puede contribuir a la generación de HTA (Ong, *et al.*, 2009).

Estudios en perros y humanos han demostrado que la acción hipertensiva de la dexametasona ocurre durante los primeros dos días de tratamiento. En perros, en grandes dosis provoca reducción del gasto cardíaco y aumento de resistencia periférica. En humanos, aumenta la presión arterial media y la resistencia vascular periférica total (Ong, *et al.*, 2009).

Por lo anterior, se podría pensar que la Dexametasona tiene un efecto directo sobre la presión arterial de los roedores, sin embargo, se debe considerar que el tratamiento únicamente se administró por una semana en bajas dosis. Tomando en cuenta que la vida media biológica de la dexametasona al ser tópica es de 36 a 72 horas (3 días), los valores de presión arterial se encontrarían alterados en la primera medición, pero al observar las gráficas 4 y 5 podemos verificar que los valores de presión arterial una vez iniciadas las mediciones se encuentran dentro de los valores de referencia. Lo anterior nos ayuda a descartar el efecto hipertensivo de la dexametasona en los roedores (Rodríguez, 2013).

Otro medicamento utilizado posterior a la cirugía fue el Tramadol inyectable. Dicho medicamento es un analgésico opiáceo y es un adyuvante para aliviar el dolor en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Este actúa inhibiendo la recaptación de la norepinefrina y de la serotonina en el SNC, de esta manera, impide la transmisión de dolor a lo largo de la médula. La incidencia de reacciones adversas es mayor cuando el tramadol se utiliza en dosis de 200 mg/día en



comparación con dosis de 50 mg o 100 mg/día, en este caso se utilizó una dosis de 50 mg/kg de peso al día. La incidencia de efectos cardiovasculares es baja siendo el más frecuente la vasodilatación (1-5%) con hipotensión y taquicardia sinusal (<1%). En este caso, al usarse en dosis recomendadas, no tiene un efecto depresor respiratorio significativo (IQB,2023).

Por último, se hizo uso de Gentamicina al 0.1% en crema. La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro, actúa sobre bacterias gramnegativas aerobias, enterobacterias y estafilococos. Se une a las subunidades 30s de los ribosomas bacterianos, lo cual evita una lectura adecuada del ARNm y por ende la síntesis de proteínas. Hasta el momento se consideran muy raros (<1/10,000) los trastornos vasculares como hipotensión o hipertensión por el uso de gentamicina. Sin embargo, su uso se ve limitado en pacientes con daño renal debido a que su eliminación es fundamentalmente renal y esto puede agravar la enfermedad. Por lo anterior, aunado al moderado uso de esta y el buen estado físico en el cual se encontraban los roedores antes de la experimentación, se descarta que dicho medicamento haya provocado alguna alteración vascular en los roedores (AEMPS, 2022).

En cambio, el modelo fisiológico DtS es un método no invasivo, en el cual los puntos a considerar son la elaboración de alimento con alto contenido de sal con antelación debido a que su administración es "*ad libitum*". Por otro lado, la administración de alimento rico en NaCl se realiza aumentando paulatinamente el porcentaje de esta hasta llegar a la concentración final deseada con el objetivo de acondicionar a los roedores a la nueva fórmula. En este caso, hasta administrar alimento con 6.66% de NaCl en su constitución.

El porcentaje de NaCl utilizado para la elaboración de la dieta del grupo DtS se eligió con base en los datos de Dosis Letal Media (DL₅₀) de NaCl y el consumo promedio de alimento o nutricubos en ratas adultas. Siendo así la DL₅₀ igual a 3 g por Kg de peso y su consumo promedio de pienso es de 5 a 10 g por cada 100 g de peso. De acuerdo con lo anterior, la DL₅₀ del grupo DtS equivaldría a 1.5 g de NaCl consumida de golpe.



Por tanto, considerando un peso aproximado de 500 g y el 6.66% de NaCl total en su alimento, las ratas estuvieron consumiendo hasta 3.33 g de NaCl al día superior a la DL_{50} establecida (CarlRoth, 2018).

Además, se tomaron en consideración investigaciones realizadas en ratas Wistar emplearon concentraciones de sal del 7% en el alimento de estas, mostrándose tolerantes a su consumo. Cabe mencionar que en dichas investigaciones se utilizó esa concentración basándose en la información publicada por la OMS que establece que el consumo normal de NaCl debe ser de solo 2 g por día (Cerna, *et al.*, 2013).

Por otra parte, analizando los costos del mantenimiento de cada grupo, podemos decir que el grupo DtS es el menos costoso debido a que únicamente se utilizan recursos para la elaboración del alimento, en comparación con el grupo de CoA en el cual además de su alimentación se utilizan recursos para poder realizar la cirugía, dar un tratamiento posterior que reduzca el dolor en los roedores y evite algún tipo de infección en la herida.

Los parámetros biológicos básicos de las ratas de laboratorio pueden diferir o no de los valores considerados normales en los seres humanos, por ello, en la presente investigación se establecieron rangos considerados normales en ratas Wistar adultas, siendo estas de 6 meses de edad, machos y con un peso superior a 500 g (Vargas, 2020):

- FC=320-480 lat/min
- PAS=75-120 mmHg
- PAD= 60-90 mmHg

❖ Frecuencia Cardíaca

Como se puede observar en la **gráfica 3** de FC, todas las mediciones realizadas en ambos grupos a lo largo del proyecto se encuentran dentro de los valores considerados normales en ratas adultas (320-480 lat/min). En el grupo CoA la medición realizada la primera semana con tratamiento es la más elevada a lo largo de todo el



experimento con un valor de 399 lat/min, aún dentro de los límites considerados normales. Lo anterior, puede atribuirse a la manipulación a la cual fueron sometidas las ratas, además de no estar familiarizadas con el proceso de medición de presión arterial por el método tail cuff, que si bien no es invasivo es un procedimiento nuevo para ellas y, por otro lado, al haber transcurrido tan solo una semana de la cirugía es posible que las ratas sintieran molestias en el área donde fueron suturadas lo que pudo ocasionar que estuvieran inquietas y se tomara un valor elevado de FC (Sensini, *et al.*, 2020).

Al transcurrir la semana 2, 3 y 4 los valores de las lecturas fueron disminuyendo, aunque el descenso repentino se observó en la semana número 3 con un valor de 335 lat/min que al llegar a la semana 4 descendió a 321 lat/min, siendo este el valor más bajo de toda la experimentación. Lo anterior es posible debido a que las ratas se familiarizaron cada vez más con el procedimiento para la medición de la FC e incluso al transcurrir las mediciones su comportamiento fue pacífico. La semana número 4 podría ser el punto en el cual el equilibrio o mecanismo de amortiguamiento de la presión arterial se rompe, aunque se ha reportado que la FC y la presión arterial no aumentan en una misma proporción y al mismo tiempo, si aumenta la FC es factible pensar que el corazón late mayor número de veces por minuto, pero si el paciente cuenta con vasos sanguíneos sanos, estos se van a distender de forma que se permita el paso a más cantidad de sangre hacia los pulmones y órganos que para ese momento necesiten un mayor requerimiento de oxígeno sin afectar a la presión arterial. Por ello, es preciso decir que, aunque la FC se duplique, la presión arterial va a aumentar únicamente una cantidad modesta y viceversa (Rogers, *et al.*, 2023).

Los valores de FC del grupo CoA comienzan a aumentar en la semana 5 con un valor de 366 lat/min oscilando entre 370 y 388 lat/min hasta llegar a la semana 8. Al terminar el experimento, en la semana 9 el valor final calculado fue de 364 lat/min, lo cual queda dentro de los valores de referencia.

De acuerdo con el grupo DtS, el comportamiento de las mediciones comienza con un valor de 367 lat/min en la primera semana, el cual es un valor que entra dentro



del rango normal de lat/min en ratas adultas y siendo este menor al calculado en ratas CoA; continua en aumento hasta llegar a la semana 3 con un valor de 401 lat/min. Es necesario mencionar, que el comportamiento de las ratas era inquieto lo cual puede atribuirse a dos condiciones, la primera de ellas es que el procedimiento es nuevo y por ende no están acostumbradas a él y la segunda tiene que ver con el consumo de alto contenido de sal, ya que, existen estudios en los cuales se demuestra que el consumo elevado de sal en roedores genera un aumento en el precursor de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) responsable del control de la producción de la hormona “cortisol”, siendo este responsable del estrés lo cual provoca irritabilidad en los roedores, palpitations, falta de apetito, micciones frecuentes, diarrea o estreñimiento y a largo plazo HTA (Costello, *et al.*, 2023).

En la semana 4 el valor de FC desciende repentinamente hasta un valor de 330 lat/min, como sucedió en el grupo de CoA, haciendo posible en este punto un quiebre en los mecanismos de amortiguamiento de la presión arterial. Posteriormente, la FC aumenta para llegar a un pico de 397 lat/min en la semana número 7. Para finalizar, en la semana 8 el valor fue de 349 lat/min. Cabe mencionar que todas las mediciones realizadas se encontraron dentro de los límites considerados normales.

Los cambios en los valores de FC de los grupos CoA y DtS al ser comparados entre ellos y con el grupo control, no mostraron diferencias significativas. Lo anterior, de acuerdo con el análisis estadístico realizado con una $P < 0.05$ mediante ANOVA de una vía No Paramétrica y la prueba de Student Newman Keuls como prueba *post hoc*.

❖ Presión arterial en CoA

En la presente tesis se utilizó el modelo quirúrgico de coartación aórtica para la generación secundaria de hipertensión. La coartación aórtica consiste en una estenosis de la aorta torácica, presente de forma genética o inducida, los cambios hemodinámicos van a depender del grado de estenosis que presente el paciente, en este caso ratas



Wistar macho, así como de la presencia o no de lesiones cardíacas asociadas (Centella, *et al.*, 2014).

De acuerdo con los datos obtenidos y que podemos observar en las **gráficas 4** y **5** se considera que la semana 5 es el punto de inflexión de la experimentación para este grupo, puesto que a partir de dicha medición la PAS comienza a ascender hasta llegar a la semana número 9 con un valor igual a 127 mmHg y una PAD igual a 94.17mmHg. Cabe mencionar que, en conformidad con la literatura, se consideró que las ratas Wistar adultas eran hipertensas tras obtener dos mediciones aleatorias por arriba de los valores considerados normales para ellas, es decir, por arriba de 120 mmHg en PAS y 80 mmHg en PAD. Después de evaluar los resultados de las lecturas, a partir de la semana 7 las ratas del grupo CoA se consideraban hipertensas (Molina, *et al.*, 2023).

Experimentos de coartación aortica realizados en ratas Wistar toman en consideración que a partir del día 7 de realizada la cirugía, las ratas son consideradas con hipertensión temprana y después de transcurridos 42 días son consideradas con hipertensión crónica. En nuestro caso, al considerarse hipertensas desde la semana número 7, podríamos clasificar al padecimiento como hipertensión crónica (Hocht, *et al.*, 2005).

La fisiopatología de la alteración nos dice que existe una deformidad de la pared media de la arteria manifestada por un pliegue que estrecha de forma concéntrica la pared aórtica, en este caso el material que causa la deformidad en las arterias de las ratas es sutura de seda 5-0. Esta reducción produce una disminución del flujo sanguíneo hacia la parte inferior del organismo, de esta forma, la presión y pulsos son mayores en los brazos que en las piernas. En los roedores, si la coartación se realizara en el arco aórtico, al estar por encima de sus cuatro extremidades se esperaría que la presión y pulsos fuera ligeramente menor a sus valores de referencia. Sin embargo, hasta el momento la única técnica no invasiva para medir presión arterial en roedores se realiza cerca del origen de la cola (Puente, 2001).



En este caso, la presión arterial fue medida por la técnica de “brazalete de cola” debido a la naturaleza de los organismos estudiados, sin embargo, en los pacientes que acuden a consulta es necesario que la presión arterial sea medida en miembros superiores e inferiores y si el gradiente de presión es mayor de 20 mmHg en PAS y la PAD tiende a ser similar, se debe de realizar una derivación con el personal capacitado para darle seguimiento a este padecimiento (Puente, 2001).

En el modelo CoA la ligadura colocada en la aorta abdominal entre las dos arterias renales, disminuyó hasta un 85% el flujo hacia el riñón que se encuentra después o debajo de la reducción realizada, es decir, el riñón derecho. Este procedimiento obliga al corazón a bombear más fuerte para que la sangre fluya por la aorta. Se ha demostrado que este procedimiento causa hipertensión secundaria de manera lenta y eleva los niveles de AII, aumenta la liberación de renina con la finalidad de restaurar el flujo sanguíneo, se libera endotelina y se altera la producción de NO, lo anterior tras reducir el flujo plasmático renal por la oclusión. En este caso, los barorreceptores y los quimiorreceptores encargados de enviar las señales necesarias para la regulación de la presión dentro de los vasos sanguíneos se encuentran alterados y son reajustados a niveles más altos, por lo que para percibir un aumento de presión se necesita una distensión de los vasos mayor de la normal, esto se ve afectado por la acción de la AII y de la endotelina que al actuar como vasoconstrictores impiden la distensión de los vasos (Bryce, *et al.*, 2015).

La presión arterial elevada en las ratas Wistar crea un círculo vicioso en el cual la hipertensión activa el SRAA para producir mayor hipertensión, genera vasoconstricción de la arterial renal aferente, lo cual es percibido por el organismo como una caída del volumen y, por lo tanto, como una disminución de la presión por el riñón lo cual en respuesta genera la secreción de renina, convirtiendo el angiotensinógeno en AI y a su vez en AII, generando mayor vasoconstricción estimulando a la endotelina y así elevar la presión arterial (Bryce, *et al.*, 2015).



Asimismo, dentro de los puntos a considerar del modelo CoA se encuentra el porcentaje de mortalidad operatoria que en este caso fue del 33%, dicho porcentaje puede ser consecuencia de diferentes factores, por ejemplo, sangrados inesperados al momento de intervenir quirúrgicamente a las ratas o sangrados internos a causa de la misma práctica, los cuales aunque no son visibles al exterior, causan la pérdida de las mismas, así como cabe la posibilidad de efectuar la rotura de la aorta al momento de intentar realizar la reducción de la luz de esta, es decir, decesos por coartación excesiva (Vargas, *et al.*, 2018).

Por otro lado, al analizar las **tablas 8 y 9** podemos observar que en grupo CoA se ve notablemente aumentada la relación entre peso de los riñones y el peso de las ratas con un valor de 0.00717 ± 0.003 comparado con el grupo DtS. Lo antes mencionado puede asociarse con la visible hipertrofia en uno de los dos riñones. De acuerdo con experimentos realizados en las mismas condiciones, los riñones pasan por dos procesos tisulares distintos después de realizar la coartación. El primer proceso es la isquemia irreversible, debido a que, al reducirse el flujo sanguíneo en uno de los riñones (derecho), este se priva de oxígeno; mientras que el otro riñón (izquierdo) desarrolla un proceso hipertrófico al intentar compensar la función del riñón que el organismo considera dañado. Los mismos estudios sugieren que, en el riñón isquémico, se ve favorecida la apoptosis en la corteza renal tras el aumento de expresión de Bax (Navarro, 2012).

Aunado a lo anterior, estudios han evidenciado que, tras extraer la aorta torácica en animales coartados, el peso es mayor en animales hipertensos, de igual forma se ha percibido un aumento en la concentración de proteínas y en el contenido total de ácido ribonucleico y proteínas en el segmento de aorta sometidos a mayor presión en los animales coartados. De la misma forma, se ha evidenciado que el peso del corazón y de las arterias en animales coartados aumenta significativamente con el aumento de la presión arterial en comparación con grupos controles. Dicho aumento de peso es el posible resultado de hiperplasia e hipertrofia celular, punto que se reforzaría al medir el contenido total de DNA y el aumento de la concentración de proteínas. En nuestro caso,



al realizar la coartación entre las arterias renales junto al riñón derecho, el riñón izquierdo es quien pasa por un proceso de hipertrofia lo cual se confirma al realizar la disección de este. Sin embargo, lo anterior se reforzaría si añadiéramos al procedimiento una técnica histológica que nos permitiera evaluar la morfología celular de cada riñón y así determinar si cursa por un proceso de hipertrofia o isquemia (Mangi, *et al.*, 1985).

Si consideráramos la literatura como único factor para determinar la eficacia del modelo podríamos decir las ratas cursaban con HTA al finalizar la experimentación, sin embargo, al ser comparados los resultados del grupo CoA, DtS y grupo control, no se encontraron diferencias significativas.

❖ Presión Arterial en DtS

Como primer punto, debemos considerar que los hábitos alimentarios son respuesta a influencias sociales y culturales y este es el principal factor para desarrollar HTA. La población ha integrado la comida rápida en sus hábitos alimentarios debido a que, como su nombre lo dice, es rápida de preparar y de consumir, además de que existe una amplia variedad de productos en el mercado. Sin embargo, este tipo de alimentos se caracteriza por tener un alto contenido de sodio lo que genera dependencia hacia ellos. De acuerdo con estudios realizados en adultos mayores con hipertensión, los alimentos que principalmente consumían con mayor contenido de sodio son condimentos, salsas, aderezos, botanas, carnes frías y embutidos. Esta inadecuada ingesta de sodio tiene una relación directa de padecer HTA, así como enfermedades cardiovasculares (Lastre, *et al.*, 2020).

Al observar las **gráficas 4 y 5** del grupo DtS en PAS y PAD, podemos analizar que, en ambos casos de acuerdo con la literatura, las ratas se consideran hipertensas a partir de la semana número 5 para PAS y la semana 6 para PAD (Molina, *et al.*, 2023).



Asimismo, la dieta del grupo DtS además de ser elaborada con alto contenido de sodio (6.66%), también contenía lípidos aportados por los huevos utilizados en su elaboración. Un huevo de tamaño mediano con un peso total promedio entre 53 y 63 g aporta alrededor de 4.8g de lípidos, 4g son ácidos grasos, 35% saturados y 65% insaturados. Se considera que las grasas saturadas son dañinas para la salud si se consume en grandes cantidades. De acuerdo con la American Heart Association, el consumo de grasas saturadas puede elevar el porcentaje de colesterol en vasos sanguíneos, principalmente de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL, por sus siglas en inglés). El colesterol LDL se conoce como "colesterol malo" debido a que sus niveles altos llevan a la acumulación de colesterol en las arterias y a la formación de placas ocasionando arteriosclerosis. Si este tipo de placas se encuentran en arterias del corazón, disminuye o bloquea el flujo de sangre y por ende de oxígeno ocasionando ataques al corazón (White, 2020).

En el modelo fisiológico DtS la concentración de los componentes de la sal, iones sodio y cloro, está determinada por el SNC, en especial el hipotálamo que regula el mecanismo por el cual se induce sed, y por los riñones que se encargan de regular la excreción de estos iones. El organismo no cuenta con un reservorio de sal, por lo tanto, el riñón es el órgano encargado de medir minuto a minuto la cantidad que el organismo necesita. Si la ingesta de sal es excesiva como en el grupo DtS, el riñón incrementa la salida de sodio del organismo. Por el contrario, si hay una baja concentración de sodio, se produce una pérdida intestinal o transpiración febril para poder excretar agua y retener sodio con la finalidad de restablecer el equilibrio. Asimismo, el hipotálamo a través de la sed, media el consumo de agua y ayuda a mantener en equilibrio la concentración salina en sangre. Todos los mecanismos antes mencionados, se llevan a cabo en el organismo de las ratas las primeras semanas de experimentación, sin embargo, la semana número 4 de acuerdo con los datos observados se considera es el punto de quiebre en el cual el equilibrio se rompe y el propio metabolismo de las ratas ya no puede contrarrestar el exceso de sal ingerido (Monckeberg, 2012).



Los valores de PAS comenzaron a aumentar a partir de la semana número 5 y los referentes a PAD la semana número 6, debido a que, al presentarse una ingesta elevada de sal en las ratas, los riñones respondieron eliminando el exceso de sodio por la orina. Sin embargo, al consumir más cantidad de la recomendada, se dificulta la homeostasis renal al verse obligados a retener más agua y de esta forma mantener la concentración ideal de sodio en sangre. Debido a lo anterior, al existir un elevado volumen de líquido, existe un aumento en la presión arterial (Monckeberg, 2012).

A pesar de que el cambio en los valores de presión arterial fue notorio, estudios epidemiológicos realizados en primates y humanos, han evidenciado que la respuesta ante cambios en la ingesta de sal varía de un individuo a otro, fenómeno conocido como "sensibilidad a la sal". Dicha sensibilidad se encuentra relacionada con el aumento excesivo del estrés oxidativo y con los marcadores séricos y tisulares de inflamación. Dichos estudios dan a conocer que en hipertensos sensibles a la sal tienden a presentarse niveles elevados de homocisteína (aminoácido relacionado con enfermedades cardiovasculares incluyendo lesión de las paredes de los vasos sanguíneos y la formación inadecuada de coágulos) y niveles reducidos de antioxidantes séricos como el selenio y la vitamina C, lo que implica un aumento del estrés oxidativo. Lo anterior se explica ya que las ROS se oponen a las acciones vasodilatadoras, antiproliferativas y antiagregantes del NO degradándolo rápidamente a peroxinitritos, de ahí la DE reportada en individuos sensibles a la sal. Cabe mencionar que dentro de los marcadores inflamatorios en aumento en pacientes sensibles a la sal, se encuentran la molécula de adhesión intracelular 1 y selectina E, metaloproteasa de matriz tipo 2 (MMP-2; implicada en el depósito de matriz extracelular que acompaña la hipertrofia vascular) y el inhibidor tisular de la metaloproteasa tipo 1 (TIMP-1; inhibe la degradación de la matriz extracelular implicada en hipertrofia vascular y se relaciona con hipertrofia ventricular izquierda) (De la Sierra, 2003).

El mecanismo fisiopatológico por el cual en el grupo DtS se genera HTA implica que el aumento de la reabsorción de sodio en los túbulos renales intensifica la demanda metabólica de oxígeno, lo cual produce una disminución en la presión de oxígeno del



tejido. Dicho consumo de oxígeno produce una hipoxia relativa en los tejidos renales y al mismo tiempo se estimula la formación ROS. Aunado a lo anterior, hay un incremento del factor HIF-1^a (factor de transcripción que incrementa la expresión de genes que codifican proteínas que aumentan la disponibilidad de oxígeno y permiten la adaptación metabólica en ausencia de oxígeno), así como el activador de la proteína 1 (AP-1) y el NF-kB. Lo anterior promueve la activación de genes implicados en respuestas inflamatorias y fibróticas, inducen acumulación de células inflamatorias en el riñón y la liberación de moléculas de adhesión y citoquinas, así como la síntesis de Ang II renal que a través de su receptor AT₁ estimula la enzima NADPH oxidasa que produce más ROS. Asimismo, estudios realizados en ratas con sensibilidad a la sal, denotan que la sobrecarga de sodio altera la expresión de receptores de la Ang II, aumentando los ATR₁ y disminuyendo ATR₂ y MasR, incrementando la actividad inflamatoria, demostrando un desequilibrio entre los componentes hipertensivos (ECA-Ang II-ATR₁) y antihipertensivos (ECA2-Ang[1-7]-ATR₂-MasR) del sistema renina angiotensina renal (Della, 2018).

Por otro lado, al observar las **tablas 8 y 9** podemos evidenciar que la relación existente entre el promedio del peso total de las ratas y el promedio peso del corazón, del grupo de ratas DtS, con un valor de 0.00417 ± 0.00030 es mayor que el promedio referente al grupo CoA. Lo anterior puede atribuirse a una posible cardiomegalia debido a que la HTA provoca que el corazón bombee sangre con mayor fuerza y al transcurrir el tiempo esto provoca que el miocardio se engruese. Esto se sustenta porque el sistema cardiovascular tiene que adaptarse a las nuevas condiciones de trabajo, es decir, un entorno con presión arterial elevada, lo cual va a provocar cambios estructurales y funcionales que ocurren en el miocardio durante la enfermedad cardíaca hipertensiva generalmente cursan un proceso de hipertrofia que conduce a fibrosis miocárdica. Estudios han demostrado que el corazón es propenso a desarrollar hipertrofia cuando existe una sobrecarga de presión crónica y activación del SRAA (Llancaqueo, 2012).



Posterior al análisis estadístico ANOVA y a la prueba *post hoc*, se puede decir que los valores de PAS del grupo DtS comparados con los obtenidos en el grupo control presentaron diferencias significativas.

Tras los resultados obtenidos, se sugiere un mayor análisis experimental para poder evaluar posibles discrepancias moleculares y morfológicas entre ambos modelos experimentales. Así como, realizar estudios en los cuales se determine la ingesta de líquidos, la evolución del peso corporal, determinar la función renal en muestras de sangre y orina, así como, extraer riñones, aorta y vasos bronquiales para el estudio de indicadores de inflamación y fibrosis, mecanismos de defensa y adaptación mediante determinaciones de expresión proteica/molecular de Ang II, ATR₁, ATR₂, ECA2, Ang (1-7), eNOS y NADPH, entre otros, por western blot, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica y estudios de preparados histológicos mediante microscopía óptica y confocal (Della, 2018).

De igual forma, se podrían plantear experimentos con otros modelos accesibles para la comunidad universitaria como una dieta rica en sal más desoxicorticosterona o infusiones crónicas de angiotensina II y, asimismo evaluar que tan factible es que los roedores desarrollen hipertensión y en qué periodo de tiempo.



CONCLUSIONES

El modelo más eficaz para la generación secundaria de HTA en ratas Wistar macho es el modelo de dieta con alto contenido en sodio (DtS) debido a que logra elevar los valores de presión arterial sistólica hasta ser consideradas hipertensas, además de que es un modelo no invasivo, de bajo costo y con un periodo de evolución relativamente corto similar a lo reportado en la literatura. Lo anterior se sustenta con el análisis estadístico y la prueba post hoc realizados con el programa GraphPad Prism.

Al ser la HTA una enfermedad multifactorial y concomitante de padecimientos crónicos importantes para la población mexicana, como profesionales de la salud y futuros investigadores, debemos contribuir con la mayor cantidad de información necesaria para brindar un tratamiento adecuado y oportuno tras realizar su diagnóstico.

De esta forma, el modelo DtS va a permitir se desarrollen investigaciones futuras relacionadas con la HTA que contribuyan a la investigación etiológica, prevención, diagnóstico y tratamiento de esta. Asimismo, facilitará plantear experimentos con otros tratamientos accesibles para la comunidad universitaria ya sea evaluando nuevos fármacos, formulaciones o una combinación de ellos.



REFERENCIAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2022). *Ficha técnica Gentamicina Braun*. CIMA. Obtenido de: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/63854/FichaTecnica_63854.html#
- Balaszczuk, A. & Fellet, A. (2012). Modelos experimentales en el estudio de la hipertensión arterial. En Gómez, H. & Piskorz, D. (Eds.), *Hipertensión arterial. Epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica* (216-218). Inter Médica.
- Basso, N. (2012). Sistema renina-angiotensina-aldosterona. En Gómez, H. & Piskorz, D. (Eds.), *Hipertensión arterial. Epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica* (112-116). Inter Médica.
- Beñaldo, F., Ferrada, J., Castillo, S. & Ebensperger, G. (2017). Mecanismos regulatorios del tono vascular pulmonar neonatal. Una perspectiva molecular. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*. 33, 308-215.
- Bo, J. (2015). Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 7(11); 719-741.
- Bolaños, J. (2017). Sistema de monitoreo de presión arterial para el análisis de los efectos de los suplementos alimenticios en la salud de los ratones. [Tesis de maestría]. Universidad Autónoma de Querétaro.
- Bravo, I. & Michea, L. (2012). Analysis of experimental evidence that shows adverse effects of salt and its relation to hypertension. *Medwave*. 12(2).



- Bryce, A., San Martín, M., Tamayo, A. & Tamayo, A. (2015). Fisiopatología de la hipertensión arterial. *Revista Diagnóstico*. 54(4), 184-188.
- Cabrera, L., & Herrera, G. (2017). Actividades físico-recreativas y su influencia en la disminución de los niveles de tensión arterial en mujeres hipertensas de 60 a 70 años. *Revista Conrado*. 14(62), 124-133.
- Carl Roth. (2018). Información de seguridad voluntaria apoyándose en el formato de ficha de datos de seguridad conforme al Reglamento (CE) n° 1907/2006 (REACH). Cloruro de sodio Spülans. [Conjunto de datos]. *CARL ROTH*.
- Carrasco, M. (2019). *Fisiología del endotelio vascular*. Tesis de grado. Universidad de Sevilla, España.
- Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*. 34(2).
- Centella, T., Stanescu, D. & Stanescu, S. (2014). Coartación aórtica. Interrupción del arco aórtico. *Cirugía cardiovascular*. 21(2); 97-106.
- Cerna, J., Díaz, M., Cervantes, K., Marín, A., Hernández, V. & Montero, S. (2013). Análisis del efecto de la sal en el desarrollo de obesidad: ¿existe la obesidad salada? *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 32(4); 421-430.
- Cobos, L. (2014). Endotelio e hipertensión arterial. *Anales de la Facultad de medicina*. 75(4), 345-350.
- Costello, H., Krillis, G., Grenier, C., Severs, D., Czopek, A., Ivy, J., Nixon, M., Holmes, M., Livingstone, D., Hoorn, E., Dhaun, N. & Bailey, M. (2023). High salt intake activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, amplifies the stress response,



and alters tissue glucocorticoid exposure in mice. *Cardiovascular Research*. 119(8), 1740-1750.

Cruz, J., Licea, M., Hernández, P., Yanes, M. & Salvato, A. (2012). Disfunción endotelial y diabetes mellitus. *Endocrinología*. 23(2);166-185.

Del Cañizo, J., López, D., Lledó, E. & Barreno, P. (2008). Diseño de modelos experimentales en investigación quirúrgica. *Actas Urológicas Españolas*. 32(1); 27-40.

Della, L. (2018). *El consumo excesivo de sal como riesgo de enfermedad renal: Efectos sobre la expresión fisiopatológica de moléculas relacionadas con daño renal*. [Tesis de doctorado]. Universidad de Buenos Aires.

Derrickson, B. (2018). *Fisiología humana*. Ciudad de México, Médica Panamericana.

Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. (2007). *Fisiopatología de la Hipertensión Arterial*. Obtenido de: https://www.anestesia.org.ar/search/varios/curso/bibliografia_obligatoria/11_Fisiopatologia_de_la_Hipertension_Arterial.pdf

Fernández, J. (2020). *Fisiología humana*. 5a. ed. México, D.F: McGrawHill.

Fernández, J., Fuentes, F., & López, M. (2009). Función endotelial y ejercicio físico. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*. 2(2), 61-69.

Fernández, J., Ruiz, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D., & Escriche, E., Gil, P., Lahera, V., Mora, F., Romano, M., & Tamargo, J. (2016). *Fisiología humana*, 4e. McGraw-Hill.

Fox, S. (2016). *Fisiología humana*. 4a. ed. México, D.F.: McGraw-Hill.



- García, G., Martín, D., Martínez, M., Merchán, C., Mayorga, C. & Barragán, A. (2017). Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad. *Archivos de cardiología de México*. 87(4).
- Goncalves, R., Negrao, C., & Krieger, M. (2009). Óxido nítrico y sistema cardiovascular: activación celular, reactividad vascular y variante genética. *Archivos Brasileiros de cardiología*. 96(1), 68-75.
- González, E., Fernández, I., Fernández, I., Hinojosa, M. & Jabary, N. (2008). Resistencia a la insulina, síndrome metabólico y metabolismo de la glucosa en pacientes con hipertensión arterial esencial. *Hipertensión y riesgo vascular*. 26(4),145-150.
- González, J. (2018). Hipertensión renovascular y nefropatía isquémica. En Restrepo, C., Buitrago, C., Torres, J. & Serna, J. (Eds.), *Nefrología Básica 2*. (349-356)6-218). La Patria.
- Guyton, A. & Hall, J. (2016). *Compendio de fisiología médica*. 13ª ed. Barcelona, Elsevier.
- Hocht, C., Opezzo, J., Gironacci, M., Peña, C. & Taita, C. (2005). Efectos hipotalámicos de la angiotensina [1-7] en ratas con coartación aórtica. *Revista Argentina de Cardiología*. 73(5).
- Ibañez, J. (2013). *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona*. Universidad Nacional del Nordeste. Obtenido de: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/cap15_iec_a.pdf



Instituto Químico Biológico (2023). *Vademecum. Tramadol*. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina. Obtenido de: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t050.htm>

Lahera V, & Cachofeiro V, & de las Heras, N. (2020). Regulación de la presión arterial. *Fisiología humana, 5e*. McGraw-Hill.

Lahera, V., Cediel, E., de las Heras, N., Vazquez, S., Sanz, D., Vázquez, B. & Cachofeiro, V. (2003). Alteraciones del endotelio en la hipertensión. *Nefrología*. 23(4); 3-58.

Laste, G., Carrero, C., Soto, L., Orostegui, M. & Suárez, M. (2020). Hábitos alimentarios en el adulto mayor con hipertensión arterial. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 15(3), 226-230.

Lekuona, I., Salcedo, A., Morrillas, M. & Umaran, J. (2009). Tabaco y enfermedad arterial no coronaria. Intervenciones para el abandono del hábito tabáquico. *Revista española de cardiología*. 9; 39-48.

Lemus, M. & Castillo, J. (2013). Estudios sobre las bases genéticas de la hipertensión arterial. *Rev Investigaciones Biomédicas*. 32(1).

Llancaqueo, V. (2012). Hipertrofia ventricular izquierda como factor de riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 23(6); 707-714.

López, E. (1981). *Tensión arterial en estomatología*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, México.

López, E. (1999). Genética de la hipertensión arterial. *Endocrinología y Nutrición*. 46(9); 288.



- López, I. (2012). *Efectos de la hipertensión renovascular en la función y expresión de los subtipos de receptores adrenérgicos a1 vasculares en la rata*. [Tesis de doctorado]. Instituto Politécnico Nacional.
- López, P. (2019). Con hipertensión, 31 millones de mexicanos. *Gaceta UNAM*. Obtenido de: <https://www.gaceta.unam.mx/con-hipertension-31-millones-de-mexicanos/>
- Magriri, D., & Martini, W. (2012). Hipertensión arterial: principales factores de riesgo modificables en la estrategia de salud de la familia. *Enfermería Global*. 11(26).
- Mangiarua, E., Grinspon, D., Ruiz, P., Basso, N. & Taquini, A. (1985). Cambios estructurales en las arterias de ratas hipertensas por coartación parcial de la aorta abdominal. *Revista Argentina de Cardiología*. 53(3);134-138.
- Marieb, E. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. 9a. ed. Madrid; Pearson.
- Mas, M. (2010). Bases moleculares de la erección. *Arch. Esp. Urol*. 63 (8); 589-598.
- Méndez, V., Sánchez, K., López, F., Palacios, A., Equihua, M., Montero, S., Cerna, J. & Cortés, J. (2020). Reducción de la ingesta de alimento balanceado por consumo de agua endulzada con sacarosa en ratas Wistar. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 54(3);279-284.
- Mohrman D., & Heller L (2013). Regulación de la presión arterial. Raff H, & Levitzky M(Eds.), *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*. McGraw-Hill.
- Molina, J., Béquer, L., Gómez, T., Hernández, V., Freire, C.& Pérez, D. (2023). High blood pressure in experimental animals. *Medicentro Electrónica*. 27(1).



- Monckeberg, B. (2012). Salt is indispensable for life, but how much? *Rev.Chil. Nutr.* 39(4),192-195.
- Mulvany, M. (2002). Remodelación de arterias pequeñas e importancia en el desarrollo de hipertensión. *Physiol Sci.* 17, 105-109.
- Nava, E. (1998). Disfunción del endotelio, riñón e hipertensión arterial. *Nefrología.* 18(1); 111-114.
- Navarro, A. (2012). *Participación del receptor PPAR-GAMMA en la modulación de la muerte celular en un modelo de hipertensión.* Tesis de maestría. Instituto Politécnico Nacional, México.
- Ong, S., Zhang, Y. & Whitworth, J. (2009). Mecanismos de hipertensión inducida por dexametasona. *Reseñas actuales de hipertensión.* 5(1), 61-74.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Hipertensión. Obtenido de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Organización Panamericana de la Salud. (2009). Guía para la atención integral de las personas con Hipertensión arterial. Obtenido de: https://www.paho.org/pan/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publications&alias=298-guia-de-atencion-integral-a-las-personas-con-hipertension-arterial&Itemid=224
- Pamiez, E., Vallejo, M. & Carneado, J. (2003). Factores genéticos en la hipertensión arterial. *Hipertensión y riesgo vascular.* 20(4), 163-170.
- Pérez, M. (2013). Guías para diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el siglo XXI. *Revista Cubana de Medicina.* 52(4).



- Pérez, I., Hiriart, M., Olivares, J. & Robles, G. (2006). Receptores para la angiotensina II diferentes a los clásicos receptores membranales AT1 y AT2: características y su papel en el funcionamiento celular. *Revista de Educación Bioquímica*. 25(2),55-60.
- Pérez, T. (2021). Revisión de los modelos murinos de hipertensión experimental. *Sociedad Iberoamericana de Información Científica*. Obtenido de: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/97146>
- Pinheiro, A., Canaan, F. & Goncalves, R. (2008). Insulemia, ingesta alimentaria y metabolismo energético. *Revista chilena de nutrición*. 35(1); 18-24.
- Piña, M., Araujo, G. & Castillo C. (2020) *Hipertensión arterial un problema de salud pública en México*. Obtenido de: <https://www.insp.mx/avisos/5398-hipertension-arterial-problema-salud-publica.html>
- Puente, M., Fernández, M. & Voces, G. (2001). Coartación de aorta: diagnóstico de sospecha en la consulta de Atención Primaria. *Revista de Medicina Familiar*. 11(8);350.354.
- Quiroga, M. (2010). Hipertensión arterial: Aspectos genéticos. *Anales de la Facultad de Medicina*. 17(4).
- Ramírez, M. & Sánchez, C. (2015). Relación entre la concentración sérica de las formas solubles de las moléculas de adhesión ICAM-1, VACM-1 y E-selectina y la resistencia a la insulina en mujeres obesas. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*. 35(3):42-50.
- Ríos, M. & Medina, G. (2011). Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinología y Nutrición*. 58(7); 360-369.



Rodríguez, R. (2013). *Vademécum Académico de Medicamentos*. 6ª. Ed. México; McGraw-Hill Interamericana.

Rodríguez, E., Perea, J., López, A. & Ortega, R. (2009). Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutrición Hospitalaria*. 24(4).

Rogers, D., Campbell, R., Catha, G., Patterson, K. & Puccio, D. (2023). Comparación entre presión arterial y frecuencia cardíaca (pulso). *American Heart Association*.

Rubio, A., & Rivera, N. (2017). Hipertensión arterial en el paciente obeso. *Archivos de Medicina Familiar*. 19(2); 69-80.

Sánchez, G., Cortés, A., Alfonso, M., Sánchez, S., Navarro, M., & Aguilar, A. (2004). Péptidos natriuréticos. Clínica y laboratorio. *Química clínica*. 23(6), 410-416.

Santeliz, H., Romarno, L., González, A., & Hernández, H. (2008). El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Cardiología*. 18(1), 21-29.

Secretaria de Salud, Gobierno de Puebla. (2020). Día Mundial de la Hipertensión Arterial. Obtenido de: <http://ss.pue.gob.mx/dia-mundial-de-la-hipertension-arterial/>

Secretaria de Salud. (2021). Panorama Epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México. Obtenido de: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/665694/PanoEpi_ENT_Junio_2021.pdf



- Sensini, F., Inta, D., Palme, R., Brandwein, C., Pfeiffer, N., Riva, M., Gass, P. & Mallien, A. (2020). The impact of handling technique and handling frequency on laboratory mouse welfare is sex specific. *Scientific reports*. 10(1), 17281.
- Silverthorn, D. (2019). *Fisiología humana: un enfoque integrado*. 8a. ed. México; Editorial Médica Panamericana.
- Soler, M., Lloveras, J., & Batlle, D. (2008). Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Medicina Clínica*. 131(6), 230-236.
- Tresguerres, J., Ariznavarreta, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D., Escrich, E., Gil, P., Lahera, M. Teruel M., Romano, M. & Tamargo, J. (2016). *Fisiología Humana*. 4ª. ed. Madrid; McGraw-Hill Interamericana.
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2013). *Principios de Anatomía y Fisiología*. 12a. ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Vargas, J. (2020). Parámetros fisiológicos y metabólicos de la rata de laboratorio (*Ratus norvegicus*). *Revista Médica Basadrina*. 14(2); 64-68.
- Vargas, J., Gabrielli, L., Mancilla, C., Fernández, R., Olivares, G., Molina, C., Moya, J., Verdejo, H., Paz, M. & Jalil, E. (2018). En el modelo preclínico de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica en ratón (coartación de aorta torácica) la velocidad de flujo carotideo determinada precozmente se asocia a función ventricular izquierda tardía. *Revista chilena de cardiología*. 37(3).
- Valero, R. (2009). Normas, consejos y clasificaciones sobre hipertensión arterial. *Enfermería Global*. Obtenido de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412009000100012



- Wagner, P. (2010). Fisiopatología de la Hipertensión Arterial. *Anales de la Facultad de Medicina*. 71(4).
- Wang, Y., Thatcher, S., & Cassis, L. (2017). Measuring blood pressure using a noninvasive tail cuff method in mice. *The Renin-angiotensin-aldosterone system*. 1614(1).
- White, M. (2020). ¿Hacen daño las grasas saturadas? *Valleywise Health*. Obtenido de: <https://valleywisehealth.org/es/blog/hacen-dano-las-grasas-saturadas/>
- Zehnder, B. (2010). Sodio, potasio e hipertensión arterial. *Médica Clínica Las Condes*. 21(4), 508-515.
- Zenteno, J., Alfaro, K. (2003). Aspectos genéticos de la hipertensión arterial. *Revista Médica del Hospital de Medicina*. 66(4); 218-223.