

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume 72

Suplemento
Supplement 1

Enero-Marzo
January-March 2002

Artículo:

Modelos de hipertensión experimental

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Modelos de hipertensión experimental

Guadalupe Baños de MacCarthy*

Resumen

Son muchos los modelos de hipertensión que se estudian así como diferentes son las especies utilizadas. De éstas, quizás la más común es la rata, no solamente por el relativo bajo costo de su mantenimiento y facilidad de manejo, sino porque frecuentemente el cuadro patológico que desarrolla es muy similar al que se observa en los humanos. Se revisan algunos resultados obtenidos con el uso de modelos en experimentos realizados en este Instituto.

Summary

EXPERIMENTAL HYPERTENSION MODELS

Many different animal models have been used to study hypertension, and diverse species have been chosen. Probably the most commonly used is the rat, not only on account of its comparatively low maintenance cost and easy handling, but because the pathology developed in these animals is quite similar to that observed in humans. Some results obtained from experiments done at this Institute with some of these models are discussed in this paper.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Modelos experimentales en ratas.

Key words: Arterial hypertension. Experimental rat models.

En la investigación cardiológica, que concierne a la patología vascular y en particular a la hipertensión, se ha utilizado un buen número de modelos animales, prefiriéndose a la rata por varias razones como son su relativo bajo costo, facilidad de manejo y porque frecuentemente la patología que desarrolla es comparable a la de los humanos.

Entre estos modelos, los más frecuentemente utilizados son los que se muestran en la *Tabla I*. A continuación se presentan resultados obtenidos en el INCICH por estudios realizados en algunos de estos modelos en ratas.

Puesto que se trata de modelos de hipertensión, es indispensable la medición de la presión arterial. Una de las maneras más usuales de obtener esta variable es la de utilizar un manguito que se inserta en la cola del animal y por medio de un esfigmomanómetro se envía la señal a un aparato, que puede ser un polígrafo o una computadora equipada con un programa para capturar y procesar la información. Éste es un método no invasivo y se practica en el animal consciente. Existen otros

métodos invasivos en los cuales se utilizan catéteres con sensores, que pueden implantarse y así obtener medidas de la presión ambulatoria.

Modelos quirúrgicos renovasculares

Los procedimientos quirúrgicos realizados para inducir la hipertensión en tres modelos, consisten en, respectivamente, reducir el calibre de la aorta abdominal a la altura de la arteria renal izquierda o coartación aórtica; ligadura de varias ramas de la arteria renal izquierda y posteriormente nefrectomía derecha o uremia por reducción de masa 5/6 y colocación de un clip en la arteria renal derecha para inducir hipertensión renovascular de dos riñones y un clip (2K-1C).

Coartación aórtica

Se produce hipertrofia del riñón derecho con aumento muy significativo de la presión sistólica. En la uremia por reducción de masa (5/6), inducida por ligadura de 3-4 ramas de la arteria renal izquierda y posteriormente, a las dos semanas, nefrectomía derecha. La uremia se define por aumento del

* Departamento de Bioquímica.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.). Tel. 5573 29 11 ó 5573 52 55 Ext. 1298 Fax: 525 573 09 26. E-mail: gbanos@yahoo.com

Tabla I.

Modelos	Manifestación clínica
Genético	
Espontáneamente hipertensa (SHR)	Hipertensión esencial
Quirúrgicos	
Coartación aórtica	HTA elevada, aterosclerosis
Riñón 5/6	HTA por nefropatía, uremia
HTA Goldblatt, reducción de masa renal	HTA por edad, nefropatía reno-vascular y ↑ de ANGIO II
Modelos 2K-1C, 1K-1C	HTA por vasoconstricción, ↑ de ANGIO II y volumen
Farmacológicos	
Admin. ANGIO II	HAS, nefropatía
Admin. L-NAME	HAS, daño endotelial
Admin. endotelina	HAS, daño endotelial
Admin. alcohol	HAS, por alcoholismo crónico
Metabólicos	
Hipertrigliceridémica	HTA moderada, dislipidemia
DOCA + sal	HTA elevada, sensibilidad a sal

Abreviaturas: HTA Hipertensión arterial, ANGIO II angiotensina II, 2K-1C dos riñones-un clip, 1K-1C un riñón-un clip, L-NAME N-nitro-L-arginina-metil éster, DOCA acetato de deoxicorticoesterona.

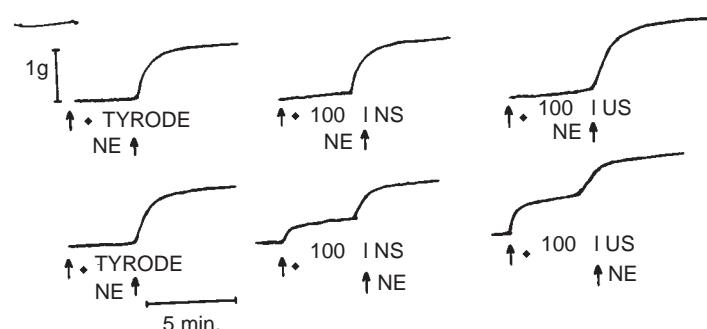


Fig. 1. Contracción de aortas normales a norepinefrina (NE) en presencia de suero. La diferencia en respuesta debida a la adición de suero normal (NS) o urémico (US) fue estadísticamente significativa, $p = 0.05$.

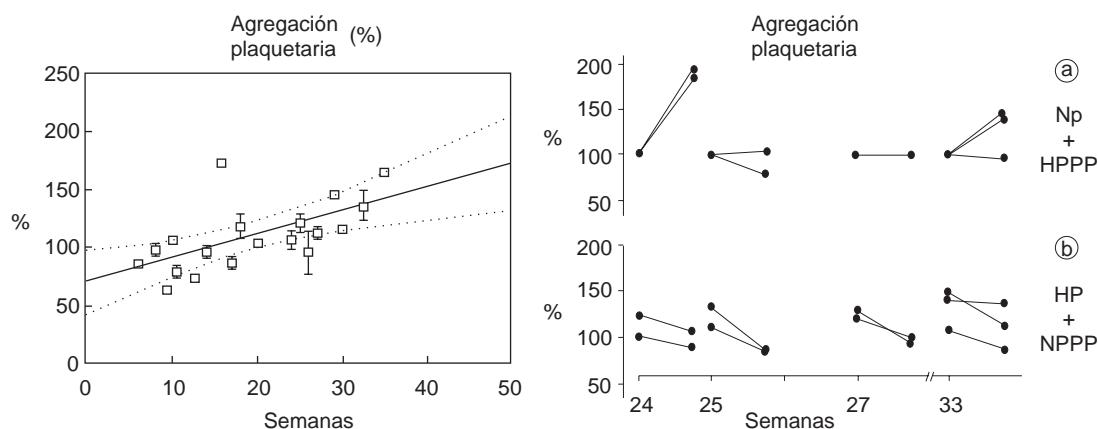


Fig. 2. En el primer recuadro se observa la regresión lineal de la relación entre agregación plaquetaria y periodo experimental (semanas después de insertar el clip). En la gráfica de la derecha, panel a, se muestran las variaciones en el grado de agregación entre el ensayo con plaquetas normales (NP) suspendidas en plasma normal pobre en plaquetas (N PPP), primer punto que corresponde a 100% y la agregación cuando las NP se suspendieron en plasma hipertenso pobre en plaquetas (H PPP), segundo punto. En el panel b, se muestra el experimento inverso, el primer punto corresponde a plaquetas hipertensas (HP) suspendidas en plasma hipertenso (H PPP) y el segundo a HP suspendidas en plasma normal.

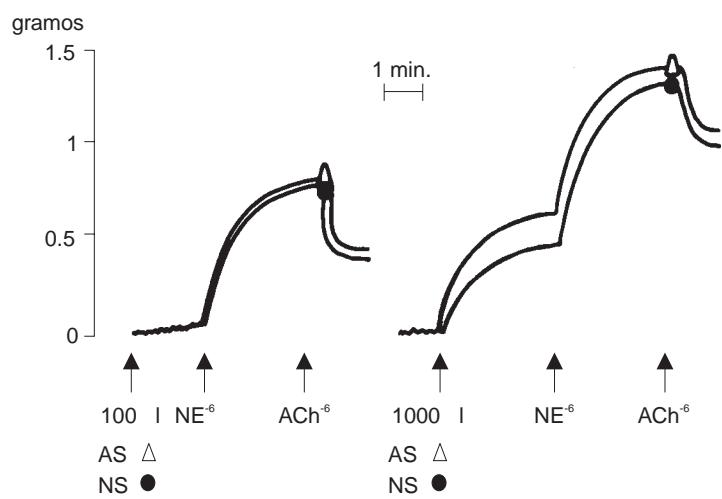


Fig. 3. Contracción y relajación de aortas normales a norepinefrina (NE) y acetilcolina (ACh). La diferencia en respuesta debida a la adición de 1,000 μ L de suero normal (NS) o alcohólico (AS) fue estadísticamente significativa, $p < 0.01$.

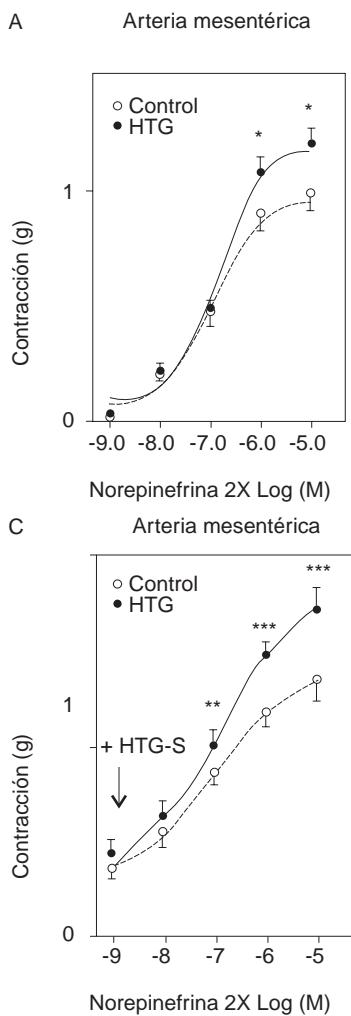


Fig. 4. Contracción de arterias mesentéricas control y HTG (de ratas hipertrigliceridémicas e hipertensas), A) a norepinefrina solamente, B) después de la adición de suero control (CS) y C) después de la adición de suero HTG. Segundo recuadro. Relajación a acetilcolina de anillos de: A) aorta o B) arteria mesentérica control y HTG.

nitrógeno de la urea en sangre por arriba de 100 mg/dL. Se encontró que el suero de animales urémicos contiene un o unos factor(es) con propiedades constrictoras sobre vasos aislados, i. e. la aorta.¹ Aunque no se identificaron, estos factores pueden ser angiotensina II, endotelina, que se elevan en esta patología. En la *Figura 1* se observa el efecto

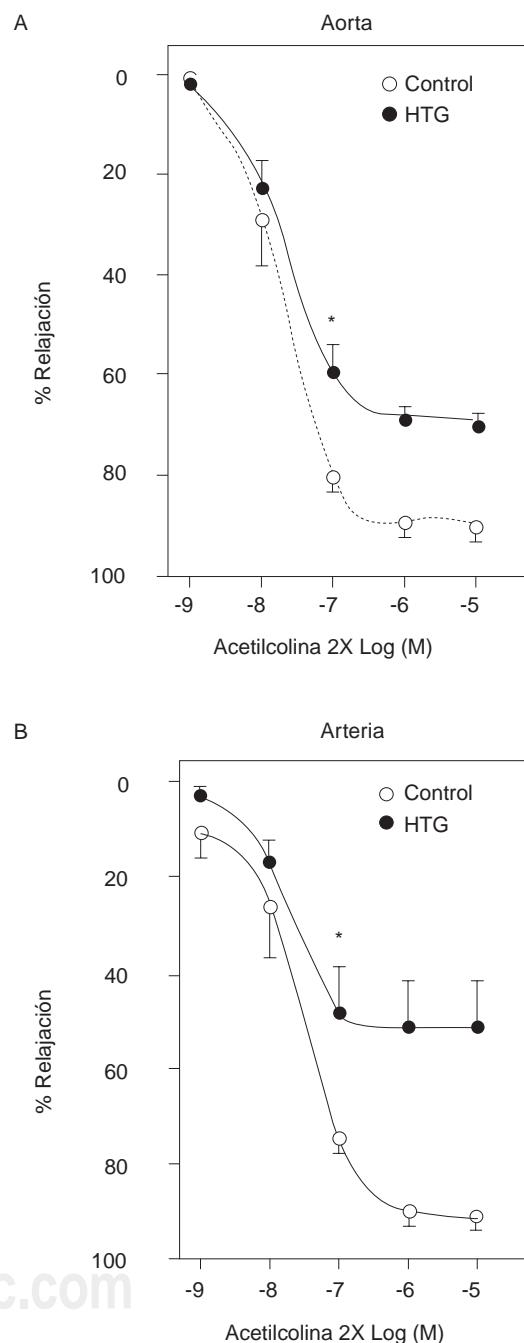
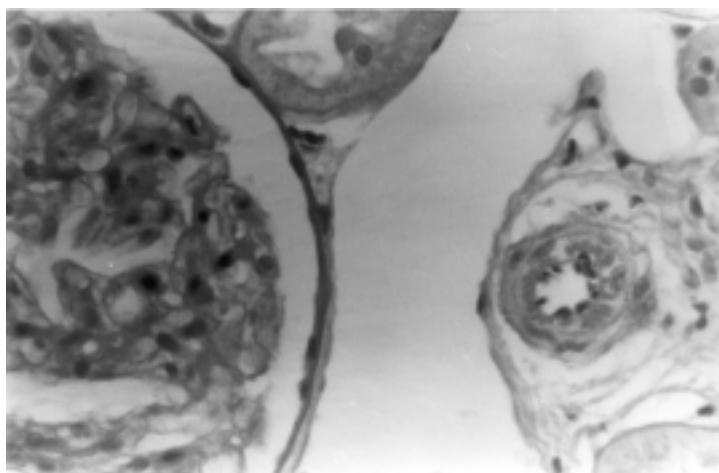
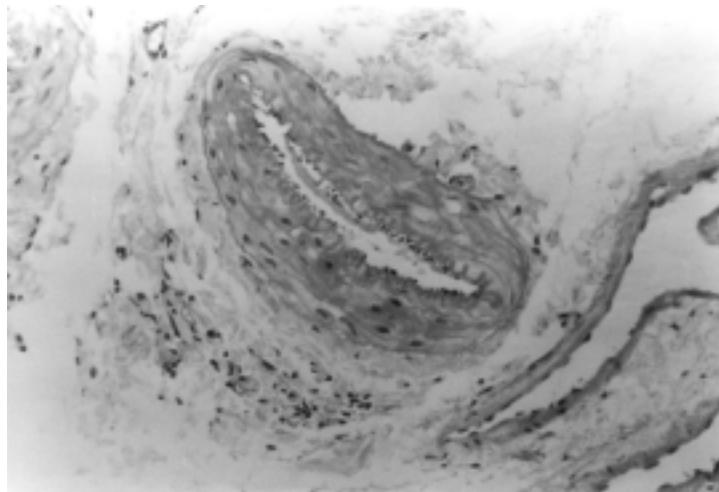


Fig. 5. Relajación a acetilcolina de anillos de: A) aorta o B) arteria mesentérica control y HTG.

**Fig. 6 A.****Fig. 6 B.**

to de la adición de dos volúmenes diferentes de suero normal (NS) o urémico (US) seguido de norepinefrina, en ambos casos la tensión desarrollada por los vasos fue mayor cuando se adicionó US. En el modelo 2K-1C (dos riñones, un clip),² se observan 3 etapas en la evolución: I. de aproximadamente 5 semanas, hay aumento de angiotensina II, reversible por remoción del clip o tratamiento con dosis bajas de inhibidores de la ECA (enzima conversora de la angio II), II. aproximadamente de 7 semanas, con retención de sal, también reversible por los procedimientos mencionados, III. 7-8 semanas, independiente de renina-angiotensina II, que es irreversible y la presión arterial elevada persiste aunque se retire el clip, si bien puede disminuirse la presión arterial con administración de dosis altas de inhibidores de la ECA. Se ha sugerido que en esta etapa se han producido daños irreversibles al

endotelio y en estas condiciones, los factores vasoconstrictores derivados del endotelio aumentan, mientras que disminuyen los vasodilatadores como prostaciclina y óxido nítrico (NO), que además son antiagregantes plaquetarios.

Esta hipótesis se demostró indirectamente, por agregación plaquetaria.² Se encontró una correlación positiva y significativa entre el porcentaje de agregación de las plaquetas de ratas hipertensas y el tiempo de evolución (*Fig. 2, primer recuadro*). Además se realizaron experimentos cruzados de agregación plaquetaria, es decir, se midió la agregación de la manera usual, plaquetas normales (NP) en plasma normal pobre en plaquetas (N-PPP) o plaquetas de ratas hipertensas (HP) en plasma de hipertensas pobre en plaquetas (H-PPP). Se observó (*Fig. 2, segundo recuadro*) que la agregación de las NP en N-PPP, que se tomó como 100%, aumentaba cuando las NP se suspendían en H-PPP, por el contrario la agregación aumentada de las HP en su plasma H-PPP decrecía cuando se suspendieron en N-PPP.² Estos resultados indican que, efectivamente, es muy factible que el endotelio dañado contribuya a favorecer la liberación de factores pro-agregantes, que también pueden ser hipertensógenos, mientras que las plaquetas de las ratas hipertensas no muestran alteraciones en su función de agregación, al ser suspendidas en plasmas normales.

Modelos farmacológicos

Entre los modelos farmacológicos, donde la hipertensión es inducida por administración de compuestos hipertensógenos, encontramos el que utiliza inhibidores de la síntesis de NO, como el L-NAME que es un análogo de la L-arginina, precursora del NO, la endotelina, que como se sabe es la sustancia vasoconstrictora más potente que se conoce, o la angiotensina II.

Otro modelo, que puede considerarse farmacológico, es aquel donde se administra alcohol al 10% en el agua de bebida, en forma crónica por 2-3 meses. Aproximadamente 40% de las ratas desarrollaron PA significativamente mayores que las normales. En este modelo también se encontró que después de 24 horas de suspensión de la administración de alcohol, el suero de los animales tenía propiedades vasoconstrictoras³ (*Fig. 3*).

Finalmente, el modelo que estudiamos actualmente, y que llamamos HTG por la hipertrigliceridemia que acompaña al aumento de presión, tiene características similares a las observadas en los pacientes con esta patología. Puede clasificarse como un modelo metabólico.

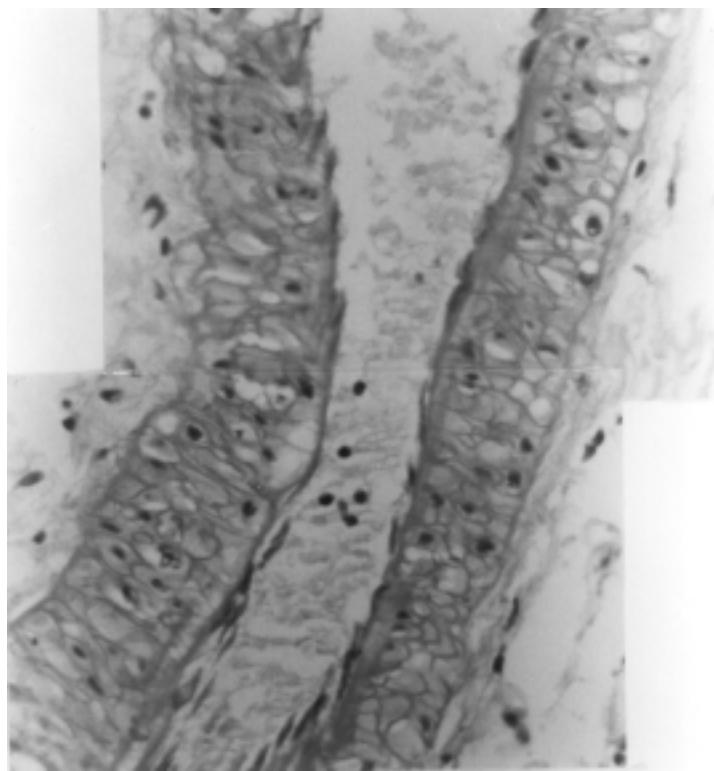


Fig. 6 C.

Fig. 6. A) Riñón de rata normal, donde se observa un glomérulo y una arteriola. B) Corte transversal de tejido de riñón HTG. Se observa un vaso con alteraciones en sus paredes. C) Corte longitudinal de tejido de riñón HTG con las alteraciones descritas en el texto.

El cuadro patológico se induce por administración de azúcar comercial al 30% en el agua de bebida, a ratas recién destetadas y el periodo de tratamiento se prolonga por 20-24 semanas. En los experimentos de reactividad en vasos aislados, aorta y arteria mesentérica se encontraron dos tipos principales de alteración, una en los vasos que mostraron hipertensión a la noradrenalin (Fig. 4 A) e hipotensión a la acetilcolina (Fig. 5), sugiriendo daño endotelial y otra debida a un o unos factor(es) circulante(s) que tenían efecto presor, evidenciado al adicionar suero a las preparaciones de los vasos⁴ (Figs. 4 B y C). Estos factores circulantes son posiblemente ácidos grasos saturados e insulina que induce la liberación de endotelina, que se han encontrado aumentados en este modelo y tienen propiedades vasoconstrictoras.^{5,6}

El estudio microscópico de la aorta o el corazón no mostró alteraciones significativas, sin embargo éstas sí fueron importantes en el riñón, donde, en comparación con el riñón normal (Fig. 6 A), se observó engrosamiento de la capa media de arterias, infiltrado linfocitario perivascular escaso y células mesangiales prominentes (Figs. 6 B y C).⁷

En resumen, se puede concluir que en estos modelos estudiados la participación de factores circulantes es muy importante en el desarrollo de la patología en cuestión y que estos factores en su mayoría son posiblemente de origen endotelial.

Referencias

1. BAÑOS G, FRANCO M, BOBADILLA NA, LÓPEZ-ZETINA P, CEBALLOS G, PONCE A, ET AL: *Effect of circulating factors on vascular smooth muscle contraction and its calcium uptake in uremia*. Clin Exper Hyper 1991; A13(3): 383-400.
2. BAÑOS G, FRANCO M: *Platelet aggregation and experimental renovascular hypertension in rats*. Med Sci Res 1996; 24: 127-128.
3. BAÑOS G, LÓPEZ-ZETINA, FRANCO M: *A vasoactive serum component and reactivity of isolated rat aorta after chronic alcohol administration*. Toxicology Lett 1995; 76: 1-9.
4. BAÑOS G, CARVAJAL K, CARDOSO G, ZAMORA J, FRANCO M: *Vascular reactivity and effect of serum in a rat model of hypertriglyceridemia and hypertension*. Am J Hypertens 1997; 10: 379-388.
5. PÉREZ I, EL HAFIDI M, SÁNCHEZ C, BAÑOS G: *Effect of sugar-induced hypertension in rats on the pattern of serum arachidonic, dihomo- γ -linoleic and linoleic acids*. Med Sci Res 1999; 27: 847-849.
6. NAVA P, GUARNER V, POSADAS R, PÉREZ I, BAÑOS G: *Insulin-induced endothelin release and vasoconstriction in hypertriglyceridemic and hypertensive rats*. Am J Physiol 1999; 277: H399-H404.
7. PÉREZ-TORRES I: Comunicación personal. 2001.