

Medicent Electrón. 2023 ene.mar.;27(1)

Artículo Especial

La hipertensión arterial en animales de laboratorio

High blood pressure in experimental animals

José Luis Molina Martínez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7805-3482>

Leticia Béquer Mendoza¹ <https://orcid.org/0000-0002-5712-6718>

Tahiry Gómez Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-3465-5959>

Vicente José Hernández Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0001-7249-9398>

Cindy Freire Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9680-6428>

Daisy Pérez Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8167-9083>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: joselmm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las Ciencias Médicas y Biológicas requieren, prioritariamente, que la investigación y la experimentación sean desarrolladas sobre organismos completos (los modelos animales). Su utilización ha permitido desarrollar innumerables ensayos preclínicos para evaluar los mecanismos patógenos y terapéuticos de diversas enfermedades, así como el estudio de las causas, naturaleza y cura de múltiples desórdenes de la salud humana. En este trabajo se muestra una panorámica general de los biomodelos de hipertensión arterial donde se describen: conceptos, características, origen, importancia, utilidad y procedimientos experimentales durante su fase de inducción. También se pondera la justificación de los biomodelos empleados en los estudios preclínicos de esta enfermedad. De igual forma, se describen los

antecedentes para medir las alteraciones, las técnicas y los métodos directos e indirectos de medición de la presión arterial, la cual fue provocada experimentalmente en los animales de laboratorio para realizar los estudios de hipertensión humana.

DeCS: experimentación animal; modelos animales; hipertensión arterial; métodos; presión arterial; rata; animales de laboratorio; fisiopatología.

ABSTRACT

Medical and biological sciences require, as a priority, that research and experimentation be carried out on complete organisms (animal models). Its use has allowed the development of innumerable preclinical tests to evaluate pathogenic and therapeutic mechanisms of various diseases, as well as to study the causes, nature and cure of multiple human health disorders. In this work, we show a general overview of arterial hypertension biomodels where concepts, characteristics, origin, importance, utility and experimental procedures during their induction phase are described. The justification of the biomodels used in preclinical studies of this disease is also considered. Antecedents are also described to measure alterations, techniques and direct and indirect methods of measurement of arterial pressure, which was provoked experimentally in the laboratory animals to carry out the studies of human hypertension.

MeSH: animal experimentation; models, animal; hypertension; methods; arterial pressure; rattus; animals, laboratory; physiopathology.

Recibido: 13/12/2021

Aprobado: 25/09/2022

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades más frecuentes en el



mundo, por lo que su prevención es importante para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁽¹⁾

La presión arterial (PA) es la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes vasculares, se mide en milímetros de mercurio (mm Hg) con dos valores, el primero corresponde a la PA sistólica (PAS) cuando el corazón se contrae, y el segundo corresponde a la PA diastólica (PAD) cuando el corazón se relaja.⁽²⁾

La PA es determinada por un conjunto de factores físicos: el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco y la resistencia vascular. Estos elementos están regulados por una variedad de factores neuronales, endocrinos y paracrinos. Además, se incluyen varios factores ambientales: la dieta, el sedentarismo o el estilo de vida, los factores genéticos y epigenéticos, la obesidad materna, la edad y el sexo.⁽³⁾

Es una enfermedad crónica y progresiva, con una alta prevalencia en todo el mundo, lo que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades como: la enfermedad coronaria, las enfermedades cerebrovasculares y la insuficiencia renal, las cuales se encuentran entre las causas principales de mortalidad en el mundo, según lo informado por la Organización Mundial de la Salud en 2016.⁽²⁾

A nivel mundial, numerosas instituciones desarrollan nuevos tratamientos para el control de la HTA, en los cuales utilizan modelos animales con la finalidad de determinar la eficacia de los tratamientos desarrollados.

El modelo animal, o modelo experimental, se define como un organismo vivo con un proceso patológico heredado, adquirido, o inducido, que presenta una o más similitudes de este fenómeno con el hombre.

Específicamente, entre los animales vertebrados empleados se encuentran los clásicamente denominados animales de laboratorio (ratones, ratas, cobayos, hámsteres y conejos) y los animales de granja o compañía (perros, gatos, cerdos).⁽⁴⁾

El uso de animales como modelos experimentales para el estudio de la hipertensión, es una herramienta valiosa para proporcionar información sobre la etiología, fisiopatología y las complicaciones de esta enfermedad. Es considerada una herramienta eficaz para los mecanismos de acción de diversos fármacos y



compuestos utilizados en los tratamientos a los que son sometidos los animales; comparado con un modelo humano, los modelos con animales son más fáciles de manipular, dado que los efectos dietéticos y ambientales pueden ser supervisados, y en caso de requerir muestras de tejido o fluidos, estas pueden ser obtenidas de manera fácil en el laboratorio. Los animales suelen ser afectados por muchos de los problemas de salud que afligen a los seres humanos, por lo que son buenos modelos de estudio y aportan información sobre las enfermedades cardiovasculares. Actualmente, la rata es uno de los animales predilectos como modelos para el estudio de la hipertensión arterial.

La medición de la PA en animales ha sido de gran interés en diferentes investigaciones de la fisiología cardiovascular. El primer valor confiable de este parámetro lo obtuvo el inglés Stephen Hales en una yegua, al utilizar un tubo de vidrio lleno con la propia sangre del animal como manómetro. Posteriormente, el propio Hales introdujo el manómetro de mercurio, a partir de sus resultados en diferentes estudios. El mercurio, por su alta densidad, permite utilizar tubos de longitud reducida, pero su aplicación estuvo limitada en animales de tamaño relativamente grande, como perros y gatos. La medición de la presión en ratas solamente fue posible al disponer de transductores de presión eléctricos que permitieron medir la presión y registrarla en pequeños volúmenes de sangre.⁽⁵⁾

Por lo tanto, un conocimiento profundo del modelo animal, y el análisis riguroso requerido, antes de extrapolar los resultados para los seres humanos, es un desafío actual y futuro. En este contexto, surge la necesidad de una colaboración estrecha entre la investigación básica biomédica y la clínica, ambas orientadas en beneficio de la salud.

El estudio de la Fisiopatología y el tratamiento de la HTA requiere de modelos de hipertensión experimental, para lo cual existen varias formas de producir esta afección en forma experimental, como lo señalan Baker y otros, y DiPette.^(6,7)

Para los estudios de fisiología cardiovascular y enfermedad hipertensiva inducida se prefiere a las ratas, debido a que estas ofrecen algunas ventajas sobre otras especies de experimentación, como son: su relativo bajo costo, la facilidad de tratamiento y las enfermedades que desarrollan que son comparables a las de los



humanos.

Dada la complejidad de la fisiopatología de la HTA esencial humana, los modelos experimentales de HTA han sido muy útiles para identificar los mecanismos que intervienen en el desarrollo y el mantenimiento de esta afección o ambas; también es necesario señalar que son un excelente instrumento para ensayar el efecto antihipertensivo de los nuevos fármacos.⁽⁸⁾

La investigación científica en el campo de esta enfermedad resulta un factor de vital importancia, pues en la mayoría de los casos, la falta de conocimiento acerca de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la génesis o desarrollo de la HTA, la convierten en un serio problema para el sistema de salud a nivel global. Esto repercute sobre la calidad y expectativa de vida de los seres humanos, y a nivel económico, representa un gasto creciente en políticas sanitarias públicas, orientadas a la prevención y el tratamiento de la HTA.⁽⁹⁾

DESARROLLO

La investigación biomédica y el diseño de protocolos experimentales con animales de laboratorio, es una de las piezas fundamentales en el avance del conocimiento científico y médico. Los diferentes modelos experimentales son usados para investigar y comprender las causas, diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades que afectan al humano y a los animales. La elección del modelo animal será determinada no solo por el protocolo de investigación, sino también por las limitaciones monetarias y los conocimientos científico-técnicos.⁽⁴⁾

Muchos modelos experimentales con animales se han desarrollado para imitar las diferentes facetas de la HTA humana. En el pasado, la mayoría de los estudios en la HTA experimental se realizaron en perros. Actualmente, además de la rata, como la especie animal preferida, otras como el ratón y el conejo, también son utilizadas en los protocolos de investigación, los cuales han proporcionado valiosa información sobre muchos aspectos de la HTA, su etiología, fisiopatología, complicaciones y tratamiento.⁽¹⁰⁾



Internacionalmente, numerosas instituciones desarrollan nuevos tratamientos para el control de la HTA. Se han realizado diferentes estudios en modelos animales con la finalidad de determinar la eficacia de los tratamientos desarrollados.

Para las ratas, los niveles de HTA son diferentes a los valores de HTA definidos en el hombre; según la doctora Rosalía Reynoso Camacho, encargada del postgrado de ciencia de los alimentos de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro, los rangos de PA para las ratas, son los que se muestran a continuación.⁽⁵⁾

Rangos normales de presión arterial en ratones y ratas (*Kent Scientific Corporation, s.f*)

Animal	Ritmo cardíaco (latidos/ minuto)	Presión sistólica mmHg	Presión diastólica mmHg
Ratones	650 a 750 l/m	120	71
Ratas	350 a 450 l/m	129	91

Rangos de presión arterial para ratas Wistar

Condición	Presión sistólica (mmHg)	Presión diastólica (mmHg)
Normal	95-125	60-90
Hipertensa	126-170	91-105

Entre los modelos experimentales de HTA más importantes están los siguientes:

- Modelo basado en hipertensión L-NAME:

La disminución de síntesis de óxido nítrico (NO) produce hipertensión arterial, debido a que las células del endotelio vascular inhiben, de manera crónica o aguda, el óxido nítrico sintasa (NOS) por el inhibidor no selectivo L- NG-Nitroarginina metil éster (L-NAME) incrementa la PA, el peso del corazón y altera la función renal. La vasoconstricción renal, la reducción de la tasa de filtración glomerular (TGF), la débil respuesta excretoria a cambios en la presión de perfusión renal (PPR) el llamado mecanismo de diuresis y natriuresis de presión (PDN), una mayor retención de sodio y agua, reabsorción renal y un aumento de la proteinuria.

Elevadas concentraciones intrarenales de la endotelina (ET) pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la disfunción renal asociada con la deficiencia crónica de NO de este modelo. La ET podría incrementar la PA por vasoconstricción directa o también por aumento del estrés oxidativo (EO).⁽¹¹⁾

Se induce hipertensión y se usa el modelo NG-nitro-L-arginina metil éster, que es usado ampliamente para estudiar la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha descrito que la administración de L-NAME produce un aumento de 20 a 40 % de la tensión arterial sistólica y diastólica en ratas. Además, el L-NAME produce fibrosis cardíaca y nefropatía, características de daño de órgano blanco similares a la hipertensión humana. La hipertensión por L-NAME se debe, principalmente, a la vasoconstricción, pues disminuye la síntesis de óxido nítrico y al aumento en la síntesis de renina, mediante la administración de L-NAME, por vía oral (VO).⁽¹¹⁾

- Modelos genéticos:

Entre los modelos genéticos se encuentran frecuentemente: las ratas SHR (de su nombre en inglés: *Spontaneously Hypertensive Rats*) y las Dahl sensibles a la sal. Las ratas SHR son de la cepa Wistar y desarrollan la enfermedad de manera espontánea. Se utilizan principalmente en el estudio de la HTA esencial y en ellas aparecen complicaciones derivadas del estado hipertensivo como: hipertrofia, disfunción endotelial e insuficiencia cardíaca.

- La rata SHR como modelo animal de hipertensión:

La rata SHR es el modelo más ampliamente usado en la enfermedad cardiovascular y su control normotenso Wistar-Kyoto (WKY). Las SHRs son descendientes del cruce de ratas Wistar con hipertensión espontánea de una colonia de Kyoto (Japón), estos desarrollan genéticamente la hipertensión sin intervención fisiológica, farmacológica o quirúrgica. A las 6-8 semanas son pre-hipertensas e hipertensas entre las 12-14 semanas; sin embargo, los factores ambientales pueden afectar al desarrollo de esta enfermedad. Mientras avanza la enfermedad, las ratas desarrollan, progresivamente, (entre 6 y 24 meses de edad)



alteraciones estructurales en el corazón, que están asociados con la hipertrofia cardíaca progresiva.⁽¹¹⁾

Dada la complejidad de la fisiopatología de la hipertensión esencial humana, los modelos experimentales han sido muy útiles para identificar los mecanismos que intervienen en el desarrollo y el mantenimiento de esta enfermedad, a la vez que son una excelente vía para ensayar el efecto antihipertensivo de nuevos fármacos. Entre los modelos animales de hipertensión esencial se destaca el de la rata espontáneamente hipertensa o SHR. Esta cepa de roedor fue desarrollada por el grupo de Okamoto mediante la selección y el cruce de ratas de la cepa WKY que presentaban una PA elevada. La cepa WKY se estableció en 1971, como control normotenso y también se desarrolló a partir de una colonia WKY a través del cruce entre animales de la misma camada. La diferencia genética entre las ratas SHR y WKY es sustancial, comparable a la máxima divergencia que existe entre personas no relacionadas.⁽⁸⁾

El modelo SHR ha resultado ser un excelente modelo experimental para el estudio de la hipertensión esencial humana, debido a las similitudes entre ambas. Cabe destacar la predisposición genética a una elevada PA, sin etiología conocida, el incremento de las resistencias periféricas y una respuesta similar tras el tratamiento con fármacos antihipertensivos. En este modelo experimental de hipertensión se observa, a lo largo de la vida, una progresión de alteraciones hemodinámicas similares a las que se observan en los pacientes hipertensos. La rata muestra una fase de pre-hipertensión, seguida de una etapa de desarrollo, que culmina con un período en el que la hipertensión está ya bien establecida (de igual forma sucede en el ser humano). Durante las primeras fases de la hipertensión, el modelo experimental muestra aumento del gasto cardíaco, sin cambios en las resistencias periféricas, a esto, se sigue una normalización del gasto cardíaco y un incremento de las resistencias periféricas totales cuando la hipertensión ya se ha establecido.⁽⁸⁾

Al igual que en los humanos, en la cepa SHR existen diferencias de género en el desarrollo de la hipertensión, pues los machos alcanzan mayores valores de PA que las hembras. Estos últimos datos sugieren la existencia de un dimorfismo sexual en lo que respecta a la hipertensión arterial en SHR.⁽⁸⁾



Los resultados de algunos estudios desarrollados en ratas con hipertensión espontánea plantean que la gestación y la lactancia reducen la PA sistémica sistólica en el posparto inmediato y tardío (6 meses).⁽¹²⁾

Estos hallazgos sugieren efectos benéficos del embarazo y la gestación en la hipertensión arterial sistólica (HAS) previamente establecida. Será muy importante definir el efecto de cada uno de estos procesos en los cambios del sistema cardiovascular de la rata SH (rata espontáneamente hipertensa).

En algunos ensayos preclínicos realizados en ratas espontáneamente hipertensas se pudo apreciar que la PAS y la PAD mostraron una reducción significativa durante la gestación, y es más evidente en las ratas SH.⁽¹²⁾

Investigaciones científicas sobre diferencias de género en PA, función renal y respuesta a la dieta hipersódica en ratas Wistar, ponen en evidencia que las hembras pueden excretar una sobrecarga de sodio con mayor rapidez y eficacia que los machos.^(13,14)

Otros experimentos de lesión renal aguda desarrollados también en ratas hembras jóvenes, señalan un patrón de recuperación o deterioro de la función renal de acuerdo a la edad y sexo (estas resisten mejor la lesión aguda y se recuperan con mayor prontitud).⁽¹⁵⁾

El papel del calcio en el control del peso corporal y la PA resulta importante por ser una perspectiva prometedora en el tratamiento de la obesidad y la hipertensión arterial.

Algunos ensayos preclínicos desarrollados en ratas adultas espontáneamente hipertensas han demostrado, científicamente, que la suplementación con calcio en estos roedores, espontáneamente hipertensos, provocó una reducción del peso corporal a partir de la sexta semana de iniciada la suplementación y también de las cifras de PAS, PAD y media, a partir de la tercera semana de uso del suplemento.

Una creciente evidencia experimental y epidemiológica ha sustentado la posibilidad de que la ingesta de calcio juegue un papel en la regulación del peso corporal y los depósitos grasos, lo que podría tener efectos beneficiosos en la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, ambas enfermedades con una alta prevalencia en la población mundial.^(16,17,18,19)

La administración de una dieta libre de calcio se asoció a un incremento de la PA sistólica (en un modelo experimental en ratas); se demostró, que una dieta rica en calcio es capaz de reducir los valores de PA en animales de experimentación.⁽²⁰⁾

Mientras que las ratas Dahl sensibles a la sal son útiles para estudiar las implicaciones de una dieta con alto contenido de sodio, esta dieta provocó en ellas un aumento en los niveles de noradrenalina (NA) en el hipotálamo y desarrollaron HTA. Además, se observó que la inyección intracerebroventricular (ICV) de NaCl en estas incrementó la PA y la descarga de NA hacia la periferia.⁽⁹⁾

El modelo DOCA-sal se caracteriza por una activación neuroendocrina, el aumento de la actividad simpática y el desarrollo de expansión de volumen, aspectos que conducen a la elevación de la presión sanguínea.⁽⁹⁾

Este modelo presenta un sistema renina angiotensina (SRA) marcadamente deprimido a nivel periférico, con muy bajas concentraciones circulantes de angiotensina. Además, al desarrollar HTA independientemente de algún componente genético, es útil para estudiar los mecanismos neurales de regulación de la PA y los efectos derivados de la hipervolemia y la ingesta elevada de sal. Además, se ha demostrado que en este modelo las endotelinas (ETs) juegan un papel relevante en el aumento de la PA de manera crónica.⁽²¹⁾

El modelo se realiza en ratas de la cepa Sprague-Dawley y consiste en la administración subcutánea de acetato de 11-deoxicorticosterona (DOCA) junto con NaCl 1 % en el agua de bebida. La concentración de NaCl puede variar levemente según la bibliografía consultada y a veces se utilizan mezclas con KCl. La DOCA es un mineral o corticoide análogo de la aldosterona y puede administrarse en dosis inyectables. Se utiliza como vehículo: el aceite de sésamo, el maíz o la soja. La administración inyectable permite ajustar la dosis en relación con el peso, especialmente, cuando se trabaja con animales jóvenes. Cuando este modelo se combina con nefrectomía unilateral, se observa el desarrollo de hipertrofia cardíaca y renal, nefrosclerosis, acompañado de un rápido desarrollo de HTA fulminante.⁽⁹⁾

En cambio, el modelo sin nefrectomía genera una HTA progresiva, que va de leve a moderada, dentro de las primeras 5 semanas de tratamiento. También produce: un



aumento del gasto cardíaco, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción endotelial, glomeruloesclerosis y una marcada poliuria.⁽²¹⁾

- Los modelos no genéticos de hipertensión arterial:

Los modelos no genéticos de HTA son generados mediante la realización de una cirugía, como es el caso de las ratas Goldblatt 1 y Goldblatt 2, o bien por la exposición a factores hormonales, nutricionales, vasoactivos y estresantes. Estos casos incluyen el modelo DOCA-sal, ratas con una dieta rica en fructosa que desarrollan síndrome metabólico, la infusión crónica de angiotensina II (Ang-II) o la exposición a estímulos estresantes. El modelo Goldblatt I se caracteriza por la colocación de un clip en la arteria del hilio renal, lo cual reduce el aporte sanguíneo en uno de los riñones, mientras que se realiza la nefrectomía del otro. El Goldblatt II se basa en la colocación del clip en uno de los riñones sin intervenir en el remanente. Las características más importantes de este modelo son que permiten estudiar los efectos de distintos grados de insuficiencia renal y la dependencia del SRA.⁽⁹⁾

Se ha demostrado por medio de experimentos sistémicos en animales y de cultivos primarios de células humanas, que las hormonas femeninas cumplen un papel importante en la regulación de la función renal y de la PA.⁽²²⁾

En estos efectos se hallan también involucrados mecanismos vinculados a la inmunidad adaptativa de linfocitos periféricos y fenómenos regulatorios de la proliferación tubular renal. Estos hallazgos muestran la importancia fundamental del estradiol en estos efectos y la probabilidad de poder explorar o aplicar en el humano dichas investigaciones en el futuro.⁽²²⁾

De esta manera, se evidencia que las hormonas ováricas desempeñan una función clave en la regulación de la función renal y de la PA.

En investigaciones desarrolladas por la División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile sobre el papel de la espirolactona en los niveles circulantes de angiotensina-(1-9) y el remodelado cardíaco en la hipertensión arterial experimental, la administración de Ang-(1-9) redujo la PA en ratas hipertensas, por infusión de Ang II y también en el modelo de



Goldblatt. La Ang-(19) también mejoró significativamente la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI), evaluada con ecocardiografía y la función endotelial en arterias mesentéricas de pequeño diámetro. Además, disminuyó la hipertrofia cardíaca y de la pared aórtica, la fibrosis, el estrés oxidativo, el colágeno y los niveles del factor de crecimiento transformante β -1 en aorta y en la pared del VI.⁽²³⁾ Los resultados muestran claramente que en este modelo de HTA grave y con remodelado cardiovascular importante, la espirolactona reduce la PA en paralelo con el aumento de los niveles circulantes de Ang-(1-9), un efecto previamente no conocido de este poderoso fármaco antihipertensivo y anti remodelado y que posiblemente contribuye a estos efectos de la espirolactona.⁽²³⁾

CONCLUSIONES

El progreso y desarrollo de las investigaciones biomédicas y preclínicas han conducido a un favorable incremento del empleo de los animales de laboratorio usados como biomodelos experimentales, para probar sustancias de diversas acciones fisiológicas y farmacológicas, estudiar y comprender (en el organismo vivo) sus funciones, y reproducir las enfermedades que afectan a los seres humanos. Los Laboratorios de Investigaciones Biomédicas son fundamentales en el desarrollo de la nueva Medicina. Ninguno de ellos puede realizarse a cabalidad sin la aplicación experimental de sus hallazgos en modelos biológicos, los cuales permitan comprobar el resultado de las investigaciones en la escala biológica correspondiente, para luego aplicarse a la salud humana.

La enfermedad cardiovascular se ha convertido en una epidemia no transmisible que genera un preocupante alto costo directo e indirecto. Actualmente, se sabe que diversos factores (herencia, edad, raza, tabaco, falta de ejercicio, obesidad, estrés crónico y exceso de sal en la dieta) pueden causar hipertensión arterial, una enfermedad crónica que conlleva a un gran número de defunciones a nivel mundial. La hipertensión arterial es un problema único en la terapéutica y la necesidad de



estudiar su posible tratamiento ha llevado a desarrollar diversos procedimientos para producirla, de forma sostenida, en animales de experimentación.

Los modelos experimentales de hipertensión arterial deben ser fáciles de desarrollar, relativamente baratos, en animales pequeños y adecuados para determinar las propiedades terapéuticas de los diferentes agentes antihipertensivos. Conviene, además, que un determinado agente antihipertensivo se evalúe en distintos modelos, ya que puede actuar por distintos mecanismos. La utilización de modelos animales experimentales ha proporcionado importantes datos sobre muchos aspectos de la HTA, tales como: etiología, fisiopatología, complicaciones y tratamientos. Debido al carácter diverso y complejo de la HTA se han desarrollado muchos biomodelos experimentales con animales, para reproducir disímiles facetas de la HTA en los seres humanos. La rata se distingue como especie animal para los biomodelos de HTA, debido a las similitudes fisiopatológicas de la hipertensión arterial entre animales y humanos, además de su fácil manejo, factibilidad económica de tenencia y alimentación.

En el ámbito científico son muchos los modelos de HTA que se estudian, así como diferentes son las especies utilizadas, de las cuales, la más común es la rata. El uso de modelos con ratas hipertensas es el más confiable y aproximado a la hipertensión humana. Un conocimiento profundo del modelo animal, y el análisis riguroso requerido antes de extrapolar los resultados para los seres humanos, hace posible un desafío actual y futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Yahya MA, Alhaj OA, Al-Khalifah AS. Antihypertensive effect of fermented skim camel (*Camelus dromedarius*) milk on spontaneously hypertensive rats. *Nutr Hosp* [internet]. 2017 [citado 4 nov. 2021];34(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3092/309250505025.pdf>



2. Xancal Acametitla M. Efecto del Embarazo y la Lactancia en la Remodelación Cardíaca en ratas espontáneamente hipertensas [internet]. México: Benemérita Universidad Autónoma De Puebla; 2019.
3. Botzer A, Grossman E, Moulton J, Unger R. A System View and Analysis of Essential Hypertension. *J Hypertens* [internet]. 2018 [citado 3 ene. 2022];36(5): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927246/pdf/nihms-1001786.pdf>
4. Perales Quintana MM. Análisis del perfil metabólico para la identificación de biomarcadores urinarios en un modelo experimental de las diversas fases de la enfermedad renal [tesis]. México: Universidad Autónoma de Nuevo Leon; 2019 [citado 3 ene. 2022]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/17052/1/1080252176.pdf>
5. Bolaños Olvera J. Sistema de monitoreo de presión arterial para el análisis de los efectos de los suplementos alimenticios en la salud de los ratones [tesis]. San Juan del Río: Universidad Autónoma de Querétaro; 2017 [citado 3 ene. 2022]. Disponible en: <http://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/1392/1/RI007511.pdf>
6. Baker HJ, Lindsey SH, Weisborth. *The laboratory rat*. Vol I. 2th ed. New York: Academic Press; 1979.
7. Dipette DJ. Experimental models of hypertension. En: Izzo J, Back H. *Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure*. 2th ed. United States of América: American Heart Association; 1999.
8. Pazó Sayós L. Regresión del remodelado arterial coronario con un bloqueante multicanal en un modelo experimental de rata hipertensa [tesis]. Madrid: Universidad Complutense De Madrid; 2018 [citado 3 ene. 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/50313/1/T40715.pdf>
9. Cassinotti LR. Implicancias de los receptores de las endotelinas sobre la regulación central de la tirosina hidroxilasa y sus consecuencias sobre la presión arterial en ratas hipertensas DOCA-sal [tesis]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, 2018 [citado 3 ene. 2022]. Disponible en: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n6384_Cassinotti.pdf



10. Dornas WC, Silva ME. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci* [internet]. 2011 [citado 13 abr. 2019];36(4): [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12038-011-9097-y.pdf>
11. Camones Sigueñas HL, Vásquez Pinedo ChB. Determinación del efecto del consumo de chía (*Salvia hispánica*) y linaza (*Linum usitatissimum*) sobre la presión arterial en ratas Sprague Dawley hipertensas [tesis]. Lima: Universidad Peruana Union; 2018 [citado 3 ene. 2022]. Disponible en: https://repositorio.upeu.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12840/1190/Heydi_Tesis_Titulo_2018.pdf?sequence=3&isAllowed=y
12. Cabrera V, Villalobos M, Cruz F, Aguilar P, Zamudio S, Flores G. Pregnancy improves cognitive deficit and neuronal morphology atrophy in the prefrontal cortex and hippocampus of aging spontaneously hypertensive rats. *Synapse* [internet]. 2017 [citado 3 oct. 2021];71:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/syn.21991>
13. Veiras LC, Girardi AC, Curry J. Sexual dimorphic pattern of renal transporters and electrolyte homeostasis. *J Am Soc Nephrol* [internet]. 2017 [citado 12 jun. 2021];28(12):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/28/12/3504.full.pdf?with-ds=yes>
14. Di Ciano LA, Azurmendi PJ, Vlachovsky SG. Diferencias de género en presión arterial, función renal y respuesta a la dieta hipersódica en ratas Wistar. *Rev Nefrol Dial Traspl* [internet]. 2018 [citado 4 oct. 2021];38(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/5642/564262209002/564262209002.pdf>
15. Boddu R, Fan C, Rangarajan S, Sunil B, Bolisetty S, Curtis LM. Unique sex- and age-dependent effects in protective pathways in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* [internet]. 2017 [citado 3 oct. 2021];313(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajprenal.00049.2017%40apsselect.2017.4.issue-9>
16. Alomaim H, Griffin P, Swist E. Dietary calcium affects body composition and lipid metabolism in rats. *PLoS One* [internet]. 2019 [citado 20 mayo 2021];14(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:



<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210760>

17. Cormick G, Ciapponi A, Cafferata M, Belizán J. Suplementos de calcio para la prevención de la hipertensión primaria. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet] 2015 [citado 20 oct. 2020];(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://www.cochrane.org/es/CD010037/suplementos-de-calcio-para-la-prevencion-de-la-hipertension-primaria>

18. Raj JP, Oommen AM, Paul TV. Dietary calcium intake and physical activity levels among urban South Indian postmenopausal women. J Family Med Prim Care [internet]. 2015 [citado 20 mayo 2019];4(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en::

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535115/>

19. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med [internet]. 2016 [citado 20 mayo 2019];165(12):[aprox. 10 p.]. Disponible en: Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776363>

20. González Cordero AE, Hernández Rodríguez Y, León García M, Vento Pérez RA, Hower Díaz L. Efectos del calcio en el peso corporal y la presión arterial de ratas espontáneamente hipertensas. Rev Cien Méd [internet]. 2020 [citado 4 oct. 2021];24(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/pinar/rcm-2020/rcm201n.pdf>

21. Basting T, Lazartigues E. DOCA-Salt Hypertension: an Update. Curr Hypertens Rep [internet]. 2017 [citado 4 jun. 2021];19(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-017-0731-4>

22. Vlachovsky SG, Sánchez DS, Di Ciano LA, Oddo EM, Azurmendi PJ, Silberstein C, *et al.* Las hormonas femeninas en fisiología renal. sensibilidad a la sal y regulación de la proliferación epitelial. Medicina Buenos Aires [internet]. 2020 [citado 4 oct. 2022];80(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802020000300010&script=sci_arttext&tlng=en

23. Ocaranza MP, Moya J, Araos P, Mondaca D, Jalil JE. Espironolactona aumenta los niveles circulantes de angiotensina-(1-9) y revierte el remodelado cardíaco en la



hipertensión arterial experimental. Rev Chil Cardiol [internet]. 2017 [citado 4 oct. 2021];36(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602017000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

