REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana

Efecto del resveratrol valorado a través de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) como protector cardíaco en ratas con hipertensión arterial inducida por L-NAME

Tesis presentada por el Bachiller:

Peralta Zarate, Alexandra Gabriela

ORCID: 0009-0004-5470-8503

para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

Asesor (a):

Dra. Manrique Sam, María Cecilia

ORCID: 0000-0001-5229-0810

Arequipa - Perú

2025

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

MEDICINA HUMANA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 20 de Marzo del 2025

Dictamen: 014819-C-EPMH-2025

Visto el borrador del expediente 014819, presentado por:

2018801902 - PERALTA ZARATE ALEXANDRA GABRIELA

Titulado:

EFECTO DEL RESVERATROL VALORADO A TRAVÉS DE LA ACTIVIDAD DE LA SUPERÓXIDO DISMUTASA (SOD) COMO PROTECTOR CARDÍACO EN RATAS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL INDUCIDA POR L-NAME

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Titulo Profesional/Titulo de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

MEDICO CIRUJANO

29220477 - LINARES MORANTE LUIS FERNANDO
DICTAMINADOR

29236916 - VIZCARRA VELASCO CARLOS EMILIO
DICTAMINADOR

29200483 - SALAZAR HUAJARDO ROBERTO
DICTAMINADOR

Efecto del resveratrol valorado a través de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) como protector cardíaco en ratas con hipertensión arterial inducida por L-NAME

INFORME DE ORIGINALIDAD

28%	26%	10%	7%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unsa.edu.pe Fuente de Internet	2%
2	www.corsalud.sld.cu Fuente de Internet	1%
3	scielo.sld.cu Fuente de Internet	1%
4	idoc.pub Fuente de Internet	1%
5	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
6	creativecommons.org Fuente de Internet	1%
7	www.mdpi.com Fuente de Internet	1%
8	core.ac.uk Fuente de Internet	1%

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

DEDICATORIA

A Dios, fuente de sabiduría y fortaleza, por guiarme en cada paso de este camino y brindarme la luz necesaria para no rendirme ante los desafíos.

A mis padres, Karina y Randall, cuyo amor incondicional, sacrificio y apoyo incansable han sido el pilar fundamental de mi formación. Este logro también es suyo.

A Gladys, por su amor inmenso, sus palabras de aliento y sus oraciones que me han acompañado en cada etapa de mi vida.

A Jorge, mi compañero de vida, por ser mi refugio en los momentos difíciles y mi mayor motivación para seguir adelante.

A todos ustedes, les dedico con el corazón este trabajo, pues sin su presencia y apoyo, este sueño no habría sido posible.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar esta importante etapa de mi vida, no puedo más que sentir gratitud por todas las personas que me han acompañado en este camino.

En primer lugar, agradezco a Dios, por ser mi fortaleza en los momentos de duda y mi guía en cada paso que di. Sin su amor y bendición, este sueño no habría sido posible.

A mi asesora María Manrique y mi coasesor Azael Paz, quienes con su paciencia, conocimientos y orientación fueron pilares fundamentales en la realización de esta tesis. Gracias por su entrega, confianza y por impulsarme a dar siempre lo mejor de mí.

A mis padres, Karina y Randall, gracias por ser mi ejemplo de esfuerzo y perseverancia, por creer en mí incluso en los momentos en los que dudé de mí misma, y por darme la oportunidad de alcanzar este sueño.

A mi querida abuela Gladys, quien con su cariño y sabiduría ha sido una fuente constante de motivación y amor en mi vida.

A mis hermanos Estefanía y Fabricio, por su compañía en los días difíciles y por alegrar mi vida con su presencia.

A mi familia, por su amor, apoyo y por celebrar conmigo cada logro, grande o pequeño. Sus palabras de aliento y su presencia han sido fundamentales en este proceso.

A Jorge, por su paciencia, comprensión y apoyo incondicional. Gracias por estar a mi lado en cada obstáculo y celebración, por brindarme ánimo en mis días más agotadores y por ser mi compañero en esta aventura.

A mi amada Milky Way, quien llenó mi vida de amor y ternura, tu recuerdo sigue vivo en mi corazón y en cada momento en el que fuiste mi consuelo y alegría.

A mis amigos, por su compañía, palabras de aliento y por hacer de esta etapa un camino más llevadero y especial. Sus risas y apoyo fueron esenciales en este proceso.

A mis maestros, quienes a lo largo de estos siete años dejaron huella en mi formación, transmitiéndome no solo conocimientos, sino también valores y vocación por la medicina.

A todos ustedes, gracias de corazón.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial (HTA) es una de las principales razones de enfermedad y mortalidad en todo el mundo, asociada a estrés oxidativo y disfunción endotelial. El resveratrol, un polifenol con propiedades antioxidantes, ha demostrado mejorar la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) y la función vascular.

Objetivos: Evaluar el efecto cardioprotector del resveratrol en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, analizando su impacto en la vasodilatación, disfunción endotelial y actividad de la superóxido dismutasa (SOD).

Metodología: Se indujo HTA en ratas mediante administración de L-NAME por 4 semanas y se administró resveratrol en un grupo experimental durante 2 semanas adicionales. Se midieron presión arterial, niveles de malondialdehído (MDA) como marcador de estrés oxidativo, respuesta vascular en anillos aórticos y actividad enzimática de SOD.

Resultados: El tratamiento con L-NAME elevó la presión arterial media en un 45.13 %, incrementó los niveles de MDA y redujo la vasodilatación con ACh en un 51.4 %, confirmando disfunción endotelial. La administración de resveratrol mejoró significativamente la respuesta vasodilatadora al Nitroprusiato de Sodio (92.8 %) y aumentó la actividad de SOD, evidenciando un efecto antioxidante y protector cardiovascular.

Conclusión: El resveratrol demostró un efecto cardioprotector al mejorar la función endotelial, reducir el estrés oxidativo y potenciar la vasodilatación en ratas hipertensas, sugiriendo su potencial como estrategia terapéutica.

Palabras claves: Resveratrol, Hipertensión Arterial, Superóxido Dismutasa.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ABSTRACT

Introduction: High blood pressure (HBP) is one of the leading causes of illness and mortality worldwide, associated with oxidative stress and endothelial dysfunction. Resveratrol, a polyphenol with antioxidant properties, has been shown to enhance nitric oxide (NO) bioavailability and vascular function.

Objectives: To evaluate the cardioprotective effect of resveratrol in hypertensive rats induced with L-NAME, analyzing its impact on vasodilation, endothelial dysfunction, and superoxide dismutase (SOD) activity.

Methodology: HTN was induced in rats by administering L-NAME for 4 weeks, followed by resveratrol treatment in an experimental group for 2 additional weeks. Blood pressure, malondialdehyde (MDA) levels as a marker of oxidative stress, vascular response in isolated aortic rings, and SOD enzymatic activity were assessed.

Results: L-NAME treatment increased mean arterial pressure by 45.13%, elevated MDA levels, and reduced ACh-induced vasodilation by 51.4%, confirming endothelial dysfunction. Resveratrol administration significantly improved Sodium Nitroprusside-induced vasodilation (92.8%) and increased SOD activity, demonstrating an antioxidant and cardioprotective effect.

Conclusion: Resveratrol exhibited a cardioprotective effect by improving endothelial function, reducing oxidative stress, and enhancing vasodilation in hypertensive rats, suggesting its potential as a therapeutic strategy.

Key words:

Resveratrol, High Blood Pressure, Superoxide Dismutase.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN **1**

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO **3**

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN: **4**

1.1. Enunciado del Problema 4

1.2. Descripción del Problema 4

- Área del conocimiento 4
- Operacionalización de Variables: 4
- Interrogantes básicas: 5
- Tipo de investigación: 5
- Nivel de investigación: 5
- Diseño de investigación: 6

1.3. Justificación del problema 6

A) Relevancia Médica: 6

B) Relevancia Científica: 7

C) Relevancia Humana: 7

D) Relevancia Contemporánea: 7

2. MARCO TEÓRICO: **8**

2.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL 8

2.1.1. GENERALIDADES: 8

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA: 9

2.1.3. FACTORES DE RIESGO: 10

2.1.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL 13

2.1.5. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL 15

2.1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS: 16

2.1.7. MANEJO: 17

2.2. ESTRÉS OXIDATIVO 18

2.2.1. GENERALIDADES: 18

2.2.2. MECANISMO DE PRODUCCIÓN: 19

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.2.3. EFECTOS: 20
2.2.4. PEROXIDACIÓN LIPÍDICA: 20
2.2.5. PAPEL EN LA PATOGENIA DE ENFERMEDADES: 21
2.2.6. ESTRÉS OXIDATIVO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL 24
2.2.7. ATEROESCLEROSIS 32
2.3. ÓXIDO NITRICO Y SUS DONADORES 38
2.3.1. ÓXIDO NÍTRICO: 38
2.3.2. DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO: 40
2.4. RESVERATROL: 42
2.4.1. DESCRIPCIÓN QUÍMICA: 42
2.4.2. MECANISMOS DE ACCIÓN 43
2.4.3. METABOLISMO 43
2.4.4. PLANTAS DONDE SE ENCUENTRA Y CANTIDAD 44
2.4.5. PAPEL EN ENFERMEDADES 45
2.4.6. RESVERATROL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL 47
2.5. SUPERÓXIDO DISMUTASA 48
2.5.1. DESCUBRIMIENTO Y ESTRUCTURA DE LA SOD 48
2.5.2. ISOFORMAS DE SOD 49
2.5.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA SOD 49
2.5.4. PAPEL DE LA SOD EN LA SALUD Y ENFERMEDAD 50
3. ANÁLISIS ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS: 52
3.1. A Nivel Local y Nacional: 52
3.2. A nivel internacional: 54
4. OBJETIVOS 60
4.1. Objetivo General 60
4.2. Objetivos Operacionales. 60
5. HIPÓTESIS: 61
CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO OPERACIONAL 62
1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN: 63
2. CAMPO DE VERIFICACIÓN: 72
2.1. Ubicación espacial: 72
2.2. Ubicación temporal: 72
2.3. Unidades de estudio: 72
2.4. Criterios de selección: 73

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

CAPÍTULO III: RESULTADOS **74**

1. RESULTADOS **75**

2. DISCUSIÓN **91**

3. CONCLUSIONES **95**

4. RECOMENDACIONES **96**

REFERENCIAS **97**

ANEXOS **113**

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

INTRODUCCIÓN

La presión arterial alta (HTA) es una de las principales causas de enfermedad y muerte en todo el mundo, afectando a millones de personas (15). Esta condición representa un factor de riesgo relevante en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares graves, como el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares (15,37). Un aspecto fundamental en la fisiopatología de la HTA es el estrés oxidativo, el cual surge debido a un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad antioxidante del organismo. Este desajuste ocasiona daño celular y disfunción endotelial (16).

El resveratrol, un polifenol natural presente en diversas plantas, ha sido ampliamente estudiado por sus efectos positivos en la salud cardiovascular. En particular, su capacidad para proteger el corazón ha generado interés en el contexto de la hipertensión arterial (37).

Un mecanismo esencial en la regulación de la presión arterial es la síntesis de óxido nítrico (NO), un vasodilatador clave que desempeña un papel crucial en la función endotelial y la salud vascular. Se ha identificado que la reducción de NO está relacionada con la disfunción endotelial y el desarrollo de la hipertensión (38). En este contexto, el resveratrol ha demostrado su capacidad para aumentar la biodisponibilidad de NO, lo que favorece la vasodilatación y mejora el flujo sanguíneo en los tejidos vasculares (63). Este efecto es particularmente relevante en modelos de hipertensión inducida, donde el resveratrol puede mitigar las consecuencias negativas de la disminución de NO (58).

Además de optimizar la biodisponibilidad del NO, el resveratrol actúa como un agente protector a nivel celular gracias a sus propiedades antioxidantes. El estrés oxidativo desempeña un papel clave en la progresión de la hipertensión, ya que la acumulación excesiva de ERO puede dañar el endotelio vascular y agravar la disfunción endotelial (81). Una enzima antioxidante crucial en este proceso es la superóxido dismutasa (SOD), la cual cataliza la transformación del anión superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular, evitando así el daño celular (82). Se ha observado que en modelos de hipertensión inducida, la actividad de la SOD tiende a disminuir, lo que contribuye a un aumento del daño oxidativo y a la progresión de enfermedades cardiovasculares (15).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Sin embargo, el resveratrol, al modular el sistema antioxidante, ha mostrado su capacidad para incrementar la actividad de la SOD, disminuyendo la concentración de radicales libres y favoreciendo la función endotelial (83).

El uso de L-NAME (Nω-nitro-L-arginina metil éster) como inductor de hipertensión en ratas ha permitido analizar los efectos del resveratrol en un entorno controlado (59). A través de la activación de diversas vías de señalización que favorecen la salud vascular, el resveratrol podría constituir una estrategia terapéutica eficaz para el tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones asociadas (60).

Este estudio tiene como propósito evaluar el efecto cardioprotector del resveratrol mediante la mejora del flujo sanguíneo en el tejido aórtico, en respuesta a donadores de óxido nítrico, en ratas con hipertensión inducida por L-NAME. Asimismo, se analizará su influencia en la actividad de la SOD como mecanismo clave para reducir el estrés oxidativo y proteger el sistema cardiovascular. Se espera que estos hallazgos contribuyan a una mejor comprensión de los mecanismos mediante los cuales el resveratrol puede utilizarse como una alternativa terapéutica en el tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones cardiovasculares.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:

1.1. Enunciado del Problema

¿La administración de resveratrol posee un efecto cardioprotector al incrementar el flujo sanguíneo del tejido aórtico en respuesta a donadores de óxido nítrico como el nitroprusiato de sodio (NPS) observado a través de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en ratas con hipertensión arterial inducida por L-NAME?

1.2. Descripción del Problema

- **Área del conocimiento**
  - Área general: Ciencias de la Salud.
  - Área específica: Medicina Humana.
  - Especialidad: Cardiología.
  - Línea: Enfermedades Crónicas no Transmisibles e Innovación en Salud: Nuevas Terapias.

- **Operacionalización de Variables:**

VARIABLE INDEPENDIENTE	**DEFINICIÓN**	**INDICADOR**	**ESCALA**
Concentración de Resveratrol	Es un estilbenoide, un tipo de fenol natural, antioxidante se encuentra en las uvas rojas y los productos elaborados con ellas.	Mg/Kg	Razón
VARIABLE DEPENDIENTE	**DEFINICIÓN**	**INDICADOR**	**ESCALA**
Actividad de la enzima superóxido dismutasa	Habilidad que presenta la SOD para inhibir la autoxidación	ηM/ml	Razón

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

	aeróbica de la epinefrina, en medio alcalino (pH 10,2)		
Vasodilatación de aorta sin endotelio	Relajación de la musculatura lisa vascular	Porcentaje de vasodilatación de los anillos aórticos frente a la ACh y al NPS.	Razón

- **Interrogantes básicas:**

  1. ¿Cómo se desarrolla la hipertensión arterial experimental en ratas normales tras la administración de L-NAME durante cuatro semanas, evaluada mediante el monitoreo de la presión sistólica, diastólica y media?
  2. ¿De qué manera el estrés oxidativo inducido por la hipertensión arterial se refleja en los niveles del marcador oxidativo malondialdehído (MDA) en ratas tratadas con L-NAME?
  3. ¿Cómo se ve afectada la función endotelial en ratas hipertensas, determinada por la respuesta vasoactiva a la acetilcolina (ACh) y al nitroprusiato de sodio (NPS) en anillos aislados de aorta torácica con y sin endotelio?
  4. ¿Cuál es el efecto de la administración de resveratrol durante dos semanas sobre la reactividad vascular no dependiente del endotelio al NPS en anillos aislados de aorta torácica de ratas con hipertensión experimental?
  5. ¿Está presente la enzima antioxidante SOD en el tejido vascular en respuesta al estrés oxidativo observado con el MDA?

- **Tipo de investigación:**

  Experimental.

- **Nivel de investigación:**

  Explicativo.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Diseño de investigación:**

  Experimental, transversal y comparativo.

1.3. Justificación del problema

El estudio del impacto del resveratrol en la hipertensión arterial es fundamental debido a la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas que mitiguen el daño vascular ocasionado por el estrés oxidativo. La disfunción endotelial desempeña un papel crucial en la evolución de las enfermedades cardiovasculares, por lo que entender cómo el resveratrol puede restablecer la respuesta vasodilatadora podría abrir nuevas posibilidades para tratamientos más eficaces y menos invasivos.

A) Relevancia Médica:

La hipertensión arterial (HTA) es una afección crónica caracterizada por el aumento sostenido de la presión arterial, la cual ha sido identificada como un factor de riesgo clave en múltiples enfermedades cardiovasculares. Se estima que la HTA es responsable de un número significativo de casos de infarto de miocardio y patologías coronarias, lo que resalta su impacto en la salud pública (24,39). Además, la HTA contribuye al desarrollo de la cardiopatía hipertensiva, una condición que engloba complicaciones como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), insuficiencia cardíaca (IC), cardiopatía isquémica y fibrilación auricular (51,70). En particular, la HVI se asocia con alteraciones en la función diastólica, lo que puede aumentar la presión de llenado auricular y favorecer la aparición de arritmias como la fibrilación auricular (51,71).

Dado su impacto en la salud, resulta esencial orientar los esfuerzos terapéuticos hacia el desarrollo de nuevas estrategias que no solo reduzcan la presión arterial elevada, sino que también ofrezcan una protección efectiva contra el daño en el tejido cardíaco. Para alcanzar estos objetivos, es fundamental profundizar en el conocimiento de los mecanismos celulares que intervienen en la aparición, progresión y mantenimiento de la hipertensión arterial.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

B) Relevancia Científica:

Este estudio profundiza en los procesos celulares vinculados con la cardiopatía hipertensiva y el papel del resveratrol como potenciador del efecto vasodilatador del nitroprusiato de sodio (NPS).

El estrés oxidativo es un factor determinante en el desarrollo de la hipertensión arterial (HTA) y en la disfunción endotelial, lo que impacta negativamente la capacidad de los vasos sanguíneos para dilatarse adecuadamente (79). En este sentido, el resveratrol, un polifenol presente en diversas plantas, ha sido identificado como un posible agente terapéutico con la capacidad de mitigar la disfunción endotelial y favorecer el flujo sanguíneo. Su acción antioxidante resulta esencial, ya que permite regular la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD), contribuyendo así a la disminución del estrés oxidativo (80).

Los hallazgos obtenidos podrían aportar nuevas evidencias sobre la influencia del resveratrol en la respuesta vascular, sentando las bases para futuras investigaciones enfocadas en terapias combinadas para el tratamiento de la hipertensión arterial y sus complicaciones asociadas.

C) Relevancia Humana:

Desde una perspectiva clínica, este estudio puede contribuir al diseño de estrategias terapéuticas innovadoras que no solo ayuden a regular la presión arterial, sino que también protejan el tejido cardiovascular del daño crónico derivado de la hipertensión. Esto podría representar un avance significativo en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, reduciendo el riesgo de eventos graves como infartos y accidentes cerebrovasculares, además de optimizar los tratamientos actuales en unidades de cuidados intensivos (UCI).

D) Relevancia Contemporánea:

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo una de las principales causas de enfermedad y mortalidad a nivel global. Por ello, la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas es una prioridad dentro de la medicina moderna. Este estudio proporciona información actualizada y

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

relevante sobre la combinación de donadores de óxido nítrico y antioxidantes como el resveratrol, lo que podría influir en la práctica clínica y en el desarrollo de alternativas terapéuticas más eficaces y seguras.

2. MARCO TEÓRICO:

2.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

2.1.1. GENERALIDADES:

La hipertensión arterial (HTA) se caracteriza por un incremento persistente y prolongado de la presión arterial. En individuos que no reciben tratamiento antihipertensivo, el diagnóstico se establece cuando la presión sistólica alcanza o supera los 130 mmHg y/o la presión diastólica es igual o superior a 80 mmHg, conforme a las directrices del Colegio Americano de Cardiología (19). Esta afección constituye un factor de riesgo clave en la aparición de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012 más de 17,5 millones de personas en el mundo fallecieron como consecuencia de ataques cardíacos y derrames cerebrales (21).

Las enfermedades crónicas no transmisibles representan un desafío considerable para la salud pública a nivel global. Según la OMS, estas patologías generan elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, además de impactar negativamente en la calidad de vida y aumentar los costos sanitarios en la población adulta, incluso en países con economías desarrolladas. Asimismo, no solo constituyen enfermedades por sí mismas, sino que también incrementan el riesgo de padecer otros trastornos crónicos del sistema vascular, como la hipertrofia ventricular izquierda, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad renal crónica (2).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

La prevalencia de la hipertensión arterial es mayor en mujeres que en hombres y es más común en zonas rurales. Esta afección se asocia con diversas complicaciones graves, tales como enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, retinopatía y nefropatía. Uno de los principales obstáculos en su manejo es la baja adherencia a los tratamientos antihipertensivos, lo que dificulta el control adecuado de la presión arterial. Como resultado, aumenta el riesgo de complicaciones y se eleva la mortalidad vinculada a esta enfermedad (21).

La hipertensión arterial se define por la elevación sostenida de la presión arterial por encima de los valores normales. A continuación, se presenta la clasificación más reciente de los distintos niveles de presión arterial, según lo establecido por el Colegio Americano de Cardiología (19):

Categoría	**Sistólica**	**Diastólica**
Optima	< 120	y < 80
Elevada	120-129	y 80
Hipertension arterial de grado 1	130-139	y/o 80-89
Hipertension arterial de grado 2	≥140	≥90

Los valores recogidos están expresados en milímetros de mercurio (mm Hg) (American College of Cardiology/American Heart Association 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults)

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA:

La hipertensión arterial es considerada una "enfermedad silenciosa", ya que en la mayoría de los casos no manifiesta síntomas notorios. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), más del 30 % de la población adulta en el mundo padece esta condición (Paho.org, 2020). Aunque es más frecuente en personas de entre 60 y 80 años, existen diversos factores de riesgo que pueden incrementar la probabilidad de desarrollarla, como la obesidad, el género, el consumo de tabaco y alcohol, el sedentarismo y la predisposición genética (22).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

A nivel global, Perú se encuentra entre los 10 países con menor prevalencia de hipertensión arterial. En contraste, otras naciones presentan tasas considerablemente más altas, como Paraguay (51 %), Tuvalu (51 %), República Dominicana (49 %) y Jamaica (48 %). En México, aproximadamente un tercio de la población es hipertensa, mientras que en Argelia la prevalencia alcanza el 31,6 % y en la región de Oriente Medio, el 24,4 % (23).

En 2022, el 19,2 % de los adultos en Perú fueron diagnosticados con hipertensión arterial. Los índices más elevados de esta condición se registraron en departamentos ubicados en la costa del país, como Tumbes, Piura, Lambayeque, La Libertad, Áncash y Lima. Esta concentración podría estar relacionada con una mayor disponibilidad de recursos sanitarios en las zonas costeras (23).

2.1.3. FACTORES DE RIESGO:

La hipertensión arterial (HTA) es una afección de origen multifactorial influida por diversos factores de riesgo, los cuales pueden clasificarse en modificables y no modificables. A continuación, se presentan los principales factores:

- **Factores de riesgo no modificables**
  - **Edad:** A partir de los 60 años, se producen cambios notables en la presión arterial. La presión arterial sistólica (PAS) suele aumentar progresivamente, mientras que la presión arterial diastólica (PAD) tiende a disminuir. Estas variaciones conducen a un incremento en la presión de pulso, un parámetro clave para predecir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. En personas con aterosclerosis (acumulación de placas de grasa en las arterias), la rigidez arterial se intensifica debido a cambios hormonales relacionados con la noradrenalina, adrenalina, aldosterona y angiotensina. Estas

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

alteraciones favorecen el aumento de la presión sistólica, el deterioro de las paredes de los vasos sanguíneos, la reducción de su elasticidad y el endurecimiento del colágeno, lo que genera modificaciones estructurales adversas. Además, la disminución del óxido nítrico y el aumento de sustancias vasoconstrictoras contribuyen a la disfunción endotelial y al desarrollo de hipertensión (25).

- **Sexo:** Los hombres presentan un riesgo más elevado de desarrollar hipertensión arterial en comparación con las mujeres. No obstante, tras la menopausia, el riesgo en las mujeres aumenta debido a la disminución de los niveles de estrógenos, hormonas con un efecto protector sobre el sistema cardiovascular. Asimismo, el uso temprano de anticonceptivos puede incrementar la probabilidad de padecer hipertensión. Aunque la HTA puede manifestarse a cualquier edad, su incidencia es más común después de los 55 años (25).
- **Etnia:** La prevalencia de hipertensión varía según la etnia. En particular, las personas de ascendencia afrodescendiente presentan un riesgo más elevado en comparación con otros grupos poblacionales. Además, los países industrializados reportan tasas de hipertensión arterial más altas que las regiones rurales, lo que sugiere que el estilo de vida en entornos urbanos es un factor determinante en la aparición de esta condición (25).

- **Factores de riesgo modificables**
  - **Consumo de sal:** La ingesta excesiva de sodio es un elemento clave en la aparición de la hipertensión arterial. El sodio genera alteraciones en las células musculares lisas, lo que ocasiona una acumulación de colágeno en

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

las paredes arteriales y disminuye su flexibilidad. Además, con el envejecimiento, la función renal tiende a deteriorarse, lo que favorece la retención de sodio y, en consecuencia, incrementa el volumen sanguíneo y la presión arterial (25).

- **Sedentarismo:** La inactividad física está directamente relacionada con la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Se ha comprobado que, por cada aumento de 10 kg en el peso corporal, la presión arterial puede elevarse aproximadamente 3 mmHg. En adultos mayores, la falta de ejercicio puede generar deficiencias en la oxigenación, reducción de la masa muscular y disminución de minerales óseos, además de aumentar el riesgo de intolerancia a la glucosa (25).
- **Tabaquismo:** Fumar constituye uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. La nicotina provoca la contracción de los vasos sanguíneos, lo que contribuye al aumento de la presión arterial. Además, el tabaquismo no solo perjudica a los fumadores, sino también a quienes están expuestos al humo de segunda mano. En adultos mayores, el consumo de tabaco puede provocar hipertrofia cardíaca, hipercoagulación, arteriosclerosis y otras alteraciones metabólicas que agravan la hipertensión arterial (25).
- **Consumo de alcohol:** La ingesta excesiva de bebidas alcohólicas también eleva la presión arterial y eleva el riesgo de padecer enfermedades vasculares y accidentes

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

cerebrovasculares. Además, el alcohol puede reducir la efectividad de los medicamentos antihipertensivos. En personas con un consumo prolongado y elevado, puede generar daños en el músculo cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmias y miocardiopatía alcohólica (25).

- **Estrés:** El estrés crónico es un factor psicológico que contribuye al desarrollo de la hipertensión arterial. Las personas sometidas a estados constantes de ansiedad presentan un incremento en el gasto cardíaco, mayor perfusión tisular y una activación hormonal que involucra adrenalina, noradrenalina, cortisol y vasopresina, todas relacionadas con el aumento de la presión arterial. Además, el sistema nervioso central y periférico desempeña un papel fundamental en la regulación de la presión arterial en situaciones de estrés (25).

2.1.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad de origen multifactorial que no se limita únicamente a los mecanismos cardiorrenales tradicionales. En la actualidad, se ha identificado que su desarrollo también está vinculado con procesos inmunológicos, neuroinflamatorios y otros factores novedosos (26).

En los últimos años, la inmunología ha cobrado un papel fundamental en la comprensión de la HTA. Aunque la conexión entre el sistema inmunológico y la regulación de la presión arterial fue descrita hace más de cinco décadas, los avances recientes han permitido esclarecer mejor esta relación. Investigaciones recientes han evidenciado que la transferencia de células inmunológicas de individuos hipertensos a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

receptores con presión arterial normal genera un incremento en la presión arterial de estos últimos, lo que refuerza la influencia del sistema inmunológico en el desarrollo de la hipertensión (26).

En relación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se han explorado nuevas estrategias terapéuticas. Se sabe que la activación del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) está relacionada con efectos adversos sobre la presión arterial. No obstante, se ha descubierto que el receptor de angiotensina II tipo 2 (AT2) ejerce un efecto protector que contrarresta la acción del AT1. Estudios en modelos murinos han demostrado que la ausencia de respuesta al AT2 agrava la hipertensión. Además, la combinación de bloqueadores del receptor AT1, como el candesartán, con agonistas experimentales del receptor AT2 ha mostrado una reducción más efectiva de la presión arterial en estos modelos (26).

Otro hallazgo relevante es la función de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), encargada de transformar la angiotensina II en angiotensina 1-7 (Ag1-7). Esta última se une a los receptores Mas, los cuales ejercen efectos cardiovasculares beneficiosos al contrarrestar la acción de los receptores AT1. Sin embargo, la respuesta antihipertensiva de la Ag1-7 no ha sido uniforme en todos los modelos animales estudiados (26).

Por otro lado, la angiotensina 3 (Ag3) actúa como un agonista del receptor AT2 en los tejidos renales y vasculares, pero posee una gran afinidad por los receptores AT1 en el sistema nervioso central, lo que puede provocar un aumento en la presión arterial. En este contexto, se han desarrollado inhibidores de la aminopeptidasa A con el propósito de reducir la conversión de Ag2 en Ag3, lo que representa un posible mecanismo de protección contra la hipertensión. No obstante, estos hallazgos se han observado principalmente en estudios con modelos animales, por lo que es necesario continuar con investigaciones adicionales para evaluar su eficacia en humanos (26).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.1.5. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La medición de la presión arterial enfrenta diversos retos debido a su variabilidad, influenciada por factores tanto internos como externos del paciente. Además, las técnicas de medición indirecta presentan ciertas limitaciones en cuanto a precisión, lo que dificulta el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA). Para confirmar esta condición, es necesario realizar al menos dos mediciones en cada consulta durante un mínimo de 2 a 3 visitas. Sin embargo, en casos donde los valores de presión arterial sean extremadamente elevados, el diagnóstico puede establecerse con una única evaluación (27).

- **Medición de la PA en la consulta**

  En el entorno clínico, la presión arterial debe medirse con el paciente en estado de reposo físico y mental. Es común que, durante la evaluación, se produzca un aumento transitorio de la presión arterial, conocido como reacción de alerta o fenómeno de bata blanca. Este incremento es involuntario y puede minimizarse con una técnica de medición adecuada y mediciones repetidas. A pesar de ello, entre el 20% y el 25% de los pacientes presentan hipertensión aislada en consulta o hipertensión de bata blanca (27).

- **Automedida de la presión arterial en el domicilio (AMPA)**

  La automedición de la presión arterial en casa ha adquirido mayor relevancia gracias al desarrollo de dispositivos automáticos que permiten a los pacientes registrar sus valores de presión arterial de manera autónoma. Este método ofrece mediciones que presentan una mejor correlación con el daño en órganos diana y con la presencia de factores de riesgo cardiovascular vinculados a la hipertensión arterial (27).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)**

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) permite realizar múltiples mediciones de forma automática a lo largo de 24 horas, incluyendo tanto los períodos de sueño como las actividades diarias del paciente. Este procedimiento ofrece valores más precisos y comparables con los obtenidos mediante la AMPA, siendo especialmente útil en situaciones clínicas específicas (27).

2.1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La hipertensión arterial (HTA) representa un factor de riesgo considerable para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la población en general, lo que resalta la importancia de su detección precoz. No obstante, en la mayoría de los casos, esta condición no presenta síntomas evidentes, razón por la cual es conocida como el "asesino silencioso". A pesar de ello, algunos pacientes pueden manifestar ciertas señales, siendo la cefalea, especialmente en las zonas frontal y occipital, la más común, con una presencia aproximada del 50 % de los casos (25).

Entre otros síntomas asociados a la HTA se encuentran la epistaxis, las arritmias, alteraciones en la visión, acúfenos, sensación de fatiga, mareos, náuseas, vómitos, episodios de confusión, ansiedad, dolor en el pecho y temblores musculares. En situaciones de hipertensión severa, pueden desarrollarse complicaciones cardíacas como la hipertrofia ventricular izquierda, la cual puede derivar en disfunción diastólica y, en fases avanzadas, en disfunción sistólica y cardiopatía isquémica. Además, en personas mayores de 60 años, la disfunción eréctil puede presentarse como consecuencia del daño endotelial o como efecto secundario del tratamiento con fármacos antihipertensivos (25).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.1.7. MANEJO:

1. Inicio del Tratamiento Farmacológico

- **Prevención Secundaria:** Se recomienda el uso de fármacos antihipertensivos en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) cuando la presión arterial sistólica (PAS) es igual o superior a 130 mm Hg o la presión arterial diastólica (PAD) alcanza o supera los 80 mm Hg (19).

- **Prevención Primaria:** En adultos sin diagnóstico previo de ECV, la indicación del tratamiento depende del nivel de riesgo:
    - **Riesgo alto (≥10 % de enfermedad aterosclerótica cardiovascular [EASC] a 10 años):** Se debe iniciar tratamiento farmacológico si la PAS es igual o superior a 130 mm Hg o la PAD es de al menos 80 mm Hg.
    - **Riesgo bajo (<10 % de EASC a 10 años):** La medicación se recomienda cuando la PAS alcanza o supera los 140 mm Hg o la PAD es igual o superior a 90 mm Hg (19).

      EASC: Enfermedad aterosclerótica cardiovascular (infarto, accidente cerebrovascular, etc.).

2. Seguimiento y Monitoreo

- **Presión arterial elevada o hipertensión arterial (HTA) en etapa 1 con riesgo bajo (<10 %):** Se aconseja adoptar medidas no farmacológicas, como modificaciones en el estilo de vida, y realizar una reevaluación en un período de 3 a 6 meses.
- **HTA en etapa 1 con riesgo alto (≥10 %):** Se debe iniciar tratamiento farmacológico junto con cambios en el estilo de vida y efectuar una reevaluación en el plazo de 1 mes.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **HTA en etapa 2:** Es recomendable evaluar o derivar al paciente a un especialista, comenzar con dos medicamentos de distintas clases y realizar un seguimiento en 1 mes.
- **Presión arterial muy elevada (PAS ≥180 mm Hg o PAD ≥110 mm Hg):** Requiere una evaluación inmediata y tratamiento urgente.
- **Presión arterial dentro de los valores normales:** Se aconseja una reevaluación anual (19).

3. Principios Generales del Tratamiento Farmacológico

Es fundamental evitar combinaciones de fármacos potencialmente perjudiciales. No se recomienda el uso simultáneo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) o inhibidores de la renina, ya que su combinación puede aumentar el riesgo de efectos adversos (19).

2.2. ESTRÉS OXIDATIVO

2.2.1. GENERALIDADES:

El estrés oxidativo es una respuesta biológica de los organismos frente a distintos tipos de daño y se caracteriza por un desbalance entre las especies altamente oxidantes y los sistemas antioxidantes, con una predominancia de las primeras. Esta alteración impacta tanto la estructura como la función de diversos niveles biológicos. La severidad del estrés oxidativo depende de la capacidad de los tejidos para contrarrestar las especies reactivas. Se reconoce como un mecanismo clave en el daño celular, vinculado con el origen o la progresión de múltiples afecciones de importancia médica y social (30).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.2.2. MECANISMO DE PRODUCCIÓN:

El estrés oxidativo (EO) ocurre cuando se altera el equilibrio entre sustancias pro-oxidantes y antioxidantes en las células y tejidos, favoreciendo a las primeras. En la mayoría de los compuestos químicos, los electrones de carga negativa se encuentran emparejados alrededor del núcleo atómico. Sin embargo, a mediados del siglo XX se identificaron especies químicas que poseen uno o más electrones no apareados en su órbita, lo que genera una gran inestabilidad molecular. Para estabilizarse, estas moléculas capturan electrones de su entorno. Estas sustancias con electrones no apareados se conocen como radicales libres (RL) (29).

Las especies reactivas de oxígeno (ERO), que son los principales radicales libres derivados del oxígeno, incluyen el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo (OH^-), el oxígeno singlete ($^1O_2^-$) y el ácido hipocloroso (HOCl). Un compuesto puede convertirse en un radical libre cuando pierde un electrón (oxidación), gana uno (reducción) o experimenta la ruptura simétrica de enlaces covalentes, como ocurre en la lipoperoxidación. Los RL pueden originarse debido a fallos en la respiración aeróbica mitocondrial, lo que los relaciona con funciones biológicas esenciales, como el metabolismo, la actividad física y diversas enfermedades (29).

Además, los radicales libres pueden generarse a partir de factores ambientales, como la exposición a radiaciones ionizantes, rayos X y gamma, luz ultravioleta, contaminantes atmosféricos (ozono, óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono y dióxido de azufre), la combustión de compuestos orgánicos (humo de cigarrillo, carnes asadas y polución industrial) y el contacto con xenobióticos, tales como pesticidas, herbicidas, fungicidas y ciertos fármacos (29).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.2.3. EFECTOS:

Desde una perspectiva química, el estrés oxidativo (EO) se define como un incremento progresivo en el potencial de reducción celular, volviéndose más negativo, o una reducción en la eficiencia de los sistemas redox celulares, como el glutatión, para ceder electrones. La magnitud de estos cambios y la capacidad de la célula para manejar alteraciones leves y recuperar su equilibrio determinan los efectos del EO (29).

Los radicales libres (RL) tienen una existencia extremadamente breve, ya que su actividad destructiva ocurre en fracciones de segundo. Durante este corto período, buscan adquirir un electrón para estabilizar su carga, tras lo cual dejan de ser radicales libres. No obstante, cuando el EO es intenso, puede desencadenar la muerte celular, ya sea por apoptosis en casos de oxidación moderada o por necrosis si el daño es más severo (29).

Cuando un radical libre extrae un electrón de otra molécula, esta última puede convertirse en uno o más radicales libres, iniciando así una reacción en cadena. Un ejemplo de este fenómeno es la peroxidación lipídica, que da lugar a una serie de reacciones catabólicas y un ciclo destructivo que deteriora los tejidos, causando daños impredecibles a nivel celular (29).

2.2.4. PEROXIDACIÓN LIPÍDICA:

La peroxidación lipídica es un proceso en el que los lípidos sufren daño oxidativo debido a la acción de especies reactivas de oxígeno. Este mecanismo ocurre en tres fases principales:

1) **Fase de iniciación:** Un radical libre ataca un carbono de la cadena alifática de un ácido graso poliinsaturado, provocando la eliminación de un átomo de hidrógeno del grupo metileno (-CH_2-) ubicado junto a los dobles enlaces. Esto genera un radical alquílico (L·). La presencia de dobles enlaces debilita

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

los enlaces carbono-hidrógeno cercanos, lo que facilita la formación de radicales que se estabilizan mediante resonancia con dichos dobles enlaces (30).

2) **Fase de propagación:** Durante esta etapa, el daño se extiende a través de una reacción en cadena. El radical alquílico (L·) interactúa con el oxígeno molecular, formando un radical peroxilo (LOO·). Este radical puede reaccionar con otros ácidos grasos poliinsaturados cercanos, generando hidroperóxidos o lipoperóxidos (LOOH) y creando más radicales alquílicos, lo que perpetúa el daño. Asimismo, el radical peroxilo (LOO·) puede extraer hidrógeno de moléculas con enlaces débiles, como el grupo OH del α-tocoferol (vitamina E), iniciando una serie de reacciones en las que intervienen el ascorbato (vitamina C) y el glutatión reducido, lo que permite la regeneración de la vitamina E (30).
3) **Fase de terminación o descomposición:** En esta última fase, los hidroperóxidos se degradan en compuestos como etano, pentano, aldehídos reactivos y cetonas. Algunos de los productos generados, como el malonildialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal (4-HNE), pueden reaccionar con proteínas y ácidos nucleicos, ocasionando efectos tóxicos a nivel celular, daños genéticos y mutaciones. Estos subproductos desempeñan un papel importante en el desarrollo de diversas enfermedades (30).

2.2.5. PAPEL EN LA PATOGENIA DE ENFERMEDADES:

En la última década, se ha dedicado un gran esfuerzo a investigar el papel de los radicales libres en el desarrollo de diversas enfermedades. Aunque el estrés oxidativo se ha asociado con múltiples patologías, aún no se ha establecido con certeza si los oxidantes son el factor desencadenante o si, en cambio, aparecen como consecuencia de la enfermedad y contribuyen a la progresión de sus síntomas (29).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

El estrés oxidativo juega un papel clave en la aparición y progresión de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica. En estos trastornos, se ha identificado un aumento en los biomarcadores de daño oxidativo, que afectan macromoléculas esenciales como proteínas, lípidos, ADN y ARN. Investigaciones recientes sugieren que la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, junto con la reducción de las defensas antioxidantes y una menor eficiencia en los mecanismos de reparación del ADN, degradación proteica y regulación del sistema inmune, son elementos cruciales que intensifican el estrés oxidativo y aceleran el deterioro neuronal progresivo (31).

Cada una de estas enfermedades se asocia con distintos patrones de daño neuronal: el Alzheimer se caracteriza por la acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, el Parkinson por la degeneración de neuronas dopaminérgicas, el Huntington por el deterioro de neuronas en el neoestriado y la esclerosis lateral amiotrófica por la afectación de las neuronas motoras. A pesar de sus diferencias, comparten procesos patológicos como inflamación, mutaciones genéticas, acumulación anómala de proteínas (cuerpos de Lewy y placas amiloides), activación de células gliales, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, lo que en conjunto contribuye al deterioro progresivo que caracteriza a estos trastornos neurodegenerativos (31).

Por otro lado, el estrés oxidativo también desempeña un papel relevante en la fisiopatología de la diabetes mellitus (DM). La hiperglucemia persistente, una característica central de la DM, favorece la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo que genera daño oxidativo en lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, contribuyendo a la aparición de complicaciones vasculares tanto a nivel micro como macro (32).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Estudios han evidenciado que episodios de hiperglucemia aguda pueden incrementar los marcadores de estrés oxidativo, como la nitrotirosina, lo que sugiere una mayor producción de peroxinitritos. Asimismo, se ha documentado un aumento en los niveles de malondialdehído y en la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa en individuos sanos expuestos a hiperglucemia inducida. Estos hallazgos indican que la hiperglucemia, incluso en ausencia de diabetes, puede generar un estado de estrés oxidativo (33).

La relación entre el estrés oxidativo y la DM es bidireccional. Mientras que la hiperglucemia estimula la generación de ERO, el incremento de estas especies reactivas puede dañar las células β pancreáticas, reduciendo la producción de insulina y agravando la hiperglucemia. Este círculo vicioso puede acelerar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones asociadas (32).

En el caso del cáncer, su origen está relacionado principalmente con la proliferación celular descontrolada debido a mutaciones en el ADN. No obstante, otros factores, como la actividad de las especies reactivas de oxígeno (ERO), también desempeñan un papel en su desarrollo. Estas especies reactivas son subproductos normales del metabolismo celular, pero su acumulación excesiva puede generar un desequilibrio en los mecanismos antioxidantes del organismo, favoreciendo el estrés oxidativo (34).

Las células cancerosas presentan niveles elevados de radicales libres, lo que facilita su crecimiento, supervivencia, invasión y diseminación metastásica. Además, los sistemas antioxidantes responsables de eliminar estas especies pueden verse alterados, promoviendo así la transformación maligna de las células (34).

Curiosamente, las células tumorales pueden exhibir un comportamiento dual, con una mayor actividad prooxidante o antioxidante dependiendo de la fase de progresión del cáncer. Debido

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

a esto, algunas estrategias terapéuticas han buscado modular el efecto de los agentes oxidantes y antioxidantes con el objetivo de regular la influencia de las ERO en el microambiente tumoral y, de esta manera, optimizar los tratamientos oncológicos (34).

2.2.6. ESTRÉS OXIDATIVO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) se ha relacionado con diversas enfermedades crónicas, incluida la hipertensión arterial. En este contexto, el estrés oxidativo puede actuar tanto como un factor desencadenante como una consecuencia de esta afección. La principal fuente de ERO en los sistemas cardiovascular, renal y neural es la enzima NADPH oxidasa (35).

El estrés oxidativo participa en múltiples procesos fisiopatológicos involucrados en la remodelación vascular asociada a la hipertensión arterial, tales como la disfunción endotelial, la inflamación, la hipertrofia, la apoptosis, la migración celular, la fibrosis y la angiogénesis. Aunque numerosos estudios experimentales han identificado al estrés oxidativo como un factor clave en el desarrollo de la hipertensión, los hallazgos en seres humanos aún no son del todo concluyentes (35).

- **FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ASOCIADA AL ESTRÉS OXIDATIVO:**
  - **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL:**

    La disfunción endotelial desempeña un papel clave en la patogenia de múltiples enfermedades cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial (HTA). Se caracteriza por alteraciones en la función del endotelio, lo que da lugar a una reducción en la capacidad vasodilatadora, un incremento en los procesos proinflamatorios y una mayor predisposición

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

a la trombosis. Estos cambios propician un entorno de inflamación vascular, en el cual las especies reactivas de oxígeno (ERO) generadas por células mononucleares activadas desempeñan un papel relevante (35).

- **Estrés Oxidativo Vascular y su Relación con la Hipertensión Arterial:**

  El estrés oxidativo (EO) es un mecanismo de daño común en distintas formas de hipertensión. Se origina cuando existe un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno y la capacidad del sistema antioxidante para contrarrestarlas. Estas ERO incluyen diversas moléculas que regulan funciones celulares y, en muchos casos, su actividad está vinculada con alteraciones patológicas en las enfermedades cardiovasculares (35).

  El EO incide en la HTA a través de la regulación redox-sensible de moléculas de señalización y segundos mensajeros. Estudios en personas con hipertensión esencial, así como en modelos animales, han evidenciado niveles elevados de ERO junto con una disminución en la actividad antioxidante, lo que refuerza la hipótesis de su implicación en la fisiopatología de la enfermedad. Además, en experimentos con ratones genéticamente modificados para presentar deficiencias en enzimas productoras de ERO, se ha observado una reducción en la presión arterial en comparación con ratones sin dichas alteraciones (35).

  Investigaciones en células de músculo liso vascular extraídas de arterias de ratas y humanos con

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

hipertensión han mostrado una mayor producción de ERO, un incremento en la señalización redox y una menor actividad antioxidante. Parte del efecto beneficioso de los fármacos antihipertensivos convencionales, como los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II y los bloqueadores de los canales de calcio, se atribuye a su capacidad para disminuir el estrés oxidativo en el sistema vascular (35).

- **FUENTES PRINCIPALES DE LAS ERO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL:**

1) **NADPH Oxidasa**

La NADPH oxidasa representa la principal fuente de producción de ERO en el sistema vascular, especialmente del anión superóxido (O_2^-). Además, juega un papel importante en la función renal, contribuyendo a la disfunción de este órgano y al daño vascular en condiciones patológicas. Esta enzima facilita la conversión del oxígeno molecular en O_2^- mediante el uso de NADPH como donador de electrones (35).

Su activación está estrechamente relacionada con el desarrollo de la hipertensión, ya que influye en diversas vías humorales y de señalización. La angiotensina II es el principal estimulador de esta enzima, aunque otras moléculas, como la endotelina-1 (ET-1) y la urotensina II, también pueden inducir su

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

activación, aumentando así la producción de ERO (35).

Uno de los efectos más relevantes del O_2^- producido por la NADPH oxidasa es su capacidad para inactivar el óxido nítrico (NO), formando peroxinitrito. Esta reacción deteriora la función vasodilatadora del endotelio y ocasiona un "desacoplamiento" de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe), lo que amplifica aún más la generación de O_2^-. La activación de la NADPH oxidasa se ha asociado estrechamente con el inicio y la progresión de la hipertensión arterial (35).

2) **Desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe)**

La principal función de la NOSe es la producción de óxido nítrico (NO), un gas esencial para la regulación de la vasodilatación. No obstante, cuando existen deficiencias o alteraciones en sus cofactores esenciales, como la L-arginina y el tetrahidrobiopterina (BH_4), la enzima se desacopla. Este fenómeno reduce la producción de NO y favorece la generación de O_2^- (35).

El O_2^- derivado de la actividad de la NADPH oxidasa interactúa con el NO producido por la NOSe, formando peroxinitrito. Esta molécula oxida y desestabiliza la enzima, lo que promueve una mayor producción de ERO. Además, el O_2^- puede oxidar el BH_4,

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

intensificando el desacoplamiento de la NOSe y generando un ciclo de retroalimentación que incrementa aún más la producción de radicales libres (35).

3) Xantina Oxidasa

Otra fuente significativa de ERO es la xantina oxidasa, una enzima involucrada en las fases finales del metabolismo de las purinas, donde el oxígeno se convierte en O_2^-. Estudios experimentales han identificado un aumento en la actividad de esta enzima en modelos animales de hipertensión, lo que se correlaciona con una mayor producción de ERO y un incremento en el tono arteriolar (35).

Además de su impacto en la vasculatura, la xantina oxidasa contribuye al daño en órganos diana, como el corazón y los riñones, en el contexto de la hipertensión arterial. La inhibición de esta enzima ha demostrado efectos beneficiosos en la reducción del estrés oxidativo y la mejora de la función vascular en modelos experimentales (35).

4) Mitocondrias

Las mitocondrias son tanto una fuente como un objetivo del daño causado por las ERO. Parte del O_2^- generado en el espacio intermembranal mitocondrial puede difundirse al citoplasma, afectando múltiples procesos celulares. La coenzima Q (ubiquinona) desempeña un papel clave en este proceso: en

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

su forma parcialmente reducida (semiquinona), participa en la producción de O_2^-, mientras que en su estado completamente reducido actúa como un antioxidante (35).

Dentro de la cadena respiratoria mitocondrial, el complejo I es el principal responsable de la generación de O_2^- en las células de mamíferos. Aunque los complejos II y IV no producen cantidades significativas de ERO, un desacoplamiento parcial del complejo I puede reducir la producción de estos radicales. En pacientes con hipertensión, se ha observado una disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes mitocondriales, lo que exacerba el estrés oxidativo y sus efectos adversos en la función vascular y sistémica (35).

- **MECANISMOS MOLECULARES EN LA REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR Y SU RELACIÓN CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

El endotelio vascular responde a estímulos mecánicos y hormonales mediante la liberación de sustancias que regulan la función de los vasos sanguíneos. En condiciones fisiológicas normales, cumple un rol protector al liberar agentes vasodilatadores; sin embargo, en estados patológicos, puede favorecer la vasoconstricción a través de la producción de factores como la endotelina-1 (ET-1), angiotensina II, urotensina II, aniones superóxidos, prostaglandinas vasoconstrictoras y tromboxano A2, lo que puede generar alteraciones en la regulación del tono vascular. Las células del músculo liso vascular

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

(CMLV) no solo regulan el diámetro de los vasos y la presión arterial (PA) a corto plazo, sino que también participan en la remodelación vascular a largo plazo. En este proceso, las especies reactivas de oxígeno (ERO) desempeñan un papel clave. Además, la adventicia puede contribuir al desarrollo de hipertensión arterial (HTA) al reducir la disponibilidad de óxido nítrico (NO) o favorecer la remodelación vascular a través de mecanismos mediados por ERO. El NO es esencial en la regulación del tono vascular, ya que inhibe la adhesión de leucocitos, la proliferación de las CMLV y la agregación plaquetaria, lo que contribuye a preservar la función endotelial. Su síntesis está catalizada por las óxido nítrico sintasas (NOS), siendo la NOS endotelial (NOSe) la predominante en la pared vascular. El NO contrarresta los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, la endotelina y las ERO, además de modular negativamente la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la expresión de los receptores de angiotensina tipo 1. La reducción en la biodisponibilidad de NO se asocia con un aumento en la producción de ERO, ya que el anión superóxido (O_2^-) reacciona con el NO para formar peroxinitrito, el cual oxida el tetrahidrobiopterina (BH4) y desestabiliza la NOSe, promoviendo la generación de más ERO. Este mecanismo es central en las enfermedades cardiovasculares. Por su parte, la angiotensina II, un potente vasoconstrictor, contribuye a la remodelación vascular y a la disfunción endotelial, promoviendo la hipertensión. Además, estimula la actividad de la NADPH oxidasa, lo que incrementa la producción de ERO. En modelos animales con HTA inducida por angiotensina II, se ha evidenciado un

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

aumento en la expresión de las subunidades de la NADPH oxidasa y en la generación de ERO. Aunque la superóxido dismutasa (SOD) puede actuar como un mecanismo compensatorio para neutralizar el exceso de ERO, en casos de producción excesiva, este mecanismo resulta insuficiente, lo que agrava el daño vascular. Fármacos como el captopril y el enalapril, inhibidores de la ECA, han demostrado prevenir el aumento de la PA en modelos animales. El captopril presenta una mayor eficacia debido a su capacidad antioxidante. Además, el NO no solo atenúa los efectos de la angiotensina II, sino que también regula negativamente la síntesis de la ECA y la expresión de los receptores de angiotensina tipo 1. En los vasos sanguíneos, la acetilcolina induce la vasodilatación al estimular la producción de NO, que se difunde hacia las CMLV para promover la relajación vascular. La disminución en la disponibilidad de NO afecta significativamente esta respuesta vasodilatadora, contribuyendo al aumento de la PA. La ET-1, el principal isopéptido vasoconstrictor producido por el endotelio, desempeña un papel fundamental en la regulación cardiovascular. Actúa a través de los receptores ETA y ETB. El receptor ETA media la vasoconstricción mediante la activación de la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa y el desacoplamiento de la NOSe. En contraste, el receptor ETB facilita la vasodilatación al estimular la liberación de NO. En la HTA esencial, se ha identificado un predominio del tono vasoconstrictor mediado por la ET-1 y una menor función del receptor ETB, lo que reduce la biodisponibilidad de NO. Por otro lado, la urotensina II es el vasoconstrictor más potente identificado hasta el momento, cuya acción está mediada por la

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

activación de la NADPH oxidasa. Aunque su papel en la HTA no está completamente esclarecido, parece presentar efectos variables según el lecho vascular, pudiendo actuar también como vasodilatador en determinadas condiciones. El músculo liso vascular está inervado por el sistema nervioso simpático mediante los receptores adrenérgicos α1, α2 y β2. La norepinefrina estimula la proliferación de las CMLV y, en condiciones de sobreexpresión de NO, se ha observado un aumento de la PA vinculado a la activación del sistema nervioso simpático. La prostaciclina (PGI2) es un vasodilatador endotelial que responde a estímulos como la trombina y el ácido araquidónico. No obstante, el peroxinitrito puede inhibir la actividad de la PGI2 sintetasa, lo que afecta la vasodilatación mediada por PGI2 y contribuye a la disfunción endotelial. Por último, la homocisteína elevada se ha asociado con la HTA esencial al reducir la vasodilatación mediada por NO, incrementar las ERO y estimular la proliferación del músculo liso vascular. También puede inducir daño oxidativo en el endotelio. Se ha propuesto que la administración de vitaminas B6, B12 y ácido fólico podría ayudar a corregir la homocisteinemia y disminuir la HTA, aunque se requieren más estudios para confirmar su efectividad (35).

2.2.7. ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es la enfermedad más frecuente en los países industrializados y representa la principal causa de síndromes isquémicos, especialmente la cardiopatía isquémica. En Europa occidental, se le atribuye más del 40% de las muertes. Si bien este proceso patológico puede manifestarse en personas jóvenes, su

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

progresión se acelera con el envejecimiento. De hecho, aunque las lesiones ateroscleróticas pueden detectarse en individuos durante la segunda y tercera décadas de la vida, aproximadamente el 80% de los casos clínicos de enfermedad cardiovascular se presentan a partir de los 65 años. Por esta razón, la aterosclerosis se considera un fenómeno universal asociado al envejecimiento. No obstante, su desarrollo no depende exclusivamente de la edad, sino también de factores externos como la alimentación y la actividad física, que, sobre una predisposición genética, contribuyen a su aparición. Investigaciones recientes respaldan la hipótesis de Harman, que sugiere que el estrés oxidativo es un factor clave en el inicio de la aterosclerosis, mientras que los mecanismos antioxidantes tienen un efecto protector frente a este proceso (11).

En particular, se acepta ampliamente la teoría de que el estrés oxidativo crónico favorece la aterogénesis mediante la acción irritante de los peróxidos de lípido sobre la pared arterial, lo que desencadena respuestas inflamatorias. Estos peróxidos de lípido son considerados un factor de riesgo significativo en la aterosclerosis, ya que poseen una carga negativa mayor que las LDL nativas, lo que facilita la acumulación de ésteres de colesterol en monocitos y macrófagos, aumentando así su capacidad aterogénica. Además, la susceptibilidad de las LDL a la oxidación puede ser tan determinante como sus niveles en sangre, dado que es necesario que sufran modificaciones oxidativas antes de poder inducir efectos aterogénicos al ser captadas por los receptores endoteliales. Por otro lado, los tejidos vasculares pueden generar especies reactivas de oxígeno (ERO), como el anión superóxido, que afectan el tono vascular y contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis (12).

- **GENERALIDADES:**

La aterosclerosis se origina en la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre, con mayor frecuencia en zonas de bifurcación vascular. El primer evento en este proceso parece ser la disfunción o

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

activación endotelial, lo que promueve la expresión de moléculas de adhesión en la superficie del endotelio. Esto facilita la adhesión de leucocitos, principalmente monocitos y linfocitos, y su posterior migración hacia la íntima arterial. De manera simultánea, el endotelio alterado permite el ingreso de lipoproteínas, particularmente las de baja densidad (LDL), a esta capa arterial. Una vez allí, las LDL se asocian con la matriz de proteoglucanos, lo que las hace más propensas a sufrir modificaciones que favorecen la progresión de la aterosclerosis (36).

Entre estas modificaciones, la oxidación es un proceso clave, ya que da origen a las LDL oxidadas (LDL-ox). Los monocitos infiltrados en la íntima se diferencian en macrófagos, los cuales internalizan estas LDL-ox a través de receptores tipo "scavenger", como el CD36, hasta transformarse en células espumosas. Paralelamente, los linfocitos T liberan citoquinas que amplifican la respuesta inflamatoria y estimulan la proliferación y migración de células del músculo liso desde la capa media hacia la íntima. Una vez allí, estas células cambian su función, promoviendo la síntesis de matriz extracelular (36).

La placa aterosclerótica se desarrolla como resultado de la acumulación progresiva de LDL modificadas, monocitos, linfocitos y células musculares lisas. Con el tiempo, estas lesiones forman una cubierta fibrosa debido a la producción de matriz extracelular. En etapas avanzadas, las células en el núcleo de la placa experimentan apoptosis, lo que da lugar a un centro necrótico con elevadas concentraciones de ésteres de colesterol extracelular (36).

Asimismo, la formación de nuevos microvasos en la placa contribuye a su remodelación. En este contexto, los macrófagos presentes en la lesión pueden liberar metaloproteasas que degradan componentes de la matriz extracelular, debilitando la capa fibrosa. Como consecuencia, aumenta el riesgo de ruptura de la placa. Cuando esto ocurre, el material procoagulante de su interior, como el Factor Tisular, entra en contacto con los factores de la coagulación,

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

desencadenando la formación de un trombo que puede obstruir el flujo sanguíneo y generar un evento isquémico (36).

- **LDL OXIDADA:**

  La lipoproteína de baja densidad oxidada (LDLox) hace referencia a las LDL que han experimentado modificaciones oxidativas, tanto en estudios controlados (ex vivo) como dentro del organismo (in vivo). Estos cambios estructurales y funcionales les confieren propiedades proaterogénicas. Existen dos tipos principales de LDL oxidada:

  - **LDL mínimamente modificada (MMLDL)**: Esta variante aún puede ser reconocida por los receptores normales de LDL, pero no es identificada por los receptores "scavenger".
  - **LDL oxidada total (LDLox)**: A diferencia de la MMLDL, esta forma no es reconocida por los receptores normales, pero sí por los "scavenger", lo que favorece su captación por los macrófagos y la formación de células espumosas (36).

  El proceso de oxidación de las LDL ocurre principalmente en el espacio subendotelial de las arterias, donde estas lipoproteínas quedan atrapadas por los proteoglucanos y la disponibilidad de antioxidantes es limitada. Diversos mecanismos biológicos pueden inducir su oxidación, incluyendo la acción de metales de transición como el hierro y el cobre, así como de enzimas como la mieloperoxidasa, NADPH oxidasa y lipooxigenasas. Además, se ha encontrado evidencia de que la oxidación también puede llevarse a cabo dentro de los lisosomas de los macrófagos (36).

  Durante este proceso, tanto la fracción lipídica como la proteica de la LDL experimentan modificaciones. Los ácidos grasos poliinsaturados presentes en la partícula son altamente susceptibles a la oxidación, lo que da lugar a la generación de productos como peróxidos, aldehídos e isoprostanos. Por otro lado, las alteraciones en la fracción proteica modifican su estructura y función, aumentando la carga negativa de la partícula y reduciendo su reconocimiento por los receptores normales de LDL (36).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

La LDL oxidada desempeña un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis, ya que contribuye a la inflamación, al reclutamiento de macrófagos y a la formación de placas inestables que pueden derivar en eventos isquémicos. Sin embargo, la heterogeneidad de las LDLox y la ausencia de un método estandarizado para su análisis dificultan la comparación de los resultados obtenidos en diferentes estudios (36).

- **IMPLICACIÓN DE LA LDLOX EN LA ATEROSCLEROSIS:**

  La LDL oxidada (LDLox) juega un papel clave en la progresión de la aterosclerosis, ya que favorece la inflamación, la acumulación de células inmunitarias y el desarrollo de placas inestables en las arterias. La presencia de LDLox en las placas ateromatosas ha sido confirmada mediante técnicas de inmunohistoquímica en estudios realizados tanto en modelos animales como en humanos (36).

  - **Activación y disfunción del endotelio:**
    El inicio de la aterosclerosis está marcado por la disfunción del endotelio, lo que conlleva un aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, una mayor adhesión de leucocitos y la liberación de citoquinas inflamatorias. La LDLox interfiere con la producción de óxido nítrico (NO), una molécula con propiedades antiaterogénicas y antitrombóticas, al incrementar la actividad de la enzima Arginasa I. Asimismo, estimula a las células endoteliales para que produzcan mediadores proinflamatorios que facilitan el reclutamiento de monocitos y su posterior diferenciación en macrófagos (36).
    El receptor LOX-1 desempeña un rol central en los efectos aterogénicos de la LDLox, ya que regula la expresión de moléculas de adhesión, metaloproteasas (MMPs) y la vía inflamatoria CD40/CD40L, además de inhibir la producción de NO. A su vez, la angiotensina II potencia la expresión de LOX-1, lo que vincula el sistema renina-angiotensina (RAS) con la progresión de la aterosclerosis (36).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Activación de los macrófagos y formación de células espumosas:**

  Los monocitos que han migrado al endotelio captan LDLox y se diferencian en macrófagos bajo la influencia de factores como M-CSF. Estos macrófagos expresan receptores "scavenger" (CD36, SR-A, SR-B1 y LOX-1), que facilitan la captación no regulada de LDLox, lo que conduce a la acumulación excesiva de colesterol y a la formación de células espumosas (36).

  A diferencia de la captación de LDL nativa, que está estrictamente regulada, la incorporación de LDLox no está sujeta a control, lo que favorece la acumulación desmesurada de lípidos. Este fenómeno genera especies reactivas de oxígeno (ERO), lo que amplifica la oxidación de más LDL y refuerza el proceso inflamatorio en la zona afectada (36).

- **Migración y transformación de las células de músculo liso:**

  La LDLox también interviene en la migración y proliferación de las células de músculo liso (SMC), promoviendo su desplazamiento desde la capa media de la arteria hacia la íntima. Una vez allí, estas células modifican su fenotipo hacia una forma más fibroblástica y comienzan a sintetizar colágeno, contribuyendo a la formación de la capa fibrosa que recubre la placa aterosclerótica. Adicionalmente, la LDLox puede inducir la transdiferenciación de las SMC en células espumosas, lo que intensifica la acumulación de lípidos en la placa (36).

- **Degradación de la matriz extracelular y formación de placas vulnerables:**

  Los macrófagos y células espumosas activados por la LDLox liberan metaloproteasas de matriz (MMP-1 y MMP-9), las cuales degradan el colágeno de la capa fibrosa de la placa aterosclerótica. Este proceso debilita su estructura y aumenta el riesgo de ruptura o erosión. Además, la LDLox disminuye

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

los inhibidores de las MMP, lo que favorece aún más la degradación de la matriz extracelular y la inestabilidad de la placa (36).

Las placas vulnerables se caracterizan por poseer una capa fibrosa delgada, un núcleo necrótico extenso y un alto riesgo de generar eventos isquémicos, como el infarto de miocardio (36).

2.3. ÓXIDO NITRICO Y SUS DONADORES

2.3.1. ÓXIDO NÍTRICO:

- **Óxido Nítrico (NO) y su Papel en la Función Vascular**

  El NO es una molécula señalizadora esencial dentro del sistema cardiovascular, donde cumple un rol clave en el mantenimiento de la función vascular. Su síntesis ocurre a través de la acción de las óxido nítrico sintasas (NOS), un grupo de enzimas que catalizan la conversión de la L-arginina en L-citrulina, con la producción de NO como subproducto (61). Existen tres isoformas principales de NOS: la endotelial (eNOS), la neuronal (nNOS) y la inducible (iNOS), cada una de ellas con funciones específicas dentro de distintos procesos fisiológicos y patológicos (62).

- **Biosíntesis del Óxido Nítrico**

  El endotelio vascular es el principal sitio de producción de NO, donde la eNOS genera niveles basales de esta molécula, fundamentales para la vasodilatación y la homeostasis del tono vascular (63). La activación de eNOS ocurre en respuesta a estímulos como el flujo sanguíneo, el estrés por cizallamiento y la presencia de diversos mediadores bioquímicos. Esto da lugar a una mayor producción de NO, que a su vez induce la relajación del músculo liso vascular, facilitando así una regulación efectiva de la presión arterial y el flujo sanguíneo tisular (64).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Funciones del NO en el Sistema Cardiovascular**
  - **Vasodilatación**: El NO es producido por las células endoteliales de los vasos sanguíneos en respuesta a distintos estímulos derivados de la sangre o de un aumento en la presión vascular. Una vez liberado, este gas difunde hacia las células musculares lisas, donde activa la enzima guanilato ciclasa. Esta conversión da lugar a la transformación de guanosín trifosfato (GTP) en guanosín monofosfato cíclico (GMPc), un segundo mensajero encargado de mediar la relajación del músculo liso y, en consecuencia, la dilatación de los vasos sanguíneos. Posteriormente, la enzima fosfodiesterasa del GMPc degrada el GMPc en GMP, regulando así el proceso de vasodilatación (65).
  - **Regulación de la Presión Arterial**: El efecto vasodilatador del NO es crucial para la modulación de la presión arterial. Al reducir la resistencia vascular periférica, el NO ayuda a mantener niveles óptimos de presión arterial, evitando el desarrollo de hipertensión (63).
  - **Propiedades Antiinflamatorias y Antioxidantes:** Además de su papel en la vasodilatación, el NO presenta efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Participa en la regulación del sistema inmune al prevenir la adhesión de leucocitos al endotelio y al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias, contribuyendo así a la protección de la función vascular (66).

- **Efectos de la Inhibición de NO con L-NAME**

  El compuesto L-NAME (Nω-nitro-L-arginina metil éster) se ha utilizado ampliamente en investigaciones experimentales para reducir la producción de NO y

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

modelar la hipertensión arterial. Este compuesto actúa como un inhibidor competitivo de la NOS, lo que resulta en una disminución considerable de los niveles de NO. La consecuencia de esta inhibición es una disfunción endotelial caracterizada por una mayor vasoconstricción (68). Diversos estudios han demostrado que la deficiencia de NO contribuye significativamente a la aparición de hipertensión arterial y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares asociadas (63). La disfunción endotelial generada por la inhibición de NO se refleja en un aumento de la resistencia vascular y una reducción del flujo sanguíneo, lo que puede derivar en complicaciones graves como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares (63).

2.3.2. DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO:

- **Donadores de Óxido Nítrico y su Rol en el Sistema Vascular**
  El óxido nítrico (NO) es una molécula fundamental en la regulación de la función vascular, cuya disponibilidad puede ser incrementada mediante el uso de compuestos conocidos como donadores de NO. Estos compuestos liberan NO en el organismo y pueden clasificarse en diferentes grupos, como nitritos, nitratos y fármacos vasodilatadores, entre ellos el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina. Su aplicación es de gran relevancia en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la hipertensión arterial (38).
- **Tipos de Donadores de NO**
  - **Nitritos y Nitratos**: Estos compuestos inorgánicos, derivados del nitrógeno, se encuentran naturalmente en algunos alimentos de origen vegetal y también se utilizan como aditivos en ciertos productos cárnicos procesados. Se ha

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

demostrado que poseen efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular (94).

- **Fármacos Vasodilatadores**: El nitroprusiato de sodio es un potente donador de NO que se emplea en casos de emergencia para el control de crisis hipertensivas. Su liberación rápida de NO provoca una vasodilatación inmediata, lo que permite una reducción rápida de la presión arterial (63). La nitroglicerina es ampliamente utilizada para tratar episodios de angina de pecho. Suele administrarse en forma de tabletas o spray sublingual y, además de aliviar los episodios de angina, puede usarse de manera preventiva antes de realizar actividades que podrían desencadenar un ataque (69).

- **Mecanismos de Acción de los Donadores de NO**

  El efecto principal de los donadores de NO se debe a la activación de la guanilato ciclasa, lo que provoca un incremento en los niveles de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) en las células del músculo liso vascular. Este aumento de GMPc favorece la relajación del músculo liso, generando vasodilatación y, en consecuencia, una reducción de la presión arterial (63).

- **Importancia de los Donadores de NO en Modelos de Hipertensión**

  En estudios experimentales sobre hipertensión, se ha observado que la administración de donadores de NO contribuye a restaurar la función endotelial y mejorar la respuesta vascular. Un ejemplo de ello es el modelo en el que se induce hipertensión en ratas mediante la administración de L-NAME, lo que provoca una disminución en la producción de NO, favoreciendo la vasoconstricción y el aumento de la presión arterial (63). En estos modelos, el uso de donadores de NO ha demostrado ser eficaz para revertir la disfunción endotelial y reducir la presión arterial, lo que sugiere su potencial como una herramienta terapéutica en el tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones (63).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.4. RESVERATROL:

El resveratrol es una fitoalexina que muchas plantas producen como un mecanismo de defensa frente a condiciones de estrés. Las fuentes dietéticas más ricas en resveratrol incluyen las uvas, las bayas, así como sus jugos y vinos. Entre los principales beneficios asociados con su consumo se encuentran sus efectos cardioprotectores, antihipertensivos, vasodilatadores, antidiabéticos y su capacidad para mejorar el perfil lipídico (107)

2.4.1. DESCRIPCIÓN QUÍMICA:

El resveratrol (trans-3,5,4′-trihidroxiestilbeno) es un compuesto fenólico perteneciente a la familia de los estilbenos. Fue aislado por primera vez en 1940 a partir de la raíz del eléboro blanco (Veratrum grandiflorum O. Loes) y, años más tarde, en 1976, se identificó en las vides de Vitis vinifera. En 1992, su detección en el vino tinto permitió asociarlo con la "Paradoja Francesa", una hipótesis que sugiere que el bajo índice de enfermedades coronarias en ciertas regiones de Francia podría estar vinculado al consumo de vino tinto, a pesar de una dieta alta en grasas y colesterol. Además, el resveratrol es un componente esencial del tónico herbal ayurvédico "drakchasava", elaborado con uvas y utilizado tradicionalmente como cardioprotector (107).

Desde el punto de vista químico, el resveratrol está compuesto por dos anillos aromáticos conectados por un puente de etileno, con un peso molecular de 228,247 g/mol. Su estructura incluye dos grupos hidroxilo en las posiciones C3 y C5 del anillo A, y un grupo hidroxilo en C4′ del anillo B. Gracias a la presencia del puente de etileno, existen dos formas estereoisoméricas del resveratrol: cis y trans. La forma natural predominante es el isómero trans (configuración E), a la que se atribuyen la mayoría de los efectos beneficiosos para la salud. Sin embargo, la exposición a la luz ultravioleta (UV) o visible puede inducir la conversión del trans-resveratrol en cis-resveratrol (configuración Z) mediante un proceso de fotoisomerización. Aunque el isómero cis ha sido menos estudiado, se ha comprobado que en

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

modelos de epitelio intestinal el trans-resveratrol puede transformarse en su forma cis dentro del organismo, y esta última también presenta actividad biológica (107).

Uno de los principales derivados del resveratrol es el piceid (también conocido como polidatina), que corresponde a la forma glucosilada del compuesto. Este derivado se encuentra en diversos alimentos y puede transformarse en trans-resveratrol mediante hidrólisis. Debido a su estructura química, el resveratrol es altamente sensible a la luz, el oxígeno, el pH alcalino y las temperaturas elevadas, lo que puede afectar su estabilidad y biodisponibilidad (107).

2.4.2. MECANISMOS DE ACCIÓN

El resveratrol ejerce sus efectos beneficiosos a través de múltiples mecanismos. Uno de los principales es la activación de las sirtuinas, especialmente SIRT1, una familia de proteínas que regulan el metabolismo y la respuesta al estrés celular (41, 42). Además, posee propiedades antioxidantes, lo que le permite neutralizar especies reactivas de oxígeno (ERO) y reducir el daño oxidativo en las células (43, 44). También tiene efectos antiinflamatorios, ya que inhibe la producción de mediadores proinflamatorios como el TNF-α y la IL-1β, lo que sugiere un papel potencial en la neuroprotección y la salud cardiovascular (45, 46).

2.4.3. METABOLISMO

El metabolismo del resveratrol es un aspecto fundamental que influye en su biodisponibilidad y eficacia. Se metaboliza rápidamente en el hígado, lo que provoca bajos niveles de resveratrol libre en la sangre (47). Para mejorar su absorción y prolongar su actividad en el organismo, se ha investigado la combinación del resveratrol con otros compuestos, como la piperina, que ha demostrado aumentar su biodisponibilidad (41, 46). Asimismo, la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la metabolización del resveratrol, lo que puede afectar sus efectos terapéuticos (41).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.4.4. PLANTAS DONDE SE ENCUENTRA Y CANTIDAD

El resveratrol se encuentra principalmente en uvas, especialmente en la piel y las semillas, así como en otros alimentos como arándanos, frambuesas y cacahuates (48). La concentración de resveratrol en estos alimentos puede variar según factores como la variedad de la uva, las condiciones de cultivo y el proceso de vinificación. Por ejemplo, estudios han indicado que temperaturas de maceración más elevadas pueden incrementar la cantidad de resveratrol en el vino (49).

En cuanto a su contenido, el resveratrol está presente en el vino tinto en concentraciones que oscilan entre 1 y 10 mg por litro, mientras que en los suplementos puede encontrarse en dosis mucho mayores, llegando hasta 500 mg por día en algunos estudios (44, 50).

La cantidad de resveratrol en diferentes fuentes se resume en la siguiente tabla (107):

Fuente	Cantidad de Resveratrol
Vino tinto de uva	0.27 mg/100 mL
Vino rosado de uva	0.12 mg/100 mL
Vino blanco de uva	0.04 mg/100 mL
Vino tinto de uva muscadine	1.41–4.41 mg/100 mL
Arándano rojo (Lingonberry)	3 mg/100 g FW
Arándano (Cranberry)	1.92 mg/100 g FW

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Grosella roja (Redcurrant)	1.57 mg/100 g FW
Arándano azul (Bilberry)	0.67 mg/100 g FW
Fresa (Strawberry)	0.35 mg/100 g FW
Uvas negras	0.15 mg/100 g FW
Uvas verdes	0.02 mg/100 g FW
Chocolate oscuro	0.04 g/100 g
Pistacho	0.11 mg/100 g
Cacahuate (Peanut)	0.04 mg/100 g

The content of resveratrol in various sources was retrieved from the Phenol-Explorer database (http://phenolexplorer.eu/).

2.4.5. PAPEL EN ENFERMEDADES

- **Cáncer**

  El resveratrol ha demostrado un potencial relevante en la prevención y tratamiento de diversos tipos de cáncer. Se ha observado que puede inducir apoptosis en células cancerosas y frenar su proliferación. Investigaciones han evidenciado que este compuesto actúa sobre múltiples vías de señalización relacionadas con el desarrollo del cáncer, lo que lo posiciona como un candidato prometedor en la terapia oncológica (44, 52). Además, estudios han sugerido que el resveratrol podría potenciar la efectividad de otros tratamientos anticancerígenos (52).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Diabetes y Obesidad**

  Se ha investigado el resveratrol por sus posibles beneficios en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Este compuesto ha demostrado la capacidad de mejorar la sensibilidad a la insulina y regular el metabolismo de la glucosa. Un estudio reciente reportó sus efectos hipoglucemiantes y antiinflamatorios, lo que indica su potencial utilidad en el control de la diabetes y la resistencia a la insulina. Asimismo, se ha identificado que el resveratrol puede reducir la formación de células adiposas y favorecer la movilización de lípidos en el tejido graso, contribuyendo así a su acción antiobesidad (53).

- **Enfermedades Cardiovasculares**

  El resveratrol ha sido ampliamente estudiado por sus efectos positivos en la salud cardiovascular. Se ha comprobado que mejora la función endotelial, disminuye la presión arterial y reduce la agregación plaquetaria (54). Un estudio sugiere que el resveratrol puede imitar los efectos de la restricción calórica, favoreciendo la salud cardiovascular y la regulación del metabolismo energético (54). Estos beneficios están relacionados con la activación de vías de señalización que promueven la función vascular y reducen la inflamación (54).

- **Trastornos Neurodegenerativos**

  El resveratrol ha mostrado potencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Se ha observado que este compuesto protege a las neuronas del estrés oxidativo y la inflamación, factores clave en la progresión de estas patologías (55, 56). Un estudio encontró que el resveratrol activa la vía de señalización de Sirt1, lo que favorece la función cognitiva y la supervivencia neuronal en modelos experimentales de Alzheimer y diabetes (55).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Enfermedades Inflamatorias**

  Debido a sus propiedades antiinflamatorias, el resveratrol ha sido objeto de estudio en diversas enfermedades inflamatorias. Se ha identificado que inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias y bloquea la activación de rutas de señalización involucradas en procesos inflamatorios, lo que resulta relevante en afecciones como la artritis y otras enfermedades autoinmunitarias (57). Su capacidad para reducir la inflamación sistémica sugiere que podría desempeñar un papel en la prevención de enfermedades crónicas relacionadas con la inflamación (57).

2.4.6. RESVERATROL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El vínculo entre el resveratrol y la hipertensión arterial ha sido analizado en diversas investigaciones, resaltando su posible impacto positivo en la salud cardiovascular. Este polifenol, presente en el vino tinto y ciertos frutos, ha mostrado propiedades vasodilatadoras que pueden contribuir a la reducción de la presión arterial. Un metaanálisis reciente indicó que el tratamiento con resveratrol puede generar una disminución significativa en la presión arterial sistólica, particularmente en pacientes con diabetes tipo 2, una condición frecuentemente asociada con la hipertensión (72,73). Se atribuye este efecto a la capacidad del resveratrol para mejorar la función endotelial y disminuir el estrés oxidativo, lo que favorece la relajación diastólica del ventrículo izquierdo (74).

Además, el resveratrol ha sido considerado un nutracéutico con potencial para complementar la terapia farmacológica en la hipertensión arterial. Su inclusión en una dieta equilibrada, junto con otros compuestos como los ácidos grasos omega-3 y la coenzima Q10, ha mostrado beneficios en la reducción de la presión arterial (37). La evidencia sugiere que, además de su acción antioxidante, el resveratrol modula la inflamación y promueve la salud vascular, factores clave en el manejo de la hipertensión (75).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Por otro lado, el consumo regular de resveratrol a través de fuentes naturales, como el vino tinto, se ha asociado con una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, lo que respalda su papel protector en la salud del sistema circulatorio (76). Sin embargo, aunque los estudios disponibles son alentadores, aún se requiere más investigación para determinar dosis óptimas y evaluar con precisión su eficacia en el tratamiento de la hipertensión (77,78).

2.5. SUPERÓXIDO DISMUTASA

2.5.1. DESCUBRIMIENTO Y ESTRUCTURA DE LA SOD

La superóxido dismutasa (SOD) fue identificada en la década de 1930 como una enzima clave en la conversión del radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno molecular (O_2) (84). Este descubrimiento representó un avance significativo en la bioquímica y biología celular, al revelar un mecanismo enzimático esencial para la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ERO).

La SOD es una metaloenzima, cuya actividad depende de la presencia de ciertos metales en su estructura. Algunas isoformas contienen cobre (Cu) y zinc (Zn), mientras que otras dependen de manganeso (Mn) como cofactor esencial (85). Su estructura molecular está diseñada para reconocer y neutralizar de manera eficiente los radicales superóxido. Por ejemplo, SOD1, una de las isoformas más comunes, actúa como un homodímero, utilizando los iones de cobre y zinc en su mecanismo catalítico. En contraste, SOD2, que se encuentra en la mitocondria, forma un tetrámero con manganeso en su sitio activo (86). La conformación tridimensional de estas isoformas permite una interacción eficaz con el anión superóxido, facilitando su transformación en H_2O_2 (86).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.5.2. ISOFORMAS DE SOD

En mamíferos, la superóxido dismutasa se presenta en tres isoformas principales, cada una con características particulares según su ubicación celular y el metal cofactor que emplean:

- **SOD1 (Citosólica, Dependiente de Cu/Zn):** Se encuentra principalmente en el citosol y se compone de dos subunidades unidas en un homodímero, cada una conteniendo un ion de cobre y zinc. Su función principal es proteger a las células del estrés oxidativo, eliminando los radicales superóxido generados como subproductos del metabolismo celular (85, 87).
- **SOD2 (Mitocondrial, Dependiente de Mn):** Se localiza en la mitocondria y forma un tetrámero con manganeso como cofactor. Su papel es fundamental en la defensa antioxidante mitocondrial, ya que neutraliza el superóxido generado durante la cadena de transporte de electrones. La deficiencia de SOD2 está asociada con una mayor vulnerabilidad al daño oxidativo y la muerte celular programada (86).
- **SOD3 (Extracelular, Dependiente de Cu/Zn):** A diferencia de SOD1, esta isoforma se encuentra en el espacio extracelular y también actúa como un homodímero, con cobre y zinc en su estructura. Además de su función antioxidante, SOD3 participa en la regulación del equilibrio redox en los tejidos y desempeña un papel en la modulación del sistema inmunológico (85, 88).

2.5.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA SOD

El mecanismo de acción de la superóxido dismutasa se basa en su capacidad para convertir el radical superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno, a través de un proceso en dos etapas.

- En la primera fase, el ion metálico en el sitio activo de la enzima se reduce, pasando de Cu^{2+} a Cu^{1+} o de Mn^{3+} a Mn^{2+}, lo que facilita la captura del superóxido (85, 89).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- En la segunda etapa, el ion metálico vuelve a su estado oxidado, promoviendo la conversión de un segundo radical superóxido en peróxido de hidrógeno y restableciendo la actividad catalítica de la enzima (89, 87).

Este mecanismo es esencial para minimizar el estrés oxidativo y mantener la homeostasis redox dentro de la célula. La actividad de la SOD es crucial para prevenir el daño celular provocado por la acumulación de radicales libres y desempeña un papel clave en diversas enfermedades asociadas con el estrés oxidativo (89).

2.5.4. PAPEL DE LA SOD EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

La superóxido dismutasa (SOD) desempeña un papel esencial en la protección contra el estrés oxidativo y la prevención de diversas enfermedades. Su actividad antioxidante ha sido asociada con la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes, trastornos neurodegenerativos y cáncer (85, 88). En condiciones patológicas, una deficiencia en la actividad de la SOD puede intensificar el daño oxidativo, lo que a su vez favorece la inflamación y la progresión de enfermedades crónicas (90, 91).

- **Enfermedades cardiovasculares:** Se han identificado alteraciones en la actividad de la SOD en múltiples afecciones cardiovasculares. Un estudio encontró que la actividad de esta enzima se ve aumentada en patologías como enfermedades cardíacas, miomas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y accidentes cerebrovasculares (ACV). Estas variaciones en su actividad pueden influir en el desarrollo y la evolución de dichas enfermedades (95).
- **Cáncer de mama:** Un estudio analizó la actividad de la SOD junto con parámetros bioquímicos relacionados con el zinc en mujeres con cáncer de mama. Los resultados indicaron que la actividad de la SOD estaba aumentada en estas pacientes, lo que sugiere un mecanismo compensatorio frente al estrés oxidativo característico de la enfermedad (96).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Trastornos cognitivos y síntomas depresivos:** Se ha establecido una relación entre el estrés oxidativo y trastornos neurocognitivos asociados con síntomas depresivos. Investigaciones han evidenciado que niveles anormales de SOD pueden estar implicados en estos síntomas, lo que sugiere una conexión entre el desequilibrio oxidativo y la salud mental (97).
- **Síndrome de Down:** En personas con síndrome de Down, la trisomía del cromosoma 21 genera una sobreexpresión del gen SOD1, ubicado en dicho cromosoma. Este aumento en la expresión puede causar un desequilibrio oxidativo, ya que la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede superar la capacidad de eliminación de enzimas como la catalasa y la glutatión peroxidasa. Este desbalance ha sido vinculado con características clínicas del síndrome, como el envejecimiento acelerado y una mayor predisposición a enfermedades neurodegenerativas (98).
- **Enfermedades neurodegenerativas:** El estrés oxidativo tiene un papel fundamental en la progresión de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer, Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Factores como la disfunción mitocondrial, el aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y una disminución en las defensas antioxidantes contribuyen al desarrollo de estas patologías. La SOD es clave en la protección neuronal, ya que neutraliza las ERO y ayuda a mantener la homeostasis celular (99).
- **Cáncer de próstata:** Estudios han demostrado que la Mn-SOD está sobreexpresada en tejidos de cáncer de próstata en comparación con tejidos de hiperplasia prostática benigna. Esta sobreexpresión podría estar relacionada con mecanismos de adaptación al estrés oxidativo en las células tumorales,

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

aunque su función precisa en la progresión del cáncer de próstata aún requiere más investigación (100).

- **Diabetes mellitus:** En pacientes diabéticos, se ha observado un incremento en la producción de radicales libres junto con un aumento en la actividad de la SOD. No obstante, este incremento parece no ser suficiente para contrarrestar el estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia, lo que contribuye al desarrollo de complicaciones asociadas con la diabetes (101).

3. ANÁLISIS ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS:

3.1. A Nivel Local y Nacional:

- **Autores:** Muñoz-Jáuregui AM, Fernández-Giusti A, Solís-Ustría MF, Cambillo-Moyano EN, Ramos-Escudero F, Alvarado-Ortiz-Ureta C.

  Título: Efecto de los polifenoles del vino tinto sobre el estado antioxidante y el estrés oxidativo en hipertensos.

  Fuente: Rev Soc Peru Med Interna. 2014;27(3):110.

  Resumen: Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de los polifenoles presentes en el vino tinto de la variedad Tannat sobre el estado antioxidante y el estrés oxidativo en personas con hipertensión arterial. Se llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado con la participación de 20 hombres hipertensos en estadio I, con edades entre 30 y 71 años. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el grupo experimental (n=10), que consumió vino tinto diariamente durante 30 días, y el grupo control (n=10), que no recibió intervención. Se realizaron análisis bioquímicos al inicio y al finalizar el estudio para evaluar la actividad de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa (GP), catalasa y superóxido dismutasa (SOD), así como la concentración sérica de malonildialdehído (MDA) y el estado antioxidante total (TAS). El vino Tannat analizado presentó un contenido de 134,08 mg/L de antocianinas, 1822,02 mg/L de polifenoles totales y una capacidad de

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

inhibición del DPPH (CI 50%) de 51 mg/ml. En los participantes hipertensos, el consumo moderado de vino tinto durante 30 días produjo un aumento en el estado antioxidante total (TAS) y en la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GP. En conclusión, el consumo moderado de vino tinto de la variedad Tannat mejora el estado antioxidante en personas con hipertensión arterial en estadio I, lo que podría contribuir a la reducción del estrés oxidativo en estos pacientes (116).

- **Autores:** Dominguez Ballona, Carmen Rosa

  Título: Alimentos exógenos que activan el factor nuclear eritroide 2 y el estrés oxidativo en pobladores del caserío San Juan, Íllimo - Lambayeque 2023

  Fuente: Repositorio Universidad Privada Norbert Wiener

  Resumen: Una alimentación equilibrada se caracteriza por un alto consumo de frutas, verduras y fibra, acompañado de una reducción en la ingesta de productos ultraprocesados, azúcares, grasas saturadas, grasas trans y sodio. El propósito de este estudio fue analizar la relación entre el consumo de alimentos exógenos que activan el factor nuclear eritroide 2 y el estrés oxidativo en los habitantes del caserío San Juan, Íllimo-Lambayeque, durante el año 2023. Para ello, se aplicó un diseño de investigación no experimental con un enfoque correlacional y transversal. La muestra incluyó a 132 habitantes, y la recolección de información se llevó a cabo mediante un cuestionario con una escala tipo Likert. Los resultados del análisis de la hipótesis general indicaron un nivel de significancia de $p = 0,019$ ($p < 0,05$), lo que evidenció una relación significativa entre el consumo de estos alimentos y el estrés oxidativo (117).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

3.2. A nivel internacional:

- **Autores:** Soylemez S, Sepici A, Akar F.

  Título: Resveratrol supplementation gender independently improves endothelial reactivity and suppresses superoxide production in healthy rats. (La suplementación con resveratrol mejora de forma independiente la reactividad endotelial y suprime la producción de superóxido en ratas sanas.

  Fuente: Cardiovasc Drugs Ther. 2009;23(6):449-58

  Resumen: El resveratrol, un polifenol que se encuentra principalmente en el vino tinto, ha demostrado efectos beneficiosos en la salud cardiovascular bajo diversas condiciones patológicas. No obstante, su rol en la promoción de la salud aún no está completamente esclarecido. Este estudio analizó si la suplementación prolongada con resveratrol influye en la función endotelial, la respuesta contráctil vascular y la producción de óxido nítrico y superóxido en ratas sanas de ambos sexos. Para ello, ratas Wistar recibieron resveratrol (50 mg/l en agua) durante tres semanas. Se evaluó la relajación vascular inducida por acetilcolina, así como la contractilidad en respuesta a fenilefrina y angiotensina II en anillos aórticos con y sin endotelio. Además, se midió la producción de superóxido tras la exposición a estímulos, los niveles plasmáticos de nitritos/nitratos y la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD). Los resultados indicaron que la suplementación con resveratrol mejoró la relajación endotelial y redujo la contractilidad vascular frente a fenilefrina y angiotensina II en arterias con endotelio, pero no en aquellas sin endotelio. Asimismo, se observó un aumento en los niveles plasmáticos de nitritos/nitratos y una disminución en la producción de superóxido inducida por angiotensina II y NAD(P)H. En conclusión, el resveratrol podría favorecer la función endotelial y reducir el estrés oxidativo en condiciones fisiológicas, lo que sugiere su potencial en la promoción de la salud cardiovascular en ambos sexos (103).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Autores:** Gligorijević, N., Stanić-Vučinić, D., Radomirović, M., Stojadinović, M., Khulal, U., Nedić, O., & Ćirković Veličković, T.

  Título: Role of Resveratrol in Prevention and Control of Cardiovascular Disorders and Cardiovascular Complications Related to COVID-19 Disease: Mode of Action and Approaches Explored to Increase Its Bioavailability (Papel del resveratrol en la prevención y el control de los trastornos y las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la enfermedad COVID-19: modo de acción y enfoques explorados para aumentar su biodisponibilidad)

  Fuente: Molecules, 26(10), 2834.

  Resumen: El resveratrol es una fitoalexina sintetizada por diversas plantas en respuesta al estrés, que se encuentra principalmente en uvas, bayas, así como en sus jugos y vinos. A pesar de su alta biodisponibilidad, su eficacia biológica dentro del organismo se ve limitada debido a su baja solubilidad en agua y a la isomerización que experimenta. Para contrarrestar estas desventajas, se han desarrollado sistemas de liberación como nanomateriales, ciclodextrinas y proteínas. Investigaciones tanto in vitro como in vivo han evidenciado los efectos positivos del resveratrol en enfermedades cardiovasculares (ECV), destacando sus propiedades cardioprotectoras, vasodilatadoras, antihipertensivas, antidiabéticas y su capacidad para mejorar el perfil lipídico. Además, se ha propuesto que este compuesto podría atenuar la gravedad del COVID-19 en pacientes con afecciones cardiovasculares, al modular el sistema renina-angiotensina, regular la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2, fortalecer el sistema inmunológico y reducir la producción de citocinas proinflamatorias. El consumo habitual de una dieta rica en resveratrol o la administración de terapias complementarias basadas en este compuesto podría favorecer la salud cardiovascular, contribuir a la prevención y control de las ECV, y disminuir complicaciones asociadas al COVID-19 (107).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Autores:** Grujić-Milanović, J.; Jaćević, V.; Miloradović, Z.; Jovović, D.; Milosavljević, I.; Milanović, S.D.; Mihailović-Stanojević, N.

  Título: Resveratrol Protects Cardiac Tissue in Experimental Malignant Hypertension Due to Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Properties (El resveratrol protege el tejido cardíaco en la hipertensión maligna experimental debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas)

  Fuente: International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(9):5006.

  Resumen: La hipertensión es un factor determinante y ampliamente prevalente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Entre sus variantes, la hipertensión maligna es una forma poco común pero altamente grave, que puede provocar insuficiencia cardíaca, cerebral y renal. El resveratrol, un polifenol con propiedades antioxidantes derivado de la uva, ha sido identificado recientemente como un posible agente protector frente a enfermedades cardiovasculares. Este estudio tuvo como propósito analizar los efectos de la administración prolongada de resveratrol sobre la presión arterial, el estrés oxidativo y la inflamación, enfocándose en la estructura y función del corazón en dos modelos experimentales de hipertensión. Los experimentos se realizaron en ratas con hipertensión espontánea (SHR) y con hipertensión maligna (MHR). Los resultados evidenciaron que el tratamiento crónico con resveratrol redujo significativamente la presión arterial en ambos modelos. Asimismo, se observaron mejoras en la morfología del tejido cardíaco. A través del análisis inmunohistoquímico, se detectó que, tras la administración de resveratrol, las proteínas TGF-β y Bax no estaban presentes en los miocitos de las ratas SHR, mientras que en las ratas MHR sí fueron detectadas principalmente en los miocitos. Además, el resveratrol disminuyó la peroxidación lipídica, favoreció el equilibrio oxidativo y aumentó la producción de óxido nítrico (NO). Estos resultados sugieren que el resveratrol puede atenuar los efectos adversos de la hipertensión en el corazón, previniendo la hipertrofia y la apoptosis

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

celular, con efectos más pronunciados en la hipertensión maligna (106).

- **Autores:** Aydin M, Gungor B, Akdur AS, Aksulu HE, Silan C, Susam I, Cabuk AK, Cabuk G.

  Título: Resveratrol did not alter blood pressure in rats with nitric oxide synthase-inhibited hypertension (El resveratrol no alteró la presión arterial en ratas con hipertensión inhibida por la óxido nítrico sintasa)

  Fuente: Cardiovasc J Afr. 2017 May/Jun;28(3):141-146.

  Resumen: La inhibición de la óxido nítrico sintasa (NOS) es un modelo experimental utilizado para inducir hipertensión, en el cual el estrés oxidativo juega un papel clave. El resveratrol, un antioxidante presente en uvas rojas, cacahuetes y vino tinto, ha demostrado mejorar la respuesta del óxido nítrico (NO) y estimular la expresión de NOS endotelial, favoreciendo la vasorrelajación y la vasodilatación renal. Este estudio evaluó los efectos del resveratrol sobre la presión arterial, el equilibrio de líquidos y la excreción de sodio en ratas con hipertensión inducida por inhibición de NOS. Se trabajó con 35 ratas macho Sprague-Dawley, divididas en cinco grupos: control, L-NNA (inhibidor de NOS), eluyente de resveratrol (RSV), RSV solo y L-NNA + RSV. La presión arterial se midió en los días 1, 7 y 10, y al final se analizaron parámetros como el balance de líquidos, la tasa de filtración glomerular y la excreción de sodio. Los resultados mostraron un aumento significativo de la presión arterial en el grupo L-NNA (117,8 ± 3,5 frente a 149,5 ± 2,1 mmHg; $p < 0,05$) y en el grupo L-NNA + RSV (122,8 ± 7,3 frente a 155,4 ± 4,4 mmHg; $p < 0,05$), sin cambios significativos en el equilibrio de líquidos ni en la función renal. En conclusión, el resveratrol no logró prevenir ni revertir el incremento de la presión arterial en ratas con inhibición de NOS, lo que indica que su efecto antioxidante no fue suficiente para contrarrestar la hipertensión en este modelo experimental (105).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Autores:** Rush JWE, Quadrilatero J, Levy AS, Ford RJ.

  Título: Chronic resveratrol enhances endothelium-dependent relaxation but does not alter eNOS levels in aorta of spontaneously hypertensive rats. (El resveratrol crónico mejora la relajación dependiente del endotelio, pero no altera los niveles de eNOS en la aorta de ratas espontáneamente hipertensas.)

  Fuente: Exp Biol Med. 2007;232(6):814-22.

  Resumen: En el estudio realizado con ratas espontáneamente hipertensas (SHR), se administró resveratrol, un polifenol presente en el vino tinto, a través del agua de bebida en concentraciones de 0, 0.448 y 4.48 mg/L (correspondientes al grupo control, dosis baja y dosis alta, respectivamente) durante 28 días. La dosis baja se seleccionó para simular un consumo moderado de vino tinto. Al finalizar el tratamiento, se evaluó la función vascular en anillos de aorta torácica in vitro, observándose una mejora significativa en la vasorrelajación dependiente del endotelio en respuesta a la acetilcolina (ACh). Los grupos tratados con resveratrol presentaron una relajación máxima del 80.8% ± 5.2% y 80.8% ± 5.0%, en comparación con el 60.7% ± 1.4% del grupo control ($p < 0.01$). Sin embargo, este efecto se bloqueó con la administración de Nω-nitro-L-arginina metil éster, un inhibidor de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), lo que sugiere que el mecanismo de acción está mediado por el óxido nítrico (NO). No se encontraron cambios en la relajación inducida por nitroprusiato de sodio (NPS) ni en la presión arterial sistólica de las SHR. Asimismo, en ratas normotensas Sprague Dawley, el tratamiento con resveratrol no produjo efectos en la función vasomotora de los anillos de aorta en respuesta a la ACh. Por otro lado, la administración de una dosis alta de resveratrol redujo los niveles de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la aorta torácica de las SHR ($p < 0.05$), sin cambios significativos en otros tejidos evaluados. Los análisis de Western blot no evidenciaron modificaciones en la expresión de eNOS, superóxido dismutasas 1 y 2 (SOD1, SOD2), gp91phox o Hsp90 en la aorta torácica. En conclusión, estos hallazgos indican que el consumo crónico de

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

resveratrol mejora la vasodilatación endotelio-dependiente en ratas hipertensas, pero no en ratas normotensas. Este efecto parece estar relacionado con una mayor biodisponibilidad de NO en lugar de un aumento en la expresión de eNOS, lo que sugiere un posible beneficio del consumo moderado de vino tinto para la salud cardiovascular (108).

- **Autores:** Al-Tamemi ZS, Al-Okaily BN.
  Título: Effect of sodium thiosulfate and resveratrol on blood pressure and arterial health in nicotine-exposed rats (Efecto del tiosulfato de sodio y resveratrol. sobre la presión arterial y la salud arterial en ratas expuestas a la nicotina)
  Fuente: Rev Latinoam Hipertens. 2023;18(10).
  Resumen: La tensión arterial es un indicador fisiológico esencial que mide la presión que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias mientras circula. Es un factor clave para el adecuado funcionamiento del sistema cardiovascular y la salud en general. Se expresa mediante dos valores: presión sistólica y presión diastólica. En este estudio, se evaluaron los efectos de la administración intraperitoneal de nicotina (1,5 mg/kg de peso corporal) en ratas adultas, centrándose en la presión arterial y otros parámetros fisiológicos. Los resultados indicaron que la nicotina aumentó el estrés oxidativo, alteró los niveles de gases en sangre (reducción de PO_2 y aumento de PCO_2), disminuyó el pH sanguíneo y redujo la cantidad de glóbulos rojos (RBC) y hemoglobina (Hb), evidenciando un impacto negativo en la salud cardiovascular. No obstante, el tratamiento con antioxidantes como el tiosulfato de sodio (STS) y el resveratrol (RES) mejoró significativamente estos parámetros. El STS fue más efectivo al incrementar los niveles de RBC y Hb debido a sus propiedades antioxidantes y quelantes, mientras que el RES también contribuyó a mejorar los parámetros hematológicos al atravesar la membrana de los eritrocitos y modular la hemoglobina. La combinación de ambos antioxidantes mostró un efecto sinérgico, logrando una recuperación más notable. En conclusión, la nicotina perjudica la presión arterial y

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

el equilibrio ácido-base, pero el STS y el RES pueden contrarrestar estos efectos, destacándose el STS como una opción terapéutica prometedora para proteger la salud cardiovascular frente al estrés oxidativo inducido por la nicotina (104).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Valorar el efecto cardioprotector de la administración diaria de Resveratrol a través del efecto vasodilatador no dependiente del endotelio del NPS sobre anillos con estrés oxidativo determinado con la enzima SOD resultado de la inducción de hipertensión experimental en ratas con L-NAME.

4.2. Objetivos Operacionales.

1. Producir hipertensión arterial experimental en ratas normales mediante la administración durante 4 semanas de L-NAME como bloqueador competitivo de la síntesis endotelial de óxido nítrico comprobada mediante el monitoreo semanal de la presión sistólica, diastólica media calculada.
2. Evaluar el estrés oxidativo producido por la hipertensión arterial a través de la lectura del marcador oxidativo malondialdehído (MDA).
3. Cuantificar la disfunción endotelial mediante la administración de acetilcolina (ACh) y de nitroprusiato de sodio (NPS) sobre anillos aislados de aorta torácica con y sin endotelio respectivamente, procedentes de ratas hipertensas experimentalmente.
4. Demostrar el efecto de la administración durante dos semanas de resveratrol a ratas hipertensas experimentalmente a través de la respuesta vasorreactiva no dependiente del endotelio al NPS sobre anillos aislados de aorta torácica.
5. Valorar en el tejido vascular la presencia de la enzima antioxidante SOD en respuesta al estrés oxidativo observado con el MDA.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

5. HIPÓTESIS:

Dado que el resveratrol posee propiedades antioxidantes y ha demostrado mejorar la vasodilatación, es probable que su administración diaria en ratas con hipertensión inducida por L-NAME ejerza un efecto cardioprotector al potenciar la acción vasodilatadora no dependiente del endotelio del NPS y aumentar la actividad de la enzima SOD, reduciendo así el estrés oxidativo en el tejido vascular.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN:

1.1. MATERIALES:

1.1.1. Recursos humanos.

- El graduado.
- Asesor del trabajo.
- Coasesor del trabajo, director del CIDEC.
- Personal de los Laboratorios del CIDEC.

1.1.2. Recursos Biológicos:

- Veinte ratas de la raza Wistar (género Rattus, especie Novergicus) procedentes del Bioterio del CIDEC.

1.1.3. Recursos materiales:

- Equipos.
  - Balanza analítica: Sartorius Verke, serie 241.
  - Cámara de gas.
  - Cámara de órganos aislados para anillos de aorta, termociclador mediante circuito de agua externo.
  - Balón de oxígeno y de dióxido de carbono.
  - Polígrafo Marca Grass Instrument de 10 canales.
  - Transductor isométrico Marca Grass Inst.
  - Pletismógrafo Marca Citizen.
  - Refrigeradora.
  - Micropipetas automáticas de 200 y 1000 ul.
  - Centrífuga universal marca LKB.
  - Cocina eléctrica.
  - Espectrofotómetro Gilfford Instrument Stasar.
- Material de laboratorio
  - Papel filtro (rápido).
  - Probetas de 100 ml.
  - Termómetro de 100 ºC.
  - Soportes Universales.
  - Tubos de eppendorf de 2ml.
  - Gradillas.
  - Capilares heparinizados.
  - Jaulas estándar para ratas.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Reactivos**
  - Heparina sódica.
  - L-NAME.
  - Kit para determinación de oxidación por malondialdehído (MDA).
  - Cloruro de potasio.
  - Agua destilada.
  - Acetilcolina.
  - Nitroprusiato de sodio.
  - Alcohol iodado.
  - Suero fisiológico (NaCl 0.9%).
  - Ringer para rata: NaCl 118 mM, KCl 4,75 nM, CaCl2 2 mM, MgSO4x7H2O 1,2 mM, KH2PO4 1,2 mM, NaCO3H 25mM, Glucosa 11 mM.

1.1.4. Recursos: Autofinanciado.

1.2. TÉCNICAS:

- **Condiciones de Estabulación de los Animales:**

  Las ratas fueron alojadas en grupos de cinco por jaula, bajo un régimen de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Las condiciones ambientales se mantuvieron con una temperatura de 22 °C y una humedad relativa del 65 %. Además, tuvieron acceso ilimitado a agua y fueron alimentadas con dieta de la marca Tomasino.

- **Producción de Hipertensión Experimental:**

  El procedimiento incluyó la administración de 35 mg de L-NAME (L-nitro arginina metil éster) por vía orogástrica durante un período de cuatro semanas, utilizando una cánula específicamente diseñada para este propósito.

- **Administración de Resveratrol:**

  Tras completar los 28 días, el cuarto grupo (Experimental 2) recibió una administración diaria de 40 mg/kg de resveratrol por vía orogástrica durante dos semanas. Además, al inicio de cada semana

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

dentro de este período, se les administró 35 mg de L-NAME (L-nitro arginina metil éster) por la misma vía.

- **Determinación de la presión arterial sistólica, diastólica y media calculada:**

  La presión arterial en ratas se midió semanalmente mediante un sistema de pletismografía en la cola. Este método emplea un manguito de presión conectado a una unidad de insuflado automático y a un transductor de pletismografía con un sensor neumático acoplado. A su vez, el transductor está vinculado a un monitor de registro visual (marca Citizen). Durante el procedimiento, los animales fueron inmovilizados en una caja de madera, dejando su cola expuesta. Para favorecer la vasodilatación y mejorar la detección de los pulsos cardíacos, la cola se calentó con una lámpara de infrarrojos durante 10 a 15 minutos, asegurando que la temperatura no superara los 37 °C. Posteriormente, se apagó la fuente de calor y se colocaron el manguito presurizador y el transductor de pulsos sobre la cola de la rata. El manguito se infló hasta ocluir completamente la arteria caudal, reduciendo la señal del pulso. La presión sistólica se determinó en el momento en que los pulsos reaparecieron al liberar gradualmente la presión del manguito, mientras que la presión diastólica se identificó cuando los sonidos de Korotkoff desaparecieron. Finalmente, la pantalla del equipo mostró los valores de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca. La presión arterial media (PAM) se calculó utilizando la siguiente fórmula:

  $$PAM = PAS + (2 \times PAD) /3$$

  PD = presión diastólica y PS = presión sistólica.

  A medida que se reduce la presión, la señal del pulso aumenta gradualmente, alcanzando la presión diastólica cuando el pulso recupera su uniformidad y se aproxima a su valor original. Se realizaron tres mediciones de presión en cada rata y se calculó la

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

media aritmética, siempre que la variación entre los valores no superara los 5 mmHg. Las mediciones se llevaron a cabo en horario nocturno, entre las 18:00 y las 20:00 horas, minimizando en lo posible cualquier factor que pudiera generar estrés en los animales durante el procedimiento.

- **Obtención de la sangre**

  Después de cuatro semanas de inducción de hipertensión con L-NAME, excepto en el Grupo Control Negativo, se llevó a cabo el sacrificio de los animales pertenecientes a los grupos Control Negativo, Control Positivo y Experimental 1. En el caso del Grupo Experimental 2, antes del sacrificio, las ratas recibieron un tratamiento con resveratrol durante dos semanas.

  Se tomó muestras de sangre de la vena caudal de la cola en los cuatro grupos de estudio, tanto al inicio del experimento (fase basal) como al finalizar las cuatro semanas de administración de L-NAME. Para facilitar la extracción, la cola de los animales se sumergió en agua caliente a 40 °C con el objetivo de inducir vasodilatación en la vena caudal. Luego, se realizó un pequeño corte en la parte distal de la cola, aproximadamente a medio centímetro de su punta, lo que permitió la recolección inmediata de sangre. Posteriormente, las muestras fueron centrifugadas a 3000 r.p.m. durante 10 minutos en una microcentrífuga para capilares, obteniendo así el plasma para su análisis.

- **Determinación del marcador de oxidación: malondialdehído (MDA)**

  Fundamento: El malondialdehído (MDA) es un indicador de estrés oxidativo en plasma, originado por la peroxidación de lípidos como resultado de la acción de los radicales libres. En el caso de la hipertensión arterial, el incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) conlleva un aumento en los niveles plasmáticos de MDA. Su cuantificación en plasma se realiza mediante el método de ácido

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

tiobarbitúrico (TBARS), en el cual el MDA reacciona con el ácido tiobarbitúrico (TBA) para formar un complejo coloreado. Este complejo se mide espectrofotométricamente a una longitud de onda de 532-535 nm, permitiendo evaluar el daño oxidativo (118).

Procedimiento: Para la medición, se extrajeron 0,5 ml de suero mediante centrifugación a 3.000 rpm durante 10 minutos. Luego, se incubó con 2 ml de una solución compuesta por ácido tricloroacético (15 % p/v), ácido tiobarbitúrico (0,37 %) y ácido clorhídrico (25 mol/L). Posteriormente, la mezcla se calentó en baño María a 100°C durante 20 minutos. Tras el calentamiento, se añadieron 2,5 ml de n-butanol y la solución se sometió nuevamente a centrifugación a 3.000 rpm durante 10 minutos. Finalmente, la absorbancia del sobrenadante se determinó a 532 nm utilizando n-butanol como blanco. La lipoperoxidación se expresó en términos de nM de MDA/mg de plasma.

- **Obtención y preparación de los segmentos de aorta**

  Las ratas de todos los grupos fueron sacrificadas en una cámara con gas carbónico, un método que garantiza una muerte rápida sin alterar los niveles hormonales. Luego, en una mesa de disección, se realizó una incisión paralela al esternón para acceder al tórax y extraer la aorta torácica. Esta fue aislada y limpiada minuciosamente para retirar el tejido adiposo, conectivo y cualquier residuo de sangre coagulada, asegurando la conservación del endotelio. Posteriormente, se cortó en cuatro segmentos de 4 mm de longitud cada uno empleando una guillotina. Finalmente, los anillos fueron sumergidos en una solución K/H a 37 °C, enriquecida con carbógeno compuesto por un 95 % de O_2 y un 5 % de CO_2.

- **Montaje de la preparación en la cámara de órganos**

  Los anillos fueron insertados individualmente en el pozo de la cámara de órganos aislados para su análisis, donde quedaron sujetos entre dos ganchos de acero inoxidable. Uno de los ganchos

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

se mantuvo fijo en el borde interno de la cámara, mientras que el otro se conectó al extremo de un transductor de tensión isométrico, el cual estuvo vinculado a un polígrafo que registró los cambios en la actividad contráctil del anillo, los cuales se visualizaron en un monitor de computadora. El pozo de la cámara se llenó con 20 ml de solución K/H, previamente calentada a 37°C (+/- 0.02°C), y se reemplazó cada 10 minutos. Además, se mantuvo un burbujeo continuo con una mezcla de gases carbógenos (95% O_2 y 5% CO_2) en el baño, dado que tanto la oxigenación como la temperatura fueron factores esenciales para preservar el tejido en condiciones óptimas. Para regular la temperatura, se empleó un termociclador con circulación continua de agua.

Las contracciones y relajaciones inducidas en los anillos aórticos se expresaron en porcentaje con respecto a la máxima contracción obtenida tras la administración de tres dosis sucesivas de una solución de cloruro de potasio (40, 80 y 120 mM), la cual se definió arbitrariamente como el 100%. Posteriormente, sobre los mismos anillos en estado normal, se añadieron progresivamente cuatro dosis de acetilcolina (10^{-8} - 10^{-5} M) con el fin de evaluar su respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio. Asimismo, se emplearon cuatro dosis de nitroprusiato de sodio (0,5, 1,0, 2,0 y 3,0 µg) para inducir la vasodilatación independiente del endotelio en aortas desprovistas de este tejido.

Finalmente, los anillos aórticos fueron sometidos a una tensión basal de 1,8 g y se estabilizaron en solución K/H durante una hora, reemplazando la solución cada 15 minutos con el propósito de evitar la acumulación de metabolitos.

- **Obtención del patrón de relajación fisiológico mediante el vasodilatador (ACh) sobre anillos aórticos con endotelio procedentes de animales del grupo control negativo.**

  Para ello, se dispuso los anillos normales del grupo control negativo sin hipertensión una vez disecados, en la cámara de órganos aislados

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

determinándose su máxima respuesta vasodilatadora a 4 dosis crecientes de ACh previamente contraídos con 3 dosis de KCl.

- **Demostración de la presencia de disfunción endotelial (deterioro de la relajación) de anillos aórticos aislados disecados del grupo control positivo (hipertensos) frente a la ACh previamente contraídos con KCl.**

  De manera similar al experimento anterior una vez montados los anillos y agregado las 4 dosis de ACh se observó el daño a la relajación debida a la disfunción endotelial.

- **Estudio dosis-respuesta de la relajante no dependiente del endotelio con NSP sobre anillos procedentes de ratas de los grupos Experimental 1 y 2.**

  Para la extracción del endotelio, mediante un hisopo hecho de alambre de acero inoxidable enrollado con hilo quirúrgico, se desplazó por el interior de los anillos aórticos en forma orbital observando el material translúcido que se pega al hisopo, que resulta ser el endotelio.

  Luego de instalados en la cámara de órganos aislados los anillos sin endotelio, se agregó las tres dosis de Cloruro de potasio para contraerlos y posteriormente el NPS para su relajación en 4 dosis crecientes.

- **Estudio dosis-respuesta de la relajación no dependiente del endotelio con NO sobre anillos procedentes de ratas del Grupo Control Positivo.**

  Con la finalidad de demostrar que se extrajo completamente de manera mecánica los endotelios de los anillos, una vez instalados en la cámara de órganos se añadió ACh observándose la ausencia de contracción si es que no tenían endotelio.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- **Determinación de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) en los anillos aórticos.**

  La respuesta de los anillos aórticos a la concentración de oxidantes que promovieron la disfunción endotelial fue estudiada mediante la determinación de la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en los homogenizados de los segmentos aórticos una vez extraídos de la cámara de órganos.

  Una vez finalizado el estudio en la cámara de órganos, a dos (2) anillos procedentes de cada una de las ratas de los grupos de estudio, se les determinó su actividad de la enzima superóxido dismutasa por el método de la auto oxidación de la epinefrina. La SOD es determinada en el homogenizado de anillo aórtico según el método propuesto por Mishra and Fridovich, 1972 (102).

  Fundamento

  La superóxido dismutasa (SOD) posee la capacidad de inhibir la autoxidación aeróbica de la epinefrina en un medio alcalino con un pH de 10,2. En estas condiciones, la epinefrina sufre un proceso de oxidación que la convierte en adenocromo, un compuesto de tonalidad rojiza cuya máxima absorción se observa a 480 nm. Para determinar la actividad específica de la SOD, se requiere la homogenización del tejido vascular aórtico. La velocidad de la reacción de autoxidación de la epinefrina se registró a intervalos de 30 segundos durante un período de 6 minutos, tiempo en el cual la reacción alcanza su estabilidad. La presencia de SOD inhibe la formación del color rojo generado por la autoxidación de la epinefrina, lo que permite evaluar su actividad enzimática. (102).

  Procedimiento

  Una vez lavados los anillos, fueron sumergidos en un tubo conteniendo 1ml de solución buffer Krebs-Henseleit a pH 7,4 y a una temperatura de 4°C, procediéndose a su homogenización. Para ello, se empleó un homogeneizador de Potter a 900 r.p.m. durante 5

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

minutos, con lo que se expuso el contenido citoplasmático por ruptura de las membranas celulares. Luego de centrifugarlo a 3.000 rpm durante 10 minutos, se extravasó el sobrenadante a un tubo eppendorf, añadiéndose solución K-H hasta obtener un volumen final de 1ml.

Para determinar la oxidación de la epinefrina que sirve como patrón, se incubó a 37°C durante 5 minutos, 1ml de una mezcla de 0,1M de epinefrina, 0,0001M de EDTA y 0,05M de buffer carbonato de sodio a pH 10,2 además de 1ml de solución buffer Krebs-Henseleit a pH 7,4. Para estudiar la inhibición de la muestra problema sobre la epinefrina, se reemplaza a la mezcla anterior el ml del buffer K-H por el sobrenadante procediéndose luego a su incubación durante 5 minutos a 37°C.

Tanto el comportamiento de la epinefrina sola como de la muestra más la epinefrina, fueron seguidos leyendo sus absorbancias cada 30 segundos a 480nm durante 6 minutos o hasta que se alcancen valores constantes en el Espectrofotómetro. La actividad de la enzima se expresó en unidades de absorbancia por gramo de tejido vascular seco.

1.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los resultados se realizó utilizando el paquete estadístico SAS: Statistical Análisis System, Raleigh, North Carolina: SAS Institute, INC

Se calcularon las siguientes medidas:

- Medidas de tendencia central, media ± error estándar
- T de Student para hallar la diferencia entre dos medias independientes
- Para estudiar los resultados en los diferentes tiempos, se realizó el Análisis de Varianza Simple (ANDEVA).
- La Prueba de Tukey modificada

Las diferencias se consideraron como:

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

No significativas p>0,05; Significativas p<0,05 o Altamente significativas p<0,01

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN:

2.1. Ubicación espacial:

El presente trabajo de Investigación se llevó a cabo en los laboratorios del Centro de Investigación y Desarrollo Científico (CIDEC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín.

2.2. Ubicación temporal:

Enero – Marzo 2025.

2.3. Unidades de estudio:

Veinte ratas de la raza Wistar (género Rattus, especie Novergicus) adultas machos, de 3 meses de edad con un peso entre 320 y 380 gramos procedentes del Bioterio del CIDEC, fueron utilizadas para este estudio. Se distribuyeron de forma aleatoria en cuatro grupos.

2.3.1. Grupo Control Negativo: Constituido por 5 ratas las cuales no recibieron L-NAME para inducirles hipertensión y tampoco tratamiento de resveratrol en su lugar se les administró igual volumen de un placebo (suero fisiológico) por el tiempo de estudio.

2.3.2. **Grupo Control Positivo:** Lo conformaron 5 ratas a las cuales se les indujo hipertensión mediante la administración diaria de 35mg de L-NAME administrado mediante sonda gastroesofágica en un volumen aproximado de 1 ml, durante 4 semanas (28 días). No recibieron tratamiento con resveratrol.

2.3.3. **Grupo Experimental 1.** También está constituido por 5 animales sometidos a hipertensión con 35mg de L-NAME. Posteriormente fueron sacrificados y disecada la aorta y segmentarla en 4 anillos. Previa a su inserción en la cámara de órganos aislados se les extrajo el endotelio para observar la vasorrelajación no dependiente del endotelio con nitroprusiato de sodio. Cinco anillos

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

de este grupo sin endotelio permitieron demostrar la efectividad del método de extracción del endotelio empleando para ello ACh (10uM) en lugar de NPS, después se procedió a su respectivo lavado y a la colocación de NPS.

2.3.4. **Grupo Experimental 2.** De igual manera que el grupo anterior. A los 5 animales que pertenecieron a este grupo, se les someterá a la injuria de provocarles hipertensión arterial con 35mg de L-NAME. Finalizados los 28 días, se les administró vía orogástrica 40mg/Kg de resveratrol de manera diaria durante 2 semanas.

2.4. Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**
  - Ratas de 3 meses de edad.
  - Ratas con un peso entre 320 y 380 gramos.
  - Aparentemente sanas.
- **Criterios de Exclusión**
  - Animales que, al ser observados, mostraron signos de patologías crónicas o agudas.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1. RESULTADOS

La disfunción endotelial se ha definido como una alteración fisiopatológica que favorece el desarrollo de la aterosclerosis y que es influenciada por diversas afecciones, como la hipertensión arterial y la hiperglucemia. Estas condiciones afectan la función vasodilatadora del endotelio, lo que conlleva una reducción significativa de su capacidad para regular la permeabilidad selectiva y la biosíntesis de moléculas esenciales (109,110).

Investigaciones han evidenciado que, en una etapa inicial, el endotelio puede responder con una fase de adaptación transitoria, en la cual modifica la permeabilidad de su barrera y aumenta la síntesis de diferentes sustancias en respuesta a cambios en sus organelas, como el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi (111). No obstante, esta homeostasis endotelial se ve alterada, lo que lleva a una fase de disfunción caracterizada por un desequilibrio en la producción de óxido nítrico (ON), cuya síntesis disminuye, y endotelina-1, cuya expresión se incrementa como resultado de la acción de radicales libres generadores de estrés oxidativo (111).

Este deterioro en la función endotelial también se asocia con una alteración en la secreción de bioseñales, lo que incrementa la expresión de moléculas de adhesión, como quimiocinas y selectinas, involucradas en los procesos de quimiotaxis e infiltración leucocitaria, además de favorecer la aparición de complicaciones trombóticas (112,113). Asimismo, se ha identificado un cambio en el fenotipo secretor celular, lo que conduce a una mayor producción de componentes de la matriz extracelular y la lámina basal, un fenómeno respaldado por estudios sobre la aterosclerosis y sus mecanismos fisiopatológicos (114).

Este panorama representa un reto considerable en la prevención y el manejo de las complicaciones derivadas de la disfunción endotelial, lo que resalta la importancia de desarrollar estrategias integrales para la investigación y tratamiento de estas enfermedades (115).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.1. Inducción de hipertensión arterial mediante la administración de L-NAME durante 28 días en ratas normales con la finalidad de provocar estrés oxidativo.

Los valores individuales de presión arterial media, sistólica y diastólica de los distintos grupos se presentan en la Tabla 1 y en su correspondiente figura. En la tabla se observa que las ratas del grupo control negativo, no sometidas a inducción de hipertensión, mantuvieron sus niveles de presión arterial dentro del rango considerado normal (120 mmHg para la presión sistólica, 80 mmHg para la diastólica y una presión arterial media de 92 mmHg). En contraste, los animales de los grupos control positivo, experimental 1 y experimental 2, que fueron inducidos a hipertensión al finalizar el día 28, experimentaron un aumento promedio en la presión arterial media de 139.2 mmHg, con un incremento en la presión sistólica hasta 180.4 mmHg y en la diastólica hasta 116 mmHg. El análisis estadístico mediante la prueba de "t" de Student reveló una diferencia altamente significativa ($p < 0.05$) entre los valores basales y los obtenidos tras la administración de L-NAME en los grupos control positivo y experimentales 1 y 2.

Tabla 1. Incremento a través del tiempo de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión media calculada, durante 4 semanas (28 días) de tratamiento con L-NAME en los grupos Control (+) y Experimental 1 y 2.

	ADMINISTRACIÓN DE L-NAME (semanas)				
PRESIÓN ARTERIAL	**Basal***	**1ra**	**2da**	**3ra**	**4ta**
Sistólica	124,3 (8,6)	128,2 (7,5)	137,5 (10,3)	181,4 (10,7)	180,4 (12,9)
Significancia			p < 0,05		
Diastólica	89,9 (5,5)	94,3 (7,5)	106,1 (8,7)	121,3 (12,1)	116,0 (10,5)
Significancia			p < 0,05		
Media	96,3 (4,8)	105.1 (7,6)	122,1 (8,4)	143,1 (7,9)	139,2 (9,6)
Significancia			p < 0,05		
n			15		

Fuente: Resultados propios obtenidos de la experimentación en el CIDEC-UNAS

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Los valores obtenidos, expresados en mmHg ± (ES), correspondieron al promedio de 3 tomas de presión por cada sujeto experimental (rata).
- En las siguientes tablas, se consideró únicamente la presión arterial media (PAM), ya que refleja las variaciones entre la presión sistólica y la presión diastólica.
- El grupo control negativo recibió un placebo en lugar de L-NAME, por lo que no se observaron diferencias significativas (resultados no presentados).
- n: tamaño muestral compuesto por tres grupos de cinco ratas cada uno, totalizando 15 sujetos experimentales.
- Se empleó el análisis de varianza (ANOVA) para comparar más de dos muestras independientes, utilizando un nivel de confianza del 95 %.
- La prueba Post Hoc de Tukey permitió identificar entre qué medias existían diferencias significativas. Así, los valores con letras iguales indicaron la ausencia de diferencias estadísticamente significativas.

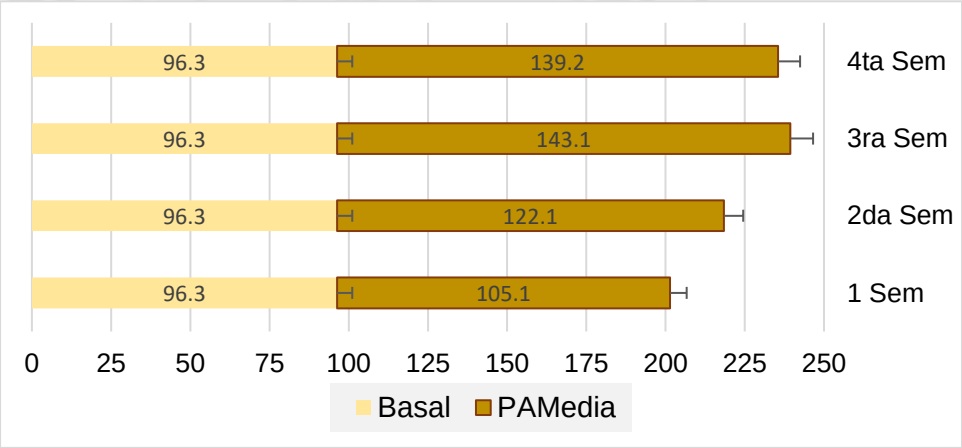


Figura 1. Comparación de los promedios de presión arterial media basal, finalizada la 2da semana y 4ta semana de tratamiento con L.NAME en los grupos Control (+) y Experimental 1 y 2.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.2. Determinación de estrés oxidativo resultado de la inducción de hipertensión arterial mediante la determinación del marcador oxidativo malondialdehído (MDA) en plasma.

La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos para MDA, un marcador que indica el estado de oxidación. Tanto en la Tabla 2 como en la Figura 2 se observa que en el grupo control negativo no hubo diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los valores basales y los registrados al finalizar el día 28, lo cual se debe a que este grupo no recibió L-NAME. En contraste, en los grupos control positivo y experimental 1 y 2, la prueba de "t" de Student para datos pareados evidenció una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre las mediciones basales y finales, lo que indica la presencia de estrés oxidativo inducido por la hipertensión. Esta condición es clave para el desarrollo de disfunción endotelial en etapas posteriores.

Tabla 2. Niveles plasmáticos de malondialdehído en ηM/ml después de inducir hipertensión arterial con L-NAME durante 4 semanas a los grupos control (+) y experimental 1 y 2.

Tiempo (semanas)	NIVELES SÉRICOS DE MALONDIALDEHIDO (ηM/ml)			
	Control (-)	Control (+)	Experimental 1	Experimental 2
n	5	5	5	5
Basal	1,08(0,06)	1,10(0,18)[a]	0,98(0,19)[a]	1,02(0,24)[a]
4ta Semana	1,12(0,18)	3,82(0,73)[b]	3,86(0,51)[b]	3,88(0,32)[b]
Significancia	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Fuente: Resultados propios obtenidos de la experimentación en el CIDEC-UNSA

- Se muestran los valores basales y los obtenidos al finalizar la cuarta semana en todos los grupos de estudio.
- n: número de sujetos en la muestra.
- #; señala la presencia de una diferencia significativa entre los valores basales y los registrados al término del día 28 en los grupos control positivo y experimental 1 y 2.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

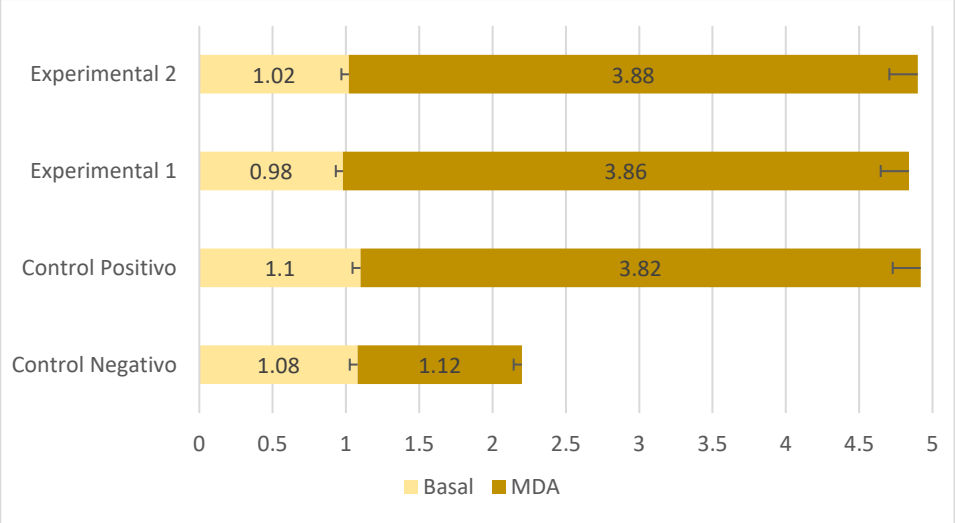


Figura 2. Promedio de malondialdehído (MDA) (ηM/ml) plasmático después de administrar L-NAME durante 28 días (basal y finalizada la 4ta semana) para inducir hipertensión arterial a los grupos Control (+) y Experimental 1 y 2.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.3. Observación de la disfunción endotelial consecuencia del estrés oxidativo inducido por hipertensión arterial experimental resultado de la administración de L-NAME.

1.3.1. Determinación del patrón fisiológico de vasoconstricción y vasodilatación con cloruro de potasio (KCl) y acetilcolina (ACh) respectivamente, de anillos aislados de aorta torácica con endotelio procedentes de ratas del grupo control negativo.

Para evaluar si la inducción de hipertensión experimental generó disfunción endotelial, primero se determinó el patrón fisiológico de vasoconstricción y vasodilatación en anillos aórticos normales (sin hipertensión y con endotelio intacto) obtenidos de ratas del grupo control negativo.

La Tabla y Figura 3 muestran los resultados de la administración de tres concentraciones crecientes de KCl (40, 80 y 120 mM) en un baño de órganos. Se observó que la contracción máxima se alcanzó con 120 mM, valor que se estableció arbitrariamente como el 100% de la contracción fisiológica. Posteriormente, se administraron cuatro concentraciones crecientes de ACh (0,01, 0,1, 1,0 y 10,0 µM) para inducir la relajación.

El análisis estadístico mediante ANOVA reveló diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las tres dosis de KCl, así como entre los valores de vasodilatación obtenidos con las distintas concentraciones de ACh. Estos resultados constituyen el patrón de respuesta fisiológica de contracción y relajación de los anillos aórticos. Se constató que dosis más altas de ACh no aumentaron significativamente la relajación, por lo que no fueron consideradas en el análisis.

Al comparar los porcentajes promedio de vasodilatación mediante ANOVA y la prueba post hoc de Tukey, se identificaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos. La mayor concentración de ACh (10,0 µM) produjo una relajación del 91,8% en los anillos aórticos.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla 3. Patrón de vasoconstricción y vasodilatación empleando 3 dosis crecientes de KCl y 4 dosis crecientes de ACh respectivamente, sobre anillos aórticos aislados procedentes de ratas del grupo control negativo sin hipertensión y con endotelio.

GRUPO CONTROL NEGATIVO	Cloruro de potasio (mM)				Acetilcolina (µM)			
	Dosis del vasoconstrictor				Dosis del vasodilatador			
	40,0	80,0	120,0		0,01	0,1	1,0	10,0
n	10			**n**	10			
% de vasocontracción	37,90 (6,22)[a]	82,18 (9,21)[b]	100,0 (8,23)[c]	**% de vasodilatación**	19,12 (4,07)[a]	49,35 (8,33)[b]	78,78 (7,12)[c]	91,80 (6,18)[d]
Significancia	p < 0,05				p < 0,05			

Fuente: Resultados propios obtenidos de la experimentación en el CID3C-UNSA

- Los resultados, expresados como porcentaje ± (ES), corresponden al promedio de dos anillos aislados por cada unidad de estudio (rata). Cada grupo estuvo conformado por cinco ratas, trabajando con un total de 10 anillos.
- n: número de anillos en la muestra.
- Se aplicó el análisis de varianza (ANDEVA) para comparar más de dos muestras independientes, utilizando un nivel de confianza del 95 %.
- La prueba Post Hoc de Tukey identificó entre qué medias existían diferencias significativas, de manera que valores con la misma letra indican ausencia de diferencias significativas.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

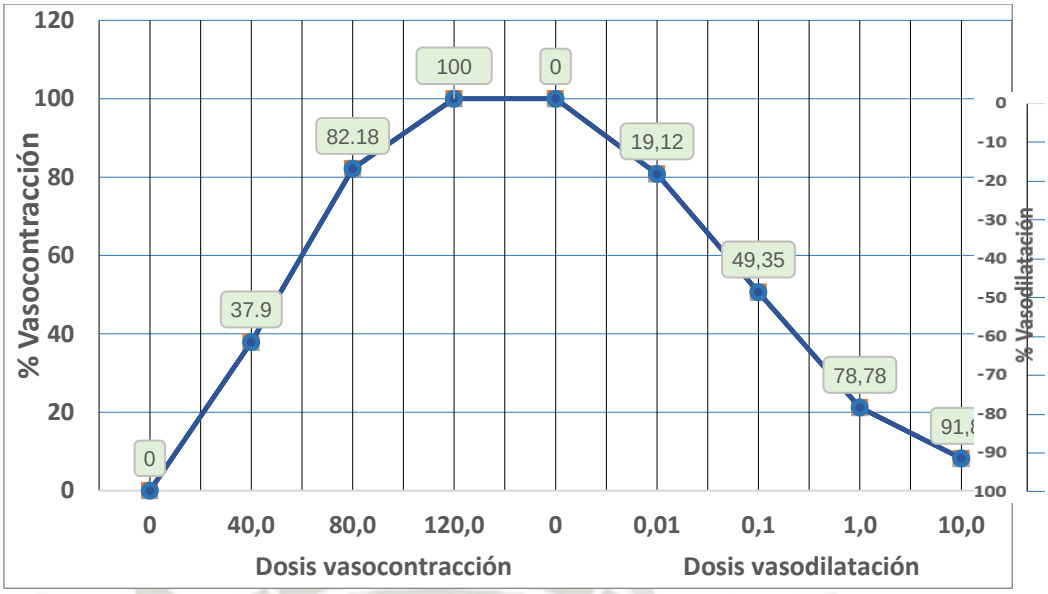


Figura 3. Curva dosis-respuesta del patrón de contracción y relajación fisiológico empleando 3 dosis crecientes de KCl y 4 dosis crecientes de ACh respectivamente en anillos aórticos procedentes de ratas del grupo control negativo.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.3.2. Determinación de la disfunción endotelial mediante el estudio de la respuesta vasoactiva (vasoconstricción y vasodilatación) con KCl y ACh respectivamente de anillos aislados de aorta torácica con endotelio mediante, procedentes de ratas del grupo control positivo.

El aumento del estrés oxidativo provoca disfunción endotelial en anillos aislados de aorta con endotelio intacto, como se muestra en la Tabla 4 y su correspondiente figura. Para este análisis, se utilizaron anillos obtenidos de ratas del grupo control positivo.

Los resultados indican un ligero aumento en la vasocontracción, aunque sin significancia estadística. Sin embargo, al evaluar la respuesta a las cuatro dosis crecientes de acetilcolina (ACh), se observó un deterioro significativo en la vasodilatación. La mayor concentración de ACh solo logró inducir una vasodilatación del 52,6%, encontrándose una diferencia altamente significativa ($p < 0,01$) entre los valores obtenidos en el grupo control negativo y el grupo control positivo.

Tabla 4. Respuesta vasodilatadora de anillos aislados de aortas con disfunción endotelial a 4 dosis crecientes de ACh previamente contraídos con KCl (3 dosis) procedentes de ratas del grupo Control positivo.

GRUPO CONTROL POSITIVO	Cloruro de potasio (mM)				Acetilcolina (µM)			
	Dosis del vasoconstrictor				Dosis del vasodilatador			
	40,0	80,0	120,0		0,01	0,1	1,0	10,0
n	10			n	10			
% de vasocontracción	24,7 (1,12)[a]	72,3 (4,08)[b]	108,2 (6,14)[c]	**% de vasodilatación**	17,7 (1,01)[a]	25,6 (3,18)[a,b]	37,5 (4,81)[b,c]	52,6 (4,02)[d]
Significancia	$p < 0,05$				$p < 0,05$			

Fuente: Resultados propios obtenidos de la experimentación en el CID3C-UNSA

- Los resultados, expresados como porcentaje ± (ES), correspondieron al promedio de dos anillos aislados por cada unidad de estudio (rata). Cada grupo estuvo conformado por cinco ratas, con un total de 10 anillos analizados.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- n: número de anillos en la muestra.
- Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar más de dos muestras independientes, considerando un nivel de confianza del 95 %.
- La prueba Post Hoc de Tukey identificó entre qué medias existían diferencias significativas; en este sentido, la presencia de letras iguales indicó la ausencia de diferencias significativas.

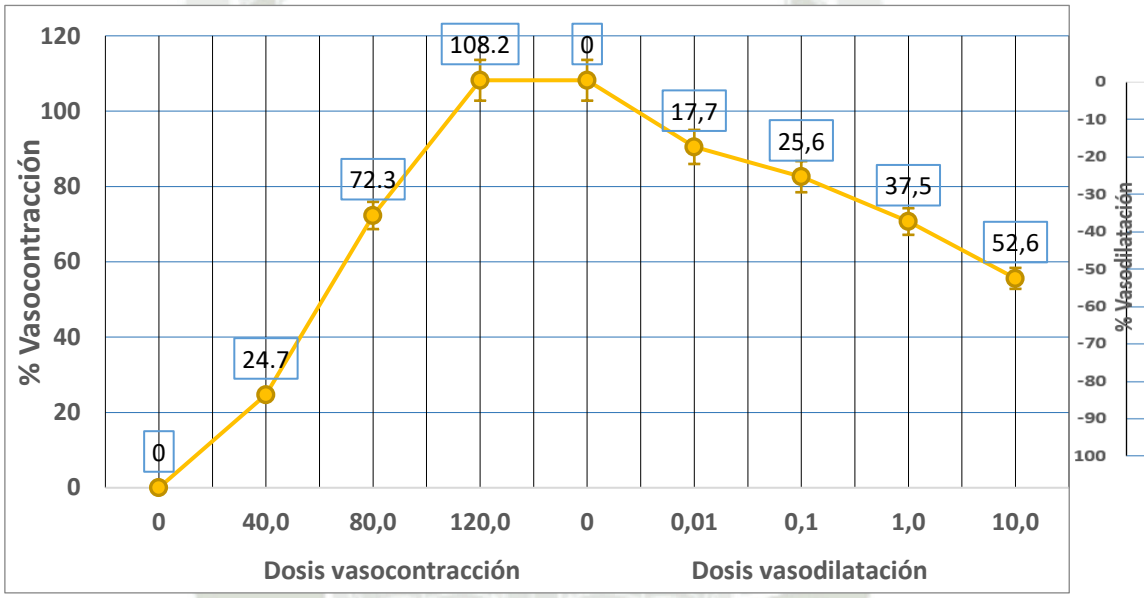


Figura 4. Curva dosis-respuesta en disfunción endotelial inducida por estrés oxidativo en respuesta a 3 dosis crecientes de KCl y de 4 dosis crecientes de ACh sobre anillos aislados de aorta procedentes del grupo control positivo.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.3.3. Efecto vasodilatador del nitroprusiato de sodio (NPS) sobre anillos aislados de aorta sin endotelio previamente contraídos con KCl procedentes de ratas del grupo Experimental 1 (hipertensas sin tratamiento).

La Tabla y Figura 5 muestran los valores de vasodilatación obtenidos tras la aplicación de cuatro dosis crecientes de NPS en anillos aislados sin endotelio y con disfunción endotelial (hipertensos), los cuales fueron añadidos al baño de órganos. Previamente, estos anillos fueron sometidos a contracción mediante la administración de tres dosis crecientes de KCl.

El análisis de varianza reveló una diferencia significativa ($p < 0,05$) tanto en la respuesta vasocontrictora como en la vasodilatadora. En esta última, se alcanzó un 78.5% de relajación.

Tabla 5. Vasodilatación de anillos aislados de aorta sin endotelio por efecto del NPS agregado al baño de órganos. Al tejido aórtico procedente de ratas del Grupo Experimental 1 (hipertensas sin tratamiento) se le agregó las 4 dosis del vasodilatador sobre los anillos previamente contraídos con 3 dosis sucesivas de KCl.

GRUPO EXPERIMENTAL 1	Cloruro de potasio (mM)				Nitroprusiato de sodio (µg)			
	Dosis del vasoconstrictor				Dosis del vasodilatador			
	40,0	80,0	120,0		0,1	1,0	2,0	3,0
n	10			n	10			
% de vasocontracción	28,4 (1,04)[a]	71,1 (5,21)[b]	101,9 (6,14)[c]	% de vasodilatación	34,3 (1,93)[a]	54,2 (3,18)[b]	71,8 (6,42)[c]	78,5 (5,74)[c]
Significancia	p < 0,05				p < 0,05			

Fuente: Resultados propios obtenidos de la experimentación en el CIDEC-UNSA

- Los resultados, expresados como porcentaje ± (ES), representaron el promedio de dos anillos aislados por cada unidad de estudio (rata). Cada grupo estuvo conformado por cinco ratas, con un total de 10 anillos analizados.

- n: número de anillos en la muestra.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar más de dos muestras independientes, considerando un nivel de confianza del 95 %.

- La prueba Post Hoc de Tukey identificó las medias entre las cuales existían diferencias significativas. De este modo, las letras iguales indicaron la ausencia de diferencias significativas.

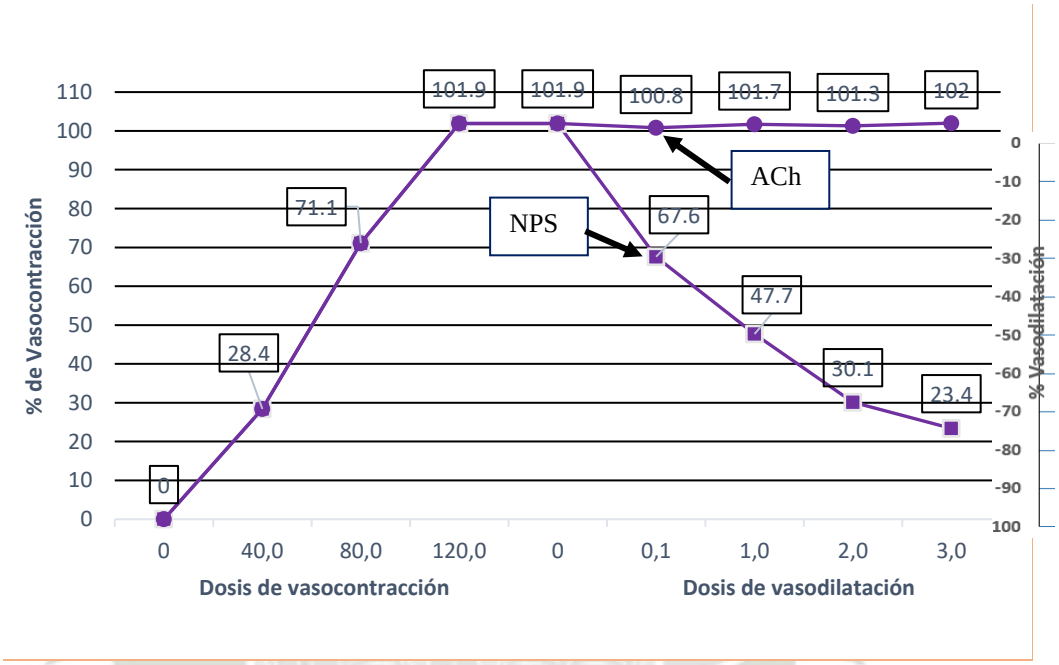


Figura 5. Curva dosis-respuesta obtenida con anillos aislados de aortas sin endotelio procedentes de ratas del grupo experimental 1 (con disfunción endotelial sin tratamiento) en respuesta a 3 dosis crecientes del vasoconstrictor KCl (mM) y a 4 dosis crecientes del vasodilatador NPS (µM). Para demostrar la ausencia de endotelio, se agregó la curva empleando 10uM de ACh.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.3.4. Efecto de la administración de resveratrol durante 2 semanas sobre la respuesta vasodilatadora al nitroprusiato de sodio sobre anillos aislados de aorta sin endotelio previamente contraídos con KCl procedentes de ratas del grupo Experimental 2.

La Tabla 6 y su correspondiente figura muestran los resultados de la aplicación de NPS en anillos aislados sin endotelio, obtenidos de ratas del Grupo Experimental 2 (hipertensas) que fueron tratadas con resveratrol durante dos semanas.

El análisis estadístico mediante ANOVA indicó la presencia de una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre las medias. Además, la prueba post hoc de Tukey permitió identificar entre qué medianas existía dicha diferencia.

Tabla 6. Respuesta vasodilatadora al NPS de anillos aislados de aortas sin endotelio procedentes de ratas hipertensas (Grupo Experimental 2) que recibieron tratamiento con resveratrol durante 2 semanas.

GRUPO EXPERIMENTAL 2	Cloruro de potasio (mM)				Nitroprusiato de sodio (µg)			
	Dosis del vasoconstrictor				Dosis del vasodilatador			
	40,0	80,0	120,0		0,1	1,0	2,0	3,0
n	10			n	10			
% de vasocontracción	45,8 (3,12)[a]	69,7 (7,93)[b]	101,6 (6,11)[c]	**% de vasodilatación**	43,7 (2,31)[a]	65,7 (6,43)[b]	82,5 (4,18)[c]	92,8 (3,14)[d]
Significancia	$p < 0,05$				$p < 0,05$			

Fuente: Resultados propios obtenidos de la experimentación en el CIDEC-UNSA

- Los resultados, expresados como porcentaje ± (ES), representaron el promedio de dos anillos aislados por cada unidad de estudio (rata). Cada grupo estuvo conformado por cinco ratas, analizando un total de 10 anillos.
- n: número de anillos en la muestra.
- Se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar más de dos muestras independientes, con un nivel de confianza del 95 %.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- La prueba Post Hoc de Tukey identificó las medias entre las cuales existieron diferencias significativas. De este modo, las letras iguales indicaron la ausencia de diferencias significativas.

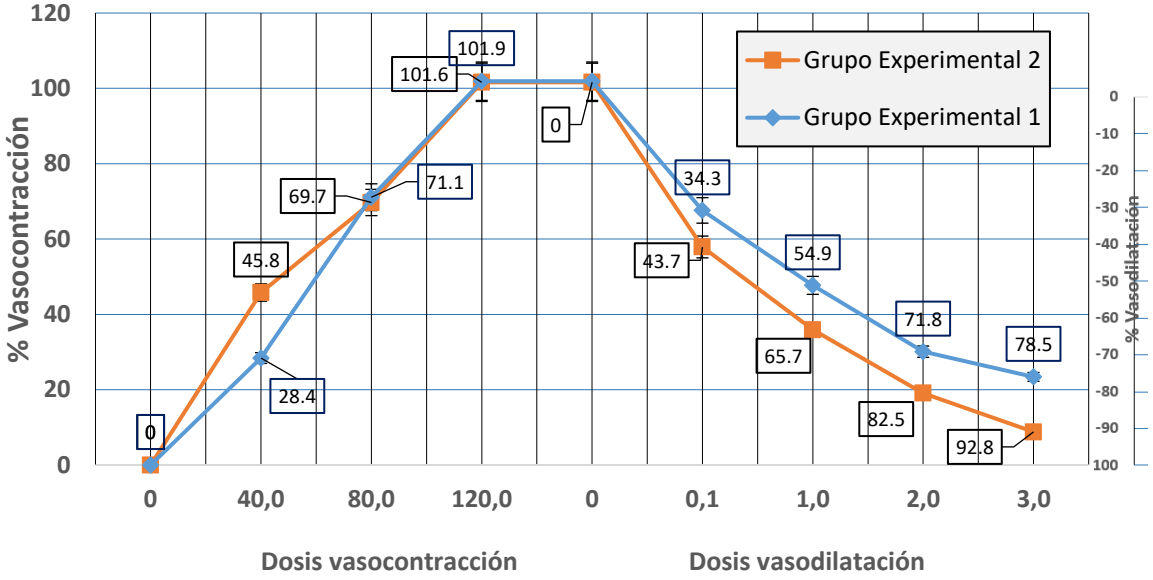


Figura 6. Curva dosis-respuesta obtenida con anillos aislados de aortas sin endotelio procedentes de ratas hipertensas con tratamiento con resveratrol pertenecientes al Grupo Experimental 2 (con disfunción endotelial) en respuesta a 3 dosis crecientes del vasoconstrictor KCl y a 4 dosis crecientes del vasodilatador NPS. Se presenta la gráfica del Grupo Experimental 1 con fines comparativos.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.4. Actividad de la enzima superóxido dismutasa en anillos aórticos aislados de los diferentes grupos de estudio.

La tabla presenta la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en anillos aórticos aislados de los distintos grupos de estudio, expresada en valores de absorbancia ($\times 10^{-2}$) junto con su desviación estándar (DE). Se evidencia un aumento significativo en la actividad de la SOD en los grupos Control Positivo y Experimental 1 en comparación con los grupos Control Negativo y Experimental 2.

Tabla 7. Determinación de actividad de la enzima superóxido dismutasa en los anillos aórticos aislados de los diversos grupos de estudio.

Grupos de estudio	ACTIVIDAD DE LA ENZIMA SUPERÓXIDO DISMUTASA (U abs/g de tejido)			
	Control (-)	Control (+)	Experimental 1	Experimental 2
n	2	2	2	2
Absorbancia x 10^{-2}	$11,6^{a}$	$18,7^{b}$	$21,3^{b,c}$	$13,2^{a}$
DE	± 1,4	± 1,8	± 2,1	± 0,9

Fuente: Resultados propios obtenidos de la experimentación en el CIDEC-UNSA

- Los resultados se expresaron en unidades de absorbancia por gramo de tejido aórtico, considerando un peso seco promedio de 2,6 x 10^{-3} g para cada anillo con una longitud de 4,0 ± 0,05 mm.
- El análisis estadístico se llevó a cabo mediante un análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de especificidad de Tukey modificada, con el fin de identificar diferencias significativas entre las medias, estableciendo un valor de $p < 0,05$.
- n: número total de anillos analizados.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

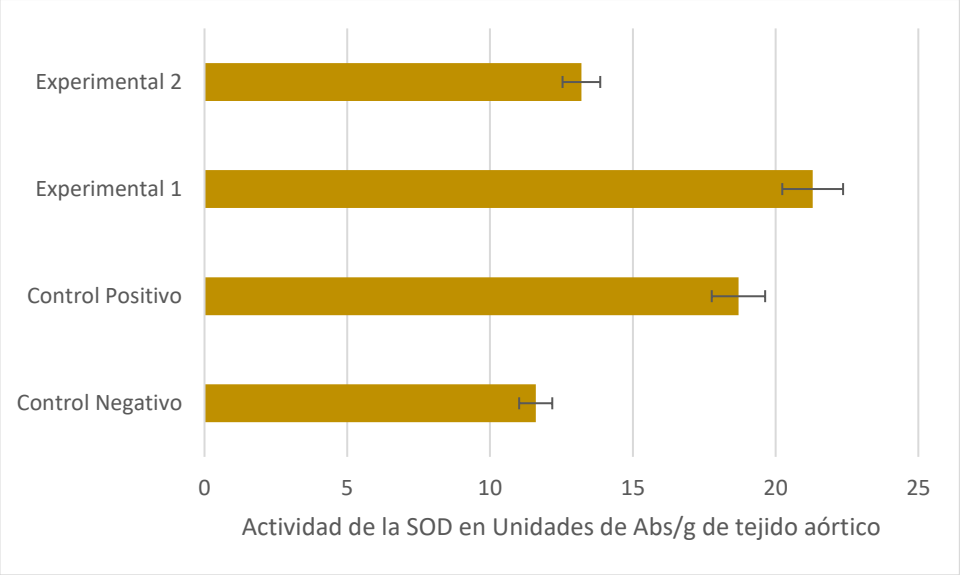


Figura 7. Efecto de la actividad de la superóxido dismutasa presente en el homogeneizado de tejido aórtico (anillos aislados) luego de ser extraídos de la cámara de órganos en unidades de absorbancia por g de tejido aórtico, considerando un peso seco promedio de 2,6 x 10-3 g para cada anillo de 4,0 ± 0,05mm de longitud.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se indujo hipertensión arterial en ratas normotensas mediante la administración de L-NAME durante 28 días, lo que provocó un incremento significativo de la presión arterial sistólica, diastólica y media. Estos resultados son consistentes con investigaciones previas, como las de Grujić-Milanović et al. y Aydin et al., quienes utilizaron la inhibición de la síntesis de óxido nítrico para generar modelos experimentales de hipertensión (105, 106).

Al comparar nuestros hallazgos con los de Grujić-Milanović et al., encontramos que ambos estudios observaron un aumento significativo en la presión arterial debido a la inhibición de óxido nítrico (106). Sin embargo, existen diferencias en los valores obtenidos. En nuestro estudio, la presión arterial sistólica alcanzó los 180,4 mmHg y la diastólica los 116 mmHg, mientras que en el estudio de Grujić-Milanović et al., con un modelo de hipertensión maligna en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), la presión sistólica llegó a 201,12 ± 1,74 mmHg (106). Estas variaciones podrían explicarse por las características genéticas de las ratas SHR, que tienen una predisposición a desarrollar hipertensión, a diferencia de nuestro modelo de hipertensión inducida.

El estudio de Aydin et al. también respalda estos resultados, al reportar un aumento significativo en la presión arterial de ratas tratadas con L-NNA. En su investigación, la presión arterial pasó de 117,8 ± 3,5 mmHg a 149,5 ± 2,1 mmHg al final del experimento ($p < 0,05$), y en el grupo tratado con L-NNA y resveratrol, alcanzó 155,4 ± 4,4 mmHg ($p < 0,05$) (105). Estos hallazgos refuerzan la idea de que la inhibición de la síntesis de óxido nítrico genera un aumento sostenido en la presión arterial. No obstante, a pesar de ser un potente antioxidante, el resveratrol no fue capaz de prevenir el desarrollo de hipertensión ni revertir el incremento de la presión arterial en su modelo de hipertensión inducida por L-NNA (105).

El desarrollo de hipertensión estuvo acompañado por un aumento de los niveles de estrés oxidativo, reflejado en el incremento significativo de malondialdehído (MDA), un marcador de peroxidación lipídica. En los grupos control positivo y experimental 1 y 2, se observó un aumento significativo en los niveles de MDA al finalizar la cuarta semana ($p < 0,05$), indicando un estado de prooxidación elevado. Estos resultados son consistentes con los de Grujić-Milanović et al., quienes reportaron niveles elevados de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y productos avanzados de oxidación proteica (AOPP) en ratas

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

hipertensas, así como una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (106). De manera similar, el estudio de Al-Tamemi y Al-Okaily en ratas expuestas a nicotina encontró un aumento en los niveles de MDA y una reducción de la capacidad antioxidante total (TAC), lo que refuerza la conexión entre hipertensión y desbalance redox (104).

A pesar de que nuestros estudios y los revisados utilizan distintos marcadores de estrés oxidativo—como MDA, TBARS, AOPP y TAC—todos llegan a la misma conclusión: la hipertensión está asociada con un estado prooxidante elevado, caracterizado por un aumento en la peroxidación lipídica y una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico.

En nuestro estudio, el grupo control positivo mostró disfunción endotelial evidente, reflejada en una respuesta alterada de los anillos aislados de aorta torácica. Aunque no se observó un incremento significativo en la vasoconstricción inducida por KCl, la capacidad de vasodilatación en respuesta a acetilcolina (ACh) se redujo drásticamente, alcanzando solo un 52,6% con la dosis máxima. En cambio, en los anillos aislados de aorta sin endotelio del Grupo Experimental 1 (hipertensas sin tratamiento), el nitroprusiato de sodio (NPS) produjo un efecto vasodilatador significativo ($p < 0,05$) con un máximo de relajación del 78,5%, lo que confirma que la alteración es endotelio-dependiente y no se debe al músculo liso vascular. Estos resultados coinciden con los de Soylemez et al., quienes demostraron que la inhibición de NO compromete la vasodilatación dependiente del endotelio, afectando la regulación de la presión arterial (103).

En el Grupo Experimental 2 (ratas hipertensas tratadas con resveratrol), se observó una mejora significativa en la respuesta vasodilatadora al NPS, alcanzando un 92,8% de relajación con la dosis máxima, lo que sugiere un efecto positivo sobre la musculatura lisa vascular en respuesta al NO exógeno. Estos resultados indican que el resveratrol tiene un efecto protector frente al daño oxidativo y la disfunción endotelial.

Nuestros hallazgos son consistentes con los de Rush et al., quienes demostraron que el resveratrol mejora significativamente la vasodilatación endotelio-dependiente en ratas hipertensas, alcanzando valores de 80,8% ± 5,2% y 80,8% ± 5,0% en los grupos tratados, frente al 60,7% ± 1,4% en los controles ($p < 0,01$) (108). Sin embargo, mientras en su estudio la mejora en la vasodilatación se atribuyó a una mayor biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) sin cambios en la expresión de eNOS, en nuestro trabajo, los anillos aórticos de los animales tratados con resveratrol no tenían endotelio. A pesar de esto, la administración de nitroprusiato de sodio (NPS), un donador de NO, resultó en una vasodilatación

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

significativamente mayor en comparación con los animales hipertensos no tratados, lo que sugiere que el resveratrol no solo protege la función vascular a nivel endotelial, sino que también mejora la respuesta del músculo liso vascular al NO exógeno.

Los resultados obtenidos mostraron que la actividad de la SOD en el grupo control negativo fue de 11,6 ± 1,4 U abs/g de tejido. En el grupo control positivo tratado con L-NAME, la actividad de la SOD aumentó a 18,7 ± 1,8 U abs/g. En el grupo Experimental 1 (L-NAME), la actividad de la SOD aumentó aún más, alcanzando 21,3 ± 2,1 U abs/g, lo que indica un incremento significativo en comparación con el grupo control. Sin embargo, en el grupo Experimental 2 (L-NAME + resveratrol), la actividad de la SOD disminuyó a 13,2 ± 0,9 U abs/g, lo que sugiere que el resveratrol podría modular la respuesta antioxidante inducida por L-NAME.

Estos hallazgos están en línea con los resultados de Grujić-Milanović et al., quienes demostraron que el resveratrol previene la reducción de enzimas antioxidantes como SOD, catalasa y glutatión peroxidasa en ratas hipertensas (SHR y MHR). La administración de resveratrol durante cuatro semanas evitó la disminución de estas enzimas en comparación con los grupos hipertensos no tratados, sugiriendo un mecanismo protector contra el estrés oxidativo (106).

Es importante señalar que, en nuestro estudio, la actividad de la SOD se midió en homogeneizados de anillos aórticos utilizando un método espectrofotométrico, mientras que en el estudio de Grujić-Milanović et al., se utilizó la misma técnica pero en homogeneizados de tejido cardíaco. Esta diferencia metodológica subraya que, aunque ambos estudios demuestran los efectos beneficiosos del resveratrol sobre la actividad de la SOD, los tejidos analizados fueron distintos, lo que podría influir en la interpretación de los resultados en términos de protección vascular y cardíaca.

Otros estudios también apoyan estos hallazgos. Rush et al. reportaron que el resveratrol redujo significativamente los niveles de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la aorta torácica ($p < 0,05$), sugiriendo una disminución del estrés oxidativo tras el tratamiento (108). Además, Grujić-Milanović et al. encontraron que el resveratrol mejora la función endotelial al reducir los niveles de TBARS y AOPP, aumentar la concentración de nitritos (NO_2) y disminuir la producción del anión superóxido (O_2^-), reforzando su efecto protector frente al daño oxidativo (106).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

En conjunto, nuestros resultados indican que la administración de resveratrol no solo modula la actividad de la SOD y disminuye el estrés oxidativo, sino que también mejora la respuesta vasodilatadora frente a donadores de óxido nítrico como el Nitroprusiato de Sodio en ratas con hipertensión inducida por L-NAME. Estos hallazgos refuerzan la idea de que el resveratrol actúa principalmente como un modulador de la función endotelial y un agente antioxidante. No obstante, factores como la biodisponibilidad, la dosis y el tiempo de administración deben ser considerados en futuras investigaciones para optimizar su potencial terapéutico en el tratamiento de la hipertensión.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

3. CONCLUSIONES

PRIMERA: Se logró inducir hipertensión arterial experimental en ratas mediante la administración de L-NAME durante un período de 4 semanas, lo que resultó en un aumento promedio del 45.13% en la presión arterial media basal al finalizar el tratamiento.

SEGUNDA: Se observó un aumento significativo en los niveles plasmáticos de malondialdehído (MDA) en los grupos hipertensos, lo que indica un estado elevado de estrés oxidativo relacionado con la hipertensión inducida.

TERCERA: Se cuantificó la disfunción endotelial evaluando la respuesta vasodilatadora a ACh y NPS en anillos aórticos de ratas hipertensas. En los anillos con endotelio, la vasodilatación con ACh se redujo un 39.2 % en ratas hipertensas (52.6 %) en comparación con el grupo control negativo (91.8 %), confirmando la disfunción endotelial. En los anillos sin endotelio, la vasodilatación con NPS alcanzó un 78.5 % en ratas hipertensas sin tratamiento.

CUARTA: Se demostró que el tratamiento con resveratrol durante 2 semanas mejora de manera significativa la respuesta vasodilatadora al NPS en ratas hipertensas sin endotelio, logrando un 92,8 % de relajación.

QUINTA: Se observó una mayor actividad de la SOD en los grupos Control Positivo y Experimental 1, lo que sugiere una respuesta antioxidante del tejido vascular frente al estrés oxidativo, posiblemente relacionado con los niveles de MDA.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

4. RECOMENDACIONES

PRIMERA: Realizar estudios a largo plazo para analizar el impacto continuo del resveratrol en la reducción del estrés oxidativo y la mejora de la función endotelial en modelos de hipertensión arterial.

SEGUNDA: Investigar los mecanismos moleculares específicos mediante los cuales el resveratrol regula las vías antioxidantes y la producción de óxido nítrico.

TERCERA: Ampliar el estudio, eventualmente, a ensayos clínicos en humanos para confirmar la eficacia del resveratrol como tratamiento coadyuvante en la hipertensión arterial.

CUARTA: Evaluar la combinación de resveratrol con otros agentes antioxidantes o antihipertensivos para explorar posibles efectos sinérgicos en la protección de la función endotelial y la reducción de la presión arterial.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

REFERENCIAS

1. Aktaş HS, Ozel Y, Ahmad S, Pençe HH, Ayaz-Adakul B, Kudas I, et al. Protective effects of resveratrol on hepatic ischemia-reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. Mol Cell Biochem. 2019;460(1-2):217-24. doi: 10.1007/s11010-019-03582-z. PMID: 31280437.

2. Piloto-Hernández L, Palma-López ME, Rodríguez-Álvarez L, Carmona-Brito J. Principales causas de muerte en pacientes hipertensos. Rev Cubana Med. 2015;54:14-26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000100003&lng=es.

3. Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, Gems D, Partridge L. Effects of resveratrol on lifespan in Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans. Mech Ageing Dev. 2007;128(10):546-52. doi: 10.1016/j.mad.2007.07.007. PMID: 17875315.

4. Elliott PJ, Jirousek M. Sirtuins: novel targets for metabolic disease. Curr Opin Investig Drugs. 2008;9(4):371-78. PMID: 18393104.

5. Fukui M, Yamabe N, Zhu BT. Resveratrol attenuates the anticancer efficacy of paclitaxel in human breast cancer cells in vitro and in vivo. Eur J Cancer. 2010;46(10):1882-91. PMID: 20223651; PMCID: PMC2911364.

6. Tennen RI, Michishita-Kioi E, Chua KF. Finding a target for resveratrol. Cell. 2012;148(3):387-89. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.032. PMID: 22304906.

7. Park SJ, Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H, et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. Cell. 2012;148(3):421-33. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.017. PMID: 22304913; PMCID: PMC3431801.

8. Frémont L. Biological effects of resveratrol. Life Sci. 2000;66(8):663-73. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00410-5. PMID: 10680575.

9. Alarcón de la Lastra C, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. Biochem Soc Trans. 2007;35(5):1156-60. doi: 10.1042/BST0351156. PMID: 17956300.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

10. Alarcón de la Lastra C, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications. Mol Nutr Food Res. 2005;49(5):405-30. doi: 10.1002/mnfr.200500022. PMID: 15832402.

11. Meng X, Maliakal P, Lu H, Lee MJ, Yang CS. Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. J Agric Food Chem. 2004;52(4):935-42. doi: 10.1021/jf030582e. PMID: 14969553.

12. Soleas GJ, Angelini M, Grass L, Diamandis EP, Goldberg DM. Absorption of trans-resveratrol in rats. Methods Enzymol. 2001;335:145-54. doi: 10.1016/s0076-6879(01)35239-4. PMID: 11400363.

13. World Health Organization (WHO). Hypertension. 2023. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension.

14. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 2002;82(1):47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001. PMID: 11773609.

15. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev. 2007;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006. PMID: 17237348; PMCID: PMC2248324.

16. Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, Recchia FA, Sonntag WE. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299(1):H18-24. doi: 10.1152/ajpheart.00260.2010. PMID: 20418481; PMCID: PMC2904129.

17. Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. Oxid Med Cell Longev. 2017:8526438. doi: 10.1155/2017/8526438. PMID: 29317985; PMCID: PMC5727797.

18. Wu JM, Hsieh TC. Resveratrol: a cardioprotective substance. Ann N Y Acad Sci. 2011;1215:16-21. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05854.x. PMID: 21261637.

19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-248. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066. doi: 10.1161/HYP.0000000000000075. doi: 10.1161/HYP.0000000000000080. PMID: 29133354.

20. Ergashov BK, Mavlonov NK. Dependencies in the clinic and diagnosis of coronary heart disease and arterial hypertension. JNCI. 2024;46(1):61-69. Disponible en: https://newjournal.org/new/article/view/11136.

21. Vera-Ponce VJ, Zuzunaga-Montoya FE, Vásquez-Romero LEM, Loayza-Castro JA, Iturregui Paucar CR, Valladares-Garrido MJ, et al. Analysis of hypertension in Peru: prevalence, associated factors, knowledge, management, and control, 2014-2022. medRxiv [Preprint]. 2024. doi: https://doi.org/10.1101/2024.04.22.24306187.

22. Zavala-Hoppe AN, Zambrano-Flores TE, Vivar-Medina LH, Fuentes-Parrales JE. Epidemiología y factores de riesgo de la hipertensión arterial en los países de Latinoamérica y Europa. MQR Investigar. 2024;8(1):1371-89. Disponible en: https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/951.

23. Hernández-Vásquez A, Carrillo Morote BN, Azurin Gonzales VDC, Turpo Cayo EY, Azañedo D. Análisis espacial de la hipertensión arterial en adultos peruanos, 2022. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2023 Jun 30;4(2):48-54. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2708-72122023000200048&lng=es. doi: http://dx.doi.org/10.47487/apcyccv.v4i2.296.

24. Cadavid-Zuluaga V, Agudelo-Uribe JF, Ramírez-Barrera JD, Sáenz-Jaramillo G, Miranda-Arboleda AF, Bareño-Silva J. Epidemiología de la fibrilación auricular en una clínica de alta complejidad. Estudio de una cohorte retrospectiva. Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):150-4. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332022000200150&lng=en. doi: https://doi.org/10.24875/rccar.m22000136.

25. Martínez C, López A, Sánchez P, Ramírez J, Ortega L, Gómez M. Prevalencia, factores de riesgo y clínica asociada a la hipertensión arterial en adultos mayores en América Latina. Dom Cien. 2021;7(4):2190-216. doi: http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i4.2219.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

26. Wilches Serrano PA, Córdova Robles JC, Albarracín Revelo CE, Pulgar Silva RI, Morillo Castellano ND, Iza German KO, et al. Fisiopatología de la hipertensión arterial: ¿Qué hay de nuevo? Rev Latinoam Hipertens. 2022;17(3):226.

27. Ocharan-Corcuera J, Espinosa-Furlong MCN. Hipertensión arterial: definición, clínica y seguimiento. UEGac Med Bilbao. 2016;113(4):162-70.

28. Farina A, Ferranti C, Marra C. An improved synthesis of resveratrol. Nat Prod Res. 2006;20(3):247-52. doi: 10.1080/14786410500059532. PMID: 16401555.

29. Viada Pupo E, Gómez Robles L, Campaña Marrero IR. Estrés oxidativo. CCM. 2017;21(1):171-86. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100014&lng=es.

30. Céspedes Miranda E, Castillo Herrera J. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso: ¿realidad o mito? Rev Cubana Invest Bioméd. 2008;27(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002008000200003&lng=es.

31. Angoa-Pérez M, Rivas-Arancibia S. Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿causa o consecuencia? Arch Neurocien Mex. 2007;12(1):45-54. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/228503841_Estres_oxidativo_y_neurodegeneracion_causa_o_consecuencia.

32. Calderón Salinas JV, Muñoz Reyes EG, Quintanar Escorza MA. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. Rev Educ Bioquím. 2013;32(2):53-66. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952013000200002&lng=es.

33. Tapia-Saavedra A. Estrés oxidativo y depresión: ¿un posible rol etiológico? Rev Chil Neuropsiquiatr. 2005;43(4):329-36. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272005000400007&lng=es. doi: http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272005000400007.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

34. Crespo G, Di Toro L, Valbuena D, Pérez JL, Díaz MP, Souki A, et al. Estrés oxidativo y su papel en el cáncer: una perspectiva molecular. Cienc Innov Salud. 2020;e97:383-97. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/344779735_Estres_oxidativo_y_su_papel_en_el_Cancer_Una_perspectiva_Molecular

35. Ponce Gutiérrez Y, Ponce Gutiérrez A, Rodríguez León A, Cabrera García K. Papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión arterial. CorSalud. 2014;6(2):181-92. Disponible en: https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/167.

36. Carvajal Carvajal C. LDL oxidada y la aterosclerosis. Med Leg Costa Rica. 2015;32(1):161-9. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100020&lng=en.

37. Valenzuela-Bernal DM, Ángel-Macías MA, Moreno J, Yomayusa N, Barrero LI, Cantor-Cruz FT, et al. Efectividad de las terapias de medicina alternativa para el tratamiento complementario de pacientes adultos con hipertensión arterial: una visión general de revisiones sistemáticas. Rev Colomb Cardiol. 2024;31(4):239-259. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332024000400239&lng=en. doi: https://doi.org/10.24875/rccar.23000085.

38. Isordia-Salas I, Jiménez-Alvarado RM, Cerda-Mancillas MC, Alvarado-Moreno JA, Hernández-Juárez J, Santiago-Germán D, Leaños-Miranda A, Majluf-Cruz A. Polimorfismos asociados a disfunción endotelial y a un estado protrombótico en jóvenes mexicanos con infarto cerebral. Gac Med Mex. 2018;154(Suppl 2):S15-S21. doi: 10.24875/GMM.18004574. PMID: 30532099.

39. Álvarez Aristizábal LC, Londoño Franco AL, Pérez Carreño JG. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, Armenia, Colombia, 2008. Iatreia. 2011;24(1):26-33.

40. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. Nutrients. 2016;8(5):250. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932011000100003&lng=en.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

41. Martins PP, Nicoletti M. Polifenóis no vinho: Resveratrol e seus benefícios. Infarma - Cienc Farm. 2016;28(4):216–25. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/311939019_POLIFENOIS_NO_VINHO_RESVERATROL_E_SEUS_BENEFICIOS.

42. Lima VS, Bezerra AN, Albuquerque NV, Pereira CP, Alencar CMC, Lima AT, et al. Efeitos da suplementação com polifenol resveratrol em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. Res Soc Dev. 2020;9(10):e3639108659. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/346101881_Efeitos_da_suplementacao_com_polifenol_resveratrol_em_pacientes_com_diabetes_mellitus_tipo_2_uma_revisao_sistematica.

43. Paladini AM, Lopes TD, Machado KE. Benefícios do resveratrol como ativo cosmético na prevenção do envelhecimento cutâneo. Infarma. 2020;32(4):319-28. doi: ttps://doi.org/10.14450/2318-9312.v32.e4.a2020.pp319-328.

44. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: a double-edged sword in health benefits. Biomedicines. 2018;6(3):91. doi: 10.3390/biomedicines6030091. PMID: 30205595; PMCID: PMC6164842.

45. Matos RS, Baroncini LAV, Précoma LB, Winter G, Caron PHL, Kaiber F, et al. Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. Arq Bras Cardiol. 2012;98(2):136-42. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000006. PMID: 22231915.

46. Hernández-Hernández ME, Serrano-García C, Vázquez-Roque RA, Díaz A, Monroy E, Rodríguez-Moreno A, et al. Chronic administration of resveratrol prevents morphological changes in prefrontal cortex and hippocampus of aged rats. Synapse. 2016 May;70(5):206-17. doi: 10.1002/syn.21888. PMID: 26789275.

47. Freitas C, Lourenço AP, Timoteo MH, Soares M, Figueiredo JP, Pereira T, et al. Antioxidant effect of Resveratrol on vascular function. RevSALUS. 2023;5(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/369985747_Antioxidant_effect_of_Resveratrol_on_vascular_function.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

48. Aires MVL, Modesto RMG, Santos JS. Os benefícios da uva na saúde humana: uma revisão. Research, Society and Development. 2021;10(14):e281101421825. doi: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21825.

49. Freitas AA, Detoni AM, Clemente E, Oliveira CC. Determinação de resveratrol e características químicas em sucos de uvas produzidas em sistemas orgânico e convencional. Rev Ceres. 2010;57(1):1-5. doi: https://doi.org/10.1590/S0034-737X2010000100001.

50. Debaco AMMT, Lodi KZ, Branco CS. Extratos de uva e subprodutos como reguladores da memória metabólica no diabetes mellitus tipo II: uma revisão. Rev Multidisc Educ Meio Ambiente. 2024;5(2). doi: 10.51189/conbiotec2024/31949.

51. Ríos-Jaimes F, Otero-González OA, Villarreal-Ríos E, García-Gutiérrez MC. Fibrilación auricular de primera vez en evento vascular cerebral isquémico en el servicio de urgencias. Arch Cardiol Méx. 2021;91(4):453-7. doi: 10.24875/ACM.20000354. PMID: 33601404; PMCID: PMC8641461.

52. Sharifi-Rad J, Quispe C, Mukazhanova Z, Knut E, Turgumbayeva A, Kipchakbayeva A, et al. Resveratrol-based nanoformulations as an emerging therapeutic strategy for cancer. Front Mol Biosci. 2021;8:649395. doi: 10.3389/fmolb.2021.649395. PMID: 34540888; PMCID: PMC8440914.

53. Barber TM, Kabisch S, Randeva HS, Pfeiffer AFH, Weickert MO. Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: a state-of-the-art review. Nutrients. 2022;14(14):2870. doi: 10.3390/nu14142870. PMID: 35889827; PMCID: PMC9320680.

54. Cheng CK, Luo JY, Lau CW, Chen ZY, Tian XY, Huang Y. Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system. Br J Pharmacol. 2020;177(6):1258-1277. doi: 10.1111/bph.14801. PMID: 31347157; PMCID: PMC7056472.

55. Ma X, Sun Z, Han X, Li S, Jiang X, Chen S, Zhang J, Lu H. Neuroprotective effect of resveratrol via activation of Sirt1 signaling in a rat model of combined diabetes and Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2020;13:1400. doi: 10.3389/fnins.2019.01400. PMID: 32038127; PMCID: PMC6985467.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

56. Meng HY, Shao DC, Li H, Huang XD, Yang G, Xu B, Niu HY. Resveratrol improves neurological outcome and neuroinflammation following spinal cord injury through enhancing autophagy involving the AMPK/mTOR pathway. Mol Med Rep. 2018;18(3):2237-44. doi: 10.3892/mmr.2018.9194. PMID: 29956767.

57. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. Molecules. 2021;26(1):229. doi: 10.3390/molecules26010229. PMID: 33466247; PMCID: PMC7796143.

58. Pérez-Acosta JC, Garrido-Llanos S, Trejo-Sánchez BE, et al. Evaluación de actividad de la enzima arginasa en pacientes con diabetes mellitus en Veracruz, México. Rev Biomed. 2019;30(3):116-123. doi: https://doi.org/10.32776/revbiomed.v30i3.701.

59. Puente Ubierna N, Bachiller Carnicero L, Corredera Sánchez A, Martínez Orgado JA, del Cerro Marín MJ. Análogos de prostaglandinas I2 (epoprostenol y treprostinil) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar refractaria secundaria a displasia broncopulmonar en un lactante. Arch Argent Pediatr. 2019;117(4):e413-e415. doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e413.

60. Castro Serrano A, Sánchez Calzada A, Aguirre Sánchez JS, Chaires Gutiérrez R, Hernández Sánchez N. Efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundario a infección por SARS-CoV-2. Med Crít (Col Mex Med Crít). 2022;36(4):202-209. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092022000400202&lng=es. doi: https://doi.org/10.35366/105790.

61. Guzmán-Valderrábano C, Madrid-Mejía W, Troncoso-Huitrón P, et al. Medición de óxido nítrico nasal: recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Torax. 2020;79(1):53-58. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462020000100053&lng=es.

62. Cantú-González G, Fernández-Figueroa F, Gochicoa-Rangel L, et al. Fracción exhalada de óxido nítrico. Recomendaciones clínicas y procedimiento. Neumol Cir Torax. 2019;78(Suppl 2):212-219. doi:10.35366/NTS192N.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

63. Fernández-Agudelo S, Zeledón-Corrales N, Rojas-Jara A. Rol del óxido nítrico en la fisiopatología del ictus cerebral. Rev Med Sinergia. 2020;5(1). doi: https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.339.

64. Vásquez CM, Cueva MS, Lira MB, Ayón SM, Rodríguez GJ, Angulo HP, et al. Rol del óxido nítrico en la hipertrofia arteriolar pulmonar y ventricular cardiaca derecha en pollos a nivel del mar y expuestos a hipoxia de la altura. Rev Investig Vet Perú. 2012;23(1):1–12. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172012000100001&lng=es.

65. Díaz-Díaz RM, Mejía-Medrano SJ, Huerta-de-Mora OJ, Huerta-Acha EA. Óxido nítrico: la diversidad de sus efectos sistémicos. Rev Cient Cienc Méd. 2009;12(1):35-38. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332009000100011&lng=es.

66. Yarleque-Chocas M, Dorregaray-Llerena F, Yarleque-Chocas A, Gonzales-Chavesta C. Actividad antiinflamatoria in vitro de Plantago major L. y Piper aduncum L. sobre la fosfolipasa A2 del veneno de la serpiente Lachesis muta muta. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023 Jul;40(3):325-332. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342023000300325&lng=es. doi: http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12191.

67. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. Pflugers Arch. 2010 May;459(6):923-939. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2. PMID: 20306272.

68. Bello S, Echevarría C, Bello N, Borjas-Ventura R, Alvarado-Huamán L, Castro-Cepero V, Julca-Otiniano A. Control in vitro de Colletotrichum gloeosporioides aislado de la pitaya amarilla de Huambo (Selenicereus megalanthus). Idesia (Arica). 2022;40(3):75-80. doi: https://dx.doi.org/10.4067/S0718-34292022000300075.

69. Divakaran S, Loscalzo J. The role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. J Am Coll Cardiol. 2017;70(19):2393-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1064. PMID: 29096811; PMCID: PMC5687289.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

70. Mora-Llabata V, Dubois-Marqués D, Roldán-Torres I, Mateu-Navarro C, Sanz-García JJ, Moreno-Ballester V, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y características de la fibrilación auricular no valvular en la población general. Registro AFINVA. Rev Colomb Cardiol. 2017;24(1):26-33. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332017000100026&lng=en. doi: https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.03.021.

71. Scavenius KE, Centurión OA, Torales JM, García LB, Cáceres C, Paniagua M, Lovera OA. Correlación entre la dispersión de la onda P con las arritmias cardíacas y los trastornos del sistema de conducción en pacientes con hipertensión arterial del Hospital de Clínicas, Asunción-Paraguay. Rev Salud Pública Parag. 2019;9(1):47-56. doi: http://dx.doi.org/10.8004/rspp.2019.junio.47-56.

72. Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. Biochim Biophys Acta. 2015;1852(6):1155-1177. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.10.016. PMID: 25451966.

73. Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus--systematic review and meta-analysis. Mol Nutr Food Res. 2015;59(1):147-159. doi: 10.1002/mnfr.201400173. PMID: 25138371.

74. Zhang H, Morgan B, Potter BJ, Ma L, Dellsperger KC, Ungvari Z, Zhang C. Resveratrol improves left ventricular diastolic relaxation in type 2 diabetes by inhibiting oxidative/nitrative stress: in vivo demonstration with magnetic resonance imaging. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299(4):H985-994. doi: 10.1152/ajpheart.00489.2010. PMID: 20675566; PMCID: PMC2957362.

75. Calvo MM, Corral P, López G, Huelin F. El resveratrol protege contra la respuesta inflamatoria en páncreas secundaria al envejecimiento. Rev Complutense Cienc Vet. 2017;11(Extra 1):216-221. doi: http://dx.doi.org/10.5209/RCCV.55502.

76. Saleem TS, Basha SD. Red wine: A drink to your heart. J Cardiovasc Dis Res. 2010 Oct;1(4):171-176. doi: 10.4103/0975-3583.74259. PMID: 21264180; PMCID: PMC3023893.

77. Guerrero-Toala MM, Villavicencio-Intriago AN, Castro-Jalca J. Morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares: causas, pruebas diagnósticas y prevención.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

MQRInvestigar. 2023;7(3):957-964. doi: https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.957-994.

78. Zavala-Hoppe AN, Peralta-Ortega SY, Narváez-Calderón JM, Patiño-Zambrano FA. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo a nivel global. MQRInvestigar. 2024;8(1):1565-1589. doi: https://doi.org/10.56048/MQR20225.8.1.2024.1565-1589.

79. Gabrielli L, Castro P, Chiong M, Alcaíno H, Verdejo H, Navarro M, et al. Niveles aumentados de estrés oxidativo se asocian a disfunción endotelial periférica y respuesta vascular pulmonar disminuida frente a vasodilatadores en pacientes con hipertensión pulmonar. Rev Chil Cardiol. 2010;29(3):291-298. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602010000300002&lng=es. doi: http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602010000300002.

80. Mederos-Pérez I, Vázquez-Silva Y, De la Cruz-Fernández CY, et al. Efecto del tratamiento farmacológico de la diabetes sobre parámetros bioquímicos clásicos y estado redox. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020;67(1):17-25. doi:10.35366/93847.

81. Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. Hypertension. 2017;70(4):660-667. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802. PMID: 28784646.

82. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J Biol Chem. 1969;244(22):6049-6055. PMID: 5389100.

83. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. Br J Pharmacol. 2017;174(12):1633-1646. doi: 10.1111/bph.13492. PMID: 27058985; PMCID: PMC5446570.

84. Herrera Barragán L, Esquivel Areiza LJ, Mariño ML. Morfea ampollosa. Tratamiento exitoso con fototerapia UVA-1, calcipotriol y superóxido dismutasa: reporte de un caso. Rev Fac Med. 2016;24(1):97-101. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562016000100009&lng=en. doi: https://doi.org/10.18359/rmed.2337.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

85. Lewandowski Ł, Kepinska M, Milnerowicz H. The copper-zinc superoxide dismutase activity in selected diseases. Eur J Clin Invest. 2019;49(1):e13036. doi: 10.1111/eci.13036. PMID: 30316201.

86. Blackney MJ, Cox R, Shepherd D, Parker JD. Cloning and expression analysis of Drosophila extracellular Cu Zn superoxide dismutase. Biosci Rep. 2014;34(6):e00164. doi: 10.1042/BSR20140133. PMID: 25339624; PMCID: PMC4274663.

87. Kruidenier L, Kuiper I, van Duijn W, Marklund SL, van Hogezand RA, Lamers CB, Verspaget HW. Differential mucosal expression of three superoxide dismutase isoforms in inflammatory bowel disease. J Pathol. 2003 Sep;201(1):7-16. doi: 10.1002/path.1407. PMID: 12950012.

88. Griess B, Tom E, Domann F, Teoh-Fitzgerald M. Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer. Free Radic Biol Med. 2017;112:464-479. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.013. PMID: 28842347; PMCID: PMC5685559.

89. Oliva ME, Creus A, Bolzon YA, Chicco AG. Comportamiento de enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD) en el músculo cardíaco de ratas dislipémicas insulino resistentes. Rev FABICIB. 2017;21:69-78. doi: https://doi.org/10.14409/fabicib.v21i0.6770.

90. Mendoza C, Márquez A, Matheus N, Sosa SM, López-Ortega A. Acción protectora del ácido kaurénico en el estrés oxidativo hepático. Rev Vet. 2017;28(1):27-30. doi: https://doi.org/10.30972/vet.2811293.

91. Nagai M, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Novel autoantibody to Cu/Zn superoxide dismutase in patients with localized scleroderma. J Invest Dermatol. 2004;122(3):594-601. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22333.x. PMID: 15086540.

92. Zamora-Ginez I, Baez-Duarte BG, Nieva-Vazquez A, García-Aragón KH, Monjaraz-Guzmán E, Mendoza-Carrera F, Meneses-Zamora P, Flores-Blanco CV, Luna-De Jesús K. Relación entre el índice lipoproteínas de baja densidad (LDL)/lipoproteínas de alta densidad (HDL) con enzimas antioxidantes y el índice oxLDL/HDL. Gac Med Mex. 2019;155(5):487-492. doi: 10.24875/GMM.19004921. PMID: 31695237.

93. Davisson RL, Zimmerman MC. Angiotensin II, oxidant signaling, and hypertension: down to a T? Hypertension. 2010;55(2):228-230. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144477. PMID: 20008674; PMCID: PMC2811261.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

94. Pereira ML, Gómez Ramírez BD. Nitratos y nitritos, la doble cara de la moneda. Rev Nutr Clin Metab. 2020;4(1). doi: https://doi.org/10.35454/rncm.v4n1.202.

95. Casado Moragón Á, de la Torre R, López-Fernández ME, Carrascosa D, Venarucci D. Niveles de superóxido dismutasa y catalasa en enfermedades del anciano. Gac Med Mex. 1998;134(5):539-44. Disponible en: http://hdl.handle.net/10261/108093.

96. Araújo CG, Oliveira do Nascimento Holanda A, de Souza Rocha CV, Soares do Nascimento AP, Simplício Revoredo CM, Borges da Silva B, et al. Relationship between zincemia, superoxide dismutase activity and marker of oxidative stress in women with breast cancer. Nutr Hosp. 2015;32(2):785-791. doi: 10.3305/nh.2015.32.2.9204. PMID: 26268112.

97. Castillo T, Barbero I, Rossi M, Galetto C, Müller Gudiño S, Díaz Bravo H, Báez M, Scribano Parada M. Rol de superóxido dismutasa y fibrinógeno en pacientes con deterioro cognitivo y síntomas depresivos. Rev Fac Cien Med Córdoba. 2022;79(Suplemento JIC XXIII). Disponible en: https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/39159.

98. Castillo CY, Riverón FG. Superóxido dismutasa citosólica y enfermedades genéticas. Rev Cub Gen. 2014;8(1):5-11.

99. Sienes Bailo P, Llorente Martín E, Calmarza P, Montolio Breva S, Bravo Gómez A, Pozo Giráldez A, et al. Implicación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y posibles terapias antioxidantes. Adv Lab Med. 2022 Dec 22;3(4):351-360. doi: 10.1515/almed-2022-0022. PMCID: PMC10197511.

100. Floriano-Sánchez E, Cárdenas-Rodríguez N, Castro-Marín M, Flores-Terraza J, Torres-Salazar J. Expresión génica de Mn-superóxido dismutasa (Mn-SOD) en tejidos con cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. Rev Mex Urol. 2010;70(2):84-91.

101. Bravo A, Araujo S, Vargas ME, Mesa J, Souki A, Bermúdez V, et al. Actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa y niveles de cobre y zinc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Arch Venez Farmacol Ter. 2007;26(1):37-41. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100007&lng=es.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

102. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. J Biol Chem. 1972; 247(10):3170–3175. PMID: 4623845.

103. Soylemez S, Sepici A, Akar F. Resveratrol supplementation gender independently improves endothelial reactivity and suppresses superoxide production in healthy rats. Cardiovasc Drugs Ther. 2009;23(6):449-58. doi: 10.1007/s10557-009-6198-z. PMID: 19809869.

104. Al-Tamemi ZS, Al-Okaily BN. Effect of sodium thiosulfate and resveratrol on blood pressure and arterial health in nicotine-exposed rats. Rev Latinoam Hipertens. 2023;18(10).

105. Aydin M, Gungor B, Akdur AS, Aksulu HE, Silan C, Susam I, Cabuk AK, Cabuk G. Resveratrol did not alter blood pressure in rats with nitric oxide synthase-inhibited hypertension. Cardiovasc J Afr. 2017;28(3):141-146. doi: 10.5830/CVJA-2016-069. PMID: 28759085; PMCID: PMC5602129.

106. Grujić-Milanović J, Jaćević V, Miloradović Z, Jovović D, Milosavljević I, Milanović SD, Mihailović-Stanojević N. Resveratrol protects cardiac tissue in experimental malignant hypertension due to antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic properties. Int J Mol Sci. 2021;22(9):5006. doi: 10.3390/ijms22095006. PMID: 34066865; PMCID: PMC8125904.

107. Gligorijević N, Stanić-Vučinić D, Radomirović M, Stojadinović M, Khulal U, Nedić O, Ćirković Veličković T. Role of resveratrol in prevention and control of cardiovascular disorders and cardiovascular complications related to COVID-19 disease: mode of action and approaches explored to increase its bioavailability. Molecules. 2021;26(10):2834. doi: 10.3390/molecules26102834. PMID: 34064568; PMCID: PMC8151233.

108. Rush JWE, Quadrilatero J, Levy AS, Ford RJ. Chronic resveratrol enhances endothelium-dependent relaxation but does not alter eNOS levels in aorta of spontaneously hypertensive rats. Exp Biol Med. 2007;232(6):814-22. PMID: 17526774.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

109. Díaz-Lazo A, Barrientos-Huamani C. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. Horiz Med. 2019;19(2):28-3. doi: https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n2.05.

110. Cobos S L. Endotelio e hipertensión arterial. An Fac med. 2014;75(4):345-50. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000400010&lng=es. http://dx.doi.org/10.15381/anales.v75i4.10854.

111. Díaz A. Hipoxia crónica y disfunción endotelial en poblaciones de altura – Réplica. Acta Med Peru. 2017. 2;34(3):248-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000300016&lng=es.

112. Gavilánez JA, Proaño E. MicroRNAs como biomarcadores de diagnóstico temprano en aterosclerosis. Pentaciencias, 2023;5(5):581-94. doi: https://doi.org/10.59169/pentaciencias.v5i5.757.

113. Madero-Olivero L, Osorio-Llanes E, Mendoza-Torres E, Torres-Jiménez F. Mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de la aterosclerosis coronaria asociada a la infección por Porphyromonas gingivalis. Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332022000200199&lng=en. doi: https://doi.org/10.24875/rccar.m22000147.

114. Borbolla Schega Itziar, López Zertuche Daniel, Díaz Greene Enrique Juan, Rodríguez Weber Federico Leopoldo. Psoriasis e implicaciones cardiovasculares. Acta Med. 2021;19(2):253-257. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000200253&lng=es. doi: https://doi.org/10.35366/100450.

115. González-Villalobos CG, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Fajardo P, Tlacuilo-Parra JA, Sánchez-Castellanos ME, García-Vargas A, et al. Síndrome metabólico y aterosclerosis carotídea subclínica en niños y adolescentes mexicanos con acantosis nigricans. Gac Med Mex. 2018;154(4). doi: 10.24875/GMM.18003699. PMID: 30250327.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

116. Muñoz Jáuregui AM, Fernández Giusti A, Ramos Escudero F, Alvarado-Ortiz Ureta C. Evaluación de la actividad antioxidante y contenido de compuestos fenólicos en vinos producidos en Perú. Rev Soc Quím Perú. 2007;73(1):30-40. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2007000100004&lng=es&tlng=es.

117. Dominguez Ballona C. Alimentos exógenos que activan el factor nuclear eritroide 2 y el estrés oxidativo en pobladores del caserío San Juan, Íllimo-Lambayeque 2023 [Tesis de licenciatura]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2024.

118. Arbor Assays. etectX® TBARS/MDA Universal Colorimetric Detection Kit [Internet]. 2 Plate Kit. Catalog Number K077-H1. Disponible en: www.ArborAssays.com.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de recolección de datos de Presión Arterial Sistólica.

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	GRUPO:	SEMANAS				
		Basal	1ra semana	2da semana	3ra semana	4ta semana
	Rata 1					
	Rata 2					
	Rata 3					
	Rata 4					
	Rata 5					

Anexo 2: Ficha de recolección de datos de Presión Arterial Diastólica.

PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA	GRUPO:	SEMANAS				
		Basal	1ra semana	2da semana	3ra semana	4ta semana
	Rata 1					
	Rata 2					
	Rata 3					
	Rata 4					
	Rata 5					

Anexo 3: Ficha de recolección de datos de Presión Arterial Media Calculada.

PRESIÓN ARTERIAL MJEDIA	GRUPO:	SEMANAS				
		Basal	1ra semana	2da semana	3ra semana	4ta semana
	Rata 1					
	Rata 2					
	Rata 3					
	Rata 4					
	Rata 5					

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Anexo 4: Ficha de recolección de datos de Malondialdehido (MDA).

BASAL					
NIVELES SÉRICOS DE MALONDIALDEHIDO (ηM/ml)	RATAS	GRUPO			
		Control (-)	Control (+)	Experimental 1	Experimental 2
	Rata 1				
	Rata 2				
	Rata 3				
	Rata 4				
	Rata 5				

4TA SEMANA					
NIVELES SÉRICOS DE MALONDIALDEHIDO (ηM/ml)	RATAS	GRUPO			
		Control (-)	Control (+)	Experimental 1	Experimental 2
	Rata 1				
	Rata 2				
	Rata 3				
	Rata 4				
	Rata 5				

Anexo 5: Ficha de recolección de datos de Vasoconstricción y Vasodilatación de grupos Control (-) y Control (+).

	GRUPO:	Cloruro de potasio (mM)				Acetilcolina (µM)			
		Dosis del vasoconstrictor				Dosis del vasodilatador			
		40,0	80,0	120,0		0,01	0,1	1,0	10,0
% de vasocontracción	Rata 1 (Anillo 1)				% de vasodilatación				
	Rata 1 (Anillo 2)								
	Rata 2 (Anillo 1)								
	Rata 2 (Anillo 2)								
	Rata 3 (Anillo 1)								
	Rata 3 (Anillo 2)								
	Rata 4 (Anillo 1)								
	Rata 4 (Anillo 2)								
	Rata 5 (Anillo 1)								
	Rata 5 (Anillo 2)								

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Anexo 6: Ficha de recolección de datos de Vasoconstricción y Vasodilatación de grupos Experimental 1 y Experimental 2.

	GRUPO:	Cloruro de potasio (mM)				Nitroprusiato de sodio (µM)			
		Dosis del vasoconstrictor				Dosis del vasodilatador			
		40,0	80,0	120,0		0,1	1,0	2,0	3,0
% de vasocontracción	Rata 1 (Anillo 1)				% de vasodilatación				
	Rata 1 (Anillo 2)								
	Rata 2 (Anillo 1)								
	Rata 2 (Anillo 2)								
	Rata 3 (Anillo 1)								
	Rata 3 (Anillo 2)								
	Rata 4 (Anillo 1)								
	Rata 4 (Anillo 2)								
	Rata 5 (Anillo 1)								
	Rata 5 (Anillo 2)								

Anexo 7: Ficha de recolección de datos de Superóxido Dismutasa (SOD)

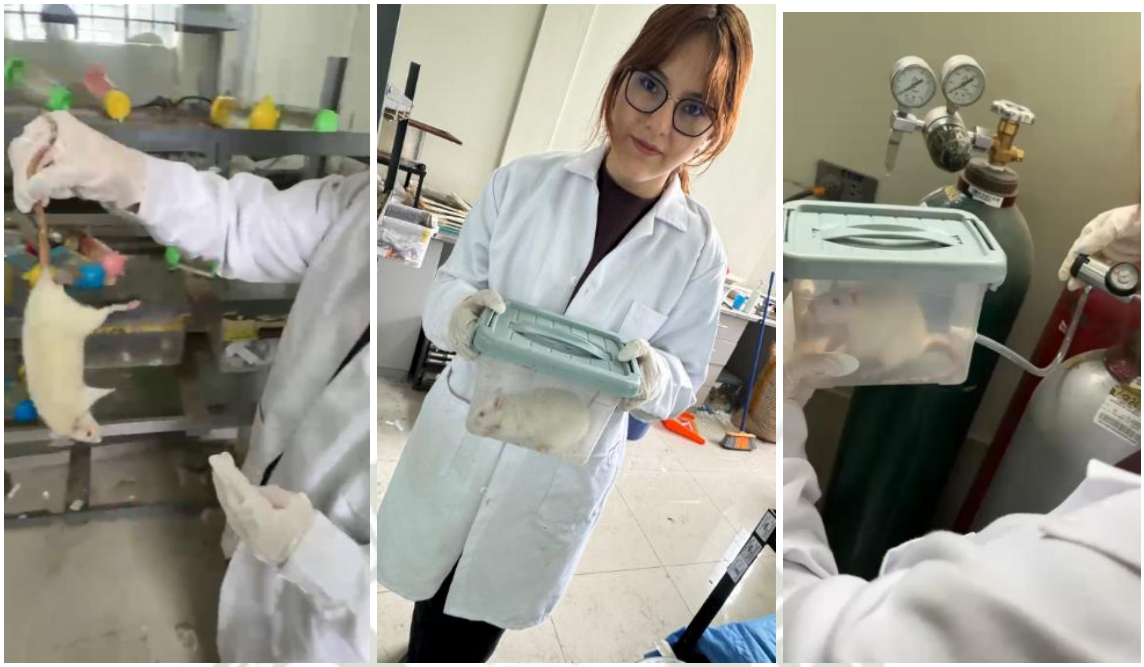
ACTIVIDAD DE LA ENZIMA SUPERÓXIDO DISMUTASA (ηM/ml)	RATAS	GRUPO			
		Control (-)	Control (+)	Experimental 1	Experimental 2
	Rata 1				
	Rata 2				
	Rata 3				
	Rata 4				
	Rata 5				

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Anexo 8: Unidades de estudios: Ratas de la raza Wistar



Anexo 9: Pesado de las Unidades de Estudio

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

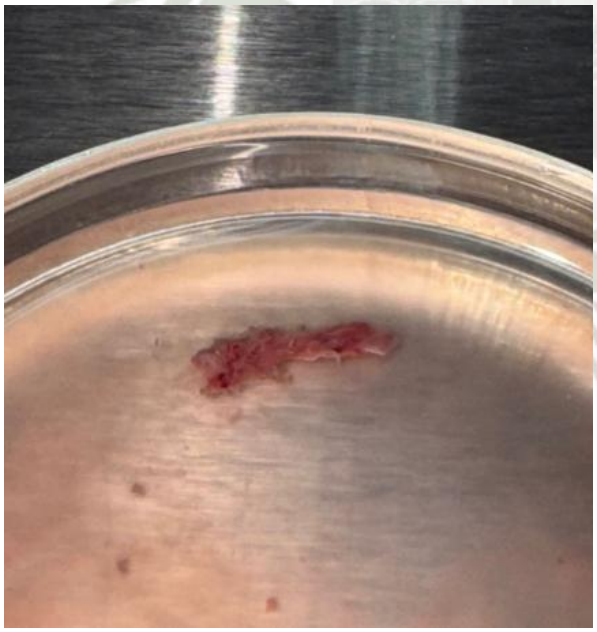
Anexo 10: Sacrificio de Unidades de Estudio en la Cámara de Gas

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

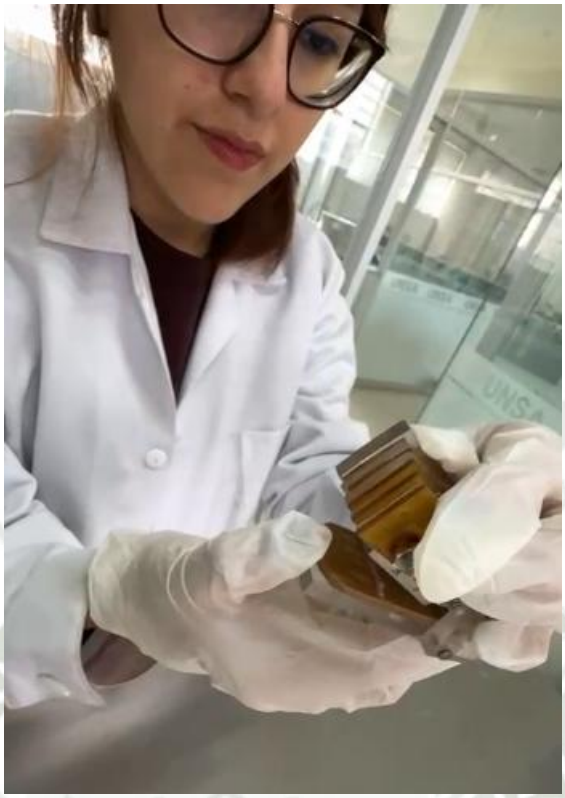
Anexo 11: Obtención y preparación de los segmentos de aorta



Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA



Anexo 12: Cámara de Órganos

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Anexo 13: Polígrafo

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Anexo 14: Centrífuga.

Anexo 15: Espectrofotómetro.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis