

Palabras clave

Modelos experimentales, presión arterial, hipertensión arterial, hipertensión experimental.

Abreviaturas utilizadas

AT2: receptores a angiotensina de tipo 2
DOCA: acetato de desoxicorticosterona
HTA: hipertensión arterial
SHR: ratas espontáneamente hipertensas
VEC: volumen de líquido extracelular
WKY: ratas Wistar Kyoto

Síntesis Inicial

La investigación biomédica y el diseño de protocolos experimentales con animales de laboratorio es una de las piezas fundamentales en el avance del conocimiento científico y médico.

Los diferentes modelos experimentales son usados como modelos para investigar y comprender las causas, diagnóstico y tratamiento de enfermedades que afectan al humano y a los animales.

La elección del modelo animal será determinada no solo por el protocolo de investigación sino también por las limitaciones monetarias y los conocimientos científicos/técnicos.

Es conocido que la HTA sistémica es una de las patologías más prevalentes en las sociedades desarrolladas y en vías de desarrollo. La utilización de modelos animales experimentales ha proporcionado valiosa información sobre muchos aspectos de la HTA, incluyendo su etiología, fisiopatología, complicaciones y tratamiento. Debido a que la etiología de la HTA es heterogénea, muchos de los modelos experimentales con animales se han desarrollado para imitar las diferentes facetas de la HTA humana. Es de señalar que, si bien los modelos animales suponen una contribución importante al conocimiento de cómo se genera esta patología, sería iluso considerar que solo la información obtenida con esos modelos ayudará a resolver un problema de tal complejidad como lo es la HTA en el humano. En el pasado, la mayoría de los estudios en la HTA experimental se llevaron a cabo sobre perros; actualmente, además de la rata, elegida como la especie animal preferida, otras especies, como el ratón y el conejo, también son utilizadas en los protocolos de investigación.¹

MODELOS ANIMALES HIPERTENSOS

Ratas espontáneamente hipertensas (SHR): esta cepa genética de ratas hipertensas se obtuvo en Japón al cruzar ratas con

presión arterial elevada, con lo cual se logró una línea genéticamente hipertensa. Este modelo proviene de una cepa de endocrías (no transgénicas) y fue descrito hace muchos años; es el modelo control la rata WKY. Estos animales adquieren su HTA a los 7-10 días de vida, y llegan a tener valores de 200-210 mm Hg en la adultez. Se piensa que el mecanismo por el cual estas ratas desarrollan HTA tiene que ver con la actividad del sistema renina-angiotensina central, aunque no se descarta que tanto el sistema simpático como del óxido nítrico podrían estar alterados. El SHR es un "modelo de renina normal" y su presión arterial es relativamente sodio independiente. En la actualidad, ha habido un intenso debate sobre la aplicabilidad de este modelo y su relación con HTA esencial humana. Parte de este debate gira en torno al control normotenso apropiado para la cepa SHR, dado que esta cepa fue originalmente derivada de colonias WKY. Si bien este modelo es muy utilizado, posee algunas limitaciones en cuanto a que todavía hoy se sigue discutiendo si las alteraciones genéticas en el animal son análogas al humano.²

Otro modelo en particular interesante en el estudio de la HTA es el uso de cepas de ratones genéticamente modificados con HTA o hipotensión. Como ejemplo, se puede

nombrar a los ratones *knock-out* en los cuales, además de la sobreexpresión, la supresión de un gen puede ser informativo de su función mediante la evaluación de los efectos de su ausencia. La comparación de los fenotipos entre heterocigotos (th / -) y homocigotos (- / -) en animales *knock-out* también puede ayudar a determinar la importancia del gen. Algunas de las limitaciones de este modelo se refieren a la letalidad embrionaria del requisito de la expresión génica en el desarrollo temprano y la redundancia entre las isoformas, si es que existe. Se ha descrito que ratones que presentaban sobreexpresión de receptores AT2 mostraron también lesión vascular, HTA, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal, entre otras sintomatologías.³ Finalmente, cabe señalar que la sobreexpresión del mismo gen o su supresión puede causar la expresión fenotípica entre diferentes modelos animales y seres humanos, y las diferencias entre especies deben tenerse en cuenta antes de aplicar los datos experimentales a la fisiopatología de la HTA humana.⁴

- **Modelo de hipertensión DOCA-sal:** este modelo volumen-dependiente utiliza el mineralocorticoide acetato de desoxicorticosterona (DOCA), asemejándose a la situación clínica de la aldosterona en exceso. El estado hipertensivo es producido por la realización de una nefrectomía unilateral seguida por la administración de DOCA, junto con el exceso de sal. Se ha sugerido que este modelo desempeña un papel en la patogénesis de la HTA, incluyendo la activación del sistema nervioso simpático, de la vasopresina, alteraciones en el centro de regulación de receptores de la angiotensina II, endotelina, y estrés oxidativo.⁵
- **Modelo de hipertensión por nefrectomía subtotal:** este modelo presenta HTA por aumento del contenido de sodio con la consecuente expansión del VEC, y es afectada la excreción del sodio, probablemente por reducción de la masa renal. La especie más utilizada para el estudio experimental con este modelo es, sin discusión, la rata. Otras especies, como el ratón, el conejo, el perro y el gato han sido también objeto de estudios, pero estos son mucho menos numerosos, y los protocolos puestos en marcha han sido también escasos y poco diversificados. El modelo más frecuente se obtiene mediante un procedimiento quirúrgico, la nefrectomía subtotal en diversos grados (pero con preponderancia de la nefrectomía 5/6), en la que, a grandes rasgos, se procede a la ablación de un riñón y a la ligadura de ramas vasculares (dependientes de la arteria renal) del otro, como para conseguir la inutilización por infarto de las dos terceras partes del riñón remanente. A pesar de que este método de nefrectomía 5/6 es utilizado actualmente, se sugiere que ciertas variantes técnicas del procedimiento quirúrgico podrían llevar a problemas de interpretación de los hallazgos obtenidos. Ante esta situación no resulta difícil entender que, aunque el experimento cite que el modelo es el de nefrectomía 5/6, cualquier comparación entre trabajos que utilizan diferentes variantes de la técnica debe ser enormemente cuidadosa, pues las implicaciones para el funcionamiento renal no son en absoluto despreciables.⁶

- **Ratas Dahl:** es otro modelo de HTA mediada por aumento del contenido de sodio, por tanto, de la volemia. Este modelo se origina a partir de dos cepas de ratas, unas que se hacen hipertensas mediante dieta con sal y otras que, al ingerir sodio, no presentan presión arterial elevada.⁷ A las primeras se las llamó sodio sensibles Dahl-S y a las segundas sodio resistentes, conocidas como Dahl-R. Con el tiempo se supo que la condición de sodio-sensibilidad es por una incapacidad funcional renal para excretar una carga de sodio a una presión normal. Si se trasplanta un riñón de una rata Dahl-S a otra Dahl-R, esta última se hace hipertensa, y, ante lo inverso, ocurre lo contrario. El modelo de HTA obtenido en las ratas Dahl es extremadamente interesante al poner en evidencia como en la HTA puede haber un interjuego entre la carga genética y el medio ambiente, en este caso la ingesta de sodio, que pone en evidencia un trastorno genético.⁸
- **Hipertensión renovascular:** el trabajo pionero de Goldblatt condujo al desarrollo de uno de los primeros modelos en animales de HTA. La HTA se indujo en perros por obstrucción unilateral de la arteria renal. Esto fue seguido por una producción similar de la HTA en otras especies. Estos modelos se clasifican en 2 riñones, 1 clip (2K-1C), 2-riñones, 2-clip (2K-2C), y 1 riñón, 1-clip de (1K-1C). En el modelo de 2K-1C, ambos riñones nativos se dejan intactos, pero un clip de constricción (semeja a una estenosis clínica) es colocado en una arteria renal. En una primera etapa, la rata 2K-1C hipertensa se caracteriza por un incremento inicial en actividad de renina plasmática liberada por hipoperfusión renal unilateral, la cual determina generación de angiotensina II. En el modelo 1K-1C, la nefrectomía unilateral es seguida mediante la colocación de un clip de la constricción en la arteria renal del riñón restante. La elevación inicial de la presión arterial en este modelo es también sistema renina-angiotensina dependiente. Este modelo es particularmente útil para estudiar el papel de la expansión de volumen en el desarrollo de HTA.⁹ En el modelo 2K-2C ambas arterias renales se constriñen. Este modelo se usa con menos frecuencia que el anterior y se diferencia muy poco del modelo 1K-1C en cuanto a las características hemodinámicas y neurohumorales. Al no existir un riñón contralateral, se observa un aumento de la producción de renina como fenómeno inicial, y luego una significativa expansión del VEC con reducción de los niveles de Angiotensina II.¹⁰

MODELOS ANIMALES PARA OBESIDAD E HIPERTENSIÓN

En los últimos años ha tomado relevancia la obesidad como un factor importante a considerar en la HTA. La obesidad es una enfermedad compleja, multifactorial, que suele ser asociada con la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el accidente cerebrovascular. Sin embargo, el/los mecanismos que vinculan la obesidad con la HTA y la función renal alterada no han sido completamente aclarados. Un proble-

ma en el estudio de los mecanismos de la HTA asociados a la obesidad ha sido la falta de un modelo animal adecuado. El modelo ideal no solo tendría que poseer las características de la HTA humana sino que también debería permitir el estudio de los cambios secuenciales cardiovasculares y renales que ocurren al ganar peso. Los modelos genéticos de la obesidad pueden o no desarrollar HTA, o no imitar los cambios observados en los seres humanos. Por ejemplo, las ratas Zucker son utilizadas como un modelo experimental de obesidad relacionado con el estado hipertensivo.¹¹ Se ha descrito que estos animales poseen una alteración genética recesiva que ocasiona un defecto en su receptor cerebral OB-R. Desarrollan hiperinsulinemia y luego hiperfagia y obesidad. El animal tiene hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e intolerancia al frío, y manifiesta un defecto en la producción de calor. En los mutantes ob, db y fa coinciden al menos cuatro factores: hiperfagia, termogénesis reducida, disminución de la actividad física y obesidad, además de la perturbación en el sistema de señalización dependiente de la leptina.¹² Cabe señalar que tanto la naturaleza poligénica de la mayoría de los casos de obesidad humana como el impacto de las variables nutricionales y ambientales sobre la composición corporal impiden la identificación directa de los genes de la obesidad en personas. Probablemente, en este último concepto resida la desventaja de utilizar este modelo experimental.

CONSIDERACIONES GENERALES

La utilidad de un modelo animal de laboratorio estaría dada, al menos en parte, por su capacidad para aportar resultados extrapolables a la especie humana. De aquí la extrema importancia que tiene la elección del modelo. Por otro lado, y no menos importante, dada la situación actual de normativas específicas de protección animal en la mayoría de los países, los investigadores deberían tener en cuenta tales normativas mostrando qué justificación tiene y qué salvaguardas van a seguir para evitar que los animales sufran más allá de lo razonable.

A través de los años, el uso de los diferentes modelos animales para el estudio de los diversos aspectos de la HTA, como las causas, fisiopatología, complicaciones y opciones de tratamiento, han logrado aportar valiosa información. Si

bien existe una amplia variedad de modelos animales disponibles, no hay un modelo que pueda imitar todos los rasgos de la HTA humana. Por lo tanto, un conocimiento profundo del modelo animal, y el análisis riguroso requerido antes de extrapolar los resultados para los seres humanos, es un desafío actual y futuro. En este contexto, surge la necesidad de estrechar lazos entre la investigación básica biomédica y la clínica, ambas orientadas en beneficio de la salud.

Bibliografía sugerida

1. Dornas, W.C. y Silva, M.E. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci* 2011; 36(4):731-737
2. Meneses, A.; Perez-García, G. y col. Spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model for ADHD: a short overview. *Rev Neurosci* 2011; 22(3): 365-371
3. Falcao, S.; Stoyanova, E. y col. Mice Overexpressing Both Human Angiotensinogen and Human Renin as a Model of Superimposed Pre-eclampsia on Chronic. *Hypertension* 2009; 54: 1401-1407
4. Takahashi, N. y Smithies, O. Human genetics, animal models and computer simulations for studying hypertension. *N Trends Genet* 2004; 20(3): 136-145
5. Guillaume, P.; Provost, D. y col. Models of cardiovascular disease: measurement of antihypertensive activity in the conscious rat (SHR, DOCA-salt, and Goldblatt hypertension models). *Curr Protoc Pharmacol* 2009; 5: Unit 5.53
6. Viglerova, J.; Kuncova, J. y col. Cardiovascular parameters in rat model of chronic renal failure induced by subtotal nephrectomy. *Physiol Res* 2010; 59 Suppl 1: S81-S88
7. Bashyam, H. Lewis Dahl and the genetics of salt-induced hypertension. *J Exp Med* 2007; 204: 1507-1516
8. Cicila, G.T.; Morgan, E. y col. Epistatic Genetic Determinants of Blood Pressure and Mortality in a Salt-Sensitive Hypertension Model. *Hypertension* 2009; 53: 725-732
9. Krebs, C.; Hamming, I. y col. Antihypertensive therapy upregulates renin and (pro)renin receptor in the clipped kidney of Goldblatt hypertensive rats. *Kidney Int* 2007; 72: 725-730
10. Reinhold, S.W.; Uihlein, D.C. y col. Renin, Endothelial NO Synthase and Endothelin Gene Expression in the 2Kidney-1clip Goldblatt Model of Long-term Renovascular Hypertension. *Eur J Med Res* 2009; 14(12): 520-525
11. Pravenec, M. y Kurtz, T.W. Molecular Genetics of Experimental Hypertension and the Metabolic Syndrome: From Gene Pathways to New Therapies. *Hypertension* 2007; 49: 941-952
12. Ojeda, N.; Grigore, D. y Alexander, B. Developmental Programming of Hypertension: Insight From Animal Models of Nutritional Manipulation. *Hypertension* 2008; 52: 44-50