

Medicent Electrón. 2022 oct.-dic.;26(4)

Artículo Original

## Daño en la pared arterial de las ratas Wistar sometidas a dieta hiperglucídica

Arterial wall damage in Wistar rats subjected to a hyperglycemic diet

Angie Machado-Martínez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5140-6498>

Vivian Amalia Herrera-Moya<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1824-3460>

Yisel González Madariaga<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0461-0741>

María Luisa García-Gómez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3787-4804>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

\* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [angiemm@infomed.sld.cu](mailto:angiemm@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Los modelos experimentales en animales proporcionan una valiosa información para comprender los procesos fisiopatológicos de las lesiones de los vasos sanguíneos y sus consecuencias.

**Objetivo:** Analizar los cambios histológicos y morfométricos que se observaron en la aorta abdominal de las ratas Wistar sometidas a una dieta hiperglucídica.

**Métodos:** Se formaron aleatoriamente dos grupos experimentales de 10 animales cada uno. El grupo control alimentado con dieta estándar para la especie, y el grupo experimental alimentado con dieta estándar más sacarosa al 35 %, como agua de bebida desde el destete hasta las 20 semanas de vida. El estudio se realizó en muestras de aorta fijadas y procesadas por la técnica clásica de inclusión en parafina

818

y coloreadas con las técnicas de hematoxilina - eosina y Verhoeff. Se realizó la descripción de las capas de la pared arterial y la determinación de variables morfométricas en cada lámina histológica.

**Resultados:** Las ratas Wistar pertenecientes al grupo experimental desarrollaron modificaciones incipientes en la pared arterial de la aorta abdominal, las cuales corresponden con la presencia de tumefacción en la célula endotelial y vacuolización en la célula muscular lisa vascular, así como marcada desorganización de las fibras elásticas y musculares de la capa media. Las variables morfométricas que mostraron diferencias significativas entre los grupos fueron el grosor de la túnica media y el cociente media/ lumen.

**Conclusiones:** La pared media resultó ser la capa más afectada demostrándose el efecto nocivo de la dieta hiperglucídica en la pared arterial.

**DeCS:** enfermedades cardiovasculares; lesiones del sistema vascular; dieta baja en carbohidratos; ratas Wistar.

## ABSTRACT

**Introduction:** experimental animal models provide valuable information to understand the physiological and pathological processes of blood vessel injuries and their consequences.

**Objective:** to analyze the histological and morphometric changes observed in the abdominal aorta of Wistar rats subjected to a hyperglycemic diet.

**Methods:** two experimental groups of 10 animals each were randomly formed. The control group was fed with a standard diet for this species, and the experimental group was fed with a standard diet plus 35% sucrose, as drinking water from weaning to 20 weeks of life. The study was performed on aortic samples fixed and processed by the classic paraffin embedding technique and stained with the hematoxylin-eosin and Verhoeff techniques. The description of the layers of the arterial wall and the determination of morphometric variables in each histological slide were made.

**Results:** the Wistar rats belonging to the experimental group developed incipient changes in the arterial wall of the abdominal aorta, which correspond to the presence



of endothelial cell swelling and vacuolation in the vascular smooth muscle cell, as well as marked disorganization of the muscle and elastic fibers of the middle layer. The morphometric variables that showed significant differences between the groups were the thickness of the tunica media and the media/lumen ratio.

**Conclusions:** the middle wall turned out to be the most affected layer, demonstrating the harmful effect of the hyperglycemic diet on the arterial wall.

**MeSH:** cardiovascular diseases; vascular system injuries; diet, carbohydrate-restricted; rats, Wistar.

Recibido: 18/09/2021

Aprobado: 7/06/202

## INTRODUCCIÓN

La base fisiopatológica de las enfermedades cardiovasculares es la lesión de la pared vascular, reconocida por la OMS como el problema responsable de la mayor morbilidad y mortalidad entre todas las categorías patológicas en el ser humano.<sup>(1,2,3,4)</sup>

La morfofisiología de la pared vascular se caracteriza por un equilibrio entre los factores estructurales y la capacidad de los vasos de responder de forma adecuada ante diferentes estímulos. Frente a determinadas situaciones, como son la influencia de los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sedentarismo, hipertensión, hiperlipemias, estrés y diabetes),<sup>(5)</sup> se altera la morfología endotelial y también la vasorreactividad de la pared, lo cual induce a la aparición de adaptaciones fisiológicas en la estructura vascular; si el estímulo permanece, las adaptaciones tisulares progresan hasta el asentamiento de la lesión vascular con sus infalibles consecuencias para la salud.<sup>(6)</sup>

Se han realizado muchas investigaciones en humanos, fundamentalmente en etapa *postmortem*, las cuales, han permitido ampliar los conocimientos sobre la morfología



de la lesión de la pared arterial ya instaurada y sus consecuencias.<sup>(7,8,9)</sup> Sin embargo, la investigación sobre el tema es aún insuficiente, por la escasez de trabajos en los estadios precoces o que antecedan al establecimiento de la lesión de la pared vascular.

Los modelos animales proporcionan una valiosa información para comprender los procesos fisiopatológicos de las lesiones de los vasos sanguíneos y sus consecuencias. A lo largo de este siglo se han perfilado diferentes modelos experimentales que han aportado algunas de las claves necesarias para entender este fascinante, complejo y dinámico proceso de adaptabilidad de la vasculatura ante ciertas condiciones; de hecho, constituyen la única vía para desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento, tanto preventivos como reparadores, antes de aplicarlos a la especie humana.<sup>(10,11)</sup>

Existen disímiles trabajos experimentales en aortas de animales donde se describen histológicamente las diferentes etapas en el desarrollo de la lesión vascular; sin embargo, no abundan los estudios relacionados con el proceso previo de adaptación celular morfofisiológica, momento en el cual podrían ser factibles terapias preventivas, sin mucho costo, o la intervención en los programas de salud pública.<sup>(12, 13)</sup>

Las ratas Wistar se consideran un modelo aceptable para el estudio de las lesiones vasculares, pues presentan gran vulnerabilidad al desbalance metabólico provocado por dieta hiperglucídica, son de fácil manipulación, disponibilidad, y su anatomía, fisiología y bioquímica son semejantes a la de la especie humana.<sup>(10, 14)</sup> Con la realización de esta investigación en un modelo animal, se pueden comprender los procesos morfofisiológicos asociados a la ingesta elevada de azúcar, y su repercusión en la pared arterial de la aorta abdominal.

## MÉTODOS

El Comité de Ética para la investigación de la Unidad de Toxicología Experimental perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara aprobó el protocolo



de esta investigación. Los modelos biológicos y el alimento fueron adquiridos en el Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Los animales fueron mantenidos en condiciones libre de patógenos, a una temperatura de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  y un ciclo de luz / oscuridad de 12x12.

Se utilizaron *Rattus norvegicus* machos de la línea Wistar. Se formaron dos grupos de 10 animales cada uno. El grupo experimental recibió sacarosa al 35 % como agua de bebida durante 18 semanas además de la dieta estándar para la especie, y el grupo control fue alimentado solamente con dieta estándar. El acceso a la dieta y el agua fue *ad libitum*. Al concluir el estudio los animales fueron sacrificados con una sobredosis de anestésico seguido de dislocación cervical.

Las muestras de aorta abdominal de 0,5 cm de longitud fueron tomadas inmediatamente después de la eutanasia y conservadas en formol neutro al 10 % durante 24 horas. Luego se procesaron con la técnica clásica de inclusión en parafina.<sup>(15)</sup>

Se realizaron cortes seriados transversales y uniformes de cinco micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) en un micrótopo de deslizamiento vertical (Reichert, Austria) para la preparación de las láminas, las cuales, posteriormente, fueron coloreadas con la técnica rutinaria de hematoxilina- eosina y la técnica histoquímica de Verhoeff para fibras elásticas, según los procedimientos descritos para estas técnicas.<sup>(15, 16,17)</sup>

Se procedió a la realización del examen histológico de la muestra, mediante la observación de los fragmentos de aorta, para la descripción de las capas de la pared arterial en cada lámina, con la utilización de un microscopio ópticobinocular OPTTECH (*Optical Technology Japan*), con ocular 10x y objetivo 4x, 10x y 40x. Las variables registradas fueron: tumefacción endotelial, denudación endotelial, proliferación subendotelial, estado de la lámina elástica interna, organización de las fibras elásticas de la media y vacuolización de la célula muscular lisa vascular.

Para las mediciones se utilizaron las láminas teñidas con la técnica de hematoxilina/eosina y con la técnica de Verhoeff, de manera que se pudieran distinguir con nitidez las láminas elásticas de la pared arterial. La captación de imágenes se efectuó con una cámara digital Canon Power Shot G11 (Japan). Se



realizó la digitalización de las observaciones en formato JPG, para su posterior examen morfométrico con el uso del programa de análisis y medición de imágenes Image J versión 1.44p/ Java1.6.0\_24.

De cada lámina histológica se eligieron tres cortes. Para la determinación de las áreas se efectuaron 15 mediciones en cada corte de anillo aórtico; se siguió el contorno endotelial del vaso y el de la lámina elástica externa a 40 aumentos (10X ocular y 4X objetivo), para poder encuadrar la sección arterial completa en la fotomicrografía.<sup>(17)</sup>

Para la obtención del grosor de la pared se realizaron 10 mediciones que siguieron el trayecto de líneas rectas trazadas desde la lámina elástica interna hasta la lámina elástica externa a 400 aumentos (10X ocular y 40X objetivo) en cuatro fotomicrografías tomadas de la pared arterial.

Las variables morfométricas registradas fueron:

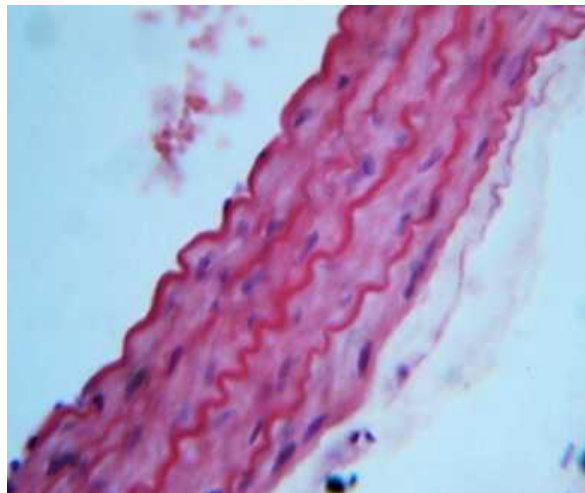
- Grosor de la túnica media: (GTM) Se utilizaron las láminas teñidas con la técnica de Verhoeff y objetivo de 40x. Se definió como la distancia, expresada en micrómetros ( $\mu\text{m}$ ), delimitada por la lámina elástica externa y la lámina elástica interna. Se realizaron 40 mediciones para cada anillo aórtico.
- Área de la luz del vaso: (AL) Se utilizaron las láminas teñidas con hematoxilina-eosina o con la técnica de Verhoeff y objetivo de 40x. Se definió como el área, expresada en milímetros cuadrados ( $\text{mm}^2$ ), delimitada por el contorno endotelial. Se realizaron 15 mediciones para cada anillo aórtico.
- Área total del vaso: (AT) Se utilizaron las láminas teñidas con hematoxilina-eosina o con la técnica de Verhoeff y objetivo de 40x. Se definió como el área, expresada en  $\text{mm}^2$ , delimitada por el contorno de la lámina elástica externa. Se realizaron 15 mediciones para cada anillo aórtico.
- Área de la túnica media vascular: (AM) Parámetro obtenido mediante la diferencia del área total y del área de la luz del vaso, expresado en  $\text{mm}^2$ .
- Cociente media/lumen: (Cociente M/L) (Cociente M/L = AM/AL) Parámetro obtenido del cociente entre el área de la túnica media y el área de la luz.



El procesamiento estadístico se realizó con el apoyo informático del paquete SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc, Chicago,IL, EE.UU.). Para las variables cualitativas los resultados se expresaron como frecuencia relativa, y para la comparación entre grupos se aplicó la Prueba de Homogeneidad Ji cuadrado  $\chi^2$ . Una probabilidad menor de 5 % ( $p < 0,05$ ) fue considerada estadísticamente significativa. En el caso de las variables cuantitativas los resultados se expresaron como la media y la desviación estándar. Previa comprobación del cumplimiento de la distribución normal de estas variables mediante el test de Shapiro-Wilk, se realizaron las comparaciones estadísticas y se aplicó una prueba t de Student para variables independientes.

## RESULTADOS

La Figura 1 muestra un fragmento de aorta abdominal de un animal del grupo control procesado por la técnica clásica de hematoxilina/eosina, donde se observa el estado de conservación e integridad de cada una de las capas arteriales.



**Figura 1.** Se observa un fragmento de aorta abdominal de un animal del grupo control.

La frecuencia de observación de las variables histológicas de los fragmentos de aorta abdominal de cada caso, expresada en porciento, se muestra en la Tabla 1.

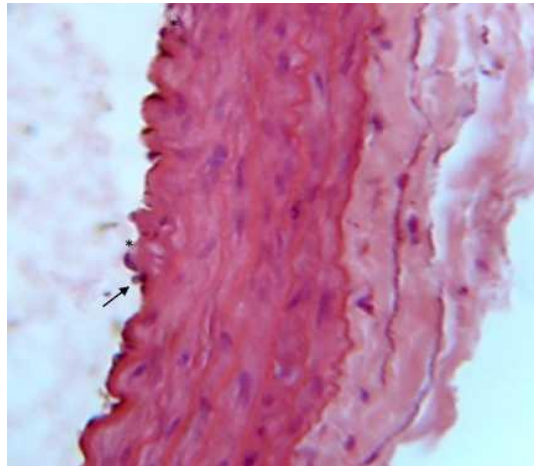
**Tabla 1.** Variables histológicas en los grupos de ensayo.

Variables	Experimental	Control
TE	90*	0
DE	10	0
PSE	40	0
LEIF	30	0
FEMD	100*	0
VCMLV	100*	0

\*Prueba de Homogeneidad Ji cuadrado  $\chi^2$  p<0,05

Leyenda: TE: tumefacción endotelial, DE: denudación endotelial, PSE: proliferación subendotelial, LEIF: lámina elástica interna fragmentada, FEMD: fibras elásticas de la media desorganizadas, y VCMLV: vacuolización de la célula muscular lisa.

Se observó una discreta tumefacción endotelial en un 90 % de los animales del grupo experimental, y en algunos casos estuvo presente adhesión leucocitaria, lo cual es un signo de daño intimal (Figura 2). En los animales del grupo control no se evidenció la presencia de tumefacción endotelial en ningún caso.



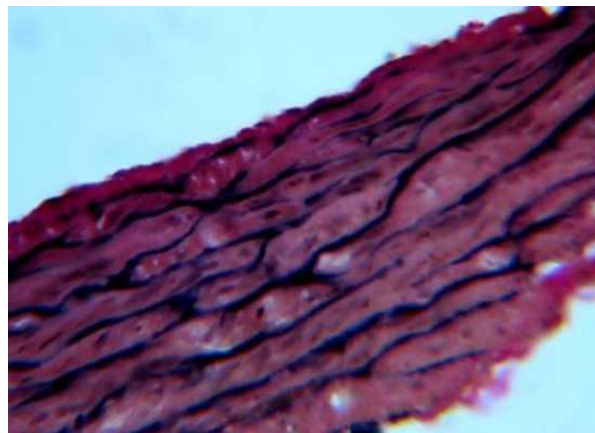
**Figura 2.** Se observa adhesión leucocitaria, lo cual es un signo de daño intimal.

La denudación endotelial solo fue observada en un caso del grupo experimental, confirmándose que no existen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental. La proliferación subendotelial se presentó en cuatro casos (40 %) del grupo experimental, lo que es insuficiente para encontrar diferencias



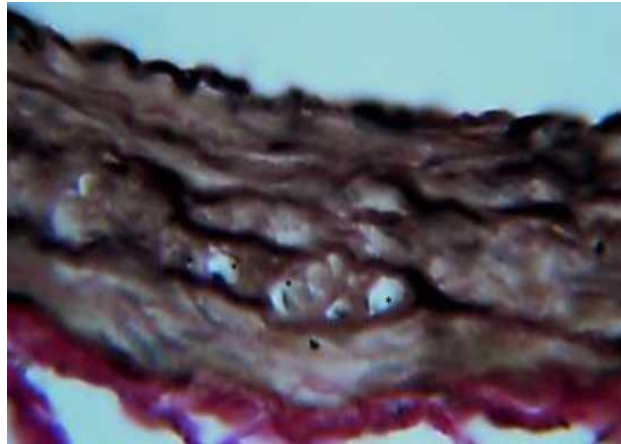
estadísticamente significativas entre los grupos analizados. Solo tres casos pertenecientes al grupo experimental manifestaron fragmentación de la lámina elástica interna.

La orientación que mostraron las fibras elásticas de la media arterial, indica que todos los casos examinados del grupo experimental presentaron desorganización; no ocurrió así en el grupo control donde el 100 % presentó una disposición organizada de las fibras elásticas arteriales (Figura 3).



**Figura 3.** Se observa una disposición organizada de las fibras elásticas arteriales.

Los resultados estadísticos demuestran diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental en cuanto a la presencia de vacuolización de la célula muscular lisa de la pared del vaso. Esta variable se observó en los 10 casos (100 %) del grupo que recibió la dieta hiperglucídica (Figura 4).



**Figura 4.** Se observa la presencia de vacuolización de la célula muscular lisa de la pared del vaso.

Los estadísticos descriptivos de las variables morfométricas estudiadas en la pared arterial de la aorta abdominal de las ratas Wistar del grupo control y del grupo experimental, se reflejan en la Tabla 2. Al comparar ambos grupos se constató que existen diferencias significativas solo en las variables morfométricas: grosor de la túnica media y cociente media/lumen. Las medias determinadas para ambas variables mostraron valores superiores en el grupo experimental con respecto al grupo control.

**Tabla 2.** Estadísticos descriptivos de las variables morfométricas en la pared arterial de la aorta abdominal de los grupos control y experimental. Los valores se expresan como la Media  $\pm$  DE.

Variables morfométricas	Experimental	Control	p
GTM ( $\mu\text{m}$ )	92,02 $\pm$ 20,70	73,09 $\pm$ 5,44	0,019
AT ( $\text{mm}^2$ )	0,54 $\pm$ 0,15	0,54 $\pm$ 0,15	0,394
AL ( $\text{mm}^2$ )	0,29 $\pm$ 0,10	0,34 $\pm$ 0,12	0,989
AM( $\text{mm}^2$ )	0,25 $\pm$ 0,07	0,20 $\pm$ 0,03	0,113
Cociente M/L	0,97 $\pm$ 0,31	0,63 $\pm$ 0,11	0,008

Leyenda: GTM: grosor de la túnica media, AT: área total del vaso, AL: área de la luz del vaso, AM: área de la túnica media vascular, cociente M/L: cociente media/lumen, p: probabilidad estadística para un 95 % de confianza.

## DISCUSIÓN

El edema celular es la primera manifestación morfológica de casi todas las formas de daño celular. El aspecto tumefacto se revela debido a la aparición de vacuolas claras en el citoplasma, correspondientes a fragmentos de retículo endoplásmico distendidos y escindidos. Las causas relacionadas con este tipo de daño van desde la privación de oxígeno, la agresión por agentes físicos y químicos hasta desequilibrios nutricionales.<sup>(18)</sup>

El endotelio, debido a su localización estratégica, constituye un blanco para los estímulos provenientes del medio. La ingestión elevada y sostenida en el tiempo de dietas ricas en azúcares promueve la aparición de desórdenes metabólicos como la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, los cuales son factores de riesgo que actúan sobre el endotelio vascular. En condiciones de hiperglucemia ocurre un incremento de los productos finales de la glucosilación (AGEs), los cuales, al reaccionar con el oxígeno, conducen a la formación de radicales libres. Esta situación desencadena el estrés oxidativo, que a su vez conduce al daño tisular endotelial a través de sus acciones proinflamatorias y a la disfunción endotelial. Como consecuencia se producen alteraciones estructurales en el endotelio que incluso comprometen la supervivencia celular, al involucrar procesos celulares apoptóticos y necróticos en su sistema.<sup>(19,20,21)</sup>

La denudación endotelial consistente en la pérdida de células endoteliales focalizadas o en zonas extensas de la superficie intimal (esto solo se observó en uno de los animales del grupo experimental). Dicho resultado coincide con el obtenido por Buitrago L y colaboradores, aunque las especies de animales y el estímulo agresor fueran diferentes.<sup>(22)</sup> Por otra parte, Batista AH y colaboradores describieron zonas extensas de denudación endotelial en la íntima de conejos tratados con dieta hipercolesterolémica, los cuales también habían desarrollado lesiones ateroscleróticas.<sup>(13)</sup> Hoy se conoce que en el ser humano las lesiones ateroscleróticas en sus diferentes estadios de progresión no están acompañadas, necesariamente, por la denudación endotelial.<sup>(18)</sup>



La presencia de proliferación subendotelial se apreció de manera discreta, como mínimos engrosamientos a ese nivel de la íntima, en pequeñas áreas de aortas de ratas sometidas a la dieta hiperglucídica. En la revisión de trabajos publicados de estudios en animales de experimentación, se observó que la proliferación subendotelial marcada estaba presente en las arterias de los animales, que bajo diferentes estímulos, tenían un desarrollo ya establecido de la lesión aterosclerótica.<sup>(23, 24)</sup>

Las enfermedades vasculares, con un progreso que conlleva a la oclusión de la luz por remodelación o adaptación celular (hipertrofia e hiperplasia) de los componentes de la pared, se relacionan con la perturbación en la organización de las fibras elásticas en estos vasos.<sup>(25,26)</sup>

Los trastornos metabólicos relacionados con la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante, están asociados a la generación del estrés oxidativo y a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por el depósito de productos de glucosilación avanzados (AGEs). Estos elementos favorecen mecanismos de cambio en el tropismo de las células musculares lisas vasculares que determinan un aumento en su proliferación, migración y actividad sintética. También se modifica el contenido de la matriz extracelular subyacente, incrementándose el colágeno sobre la elastina. Esta situación influye en el remodelado de la pared e intervienen en el desarrollo de la injuria vascular.<sup>(27,28)</sup>

En el presente estudio la vacuolización de la célula muscular lisa vascular se observó en todos los casos del grupo experimental. Sin embargo, no se puede determinar si la naturaleza de estas vacuolas es hidrópica, glucogénica o lipídica, pues no se realizaron técnicas especiales contempladas en estudios posteriores.

El análisis de las variables morfométricas reveló diferencias significativas en el grosor de la túnica media y el cociente media/lumen. Norouzi L y colaboradores estudiaron la influencia del etanol sobre la pared arterial de ratas Wistar machos y constataron morfométricamente variaciones en el grosor de la pared arterial que se relacionaban con modificaciones en las fibras elásticas de la media y las células musculares lisas vasculares.<sup>(29)</sup> En estos casos, los autores demostraron la existencia de remodelado



en la pared media de las aortas de los animales estudiados, basándose en las observaciones histológicas y los datos morfométricos registrados.

Los cambios celulares que se producen en las estructuras vasculares dependen, en gran medida, de los factores dependientes del estímulo agresor, del tiempo de exposición a este, y de la capacidad de respuesta tisular para enfrentar la agresión. Los procesos adaptativos iniciales demostrados en esta investigación constituyen un requisito para el desarrollo y progreso de las lesiones celulares aterogénicas irreversibles en la pared arterial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreto-Quintana H, Ferrer-Arocha M, Fernández-Britto-Rodríguez J, Sierra-Ariza I. Señales aterogénicas tempranas en niños entre 3 y 5 años de un círculo infantil de La Habana. Rev Fac Med [internet]. 2014 [citado 3 feb. 2020];62(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-00112014000200003&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-00112014000200003&script=sci_abstract&tlng=es)
2. Borrero S, Céspedes M, Peña S, Niurelkis S, Olivero B. Mecanismos moleculares implicados en las enfermedades cardiovasculares aterotrombóticas. Rev Cubana Med Gen Integr [internet]. 2012 [citado 3 feb. 2020];28(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252012000300008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000300008)
3. Cruz G, Lavín P, Martínez M, Capote G, Paz G. Factores de riesgo de aterosclerosis en un grupo de estudiantes de segundo año de medicina. Rev Cubana Med Gen Integr [internet]. 2012 [citado 3 feb. 2020];28(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-21252012000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252012000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
4. Badimon L. Fisiopatología de la pared arterial y papel del colesterol en el origen y progresión de la placa de ateroma. Clín Investig Arterioscl [internet]. 2017 [citado 3 feb. 2020];29(Supl.1):[aprox. 4 p.]. Disponible en:



<https://medes.com/publication/127297>

5. Bryce-Moncloa A. Endotelio y riesgo cardiovascular. Rev Soc Perú Med Interna [internet]. 2014 [citado 3 feb. 2020];27(1):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/164>
6. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8.a ed. España: Elsevier; 2012.
7. Alfonso L. Relación de la aterosclerosis de aorta y coronarias con la densidad mineral ósea lumbar y femoral: estudio en fallecidos. An Acad Cienc Cuba [internet]. 2014 [citado 3 feb. 2020];4(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/185>
8. Madonna R, De Caterina R. Aterogénesis y diabetes: resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Rev Esp Cardiol [internet]. 2012 [citado 3 feb. 2020];65(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3909361>
9. Hernández-Puentes Y. Aterosclerosis y sistema aterométrico. Rev Cubana Med Mil [internet]. 2016 [citado 3 feb. 2020];45(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572016000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572016000200007)
10. Santos-Gallego C, Badimon J, Ibáñez B. Modelos experimentales de aterosclerosis. Rev Esp Cardiol [internet]. 2013 [citado 3 feb. 2020];13(5):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1131358713700876>
11. Collado A, Pérez-Alós L, Escudero P, Piqueras L, Blanes J, Sanz M. El ratón deficiente en apolipoproteína E, un modelo traslacional para el estudio de la aterosclerosis. Angiol [internet]. 2015 [citado 3 feb. 2020];67(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-el-raton-deficiente-apolipoproteina-e-S0003317015000140>
12. Fernández L, Sastre C, Egido J, Martín V, Blanco C. La atorvastatina inhibe la progresión de la lesión aterosclerótica inducida por el factor inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral en ratones deficientes en apolipoproteína E. Clín Invest Arterioscl [internet]. 2015 [citado 3 feb. 2020];27(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916814000692>

13. Batista A, Álvarez I, Vilaú L, Gallestey J. Características morfométricas de la aorta de conejos sometidos a ingestión de etanol y dieta hipercolesterolémica desde la adolescencia. Rev Cubana Invest Biomed [internet]. 2007 [citado 3 feb. 2020];26(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002007000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000300003)

14. Navarro M, Arbonés J, Acín S, Carnicer R, Sarría A, Surra J, et al. Animales de experimentación utilizados como modelos en la investigación de la arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscl [internet]. 2005 [citado 3 feb. 2020];17(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-animales-experimentacion-utilizados-como-modelos-13074009>

15. Bancroft J, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 6.a ed. Livingston: Elsevier; 2008.

16. Komolafe O, Ofusori D, Adewole O, Ayoka A, Bejide R. Estudio Histológico e Histoquímico de la Aorta y el Tronco Pulmonar en Ratas Wistar Diabéticas Inducidas por STZ y Tratadas con Momordica charantia. Int J Morphol [internet]. 2013 [citado 3 feb. 2020];31(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022013000200060](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022013000200060)

17. Sanchez-Polo M, Castells M, Garcia-Perez B, Martin A, Adanez G, Ayala I. Effect of diet/atorvastatin on atherosclerotic lesions associated to nonalcoholic fatty liver disease in chickens. Histol Histopathol [internet]. 2015 [citado 3 feb. 2020];30(12):[aprox. 11 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104139/>

18. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Compendio de Robbins y Cotran. 8.a ed. España: Elsevier; 2012.

19. Portilla E, Muñoz W, Sierra C. Mecanismos celulares y moleculares de la aterotrombosis. Rev Colomb Cardiol [internet]. 2014 [citado 3 feb. 2020];21(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332014000100009](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332014000100009)



20. Cruz J, Licea M, Hernández P, Yanes M, Salvato A. Disfunción endotelial y diabetes mellitus. Rev Cubana Endocrinol [internet]. 2012 [citado 3 feb. 2020];23(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532012000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200007)

21. Castillo-Martínez L, Ortiz-Suárez G, Montañez-Orozco Á, Orea-Tejeda A, Keirns-Davis C, Dávila-Radilla F, et al. Endothelial dysfunction assessed by photoplethysmography in patients with diabetes mellitus type 2. Med Int Mex [internet]. 2016 [citado 3 feb. 2020];32(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=65886>

22. Buitrago L, Delgadillo A, Guzmán N, Fernández N, Mejía I, González M, et al. Disfunción endotelial inducida por hipercolesterolemia: estudio in vitro en un modelo animal. Rev Med [internet]. 2005 [citado 3 feb. 2020];13(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91001304>

23. Aguilera A, Otero-Losada M, Cao G, Serafini E, Muller A, Azzato F, et al. Hallazgos bioquímicos y ateroscleróticos en una colonia de ratones deficientes en apolipoproteína E. Un modelo posible. Rev Fed Arg Cardiol [internet]. 2014 [citado 3 feb. 2020];43(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/7902>

24. Lértora W, Villordo G, Mussart N, Catuogno M, Sánchez-Negrette M. Desarrollo inicial de aterosclerosis en aorta de conejos sometidos a dietas con exceso de colesterol. Rev Vet [internet]. 2014 [citado 3 feb. 2020];25(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://revistas.unne.edu.ar/index.php/vet/article/view/500>

25. Brooke B, Bayes-Genis A, Li D. New insights into elastin and vascular disease. Trends Cardiovasc Med [internet]. 2003 [citado 3 feb. 2020];13(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12837579/>

26. Rodríguez-Nuñez I. Biology of Vascular Development: Mechanisms in Physiological Conditions and Shear Stress. J Morphol [internet]. 2015 [citado 3 feb. 2020];33(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-772320>





27. Madonna R, Caterina RD. Atherogenesis and Diabetes: Focus on Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. Rev Esp Cardiol [internet]. 2012 [citado 3 feb. 2020];65(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357362/>

28. Lula L, Griendling H, Griendling K. Músculo liso vascular. En: Medicina Vascular Complementos de Branwald Tratado de Cardiología. España: Elsevier; 2014.

29. Norouzi L, Shirpoor A, Ansari M-H, Ilkhanizadeh B. Vitamin E attenuates alcohol-induced aortic wall damage in rats. Art Res [internet]. 2015 [citado 3 feb. 2020];10(3):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.atlantispress.com/journals/artres/125925203>

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Contribución de los autores

**Conceptualización:** Angie Machado-Martínez, Vivian Amalia Herrera-Moya.

**Investigación:** Angie Machado-Martínez, Vivian Amalia Herrera-Moya, Yisel González Madariaga.

**Metodología:** Yisel González Madariaga, María Luisa García-Gómez.

**Redacción – borrador original:** Angie Machado-Martínez, Vivian Amalia Herrera-Moya.

**Redacción – revisión y edición final:** Angie Machado-Martínez, Vivian Amalia Herrera-Moya, María Luisa García-Gómez.

