

ARTÍCULO ORIGINAL

Alteraciones morfométricas cardíacas en ratas con síndrome metabólico

Belkis Yanes Milián^{1*} , Raúl López Pérez¹ , Iván Triana de la Paz¹ , Neisy Pérez Ramos¹ , Elena María Menéndez Hernández¹ , Omar Milián Ramírez¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Belkis Yanes Milián. bymilian@infomed.sld.cu

Recibido: 12/05/2020 - Aprobado: 29/09/2020

RESUMEN

Introducción: el síndrome metabólico se caracteriza por alteraciones histológicas y funcionales del corazón y el empleo de métodos morfométricos constituye un instrumento imprescindible en la evaluación de la morfología celular cardíaca.

Objetivo: describir las diferencias histomorfométricas del músculo cardíaco de un modelo de ratas sanas y otro grupo sometido a un estado de síndrome metabólico.

Métodos: se realizó un estudio investigativo de desarrollo, correlacional y transversal que utilizó un sistema de métodos morfométricos en el período comprendido desde octubre de 2015 hasta septiembre de 2019. Se analizaron láminas histológicas de corazón correspondientes a 16 ratas Sprague-Dawley machos, distribuidas de forma aleatoria en dos grupos experimentales, con tres tomas de imágenes a cada muestra de corazón procesada. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva para la caracterización de la muestra por las diferentes variables estudiadas, y se aplicó la prueba paramétrica ANOVA de un factor para análisis de varianza para las comparaciones de los grupos.

Resultados: existió variabilidad en los parámetros morfométricos estudiados y el grupo enfermo ofrece los mayores valores de área celular y el área nuclear. Estos hallazgos resultan consistentes con la evolución natural de la hipertrofia ventricular izquierda en el curso del síndrome metabólico.

Conclusiones: el área de la fibra muscular y el área nuclear resultaron mayores en el grupo inducido tratado.

Palabras clave: síndrome metabólico; morfometría; biomodelos; cardiomegalia

ABSTRACT

Introduction: metabolic syndrome is characterized by histological and functional alterations of the heart and the use of morphometric methods is an essential tool in the evaluation of cardiac cellular morphology.

Objective: to describe the histomorphometric differences in the cardiac muscle of a model of healthy rats and another group subjected to a state of metabolic syndrome.

Methods: a developmental, correlational, cross-sectional research study using a system of morphometric methods was conducted in the period from October 2015 to September 2019. Histological heart slices corresponding to 16 male Sprague-Dawley rats, randomly distributed in two experimental groups, were analyzed, with three images taken from each processed heart sample. Descriptive statistical techniques were used to characterize the sample by the different variables studied, and the one-factor ANOVA parametric test for analysis of variance was applied for group comparisons.

Results: there was variability in the morphometric parameters studied and the diseased group offered the highest values of cellular area and nuclear area. These findings are consistent with the natural evolution of left ventricular hypertrophy in the course of metabolic syndrome.

Conclusions: muscle fiber area and nuclear area were higher in the induced treated group.

Key words: metabolic syndrome; morphometry; biomodels; cardiomegaly

INTRODUCCIÓN

En el transcurso del pasado siglo, como consecuencia del progreso científico alcanzado en la prevención de las enfermedades infecciosas, se produjo una transición epidemiológica hacia las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Es en este contexto que se desarrollan las grandes epidemias del siglo XXI: obesidad, diabetes e hipertensión, como resultado del aumento en la prevalencia de estilos de vida sedentarios.^(1,2,3)

El síndrome metabólico (SM) se ha convertido en uno de los principales problemas de salud del presente siglo; se ubica en la encrucijada que existe entre la Genética, el medio ambiente, la herencia cultural, la inactividad física y la alimentación excesiva e inadecuada, todo lo que ha conducido a la sociedad hacia la obesidad. Además, el SM no se considera una enfermedad específica, sino que agrupa una serie de anomalías metabólicas, bioquímicas y fisiológicas que implican una mayor disposición para desarrollar un variado grupo de enfermedades crónicas, todas las que pueden ser causa de mortalidad.^(4,5,6)

Este síndrome fue inicialmente descrito por Reaven GM en el año 1988. Comprende obesidad, hipertensión, tolerancia alterada a la glucosa o diabetes, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y dislipidemia (caracterizada por aumento de los triglicéridos y baja concentración de lipoproteínas de alta densidad o HDL).⁽⁷⁾ Produce alteraciones a nivel sistémico y aumenta la incidencia de complicaciones del aparato cardiovascular y la prevalencia de diabetes tipo 2. Asimismo, guarda relación con enfermedades como el hígado graso no alcohólico, la disfunción renal, la demencia, los cambios funcionales respiratorios, los ovarios poliquísticos y los diversos tipos de cáncer: mama, páncreas, vejiga y próstata.^(5,8,9,10)

La prevalencia del SM ha aumentado drásticamente en los últimos años debido al incremento de la obesidad y a los cambios en los hábitos dietéticos de la población, se estima que actualmente lo padece el 25% de la población adulta a nivel mundial.^(3,8,9,10) En el año 2012 la Organización Mundial de la Salud preveía que las defunciones por enfermedad cardiovascular, íntimamente ligadas al SM, se incrementarían de 17 a 25 millones hacia el año 2030.⁽¹¹⁾ En Cuba se calcula

que la frecuencia del SM es del 39% en la población general y del 69,5% en sujetos obesos.⁽¹²⁾

Dentro de las ECNT que forman parte del SM las enfermedades cardiovasculares ocupan un lugar preponderante, constituyeron el 29,82% de las muertes a nivel mundial.⁽¹³⁾ En Cuba el panorama no resulta diferente y la mortalidad por ECNT abarca el 76% de todas las muertes;⁽¹⁴⁾ las enfermedades del corazón ocupan el primer lugar, con una tasa de 241,6 por 100 000 habitantes y, específicamente en la Provincia de Villa Clara, de 247,3 por 100 000 de habitantes, según el Anuario Estadístico de Salud de 2017.⁽¹⁵⁾

El SM se caracteriza por alteraciones histológicas y funcionales del corazón que incrementan, de forma independiente y significativa, el riesgo cardiovascular y causa hiperplasia e hipertrofia de las fibras musculares cardíacas.^(16,17) La hipertrofia ventricular izquierda puede ser encontrada en el 40% de los pacientes hipertensos, en el 45% de los hipertensos obesos, en el 56% de los hipertensos diabéticos y en el 51% de los individuos hipertensos con diagnóstico de SM.⁽¹⁸⁾ La hipertrofia del miocardio puede desarrollarse por diferentes mecanismos fisiopatogénicos como la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, el incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la hiperactividad del sistema nervioso simpático, el aumento de las cargas hemodinámicas, la hiperleptinemia y la hipoadiponectinemia. Todos estos factores se presentan asociados a sus respectivas patologías, que pueden influir de forma aislada y aumentar su potencial patogénico cuando se suman como factores de riesgo para el SM.^(16,17,18,19,20)

La investigación científica en el campo del SM requiere inevitablemente de estudios en modelos animales que permitan el análisis de los procesos fisiopatológicos asociados al mismo, a sus características histológicas y a la evaluación nuevas terapias. Para estos fines la utilización de roedores resulta ideal porque su similitud biológica con el ser humano, unido al conocimiento actual sobre las características genéticas, moleculares y enzimáticas de esta especie, facilitan la comprensión del proceso salud-enfermedad, así como la respuesta a potenciales tratamientos.⁽²¹⁾

La morfometría es un método ampliamente utilizado, que emplea el análisis estadístico univariado de datos lineales de estructuras macro y microscópicas;⁽²²⁾ constituye un instrumento imprescindible en la evaluación de la morfología celular y, en el caso particular del estudio del corazón, posibilita la evaluación de importantes parámetros morfométricos como el diámetro y el área (tanto celular como nuclear), la longitud de los miocitos cardíacos y el grosor de las paredes del corazón.^(16,22,23,24,25) Además, en la actualidad, existen programas de computación que, apoyados en el procesamiento digital de imágenes, son capaces de determinar parámetros morfométricos cuantitativos que pueden ser usados como complemento del diagnóstico cualitativo básico para una mejor comprensión de los procesos patológicos.^(17,19,23)

El creciente interés en el estudio del SM se encuentra plenamente justificado por la disminución de la esperanza y la calidad de vida que implica, así como su asociación a mortalidad por enfermedades cardiovasculares y otras patologías crónicas. Por otra parte, se debe tener en cuenta el alto costo que representa

para el sistema de salud de cualquier nación el manejo de una enfermedad con unas elevadas morbilidad y mortalidad que es fundamentalmente prevenible.^(5,9) Debido a la importancia del desarrollo del programa de ECNT en Cuba y teniendo en cuenta las estadísticas anteriormente expuestas y el escaso conocimiento sobre los indicadores morfométricos del SM en el músculo cardíaco y su importancia para establecer parámetros cuantitativos que apoyen el diagnóstico y el pronóstico de esta enfermedad, surge la motivación necesaria para determinar las diferencias histomorfométricas que existen entre el músculo cardíaco de un grupo de ratas sanas y otro sometido a un estado de síndrome metabólico.

MÉTODOS

El presente trabajo responde a un proyecto de investigación en las Ciencias Básicas Biomédicas que fue realizado en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara en el período comprendido desde octubre de 2015 hasta septiembre de 2019. Se realizó un estudio investigativo de desarrollo, correlacional y transversal, con enfoque cuantitativo, que utilizó un sistema de métodos morfométricos.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos, con peso corporal de 180 a 200g, provenientes del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio, sometidas a condiciones de alimentación convencional y agua *ad libitum*, así como a ciclos de luz/oscuridad de 12/12, temperatura ambiente de 25°C y humedad controlada de 50 a 70%.

La muestra quedó constituida por 16 ratas machos. Se crearon de forma aleatoria dos grupos experimentales: de control y de inducción, conformados por ocho animales cada uno.

Técnicas y procedimientos

En la semana 12 se aplicó la eutanasia y se obtuvieron las muestras de órganos y tejidos. Se utilizó la metodología adecuada para la conservación de las muestras y su posterior procesamiento.

La obtención de los animales hiperlipémicos se logró mediante la aplicación de una solución de sacarosa al 35% como agua de bebida durante cuatro meses, que se mantuvo hasta finalizar el estudio.

El estudio morfométrico del corazón se realizó a partir de las muestras de corazón procesadas por la técnica clásica de inclusión en parafina que permitió obtener incisiones seriadas que se colocaron en láminas histológicas y se colorearon con hematoxilina y eosina bajo control de pH.

Se realizó la separación, la clasificación y el ordenamiento de las láminas histológicas para el examen morfométrico de la muestra. Se llevó a cabo la captación de imágenes mediante una cámara digital Olympus G11 semiprofesional, acoplada a un microscopio binocular Olympus BH-2 CCD Scion (lente objetivo 4x y 40x y lente ocular 10x). Las mediciones se determinaron mediante el programa de análisis y el procesamiento de imágenes de dominio público, ImageJ[®], versión 1.44p (*National Institutes of Health, USA*). Los análisis se llevaron a cabo sobre las fotografías al 100% de su tamaño, excepto para la

pared ventricular que se realizó al 25%. Una escala de 10 μ m (434 píxeles) se utilizó para realizar las medidas. Todas las imágenes procesadas se respaldaron con sus trazos y anotaciones para consultas posteriores. La opción de cálculo fue el área. Se procesaron las fibras cardíacas en corte transversal que tenían los contornos y con núcleo presente. A cada muestra se le realizaron tres tomas de imágenes para su estudio.

Los datos se guardaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016, especialmente diseñada para este fin, que posteriormente fue importada al paquete de programas estadísticos SPSS (*System Package for the Social Sciences*) versión 20.0 sobre Windows, para el procesamiento estadístico de la información. Todos los datos fueron resguardados en medios externos de almacenamiento.

Variables

Las variables se correspondieron con los parámetros histológicos analizados: área de la fibra y área del núcleo. Las variables se operacionalizaron de la siguiente manera:

- Área de la fibra: se marca con cuidado el contorno celular hasta rodearlo completamente, es una imagen plana bidimensional. La computadora brinda su valor de forma automática en micrómetros cuadrados. Clasificación: cuantitativa continua.
- Área del núcleo: se marca con cuidado el contorno del núcleo celular hasta rodearlo completamente, es una imagen plana bidimensional. La computadora brinda su valor de forma automática en micrómetros cuadrados. Clasificación: cuantitativa continua.

Métodos de análisis y procesamiento de la información

Se emplearon técnicas de estadística descriptiva para la caracterización de la muestra por las diferentes variables estudiadas, así como se empleó la inferencia estadística para la obtención de los intervalos de confianza y los contrastes entre variables en función de los objetivos planteados, lo que permitió obtener el comportamiento puntual y poblacional de la media, la mediana y la desviación estándar. En el estudio se aplicó la prueba paramétrica ANOVA de un factor para análisis de varianza para las comparaciones de los grupos con un nivel de significación de 0,05.

1. Caracterización estadística mediante los estadígrafos descriptivos: media aritmética, mediana, mínimo, máximo, desviación estándar.
2. Las pruebas estadísticas paramétricas incluyen: ANOVA de un factor para análisis de varianza.

Se considerarán los siguientes valores de significación estadística:

- Si p es menor que 0,05 existen diferencias significativas
- Si p es mayor e igual a 0,05 no existen diferencias significativas.

Consideraciones éticas

Se cumplieron los principios éticos de la experimentación animal, así como las normas de Bioseguridad y Bioética establecidas. La investigación fue respaldada

por los avales del Comité de Ética de la Investigación y de la Comisión Científica de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

RESULTADOS

En la presente investigación se estudiaron dos grupos de animales: un grupo control (sano) y un grupo con síndrome metabólico inducido (enfermo), cada uno compuesto por ocho animales, para un total de 16, que proporcionaron dos parámetros morfométricos: área de la fibra muscular y área del núcleo.

La Tabla 1 refleja los resultados descriptivos para el área de la fibra muscular. Se destaca que sus valores medios y mínimos crecen desde el grupo control al inducido.

Tabla 1. Descriptivos para el área de la fibra

		Área de fibra				
		Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación típica
Grupos	Control	242,262	212,350	173,791	360,036	63,662
	Inducido	283,209	282,695	234,504	324,072	30,032

Al analizar los resultados con la prueba paramétrica ANOVA de un factor para análisis de varianza el valor de significación asociado (0,014) resulta menor de 0,05, lo que indica una diferencia significativa para esta variable en los grupos (Tabla 2).

Tabla 2. Prueba ANOVA para el área de la fibra

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	11597,794	2	5798,897	2,414	,014
Intra-grupos	50455,554	21	2402,645		
Total	62053,347	23			

Al analizar la variable área del núcleo se aprecia que la media crece desde el grupo control al inducido (Tabla 3).

Tabla 3. Descriptivos para el área del núcleo

		Área del núcleo				
		Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación típica
Grupos	Control	13,260	11,132	9,488	19,239	3,778
	Inducido	15,061	14,906	12,044	18,616	1,798

En este caso el valor asintótico correspondiente a la prueba ANOVA de una vía (0,003) indica una diferencia significativa para la media en los grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Prueba ANOVA para área del núcleo

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	186,808	2	93,404	7,608	,003
Intra-grupos	257,813	21	12,277		
Total	444,621	23			

DISCUSIÓN

El presente trabajo se propuso la caracterización morfométrica de la fibra muscular cardíaca de trabajo en el contexto de las alteraciones histomorfométricas inducidas por el SM, en este sentido se constataron similitudes con los resultados informados en la literatura consultada.^(16,18,19,20,24,26)

El comportamiento de la variable área de la fibra manifestó variaciones estadísticamente significativas, se observó el incremento de sus valores desde el grupo control al inducido. Estos hallazgos son consistentes con la hipertrofia de la fibra muscular cardíaca resultante de las alteraciones propias del SM. Comparables resultados se aprecian en varios trabajos revisados que describen la asociación entre la hipertrofia ventricular y la hipertrofia de los cardiomiocitos, lo que se considera la causa básica del remodelado cardíaco en las enfermedades relacionadas con este síndrome.^(16,17,20,23,27,28) En este sentido las investigaciones realizadas en humanos indican que la hipertrofia de los cardiomiocitos producida por sobrecarga cardíaca pudiera ser reversible con el manejo adecuado;^(29,30) sin embargo, en muchos casos el daño puede hacerse irreversible y puede destruir finalmente las fibras y reemplazarlas por una cicatriz fibrosa.^(24,29)

La variable morfométrica área del núcleo mostró crecimiento de sus valores desde el grupo control al inducido tratado, con diferencias altamente significativas entre los grupos, lo que indica una hipertrofia nuclear que alcanza su mayor expresión en el grupo enfermo. Este hallazgo no resulta sorprendente si se tiene en cuenta el papel rector del núcleo en el metabolismo celular, específicamente en la síntesis de los componentes citoplasmáticos que demandaría una célula hipertrófica. La persistencia de la presión arterial elevada induciría un incremento de la síntesis de proteínas por la fibra miocárdica destinadas a lograr una contracción efectiva en su lucha contra la sobrecarga, así como también la síntesis de las proteínas destinadas a la formación de la matriz extracelular, en el proceso estructural adaptativo de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el SM. Similares resultados pueden encontrarse en varios estudios realizados que informan asociación entre la hipertrofia de la fibra muscular cardíaca y la hipertrofia nuclear, e incluso la presencia de células con varios núcleos.^(20,23,24,26,27,28,29,30)

El desarrollo de la HVI en el SM conlleva a la pérdida progresiva de los cardiomiocitos, los que son reemplazados por tejido conectivo fibroso. El progreso de este cuadro a la cronicidad mantiene la sobrecarga de los miocitos remanentes hasta que el daño se hace irreversible, se debilita la pared ventricular con disminución de su grosor y se producen la dilatación cardíaca, el fallo cardíaco y, finalmente, la muerte.

CONCLUSIONES

La fibra cardíaca de trabajo es sensible a las afectaciones provocadas por las diferentes enfermedades que forman el síndrome metabólico de forma independiente y asociadas (o ambas), lo que provoca un remodelado cardíaco y

que se instale la hipertrofia cardíaca, con la siguiente pérdida de miocitos, hasta llegar a la fibrosis cardíaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilera Eugia R, Vergara Miranda C, Quezada Donoso R, Sepúlveda Silva M, Coccio N, Cortés P, et al. Ejercicio intervalado de alta intensidad como terapia para disminuir los factores de riesgo cardiovascular en personas con síndrome metabólico. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 Dic [citado 21/02/2019];32(6):2460-2471. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015001200014. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.9776>
2. Ruano Nieto CI, Melo Pérez JD, Mogrovejo Freire L, De Paula Morales KR, Espinoza Romero CV. Prevalencia de síndrome metabólico y factores de riesgo asociados en jóvenes universitarios ecuatorianos. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [citado 21/02/2019];31(4):1574-1581. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v31n4/16originalsindromemetabolico03.pdf>
3. Lopez Sigüero JP. Riesgos metabólicos del consumo excesivo de bebidas con azúcares refinados. *Nutr Hosp* [Internet]. 2016 [citado 21/02/2019];33(2):199-200. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000200001
4. McStea M, McGeechan K, Kamaruzzaman SB, Rajasuriar R, Tan MP. Defining metabolic syndrome and factors associated with metabolic syndrome in a poly-pharmaceutical population. *Postgrad Med* [Internet]. 2016 Nov [citado 21/02/2019];128(8):797-804. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558757/>. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1229103>
5. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2014 [citado 21/02/2019];2014:943162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3966331/>. <https://dx.doi.org/10.1155/2014/943162>
6. González Rodríguez R, Cardentey García J. Hábitos de vida saludables en el síndrome metabólico. *Rev Ciencias Méd Hab* [Internet]. 2016 [citado 21/02/2019];22(1):102-106. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/931/134>
7. Reaven, GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes J* [Internet]. 1988 [citado 21/02/2019];37(12):1595-1607. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/37/12/1595>
8. Lam DW, Le Roith D. Metabolic Syndrome. [actualizado 11/02/2019]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; c2000 [citado 21/02/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936>
9. Fernández Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. *Rev CENIC Cienc Biol* [Internet]. 2016 [citado 25/02/2019];47(2):106-119. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1812/181245821006.pdf>
10. Castillo JL, Cuevas MJ, Almar M, Romero EY. Síndrome metabólico, un problema de salud pública con diferentes definiciones y criterios. *Rev Med UV* [Internet]. 2017 [citado 25/02/2019];17(2):7-24. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2017/muv172b.pdf>
11. Rincón Mancheño I. Prevalencia del síndrome metabólico en población española adulta que asiste a consulta dietética [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de

- Madrid; 2018 [citado 25/02/2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49256/1/T40224.pdf>
12. Bustillo E, Pérez Y, Brito A, González A, Montero D, Santos M, et al. Síndrome metabólico un problema de salud no diagnosticado. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2011 [citado 25/02/2019];22(3):167-181. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-29532011000300001&script=sci_arttext&lng=en
 13. Perera Milian LS, Aguilar Hernández I, Domínguez Morales R, Oliva Pino M. Comportamiento de las enfermedades cardiovasculares en pacientes atendidos en un área intensiva municipal. Medimay [Internet]. 2018 [citado 25/02/2019]; 25(1):5-14. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1188>
 14. Pereira Rodríguez JE, Melo Ascanio J, Caballero Chavarro M, Rincón Gonzales G, Jaimes Martin T, Niño Serrato R. Síndrome metabólico. Apuntes de Interés. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2016 [citado 25/03/2019];22(2):108-116. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cubcar/cubcar-2016/cubcar162i.pdf>
 15. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2017 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 09/01/2019]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%20c3%b1ol-2017-ed-2018.pdf>
 16. Moreno MU, Eiros R, Gavira JJ, Gallego C, González A, Ravassa S, et al. The hypertensive myocardium: from microscopic lesions to clinical complications and outcomes. Med Clin North Am [Internet]. 2017 Jan [citado 25/03/2019];101(1):43-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884234/>.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.002>
 17. Iliev AA, Kotov GN, Dimitrova IN, Landzhov BV. Hypertension-induced changes in the rat myocardium during the development of cardiac hypertrophy – a comparison between the left and the right ventricle. Acta Histochemica [Internet]. 2017 Jan [citado 25/03/2019];121(1):16-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30336951/>.
<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.10.004>
 18. Piskorz D. El corazón en el Síndrome Metabólico. 7mo Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular [Internet]. Buenos Aires: FEPREVA; 2012-2013 [citado 25/03/2019]. Disponible en: http://www.fepreva.org/curso/7_curso/material/ut19.pdf
 19. Cañón Montañez W, Santos ABS, Foppa M. Strain longitudinal global: un parámetro útil para evaluar disfunción ventricular izquierda subclínica en el síndrome metabólico Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2016 [citado 25/03/2019];23(2):112-119. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82685277.pdf>.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.008>
 20. Savova K, Yordanova P, Dimitrov D, Tsenov S, Trendafilov D, Georgieva B. Light microscopic morphological characteristics and data on the ultrastructure of the cardiomyocytes. Acad Anat Int [Internet]. 2017 Jul-Dic [citado 25/03/2019];3(2):4-8. Disponible en: <https://ajournals.com/index.php/aanat/article/view/95/91>.
<https://doi.org/10.21276/aanat.2017.3.2.2>
 21. González Madariaga Y, Castillo Alfonso O, Llerena Bernal T, Alfonso Perdomo O, de la Barca Barrera M, González Machado Y. Síndrome metabólico en ratas Wistar inducido por dieta rica en sacarosa. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet]. 2015 [citado 10/01/2019];49(3):301-309. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/535/53542622003.pdf>

22. Benítez HA, Püschel TA. Modelando la varianza de la forma: Morfometría Geométrica Aplicaciones en Biología Evolutiva. Int J Morphol [Internet]. 2014 [citado 08/02/2019];32(3):998-1008. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v32n3/art41.pdf>
23. Iliev AA, Kotov GN, Dimitrova IN, Landzhov BV. Evaluation of structural myocardial changes during chronic hypertensive states in rats. J Cardiol Cardiovasc Sciences [Internet]. 2018 [citado 25/03/2019];2(1):1-9. Disponible en: <https://www.cardiologyresearchjournal.com/articles/evaluation-of-structural-myocardial-changes-during-chronic-hypertensive-states-in-rats.html>
24. Castro Barberena A, Martínez Barroso M, Jiménez Estrada G, Martínez Navarro J, Castellanos González M. Cambios morfométricos cardíacos en adultos hipertensos luego de practicar la necropsia. Rev Finlay [Internet]. 2017 [citado 25/01/2019];7(2):107-114. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/542/1582>
25. Leong XF, Ng CY, Jaarin K. Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis. BioMed Res Int [Internet]. 2015 [citado 06/03/2015];2015: ID 528757 [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/528757.pdf>. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/528757>
26. Dadson K, Kovacevic V, Rengasamy P, Ha Eun Kim G, Boo S, Li RK, et al. Cellular, structural and functional cardiac hypertrophy and healing remodelling following pressure overload and unloading. Int J Cardiol [Internet]. 2016 Ago [citado 06/03/2015];216:32-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27140334/>. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.240>
27. Treskatsch S, Shakibaei M, Feldheiser A, Shaqura M, Dehe L, Roepke TK, et al. Ultrastructural changes associated with myocardial apoptosis, in failing rat hearts induced by volume overload. Int J Cardiol [Internet]. 2015 Oct [citado 06/03/2015];197:327-332. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159040/>. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.067>
28. Iliev AA, Kotov GN, Landzhov BV. A comparative morphometric study of the myocardium during the postnatal development in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Folia Morphol [Internet]. 2018 [citado 06/03/2019];77(2):253-265. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/folia_morphologica/article/download/FM.a2017.0094/4457
29. Barcat JA. Respuestas del corazón: hipertrofia y cicatriz fibrosa. Buenos Aires: Editorial medicina; 2018.
30. Soliman EZ, Prineas RJ. Antihypertensive therapies and left ventricular hypertrophy. Curr Hypertens Rep [Internet]. 2017 Sep [citado 06/03/2019];19(10):79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28929454/>. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0777-3>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

BYM: Concibió la idea e intervino en las diferentes etapas de la investigación.

RLP, ITP, NPR, EMNH: Intervinieron en el proyecto, aplicaron las técnicas y procesaron los datos.

OMR: Intervino en el proyecto, participó en la redacción del manuscrito, así como la búsqueda de bibliografía en las principales fuentes de literatura científica.

Todos los autores revisaron la redacción del manuscrito y aprobaron la versión finalmente remitida.