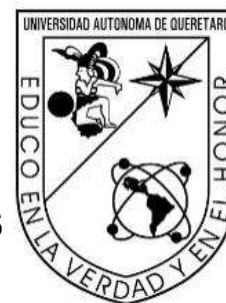




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS



Determinación de la composición química, evaluación del efecto vasodilatador y elucidación del mecanismo de acción del extracto etanólico de las partes aéreas de *Physalis cinerascens* (Dunal) Hitchc.

TESIS

**QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER
EL GRADO DE**

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

PRESENTA:

IBT. Mónica Citlali García García

DIRIGIDA POR:

Dr. César Ibarra Alvarado

QUERÉTARO, QRO. AGOSTO 2024

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS



Determinación de la composición química, evaluación del efecto vasodilatador y elucidación del mecanismo de acción del extracto etanólico de las partes aéreas de *Physalis cinerascens* (Dunal) Hitchc.

TESIS

QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

PRESENTA:

IBT. Mónica Citlali García García

DIRIGIDA POR:

Dr. César Ibarra Alvarado

Dr. César Ibarra Alvarado
Presidente

Dr. Roberto Augusto Ferriz Martínez
Secretario

Dr. Francisco Javier Luna Vázquez
Vocal

Dra. Alejandra Rojas Molina
Suplente

M. en C. Brenda Itzel Xolalpa Vargas
Suplente

Dr. José Santos Cruz
Director de la Facultad de Química

Dr. Manuel Toledano Ayala
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Agosto 2024
México

“La fe y la razón son como las dos alas con las cuales
el espíritu humano se eleva hacia la contemplación de la verdad”

S. Juan Pablo II (FR)

Para mi mamá, por su amor infinito, su apoyo incansable
y por ser un ejemplo de vida, fe y entrega. Te amo.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Química y al Posgrado en Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Querétaro, por la formación académica brindada en mis estudios de maestría.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), por la beca otorgada durante mi maestría para la realización de este proyecto de investigación (CVU 853692).

Al Dr. César Ibarra, por recibirme en su grupo de trabajo, por su dirección y respaldo en el desarrollo mi proyecto, por su interés y preocupación por mi bienestar académico y personal.

A la Dra. Alejandra Rojas, por mostrarme la pasión por la Química Medicinal, por confiar en mí e impulsarme a seguir en el camino de la investigación científica.

Al Dr. Francisco Luna, por su constante apoyo en el desarrollo de mis experimentos. Gracias por el tiempo dedicado a enseñarme y a resolver cada una de mis dudas.

A la M. en C. Brenda Xolalpa, por sentar las bases de este proyecto de investigación. Gracias por la empatía y los consejos compartidos.

Al Dr. Roberto Ferriz, por sus valiosos cuestionamientos y aportaciones para el mejor desarrollo de mi proyecto.

Al Jardín Botánico Regional de Cadereyta, en especial a la Mtra. Beatriz Maruri y a la Mtra. Hailen Ugalde, por su amable y cálido apoyo para la localización, colecta e identificación de mi planta.

A la Dra. Flor González del Laboratorio Especializado en Análisis de Alimentos de la Facultad de Química de la UAQ, por su colaboración en la caracterización fitoquímica del extracto por UPLC-EM.

A cada uno de mis maestros del Posgrado, por compartir apasionadamente sus conocimientos y su amor a la ciencia.

A mis compañeros de generación de maestría y del laboratorio, por los ánimos, las retroalimentaciones y el respaldo.

A todos esos “pequeños héroes”, por entregar su vida para darnos salud a las personas. Gracias a ustedes la ciencia sigue avanzando.

A mi familia y amigos, por su amor, presencia y paciencia. Gracias por impulsarme en todos los proyectos que emprendo.

Gracias a Dios por poner tantos sueños y anhelos en mi corazón, por acompañarme y darme la gracia para cumplirlos.

ÍNDICE GENERAL

Contenido	Página
ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iv
ÍNDICE DE CUADROS.....	v
ACRÓNIMOS.....	
RESUMEN.....	
ABSTRACT.....	
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Panorama mundial de enfermedades más frecuentes	3
2.2 Panorama de las enfermedades más comunes en México	4
2.3 Hipertensión arterial	5
2.3.1 Visión general de la circulación sanguínea	5
2.3.2 Factores derivados del endotelio	7
2.3.2.1 Factores vasodilatadores.....	8
2.3.2.2 Factores vasoconstrictores	10
2.3.3 Etiología de la hipertensión arterial.....	12
2.3.4 Generalidades de la hipertensión arterial.....	13
2.3.5 Tratamiento	14
2.3.5.1 Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.....	16
2.3.5.2 Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.....	17
2.3.5.3 Bloqueadores de los canales de calcio.....	17
2.3.5.4 Diuréticos.....	18
2.3.5.5 Bloqueadores beta.....	21
2.3.5.6 Bloqueadores alfa 1	22
2.4 Tratamientos alternativos de origen natural	22
2.4.1 Productos naturales con efecto vasodilatador.....	25
2.5 Medicina Tradicional mexicana	26

2.6	Flora de la región Bajío de México con potencial medicinal	28
2.6.1	<i>Physalis cinerascens</i>	29
3.	JUSTIFICACIÓN	32
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	33
5.	HIPÓTESIS	33
6.	OBJETIVOS	33
6.1	Objetivo General.....	33
6.2	Objetivos Específicos	33
7.	MATERIALES Y MÉTODOS	34
7.1	Materiales	34
7.1.1	Reactivos	34
7.1.2	Material vegetal.....	34
7.1.3	Animales de experimentación	34
7.2	Métodos experimentales	35
7.2.1	Preparación del extracto etanólico	35
7.2.2	Determinación del perfil fitoquímico del extracto etanólico, mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a Espectrometría de Masas	35
7.2.3	Evaluación del efecto vasodilatador del extracto etanólico, mediante el ensayo de aorta aislada de rata.....	36
7.2.4	Determinación de la participación del endotelio en la respuesta vasodilatadora.....	37
7.2.5	Evaluación de la participación de la vía del NO/GMPc en la respuesta vasodilatadora	38
7.2.6	Determinación de los niveles de NO en homogenados de aorta	38
7.3	Análisis estadístico	39
7.4	Diseño experimental.....	39
8.	RESULTADOS	40
8.1	Perfil fitoquímico del extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i>	40

8.2	Evaluación del efecto vasodilatador del extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i>	41
8.3	Participación del endotelio en la respuesta vasodilatadora	43
8.4	Participación de la vía del NO/GMPc en el efecto vasodilatador	44
8.5	Determinación de los niveles de NO en homogenados de aorta	46
9.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	47
9.1	Perfil fitoquímico del extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i>	47
9.2	Evaluación del efecto vasodilatador del extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i>	49
9.3	Participación del endotelio y de la vía del NO/GMPc en la respuesta vasodilatadora	50
9.4	Determinación de los niveles de NO en homogenados de aorta	51
10.	CONCLUSIONES	53
11.	PERSPECTIVAS	54
12.	BIBLIOGRAFÍA	55

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Anatomía de la arteria	6
Figura 2. Segmentos de la aorta.....	7
Figura 3. Factores derivados del endotelio y su acción sobre el tono vascular	8
Figura 4. Síntesis de óxido nítrico.....	9
Figura 5. Mecanismos de acción de fármacos antihipertensivos de primera línea	15
Figura 6. <i>Physalis cinerascens</i>	30
Figura 7. Curva concentración respuesta del efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i>	42
Figura 8. Curva concentración respuesta del efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i> en presencia y ausencia del endotelio	43
Figura 9. Curva concentración respuesta del efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i> en ausencia y presencia de L-NAME y de ODQ.....	45
Figura 10. Concentración de nitritos totales en homogenados de aorta de rata en ausencia o presencia de Pcin-EtOH o ACh.	46

ÍNDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Compuestos identificados en el extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i> , mediante UPLC-EM.....	40
Cuadro 2. Efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i>	42
Cuadro 3. Efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i> en presencia y ausencia del endotelio.....	44
Cuadro 4. Efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de <i>P. cinerascens</i> en ausencia y presencia de L-NAME y de ODQ	45

ACRÓNIMOS

ENT	Enfermedades crónicas no transmisibles
ECVs	Enfermedades cardiovasculares
HTA	Hipertensión arterial
FRDE	Factor relajante derivado del endotelio
NO	Óxido nítrico
PGI ₂	Prostaciclina
EDHF	Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
ET	Endotelina
AA	Ácido araquidónico
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
GCs	Guanilato ciclasa soluble
TXA ₂	Tromboxano A ₂
PGH ₂	Prostaglandina H ₂
RLO	Radicales libres de oxígeno
DE	Disfunción endotelial
IECA	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
ARA-II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
BCC	Bloqueadores de los canales de calcio
BB	Bloqueadores beta
BA	Bloqueadores alfa 1
PNs	Productos naturales
FBRA	Flora del Bajío y de Regiones Adyacentes
Pcin-EtOH	Extracto etanólico de las partes aéreas de <i>Physalis cinerascens</i>
UPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
EM	Espectrometría de Masas
ACh	Acetilcolina
Phe	Fenilefrina

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD DE ESTUDIANTE

Declaro que los datos propios obtenidos de esta investigación fueron generados durante el desarrollo de mi trabajo de tesis de forma ética y que reporto detalles necesarios para que los resultados de esta tesis sean reproducibles en eventuales investigaciones futuras. Finalmente, este manuscrito de tesis es un trabajo original en el cual se declaró y dio reconocimiento a cualquier colaboración o cita textual presentadas en el documento.



Mónica Citlali García García

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) constituye el principal factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares (ECVs), las cuales representan la principal causa de muerte en México y a nivel mundial. En la práctica clínica, generalmente se recomiendan tres clases de fármacos como agentes de primera línea para el tratamiento de la HTA; sin embargo, la administración de estos fármacos, además de tener baja efectividad, presenta graves y numerosos efectos secundarios. Debido a lo expuesto anteriormente, un desafío urgente es el desarrollo de nuevos fármacos que tengan una mayor efectividad terapéutica y que presenten menos efectos colaterales. Una alternativa prometedora consiste en aprovechar los conocimientos de la Medicina Tradicional a base de plantas. En este contexto, México cuenta con una gran diversidad vegetal y un vasto conocimiento en Medicina Tradicional herbolaria; a saber, en la región del Bajío se han identificado 395 especies con potencial medicinal; sin embargo, alrededor de la mitad de ellas carecen de estudios científicos que validen sus efectos farmacológicos. Dentro de estas especies, *Physalis cinerascens* es una planta que de manera tradicional se emplea para el tratamiento de la HTA, pero de la cual no se tienen estudios científicos previos que evalúen dicha actividad biológica. Por lo tanto, este proyecto tuvo como objetivo determinar el perfil fitoquímico, por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a Espectrometría de Masas (UPLC-EM), y evaluar el efecto vasodilatador y el mecanismo de acción involucrado, mediante el ensayo de aorta aislada de rata, del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* (Pcin-EtOH). El análisis por UPLC-EM permitió identificar 21 compuestos, dentro de los que destacan withanólidos, flavonoides, ácidos fenólicos y physalinas. Pcin-EtOH indujo un efecto vasodilatador significativo [$E_{\max} = 87.58 \pm 1.699 \%$; $CE_{50} = 30.39$ (19.33-47.84) $\mu\text{g/mL}$], que involucra la activación de la vía del NO/GMPc. Los hallazgos de esta investigación validan el uso etnomédico de *P. cinerascens* como un agente antihipertensivo y demuestran que esta especie vegetal posee un valioso potencial medicinal para el desarrollo de fitomedicamentos o compuestos prototipo que puedan ser utilizados en el tratamiento de ECVs como la HTA.

Palabras clave: Hipertensión arterial, Medicina Tradicional, flora del Bajío, *Physalis cinerascens*, efecto vasodilatador, perfil fitoquímico.

ABSTRACT

High blood pressure (HT) is the main risk factor for suffering from cardiovascular diseases (CVDs), which represent the main cause of death in Mexico and worldwide. In clinical practice, three classes of drugs are generally recommended as first-line agents for the treatment of HT; however, the administration of these drugs, in addition to having low effectiveness, presents serious and numerous side effects. Considering the foregoing, an urgent challenge is the development of new drugs that are more therapeutically effective and have fewer side effects. A promising alternative is to take advantage of the knowledge of Traditional Plant-Based Medicine. In this context, Mexico has a great plant diversity and vast knowledge in Traditional herbal medicine; namely, in the Bajío region, 395 species with medicinal potential have been identified; however, around half of them lack scientific studies that validate their pharmacological effects. Within these species, *Physalis cinerascens* is a plant that is traditionally used for HT treatment but has not previous scientific studies that evaluate its biological activity. Therefore, this project aimed to establish the phytochemical profile, using Ultra Performance Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry (UPLC-MS), and to evaluate the vasodilator effect and the mechanism of action involved, by the isolated rat aorta assay, of the ethanolic extract from the aerial parts of *P. cinerascens* (Pcin-EtOH). The UPLC-MS analysis allowed the identification of 21 compounds, within which withanolides, flavonoids, phenolic acids, and physalins stand out. Pcin-EtOH induced a significant vasodilatory effect [$E_{\max} = 87.58 \pm 1.699\%$; $CE_{50} = 30.39$ (19.33-47.84) $\mu\text{g/mL}$], which involves the activation of the NO/cGMP pathway. The findings of this research support the ethnomedical use of *P. cinerascens* as an antihypertensive agent and demonstrate that this plant possesses a valuable medicinal potential for the development of phytomedicines or prototype compounds that could be used for the treatment of CVDs such as HT.

Keywords: Arterial hypertension, Traditional Medicine, flora of Bajío, *Physalis cinerascens*, vasodilator effect, phytochemical profile.

1. INTRODUCCIÓN

La principal causa de muerte y discapacidad en el mundo son las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT). Alrededor del 74 % de las muertes anuales en el mundo se deben a este tipo de enfermedades, lo que equivale a 41 millones de personas cada año. Dentro de las ENT se encuentran las enfermedades cardiovasculares (ECVs), que constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial, pues cobran la vida de 17.9 millones de personas al año (OMS, 2023b). En México, se estima que el 79.9 % del total de defunciones anuales son causadas por ENT, siendo las muertes por ECVs (24.4 %) las que constituyen la mayor parte de este porcentaje (OPS, 2019). La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para padecer ECVs y aparece cuando la presión de la sangre sobre las paredes de las arterias aumenta de manera sostenida por arriba de los 140/90 mmHg. Hasta el 2023, cerca del 16 % de la población mundial presentaba HTA y, en México, uno de cada cuatro mexicanos tiene este padecimiento (OMS, 2023a; Secretaría de Salud, 2023). En la práctica clínica se utilizan principalmente tres familias de fármacos antihipertensivos como agentes de primera línea: bloqueadores del sistema renina angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos (Williams y col., 2019). Sin embargo, ante la baja efectividad de las monoterapias para reducir la presión arterial, generalmente se recomienda la terapia combinada, en la que se prescriben dos o más fármacos simultáneamente, por lo que se incrementan los efectos adversos (Thomford y col., 2018), tales como hipotensión, diuresis excesiva o problemas de incontinencia, tos seca, mareos y lesiones en la piel (Denche-Zamorano y col., 2022). Por lo anterior, un desafío urgente es el desarrollo de nuevos fármacos que tengan una mayor efectividad terapéutica y que presenten menos efectos colaterales. Durante milenios, los seres humanos han buscado en la naturaleza las medicinas que necesitan para tratar las enfermedades que los aquejan, ya que los productos naturales constituyen una fuente valiosa de moléculas con actividad biológica y potencial terapéutico; este conocimiento en Medicina Tradicional ha pasado de generación en generación hasta nuestros días (Mushtaq y col., 2018). La Medicina Tradicional que hace uso de las especies

vegetales tiene muy buena aceptación, gracias a que presenta mínimos efectos secundarios comparada con los tratamientos farmacológicos convencionales. De acuerdo con la OMS, alrededor del 80 % de la población mundial recurre en primera instancia a este tipo de medicina para tratar sus enfermedades (Verma y col., 2021). En particular, México es un país que se caracteriza por su gran diversidad biológica y su riqueza cultural, de lo cual se desprende un vasto conocimiento en Medicina Tradicional herbolaria. En la región del Bajío de México se han identificado numerosas plantas con usos medicinales; sin embargo, existen pocos estudios científicos encaminados a caracterizar su composición química y a validar sus efectos farmacológicos (Geck y col., 2020). Dentro de estas especies vegetales, destacan aquellas del género *Physalis*, especialmente *Physalis cinerascens*, cuyas hojas y frutos son utilizados de forma tradicional para el tratamiento de la HTA (Ravshanovich y Farangiz, 2022), pero de la cual no hay estudios científicos que evalúen dicha actividad biológica. Por lo tanto, este proyecto tuvo como fin obtener el perfil fitoquímico y evaluar el efecto vasodilatador y el mecanismo de acción involucrado, del extracto etanólico de *P. cinerascens*.

2. ANTECEDENTES

2.1 Panorama mundial de enfermedades más frecuentes

La principal causa de muerte y discapacidad en el mundo son las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) (OMS, 2023b). Estas enfermedades no se originan a partir de una única causa, sino que son el resultado de la combinación de diferentes factores (genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales), y tienden a ser de larga duración, por lo que es necesario que las personas que las padecen reciban tratamiento y cuidados a largo plazo (De Dienheim-Barriguet y col., 2020).

Alrededor del 74 % de las muertes anuales en el mundo se deben a ENT, lo que equivale a 41 millones de personas cada año, de las cuales 17 millones son menores de 70 años. Las poblaciones de países de ingresos bajos y medios son las más afectadas por estas enfermedades, registrándose ahí más del 77 % de las muertes (31.4 millones de personas) (OMS, 2023b).

Los principales tipos de ENT son las enfermedades cardiovasculares (ECVs), el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes, dentro de las cuales, las ECVs constituyen la mayor parte de las muertes por ENT, al cobrar la vida de 17.9 millones de personas al año (OMS, 2023b). Los factores de riesgo para padecer ENT son el consumo de tabaco, sobrepeso y obesidad, inactividad física, consumo nocivo de alcohol, glucosa elevada en sangre, presión arterial elevada y la contaminación del aire (OPS, 2019).

Uno de los objetivos de la Agenda de Salud Sostenible para las Américas 2018-2030 es reducir la carga de las ENT, mediante la promoción de la salud y la reducción de los factores de riesgo, así como la mejora de su tratamiento (Serra-Valdés, 2020). Sin embargo, este proceso se ha visto afectado por la pandemia de COVID-19, donde se puso de manifiesto a las ENT como factores de riesgo para padecer

cuadros más graves o mayor mortalidad ante el contagio con el virus SARS-CoV-2 (Santos y Leite, 2020).

2.2 Panorama de las enfermedades más comunes en México

En la actualidad, uno de los retos más difíciles que enfrenta el sistema de salud nacional son las ENT, debido a que hay un gran número de personas afectadas. Estas enfermedades contribuyen en gran medida a la mortalidad general, ya que se está incrementando el número de personas que las padecen a edades más tempranas y son la causa más frecuente para padecer una incapacidad prematura, además de que su tratamiento es complejo y costoso (Barba-Evia, 2018).

En México, se estima que el 79.9 % del total de defunciones anuales son causadas por ENT, siendo las muertes por ECVs (24.4 %) las que constituyen la mayor parte de este porcentaje (OPS, 2019). Los cambios ambientales, demográficos y de estilo de vida que ha sufrido nuestro país en los últimos 70 años, han conducido al incremento de factores de riesgo de padecer ENT como lo son el envejecimiento de la población, estrés, sedentarismo, consumo de alimentos ultraprocesados, sobrepeso, obesidad, niveles elevados de colesterol, tabaquismo y alcoholismo (Barba-Evia, 2018).

Se estima que alrededor del 60 % de la población en México presenta al menos uno de estos factores de riesgo, con lo que se visualiza que en los próximos años habrá una tendencia al alza de la mortalidad causada por estas enfermedades (Dávila-Cervantes, 2019). Determinantes sociales como la etnicidad, el género, el nivel educativo y las condiciones socioeconómicas también influyen en el panorama epidemiológico nacional de las ENT, ya que determinan la facilidad de acceso a la salud de la población (Secretaría de Salud, 2022).

2.3 Hipertensión arterial

2.3.1 Visión general de la circulación sanguínea

La función de la circulación sanguínea consiste en atender las necesidades del organismo en cuanto al transporte de nutrientes hacia los diferentes tejidos, el transporte de los productos de desecho, el transporte de las hormonas de una parte del organismo a otra y, en general, mantener un entorno apropiado en todos los líquidos tisulares para lograr la supervivencia y funcionalidad óptima de las células (Guyton y Hall, 2021).

Los vasos sanguíneos son las estructuras responsables de estas importantes tareas y forman un sistema cerrado de conductos que reciben la sangre desde el corazón, la transportan hasta los tejidos y luego la devuelven al corazón. La pared de un vaso sanguíneo tiene 3 capas o túnica de diferentes tejidos: un revestimiento interno epitelial (capa íntima o endotelio vascular), una capa media formada por músculo liso y tejido conjuntivo elástico y una cubierta externa de tejido conjuntivo (capa adventicia). Los 5 principales tipos de vasos sanguíneos son las arterias, las arteriolas, los capilares, las vénulas y las venas (Tortora y Derrickson, 2018).

Las arterias están encargadas de transportar la sangre, con una presión alta, hacia los tejidos, motivo por el cual tienen unas paredes vasculares fuertes y unos flujos sanguíneos importantes con una velocidad alta. La pared de una arteria tiene la estructura típica de un vaso sanguíneo, pero su capa media es gruesa, muscular y elástica (Figura 1). Una característica muy importante de las arterias es que, debido a que poseen muchas fibras elásticas, suelen tener una gran distensibilidad, es decir, en respuesta a un pequeño aumento en la presión, sus paredes se expanden sin desgarrarse, gracias a lo cual puede haber un flujo de sangre continuo y homogéneo a través de los vasos sanguíneos más pequeños de los tejidos (Guyton y Hall, 2021).

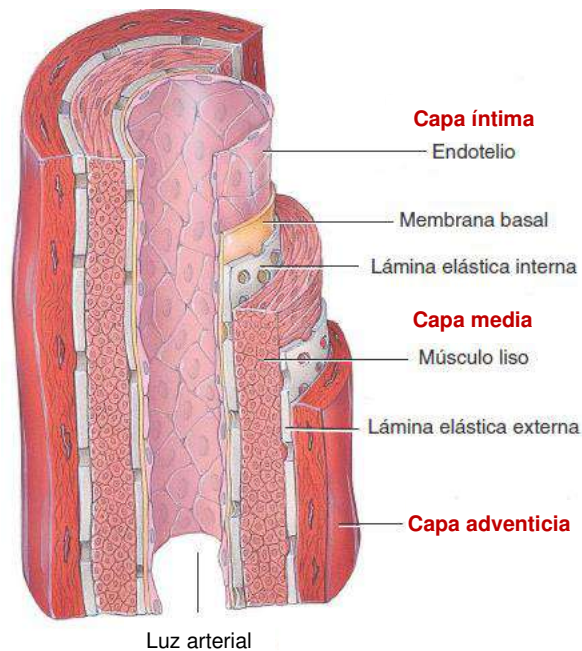


Figura 1. Anatomía de la arteria (Tortora y Derrickson, 2018).

La aorta es la arteria más grande del cuerpo, con un diámetro de 2 - 3 cm. Sus cuatro principales divisiones son la aorta ascendente, el cayado aórtico, la aorta torácica y la aorta abdominal. Cada división de la aorta da origen a ramificaciones de arterias de distribución que llegan a varios órganos. Dentro de los órganos, las arterias se dividen en arteriolas y luego en capilares que irrigan todos los tejidos (excepto los alvéolos pulmonares) (Tortora y Derrickson, 2018).

La porción de la aorta que emerge del ventrículo izquierdo, por detrás de la arteria del tronco pulmonar, es la aorta ascendente, de la cual se originan dos arterias coronarias que irrigan el miocardio. Luego, la aorta ascendente gira hacia la izquierda, formando el arco o cayado aórtico, que desciende y termina entre la cuarta y la quinta vértebra torácica. El tramo de la aorta entre el cayado aórtico y el diafragma se llama aorta torácica (descendente). Cuando la aorta torácica llega a la parte inferior del tórax se convierte en aorta abdominal, que desciende hasta el nivel de la cuarta vértebra lumbar, donde se divide en las arterias ilíacas comunes, que transportan la sangre hacia la pelvis y los miembros inferiores (Figura 2) (Tortora y Derrickson, 2018).

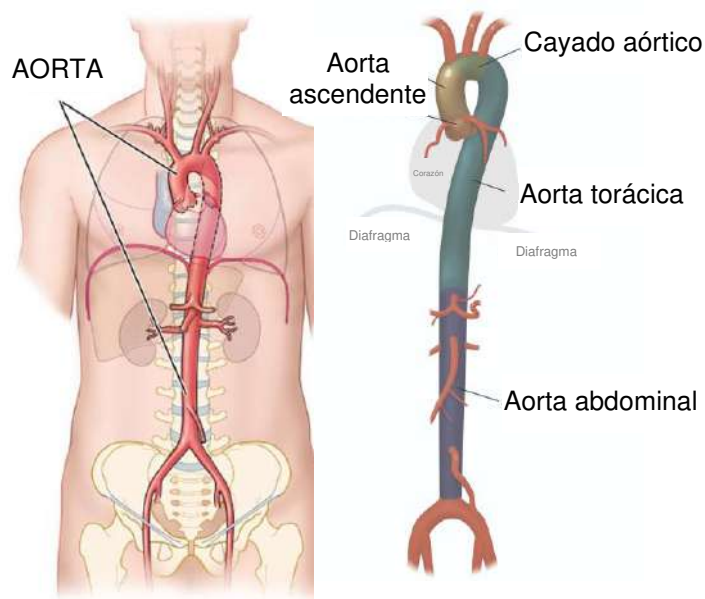


Figura 2. Segmentos de la aorta (UFHealth, 2022).

2.3.2 Factores derivados del endotelio

El endotelio vascular es la estructura más interna que recubre las paredes de los vasos sanguíneos; al estar situado entre la sangre y la pared vascular puede actuar como receptor y transmisor de señales. Las células endoteliales son capaces de registrar cambios hemodinámicos de la sangre como la presión y las fuerzas de cizallamiento (tensión resultante del arrastre viscoso de la sangre contra las paredes vasculares), cambios en sus interacciones con las plaquetas y los leucocitos, o modificaciones de los mensajeros químicos circulantes o procedentes de células vecinas y, en consecuencia, responden a dichos cambios mediante la liberación de numerosos factores vasoactivos (Lahera y col., 2020).

Por ello, el endotelio vascular es considerado como el principal órgano de regulación vascular con acciones exocrina, paracrina y autocrina que está implicado en diversos procesos vasoactivos, metabólicos e inmunitarios, mediante la liberación de numerosos factores (Figura 3) que regulan la presión y el flujo sanguíneo hacia los tejidos y modulan el tono y el crecimiento del músculo liso vascular, así como la

coagulación, la fibrinólisis y la adhesión de células sanguíneas a la pared vascular (Krüger-Genge y col., 2019; Lahera y col., 2020).

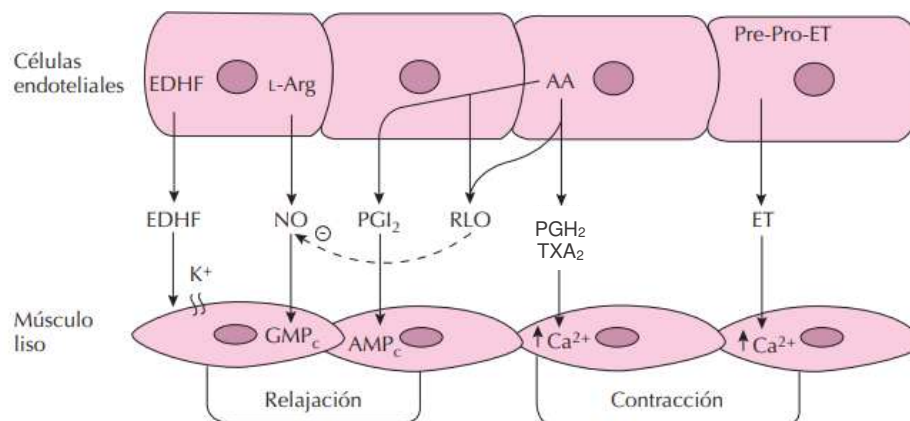


Figura 3. Factores derivados del endotelio y su acción sobre el tono vascular (Lahera y col., 2020).

L-Arg: L-arginina; AA: Ácido araquidónico; ET: Endotelina; EDHF: Factor hiperpolarizante derivado del endotelio; NO: Óxido nítrico; PGI₂: Prostaciclina; RLO: Radicales libres de oxígeno; PGH₂: Prostaglandina H₂; TXA₂: Tromboxano A₂; GMP_c: Monofosfato de guanosina cíclico; AMP_c: Monofosfato de adenosina cíclico.

2.3.2.1 Factores vasodilatadores

El rol del endotelio en la modulación del tono vascular es crucial, porque favorece la relajación del músculo liso vascular al liberar mediadores de la vasodilatación. Esta función específica involucra la síntesis y liberación de factores relajantes derivados del endotelio (FRDE), dentro de los cuales, el mejor caracterizado es el NO, cuya función se ve potenciada por otros FRDE como PGI₂ y EDHF (Nappi y col., 2022).

- El óxido nítrico (NO) es un gas lipófilo, cuyas funciones principales son la relajación del músculo liso vascular y la inhibición de la agregación plaquetaria, del crecimiento y la proliferación de las células del músculo liso y de la adhesión de monocitos y leucocitos al endotelio. Esta molécula es liberada por las células endoteliales como respuesta a diversos estímulos físicos y humorales. El

principal factor físico responsable de la liberación de NO es la tensión generada por las fuerzas de cizallamiento que contorsiona las células endoteliales en la dirección del flujo sanguíneo, provocando la relajación de los vasos sanguíneos. Numerosos factores humorales tienen la capacidad de liberar NO del endotelio vascular como acetilcolina, bradiquinina, catecolaminas, angiotensina II, ET, vasopresina, trombina, trifosfato de adenosina (ATP), sustancia P, AA e histamina (Guyton y Hall, 2021; Lahera y col., 2020). La enzima óxido nítrico sintasa de las células endoteliales (eNOS) sintetiza el NO a partir de L-Arg y oxígeno. El NO activa a la guanilato ciclasa soluble (GCs) en las células del músculo liso vascular, lo que aumenta la formación del segundo mensajero GMPc y la activación de la proteína cinasa dependiente de GMPc (PKG), que fosforila diversos sustratos responsables de la relajación de los vasos sanguíneos (Figura 4). Después de la difusión fuera de la célula endotelial, el NO tiene un promedio de vida en sangre de 6 s y actúa principalmente en los tejidos locales en los que se libera (García y Sessa, 2019).

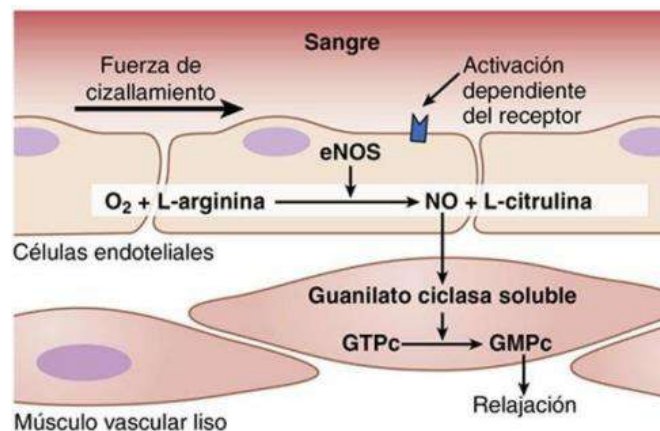


Figura 4. Síntesis de óxido nítrico (NO) (Guyton y Hall, 2021).

- La prostaciclina (PGI_2) fue el primer factor relajante derivado del endotelio aislado e identificado. Sus acciones principales son la inhibición de la agregación plaquetaria y la relajación de las células musculares lisas. Se sintetiza principalmente en las células endoteliales vasculares a partir del ácido araquidónico, mediante la acción del complejo enzimático ciclooxygenasa- PGI_2

sinetasa. Una vez que se ha liberado del endotelio, la PGI₂ estimula al receptor de prostaciclina y activa a la adenilato ciclasa en las células musculares lisas vasculares, lo que genera un aumento del AMPc y la activación de la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA), produciéndose una reducción del tono vascular. Los principales factores que estimulan la síntesis y la liberación de la PGI₂ son la angiotensina II, la acetilcolina, la bradiquinina y productos liberados de las plaquetas. La PGI₂ tiene una vida media corta, de aproximadamente 1 a 2 minutos (Lahera y col., 2020; Xu y col., 2021).

- Además de los factores mencionados anteriormente, el endotelio libera otro factor que produce la relajación del músculo liso vascular al inducir la hiperpolarización de su membrana celular: el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). Aún no se conoce bien su naturaleza, aunque se sabe que se libera *in vitro* por la acción de concentraciones elevadas de acetilcolina y bradiquinina, por lo que se asume que actúa como mediador en la acción vasodilatadora de estos agentes. Mientras que la relajación dependiente de NO es sostenida, la hiperpolarización producida por el EDHF es transitoria (Lahera y col., 2020). La relajación inducida por este factor ocurre gracias a un incremento en los niveles de Ca²⁺ endoteliales con la consiguiente estimulación de canales de K⁺ dependientes de Ca²⁺ y de la Na⁺/K⁺-ATPasa en el músculo liso vascular, con lo que se activa la hiperpolarización derivada del endotelio. Se ha sugerido la posibilidad de que el EDHF sea un metabolito lábil de la ruta del ácido araquidónico, en el cual parece estar implicada la vía del citocromo P450. Estudios recientes demuestran que en ausencia de eNOS/NO, el EDHF se convierte en la ruta de vasodilatación dependiente del endotelio predominante (Krüger-Genge y col., 2019).

2.3.2.2 Factores vasoconstrictores

Por otra parte, el endotelio vascular también puede generar factores que producen la contracción de las células del músculo liso vascular. Entre este tipo de moléculas

se encuentran la ET, TXA₂, PGH₂ y RLO (Chia y col., 2020).

- La endotelina (ET) es un péptido constituido por 21 aminoácidos, del que se han encontrado 3 tipos: ET-1, ET-2 y ET-3. La secuencia peptídica de la ET-1 es similar a la de las sarafotoxinas presentes en el veneno de algunas especies de serpientes, cuya mordedura provoca la muerte por vasoconstricción. La ET-1 es liberada por las células endoteliales y produce una respuesta paracrina vasoconstrictora potente y duradera al actuar sobre receptores ET_A en células del músculo liso vascular, mientras que la respuesta autocrina se genera al unirse la ET-1 a receptores ET_B presentes en células endoteliales, los cuales median la liberación de NO, produciendo relajación vascular. Diversos factores físicos y químicos estimulan la producción de ET: hipoxia, fuerzas de cizallamiento, trombina, angiotensina II, adrenalina, vasopresina, entre otros (Davenport y col., 2016; Jankowich y Choudhary, 2020).
- Otro tipo de moléculas vasoconstrictoras son el tromboxano A₂ (TXA₂) y la prostaglandina H₂ (PGH₂) que son producto de la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico. Su síntesis en el endotelio se ve favorecida por sustancias como la noradrenalina y la nicotina, así como por acciones mecánicas sobre el mismo endotelio. Estas moléculas alteran el tono vascular y regulan la agregación plaquetaria y están asociadas a hipoxia, hipertensión, dislipidemia y diabetes. En ECVs y procesos inflamatorios se ha observado un aumento en los niveles de TXA₂ (Szczyko y col., 2021).
- Los radicales libres de oxígeno (RLO) son moléculas que tienen electrones desapareados, por lo que poseen una gran capacidad para reaccionar con otras moléculas y especialmente con otros radicales libres, por ello se consideran compuestos altamente reactivos. Desde el punto de vista de la función endotelial, los RLO más importantes son los aniones superóxido, porque se combinan con el NO, oxidándolo e inactivándolo, lo que da lugar a la formación del peroxinitrito (ONOO⁻), otro radical libre altamente reactivo que participa en la peroxidación

lipídica y en la nitración de ciertos aminoácidos, además de causar daño a los ácidos nucleicos. Los RLO se producen constantemente como resultado de procesos biológicos y metabólicos normales (cadena respiratoria mitocondrial); sin embargo, su producción puede llegar a ser exagerada en condiciones de isquemia, daño vascular o arteriosclerosis (Lahera y col., 2020; Smith y Schumacker, 2019).

2.3.3 Etiología de la hipertensión arterial

La disfunción endotelial (DE) se puede definir como una serie de alteraciones que afectan a una o varias de las funciones que ejerce el endotelio. Es importante señalar que, por medio de intervenciones terapéuticas, la DE es reversible. Una disminución en la liberación de factores vasodilatadores y un aumento en la producción de moléculas vasoconstrictoras, son las características distintivas de la DE y son el punto de partida para el desarrollo de las complicaciones vasculares de la HTA; sin embargo, existen otros factores que influyen en la DE (Xu y col., 2021):

- El estrés oxidativo es el mecanismo más común para el desarrollo de DE y ocurre cuando se perturba el balance entre los sistemas prooxidante y antioxidante. La mayoría de los factores de riesgo para padecer ECVs promueven el estrés oxidativo y la sobreproducción de RLO, lo que desencadena la inactivación del NO. El desbalance en las concentraciones de RLO y NO da lugar a la DE y aumenta el riesgo de desarrollar ECVs. En condiciones fisiológicas normales, la eNOS es la responsable de la producción de NO, pero en este estado patológico, eNOS se convierte en una generadora de RLO (Poredos y col., 2021).
- La inflamación es otro de los mecanismos relacionados con la DE y está directamente relacionada con el estrés oxidativo. En condiciones fisiológicas normales, el NO controla la inflamación vascular; sin embargo, la DE, al promover la generación de RLO, propicia las vías de inflamación vascular y el incremento de células inflamatorias (Park y Park, 2015).

- La DE en términos del tono vascular se caracteriza por una tendencia hacia la vasoconstricción, que puede deberse a la reducción en la producción de FRDE o a una alteración en la respuesta endotelial a estos factores. Se ha observado una disminución en la dilatación dependiente del endotelio en pacientes con factores de riesgo de ECVs como el tabaquismo (Chia y col., 2020).

2.3.4 Generalidades de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) se define como el aumento de la presión de la sangre sobre las paredes de las arterias, es decir, una elevación persistente de la presión arterial por encima de 140 mmHg de la presión sistólica y valores superiores a 90 mmHg de la presión diastólica (Secretaría de Salud, 2023).

Estudios han demostrado que 30-50 % del riesgo de padecer presión arterial elevada está asociado a factores genéticos y que tener antecedentes familiares de HTA aumenta cuatro veces las posibilidades de desarrollar este padecimiento. Sin embargo, la HTA es una enfermedad de origen multifactorial, afectada por factores modificables como la sal ingerida en la dieta, el consumo de alcohol, la obesidad, la falta de actividad física y el estrés crónico, por lo que resulta difícil su tratamiento (Burrello y col., 2017).

Se ha asociado la HTA como el principal factor de riesgo para padecer ECVs, debido a que el mayor número de muertes por año, relacionadas con la presión arterial elevada, se deben a enfermedad coronaria (4.9 millones de defunciones), hemorragia cerebral (2.0 millones de muertes) y accidente isquémico transitorio (1.5 millones de decesos) (Forouzanfar y col., 2017).

Se estima que la prevalencia mundial de la HTA era de 1280 millones de personas entre 39 y 70 años, alrededor del 16 % de la población mundial, en el 2023 (OMS, 2023a), porcentaje que se asemeja a la prevalencia en la región de las Américas, donde 17.6 % de los adultos padecen presión arterial elevada (OPS, 2019). En

México, las cifras no difieren mucho; se estima que más de 30 millones de personas viven con HTA, es decir, uno de cada cuatro mexicanos tiene este padecimiento y 46 % de ellos lo desconoce (Secretaría de Salud, 2023).

La presencia de HTA es más frecuente en personas de edad avanzada, por lo que, conforme las poblaciones envejezcan, continúen con un estilo de vida sedentario, con malos hábitos alimenticios y su peso corporal aumente, la prevalencia de HTA irá al alza. Se estima que para 2025, el número de personas con HTA aumentará hasta 1500 millones (Williams y col., 2019).

Se han establecido dos estrategias principales para reducir la HTA: modificar el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. Las medidas recomendadas para las modificaciones en el estilo de vida, que se ha demostrado disminuyen la HTA, son restringir la ingesta de sal, llevar una dieta abundante en frutas y verduras, tener un consumo moderado de alcohol, abandonar el tabaquismo, reducir y controlar el peso corporal y realizar actividad física de forma regular (Piepoli y col., 2016).

Sin embargo, los cambios en el estilo de vida presentan el inconveniente de tener una mala adherencia con el paso del tiempo, es decir, las personas no son constantes en la práctica de las medidas recomendadas, por lo que la mayoría de los pacientes hipertensos requieren además de tratamiento farmacológico para conseguir un control óptimo de la presión arterial (Williams y col., 2019).

2.3.5 Tratamiento

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y del Colegio Americano de Cardiología, sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión, recomiendan que los valores de presión arterial elevada (140/90 mmHg), deben ser reducidos a valores alrededor de 130/80 mmHg, pero no por debajo de 120/70 mmHg (Brouwers y col., 2021).

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la HTA se conocen como antihipertensivos, de los cuales se recomiendan 3 clases como agentes de primera línea (Figura 5), basados en su eficacia probada para reducir la presión arterial y en su capacidad para reducir complicaciones cardiovasculares (Williams y col., 2019):

- Bloqueadores del sistema renina-angiotensina: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).
- Bloqueadores de los canales de calcio (BCC).
- Diuréticos.

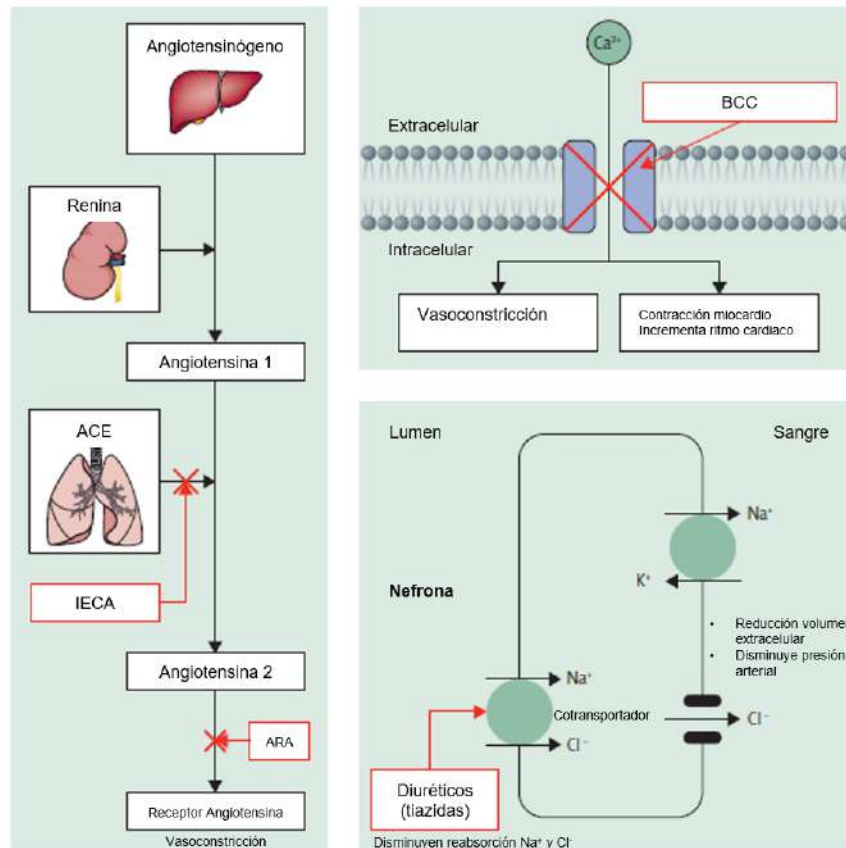


Figura 5. Mecanismos de acción de fármacos antihipertensivos de primera línea (Brouwers y col., 2021).

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA: Antagonistas de los receptores de la angiotensina; BBC: Bloqueadores de los canales de calcio.

Existen otros fármacos que originalmente estaban considerados como agentes terapéuticos de primera línea, pero que en la actualidad han sido relegados a fármacos de cuarta o quinta línea (Thomopoulos y col., 2020):

- Bloqueadores beta (BB).
- Bloqueadores alfa 1 (BA).

En general, el consumo de los fármacos antihipertensivos tiene efectos secundarios, dentro de los cuales destacan la diuresis excesiva o problemas de incontinencia, además de tos, mareos o lesiones en la piel (Denche-Zamorano y col., 2022).

2.3.5.1 Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

El sistema renina-angiotensina es una compleja cascada enzimática que termina en la formación de angiotensina II, la cual regula la presión arterial mediante dos vías: a nivel vascular produce vasoconstricción y a nivel renal inhibe la excreción de agua y sodio (Garay y col., 2017). Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) evitan la conversión de angiotensina I a su forma activa, angiotensina II y, en consecuencia, inhiben sus efectos fisiológicos. Además, la enzima de conversión de la angiotensina también es responsable de la degradación de la bradiquinina, un péptido que provoca vasodilatación, por lo que los IECA permiten que la concentración y actividad de este péptido aumenten (Yilmaz, 2019).

Los IECA, por ejemplo, enalapril y captopril, son los fármacos más comúnmente recomendados para la terapia inicial de pacientes con presión arterial elevada; sin embargo, presentan una alta incidencia de efectos adversos, entre los que destacan tos seca, angioedema, hipercalemia, hipotensión y reducción de la respuesta del sistema inmune ante una infección (Yilmaz, 2019; Trikha y col., 2020). Otra desventaja que presentan es que, ante la existencia de vías alternativas de producción de angiotensina II, no dependientes de la enzima de conversión de la angiotensina, el efecto terapéutico de los IECA se ve limitado (Messerli y col., 2018).

2.3.5.2 Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Existen dos tipos de receptores celulares de la angiotensina II: AT_1 y AT_2 ; los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) bloquean la unión de la angiotensina II a los receptores AT_1 , inhibiendo así la vasoconstricción y la producción de aldosterona, lo cual disminuye la presión arterial (Garay y col., 2017). Los ARA-II están específicamente diseñados para bloquear al receptor AT_1 , lo que favorece la unión de la angiotensina II al receptor AT_2 . La estimulación de AT_2 resulta en un incremento de la vasodilatación, pues la activación de este receptor induce la síntesis de NO (Messerli y col., 2018).

Los ARA-II son de los fármacos antihipertensivos más utilizados y tienen la misma eficacia que otras clases de fármacos en cuanto a la reducción de las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad; dentro de esta familia se incluyen el losartán, candesartán, irbesartán, valsartán y telmisartán. Los ARA-II muestran, en general, buena tolerancia clínica, con reacciones adversas muy similares a las presentadas con los IECA, pero más leves y transitorias. Los IECA y ARA-II no deben combinarse en la terapia farmacológica de la HTA, porque no aportan beneficios adicionales y aumentan el riesgo de complicaciones renales (Williams y col., 2019).

2.3.5.3 Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) o antagonistas de calcio se unen y bloquean canales de calcio tipo L dependientes de voltaje, localizados en el músculo liso vascular, los miocitos cardiacos y el tejido de los nódulos sinoatrial y atrioventricular (fibras conductoras del impulso cardiaco); dicha unión reduce la entrada de calcio a las células musculares, generando la relajación del músculo liso vascular y el músculo cardiaco, provocando así la vasodilatación y la disminución del ritmo cardiaco, respectivamente (Taddei y Bruno, 2019). Existen tres clases de BCC, que difieren entre sí, no sólo en su estructura química básica, sino también en su selectividad. El grupo más común son las dihidropiridinas (por ej. amlodipino,

felodipino o nifedipino), que bloquean selectivamente canales de calcio tipo L localizados en el músculo liso vascular, reduciendo la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, pero también generan un estímulo cardíaco que puede producir taquicardia (Felkle y col., 2022).

Las otras dos clases de BCC se denominan no dihidropiridinas, de las cuales sólo hay dos fármacos que actualmente se usan en la práctica clínica. Las fenilalquilaminas (por ej. verapamil) son selectivas para el miocardio y muestran menor efectividad en términos de vasodilatación, por lo que se utilizan principalmente para el tratamiento de angina de pecho y arritmias (Felkle y col., 2022). La tercera clase de BCC son las benzotiazepinas (por ej. diltiazem), cuya selectividad a nivel vascular y de miocardio está en medio entre las fenilalquilaminas y las dihidropiridinas. Al tener ambas acciones, vasodilatador y depresor cardíaco, esta clase de BCC es capaz de reducir la presión arterial sin producir un estímulo cardíaco como sucede en el caso de las dihidropiridinas (Taddei y Bruno, 2019).

Los BCC son utilizados ampliamente para el tratamiento de la HTA y tienen similar eficacia que otras clases de fármacos en cuanto a su efecto en la disminución de la presión arterial. Sin embargo, presentan reacciones adversas principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis, aunque comúnmente desaparecen con el tiempo. Las alteraciones más frecuentes son hipotensión, bradicardia, edema en pies y tobillos, fatiga, vértigo, dolor de cabeza y náuseas (Olmedillo-Rodríguez, 2017).

2.3.5.4 Diuréticos

Los diuréticos son agentes terapéuticos que incrementan la excreción urinaria de sodio y agua, por medio de la disminución de la reabsorción de sodio en diferentes sitios de la nefrona, lo cual reduce el volumen extracelular y disminuye la presión arterial. Basado en el sitio de la nefrona donde ejercen su actividad, los agentes diuréticos son agrupados en 5 clases (Ferri y Del Pinto, 2019):

- Diuréticos del asa: al ser los responsables de la excreción del 20-25 % del sodio filtrado por los riñones, se les considera los diuréticos más potentes. Su sitio de acción se encuentra en la rama ascendente del asa de Henle, de ahí su nombre; también se les conoce como diuréticos de alto techo por su casi lineal curva de dosis-respuesta, es decir, se puede aumentar su efecto al incrementar la dosis. Este grupo de fármacos incluye a la furosemida, bumetanida, torsemida y al ácido etacrínico, los cuales bloquean reversiblemente al cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, inhibiendo la reabsorción de sodio, potasio y cloro. Esta clase de diuréticos provoca la formación de una mayor cantidad de orina y una menor pérdida de sodio y potasio que las tiazidas (Titko y col., 2020).

- Tiazidas y afines: en este grupo se incluyen fármacos como la hidroclorotiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida y ciclotiazida, que actúan sobre el túbulo distal, inhibiendo al cotransportador Na^+/Cl^- (que es insensible a los diuréticos del asa), evitando así la reabsorción de sodio y cloro. La clortalidona, metolazona e indapamida, son ejemplos de diuréticos con propiedades químicas semejantes a las tiazidas, pero que carecen de la estructura molecular de la benzotiadiazina. Este último tipo de fármacos son más eficaces, en comparación con las tiazidas, en la reducción de la presión arterial sin incrementar la incidencia de hipocalcemia e hiponatremia, ni provocar un cambio en los niveles de glucosa o colesterol (Ferri y Del Pinto, 2019).

- Ahorradores de potasio: esta categoría de diuréticos incluye a dos grupos de fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción, pero que comparten la propiedad de reducir la excreción de potasio a nivel de la porción distal del túbulo renal. El primer grupo, dentro del que se encuentran la amilorida y el triamtereno, son inhibidores directos de los canales de sodio epiteliales (sensibles a aldosterona) y bloquean la entrada de sodio a la célula, disminuyendo de forma indirecta la pérdida de potasio. La espironolactona y la eplerenona pertenecen al segundo grupo de diuréticos ahorradores de potasio y son antagonistas esteroideos de los receptores a mineralocorticoides (de la aldosterona),

aumentan la excreción de sodio, al inhibir su reabsorción, y de agua, evitando la excreción de potasio. Esta categoría de fármacos tiene una baja capacidad diurética, por lo que en la práctica clínica se prescriben en combinación con los diuréticos de asa o las tiazidas (Novak y Ellison, 2022).

- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** el único diurético de esta familia que se sigue utilizando en la práctica clínica es la acetazolamida, la cual actúa como un inhibidor no competitivo de la enzima anhidrasa carbónica que modula la formación reversible de agua y dióxido de carbono a partir de ácido carbónico y es la responsable de la reabsorción de HCO_3^- , Cl^- y Na^+ en el túbulo proximal de la nefrona. La acetazolamida aumenta la excreción de sodio y potasio en el fluido tubular, produciendo orina alcalina; los protones son retenidos en el plasma, generando una leve acidosis; sin embargo, la disminución de la concentración plasmática de protones estimula la actividad de la anhidrasa carbónica, lo que rápido genera una tolerancia a la acción diurética de este fármaco, por lo que pierde su utilidad clínica (Titko y col., 2020).
- **Osmóticos:** estos fármacos son glicitales (azúcares alcohólicos) filtrables que, a diferencia de otros diuréticos, no actúan sobre transportadores o receptores específicos, sino ejercen su efecto diurético por su propiedad de atraer agua dentro del lumen del túbulo. Ejemplos de esta clase de diuréticos son el manitol y la urea, que una vez filtrados en el glomérulo, inhiben la reabsorción de agua y electrolitos en el túbulo proximal, generando un incremento en la excreción de orina (Novak y Ellison, 2022).

Desde su introducción en la década de 1960, los diuréticos han formado parte de los fármacos de primera línea para el tratamiento de la HTA, aunque no sin efectos adversos que, en general, son consecuencia de su misma acción farmacológica, como la generación de alteraciones electrolíticas y variaciones en los valores normales de la concentración plasmática de glucosa, ácido úrico o lípidos (Cordero-Sánchez y col., 2017).

2.3.5.5 Bloqueadores beta

Los receptores adrenérgicos comprenden una clase de receptores acoplados a proteínas G, cuyos agonistas endógenos son las catecolaminas, en particular noradrenalina y adrenalina. Estos receptores se dividen en α y β ; los β , a su vez, se subdividen en β_1 (efectos cardiacos) y β_2 (efectos broncodilatadores y vasodilatadores). Los bloqueadores beta (BB) son moléculas que compiten con las catecolaminas por la unión a los receptores adrenérgicos β y reducen la actividad del sistema nervioso simpático al bloquear los subtipos β_1 y β_2 . El antagonismo sobre los receptores β_1 reduce la actividad del sistema renina-angiotensina, contribuyendo a la disminución de la presión arterial (Gibson y Raphael, 2015).

El desarrollo de estos fármacos se ha dado a través de tres generaciones. La primera generación de BB son fármacos no selectivos (ej. propranolol), pues bloquean ambos subtipos de receptores β ; los fármacos desarrollados en la segunda generación son cardioselectivos (ej. metoprolol, bisoprolol, atenolol), ya que muestran una mayor afinidad por los receptores β_1 ; finalmente, en la tercera generación, los BB (ej. labetalol, carvedilol, nebivolol) presentan una selectividad variada hacia el subtipo β_1 , además de tener efectos vasodilatadores al activar receptores β_3 y bloquear receptores adrenérgicos α_1 (do Vale y col., 2019).

Hasta inicios del año 2000, los BB estaban considerados dentro de los fármacos de primera línea para la reducción de la presión arterial; sin embargo, en años más recientes, muchas guías sobre el diagnóstico y tratamiento de la HTA los han removido de esta posición con base en la información derivada de diversos meta-análisis, que concluyen que su efecto protector cardiovascular es menor en comparación con el de otros fármacos antihipertensivos, además de que los BB poseen una mayor incidencia de reacciones adversas y una tasa alta de interrupción del tratamiento (Thomopoulos y col., 2020).

2.3.5.6 Bloqueadores alfa 1

Los bloqueadores alfa 1 (BA) inhiben la unión de noradrenalina a los receptores α_1 presentes en las células del músculo liso vascular, cuya estimulación induce la vasoconstricción, por lo que el primer efecto de su inhibición es la vasodilatación, que reduce la resistencia vascular periférica y, en consecuencia, disminuye la presión arterial (Wright y col., 2018).

Al igual que en el caso de los BB, a los BA se les consideraba agentes terapéuticos de primera línea para el tratamiento de la HTA, hasta que se reportó un incremento en la incidencia de efectos adversos y potenciales problemas cardiovasculares asociados a la administración del BA doxazosina, así como una menor efectividad frente a otros fármacos antihipertensivos. Por estas razones, se ha relegado a los BA como agentes terapéuticos de cuarta o quinta línea en caso de intolerancia a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la HTA (Hiremath y col., 2019).

2.4 Tratamientos alternativos de origen natural

A pesar de los numerosos tratamientos farmacológicos existentes, mencionados en apartados anteriores, las enfermedades cardiovasculares continúan afectando a gran parte de la población mundial e incrementando su mortalidad. Aunado a ello, ante la baja efectividad de las monoterapias, generalmente se recomienda la combinación de terapias, por lo que entre mayor sea el número de fármacos que la persona consuma, los potenciales efectos adversos se incrementan de igual forma. En este sentido, un desafío urgente por resolver es el desarrollo de nuevos fármacos que sean efectivos terapéuticamente y que presenten pocos o nulos efectos colaterales (Thomford y col., 2018).

Durante milenios, los seres humanos han buscado en la naturaleza las medicinas que necesitan para tratar las enfermedades que los aquejan, debido a que los productos naturales (PNs) constituyen una fuente valiosa de moléculas bioactivas.

La investigación de los PNs ha sido parte esencial del proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, especialmente para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, pues se estima que alrededor del 50 % de los medicamentos utilizados actualmente en la práctica clínica derivan de PNs (Mushtaq y col., 2018; Atanasov y col., 2021).

Este conocimiento en Medicina Tradicional es el resultado de un conjunto de anécdotas, experiencias y costumbres que han pasado de generación en generación, principalmente de forma oral, a través de los curanderos de las comunidades. La mayoría de los “remedios”, utilizados tradicionalmente, son mezclas de plantas que pueden ser consumidas o aplicadas directamente, ser procesadas a través de la extracción de sus ingredientes activos, utilizando agua (tés) o alcohol (tinturas), o ser fermentadas (Wright, 2019).

La Medicina Tradicional que hace uso de las especies vegetales tiene muy buena aceptación, gracias a que presenta mínimos efectos secundarios, comparada con los tratamientos farmacológicos convencionales. De acuerdo con la OMS, alrededor del 80 % de la población mundial recurre en primera instancia a este tipo de medicina para tratar sus enfermedades y cerca del 80 % de los fármacos desarrollados a base de plantas presentan efectos terapéuticos acordes a su función etnofarmacológica original (Verma y col., 2021). De las 400 000 especies que integran el reino vegetal, sólo se han investigado con fines farmacológicos entre el 5-15 % de ellas, por lo que el área de oportunidad para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos es muy amplia (Mushtaq y col., 2018).

Las plantas se enfrentan a constantes situaciones de estrés, lo cual, aunado al hecho de que son sedentarias, ha contribuido a que desarrollen mecanismos de defensa que incluyen la producción de una gran cantidad de moléculas que repelen los ataques de otros organismos y les permiten adaptarse a los cambios de su ambiente. Estas mismas moléculas les confieren a las plantas la habilidad de emanar fragancias, colores e incluso ser tóxicas (Thomford y col., 2018).

La principal razón por la que los PNs, obtenidos de recursos naturales como las plantas, son moléculas con actividades biológicas y terapéuticas privilegiadas, en comparación con los compuestos sintéticos, es porque han sido diseñadas por sus propios organismos productores y perfeccionadas a través de la evolución, para conferirles ventajas sobre otros organismos (Wright, 2019). Además, su uso en la Medicina Tradicional brinda información en cuanto a su eficacia y seguridad y les confiere mejor aceptación pública, lo que hace que su investigación para el desarrollo de nuevos fármacos sea prometedora (Atanasov y col., 2021).

Otra ventaja de los PNs es su gran diversidad química y complejidad estructural, que les confieren ciertas características físicoquímicas necesarias para su actividad biológica e ideales para que ejerzan un efecto terapéutico, dentro de las que destacan: altos pesos moleculares, un mayor número de carbonos con hibridación sp^3 , un menor contenido de átomos de nitrógeno, un mayor número de átomos de oxígeno, altos números de aceptores y donadores de puentes de hidrógeno y bajos coeficientes de partición (que indican gran hidrofiliidad). Todas estas propiedades contribuyen a formar estructuras tridimensionales más complejas que permiten a los metabolitos activos unirse de forma más eficiente a los blancos moleculares en comparación con las estructuras más planas y de menor complejidad estereoquímica de los compuestos sintéticos (Wright, 2019).

A pesar de estas ventajas y de que hay muchos ejemplos exitosos de PNs, utilizados en terapias farmacológicas, existen algunos inconvenientes que han hecho que la industria farmacéutica haya abandonado la búsqueda de nuevos fármacos basados en PNs obtenidos de especies vegetales. Uno de los inconvenientes que dificulta esta búsqueda es la complejidad de las mezclas de los extractos de las plantas. Usualmente, el efecto terapéutico de estos extractos se da gracias a su misma complejidad, pues ocurre una sinergia y acción simultánea de los distintos compuestos (Thomford y col., 2018).

Dentro de los desafíos de la investigación de PNs están la dificultad de trabajar con

los extractos crudos, pues los procesos de fraccionamiento y evaluación de su potencial farmacológico son laboriosos y consumen mucho tiempo; otra desventaja es que, frecuentemente, los rendimientos de los compuestos bioactivos son mínimos, por lo que es necesario optimizar las condiciones de cultivo para una mayor producción del compuesto deseado; otro reto es en cuanto a su síntesis, que se dificulta debido a la complejidad estructural de las moléculas; además, en ocasiones, en lugar de aislar compuestos novedosos, se identifican compuestos que ya han sido reportados, lo cual consume recursos (Mushtaq y col., 2018).

En los últimos años, se han hecho importantes progresos en el desarrollo de nuevas técnicas analíticas, ensayos, métodos de cultivo y estrategias de identificación de los mecanismos de acción de los compuestos bioactivos que, junto con los avances realizados en el campo de las ómicas, han contribuido a superar algunas de las desventajas de la investigación de PNs y ofrecen la posibilidad de continuar explorando estos recursos que constituyen un amplio y especializado espacio químico que es capaz de regular procesos biológicos de forma precisa y que no debe ser abandonado (Atanasov y col., 2021).

2.4.1 Productos naturales con efecto vasodilatador

Estudios previos, realizados entre 1998 y 2020, indicaron que una gran cantidad de extractos de plantas utilizadas en la Medicina Tradicional presentaron un efecto vasodilatador (*ex vivo*) y una actividad antihipertensiva (*in vivo*). De manera general, se concluyó que las especies vegetales que exhibieron un efecto vasodilatador pertenecían principalmente a las familias Compositae (17 %), Rosaceae (6 %), Leguminous (6 %), Gingeracea (6 %) y Ginkgolidae (6 %). La mayoría de los extractos evaluados demostraron actividad vasodilatadora en ensayos *ex vivo*, pero sólo 40 % de esos extractos se sometieron a estudios *in vivo*, por ejemplo, extractos de *Gynura procumbens*, *Helichrysum cere* y *Bidens pilosa*, todas ellas especies de la familia Compositae (Tang y col., 2021).

También se observó que los PNs con potencial actividad vasodilatadora eran predominantemente flavonoides (30 %), ácidos fenólicos (16 %) y alcaloides (16 %). Entre los ácidos fenólicos, la hexahidrocurcumina y la curcumina, fueron las moléculas que más destacaron en cuanto a su efecto vasodilatador. Alcaloides como la reticulina e hirsutina exhibieron actividad antihipertensiva en ensayos *in vivo* (Tang y col., 2021).

En esta revisión se mencionan algunas plantas que fueron utilizadas a nivel clínico para tratar la HTA. Por ejemplo, el extracto metanólico de *Hibiscus sabdariffa* demostró ejercer un efecto antihipertensivo. De igual forma, la administración del aceite de *Nigella sativa* redujo significativamente la presión diastólica y sistólica, además de que, al combinarla con la terapia convencional, se mejoró la eficacia y tolerancia de los fármacos y disminuyeron sus efectos adversos (Tang y col., 2021). De 1981 a 2019 se han aprobado 82 fármacos antihipertensivos, de los cuales sólo 1 (1.2 %) se clasifica como PNs, 2 (2.4 %) son derivados de PNs y 49 (60 %) poseen estructuras inspiradas en PNs. A pesar de que se observa la influencia de los PNs en el desarrollo de medicamentos, predomina la aprobación de fármacos sintéticos para el tratamiento de la HTA, por lo que el área de oportunidad en la investigación de PNs es amplia (Newman y Cragg, 2020).

2.5 Medicina Tradicional mexicana

México es reconocido por su gran diversidad biológica. Se estima que en el país se pueden encontrar alrededor de 30 000 especies vegetales, dentro de las cuales, un número significativo son endémicas. En el ámbito farmacológico, esta riqueza vegetal no ha sido explorada en su totalidad, pues en la literatura sólo se han reportado las propiedades medicinales de aproximadamente el 10 % de la flora del país (Lara-Reimers y col., 2019).

Se tiene constancia que, desde la época prehispánica, las diferentes culturas de México hacían uso de un gran número de plantas para tratar los padecimientos que

aquejaban a sus comunidades. La información sobre estas plantas medicinales se transmitía de generación en generación de forma oral y originalmente estaba contenida en los códices aztecas precolombinos, pero después de la conquista fue transferida a otros códices como el Matritense, Florentino y Cruz-Badiano (Espinosa y col., 2016).

El Códice De la Cruz-Badiano, llamado en latín *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis* (libro sobre las hierbas medicinales de los pueblos indígenas), fue obra del médico indígena Martín de la Cruz, quien lo escribió en náhuatl y, posteriormente, fue traducido al latín por el xochimilca Juan Badiano. Esta compilación pictórica data del 1552 y es el primer registro escrito del uso de especies vegetales mexicanas con fines medicinales. Muchas de las medicinas herbales mencionadas en este códice siguen siendo utilizadas en la actualidad para tratar múltiples enfermedades (Chavarría y Espinosa, 2019).

La investigación en Medicina Tradicional o etnomedicina abarca el estudio de los usos terapéuticos que las comunidades indígenas y las personas que viven en áreas rurales les dan a sus recursos naturales. En el 2020, se contabilizaron casi 12 millones de personas que habitaban hogares indígenas, quienes en su mayoría siguen haciendo uso de las especies vegetales como agentes terapéuticos de primera línea para tratar sus enfermedades, debido a que la mayoría de los fármacos convencionales son costosos o no siempre están disponibles en sus comunidades (Lara-Reimers y col., 2019; INEGI, 2022).

Lo expuesto anteriormente demuestra el potencial del país en cuanto a la realización de investigación etnofarmacológica, así como la importancia de documentar los usos terapéuticos de las plantas y de llevar a cabo estudios científicos sistemáticos sobre sus actividades farmacológicas para asegurar su eficacia y seguridad. Este abordaje científico, además de enriquecer el acervo biológico y cultural del país, contribuirá a la explotación sustentable de estos recursos para el desarrollo de potenciales fitofármacos (Andrade-Cetto, 2009).

Existen numerosas compilaciones nacionales y regionales de las plantas medicinales utilizadas en México, que abarcan a más de 3000 especies; sin embargo, muchas de estas investigaciones presentan deficiencias metodológicas, particularmente respecto a la identificación taxonómica y la interpretación de los datos etnofarmacológicos, lo que conlleva a que existan pocos estudios científicos sistemáticos que caractericen por completo la composición química y las actividades farmacológicas de las especies vegetales utilizadas en la Medicina Tradicional mexicana (Geck y col., 2020).

2.6 Flora de la región Bajío de México con potencial medicinal

La obra “Flora del Bajío y de Regiones Adyacentes” (FBRA) es un inventario de las especies de plantas vasculares que crecen en forma silvestre en el área del Bajío en el centro de México. Tres regiones geográficas dan forma al Bajío: el Eje Neovolcánico que se extiende de este a oeste, el Altiplano Central que abarca sólo una pequeña porción al noroeste del área y la Sierra Madre Oriental en la zona noreste. Esta diversidad topográfica y la variación climática favorece el desarrollo de vegetación de bosques templados y tropicales. La región que se estudia en la FBRA incluye a los estados de Guanajuato, Querétaro y el norte de Michoacán y, se calcula que las especies vegetales localizadas en esta área representan cerca del 24 % de la diversidad vegetal total de México (Ruiz-Sanchez y col., 2019).

Nuestro grupo de investigación, en trabajos previos, realizó un análisis de las especies de la flora queretana con potencial medicinal, el cual, al ser el primero en su ámbito, permitió enriquecer la información etnobotánica disponible sobre la flora medicinal del estado de Querétaro y fue el punto de partida para la selección de las especies vegetales que serán evaluadas en el presente trabajo, con el fin de comprobar científicamente el efecto farmacológico que se les atribuye de manera tradicional. Dicha selección se basó en los siguientes criterios: usos etnomédicos, reportes de estudios farmacológicos, disponibilidad y acceso a las plantas (Maruri-Aguilar y col., 2021).

Para ese análisis se revisaron los fascículos de la FBRA publicados hasta 2021 que, aunque no comprenden datos etnobotánicos de las especies, sí reportan si se les identifica como medicinales. Se identificaron 395 especies, de 108 familias botánicas, como medicinales; la mayoría (88.35 %) reportadas como silvestres. Las familias que cuentan con mayor número de especies con potencial uso medicinal son: Fabaceae (46), Compositae (Asteraceae) (31), Verbenaceae (27), Solanaceae (17) y Apocynaceae (12). Los municipios de Arroyo Seco, Pinal de Amoles, Jalpan de Serra, Landa de Matamoros y Cadereyta de Montes presentan un mayor número de especies con potencial uso medicinal que el resto de la entidad (Maruri-Aguilar y col., 2021).

Los usos medicinales más frecuentes de las especies identificadas incluyen el tratamiento de desórdenes gastrointestinales, dolor, diabetes, así como de enfermedades infecciosas y cutáneas. Los principales efectos farmacológicos reportados y validados científicamente son antimicrobiano, anticancerígeno, antioxidante, antiinflamatorio y analgésico. Sólo 225 especies de las 395 con potencial medicinal han sido evaluadas por un método científico y el resto carece de estudios que validen sus efectos farmacológicos atribuidos, por lo que existe una gran área de oportunidad para llevar a cabo estudios farmacológicos y fitoquímicos que validen el uso etnomédico de estas especies como fuente alternativa de moléculas novedosas con potencial terapéutico (Maruri-Aguilar y col., 2021).

2.6.1 *Physalis cinerascens*

Physalis cinerascens (Dunal) Hitchc. es una especie vegetal de la familia Solanaceae, conocida en la zona del Bajío como costomate, jaltomate, tomatillo, agush (lengua otomí). Florece en los meses de marzo a octubre y puede encontrarse en zonas áridas, a orillas de caminos y de campos de cultivo; también se desarrolla en lugares perturbados de bosques tropicales, matorrales xerófilos y pastizales. Está distribuida desde el norte, pasando por el centro y hasta el sureste de México. Es una especie vegetal común que no tiene problemas de supervivencia (Martínez y

col., 2020). *P. cinerascens* es una planta herbácea de 12 a 50 cm de alto, perenne por un rizoma largo y profundo, con un tallo ramificado desde la base; sus hojas son láminas ovadas y pubescentes (cubiertas de pelos finos y suaves) y tiene flores solitarias amarillas con máculas moradas oscuras y su fruto al madurar es amarillo (Martínez y col., 2020).

En la Medicina Tradicional de Asia Central, las hojas secas y frutos de las especies del género *Physalis* son consumidas en infusiones para el tratamiento de la hipertensión (Ravshanovich y Farangiz, 2022). En Argentina, el consumo de los frutos de *P. cinerascens* tiene un uso medicinal, ya que ejercen un efecto diurético (Arenas y Kamienkowski, 2013).



Figura 6. *Physalis cinerascens*.

En estudios previos realizados en otras especies del género *Physalis* (*P. minima* y *P. angulata*), se ha demostrado que los extractos etanólicos de las hojas de estas plantas, administrados a modelos de ratas con hipertensión, incrementaron la biodisponibilidad de NO sérico (Nugrahenny y col., 2017) y disminuyeron la presión arterial sistólica (Nugrahenny y col., 2023).

Estudios fitoquímicos de extractos polares de diversas especies del género *Physalis* han permitido la identificación y aislamiento de una gran variedad de metabolitos

secundarios, los cuales se pueden dividir en tres grandes grupos: withanólidos, physalinas y compuestos fenólicos (Mirzaee y col., 2019).

Dentro de los metabolitos presentes en *P. cinerascens* y en otras especies de este género, los withanólidos son el componente bioactivo predominante. Estas moléculas han sido ampliamente estudiadas, ya que poseen una actividad biológica muy diversa: antimicrobiana, antitumoral, antiinflamatoria, citostática, inmunomoduladora, hepatoprotectora y antioxidante (Maldonado y col., 2005).

A estos mismos metabolitos se les podría atribuir la actividad antihipertensiva del género *Physalis*; sin embargo, los únicos estudios que demuestran que los withanólidos ejercen una acción en este ámbito, han sido realizados en especies del género *Withania*, perteneciente también a la familia Solanaceae. Dichas investigaciones reportaron que el extracto etanólico de la raíz de *Withania somnifera* ejerce un efecto vasodilatador dependiente del endotelio, cuyo mecanismo involucra la vía del NO/GMPc (Pathak y col., 2021). Por otra parte, un withanólido aislado del extracto etanólico de los frutos de *Withania coagulans* demostró actividad antihipertensiva, al disminuir la presión arterial sistólica en un modelo *in vivo* de HTA inducida (Quaisul y Ketan, 2019).

3. JUSTIFICACIÓN

La principal causa de muerte y discapacidad en el mundo son las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), dentro de las cuales, las enfermedades cardiovasculares (ECVs) provocan la mayor cantidad de muertes al año, al cobrar la vida de 17.9 millones de personas a nivel mundial, mientras que en México causan el 24.4 % de las defunciones anuales (OPS, 2019; OMS, 2023b). La hipertensión arterial (HTA) constituye el principal factor de riesgo de padecer ECVs. Se estima que, alrededor del 16 % de la población mundial tiene presión arterial elevada y, en México, uno de cada cuatro mexicanos sufre de este padecimiento (OMS, 2023a; Secretaría de Salud, 2023). En la práctica clínica se recomiendan tres clases de fármacos antihipertensivos como agentes de primera línea; sin embargo, su consumo tiene numerosos efectos secundarios (Denche-Zamorano y col., 2022). Debido a lo expuesto anteriormente, un desafío urgente es el desarrollo de nuevos fármacos que tengan una mayor efectividad terapéutica y que presenten menos efectos colaterales. Una alternativa es aprovechar los conocimientos de la Medicina Tradicional a base de plantas. En la actualidad, de acuerdo con la OMS, alrededor del 80 % de la población mundial recurre en primera instancia al uso de este tipo de medicina para tratar sus enfermedades, gracias a que presenta mínimos efectos secundarios, en comparación con los efectos adversos producidos por los fármacos convencionales (Verma y col., 2021). En este contexto, México cuenta con una gran diversidad vegetal y un vasto conocimiento en Medicina Tradicional herbolaria. En la región del Bajío se puede encontrar cerca del 24 % de la diversidad vegetal total del país, de la que se han identificado 395 especies con potencial medicinal; sin embargo, se le han realizado estudios científicos para validar sus efectos farmacológicos solamente a poco más de la mitad (Ruiz-Sanchez y col., 2019; Maruri-Aguilar y col., 2021). Tal es el caso de *Physalis cinerascens*, que tradicionalmente se utiliza para tratar la HTA (Ravshanovich y Farangiz, 2022), pero cuya actividad biológica no ha sido evaluada científicamente. Con base en los antecedentes mencionados, este proyecto tiene como fin obtener el perfil fitoquímico y determinar el efecto vasodilatador y el mecanismo de acción involucrado, del extracto etanólico de *P. cinerascens*.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los principales metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las partes aéreas de *Physalis cinerascens*? ¿Qué efecto induce este extracto sobre el tono del músculo liso arterial y cuál es el mecanismo de acción involucrado?

5. HIPÓTESIS

El extracto etanólico de las partes aéreas de *Physalis cinerascens* contiene withanólidos, physalinas y compuestos fenólicos, e induce un efecto vasodilatador que involucra la activación de la vía del NO/GMPc.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Analizar el perfil de metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las partes aéreas de *Physalis cinerascens*, evaluar su efecto vasodilatador y determinar si su mecanismo de acción involucra la activación de la vía del NO/GMPc.

6.2 Objetivos Específicos

- 6.2.1 Determinar el perfil de metabolitos secundarios contenidos en el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*, mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a Espectrometría de Masas.
- 6.2.2 Evaluar el efecto vasodilatador del extracto, mediante el ensayo de aorta aislada de rata.
- 6.2.3 Analizar si el efecto vasodilatador inducido por el extracto es dependiente de la presencia del endotelio vascular.
- 6.2.4 Evaluar si el efecto vasodilatador producido por el extracto involucra la activación de la vía del NO/GMPc, utilizando inhibidores de las enzimas más importantes de esta vía.
- 6.2.5 Determinar si el extracto induce un incremento de los niveles de NO en homogenados de aorta, mediante una técnica colorimétrica.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Materiales

7.1.1 Reactivos

Los reactivos y disolventes necesarios para obtener el extracto etanólico y llevar a cabo la evaluación de la actividad vasodilatadora, fueron adquiridos de J.T. Baker (Phillipsburg, New Jersey, E.U.A.). Los estándares y solventes para los ensayos farmacológicos se adquirieron de Sigma-Aldrich (Saint Louis, Misuri, E.U.A.).

7.1.2 Material vegetal

Se colectaron 2 kg de partes aéreas de *Physalis cinerascens* (Dunal) Hitchc. en la reserva del Jardín Botánico Regional de Cadereyta “Ing. Manuel González de Cosío” del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Querétaro, ubicado en el municipio de Cadereyta de Montes, Qro., México, bajo el aviso de colecta con código de identificación forestal: AC-22-004-MGC-002/22. Un espécimen de la especie colectada fue depositado e identificado en el Herbario “Jerzy Rzedowski” de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, Qro., México, con número de voucher QMEX00005742.

7.1.3 Animales de experimentación

Los protocolos experimentales se llevaron a cabo siguiendo las directrices de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, que indica las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Para los ensayos farmacológicos se utilizaron 14 ratas macho Wistar (250-300 g), las cuales fueron proporcionadas por el Instituto de Neurobiología de la UNAM (Querétaro). Los animales estuvieron confinados en jaulas estándar de policarbonato (187 cm²/animal), en condiciones de alimento (ABENE BDL-7100 para animales de

laboratorio en fase de mantenimiento) y agua *ad libitum* (NOM-062-ZOO-1999, sección 5.1), bajo condiciones de temperatura y humedad controladas con ciclos de luz:oscuridad de 12:12 h (NOM-062-ZOO-1999, sección 6.1), en un espacio ubicado en la planta baja del Edificio 2 de la Facultad de Química de la UAQ. Se utilizó cama sanitaria de aserrín, que se cambió cada 2 días. Los residuos peligrosos biológico-infecciosos fueron manejados y eliminados de acuerdo con la Norma NOM-087-ECOL-94.

7.2 Métodos experimentales

7.2.1 Preparación del extracto etanólico

Para la obtención del extracto etanólico, se secaron al aire 2 kg del material vegetal y se molieron hasta obtener un polvo fino, el cual se sometió a maceración con etanol en una proporción 1:10 (p/v), a temperatura ambiente durante una semana con agitación ocasional; transcurrida la semana, el solvente se decantó para recuperarse y almacenarse; este proceso se repitió dos veces con solvente fresco. Al terminar la maceración, el extracto se filtró para eliminar el material vegetal y el solvente se evaporó a presión reducida en un rotaevaporador Büchi R-114 (Büchi, Flawil, Suiza) para obtener el extracto seco (Ornelas-Lim y col., 2021).

7.2.2 Determinación del perfil fitoquímico del extracto etanólico, mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a Espectrometría de Masas

El extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* se analizó en un equipo Acquity UPLC I-Class (Waters, Milford, Massachusetts, E.U.A.), equipado con un detector de arreglo de diodos (DAD) y acoplado a un Espectrómetro de Masas (EM) de tiempo de vuelo VION IMS QTOF (Waters, Manchester, Reino Unido) con fuente de ionización por electrospray (ESI) operando en modo negativo. Se empleó una columna en fase reversa BEH C₁₈ 2.1 x 100 mm, 1.7 µm (Waters).

La muestra fue diluida en metanol (grado CL-EM) a una concentración de 1.5 mg/mL. Las fases móviles empleadas fueron agua (solvente A) y acetonitrilo (solvente B), ambas acidificadas con ácido fórmico al 0.1 %. El gradiente de elución cambió de 95 % A en 0 min, 95 % A en 2 min a 5 % A en 22 min, 5 % A en 25 min a 95 % A en 27 min, 95 % A en 30 min, con un flujo de 0.4 mL min⁻¹, temperatura de columna de 35 °C, temperatura de muestra 10 °C y un volumen de inyección de 6 µL.

Se llevó a cabo un barrido de absorbancia de 210-600 nm con canales específicos (214, 280, 320 y 360 nm). El modo de análisis fue MS^E, en el que la energía de colisión baja fue 6 eV con una rampa de 15 a 45 eV en alta energía. El rango de masas se consideró de 50-1800 m/z. El voltaje de capilar fue 2 kV, la temperatura de la fuente fue 120 °C y la temperatura de desolvatación fue 450 °C. El argón se empleó como gas de colisión y de desolvatación con un flujo de 50 L/h y 800 L/h, respectivamente, y voltaje de cono de 40 V. Se utilizó leucina-encefalina en una concentración de 200 pg/µl como referencia para la corrección de masas con un flujo de 10 µL/min.

Para el análisis de datos se empleó el software UNIFI v1.9 SR4 (Waters) con una biblioteca de construcción propia (475 componentes), basada en metabolitos reportados en especies del género *Physalis*. Se estableció la tolerancia de coincidencia de objetivos en 5 ppm. Para la identificación de fragmentos, se comparó con patrones de fragmentación reportados (coincidencia con al menos tres fragmentos) en PubChem, HMDB v5.0. y MassBank of North America.

7.2.3 Evaluación del efecto vasodilatador del extracto etanólico, mediante el ensayo de aorta aislada de rata

El ensayo de aorta aislada de rata se llevó a cabo para evaluar la actividad vasodilatadora del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*, de acuerdo con el método previamente reportado (Ornelas-Lim y col., 2021). Las ratas se sacrificaron por decapitación (NOM-062-ZOO-1999, sección 9.5.3.3) y la aorta

torácica se removió y se colocó en una solución fría de Krebs-Henseleit con la siguiente composición (mM): 126.8 NaCl, 5.9 KCl, 1.2 KH₂PO₄, 1.2 MgSO₄, 5 D-glucosa, 30 NaHCO₃, 2.5 CaCl₂ (pH 7.4) y burbujeada con una mezcla de 95 % O₂ y 5 % CO₂. El espacio intraluminal de la aorta se lavó con una solución fresca de Krebs-Henseleit para prevenir la formación de coágulos y se eliminaron los tejidos adiposo y conjuntivo. Posteriormente, la aorta se cortó en anillos de 4-5 mm, los cuales se montaron en cámaras de incubación de 5 mL que contenían una solución de Krebs-Henseleit a 37 °C y burbujeo constante de una mezcla de 95 % O₂ y 5 % CO₂.

Los tejidos se estabilizaron durante 30 minutos bajo una tensión de 1.5 g a 37 °C; durante este periodo de estabilización, la solución de Krebs-Henseleit se cambió cada 10 min. Para estimular el músculo liso vascular, el tejido se contrajo con una solución de 100 mM KCl, después se eliminó el KCl permitiendo que la aorta se estabilizara hasta alcanzar nuevamente su tensión basal. Una vez que el tejido se estabilizó, se contrajo con una solución de L-fenilefrina 1 µM y el extracto se adicionó de manera acumulativa (1 µg/mL – 1 mg/mL). Se utilizó acetilcolina como control positivo. Los cambios en la tensión, provocados por las diferentes concentraciones del extracto evaluado, fueron detectados mediante transductores de fuerza Grass FT03 acoplados a un polígrafo Grass 7D (Grass Instrument Co, Quincy, Massachusetts, E.U.A.) y se expresaron como el porcentaje de relajación, tomando como base la contracción generada al adicionar la L-fenilefrina.

7.2.4 Determinación de la participación del endotelio en la respuesta vasodilatadora

Para evaluar si el efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* es dependiente de la presencia del endotelio vascular, se realizaron ensayos con segmentos de aorta, donde el endotelio se removió por medio de perfusión *in situ*, utilizando 5 mL de solución salina (0.9 %) con ácido desoxicólico (0.2 %). La ausencia del endotelio se confirmó al inicio del experimento, si la adición

de acetilcolina (1 μ M) no generó una relajación mayor al 5 % (Luna-Vázquez y col., 2018).

7.2.5 Evaluación de la participación de la vía del NO/GMPc en la respuesta vasodilatadora

Para determinar si la actividad vasodilatadora del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* involucra la activación de la vía del NO/GMPc, se incubaron segmentos de aorta (con el endotelio intacto) durante 20 min con inhibidores de las enzimas más importantes de esta vía: 10 mM Nw-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME, inhibidor de eNOS) y 1 mM 1H-[1,2,4] oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ, inhibidor de GCs), en diferentes ensayos (de Jesus-López y col., 2023).

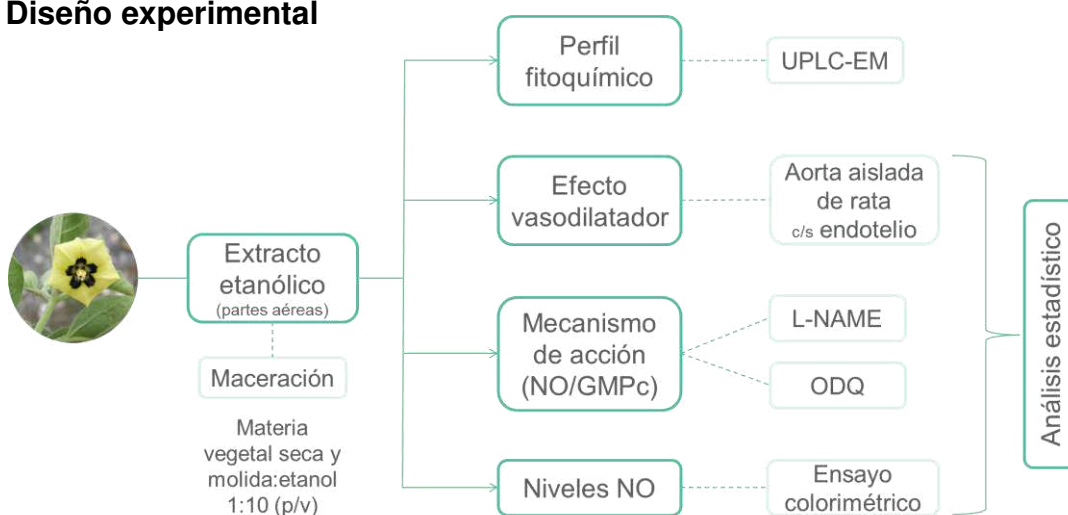
7.2.6 Determinación de los niveles de NO en homogenados de aorta

La evaluación del efecto del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* sobre los niveles de NO, se realizó midiendo la concentración de nitritos en homogenados de aorta de rata. En primer lugar, segmentos de aorta se contrajeron con una solución de L-fenilefrina 1 μ M y se incubaron con el extracto (50 μ g/mL) o con acetilcolina (15 μ g/mL, control positivo) durante 30 min; posteriormente, se homogenizaron. Los homogenados se centrifugaron a 7500 g durante 20 min a temperatura ambiente y se recuperó el sobrenadante. Se separó una alícuota (400 μ L) del sobrenadante para la determinación de la concentración de proteínas, la cual se realizó por el método de Bradford (Sigma, cat. B6916). El resto del sobrenadante se filtró a 7500 g durante 20 min utilizando filtros Amicon Ultra - 2 mL (Ultracel – 10K, Merck, Cork, Irlanda). La concentración de nitritos totales se midió utilizando un kit comercial para ensayo colorimétrico de detección de nitratos/nitritos (Cayman Chemical, Item: 780001, Batch: 0708459, Michigan, E.U.A.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados se expresaron como μ mol de nitritos sobre mg de proteína (Valencia-Guzmán y col., 2021).

7.3 Análisis estadístico

La evaluación del efecto vasodilatador de cada concentración del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* tanto en presencia como ausencia del endotelio vascular, se realizó en tres ratas diferentes ($n = 3$). Los resultados de los ensayos del efecto vasodilatador del extracto en presencia de los inhibidores se obtuvieron de cuatro experimentos independientes ($n = 4$). Todos los valores se expresaron como la media \pm error estándar de la media (SEM). Los datos obtenidos de cada evaluación se ajustaron a una ecuación sigmoide que se graficó y analizó para calcular el efecto máximo (E_{\max}), expresado como la media \pm SEM, así como la concentración efectiva media (CE_{50}), cuyos valores se expresaron como la media con los límites del 95 % de confianza (GraphPad Prism v8.0.2, San Diego, CA, E.U.A.). Los resultados se analizaron mediante una prueba t no pareada y se consideraron estadísticamente significativos valores con un intervalo de confianza del 95 % ($p < 0.05$) (Luna-Vázquez y col., 2018). Los resultados de la determinación de la concentración total de nitritos en homogenados de aorta se obtuvieron a partir de tres experimentos independientes ($n = 3$) en ausencia (control negativo) y presencia del extracto o de acetilcolina (control positivo). Los valores se expresaron como la media \pm SEM y se analizaron mediante ANOVA de una vía, seguido de una prueba Dunnet ($p < 0.05$) (de Jesus-López y col., 2023).

7.4 Diseño experimental



8. RESULTADOS

8.1 Perfil fitoquímico del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*

A partir de los 2 kg de material vegetal fresco colectado, se obtuvieron 170 g después del proceso de secado, lo cual equivale a un rendimiento del 8.5 %. Posteriormente, se obtuvieron 19 g de extracto a partir de los 170 g secos, siendo el rendimiento final de 112 g extracto/kg partes aéreas secas.

El análisis del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*, mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a Espectrometría de Masas (UPLC-EM), permitió la identificación tentativa de 21 compuestos, los cuales fueron clasificados de acuerdo con su estructura química como withanólidos, physalinas, flavonoides, ácidos fenólicos, cetonas, alcaloides, lignanos y terpenoides, como se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Compuestos identificados en el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*, mediante UPLC-EM (se muestran en orden descendente de abundancia).

Compuesto	TR (min) ¹	Patrón de fragmentación [M-H] ⁻	Error (ppm)	Clasificación
4β-hidroxiwithanólido E*	8.22	501.2493 (485.2513, 315.1596, 275.1643, 97.0654)	-0.2	Withanólido
Physalolactona*	8.05	537.2255 (501.2455, 453.255, 377.1968, 151.0754)	-1.1	Withanólido
6-geranilnaringenina*	19.32	407.1868 (313.1662, 257.1531, 119.0498)	1	Flavonoide
Quercetina 3,7-diglucósido	5.35	625.1399 (301.0334, 299.02, 271.0244)	-1.8	Flavonoide
Withanólido D*	11.64	469.2595 (441.2552, 327.1934, 299.1629, 153.0918)	-0.1	Withanólido
Ácido 1-cafeoilquínico*	3.12	353.0880 (191.0555, 179.0328, 135.0444, 133.0293)	0.4	Ácido fenólico
Kobusona*	11.88	221.1538 (205.1232, 177.0915, 125.0969, 111.0448)	-4.1	Cetona
Ergocristina	7.52	608.2891 (590.2932, 338.0949, 245.1180)	2	Alcaloide

Eriocitrina	20.62	595.1671 (567.4090, 309.1739, 255.2325)	0.5	Flavonoide
Arctigenina	21.39	371.1505 (339.1997, 325.184, 311.168, 149.0965)	1.2	Lignano
Ácido 4-feruloiquínico*	4.48	367.1036 (191.0545, 173.0445, 135.0451)	0.3	Ácido fenólico
Ácido p-cumárico	4.42	163.0395 (135.0451, 134.0373, 119.0502)	-3.2	Ácido fenólico
n-cis-feruloiltiramina*	7.4	312.1239 (190.0264, 175.0029, 164.0474)	-0.6	Alcaloide
Physalina I*	9.58	557.2044 (531.2938, 523.2255, 485.2534, 219.1361)	2.8	Physalina
Epirosmanol	8.65	345.1695 (301.1442, 285.1491, 257.1561, 245.1174)	-3.7	Terpenoide
Ácido trans-p-cumárico 4-glucósido	4.41	325.0921 (179.0333, 163.0395, 119.0502)	-2.5	Ácido fenólico
Neohesperidina dihidrochalcona*	8.17	611.1960 (567.2256, 507.2352, 191.0529)	-3.5	Flavonoide
Physalina C	5.52	509.1829 (491.1526, 483.1489, 441.1976, 174.9554)	2.4	Physalina
Ácido betulínico	18.41	455.3522 (407.1748, 397.2262, 275.2004)	-1.9	Terpenoide
Ácido cafeico	4.45	179.0351 (135.0451, 134.0373, 119.0502)	0.4	Ácido fenólico
Enterodiol	8.66	301.1439 (283.1333, 267.1393, 189.0908, 161.0966)	-2	Lignano

*Se identificaron isómeros de estos compuestos.

¹Tiempo de retención en minutos.

8.2 Evaluación del efecto vasodilatador del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*

Se evaluó, por primera vez, el efecto vasodilatador del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* (Pcin-EtOH), mediante el ensayo de aorta aislada de rata. La Figura 7 muestra la curva de concentración respuesta de Pcin-EtOH y de la acetilcolina (ACh), utilizada como control positivo. Los valores de la concentración efectiva media (CE₅₀) y del efecto máximo (E_{max}) se presentan en el Cuadro 2.

Los resultados demostraron que Pcin-EtOH indujo una actividad vasodilatadora inmediata, sostenida y dependiente de la concentración, en anillos de aorta aislada de rata previamente contraídos con fenilefrina (Phe) 1 µM. Pcin-EtOH presentó un efecto vasodilatador máximo (E_{max} = 87.58 ± 1.699 %) significativamente mayor que

el de la ACh ($E_{\max} = 69.648 \pm 1.349 \%$); sin embargo, la potencia de la respuesta vasodilatadora de Pcin-EtOH [$CE_{50} = 30.39 (19.33-47.84) \mu\text{g/mL}$] fue alrededor de tres veces menor que la del control positivo [$CE_{50} = 9.305 (6.873-12.53) \mu\text{g/mL}$].

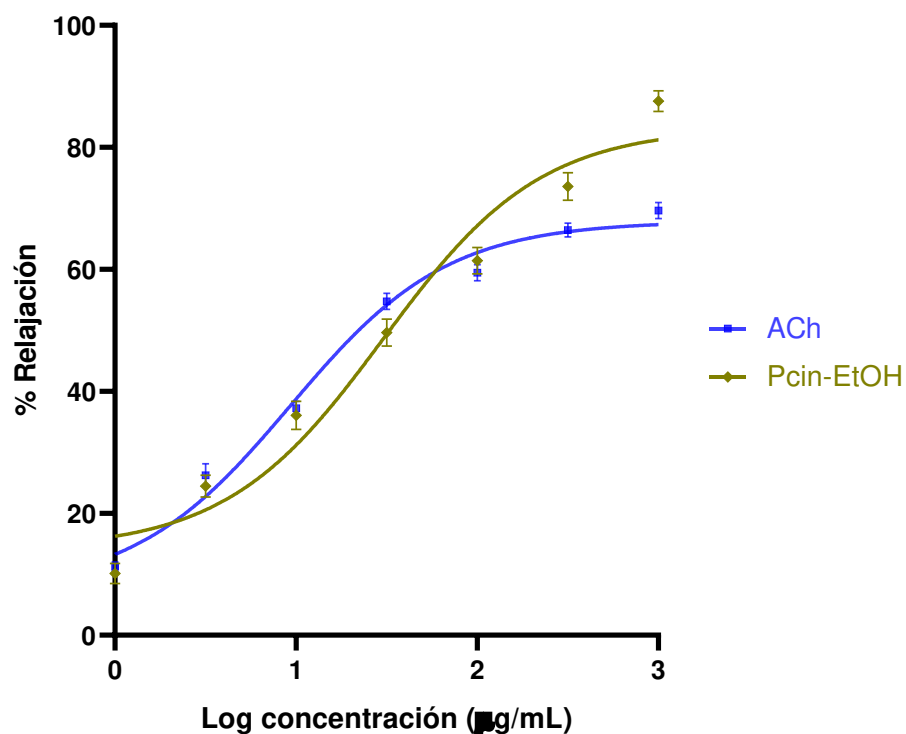


Figura 7. Curva concentración respuesta del efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* (Pcin-EtOH) y por la acetilcolina (ACh), utilizada como control positivo, en anillos de aorta aislada de rata previamente contraídos con Phe 1 μM . Los valores se expresan como la media \pm SEM de tres experimentos independientes ($n = 3$).

Cuadro 2. Efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* (Pcin-EtOH) y por la acetilcolina (ACh), utilizada como control positivo, en anillos de aorta aislada de rata previamente contraídos con Phe 1 μM .

Compuesto	$CE_{50} (\mu\text{g/mL})^{1,2}$	$E_{\max} (\%)^{1,3}$
ACh (control)	9.305 (6.873-12.53)	69.648 ± 1.349
Pcin-EtOH	$30.39 (19.33-47.84)^{**}$	$87.58 \pm 1.699^{####}$

¹Los resultados se obtuvieron de tres experimentos independientes ($n = 3$) y se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal utilizando el programa GraphPad Prism 8.0.2.

²Los valores de la concentración efectiva media (CE_{50}) se expresan como la media con los límites del 95 % de confianza.

³Los valores del efecto vasodilatador máximo (E_{max}) se expresan como la media \pm SEM.

** $p = 0.0078$; #### $p < 0.0001$

8.3 Participación del endotelio en la respuesta vasodilatadora

La remoción del endotelio generó un desplazamiento hacia la derecha de la curva concentración respuesta de Pcin-EtOH (Figura 8), además de que la respuesta máxima disminuyó significativamente (Cuadro 3), lo que indica que la vasodilatación producida por Pcin-EtOH se da principalmente a través de una vía dependiente del endotelio.

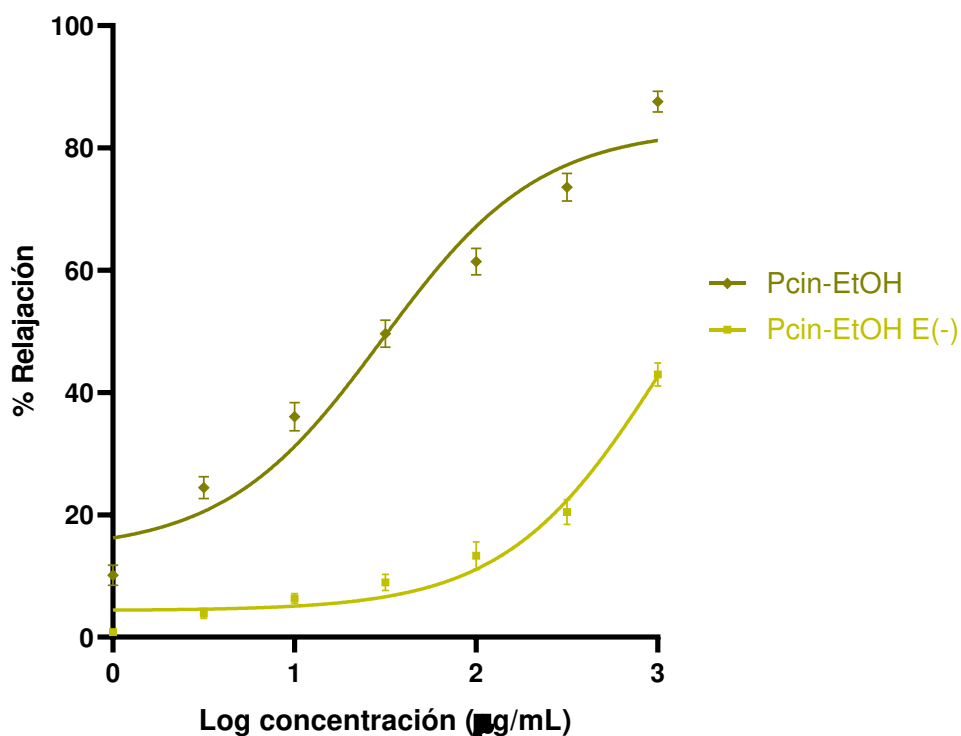


Figura 8. Curva concentración respuesta del efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* en presencia (Pcin-EtOH)

y ausencia [Pcin-EtOH E(-)] del endotelio, en anillos de aorta aislada de rata previamente contraídos con Phe 1 μ M. Los valores se expresan como la media \pm SEM de tres experimentos independientes (n = 3).

Cuadro 3. Efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* en presencia (Pcin-EtOH) y ausencia [Pcin-EtOH E(-)] del endotelio, en anillos de aorta aislada de rata previamente contraídos con Phe 1 μ M.

Compuesto	CE ₅₀ (μ g/mL) ^{1,2}	E _{max} (%) ^{1,3}
Pcin-EtOH	30.39 (19.33-47.84)	87.58 \pm 1.699
Pcin-EtOH E(-)	1082 (530.9-1298) ^{***}	42.934 \pm 1.878 ^{####}

¹Los resultados se obtuvieron de tres experimentos independientes (n = 3) y se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal utilizando el programa GraphPad Prism 8.0.2.

²Los valores de la concentración efectiva media (CE₅₀) se expresan como la media con los límites del 95 % de confianza.

³Los valores del efecto vasodilatador máximo (E_{max}) se expresan como la media \pm SEM.

***p = 0.0003; ####p < 0.0001

8.4 Participación de la vía del NO/GMPc en el efecto vasodilatador

Como puede observarse en la Figura 9, la respuesta vasodilatadora de Pcin-EtOH se redujo significativamente al inhibir a la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) con L-NAME y mediante la inhibición de la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs) con ODQ. En ambos casos la respuesta máxima también disminuyó significativamente (Cuadro 4). Estos resultados indican que el efecto vasodilatador de Pcin-EtOH involucra, de manera importante, la activación de la vía del NO/GMPc.

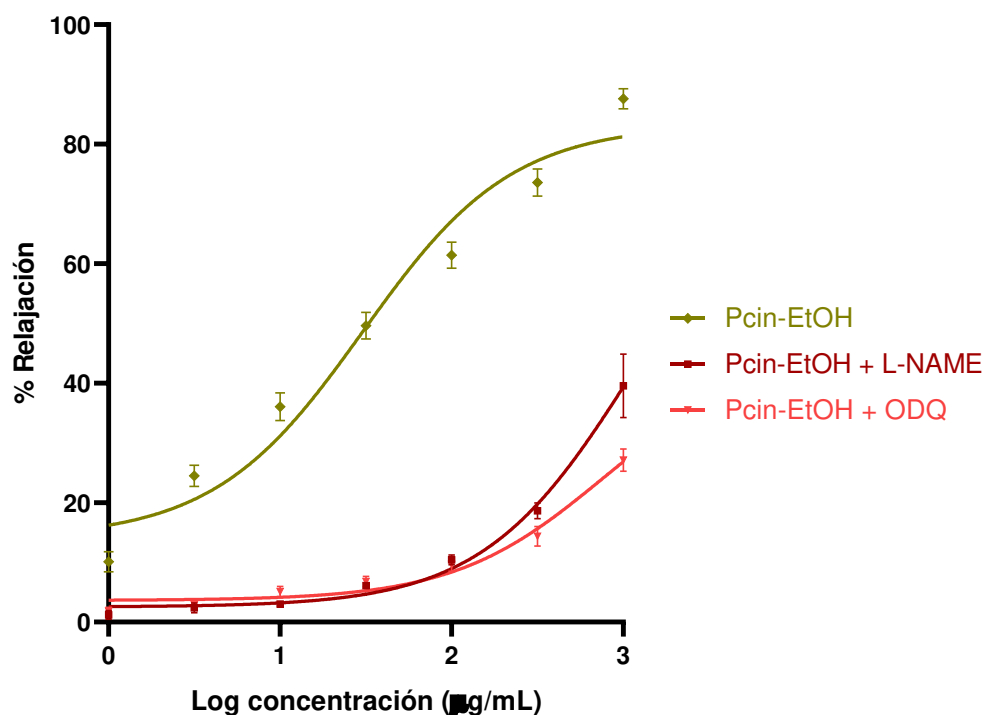


Figura 9. Curva concentración respuesta del efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* en ausencia (Pcin-EtOH) y presencia de L-NAME 10 mM (Pcin-EtOH + L-NAME) y de ODQ 1 mM (Pcin-EtOH + ODQ), en anillos de aorta aislada de rata previamente contraídos con Phe 1 µM.

Los valores se expresan como la media \pm SEM de cuatro experimentos independientes (n = 4).

Cuadro 4. Efecto vasodilatador inducido por el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* en ausencia (Pcin-EtOH) y presencia de L-NAME 10 mM (Pcin-EtOH + L-NAME) y de ODQ 1 mM (Pcin-EtOH + ODQ), en anillos de aorta aislada de rata previamente contraídos con Phe 1 µM.

Compuesto	CE ₅₀ (µg/mL) ^{1,2}	E _{max} (%) ^{1,3}
Pcin-EtOH	30.39 (19.33-47.84)	87.58 \pm 1.699
Pcin-EtOH + L-NAME	1107 (450.7-9956)****	39.523 \pm 5.346####
Pcin-EtOH + ODQ	757.4 (337.1-2731)***	27.11 \pm 1.864####

¹Los resultados se obtuvieron de cuatro experimentos independientes (n = 4) y se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal utilizando el programa GraphPad Prism 8.0.2.

²Los valores de la concentración efectiva media (CE₅₀) se expresan como la media con los límites del 95 % de confianza.

³Los valores del efecto vasodilatador máximo (E_{max}) se expresan como la media ± SEM.

p = 0.0006; *p < 0.0001; ####p < 0.0001

8.5 Determinación de los niveles de NO en homogenados de aorta

En este estudio se evaluó si Pcin-EtOH era capaz de inducir un incremento en los niveles de NO en homogenados de aorta. Como se observa en la Figura 10, la concentración de nitritos al incubar los homogenados de aorta en presencia de Pcin-EtOH (0.4547 ± 0.0643 μmol nitritos/mg proteína) es ligeramente mayor en comparación con el control (0.3625 ± 0.1044 μmol nitritos/mg proteína) y con la incubación en presencia de ACh (0.3831 ± 0.0625 μmol nitritos/mg proteína); sin embargo, estas diferencias no son significativas.

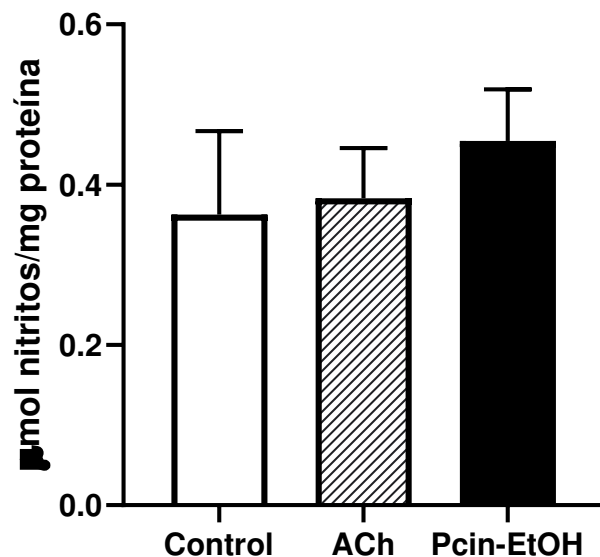


Figura 10. Concentración de nitritos totales en homogenados de aorta de rata en ausencia (control) o presencia de Pcin-EtOH (50 $\mu\text{g/mL}$) o ACh (15 $\mu\text{g/mL}$).

Los valores se expresan como la media ± SEM de tres experimentos independientes (n = 3).

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

9.1 Perfil fitoquímico del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*

En este estudio se determinó, por primera vez, el perfil de metabolitos secundarios contenidos en el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*. Los principales tipos de compuestos identificados fueron withanólidos, flavonoides, ácidos fenólicos y physalinas; estos hallazgos concuerdan con investigaciones fitoquímicas previas realizadas en diferentes especies del género *Physalis*, en las cuales se han identificado, caracterizado y, en algunos casos, aislado withanólidos, physalinas y compuestos fenólicos (Mirzaee y col., 2019).

Tal es el caso del 4 β -hidroxiwithanólido E y de la physalolactona, metabolitos ya reportados y aislados a partir del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* (Maldonado y col., 2005). En cuanto a las physalinas, la C y la I han sido identificadas en las especies *P. alkekengi* y *P. angulata*, respectivamente (Mirzaee y col., 2019).

Por su parte, la presencia de quercetina 3,7-diglucósido fue reportada en la especie *P. alkekengi* (Liu y col., 2023); mientras que los ácidos fenólicos, cafeico y cumárico, han sido identificados en las especies *P. angulata* y *P. peruviana* (Cobaleda-Velasco y col., 2017; de Oliveira y col., 2020; Filippi y col., 2020; Nguyen y col., 2021).

Son pocos los alcaloides que han sido identificados y aislados en especies del género *Physalis*, por ejemplo, la n-trans-feruloiltiramina (cuyo isómero fue identificado en el presente estudio), ha sido previamente aislada a partir de la especie *P. alkekengi* (Chen y col., 2014). En el caso de los lignanos y terpenoides, su presencia se ha reportado en la especie *P. pubescens* (Liang y col., 2024).

Dentro de los metabolitos identificados en este estudio, la mayor parte de la investigación existente en cuanto a actividad vasodilatadora y/o antihipertensiva está enfocada en compuestos fenólicos; por ejemplo, se ha reportado que la eriocitrina, un flavonoide, inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA); sin embargo, no hay más estudios que evalúen su actividad antihipertensiva (Miyake y col., 1998). Por su parte, se ha comprobado que el ácido p-cumárico induce una vasodilatación dependiente del endotelio, en un modelo de aorta aislada de rata (Vinet y col., 2014).

En otros estudios se ha demostrado que la actividad vasodilatadora del ácido cafeico se da tanto de manera dependiente como independiente de la presencia del endotelio vascular; en el caso del mecanismo dependiente del endotelio, se ve involucrada la activación de la vía del NO/GMPc y se induce la liberación de NO. Además, la administración oral del ácido cafeico produce un efecto hipotensor en modelos *in vivo* de ratas con hipertensión inducida con ciclosporina (Silva y Lopes, 2020).

En este estudio fitoquímico destaca la presencia de los withanólidos que, al ser moléculas polioxigenadas, son solubles en solventes de naturaleza polar, por lo que es congruente que hayan sido identificados en este extracto etanólico. Los withanólidos, además de estar presentes en el género *Physalis*, se encuentran de manera abundante en otras especies de la familia Solanaceae, de los géneros *Withania* y *Datura* (Huang y col., 2020).

Las diversas actividades biológicas de estas moléculas han sido ampliamente estudiadas, pero son escasos los estudios en cuanto a su actividad vasodilatadora y/o antihipertensiva. Se ha reportado que el withanólido A, posee un efecto vasodilatador dependiente del endotelio y mediado por la vía del NO/GMPc (Pathak y col., 2021). En cuanto a la actividad antihipertensiva, el único reporte que se tiene en este ámbito es el de un withanólido aislado del extracto etanólico de los frutos de *Withania coagulans*, que disminuye la presión arterial sistólica en un modelo *in vivo* con hipertensión inducida con acetato de desoxicorticostenona (DOCA) (Quaisul y Ketan, 2019).

Uno de los compuestos del tipo lignano identificado en Pcin-EtOH es la arctigenina. En diversos estudios se ha demostrado que la administración oral de este metabolito en ratas espontáneamente hipertensas reduce significativamente la presión arterial sistólica y disminuye la disfunción endotelial; los mecanismos antihipertensivos de la arctigenina se asocian con un aumento en la producción de NO y con la disminución de la generación del anión superóxido, por medio de la inhibición de la NADPH oxidasa (Liu y col., 2015). Cabe resaltar que este compuesto bioactivo es un prototipo prometedor para el desarrollo de fármacos antihipertensivos, debido a su efecto antagonista en receptores a mineralocorticoides (Cheng y col., 2016).

La actividad vasodilatadora y antihipertensiva del ácido betulínico, un terpenoide, han sido estudiadas en modelos de aorta aislada de rata y en ratas con hipertensión inducida con L-NAME, respectivamente. En dicha evaluación se demostró que, el ácido betulínico ejerce un efecto vasodilatador dependiente de la concentración y de la presencia del endotelio vascular, el cual involucra la vía del NO/GMPc; además, este compuesto reduce la presión arterial (Fu y col., 2011).

El hecho de que se haya demostrado la actividad vasodilatadora de algunas de las moléculas que componen a Pcin-EtOH, apoya la propuesta de que el efecto vasodilatador global del extracto es el resultado de la adición o potenciación de las actividades biológicas individuales de sus componentes; sin embargo, también es posible que algunos metabolitos produzcan un efecto antagónico.

9.2 Evaluación del efecto vasodilatador del extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens*

Los resultados del presente estudio demostraron, por primera vez, que el extracto etanólico de las partes aéreas *P. cinerascens* (Pcin-EtOH) induce un efecto vasodilatador dependiente de la concentración, sobre el músculo liso de la aorta aislada de rata y que posee un efecto vasodilatador máximo (E_{max}) significativamente

mayor a la acetilcolina, utilizada como control positivo, lo cual indica que Pcin-EtOH produce un efecto vasodilatador importante.

Se tienen antecedentes de la actividad antihipertensiva del extracto etanólico de las hojas de *Physalis angulata*, en ratas con hipertensión inducida con L-NAME (Nugrahenny y col., 2023). Sin embargo, no existen reportes del efecto vasodilatador de ninguna especie del género *Physalis*. Debido a esto, se buscó alguna referencia en otros géneros de la familia Solanaceae, a la cual pertenecen las especies *Physalis*.

Withania somnifera (L.) Dunal, también conocida como Ashwagandha o ginseng indio, es utilizada de forma tradicional como un agente hipotensor y diurético. Un estudio demostró que el extracto acuoso de esta especie induce una relajación moderada sobre el músculo liso de la aorta aislada de rata; aunque no se reporta su concentración efectiva media (CE_{50}), su efecto máximo ($E_{max} = 39 \pm 2.2 \%$) es menor que el de Pcin-EtOH ($E_{max} = 83.28 \pm 3.056 \%$) (Masoud y col., 2019).

En otro estudio donde se evaluó el extracto etanólico estandarizado [NMITLI-118R (NM)] de las raíces de *W. somnifera*, se observó que dicho extracto tenía un efecto vasodilatador máximo moderado ($E_{max} = 40 \pm 0.9 \%$), el cual es menor al de Pcin-EtOH ($E_{max} = 83.28 \pm 3.056 \%$), pero 3 veces más potente ($CE_{50} = 10 \mu\text{g/mL}$) que Pcin-EtOH [$CE_{50} = 30.4 (15.66-59.14) \mu\text{g/mL}$] (Pathak y col., 2021).

9.3 Participación del endotelio y de la vía del NO/GMPc en la respuesta vasodilatadora

Con relación a la caracterización farmacológica del mecanismo de acción, se observó que la actividad vasodilatadora de Pcin-EtOH se redujo intensamente al remover el endotelio y al inhibir las enzimas eNOS y GCs, lo cual indicó que este efecto vasodilatador depende de la presencia del endotelio vascular y es producido principalmente mediante la activación de la vía del NO/GMPc.

Estos resultados concuerdan con el mecanismo de acción de la actividad vasodilatadora que se ha reportado para algunos de los metabolitos identificados en Pcin-EtOH, tal es el caso del ácido cafeico cuya respuesta vasodilatadora es mediada, al menos en parte, por un mecanismo dependiente de endotelio (Silva and Lopes, 2020).

En el mismo estudio de Pathak y col., (2021) se evaluó el mecanismo de acción de la respuesta vasodilatadora del extracto etanólico estandarizado de las raíces de *W. somnifera* y del withanólido A; en ambos casos la vasodilatación fue dependiente del endotelio y mediada, en parte, por la vía del NO/GMPc, lo cual es consistente con los resultados de esta investigación.

Además de la activación de la vía del NO/GMPc, la vía de señalización del calcio también es un mecanismo importante de regulación de la función vascular. Un paso clave en esta vía es el control del flujo de entrada del calcio extracelular, que se da por medio de los canales de Ca^{+2} voltaje dependientes, principalmente los canales tipo L (localizados en las células del músculo liso vascular). Un aumento en la concentración del calcio intracelular promueve la vasoconstricción, por lo tanto, el bloqueo de estos canales es una forma efectiva de inhibir la entrada de calcio y así evitar la contracción vascular (Ma y col., 2023).

En este estudio se observó una respuesta vasodilatadora residual, a concentraciones elevadas, en ausencia de endotelio, por lo que es posible que Pcin-EtOH posea compuestos capaces de bloquear este tipo de canales de calcio (mecanismo independiente del endotelio); sin embargo, es necesario realizar más estudios para comprobar esta hipótesis.

9.4 Determinación de los niveles de NO en homogenados de aorta

Para confirmar la participación de la vía del NO/GMPc, se determinó si Pcin-EtOH inducía el incremento en la producción de NO. Aunque en nuestros resultados, la

incubación de anillos de aorta con ACh o con Pcin-EtOH incrementó los niveles de NO, no hubo diferencias significativas con respecto al control en las condiciones en las que se realizaron los experimentos en este trabajo.

Actualmente, no hay investigaciones que evalúen el efecto de extractos de especies del género *Physalis* en la producción de NO en homogenados de aorta; sin embargo, se tienen datos de la generación de NO sérico en modelos de ratas con hipertensión inducida; por ejemplo, en un estudio se encontró que el extracto etanólico de las hojas de *P. minima*, a dosis de 500 mg/kg, incrementaba significativamente los niveles de NO séricos en un modelo de ratas con hipertensión inducida con DOCA (Nugrahenny y col., 2017). En otra investigación que utilizó el extracto etanólico de las hojas de *P. angulata* en una dosis de 2500 mg/kg en un modelo de ratas con hipertensión inducida con L-NAME, se reportó que dicho extracto provocaba un aumento en los niveles de NO séricos (Nugrahenny y col., 2023). Sin embargo, estos datos realizados en experimentos *in vivo* no se pueden comparar con nuestros resultados utilizando tejidos aislados.

Existen numerosas sustancias vasodilatadoras producidas por el endotelio. Si bien el NO es el principal factor relajante derivado del endotelio, las prostaglandinas también constituyen un grupo importante de sustancias vasoactivas, por ejemplo, la PGI₂ (Durand y Guterman, 2013). Hay además otros mediadores gaseosos endógenos capaces de generar un efecto vasodilatador dependiente del endotelio, tales como el monóxido de carbono (CO) y el sulfuro de hidrógeno (H₂S) (Laurindo y col., 2018).

Por lo tanto, es posible que la respuesta vasodilatadora observada aún con la adición de los inhibidores de la eNOS y de la GCs, esté siendo producida por alguna otra molécula derivada del endotelio como la PGI₂, el CO o el H₂S; esto podría explicar, en parte, el por qué no se observó un aumento significativo en la producción de NO al tratar el tejido con Pcin-EtOH; sin embargo, es necesario realizar otros ensayos que puedan corroborar este planteamiento.

10. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo, por primera vez, el análisis del perfil de metabolitos secundarios contenidos en el extracto etanólico de las partes aéreas de *P. cinerascens* (Pcin-EtOH), el cual permitió identificar 21 compuestos, dentro de los que destacan los withanólidos, flavonoides, ácidos fenólicos y physalinas.

Se demostró, por primera vez, que el Pcin-EtOH induce un efecto vasodilatador inmediato, sostenido y dependiente de la concentración en anillos de aorta aislada de rata. Otros estudios han reportado la actividad vasodilatadora de 3 de los metabolitos identificados, la cual podría contribuir al efecto vasodilatador del extracto.

El efecto vasodilatador del Pcin-EtOH se produce principalmente a través de un mecanismo dependiente de la presencia de endotelio e involucra la estimulación de la vía del NO/GMPc; sin embargo, a pesar de que el extracto indujo un ligero aumento en la concentración de nitritos en homogenados de aorta, este incremento no fue significativo.

Los hallazgos de esta investigación validan el uso etnomédico de *P. cinerascens* como un agente antihipertensivo y aportan nuevo conocimiento que refuerza la necesidad de conservar y aprovechar sustentablemente la flora del estado de Querétaro, la cual posee un valioso potencial medicinal que amerita una exploración científica más intensiva, particularmente a nivel fitoquímico y farmacológico, para el desarrollo de fitomedicamentos o compuestos prototipo que puedan ser utilizados con fines terapéuticos.

11. PERSPECTIVAS

Evaluar el efecto antihipertensivo de la administración oral del extracto de *P. cinerascens* en modelos murinos con hipertensión.

Aislar, evaluar los efectos vasodilatador y antihipertensivo y determinar el mecanismo de acción, de los withanólidos con mayor abundancia en el extracto, tales como el 4 β -hidroxiwithanólido E y la physalolactona.

Seleccionar los marcadores químicos que permitan la cuantificación y estandarización del extracto de las partes aéreas de *P. cinerascens* para el desarrollo de un fitomedicamento.

Elaborar formas farmacéuticas novedosas que incrementen la solubilidad y la biodisponibilidad de los principios activos vasodilatadores y antihipertensivos contenidos en el extracto de *P. cinerascens*.

12. BIBLIOGRAFÍA

- Andrade-Cetto A. Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlanchinol, Hidalgo, México. J Ethnopharmacol 2009;122:163–171.
- Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Orhan IE, Banach M, Rollinger JM, y col. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. Nat Rev Drug Discov 2021;20:200–216.
- Barba-Evia JR. México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2018;65:4–17.
- Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. Lancet 2021;398:249–261.
- Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams TA, y col. Is there a role for genomics in the management of hypertension? Int J Mol Sci 2017;18:1–17.
- Chavarría A, Espinosa G. Cruz-Badiano codex and the importance of the mexican medicinal plants. J Pharm Technol Res 2019;7:15–22.
- Chen LX, Xia GY, Liu QY, Xie YY, Qiu F. Chemical constituents from the calyces of *Physalis alkekengi* var. *franchetii*. Biochem Syst Ecol 2014;54:31–35.
- Cheng Y, Zhou M, Wang Y. Arctigenin antagonizes mineralocorticoid receptor to inhibit the transcription of Na/K-ATPase. J Recept Sig Transd 2016;36:181–188.
- Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the assessment of endothelial function in humans. Front Med 2020;7:1–15.
- Cobaleda-Velasco M, Alanis-Bañuelos RE, Almaraz-Abarca N, Rojas-López M, González-Valdez LS, Ávila-Reyes JA, y col. Phenolic profiles and antioxidant properties of *Physalis angulata* L. as qualIndicators. J Pharm Pharmacogn Res 2017;5:114–128.
- Cordero-Sánchez I, Díaz-Gutiérrez MaJ, García-Oribe Y, Gardeazabal-Ayala Y, Martínez de Luco-García E, Martínez de Luco-García M. Curso básico sobre hipertensión. Diuréticos. Farmacia Profesional 2017;31:23–29.
- Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, y col. Endothelin. Pharmacol Rev 2016;68:357–418.

- Dávila-Cervantes CA. Tendencia e impacto de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en México, 1990-2015. *Rev Cub Salud Publica* 2019;45:1081.
- de Dienenheim-Barriguete PJ, de Dienenheim-Silva R, Silva-De Dienenheim IS. Evolución de las enfermedades no transmisibles en el mundo. *Milenaria, Ciencia y Arte* 2020;9:1–3.
- de Jesus-López E, Cuéllar-Balleza L, Díaz-Peña LF, Luna-Vázquez FJ, Ibarra-Alvarado C, García-Arredondo JA. Vasodilator activity of *Poecilotheria ornata* venom involves activation of the NO/cGMP pathway and inhibition of calcium influx to vascular smooth muscle cells. *Toxicon: X* 2023;19.
- de Oliveira AM, Malunga LN, Perussello CA, Beta T, Ribani RH. Phenolic acids from fruits of *Physalis angulata* L. in two stages of maturation. *S Afr J Bot* 2020;131:448–453.
- Denche-Zamorano Á, Pérez-Gómez J, Mendoza-Muñoz M, Carlos-Vivas J, Oliveira R, Brito JP. Risk of hypertension and use of antihypertensive drugs in the physically active population under-70 years old—spanish health survey. *Healthcare* 2022;10:1–18.
- do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three generations of β -blockers: history, class differences and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev* 2019;15:22–31.
- Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. *Microcirculation* 2013;20:239–247.
- Espinosa G, Golzarri JI, Navarrete JM. Determination of the natural and artificial radioactivity of a selection of traditional mexican medicinal herbs by gamma spectrometry. *J Radioanal Nucl Chem* 2016;307:1717–1721.
- Felkle D, Jarczyński M, Kaleta K, Zięba K, Nazimek K. The immunomodulatory effects of antihypertensive therapy: a review. *Biomed Pharmacother* 2022;153:1–22.
- Ferri C, Del Pinto R. Diuretics. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. U.S.A: Elsevier, 2019:681–688.
- Filippi D, Rodrigues LB, Priamo WL, Chiomento JLT, Friedrich MT. Phenolic compounds in fisalis (*Physalis peruviana* Linneus) extracts and action of the

extracts on the phytopathogen *Botrytis cinerea* Pers. Braz J Dev 2020;6:78370–78385.

- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, y col. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. J Am Med Assoc 2017;317:165–182.
- Fu JY, Qian LB, Zhu LG, Liang H Te, Tan YN, Lu HT, y col. Betulinic acid ameliorates endothelium-dependent relaxation in L-NAME-induced hypertensive rats by reducing oxidative stress. Eur J Pharm Sci 2011;44:385–391.
- Garay I, Vega L, Ganado E. Curso básico sobre hipertensión. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Farmacia Profesional 2017;31:22–30.
- García V, Sessa W. Endothelial NOS: perspective and recent developments. Br J Pharmacol 2019;176:189.
- Geck MS, Cristians S, Berger-González M, Casu L, Heinrich M, Leonti M. Traditional herbal medicine in Mesoamerica: toward its evidence base for improving universal health coverage. Front Pharmacol 2020;11:1–49.
- Gibson JA, Raphael B. Los bloqueadores β . Nursing 2015;32:51–55.
- Guyton A, Hall JE. Guyton y Hall: Tratado de fisiología médica. 14^a. edición. España: Elsevier, 2021:157-200.
- Hiremath S, Ruzicka M, Petrcich W, McCallum MK, Hundemer GL, Tanuseputro P, y col. Alpha-blocker use and the risk of hypotension and hypotension-related clinical events in women of advanced age. Hypertension 2019;74:645–651.
- Huang M, He JX, Hu HX, Zhang K, Wang XN, Zhao BB, y col. Withanolides from the genus *Physalis*: a review on their phytochemical and pharmacological aspects. J Pharm Pharmacol 2020;72:649–669.
- INEGI. Estadísticas de los pueblos indígenas. 2022:430/22.
- Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. Trends Cardiovasc Med 2020;30:1–8.
- Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. Int J Mol Sci 2019;20:1–22.
- Lahera V, de las Heras N, Cachofeiro V. Fisiología endotelial. Fisiología Humana. 5^a. edición. México: McGraw-Hill, 2020:520–527.

- Lara-Reimers EA, Fernández-C. E, Lara-Reimers DJ, Chaloupkova P, Zepeda-Del Valle JM, Milella L, y col. An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Papantla, Veracruz, Mexico. *Plants* 2019;8:1–20.
- Laurindo FRM, Liberman M, Fernandes DC, Leite PF. Endothelium-dependent vasodilation: nitric oxide and other mediators. *Endothelium and Cardiovascular Diseases: vascular biology and clinical syndromes*. Elsevier, 2018:97-113.
- Liang Y, Liang L, Shi R, Luo R, Yue Y, Yu J, y col. Genus *Physalis* L.: a review of resources and cultivation, chemical composition, pharmacological effects and applications. *J Ethnopharmacol* 2024;324:117736.
- Liu Y, Wang G, Yang M, Chen H, Zhao Y, Yang S, y col. Arctigenin reduces blood pressure by modulation of nitric oxide synthase and NADPH oxidase expression in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;468:837–842.
- Liu Y, Wang X, Li C, Yu D, Tian B, Li W, y col. Research progress on the chemical components and pharmacological effects of *Physalis alkekengi* L. var. *franchetii* (Mast.) Makino. *Heliyon* 2023;9.
- Luna-Vázquez FJ, Ibarra-Alvarado C, Del Rayo Camacho-Corona M, Rojas-Molina A, Rojas-Molina JI, García A, y col. Vasodilator activity of compounds isolated from plants used in Mexican traditional medicine. *Molecules* 2018;23:1–17.
- Ma J, Li Y, Yang X, Liu K, Zhang X, Zuo X, y col. Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8.
- Maldonado E, Alvarado VE, Torres FR, Martínez M, Pérez-Castorena AL. Androstane and withanolides from *Physalis cinerascens*. *Planta Med* 2005;71:548–553.
- Martínez M, Montero JC, Dean EA, Bye R, Luna-Cavazos M, Medina JM, y col. Flora del Bajío y de regiones adyacentes. Fascículo 218 2020; Instituto de Ecología A.C., Centro Regional del Bajío, Pátzcuaro, Michoacán, México.
- Maruri-Aguilar B, Xolalpa-Vargas BI, Hernández-Martínez MM, Ugalde-de la Cruz YH, Ibarra-Alvarado C, Luna-Vázquez FJ, y col. Ponderación preliminar del valor farmacológico y químico de la flora queretana. *Nthe* 2021;37:84–95.

- Masoud S, Abu-Zarga M, Harb A, Abdalla SS. Phytochemical analysis and effects of aqueous extract of *Withania somnifera* on isolated smooth muscle, perfused heart, blood pressure and diuresis in rats. *Int J Pharmacognosy Pharm* 2019;6:133–140.
- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1474–1482.
- Mirzaee F, Saeed Hosseini A, Askian R, Azadbakht M. Therapeutic activities and phytochemistry of *Physalis* species based on Traditional and Modern Medicine. *Res J Pharmacogn* 2019;6:79–96.
- Miyake Y, Kuzuya K, Ueno C, Katayama N, Hayakawa T, Tsuge H, y col. Suppressive effect of components in lemon juice on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Food Sci Technol Res* 1998;4:29–32.
- Mushtaq S, Abbasi BH, Uzair B, Abbasi R. Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents. *EXCLI J* 2018;17:420–451.
- Nappi F, Fiore A, Masiglat J, Cavuoti T, Romandini M, Nappi P, Avtaar-Singh S.S, Couetil JP. Endothelium-derived relaxing factors and endothelial function: a systematic review. *Biomedicines* 2022;10:1-28.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod* 2020;83:770–803.
- Nguyen KNH, Nguyen NVT, Kim KH. Determination of phenolic acids and flavonoids in leaves, calyces, and fruits of *Physalis angulata* L. in Viet Nam. *Pharmacia* 2021;68:501–509.
- Novak JE, Ellison DH. Diuretics in states of volume overload: core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022;80:264–276.
- Nugrahenny D, Permatasari N, Rohman MS. *Physalis minima* leaves extract induces re-endothelialization in deoxycorticosterone acetate-salt-induced endothelial dysfunction in rats. *Res J Life Sci* 2017;4:199–208.
- Nugrahenny D, Permatasari N, Soeharto S, Rahayu ID, Widodo E, Mintaroem K, y col. *Physalis angulata* leaf ethanol extract reduces oxidative stress and improves

endothelial progenitor cells in L-NAME-induced hypertensive rats. Hayati 2023;30:81–87.

- Olmedillo-Rodríguez M. Curso básico sobre hipertensión. Bloqueantes de los canales de calcio. Farmacia Profesional 2017;31:26–32.
- OMS. Hipertensión. 2023a [consultado 2024 julio 24]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- OMS. Enfermedades no transmisibles. 2023b [consultado 2024 julio 24]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- OPS. Las ENT de un vistazo. Washington, D.C.: OPS, 2019 [consultado 2024 julio 24]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51752>
- Ornelas-Lim C, Luna-Vázquez FJ, Rojas-Molina A, Ibarra-Alvarado C. Development of a quantified herbal extract of hawthorn *Crataegus mexicana* leaves with vasodilator effect. Saudi Pharm J 2021;29:1258–1266.
- Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. J Korean Med Sci 2015;30:1213–1225.
- Pathak P, Shukla P, Kanshana JS, Jagavelu K, Sangwan NS, Dwivedi AK, y col. Standardized root extract of *Withania somnifera* and Withanolide A exert moderate vasorelaxant effect in the rat aortic rings by enhancing nitric oxide generation. J Ethnopharmacol 2021;278.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, y col. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016;37:2315-2381.
- Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial dysfunction and its clinical implications. Angiology 2021;72:604–615.
- Quaisul H, Ketan M. In vivo effect of withacoagulin and coagulin C isolated from *Withania coagulans* Dunal fruits on blood pressure of albino rats. J Adv Res Rev 2019;04:2581–9615.
- Ravshanovich OI, Farangiz U. Peculiarities of the plant *Physalis* and its using in different spheres of medicine. Best Publ Sci Res 2022;1:535–538.

- Ruiz-Sanchez E, Maya-Lastra CA, Steinmann VW, Zamudio S, Carranza E, Murillo RM, y col. Datataxa: a new script to extract metadata sequence information from GenBank, the flora of Bajío as a case study. *Bot Sci* 2019;97:754–760.
- Santos M, Leite M. Covid-19 and its correlation with chronic diseases: exposed elderly. *J Gerontol Geriatr Res* 2020;4:002–006.
- Secretaría de Salud. Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México. 2022 [consultado 2024 julio 24]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-las-enfermedades-no-transmisibles-en-mexico-269304>
- Secretaría de Salud. Hipertensión. 2023 [consultado 2024 julio 24]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-30-millones-de-personas-padecen-hipertension-arterial-secretaria-de-salud?idiom=es>
- Serra-Valdés MÁ. Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19. *Finlay* 2020;10:78–88.
- Silva H, Lopes NMF. Cardiovascular effects of caffeic acid and its derivatives: a comprehensive review. *Front Physiol* 2020;11.
- Smith KA, Schumacker PT. Sensors and signals: the role of reactive oxygen species in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Physiol* 2019;597:1033–1043.
- Szczuko M, Koziół I, Kotłęga D, Brodowski J, Drozd A. The role of thromboxane in the course and treatment of ischemic stroke: review. *Int J Mol Sci* 2021;22.
- Taddei S, Bruno RM. Calcium channel blockers. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. U.S.A: Elsevier, 2019:689–695.
- Tang F, Yan HL, Wang LX, Xu JF, Peng C, Ao H, y col. Review of natural resources with vasodilation: traditional medicinal plants, natural products, and their mechanism and clinical efficacy. *Front Pharmacol* 2021;12:1–24.
- Thomford NE, Senthebane DA, Rowe A, Munro D, Seele P, Maroyi A, y col. Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery. *Int J Mol Sci* 2018;19:1–29.
- Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens* 2020;38:1669–1681.

- Titko T, Perekhoda L, Drapak I, Tsapko Y. Modern trends in diuretics development. *Eur J Med Chem* 2020;208:1–27.
- Tortora GJ, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 15^a. edición. México: Editorial Médica Panamericana, 2018:802-830.
- Trikha R, Greig D, Kelley B V., Mamouei Z, Sekimura T, Cevallos N, y col. Inhibition of angiotensin converting enzyme impairs anti-staphylococcal immune function in a preclinical model of implant infection. *Front Immunol* 2020;11:1–14.
- UFHealth. Aorta Anatomy. U.S.: University of Florida, 2022 [consultado 2022 noviembre 27]. Disponible en: <https://ufhealth.org/uf-health-aortic-disease-center/aorta-anatomy>
- Valencia-Guzmán CJ, Castro-Ruiz JE, García-Gasca T, Rojas-Molina A, Romo-Mancillas A, Luna-Vázquez FJ, y col. Endothelial TRP channels and cannabinoid receptors are involved in affinin-induced vasodilation. *Fitoterapia* 2021;153.
- Verma T, Sinha M, Bansal N, Yadav SR, Shah K, Chauhan NS. Plants used as antihypertensive. *Nat Prod Bioprospect* 2021;11:155–184.
- Vinet R, Araos P, Gentina JC, Knox M, Guzmán L. p-coumaric acid reduces high glucose-mediated impairment of endothelium-dependent relaxation in rat aorta. *Bol Latinoam Caribe Plantas Med Aromat* 2014;13:232–237.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, y col. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2019;72:1–78.
- Wright GD. Unlocking the potential of natural products in drug discovery. *Microb Biotechnol* 2019;12:55–57.
- Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:6-7.
- Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, y col. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev* 2021;73:924–967.
- Yılmaz İ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough. *Turk Thorac J* 2019;20:36–42.