



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

“Determinación del mecanismo de acción funcional del efecto vasorrelajante de *Solanum rostratum* y su efecto antihipertensivo”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN FARMACIA

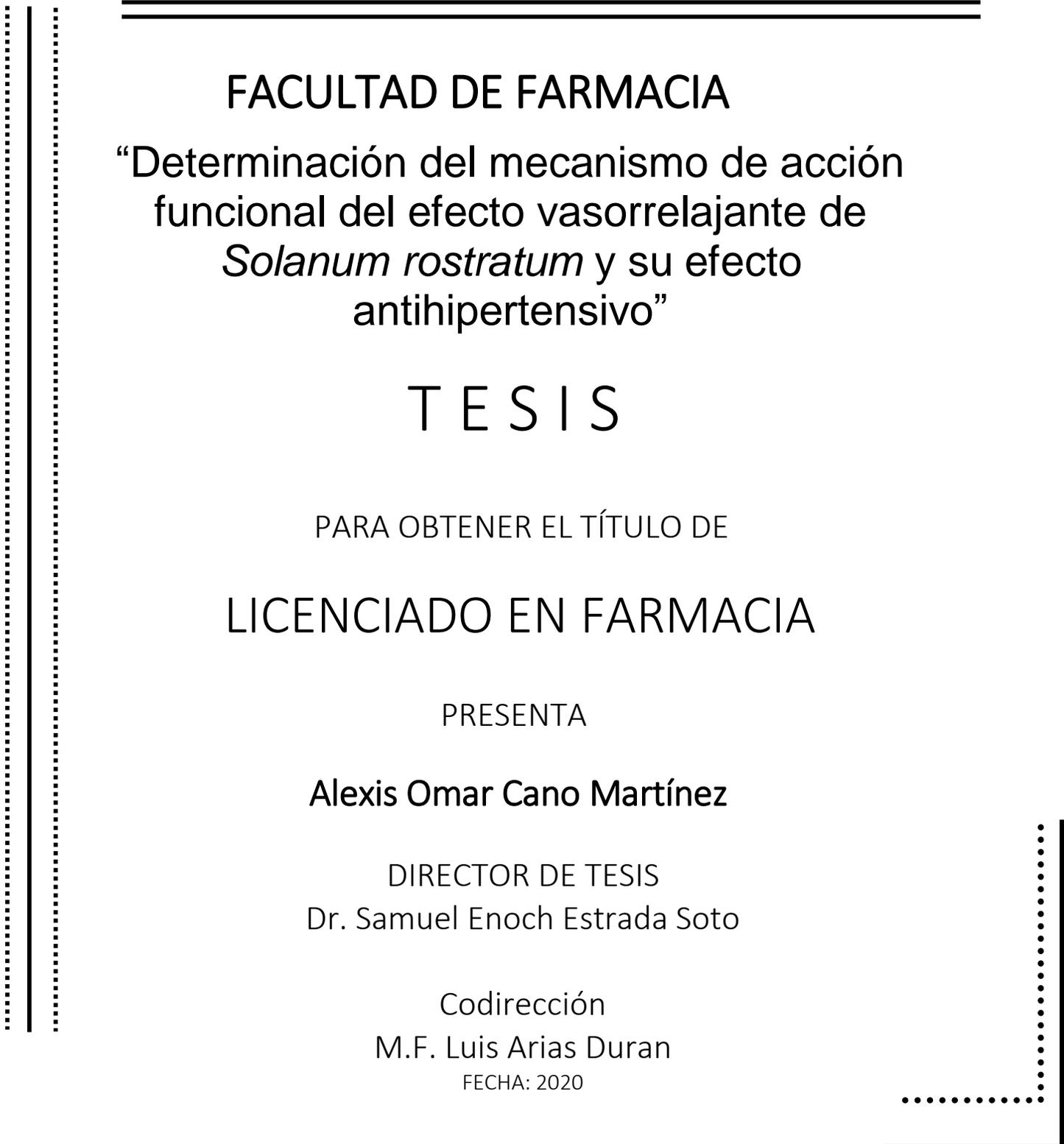
PRESENTA

Alexis Omar Cano Martínez

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Samuel Enoch Estrada Soto

Codirección
M.F. Luis Arias Duran

FECHA: 2020





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA
SECRETARIA DE DOCENCIA
JEFATURA DE LA LICENCIATURA

Fecha: 17 de septiembre de 2020
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0135/2020

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Determinación del mecanismo de acción funcional del efecto vasorrelajante de Solanum rostratum y su efecto antihipertensivo”** presentado por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. C. Alexis Omar Cano Martínez, (20161001110), consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro VOTO APROBATORIO.

Jurado	Firma
Dra. Natividad Sara Concepción García Jiménez	_____
Dr. César Millán Pacheco	_____
Dr. Alexandre Cardoso Taketa	_____
Dr. Sergio Alcalá Alcalá	_____
Dra. Irene Perea Arango	_____



ATENTAMENTE
“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

M.P.D. Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia

Cp Archivo
Cp. Bdm



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril de 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2020-09-17 17:57:09 | Firmante

AaUo0kPg9IkGDDZdP0U6T14IU2tOqwcwT12+0obZTbY/D/8UEVWw5X8YiLj1iMJMgY8Tz6Pn/kmLMg5GKdMB+IAIURFDKpyTgOIkNV3zc1HgR5ilXVFZxh4/e609KdUbfNm/QdRdNXRKqoy05/0z7PolVW+HH4MHP1zLDFMOqxpBqal0JPT+hRS0TyJdW XSCG7FmDGpfHhU7G6GqTuvoJIXE+CC1UHRUD+b22lk8nn2fgPrsqRWmki90whe1wNPc1LaMEahGX2hxdsDe5XyotL3xzlXyXKlq778O8sC3/PpSssnHjqxCpMpKckEA58gqYPTHll10s3nurV4V9FxA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[PsCXfn](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/WQ8WFsr6ogOrN57wDeO8WsbjqOHysSM6>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril de 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

SERGIO ALCALA ALCALA | Fecha:2020-10-06 21:27:06 | Firmante

kdKYMMAxXaCaEjNatEhKMbo7zxT7WdDppcJmpdy6SmZZItknlPaH5mQan6oAQ27uQwYwB6lo399DJeH3fEm8EUM0PuytZ6E7nS6eZoAlk5bXNz7fXc2EgsiE3BHpz0yZxWn1tF+VmnUalZ+hAEFeYwKKrryQ/opJUJz3Wi4xvdbLIDDmfWW Ew7GNV5lQJOon0pE3LcvR6D8tcAPqVd/W P+dYHjh3qkBoLGe1PI+0kRiSNkNfBzDhUeL+aoR9N+dAdUnKutlDZccUrwqyIFVqecwA1sqcAR+8v5WuZUMp+Hx5Fr8K6emdcmcg+IrGIABvMw4WmmuxBD7E7v65rw==

NATIVIDAD SARA CONCEPCION GARCIA JIMENEZ | Fecha:2020-10-06 22:06:12 | Firmante

FTXaQAb+vAZ8YkIA+pBnphfwa0CvZC6HaTfNRvKAgkuc6ej6AHqd3L5dNXcPW CkMjk+Qg8BwkqmDO5sIDB3olt/oiDcQpzUkueyZp6Ci+UY2E6r8EBqlbt37QKonl5QPkCXeMeZtCwqlx+voE18NrpBD98h1XxRkfbLWIZuIRH3RKGHx9tPRG9BRffWZg5ouyDIX8aU1dDZIB8j/5hhuOu/WU8+KKd5Gua8bitcjVFP4zliaW+bCTOWYyOopk+qzZUQW3O5mgUa2EY2GEW XIFyJqQUJqrbJxYK3gW970qWLCROC/epo50nAwTwtjwnWLeNeypiBoDYPA==

IRENE DE LA CONCEPCION PEREA ARANGO | Fecha:2020-10-07 00:01:45 | Firmante

umXmWTjRO1rTKMGrhXdMu5sm6Y11uLwdjPHR5QWkPQ0fBf/2NMAke4Bgwuu+mwlYTUjP/Mf+zibxxERHhsdatmZNYQUUH49dYpVjJqZ919zgKLn7V11CpBlnoYLKg3Gtexml5tG2TLKytA4G8XUfxEGW YVl8wblV4uzqKdRqle4ZUSE74R7iVigQryb2PaQqTF9e6NqGHZWF2DboaBKbEC/Zf3K+6hbASKYmVvlie7nJPF3X544krAeXF3WyzkQQD3HY9IHcKs15lCVkTYccLUs+mhAw3TLYzpk13mQmS4tFr1MwNjmnZT RaLU3uG2ZWNUl/FlizHP2JuBgdc2g==

ALEXANDRE TOSHIRICO CARDOSO TAKETA | Fecha:2020-10-07 08:56:35 | Firmante

EZBg3OEuL2eNQ8pX5n51/82Y8j8exn1tspVY6Yllt3dGykPulmNs/Zan5wqMtl29fHbfNL8UtC52z1+qsQY/hqeZGr1Pzf4jJyzizWQGghUuN8IZOXSpjLHuCLYTIMsZDE/XnVkkQk2c9NU5e1HEyWynniEEePDyWkg+xTC+k6v3ssSBLx5GeevCDzPaR4CMB7Ej5a9toU9T7VvbsrrNfBeGcxWO8hLjPxnfw9g/VHIPTjiukJkoFtBoTzheFY0jJXJl4i5qS/olVwYT+qRj74N3UdD/aqJCP6Qk3/zHQPmxxvJqJi5ggyYAE0q5rJvoX63qqYv03UTVsyte8MA==

CESAR MILLAN PACHECO | Fecha:2020-10-08 12:25:41 | Firmante

SSLGJTCPIDs0b+ufhh0C9C4kuPRhYRSL27vTEZnF9UfKJoNzNqej/OjtNbdKXWDjw3lQ2pAXK5b4JDV6Et42AU5HR9p5bxsFVrWazl32yEv408bAddvW SxUa7lu5UAVwD7HYuSFKOBjgt7L8JkXfUoqlUVoS0kcJcXpPps7esFnay19u19qLtdPhM9bvzKCuQAFcp9tVkBxES8a4+f++B74+Zp3QvMtwpEdqeERvu1P9EUxNW o2jKTbjmdwp+Bh7+IA/pkejsbDRI6e8/qry/7Hu3XtSB9KrPUlJo5njEP9sXtJM6/owz2uv5AdFENalmbHB5+n+rFDKAReFqA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



HJa1xg

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/hnJBzt3qTlqWkdMbqYpZpejYQLvoPzJb>



AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Farmacia (UAEM), por proporcionarme las instalaciones para desarrollar este proyecto.

A CONACYT a través del proyecto SEP-CONACyT CIENCIA BÁSICA (A1-S-13540).

A mis directores; M en F. Luis Arias Duran y Dr. Samuel Enoch Estrada Soto por la dirección de este proyecto, por transmitirme sus conocimientos, su apoyo, compromiso y su paciencia.

A mí jurado evaluador integrado por el Dr. Sergio Alcalá Alcalá, la Dra. Natividad Sara Concepción García Jiménez, la Dra. Irene De La Concepción Perea Arango, el Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa y el Dr. Cesar Millán Pacheco, por sus comentarios, los cuales enriquecieron y mejoraron este trabajo.

A todas las personas que perduraron a mi lado y a las que conocí en el trayecto de la licenciatura, por todos los gratos momentos que pasamos juntos, inefable sensación de felicidad, por todas las enseñanzas que me dejaron, por siempre apoyarme y creer en mí, incluso más que yo mismo. Gracias: Andrés, Armando, Angélica, Bosch, Bryant, Carolina, Uriel, Diego, Gabriela, Janneth, Michelle, Mariana, Marisabel, Marcos, Martin, Melody, Nohemí, Vanessa, Gaona, Valeria, Yoali, Yeni.

A mis mejores amigas/hermanas, Arlette y Estefany que siempre fueron oídos y palabras cuando más lo necesite, una parte fundamental de mí ser, un modelo de más de un tipo de inteligencia y un ejemplo a seguir, gran parte de lo que se logró no hubiese sido así de no de no ser por ustedes, en las buenas y en las no tan buenas, siempre estaremos.

A mi Padre y Madre, nunca estará de más recordar que el objetivo logrado también es suyo y que la fuerza que me ayudó a conseguirlo provenía de su incondicional apoyo. A quienes sin escatimar esfuerzo alguno han invertido sus mejores años formándome como persona de éxito, siempre educando con el ejemplo.

INDICE

.....	0
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	11
1. ANTECEDENTES	12
1.1.1. EL CORAZÓN	12
1.1.2. SISTEMA VASCULAR	13
1.1.3. MECANISMO DE VASOCONSTRICCIÓN	14
1.1.4. CELULAS ENDOTELIALES Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	15
1.1.5. MECANISMO DE HOMEOSTASIS DE LA PRESIÓN ARTERIAL	16
1.1.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	17
1.1.7. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN	18
1.1.8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO	19
1.1.9. EPIDEMIOLOGÍA	21
1.1.10. Solanum rostratum	23
1.1.11. ANTECEDENTES ETNOMÉDICOS	24
1.1.12. ANTECEDENTES FITOQUÍMICOS	25
2. JUSTIFICACIÓN	29
3. HIPÓTESIS	30
4. OBJETIVOS	30
4.1.	30
4.1.1. OBJETIVO GENERAL	30
4.1.2. OBJETIVOS PARTICULARES	30
5. METODOLOGÍA	30
5.1.	30
5.1.1. RECOLECCIÓN DE LA ESPECIE Solanum rostratum	30
5.1.2. OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS	30
5.1.3. EVALUACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE EN MODELO <i>ex vivo</i> DE ANILLOS DE AORTA AISLADOS DE RATA	31
5.1.4. OBTENCIÓN DE LA AORTA	31
5.1.5. EVALUACIÓN DEL EFECTO VASORELAJANTE EN AORTA DE LOS EXTRACTOS DE S. rostratum EN PRESENCIA DE ENDOTELIO	32
5.1.6. EVALUACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN VASORELAJANTE DEL EXTRACTO HEXANICO Y DICLOROMETANICO EN PRESENCIA Y AUSENCIA DE ENDOTELIO.	32

5.1.7.	DETERMINACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN VASORRELAJANTE A LA CONTRACCIÓN INDUCIDA POR KCl 80 mM EN ANILLOS DE AORTA SIN ENDOTELIO.	32
5.1.8.	DETERMINACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN VASORRELAJANTE RELACIONADO CON EFECTO CONTRÁCTIL DE CaCl ₂ (80 μM A 27 mM) EN ANILLOS DE AORTA DE RATA SIN ENDOTELIO.	33
5.1.9.	EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO IN VIVO.....	33
5.1.10.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS GENERADOS.....	34
5.1.11.	DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE FLAVONOIDES Y COMPUESTOS FENÓLICOS DE MANERA CUALITATIVA.....	34
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
7.	CONCLUSIONES.....	44
8.	PERSPECTIVAS.....	44
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	45

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	SUSTANCIAS QUÍMICAS CON ACTIVIDAD VASOCONSTRICTORA O VASODILADORA	17
TABLA 2	CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL POR LA AMERICAN HEART ASSOCIATION.....	18
TABLA 3	FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE INICIO EN PACIENTES CON HTA (BRUNTON Y OTROS 2019)	20
TABLA 4	METABOLITOS SECUNDARIOS AISLADOS Y CARACTERIZADOS EN SOLANUM ROSTRATUM Y SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA RELACIONADA CON LOS OBJETIVOS DEL PRESENTE PROYECTO REGISTRADA EN PUBCHEM.	26
TABLA 5	RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS OBTENIDOS DE LA ESPECIE S. ROSTRATUM	35
TABLA 6	CONCENTRACIÓN EFECTIVA MEDIA (CE ₅₀) Y EFECTO MÁXIMO (EMÁX) DE LOS EXTRACTOS DE S. ROSTRATUM CON ENDOTELIO (E+) Y SIN ENDOTELIO (E-).	38

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	ESQUEMATIZACIÓN DEL CORAZÓN (OBTENIDA DE HTTPS://ES.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/CORAZ%C3%B3N)	12
FIGURA 2	CARACTERÍSTICAS DE LOS VASOS SANGUÍNEOS (OBTENIDA DE MCPHEE Y HAMMER, 2015)	14
FIGURA 3	ACTIVACIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR (OBTENIDA DE MITCHELL R. N. Y OTROS 2015)	15
FIGURA 4	PREVISIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD POR LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES Y LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES ENTRE 2008 Y 2030	22
FIGURA 5	PORCENTAJE DE HOMBRES Y MUJERES CON DIAGNÓSTICO PREVIO A HIPERTENSIÓN Y CASOS IDENTIFICADOS EN EL TRANSURSO DE LA ENCUESTA (ENSANUT MC 2016).....	23
FIGURA 6	SOLANUM ROSTRATUM, FOTOGRAFÍA OBTENIDA DE HTTPS://WWW.NATURALISTA.MX/OBSERVATIONS/33209330 ..	23

FIGURA 7. EFECTO VASORRELAJANTE EN AORTA AISLADA DE RATA DE LOS EXTRACTOS ORGÁNICOS E HIDROALCOHÓLICO OBTENIDOS DE *S. ROSTRATUM* EN PRESENCIA DE ENDOTELIO, PRE-CONTRAÍDOS CON NA. LOS RESULTADOS SE PRESENTAN COMO MEDIA \pm E.E.M. DE SEIS EXPERIMENTOS. TODOS LOS DATOS SE ANALIZARON MEDIANTE ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA) DE DOS VÍAS SEGUIDA DE UNA PRUEBA POST HOC BONFERRONI * P <0.05 36

FIGURA 8 COMPARACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE DEL EXTRACTO DICLOROMETÁNICO EN AORTA CON Y SIN ENDOTELIO. LOS RESULTADOS SE PRESENTAN COMO MEDIA \pm E.E.M. DE SEIS EXPERIMENTOS. TODOS LOS DATOS SE ANALIZARON MEDIANTE ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA) DE DOS VÍAS SEGUIDA DE UNA PRUEBA POST HOC BONFERRONI * P <0.05 ED E+ vs ED E- 37

FIGURA 9 COMPARACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE DEL EXTRACTO HEXÁNICO EN AORTA CON Y SIN ENDOTELIO. LOS RESULTADOS SE PRESENTAN COMO MEDIA \pm E.E.M. DE SEIS EXPERIMENTOS. TODOS LOS DATOS SE ANALIZARON MEDIANTE ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA) DE DOS VÍAS SEGUIDA DE UNA PRUEBA POST HOC BONFERRONI * P <0.05 EH E+ vs EH E- 37

FIGURA 10. ACTIVIDAD VASORRELAJANTE DEL EXTRACTO DICLOROMETÁNICO SOBRE LA CONTRACCIÓN INDUCIDA CON KCL EN ANILLOS DE AORTA DE RATA SIN ENDOTELIO. 40

FIGURA 11 EFECTO DEL EXTRACTO DICLOROMETÁNICO A LA OPOSICIÓN ANTE LA CONTRACCIÓN MEDIADA POR CaCl₂. LOS RESULTADOS SE PRESENTAN COMO MEDIA \pm E.E.M. DE SEIS EXPERIMENTOS. TODOS LOS DATOS SE ANALIZARON MEDIANTE ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA) DE DOS VÍAS SEGUIDA DE UNA PRUEBA POST HOC BONFERRONI *P<0.05 CONTROL vs ED (469.15µg/mL) + CaCl₂..... 40

ABREVIATURAS:

ANOVA	Análisis de varianza
Ca²⁺	Ion Calcio
CaCl₂	Cloruro de calcio
CE₅₀	Concentración efectiva media
CEIB	Centro de Investigación en Biotecnología
CMLV	Células de la musculatura lisa vascular
E-	Sin endotelio
E+	Con endotelio
ED	Extracto diclorometánico
EDCF	Factores de contracción derivados del endotelio
EDHF	Factores hiperpolarizante derivados del endotelio
EH	Extracto hexánico

Emáx	Efecto máximo
ENSANUT	La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ENT	Enfermedades no transmisibles
FC	Frecuencia cardiaca
FeCl₃	Cloruro férrico
HTA	Hipertensión arterial
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
KCl	Cloruro de potasio
kg	Kilogramos
mg	Miligramos
mL	Mililitros
MLCK	Cadena ligera de la miosina
mmHg	Milímetros de mercurio
NA	Noradrenalina
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización mundial de la salud
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
SAGARPA	Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural
SHR	Ratas espontáneamente hipertensas
UAEM	Universidad autónoma del estado de Morelos
VOCs	Canales de calcio dependientes de voltaje
µL	Microlitros

RESUMEN

Solanum rostratum es una especie vegetal que se utiliza comúnmente en la medicina tradicional en países de norte América como agua de uso para el tratamiento del dolor por cólicos, dolor de estómago, diarrea, enfermedades renales, empacho, tos, problemas cardiovasculares y como antihipertensivo. Si bien la medicina herbolaria es casi tan antigua como la humanidad, estos efectos deben estudiarse farmacológicamente con la finalidad de definir bajo qué mecanismo de acción actúan los constituyentes fitoquímicos que caracterizan a la especie como benéfica para el tratamiento de estas patologías.

En este sentido, el presente trabajo tuvo como **Objetivo:** Evaluar el efecto vasorrelajante de los extractos de la especie *S. rostratum*, establecer el mecanismo de acción funcional de extracto más activo y evaluarlo en un modelo de hipertensión en ratas SHR. **Materiales y métodos:** Se obtuvieron los extractos mediante maceración exhaustiva con disolventes en orden creciente de polaridad, el exceso de disolvente se eliminó con un rotavaporador y bomba de vacío. Para la evaluación del efecto vasorrelajante y la determinación del mecanismo de acción se utilizó un sistema de registro isométrico vertical y un transductor de fuerza conectado a un polígrafo digital. Se realizaron metodologías previamente establecidas para determinar el mecanismo de acción del extracto más activo. La correlación *in vivo* se realizó a través de un bioensayo con ratas SHR, las cuales fueron tratadas con base a lo establecido en la NOM-062-ZOO-1999. Todos los resultados generados fueron la expresión de la media y el error estándar, los cuales fueron analizados y obtenidos con los programas OriginPro 8®, Excel y el análisis estadístico (ANOVA) se realizó a través del programa Graphpad Prisma 5®, logrando establecer una significancia estadística de $p < 0.05$. **Resultados:** Los extractos hexánico (E_{max} de 74.57 ± 1.75 % y una CE₅₀ de 463.65 ± 2.46 µg/mL) y diclorometánico (E_{max} de 71.63 ± 2.67 % y una CE₅₀ de 254.81 ± 6.33 µg/mL) de la especie *S. rostratum* poseen efecto vasorrelajante parcial e independiente de la presencia de endotelio, respectivamente, además de ser catalogados como los de mayor potencia y eficacia en comparación con los extractos de mayor polaridad (extracto metanólico e

hidroalcohólico). El extracto diclorometánico (ED) mostró un efecto más potente por lo que se continuó con su estudio. Posteriormente, a través de la realización de curvas concentración-respuesta a la contracción inducida con KCl 80 mM y a la contracción acumulativa con CaCl_2 se demostró que su efecto relajante está dado por el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} . Adicionalmente, se observó una disminución de la presión arterial diastólica de manera estadísticamente significativa a la séptima hora en ratas SHR. Finalmente, se identificó la presencia de flavonoides y compuestos fenólicos en el ED de manera cualitativa.

INTRODUCCIÓN

México es uno de los países con más plantas medicinales en el mundo. En la actualidad existe una gran diversidad de sus estudios fitoquímicos, farmacológicos y etnobotánicos, encontrando una amplia variedad de entidades químicas biológicamente activas con potencial desarrollo a fármaco para el tratamiento de diversas enfermedades, como: **diabetes, enfermedades infecciosas, cáncer, desórdenes gastrointestinales y problemas cardiovasculares** (UNAM, 2020).

En este sentido las enfermedades cardiovasculares como la Hipertensión Arterial (HTA) representa una de las principales causas de mortalidad en México, El 25% de la población padece de hipertensión y solamente el 45.6% tiene un control adecuado de la presión arterial (PA), (INEGI, 2018). Por otro lado, las personas diagnosticadas con HTA deben apegarse a un tratamiento farmacológico acompañado de cambios en el estilo de vida para controlar esta enfermedad. En la actualidad el 2.2% de la población aún recurre a la medicina herbolaria como complementario para el tratamiento de la HTA, lo cual nos brinda un amplio conocimiento etnomédico de varias especies a las cuales se les atribuyen usos medicinales. Siendo el etnomédico el criterio de selección que asegura mayor éxito para encontrar sustancias con potencial efecto farmacológico, se decidió estudiar a la planta *Solanum rostratum*, especie usada con fin terapéutico para disminuir la presión arterial en la región de Morelos. Sin embargo, dicha especie carece de estudios farmacológicos que brinden sustento a su uso en el tratamiento de problemas cardiovasculares (HTA). Por ende, el presente trabajo estudió el mecanismo de acción funcional del efecto vasorrelajante del extracto diclorometánico de *S. rostratum*, y su potencial efecto antihipertensivo en ratas SHR.

1. ANTECEDENTES

1.1.1. EL CORAZÓN

Un órgano compartimentalizado que puede verse como si fuesen dos órganos, derecho e izquierdo, los cuales se encargan de bombear sangre hacia los pulmones, órganos y tejidos, respectivamente. En el corazón se aprecian cuatro cavidades, dos aurículas y dos ventrículos (Fig. 1). La sangre entra a la aurícula derecha, pasa al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide, llega a los pulmones por la arteria pulmonar para, posteriormente, regresar a la aurícula izquierda del corazón y pasar al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral, donde finalmente éste eyecta la sangre hacia todo el organismo por la aorta. El ciclo cardiaco se compone de un periodo de relajación conocido como diástole y uno de contracción conocido como sístole, cuando este último ocurre (en los ventrículos) hay una acumulación de sangre en las aurículas, el cual provoca un cambio de presión, subseguido de la apertura de las válvulas auriculoventriculares y, finalmente, el llenado de los ventrículos (Hall, 2016). Dicho órgano está formado por fibras musculares conectadas entre sí, las cuales actúan como una sola célula, a lo que se le denomina sincitio gracias a que poseen uniones comunicantes en hendidura (GAP) (Ramírez-Ramírez, 2009).

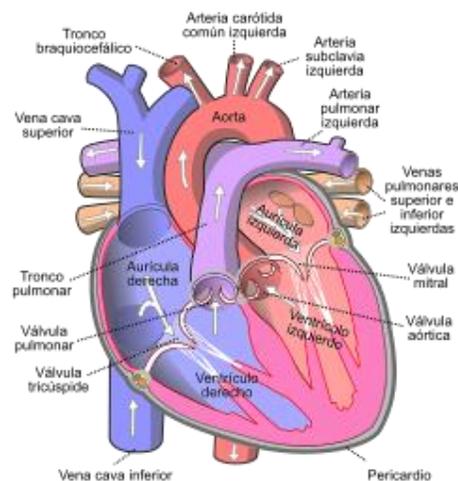


Figura 1 Esquemización del corazón (obtenida de <https://es.wikipedia.org/wiki/Coraz%C3%B3n>)

1.1.2. SISTEMA VASCULAR

La principal función del sistema circulatorio es el transporte de la sangre contribuyendo al mecanismo de homeostasis de órganos y tejidos, transportando oxígeno, hormonas y otros nutrientes o desechos (Tortora y Derrickson, 2006).

Los vasos sanguíneos están formados por tres unidades estructurales principales:

- La capa íntima, la cual está conformada por células epiteliales que revisten todo el sistema cardiovascular y están en contacto directo con la sangre, además de regular la permeabilidad capilar y mediar procesos de vasorrelajación. Subsiguientemente se encuentran la membrana basal y la lámina elástica interna.
- La capa media está conformada por células musculares que tienen la función de regular el diámetro de la luz, a la vez de que hay una gran cantidad de fibras elásticas conformando la lámina elástica externa.
- La capa externa está conformada por fibras de colágeno que facilita el anclaje a los tejidos.

Hay 5 tipos principales de vasos sanguíneos (Fig. 2) (Tortora y Derrickson, 2006).

- Las arterias; se pueden subdividir en arterias elásticas, las cuales poseen abundantes fibras elásticas y entre ellas se encuentra la aorta. Por otro lado, están las arterias musculares conformadas principalmente por células musculares.
- Las arteriolas ejercen una función importante en la regulación del flujo sanguíneo y por ellos son llamados vasos de resistencia.
- Los capilares están formados por una capa de células endoteliales, que gracias a esto facilitan el intercambio de nutrientes de la sangre al líquido intersticial. Están presente en muchos tejidos, en especial los de alto requerimiento metabólico.
- Las vénulas drenan la sangre y comienzan el retorno venoso hacia el corazón.
- Finalmente las venas, donde la luz es superior a la de las arterias y presentan cúspides o válvulas formadas por la túnica interna direccionadas hacia la luz y el corazón, ayudan al retorno venoso.

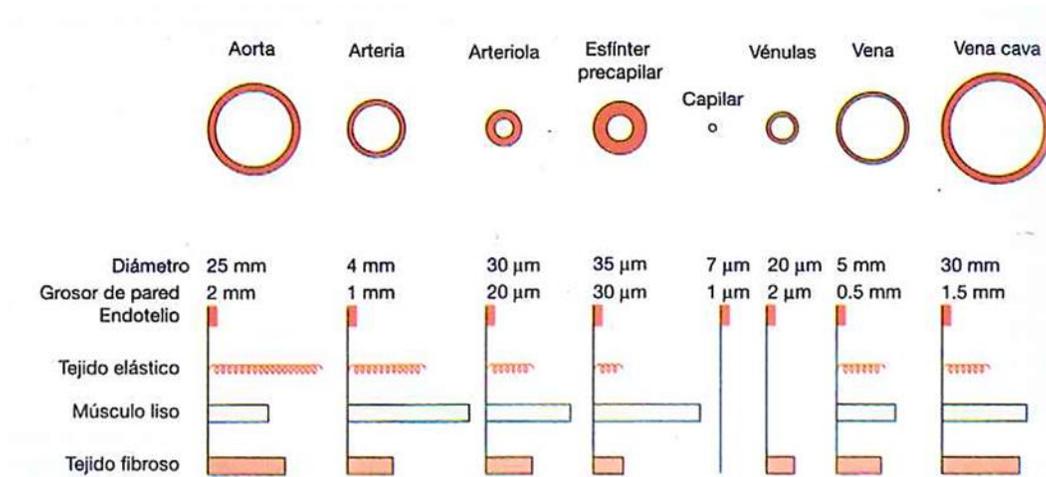


Figura 2 Características de los vasos sanguíneos (obtenida de McPhee y Hammer, 2015)

1.1.3. MECANISMO DE VASOCONSTRICCIÓN

El proceso contráctil de las células de la musculatura lisa vascular (CMLV) puede ser desencadenado por cambios en el potencial de membrana o por activación de canales iónicos agonista-dependientes, muchas hormonas circulantes como la Noradrenalina (NA) pueden iniciar la contracción. La contracción depende directamente de la $[Ca^{2+}]_i$, la cual aumenta tras los estímulos anteriores, tanto desde el medio extra celular (con la ayuda de agonistas que se unen a proteínas G, las cuales estimulan la formación de segundos mensajeros como diacilglicerol, encargado de activar la proteína cinasa C que fosforila los canales de Ca^{2+}), como del retículo sarcoplásmico (gracias a la formación de IP3, que también es formado bajo la vía de señalización de las proteínas G). Por lo tanto, el incremento de los iones Ca^{2+} se unen de manera reversible con la calmodulina en el citosol formando un complejo que activa la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), la cual, tiene la capacidad de fosforilar la cabeza reguladora de cadena ligera de la miosina y, al hacerlo, permite la interacción molecular con la actina, favoreciendo así la formación de puentes cruzados y el mecanismo de tirones intermitentes que se conocen como contracción (Hall, 2016; Renna y Miatello, 2004).

1.1.4. CELULAS ENDOTELIALES Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio vascular es una barrera de suma importancia para la homeostasis vascular, esto debido a que mantiene regulado el estado vasodilatador, el cual se asocia con propiedades antioxidantes, antitrombóticas y antiinflamatorias. Adicionalmente, está implicado en el mantenimiento de la permeabilidad y la modulación del flujo de sangre. La principal función es el control del tono vascular gracias a la síntesis de factores vasodilatadores como el NO, el cual tiene su función en las CMLV (Carvajal-Carvajal, 2017).

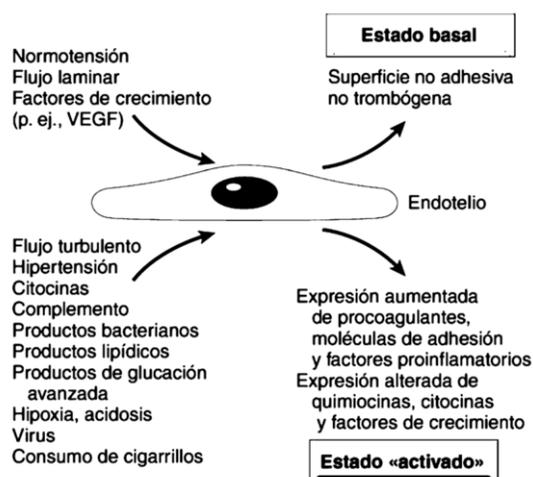


Figura 3 Activación del endotelio vascular (obtenida de Mitchell R. N. y otros 2015)

La lesión a las células endoteliales favorece su activación, cuando esto ocurre se favorece un efecto procoagulante, proinflamatorio, proliferativo y vasoconstrictor (Mitchell y otros, 2015).

La disfunción endotelial es la deficiencia del vaso sanguíneo a extender su diámetro ante un estímulo conocido, debido a la insuficiente generación de agentes vasodilatadores por parte del endotelio, caracterizado por una biodisponibilidad reducida de NO, factor hiperpolarizante derivado de endotelio y demás sustancias vasodilatadores, aumento en la expresión de factores protrombóticos, estrés oxidativo, adhesión provascular y finalmente prevalece un estado vasoconstrictor. Algunos factores de riesgo que conllevan al desarrollo de la disfunción endotelial

son: **el envejecimiento, el fumar, la hiperglicemia, la hipertensión arterial (HTA) y, finalmente, la aterosclerosis** (Irribarra y otros, 2000).

1.1.5. MECANISMO DE HOMEOSTASIS DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial está definida como la presión hidrostática ejercida por la sangre en su paso a través de los vasos sanguíneos. Factores como el gasto cardiaco, volemia y resistencia vascular están implicados en la modificación de esta. El gasto cardiaco es el volumen de sangre expulsado por los ventrículos hacia la aorta y el tronco pulmonar cada minuto, por este motivo también se le conoce como volumen minuto. El gasto cardiaco está regulado por la precarga, la contractilidad y la poscarga (Tortora y Derrickson, 2006).

La frecuencia cardiaca (FC) es el número de latidos por minuto, está regulada principalmente por el sistema nervioso simpático y parasimpático. La Noradrenalina (NA) ejerce su acción al ser liberada por las neuronas simpáticas cardiacas, ejerciendo su efecto al aumentar la frecuencia cardiaca y la contractilidad debido al aumento $[Ca^{2+}]_i$ a través de los canales dependientes de voltaje. Los impulsos nerviosos parasimpáticos llegan al corazón por el nervio vago, liberan acetilcolina que disminuye la frecuencia de despolarización y disminuye la FC (Boron y Boulpaep, 2017).

Otro factor que afecta la FC es el aumento de iones. El exceso de los iones Na^+ y K^+ bloquean la entrada de Ca^{2+} , lo que disminuye la contracción y bloquean la generación de potenciales de acción, respectivamente. A la vez, la resistencia vascular depende de tres factores importantes: el largo del vaso sanguíneo, la viscosidad de la sangre y el tamaño de la luz (Boron y Boulpaep, 2017).

Hay diversas sustancias que tienen actividad vasoconstrictora o vasodilatadora, las cuales regulan la presión arterial (PA) y se enlistan en la siguiente tabla (Boron y Boulpaep, 2017).

Tabla 1 Sustancias químicas con actividad vasoconstrictora o vasodilatadora

Sustancia química	Actividad biológica
Adrenalina/ Noradrenalina	<ul style="list-style-type: none">• Vasoconstricción de las arteriolas y venas de la piel• Vasodilatación de arteriolas de musculo esquelético y corazón• Aumento de la FC
Serotonina/ Histamina	<ul style="list-style-type: none">• Actúa de manera local ejerciendo vasoconstricción• Vasodilatación
Angiotensina II	<ul style="list-style-type: none">• Vasoconstricción• Favorece la reabsorción de Na⁺ en el riñon
Hormona antidiurética	<ul style="list-style-type: none">• Vasoconstricción
Cininas	<ul style="list-style-type: none">• Vasodilatación
Óxido nítrico	<ul style="list-style-type: none">• Vasodilatación

1.1.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se define como hipertensión arterial sistémica al padecimiento multifactorial caracterizado por el aumento sostenido de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica o ambas > 130/90 mmHg, en ausencia de enfermedad cardiovascular renal o diabetes (Secretaría de salud, 2009).

Actualmente, la HTA se clasifica de acuerdo a la American Heart Association (2017) en:

Tabla 2 Clasificación de hipertensión arterial por la American Heart association.

Categoría	Presión sistólica (mm Hg)	Presión diastólica (mm Hg)
Normal	<120	<80
Elevada	120-129	<80
Hipertensión etapa 1	130-139	80-89
Hipertensión etapa 2	≥ 140	≥ 90
Crisis hipertensiva	>180	>120

1.1.7. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN

El 90-95% de los casos de la HTA son idiopáticos, en casos poco frecuentes el origen tiene una base bien identificada, a estos casos se les denomina como hipertensión secundaria, a diferencia del otro tipo denominado hipertensión esencial. Existen diversos factores fisiopatológicos los cuales interaccionan entre sí para que se lleve a cabo el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión esencial (Mitchell y otros 2015).

Uno de los principales factores es el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático muchas veces atribuidas al estrés psicosocial, afectando principalmente al corazón (incremento del gasto cardiaco) y a los vasos sanguíneos (incremento de la resistencia vascular y proliferación de las células de la musculatura lisa vascular). También están involucrados otros factores tales como la reducción de la excreción renal de sodio, lo cual conduce a un incremento de la volemia y gasto cardiaco, o como el aumento del tono y el remodelado vascular (alteraciones en la estructura y rigidez arterial). Conjuntamente se presenta disfunción endotelial, los factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF) (metabolitos del ácido araquidónico como eicosanoides y prostaciclina las cuales inducen vasodilatación) disminuidos y factores de contracción derivados del endotelio (EDCF) (tromboxano

A₂, prostaglandinas A₂ y endotelina las cuales inducen vasoconstricción) aumentados (Black y Elliott 2014).

Otro de los mecanismos de regulación de la PA y volemia que se encuentra afectado es el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en donde la angiotensina II (Ang II), cuando se une a los receptores AT₁, produce vasoconstricción, liberación de aldosterona (retención de sal y agua), hipertrofia e hiperplasia de las células cardiacas, mientras que cuando se une a receptores AT₂ provoca vasodilatación e inhibición del crecimiento celular. Finalmente, hay una disminución de péptidos natriuréticos, los cuales son los principales antihipertensivos endógenos debido a sus actividades vasodilatadoras, inhibición de la sobreproducción de las CMLV que son los mismos efectos biológicos de las cininas, que, a la vez, estos últimos inhiben la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Black y Elliott 2014).

El padecimiento de la HTA conlleva a complicaciones tales como la hipertrofia, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca y renal. En dicho padecimiento rara vez se producen síntomas en las primeras etapas. En estados tardíos de la enfermedad las personas pueden experimentar cefaleas, dificultad respiratoria, mareo y dolores torácicos, dicho síntomas muchas veces no son indicativos directos de la enfermedad por lo que dificulta su diagnóstico (OMS, 2013).

1.1.8. *TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO*

Existen dos maneras de tratar la HTA, una de ellas es la modificación en el estilo de vida, la cual retrasa la progresión la misma. Se recomienda realizar un conjunto de actividades y una modificación de los hábitos alimenticios como: La disminución en el consumo de sal, actividad física diaria, una dieta rica en frutas, verduras, baja en grasas saturadas y totales, disminuir el consumo de sopas instantáneas y comidas precocinadas y ultra procesadas, finalmente se recomienda limitar el consumo de alcohol y tabaco (CENETEC, 2014). El otro camino se refiere al inicio de la farmacoterapia para lograr disminuir la tensión arterial y disminuir el riesgo

cardiovascular. Los fármacos de primera línea recomendados por la guía de práctica clínica se presentan en la tabla 2.

Tabla 3 Fármacos para el tratamiento de inicio en pacientes con HTA (Brunton y otros 2019)

Clase	Fármaco	Actividad farmacológica
Diuréticos tiazidicos	Hidroclorotiazida	Disminuye el volumen extracelular y mejora la excreción de Na ⁺ en la orina generando efecto hipotensor a través del antagonismo del transportador de Na ⁺ /Cl ⁻
	Clortalidona	
	Indapamida	
β-bloqueadores	Metoprolol	Reducen la contracción miocardiaca a través de la disminución del gasto cardiaco y reducen la secreción de la renina
	Propranolol	
IECA (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)	Captopril	La inhibición provoca reducción de la AngII, que conduce a disminución de la actividad vasopresora y secreción reducida de aldosterona, disminuyendo la resistencia periférica y el volumen sanguíneo
	Enalapril	
	Rimipril	
ARA II (Antagonistas de	Losartán	Relajan el musculo liso y promueven la vasodilatación, aumentan la excreción renal
	Irbersartán	

los receptores de angiotensina II)	Telmisartán	de Na ⁺ y agua, además de disminuir la hipertrofia celular
Calcio antagonistas de acción prolongada	Amlodipina	Disminución de la resistencia vascular periférica por bloqueo en el influjo de Ca ²⁺
	Nifedipina (formulación de acción prolongada)	

Éstos no son los únicos ni tampoco las únicas dianas terapéuticas. Podemos encontrar diuréticos de asa como Bumetanida y Furosemida, antagonistas del receptor mineralocorticoide como Espironolactona y, finalmente, vasodilatadores como el Nitroprusiato. Sin embargo, los de primera línea se prefieren antes que ellos debido a sus propiedades farmacocinéticas. A pesar de esto, su número de efectos adversos sigue siendo considerable e se incluyen: Tos, diarrea o estreñimiento, sensación de cansancio y debilidad, dolor de cabeza, náuseas o vómito y erupciones cutáneas (Brunton y otros 2019).

1.1.9. EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo a la OMS, las enfermedades no transmisibles (ENT) matan a 41 millones de personas cada año (Fig. 4). Esto equivale al 71% de las muertes anuales, las enfermedades cardiovasculares constituyen la mayoría de las muertes por ENT (17,9 millones), donde la HTA se encuentra catalogada dentro de ellas (OMS, 2018).

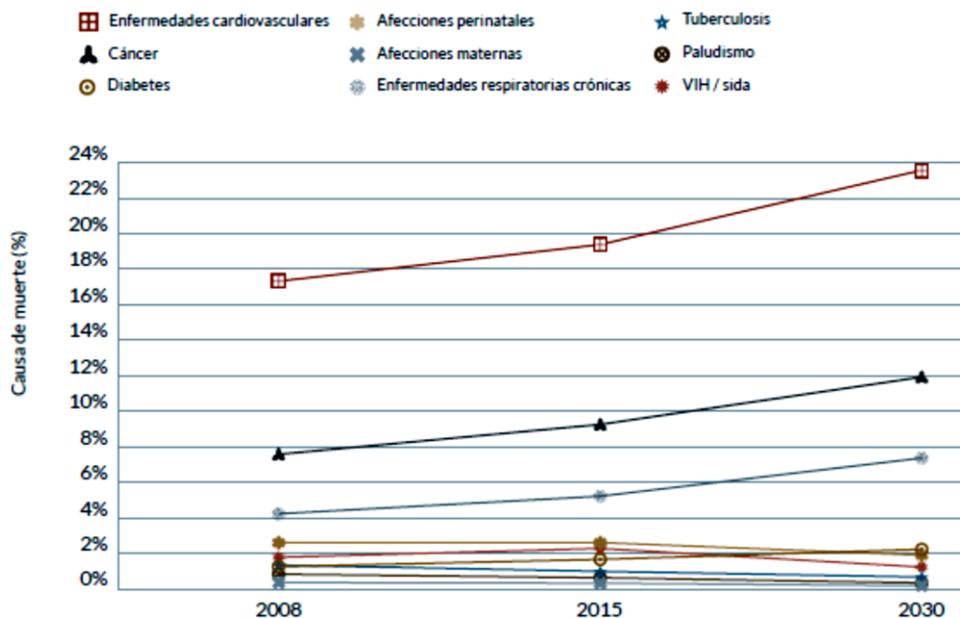


Figura 4 Previsión de la evolución de la mortalidad por las principales enfermedades no transmisibles y las enfermedades transmisibles entre 2008 y 2030

En 2015 el número estimado de personas hipertensas era de 1130 millones, dando una relación de 1 de cada 4 hombres y 1 de cada 5 mujeres. En último lugar, apenas 1 de cada 5 personas hipertensas tenían controlado el problema (OMS, 2019).

En México en el año 2015, dicha enfermedad fue la responsable de causar el 18.1% de las muertes. De acuerdo con la Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016 (ENSANUT MC 2016), la prevalencia fue de 25.5% (25.1% en mujeres y 24.9% en hombres). En el momento de la realización de dicha encuesta, se detectó un aumento de 40% adicional a los casos que ya tenían un diagnóstico previo (29.5% de las mujeres y 51.4% de los hombres). Conforme se incrementa la edad, crece el porcentaje de población con HTA después de los 50 años (Campos-Nonato y otros, 2016).

De acuerdo con los datos recabados con ENSANUT MC 2016, se calculó que solo el 79.3% de las personas hipertensas recibían tratamiento farmacológico y que el 45.6% tenían un control adecuado de la tensión arterial. Finalmente, se encontró que el 2.2% de las personas recurren aún a la medicina herbolaria para complementar su tratamiento (Campos-Nonato y otros, 2016).

	Hipertensión ^a			Hallazgo de la encuesta			Diagnóstico previo		
	%	(IC95%)	n	%	(IC95%)	n	%	(IC95%)	n
Total	25.5	23.3-27.8	2 204	10.2	8.9-11.7	839	15.3	13.4-17.5	1 365
Sexo									
Mujeres ^b	26.1	23.5-28.9	1 426	7.7	6.5-9.1	447	18.4	16.0-21.2	979
Hombres	24.9	21.6-28.5	778	12.8 ^a	10.9-15.0	392	12.1 ^a	9.4-15.5	386

Figura 5 Porcentaje de hombres y mujeres con diagnóstico previo a hipertensión y casos identificados en el transcurso de la encuesta (ENSANUT MC 2016).

1.1.10. *Solanum rostratum*

La familia de las Solanáceas es una de las más grandes y complejas, cuenta con poco más de 2000 especies distinguidas. Una de ellas es *Solanum rostratum* Dunal, una especie nativa de Estados Unidos y el norte de México conocida comúnmente como *Buffalobur nightshade* y Duraznillo, respectivamente, está ampliamente distribuida por gran parte de la zona norte del continente americano, incluyendo el estado de Morelos, donde se encuentra mayoritariamente, y en floración, entre los meses de agosto a octubre debido a que es una especie anual. Puede alcanzar hasta un metro de altura, crece en hábitats secos, además es fácilmente reconocible por sus flores pentagonales amarillas con simetría bilateral y las abundantes espinas en los tallos (García-Morales J.; CONABIO. 2009).



Figura 6 *Solanum rostratum*, fotografía obtenida de <https://www.naturalista.mx/observations/33209330>

1.1.11. ANTECEDENTES ETNOMÉDICOS

Desde la antigüedad, el ser humano se ha caracterizado por utilizar el medio ambiente para su beneficio, gracias a ello hoy en día poseemos una amplia gama de conocimientos empíricos, tal es el caso de los conocimientos etnomédicos.

En México, el IMSS cuenta con un amplio herbario, el cual incorpora la principal colección de flora medicinal del país y de América Latina. En ella podemos encontrar datos como la familia, los nombres comunes, los nombres científicos, las partes de la planta y como son utilizadas en la medicina tradicional. Un gran número de especies se ha caracterizado fitoquímicamente. Sin embargo, muy pocas de ellas han sido estudiadas farmacológicamente, por ende, hay mucha información necesaria que no se conoce, como por ejemplo estudios crónicos *in vivo*, estudios de toxicidad y mecanismos de acción de los constituyentes biológicamente activos, un ejemplo claro de esto es la especie *Solanum rostratum* (Hernandez-Galicia y otros, 2002).

Esta especie es utilizada comúnmente en la medicina tradicional en países de norte América como agua de uso para el tratamiento del dolor por cólicos, dolor de estómago, diarrea, enfermedades renales, empacho, tos, problemas cardiovasculares y de acuerdo con Martínez 1991 en su libro titulado “Plantas medicinales de México”, las partes aéreas tomadas oralmente en decocción son empleadas como antihipertensivo (Ortiz-Palacios y otros, 2017).

Gutiérrez y otros en 2014 realizaron extractos de las partes aéreas y subterráneas de la especie *Solanum rostratum*, dentro de las cuales destacaron los extractos de tallo y raíz, a los cuales se les realizó la separación y obtención de los alcaloides a partir del extracto metanólico y se encontró que presentaban efecto proinflamatorio *in vivo* en el modelo edema inducido por TPA en oreja de ratón. Adicionalmente, tras realizar la prueba Folin-Ciocalteu, se encontró que el extracto metanólico de flores presentó el mayor contenido de compuestos fenólicos con respecto a los extractos de semilla, tallo y raíz.

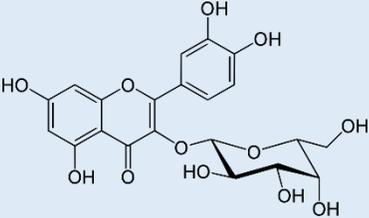
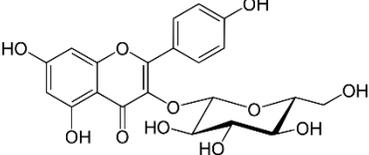
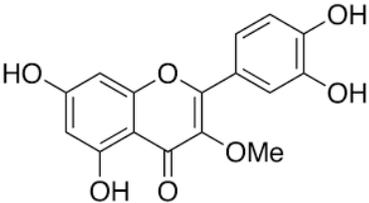
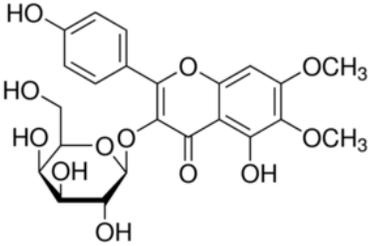
Adicionalmente, se encontró que un extracto cloroformo:metanol (1:1) de la especie *S. rostratum* estimuló la activación de los canales de Cl⁻-dependientes de Ca²⁺ en ovocitos de *Xenopus laevis*, aparentemente a través de la liberación de Ca²⁺ de los reservorios intracelulares (Rojas y colaboradores, 2003).

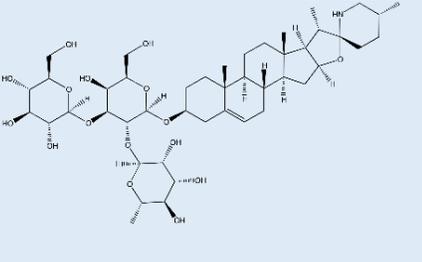
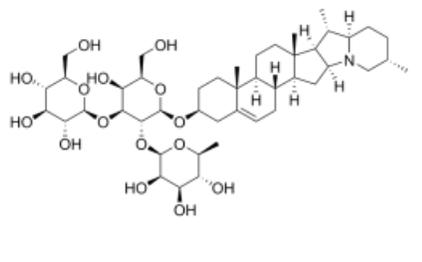
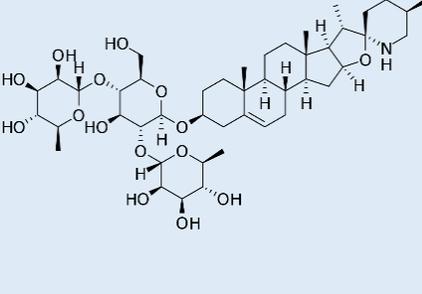
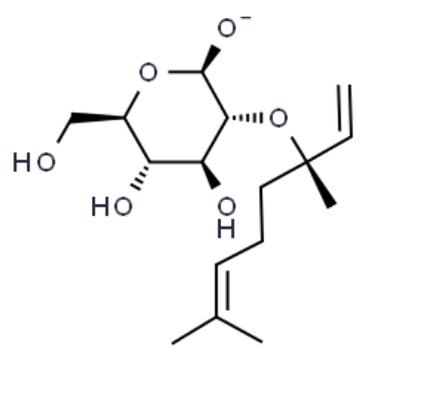
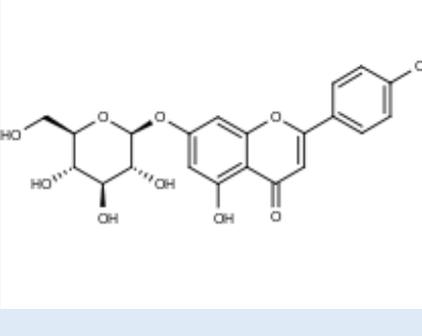
A pesar de haber pocos bioensayos relacionados con nuestro tema de interés descritos en la literatura para la especie *S. rostratum*, los hay para otras especies de la misma familia, tal es el caso de la especie *S. tuberosum* que mostró efectos hipotensores en ratas desmeduladas, efecto relacionado fuertemente con la producción de óxido nítrico y no necesariamente atribuibles a solanina y ácido clorogénico, sus constituyentes mayoritarios. Finalmente, Ibarra-Alvarado y colaboradores, en 2010 hacen mención que los extractos acuosos de *S. rostratum* presentan actividad vasoconstrictora en aorta. Sin embargo, no presentan resultados que demuestren este efecto por lo cual es de suma importancia ahondar en ello (Gómez y Guerrero 2009; Ibarra-Alvarado y colaboradores, 2010).

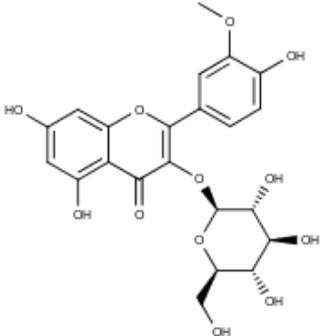
1.1.12. ANTECEDENTES FITOQUÍMICOS

En la actualidad, los avances científicos nos han proporcionado técnicas de separación, espectroscópicas y espectrométricas con las cuales se puede llevar a cabo el aislamiento y la elucidación de estructuras químicas complejas y novedosas. Estas técnicas se pueden aplicar en diversos campos, como en el diagnóstico de enfermedades, el medio ambiente y la farmacognosia, donde en este último se han realizado previamente una serie de estudios de la especie *S. rostratum*, donde se utilizaron diversos métodos de extracción y separación de los constituyentes de los extractos. El caracterizar los metabolitos secundarios presentes en las especies nos brindan muchas ventajas, una de ellas es la búsqueda específica de estas en bancos de datos con la finalidad de conocer sus características fisicoquímicas y su actividad biológica reportada. Gracias a la identificación a través de la historia de los metabolitos presentes en la especie, y el estudio específico de dichos metabolitos sobre diversos ensayos biológicos, se generó la tabla 4 en la cual podemos observar que destacan el efecto vasorrelajante y citotóxico.

Tabla 4 Metabolitos secundarios aislados y caracterizados en *Solanum rostratum* y su actividad biológica relacionada con los objetivos del presente proyecto registrada en Pubchem.

Nombre del metabolito	Extracto y/o parte de la planta	Actividad biológica registrada en Pubchem	Estructura
Hiperósido (flavonol glucosilado)	Acuoso	No descrito.	
Astragalina (flavonol glucosilado)	Acuoso	No descrito.	
3'-O-metilquercetina (flavonol glucosilado)	Acuoso	No descrito.	
3-O-β-D-galactopiranosid o (flavonol glucosilado)	Acuoso	No descrito.	

<p>Solasonina (glucoalcaloide triterpenoide)</p>	<p>Partes aereas</p>	<p>No descrito.</p>	
<p>Solanina (glucoalcaloide triterpenoide)</p>	<p>Partes aereas</p>	<p>Depresión del sistema motor y respiratorio.</p>	
<p>Solamargina (glucoalcaloide triterpenoide)</p>	<p>Partes aereas</p>	<p>Citotoxicidad ante lineas celulares de cancer y hepatocitos.</p>	
<p>linalil-β-glucopyranoside (Monoterpeno glucosilado)</p>	<p>Acuoso y extracción con cloroformo / Partes aereas</p>	<p>No descrito.</p>	
<p>apigenina-7-O-glucósido (flavona glucosilada)</p>	<p>Acuoso y extracción con cloroformo / Partes aereas</p>	<p>Efecto antioxidante y citostatico</p>	

<p>isorhamnetina-3-O-glucósido (flavonol)</p>	<p>Acuoso y extracción con cloroformo / Partes aereas</p>	<p>Efecto vasorelajante en ratas Sprague-Dawley</p>	
--	---	---	--

2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, el estilo de vida de las personas, en especial los malos hábitos alimenticios, el sedentarismo y la urbanización, favorecen la generación de enfermedades cardiovasculares. Catalogada dentro de ellas se encuentra la hipertensión, que, de acuerdo a la OMS, ésta se encontraba dentro de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial (OMS, 2018). En México, ENSANUT 2016 informó que 1 de cada 4 mexicanos padece dicha enfermedad, cifras que al parecer van en aumento.

Por otro lado, México es considerado un país con una amplia biodiversidad, el cual a la fecha sigue preservando muchas de sus tradiciones, tales como la medicina tradicional, las cuales son reconocidas como terapias alternativas y/o complementarias por organizaciones a nivel mundial como la OMS. Adicionalmente, México cuenta con 300 plantas reconocidas por el herbario medicinal del IMSS, muchas de las mismas son empleadas tradicionalmente para tratar varias enfermedades, y se cree que alrededor de 3000 especies tienen potencial terapéutico, no obstante, no han sido estudiadas a fondo. Tal es el caso de *Solanum rostratum*, especie que es utilizada para tratar afecciones de riñones, trastornos gastrointestinales, cáncer y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, esta planta cuenta con pocos reportes científicos que den sustento a su uso, por ello este proyecto pretende establecer los efectos farmacológicos *ex vivo*, evaluando el efecto vasorrelajante de los extractos y determinando el o los mecanismos de acción implicados. Asimismo, se buscó evaluar el efecto antihipertensivo en modelos de rata espontáneamente hipertensas, con el fin de descubrir nuevas moléculas farmacológicamente activas que puedan ser desarrolladas y ser candidatas a nuevos fármacos con potencial uso en la terapéutica de esta enfermedad. Además, que puedan tener menos reacciones adversas y mejores características farmacocinéticas, como mayor absorción y menor tiempo de eliminación que permitan mayor adherencia al tratamiento, y así mejorar la calidad de vida de las personas.

3. HIPÓTESIS

Con base en los antecedentes etnomédicos, alguno de los extractos obtenidos de la especie *S. rostratum* presentará el mayor efecto vasorelajante *ex vivo* y tendrá un efecto antihipertensivo en ratas SHR.

4. OBJETIVOS

4.1.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto vasorrelajante de los extractos derivados de *Solanum rostratum*, establecer el mecanismo de acción funcional y el efecto antihipertensivo en ratas SHR del extracto más activo.

4.1.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Obtener los extractos de la especie *Solanum rostratum*.
- Evaluar el efecto vasorrelajante de los mismos en un modelo *ex vivo* de anillos de aorta aislados de rata.
- Establecer el mecanismo de acción funcional del extracto más activo.
- Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto más activo en ratas SHR.
- Identificar de manera preeliminar la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos y otros metabolitos secundarios relacionados con su actividad biológica.

5. METODOLOGÍA

5.1.1. RECOLECCIÓN DE LA ESPECIE *Solanum rostratum*

Las partes aéreas de la planta fueron recolectadas por la pL. F. Arlette Jaqueline Torres Figueroa en la zona sur-poniente del Estado de Morelos, en el municipio de Tetecala en el mes de septiembre del 2018; la identificación fue realizada por la Dra. Irene Perea Arango del CEIB, UAEM (Voucher en trámite).

5.1.2. OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS

El material vegetal se dejó secar a la sombra a temperatura ambiente. Una vez seco, se sometió a una disminución del tamaño de partícula mediante molienda en molino

manual de disco giratorio. Se pesaron 500 g del mismo y se sometió a una extracción vía maceración cada 72 h por triplicado, realizando cambios de disolvente en orden de polaridad creciente (hexano, diclorometano, metanol). El macerado se filtró, y posteriormente la eliminación del disolvente se realizó con la ayuda de un rotavaporador y bomba de vacío.

Para la obtención del extracto hidroalcohólico se pesaron 100 g de material vegetal, el cual se sometió a extracción vía maceración con una mezcla de disolventes Etanol:Agua (70:30, v/v) siguiendo la metodología mencionada en el párrafo anterior.

*5.1.3. EVALUACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE EN MODELO *ex vivo* DE ANILLOS DE AORTA AISLADOS DE RATA*

5.1.4. OBTENCIÓN DE LA AORTA

Se utilizaron ratas machos de la cepa Wistar con un peso promedio de 300 g. La eutanasia se realizó en una cámara saturada con éter etílico para la posterior incisión abdominal realizada hasta la parte torácica para facilitar la disección de la aorta y posterior limpieza del mismo. Una vez limpio el tejido, se procedió a seccionarse en segmentos de 3-5mm de longitud. El tejido se mantuvo en solución de Krebs (NaCl mM, KCl 4.7 mM, MgSO₄ 1.2 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 25.0 mM, EDTA 0.026 mM, Glucosa 11.1 mM, CaCl₂ 2.5 mM y pH 7.4).

Finalmente, los anillos de aorta se montaron en cámaras de incubación con 10 ml de solución Krebs a temperatura de 37°C con burbujeo constante de una mezcla de gases O₂/CO₂ (95:5) para mantener en condiciones fisiológicas el tejido (Rendón-Vallejo, 2016).

5.1.5. *EVALUACIÓN DEL EFECTO VASORELAJANTE EN AORTA DE LOS EXTRACTOS DE S. rostratum EN PRESENCIA DE ENDOTELIO*

Se utilizó un sistema de registro isométrico vertical donde el órgano aislado se acopla en la parte inferior de la cámara de incubación y a la parte superior a un transductor de fuerza vertical conectado a un polígrafo digital.

Los anillos de aorta se sometieron a una tensión basal de 3 g por 30 min para lograr estabilizar el tejido, posteriormente, se llevó a cabo la sensibilización del tejido a la contracción inducida con NA 0.1 μM durante 30 min por triplicado, y consecuentemente, se realizaron lavados con solución Krebs. La presencia de endotelio vascular se verificó mediante la adición de Carbacol 1 μM en la tercera contracción. Posteriormente, se realizó una cuarta contracción y se procedió a incubar las diluciones de los extractos en $\frac{1}{4}$ de logaritmo, realizando intervalos de tres minutos entre cada adición. Finalmente, se realizó la construcción de curvas concentración-respuesta.

5.1.6. *EVALUACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN VASORELAJANTE DEL EXTRACTO HEXANICO Y DICLOROMETANICO EN PRESENCIA Y AUSENCIA DE ENDOTELIO.*

Se ejecutó la misma metodología mencionada anteriormente, con la diferencia de la denudación del endotelio vascular en algunos anillos de aorta, corroborando la ausencia o presencia de endotelio con la adición de carbacol 1 μM . Se realizó una cuarta contracción y se procedió a incubar las diluciones del ED (extracto más activo) en $\frac{1}{4}$ de logaritmo, manteniendo intervalos de tres minutos entre cada adición. Finalmente, se construyeron las curvas concentración-respuesta y se llevó a cabo el análisis ANOVA de dos vías con comparación de Bonferroni.

5.1.7. *DETERMINACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN VASORRELAJANTE A LA CONTRACCIÓN INDUCIDA POR KCl 80 mM EN ANILLOS DE AORTA SIN ENDOTELIO.*

Para realizar esto, se siguió la misma metodología hasta la tercera contracción con NA y la posterior corroboración de la ausencia de endotelio. Posteriormente, los anillos de aorta fueron contraídos con KCl 80 mM (contracción control con carga de Ca^{2+}). Se procedió a incubar las diluciones del ED en $\frac{1}{4}$ de logaritmo, manteniendo

intervalos de tres minutos entre cada adición y finalmente se realizó la construcción de curvas concentración-respuesta (Estrada-Soto, 2010).

5.1.8. DETERMINACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN VASORRELAJANTE RELACIONADO CON EFECTO CONTRÁCTIL DE CaCl_2 (80 μM A 27 mM) EN ANILLOS DE AORTA DE RATA SIN ENDOTELIO.

Los anillos de aorta sin endotelio se sometieron a una tensión basal de 3 g por 30 min para lograr estabilizar el tejido, posteriormente, se llevó a cabo la sensibilización del tejido a la contracción inducida con NA 0.1 μM durante 30 min por triplicado. La ausencia de endotelio vascular se verificó mediante la adición de Carbacol 1 μM en la tercera contracción. Posteriormente, se realizó un lavado con Krebs sin Ca^{2+} y se esperó a la estabilización del tejido. Subsiguientemente, se agregó CaCl_2 (80 μM a 27 mM) de forma acumulativa a la cámara de incubación, con el objetivo de construir una curva control. El tejido se lavó y se alcanzó el estado basal, a continuación, se pre-incubó a la CE_{50} del ED durante 15 minutos y, ulteriormente, se agregó CaCl_2 (80 μM a 27 mM) de forma acumulativa, para finalmente comparar el efecto contráctil del CaCl_2 en ausencia y presencia del extracto (Estrada-Soto, 2010).

5.1.9. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO *IN VIVO*

Se realizó un ensayo biológico *in vivo* en un modelo de hipertensión en ratas SHR del ED (más activo), el cual se disolvió en Tween 80 al 10%. Se formaron tres grupos de experimentación con 4-5 animales, las administraciones se realizaron por vía intragástrica. El grupo 1 fue el vehículo (Tween 80 al 10%), el grupo 2 fue el control positivo (Amlodipina 5 mg/Kg) y el tercer grupo fue el de prueba (extracto diclorometanico 100 mg/Kg). Las presiones arteriales sistólicas (PAS), diastólicas (PAD) y frecuencias cardíacas (FC) fueron medidas de manera no invasiva mediante un pletozógrafo LE5007, LE 5650/6 y analizadas mediante el programa Excel. Se les realizó un total de 5 mediciones en cada tiempo a cada animal en la arteria caudal, siendo éstas a las 0, 1, 3, 5 y 7 horas posteriores a la administración. Los animales tuvieron un peso promedio de 300 g, durante todo el ensayo se mantuvieron con agua y alimento *ad libitum*. El uso y manejo de animales se ejecutó mediante lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de

laboratorio, emitida por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación aprobada por el Comité Universitario de Uso y Manejo de Animales. Finalmente, los resultados fueron expresados como el promedio \pm E.E.M. se realizó con el programa Graphpad Prisma 5[®], se realizó un análisis de varianza (ANOVA) del grupo tratamiento (100mg/kg) vs grupo control (Rendón-Vallejo, 2016)

5.1.10. ANALISIS DE LOS RESULTADOS GENERADOS

Todos los resultados generados fueron la expresión de la media \pm error estándar de la media (E.E.M.) obtenidos con el programa OriginPro 8[®]. Los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA), a través del programa Graphpad Prisma 5[®], $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

5.1.11. DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE FLAVONOIDES Y COMPUESTOS FENÓLICOS DE MANERA CUALITATIVA

Cuatro soluciones fueron realizadas, un control positivo (Narigenina), control negativo (Papaverina), blanco (disolvente) y el ED, posteriormente se les adicionaron un par de gotas de FeCl_3 a los tubos de ensaye que contenían la soluciones y se observó el cambio de color.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se calculó el porcentaje de rendimiento relacionando el peso del material vegetal puesto en maceración entre el peso del extracto seco. En la tabla 5 se observan los rendimientos de los extractos obtenidos en orden creciente de polaridad de la especie *S. rostratum*, dando como resultado un rendimiento del 11.78% para el hidroalcohólico y un 1.26% para el diclorometánico, destacándolos como el mayor y menor rendimiento obtenido respectivamente.

Tabla 5 Rendimiento de los extractos obtenidos de la especie *S. rostratum*

EXTRACTO	RENDIMIENTO (%)
Hexánico	2.70
Diclorometánico	1.26
Metanólico	3.88
Hidroalcohólico	11.78

Los extractos de mayor polaridad fueron los que presentaron menor eficacia farmacológica, hablando específicamente del efecto vasorrelajante, incluso se corroboró lo reportado por Ibarra-Alvarado y otros en 2010, quienes hacían mención de la actividad vasoconstrictora de los extractos acuosos, catalogando la especie como no benéfica para el tratamiento de la hipertensión en la medicina tradicional mexicana. Sin embargo, en el presente proyecto también se evaluaron los extractos de menor polaridad y se descubrió su potencial efecto vasorrelajante. Los extractos hexánico y diclorometánico fueron los extractos más activos, quienes fueron más potentes y eficaces que los extractos metanólico e hidroalcohólico derivados de *S. rostratum* (Fig.7). Adicionalmente, los efectos mostrados por los extractos más activos fueron dependientes de la concentración.

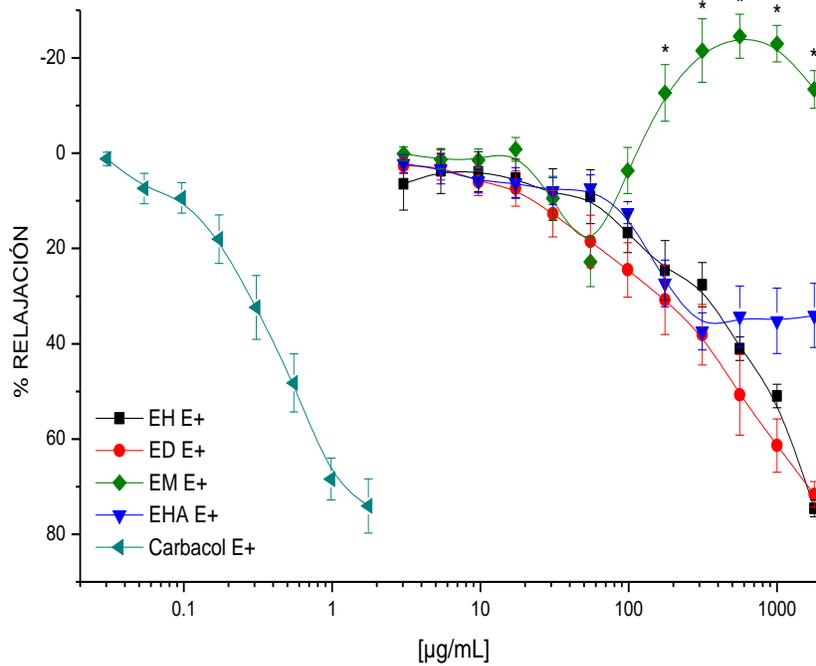


Figura 7. Efecto vasorrelajante en aorta aislada de rata de los extractos orgánicos e hidroalcohólico obtenidos de *S. rostratum* en presencia de endotelio, pre-contraídos con NA. Los resultados se presentan como media \pm E.E.M. de seis experimentos. Todos los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de dos vías seguida de una prueba *post hoc* Bonferroni * $P < 0.05$

Así mismo, el ED mostró que su capacidad vasorrelajante es independiente de la presencia de endotelio, ya que no existe diferencia significativa en el efecto mostrado en presencia y ausencia del mismo ($p < 0.05$), la cual se muestra en la figura 8 y la tabla 6. La eficacia mostrada en ambos tejidos fue del $67.35 \pm 2.31\%$. Adicionalmente, se observó que el extracto hexánico tiene un efecto relajante parcialmente dependiente de endotelio, ya que dicho efecto es significativamente más potente en presencia de endotelio que el mostrado en la ausencia del mismo (Fig. 9). Ambos extractos fueron menos potentes y eficaces que los controles positivos utilizados (carbacol y nifedipina).

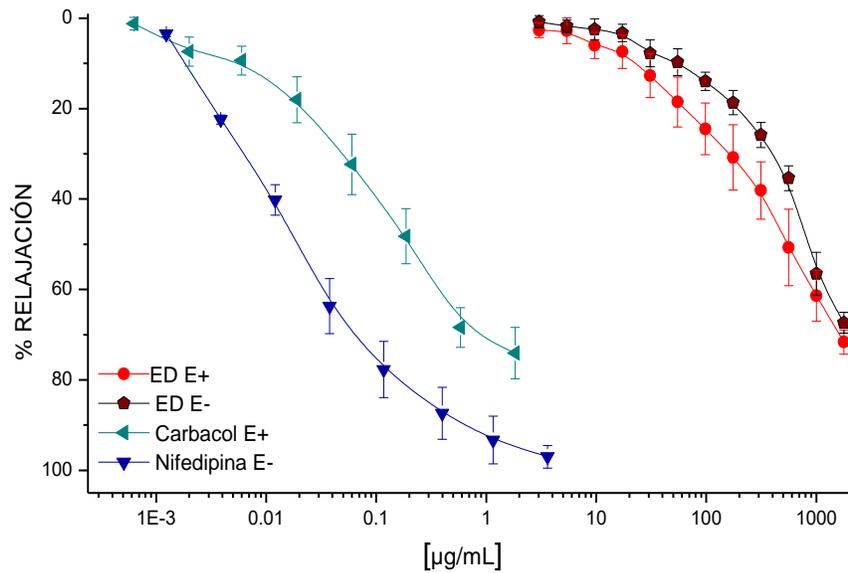


Figura 8 Comparación del efecto vasorelajante del extracto diclorometánico en aorta con y sin endotelio. Los resultados se presentan como media \pm E.E.M. de seis experimentos. Todos los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de dos vías seguida de una prueba *post hoc* Bonferroni * $P < 0.05$ ED E+ vs ED E-

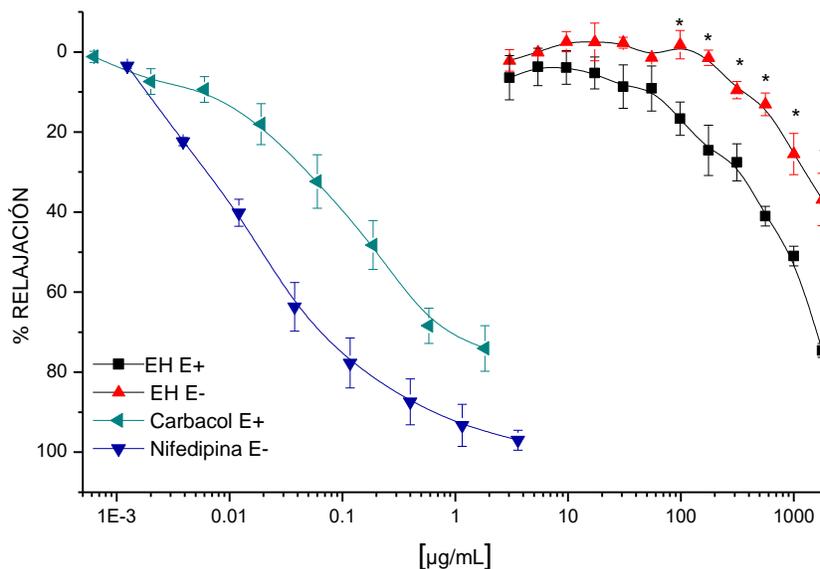


Figura 9 Comparación del efecto vasorelajante del extracto hexánico en aorta con y sin endotelio. Los resultados se presentan como media \pm E.E.M. de seis experimentos. Todos

los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de dos vías seguida de una prueba post hoc Bonferroni * P <0.05 EH E+ vs EH E-

Tabla 6 Concentración efectiva media (CE₅₀) y efecto máximo (Emáx) de los extractos de *S. rostratum* con endotelio (E+) y sin endotelio (E-).

EXTRACTO	E+		E-	
	CE ₅₀ (µg/mL) +/- E.E.	Emáx (%) +/- E.E.	CE ₅₀ (µg/mL) +/- E.E.	Emáx (%) +/- E.E.
Hexanico	463.65 +/- 2.46	74.57 +/- 1.75	689.98 +/- 2.84	36.87 +/- 6.52
Diclorometánico	254.81 +/- 6.33	71.63 +/- 2.67	469.15 +/- 2.77	67.35 +/- 2.31
Metanólico	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Hidroalcohólico	115.53 +/- 2.32	34.07 +/- 6.74	N.A.	N.A.

El ED demostró la mayor potencia con respecto a los demás extractos (Tabla 6). Por ende, se decidió establecer el mecanismo de acción funcional.

En este sentido, se encontró una actividad vasorelajante tras la contracción inducida con NA y KCl (Fig. 10), lo que sugiere que la vasodilatación es producida por la interferencia en una vía común necesaria en el proceso de contracción, y que está implicada con ambos estímulos, que es el aumento de los niveles de [Ca²⁺]_i (Flores-Flores, 2016).

Es importante mencionar que el inicio de la contracción de las CMLV es producido por el aumento en la concentración de calcio intracelular, el cual puede provenir de dos fuentes: del medio extracelular o del retículo sarcoplásmico. Este aumento puede darse no solo por los canales de Ca²⁺ operados por receptor (ROCs), sino también por los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje (VOCs) (Ratz y otros 2005). Con base a los resultados obtenidos anteriormente se decidió explorar el efecto del ED a la contracción inducida con KCl 80 mM, una solución despolarizante

que genera un cambio en el potencial de membrana (de -60 mV hasta -45 mV), favoreciendo la apertura de los VOCs, la entrada de Ca^{2+} y la contracción de las CMLV, el bloqueo de dicho efecto se observa en la Fig. 10 (Liu y Khalil, 2018).

Para corroborar lo anteriormente mencionado, se realizó un estudio comparativo de una curva control con adiciones acumulativas de CaCl_2 (con la cual se determinó el 100% de contracción del tejido) contra una curva con previa incubación de la CE_{50} del ED y posteriores adiciones acumulativas de CaCl_2 con la finalidad de observar la oposición ante la contracción.

Como podemos observar en la Fig. 11 el ED se opone de manera estadísticamente significativa $p < 0.05$ a la contracción desde la primera adición de CaCl_2 , debido a que el ion Ca^{2+} es el factor crucial para que se lleve a cabo la contracción, al añadirlo de manera acumulativa incrementa la $[\text{Ca}^{2+}]_i$, ya que originalmente el sistema de incubación no contenía Ca^{2+} la contracción estaba abolida (Ávila-Medina, 2017). Sin embargo, las CMLV sufrían despolarización y apertura de los VOCs, indicándonos que el aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (por ende, la contracción) se da principalmente a través de estos canales, lo que nos sugiere que uno de los principales mecanismos de acción del ED es la disminución de la entrada de calcio extracelular mediante un bloqueo de influjo de calcio a través del bloqueo de los canales VOCs (Ávila-Medina, 2017).

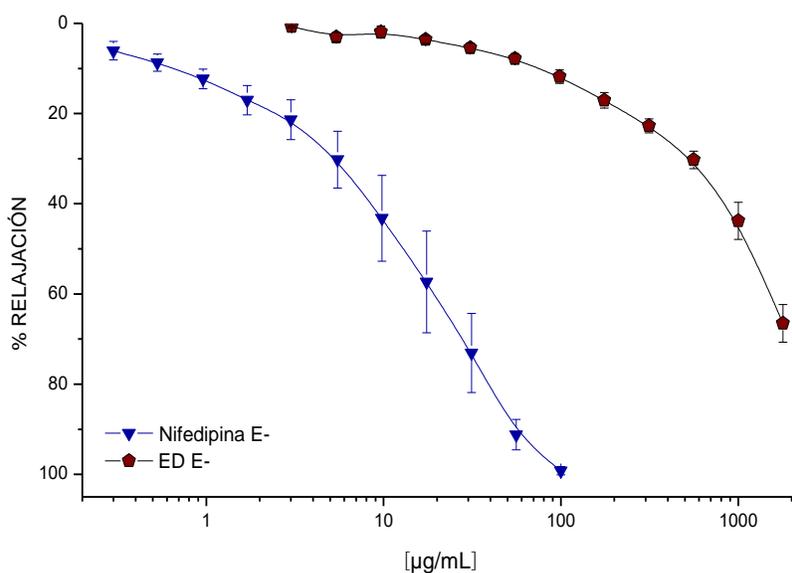


Figura 10. Actividad vasorrelajante del extracto diclorometánico sobre la contracción inducida con KCl en anillos de aorta de rata sin endotelio.

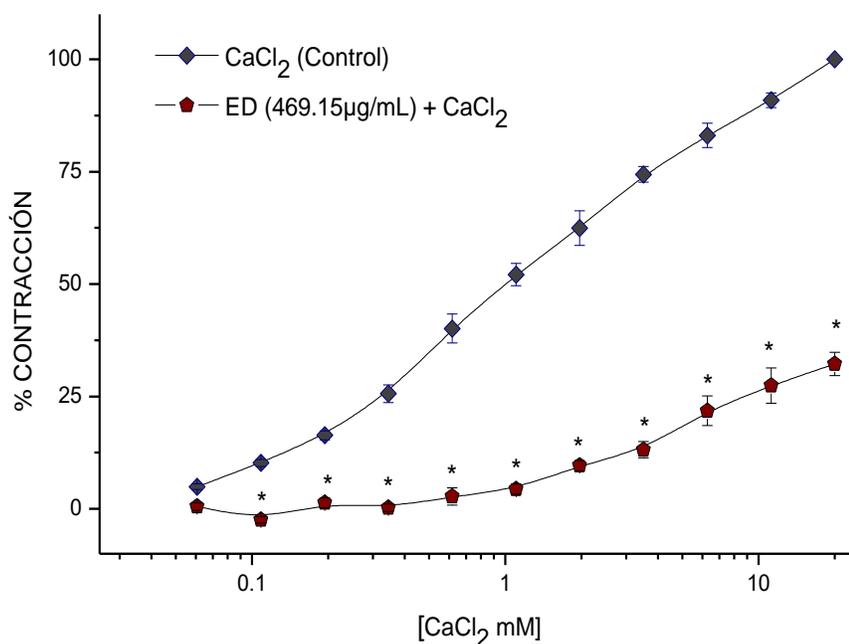


Figura 11 Efecto del extracto diclorometánico a la oposición ante la contracción mediada por CaCl₂. Los resultados se presentan como media ± E.E.M. de seis experimentos. Todos los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de dos vías seguida de una prueba *post hoc* Bonferroni *p<0.05 Control vs ED (469.15µg/mL) + CaCl₂

Por otro lado, la presión arterial sistólica (PAS) es la presión sanguínea máxima alcanzada contra la pared arterial en la sístole ventricular. Esta depende del volumen eyectado, la viscosidad y la elasticidad de las paredes arteriales, mientras que la presión arterial diastólica (PAD) es la mínima presión sanguínea alcanzada durante la diástole y depende principalmente de la resistencia vascular periférica. Con el fin de observar si el ED tiene la capacidad de disminuir los niveles de PAS y PAD se administró una dosis intragástrica de 100 mg/Kg a ratas de la cepa SHR. Como podemos observar en la figura 12, el ED presentó una disminución estadísticamente significativa de PAD en comparación con el vehículo a la 7ª hora posterior a la administración ($p < 0.05$). Este efecto observado podría corroborar la acción como bloqueador de canales de Ca^{2+} y como esta provoca un efecto hipotensor *in vivo* en ratas SHR (Hall, 2016).

Adicionalmente no hubo cambios significativos de los valores de frecuencia cardiaca (definida como el número de veces por minuto que el corazón late), por tanto, no se presentan efectos inotrópicos y/o cronotrópicos (Rendón-Vallejo, 2016).

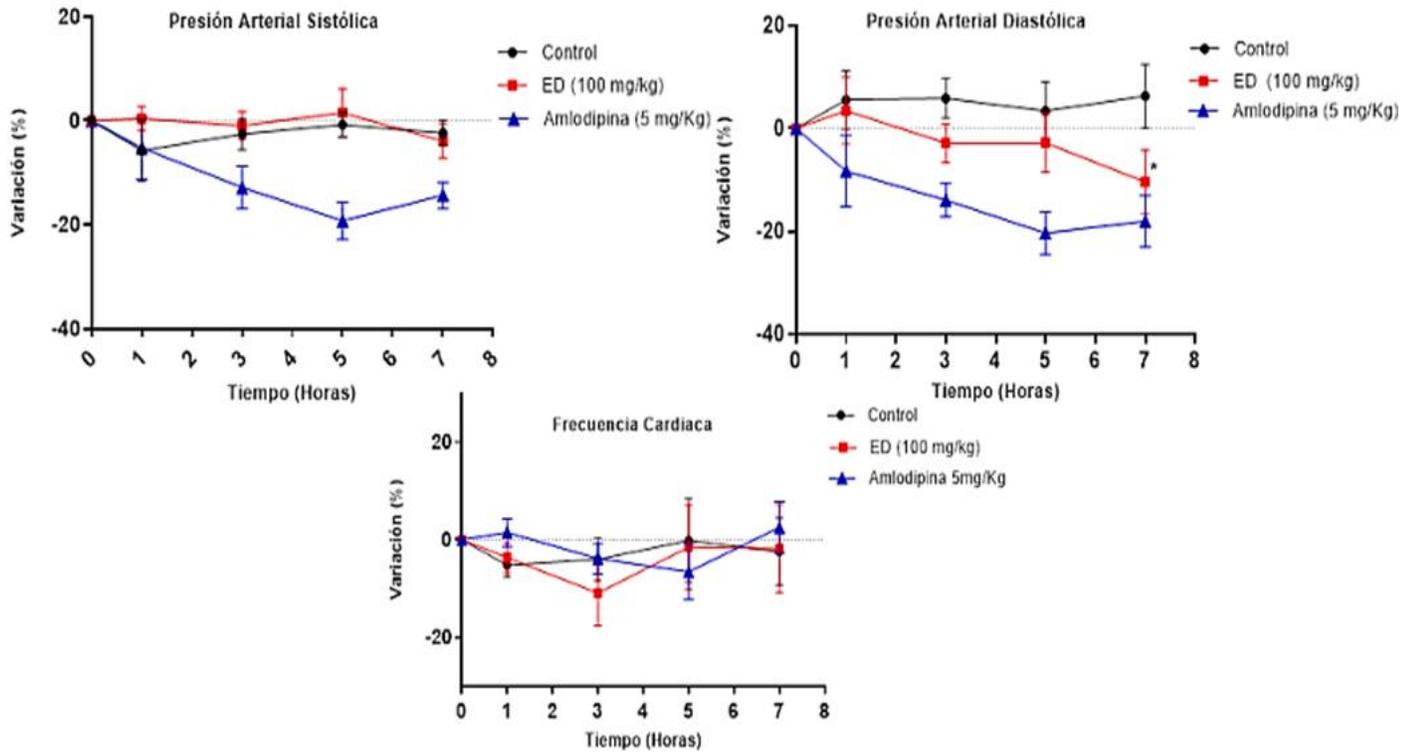


Figura 12 Efecto del ED sobre la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica en ratas SHR, 7 horas posteriores a la administración. Los resultados se presentan como media \pm E.E.M. de cinco experimentos. Todos los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) seguida de una prueba post hoc Bonferroni * $p < 0.05$ control vs ED (100 mg/kg)

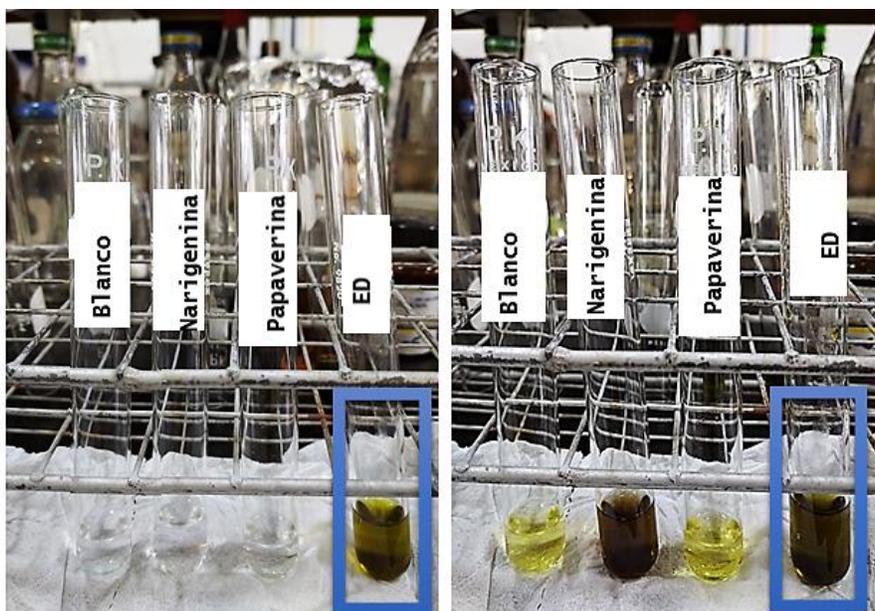


Figura 13 Determinación de la presencia de flavonoides y compuestos fenólicos con FeCl_3

Finalmente, la presencia de flavonoides y compuestos fenólicos en el ED se corroboró mediante la prueba de FeCl_3 , si tras la adición de FeCl_3 la solución final resulta un tono amarillo (misma que el reactivo) se considera negativa. Sin embargo, si resulta un cambio de color hacia azul/violeta/marrón la prueba se considera positiva debido a que el FeCl_3 forma complejos estables con grupos funcionales presentes en los anillos fenólicos de los flavonoides, dicho efecto se observa en el control positivo (Naringenina) y el ED (figura 13). Así, se homologan los antecedentes acerca de la presencia de compuestos fenólicos en los extractos de mediana polaridad, dentro los cuales podría estar presente en el ED isorhamnetina-3-O-glucósido, metabolito el cual presentó efecto vasorrelajante *per se* (SAGARPA, 2017; NCBI, 2020).

7. CONCLUSIONES

- Los extractos Hexánico y Diclorometánico presentaron efecto vasorrelante dependiente de la concentración, parcial e independiente de la presencia de endotelio, respectivamente. El ED mostró el efecto más potente, su principal mecanismo de acción está relacionado por el bloqueo de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, generando un efecto antihipertensivo a la 7ª hora posterior a la administración, disminuyendo la PAD. Finalmente se observó la presencia de compuestos de tipo flavonoides y fenólicos en el ED de manera cualitativa.

8. PERSPECTIVAS

- Realizar un estudio fitoquímico biodirigido del extracto diclorometánico y encontrar el/los compuestos responsables de la actividad biológica.
- Determinar el efecto antihipertensivo *in vivo* del ED posterior a la 7ª hora posterior a la administración y a una dosis mayor.
- Evaluar el mecanismo de acción del extracto hexánico.

9. BIBLIOGRAFÍA

Ávila-Medina J. **(2017)**. Comunicación funcional entre canales de Ca^{2+} tipo I y canales de Ca^{2+} activados por reservorios, y su regulación del tono vascular. Departamento de fisiología médica y biofísica. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=112397>

Black H. R., Elliott W. J. **(2014)**. Hipertensión complemento de Braunwald. Tratado de cardiología. 2a ed. Barcelona. España. Elsevier

Boron W. F., Boulpaep E. L. **(2017)**. Fisiología médica, 3ª ed. España. Elsevier.

Brunton L. L., Hilal-Dandan R., y Knollmann B. C. **(2019)**. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ciudad de Mexico: McGraw-Hill Interamericana.

Campos-Nonato I., Hernández-Barrera L., Barquera S. **(2018)**. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. Ensanut MC 2016. Salud Pública de México. Recuperado 3 abril, 2020, de <http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/8813>

Carvajal-Carvajal C. **(2017)**. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. Medicina Legal de Costa Rica, 34(2)

CENETEC. **(2014)**. Diagnóstico y Tratamiento de la HIPERTENSIÓN ARTERIAL en el Primer Nivel de Atención (GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA). Recuperado de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/076-GCP__HipertArterial1NA/HIPERTENSION_EVR_CENETEC.pdf

Chang L. **(2017)**. Separation of four flavonolglycosides from *Solanum rostratum* Dunal using aqueous two-phase flotation followed by preparative high-performance liquid chromatograph. Journal Of Separation Science, (40), 597–820.

CONABIO. **(2009)**. *Solanum rostratum* - ficha informativa. Recuperado 27 noviembre, 2019, de

<http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/solanaceae/solanum-rostratum/fichas/ficha.htm>

Estrada-Soto S., Rivera-Leyva J. C., Ramírez-Espinosa J. J., Castillo-España P., Aguirre-Crespo F., Hernández-Abreu O. **(2010)**. Vasorelaxant effect of *Valeriana edulis* ssp. *procera* (Valerianaceae) and its mode of action as calcium channel blocker. *J Pharm Pharmacol.* 62:1167–1174.

Flores-Flores A., Hernández-Abreu O., Rios M. Y., León-Rivera I., Aguilar-Guadarrama, B., Castillo-España, P., Estrada-Soto S. **(2016)**. Vasorelaxant mode of action of dichloromethane-soluble extract from *Agastache mexicana* and its main bioactive compounds. *Pharmaceutical Biology*, 54(12), 2807-2813. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1184690>

García-Morales J. **(s.f.)**. Ayohuiztle (*Solanum rostratum*). Recuperado 27 noviembre, 2019, de <https://www.naturalista.mx/taxa/62642-Solanum-rostratum>

Gómez J., y Guerrero M. **(2009)**. Evaluación de los efectos cardiovasculares del extracto y compuestos de *solanum tuberosum* en rata desmedulada, 16(3), 320-326.

Gutiérrez D., Moustapha B, Afr J. **(2014)** *Tradit Complement Altern Med.* 11(3):259-267

Hall J. E. **(2016)**. Tratado de fisiología médica, 13ª ed. España, Elsevier Health Sciences

Hernández-Galicia E., Hernandez-Galicia E., Aguilar-Contreras A., Aguilar-Santamaria L., Roman-Ramos R., Chavez-Miranda A.A., Garcia- Vega L.M., Flores-Saenz J.L., & Alarcon-Aguilar F.J., **(2002)**. Studies on hypoglycemic activity of mexican medicinal plants, *Proc. West. Pharmacol. Soc* (45).118-124

Ibarra-Alvarado C., Rojas A., Mendoza S., Bah, M., Gutierrez D., Hernández-Sandoval L., y Martínez M. **(2010)**. Vasoactive and antioxidant activities of plants

used in Mexican traditional medicine for the treatment of cardiovascular diseases. *Pharmaceutical Biology*, 40(7), 732-739.

INEGI. **(2018)**. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Recuperado de <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>

Irribarra P. V., Germain A. A., Cuevas M. A., Faúndez G. L., y Valdés S. G., **(2000)**. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Revista médica de Chile*, 128(6), 659-670.

Liu Z., y Khalil R. A. **(2018)**. Evolving mechanisms of vascular smooth muscle contraction highlight key targets in vascular disease. *Biochemical Pharmacology*, 153, 91-122. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.012>

Mitchell R. N., Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C. **(2015)**. *Patología estructural y funcional 9ª ed.* Barcelona, España: Elsevier.

National Center for Biotechnology Information **(2020)**. PubChem Compound Summary for CID 5318645, Isorhamnetin-3-O-glucoside. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isorhamnetin-3-O-glucoside>.

OMS. **(2013)**. Información general sobre la hipertensión en el mundo. Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial.

OMS. **(2018)**. Enfermedades no transmisibles. Recuperado 3 abril, 2020, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

OMS. **(2019)**. Hipertensión. Recuperado 3 abril, 2020, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

Ortiz-Palacios L., Cervantes-Gutierrez V., y Chimal-Hernández, A. **(2017)**. *Plantas medicinales de San Francisco Tlaltenco Tláhuac.* (1ra ed.). Ciudad de México. Universidad Autónoma Metropolitana

Ramírez-Ramírez F. J. **(2009)**. Fisiología cardiaca. *Revista Médica MD*, 1(3).

Ratz P. H., Berg. K. M., Urban. N. H. y Miner A. S. **(2005)**. Regulation of smooth muscle calcium sensitivity: KCl as a calciumsensitizing stimulus. The American Physiological Society, 288, 769-784. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00529.2004>.

Rendón-Vallejo P. S. **(2016)**. Evaluación ex vivo, in vivo e in silico de derivados isostéricos (NH→O) de dihidropiridinas bioactivas. (Doctorado). Universidad Autónoma Del Estado De Morelos.

Renna N. F., Miatello R. M. **(2004)**. Fisiología del músculo liso vascular.

Rojas A., Mendoza S., Moreno J., y Arellano, R. O. **(2003)**. Extracts from plants used in mexican traditional medicine activate Ca²⁺-dependent chloride channels in *Xenopus laevis* oocytes. *Phytomedicine*, 10(5), 416-421. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00199>

SAGARPA. **(2017)**. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-003-SAG/GAN-2017, PROPÓLEOS, PRODUCCIÓN Y ESPECIFICACIONES PARA SU PROCESAMIENTO. Recuperado de http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/6794/sagarpa11_C/sagarpa11_C.html

Tebboub O., y otros, **(2018)**. Phytochemical constituents and antioxidant effect of solanum rostratum species from algeria. *Innovare Academic Sciences*, (11), 0974-2441.

Tortora G. J., Derrickson B. **(2006)**. Principios de anatomía y fisiología, 13^a ed. España, Editorial panamericana

UNAM. **(2020)**. México, el segundo país con más plantas medicinales registradas. Recuperado de <https://www.fundacionunam.org.mx/ecopuma/mexico-el-segundo-pais-con-mayor-plantas-medicinales-registradas/#:~:text=M%C3%A9xico%2C%20el%20segundo%20pa%C3%ADs%20con%20m%C3%A1s%20plantas%20medicinales%20registradas&text=Juana%20Leticia%20Rodr%C3%ADguez%20y%20Betancourt,n%C3%BAmero%20de%20plantas%20medicinales%20registradas>.

Yoshikawa M., Nakamura S., Ozaki K., Kamuhara A., Morikawa T., Matsuda H.,
(2006). Structures of Steroidal Alkaloid Oligoglycosides, Robeneosides A and B, and
Antidiabetogenic Constituents from the Brazilian Medicinal Plant *Solanum*
lycocarpum. *Journal Of Natural Products*, 70, 210-214.