



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE DOCENCIA
JEFATURA DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL SUR

**“Evaluación farmacológica del efecto antihipertensivo de
ocimum basilicum secundario a la administración aguda de
angiotensina II”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN MEDICINA MOLECULAR**

QUE PRESENTA

IBT. JENNIFER EUNICE PINEDA GUTIÉRREZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Jesús Enrique Jiménez Ferrer

CODIRECTOR DE TESIS:

Dr. Armando Herrera Arellano



Cuernavaca, Morelos, México a 17 de septiembre de 2023.

Lugar y fecha de realización

El presente proyecto se realizó en:



Los laboratorios de fitoquímica y farmacología del Centro de Investigación Biomédica del Sur del Instituto Mexicano del Seguro Social, Xochitepec, Morelos; bajo la dirección del Dr. J. Enrique Jiménez Ferrer y la Dra. Maribel Herrera Ruíz.

Agradecimientos por el financiamiento

Agradezco a CONACYT por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo, desde septiembre de 2020 a agosto 2022.

En el presente proyecto se contó con el apoyo de la **beca de maestría No. 1079014** otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Fue registrado en el Comité Local de Investigación CLIS-1702 con el número: **R-2021-1702-008**.

Miembros del comité tutorial

Tutor Principal: Dr. Jesús Enrique Jiménez Ferrer

Cotutor: Dr. Armando Herrera Arellano

Tutor Personal: Dra. Gabriela Castañeda Corral
Dra. Maribel Lucila Herrera Ruiz
Dr. Manasés González Cortázar

Miembros del jurado de examen

Presidente: Dra. Gabriela Rosas Salgado

Secretario: Dra. Gabriela Castañeda Corral

1er vocal: Dr. Gerardo Joel Barrita Cruz

2do vocal: Dr. Jesús Enrique Jiménez Ferrer

3er vocal: Dr. Armando Herrera Arellano

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS), ya que este trabajo fue posible gracias a sus áreas de investigación, así como también al personal técnico de apoyo dentro del mismo, que formaron parte esencial del desarrollo de este proyecto.

Agradezco personalmente a mi tutor de tesis el Dr. Jesús Enrique Jiménez Ferrer y a la Dra. Maribel Lucila Herrera Ruiz por todo su apoyo, dedicación, confianza, amistad y por compartir sus conocimientos conmigo, mejores tutores que ustedes no pude tener.

Agradezco al Dr. Armando Herrera Arellano, al Dr. Manasés González Cortázar, a mi tutora personal la Dra. Gabriela Castañeda Corral., ya que esta tesis es resultado de su conocimiento y dedicación en conjunto.

También le agradezco a mi familia y amigos por su apoyo, amor y confianza en todo momento.

Por último, agradezco al CONACYT por los recursos otorgados para la realización de este proyecto con el cual se aporta evidencia científica como parte del proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos Fitofármacos que en un futuro podrían beneficiar a la sociedad en el tratamiento contra enfermedades de alta mortalidad.

Infinitamente gracias a todos.

INDICE

Resumen	8
Introducción	10
Hipertensión arterial	10
Fisiopatología de la hipertensión	12
El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)	12
Angiotensinógeno o sustrato de la renina	13
Tratamientos para el control de la hipertensión	18
Diuréticos	19
Tiazidas	20
Diuréticos del asa de Henle	20
Espironolactona y amilorida	20
Bloqueadores beta	21
Antagonistas del calcio	22
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina	22
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	23
<i>Ocimum basilicum</i> Linn	26
Compuestos activos de <i>Ocimum basilicum</i> .	27
Ácido clorogénico	27
Ácido cafeico	29
Ácido rosmarínico	30
Planteamiento del problema	32
Justificación	33
Pregunta de investigación	33
Objetivo general	33
Objetivos particulares	34
Hipótesis	34
Materiales y métodos	35
Obtención del material vegetal	35
Obtención de la fracción activa de acetato de etilo de <i>Ocimum basilicum</i>	35
Cuantificación de los compuestos en la fracción de acetato de etilo de <i>Ocimum basilicum</i> .	36
Condiciones de análisis por HPLC	36
Efecto del extracto estandarizado de <i>Ocimum basilicum</i> sobre la hipertensión aguda inducida con Angiotensina II, iv.	37

Determinación de la curva dosis - respuesta de los compuestos activos presentes en <i>Ocimum basilicum</i> (AR, AC y ACL) y determinación de la presión sistólica y diastólica.	39
Interacción farmacológica del ácido clorogénico (ACL) y Telmisartán sobre la presión arterial.	40
Análisis estadístico	40
Resultados	41
Rendimiento y análisis cromatográfico del extracto estandarizado en AR, AC y ACL de <i>Ocimum basilicum</i> .	41
Efecto del extracto estandarizado de <i>Ocimum basilicum</i> en el modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv (AngII).	44
Efecto antihipertensivo de los compuestos activos de <i>Ocimum basilicum</i> (AR, AC y ACL) en el modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv.	47
Interacción farmacológica entre ACL y Tel, sobre la PAS y PAD.	48
Discusión	50
Conclusiones	54
Perspectivas	55
Referencias Bibliográficas	56

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Efectos de la AngII mediados por el receptor AT1	16
Figura 2. Efectos de la AngII mediados por el receptor AT2	16
Figura 3. Principales indicaciones y contraindicaciones de las seis clases de fármacos antihipertensivos considerados como de primera línea.	19
Figura 4. Diuréticos	20
Figura 5. Bloqueadores betaadrenérgicos	21
Figura 6. Antagonistas del calcio	22
Figura 7. Fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina	23
Figura 8. Clasificación taxonómica de <i>Ocimum basilicum</i> .	26
Figura 9. Estructura del ácido clorogénico.	29
Figura 10. Estructura del ácido cafeico.	30
Figura 11. Estructura del ácido rosmarínico.	30
Figura 12. Equipo de adquisición de datos LE 5002 marca Biopac - Panlab – LETICA.	38
Figura 13. Registro en tiempo real de la determinación de presión arterial.	39
Figura 14. Perfil cromatográfico del extracto estandarizado de <i>Ocimum</i> .	41
Figura 15. Perfil cromatográfico y UV del estándar de ácido rosmarínico.	42
Figura 16. Perfil cromatográfico y UV del estándar de ácido cafeico.	42
Figura 17. Perfil cromatográfico y UV del estándar de ácido clorogénico.	43
Figura 18. Efecto del extracto de acetato de etilo (ObAcOEt) de <i>Ocimum basilicum</i> , sobre la presión arterial sistólica (PAS) inducida con AngII.	45
Figura 19. Efecto del extracto de acetato de etilo (ObAcOEt) de <i>Ocimum basilicum</i> , sobre el incremento en la presión arterial diastólica (PAD) inducida con Angiotensina II i.v.	45
Figura 20. Efecto que sobre presión arterial sistólica PAS y presión arterial diastólica PAD inducida por la administración endovenosa de angiotensina II tiene el extracto de acetato de etilo (ObAcOEt) de <i>Ocimum basilicum</i> .	46
Figura 21. Efecto que sobre presión arterial sistólica PAS, presión arterial diastólica PAD y la FC inducida por la administración endovenosa de angiotensina II tienen los diferentes tratamientos al minuto 15 y a las dosis más altas de AR, AC y ACL.	47
Figura 22. Efecto de los compuestos activos de <i>Ocimum basilicum</i> , sobre el incremento en la PAS, inducida con Angiotensina II, por vía endovenosa.	48
Figura 23. Interacción farmacológica del ACL y Telmisartán sobre el incremento en la PAS, PAD y FC inducida con Angiotensina II, por vía endovenosa.	49

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros del método analítico por HPLC _____	36
Tabla 2. Grupos experimentales utilizados para el desarrollo del modelo experimental de hipertensión aguda _____	37
Tabla 3. Descripción de los tratamientos experimentales de los compuestos puros de <i>Ocimum basilicum</i> _____	39
Tabla 4. Descripción de los tratamientos experimentales utilizados para la interacción farmacológica del ACL y Tel _____	40
Tabla 5. Tiempo de retención, longitud de onda máxima de absorción en la región visible ($\lambda_{\text{máx}}$) presentes en el extracto estandarizado de <i>O. basilicum</i> _____	43
Tabla 6. Concentración de los compuestos activos del extracto estandarizado de <i>O. basilicum</i> ____	44
Tabla 7. Parámetros farmacodinámicos de los compuestos activos (AR, AC y ACL) y de la interacción del ACL+ Telmisartán, sobre la PAS, PAD y FC inducida con AngII _____	49

Resumen

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad compleja de origen multifactorial que ocasiona daño tanto a nivel vascular como sistémico. Además, representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades con alta mortalidad, como las cardiovasculares, cerebrovasculares y la insuficiencia renal crónica. La HTA se caracteriza por una fase asintomática clínica prolongada, lo que dificulta su diagnóstico oportuno. En México, la prevalencia de esta enfermedad es alarmantemente elevada, convirtiéndola en un problema relevante de salud pública.

Existen antecedentes que reportan que el extracto de *Ocimum basilicum* reduce de 20 y 25 mmHg la presión arterial sistólica y diastólica, en un modelo de hipertensión renovascular en ratas, por esto representa un buen candidato para el estudio de sus compuestos activos con propiedad antihipertensiva, como lo son el ácido rosmarínico (AR), ácido cafeico (AC) y ácido clorogénico (ACL) que posibiliten el desarrollo de un nuevo fitomedicamento antihipertensivo. Con estos antecedentes, el presente trabajo, tuvo por objetivo evaluar el efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* y de los compuestos activos AR, AC y ACL sobre la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y la frecuencia cardiaca (FC) en un modelo murino de hipertensión aguda inducido por la administración intravenosa de Angiotensina II (AngII). Así como evaluar el efecto del ACL en interacción con Telmisartán, eligiendo este compuesto, tomando en cuenta los parámetros farmacodinámicos obtenidos de potencia (DE_{50}) y eficacia (E_{max}).

Ratones ICR fueron evaluados con un modelo de hipertensión aguda inducida por la administración endovenosa de AngII (0.2 μ g/Kg, iv). Los ratones fueron administrados por vía oral con los diferentes tratamientos, tanto con el fármaco (Telmisartán-Tel, 10 mg/kg) como con *O. basilicum* (ObAcOEt a 50 y 100 mg/kg), esto para evaluar el efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum*. Para evaluar el efecto de los compuestos activos, los ratones fueron administrados con diferentes dosis de cada compuesto AR (0.35, 1.4, 5.6, 2.4 y 89.6 mg/kg), AC (0.034, 0.1375, 0.55, 2.2 y 8.8 mg/kg) y ACL (0.025, 0.1, 0.4, 1.6 y 6.4 mg/kg) y para determinar el efecto del AR en interacción con Telmisartán los ratones fueron administrados con diferentes dosis de Telmisartán (0.625, 1.250, 2.5, 5 y 10) y una dosis de ACL (16.90 mg/kg), 60 minutos después de la administración se midió PAS, PAD y FC.

Los resultados obtenidos mostraron que el extracto estandarizado de *O. basilicum* a una dosis de 100 mg/kg presenta un efecto de disminución en el aumento de la presión arterial inducido por la presencia de Ang II, mostrando diferencia significativa respecto al grupo que no recibió tratamiento (grupo de daño) y comparándolo con el fármaco de referencia Telmisartán que también presenta este efecto antihipertensivo, en la evaluación del efecto de los compuestos activos AR, AC y ACL los resultados obtenidos nos permitieron inferir que los tres compuestos presentan actividad farmacológica, y que presentan un comportamiento dosis dependiente, ya que la dosis con mayor efecto fue la de mayor dosificación y conforme se disminuye esta, el efecto también. Por otro lado en la evaluación del efecto del ácido clorogénico en interacción con Telmisartán de acuerdo a los resultados obtenidos se puede llegar a inferir que efectivamente hay una interacción farmacológica, ya que calculando los parámetros farmacodinámicos de potencia (DE_{50}) y eficacia (E_{max}) de la interacción y comparándolos con los parámetros por individual del fármaco y del compuesto es muy notable que puede estar presente una interacción farmacológica entre estos, que aún no podría decirse de que tipo pero este acontecimiento nos da la pauta para proceder con los estudios para evaluar qué tipo de interacción podría estar existiendo y así poder desarrollar un fitomedicamento antihipertensivo.

Introducción

Hipertensión arterial

Según la Organización Mundial de la Salud, la hipertensión arterial representa un problema de salud altamente extendido a nivel global. Es esencial que la población en general tenga un conocimiento profundo de esta condición para facilitar la detección temprana y, en consecuencia, lograr un mejor control de los niveles de presión arterial. A nivel mundial, más de uno de cada cinco adultos sufre de hipertensión arterial sistémica, siendo esta condición responsable de aproximadamente la mitad de todas las muertes causadas por accidentes cerebrovasculares o enfermedades cardíacas. Las complicaciones asociadas con la hipertensión contribuyen a alrededor de 9.4 millones de caídas anuales en todo el mundo. Además, se observa un aumento en la prevalencia de esta enfermedad con la edad, llegando a afectar al 60% de hombres y mujeres mayores de 65 años. (1) El aumento rápido en la incidencia de enfermedades crónicas en adultos, tales como la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus tipo 2, las dislipidemias, la obesidad, el síndrome metabólico y la aterosclerosis, ha llevado a que estas condiciones desplacen y superen la prevalencia de enfermedades transmisibles. Esta situación, a su vez, ha contribuido al aumento de la carga financiera en el sector de la salud. (2) En la población mexicana de mayor edad, uno de cada tres individuos sufre de hipertensión arterial, con un registro de 7 millones de casos y más de 50 mil muertes anuales atribuibles a esta enfermedad. (3) México ostenta la tasa más elevada de prevalencia de hipertensión arterial a nivel mundial, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012. Esto se atribuye principalmente a la falta de diagnóstico oportuno y a la atención de información sobre los factores de riesgo que pueden desencadenar el aumento de la presión arterial. (3)

En la encuesta de 2000, se observó que el 61% de las personas identificadas con hipertensión arterial desconocían padecer esta enfermedad. Esta falta de conciencia representa un riesgo significativo para la población mexicana, ya que los pacientes tienden a buscar atención médica varios años después del inicio de la enfermedad, posiblemente cuando ya se ha producido algún daño en los órganos objetivos. (4)

La prevalencia de la hipertensión arterial sistémica está estrechamente vinculada con la edad, el estilo de vida, el entorno, el género y los factores de comorbilidad, como la diabetes, la obesidad, las dislipidemias, el tabaquismo y la predisposición genética. (4) Por fin, abordar

estos factores de riesgo podría ser crucial para provocar un cambio en la prevalencia de esta enfermedad.

En México, alrededor de uno de cada tres adultos mexicanos mayores de 20 años padece hipertensión arterial sistémica, según las estimaciones de 2015 del Consejo Nacional de Población (CONAPO), que situó la población total en 121 millones de habitantes, con 76.4 millones en la categoría de 20 años o más, y una prevalencia de hipertensión arterial sistémica del 31%. Esto se traduce en una estimación global de 23,7 millones de personas hipertensas para el año 2015. Se estima que aproximadamente 450.000 nuevos casos de hipertensión son diagnosticados anualmente, aunque esta cifra podría duplicarse considerando que el 47,3% de las personas con hipertensión no tienen conocimiento de su condición.(4) Durante las últimas dos décadas, la hipertensión arterial ha mantenido su posición entre las nueve principales causas de muerte en México. En años recientes, la tasa de mortalidad ha experimentado un aumento del 29,9%, colocando a la hipertensión arterial sistémica como la enfermedad crónica responsable del 18,1% del total de muertes en 2015 y como el principal factor de riesgo de muertes prevenibles. (5) La hipertensión arterial sistémica se destaca como la enfermedad crónica de mayor prevalencia a nivel mundial en el ámbito de los riesgos cardiovasculares. En el año 2000, la prevalencia documentada en México alcanzó el 30% en el rango de edades de 20 a 69 años, lo que equivale a más de 15 millones de individuos afectados dentro de este grupo demográfico. Para el año 2014, se estimó que aproximadamente 24 millones de adultos mayores de 20 años padecían hipertensión arterial sistémica.(4,5) Datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) para el año 2012 revelaron que el 27% del total de mortalidades registradas fue atribuible a enfermedades cardiovasculares. En la indagación sobre los factores subyacentes de la hipertensión arterial sistémica, se ha focalizado la atención en el análisis del sistema renina-angiotensina, un mecanismo central en la regulación de la presión arterial del individuo. Se ha constatado que la angiotensina II, el producto final de este sistema desencadena el crecimiento celular, regula la expresión génica de sustancias vasoactivas, altera la actividad celular y, en algunas instancias, puede intervenir en la regulación de funciones inmunológicas y de coagulación. Estas investigaciones han sugerido que, en circunstancias específicas, el sistema renina-angiotensina podría ser un factor desencadenante de enfermedades cardiovasculares y renales. Se ha demostrado que la estimulación con angiotensina II es capaz de inducir

hipertrofia ventricular, independientemente de las variaciones en la presión arterial. Además, se ha identificado su función en la promoción de la aterogénesis, y la estimulación continua de su receptor AT-1 puede resultar en daño glomerular.

Fisiopatología de la hipertensión

La fisiopatología de la hipertensión arterial (HTA) se caracteriza por su complejidad, con la participación de múltiples factores mayoritariamente vinculados a componentes genéticos. No obstante, entre estos factores, se ha evidenciado que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ostenta una importancia destacada al condicionar de alguna manera la acción de otros factores humorales y neurales. Estos incluyen la producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico (NO) o de la prostaciclina (PGI₂), la acción de catecolaminas o vasopresina (AVP) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

La renina, una enzima peptídica perteneciente a la superfamilia de las aspartil-proteasas con un peso molecular de 37.000 a 40.000, se genera a partir de la pro-renina almacenada en gránulos secretorios intracelulares. La pro-renina circulante permanece sin modificaciones, y aunque su función en la homeostasis aún no está completamente comprendida, se ha sugerido que podría actuar como un reservorio para la generación de renina en los tejidos periféricos.

La producción inicial a partir del angiotensinógeno o sustrato de la renina, una alfa 2 globulina de origen hepático, da como resultado la angiotensina I, un decapeptido relativamente inactivo. La angiotensina I se convierte luego en la angiotensina II (AngII), un octapéptido con intensas acciones biológicas.

La AngII experimenta una conversión subsiguiente en el heptapéptido angiotensina III (AngIII). En los seres humanos, la AngIII presenta solo el 15-30% de la actividad de la AngII, se encuentra en concentraciones reducidas y su significado fisiológico aún no está claro. Se ha postulado su participación principal en la liberación de aldosterona desde las células de la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal. Además, se ha identificado un hexapéptido,

angiotensina IV (AIV), cuyo receptor AT4 ha sido reconocido en los túbulos renales y podría influir en el transporte tubular de sodio y agua.

La enzima convertidora o ECA cataliza la reacción de AngI a AngII y se localiza en capilares pulmonares, la membrana luminal de las células endoteliales, el glomérulo y otros órganos.

El sitio más significativo de expresión del gen de la renina se encuentra en las células yuxtglomerulares del riñón, aunque también se expresa en menor medida en otros tejidos como las suprarrenales, el músculo liso vascular, los testículos y los ovarios.

La secreción de renina por las células yuxtglomerulares está regulada por señales intrarrenales, como la presión de perfusión renal y la composición del líquido tubular, así como señales extrarrenales vinculadas a cambios en la ingesta de sodio, potasio o calcio, y por el sistema nervioso simpático. Esta secreción refleja la influencia de estas numerosas señales, integradas por las células yuxtglomerulares a través de diversos mensajeros secundarios intracelulares, como el AMP cíclico y el calcio citosólico. Las células yuxtglomerulares, situadas en la arteriola aferente del glomérulo, detectan las variaciones de la presión de perfusión, incrementando la secreción ante una presión reducida y disminuyéndola frente a un aumento de la presión de perfusión.

Existen otros factores circulantes susceptibles de modular la secreción de renina. Por ejemplo, la AngII inhibe la secreción de renina, independientemente de sus efectos vasoconstrictores sobre los vasos renales. La reducción de los niveles circulantes de AngII conlleva un aumento significativo en la secreción de renina.

Este patrón circadiano puede tener implicaciones clínicas, ya que los niveles de renina se consideran un factor de riesgo para el infarto de miocardio en pacientes hipertensos, siendo más frecuente durante las horas matutinas.

Angiotensinógeno o sustrato de la renina

Se trata de un péptido con un peso molecular que oscila entre 62.000 y 65.000 D, secretado por las células hepáticas y presente en la fracción 1-2 globulina del plasma. La renina realiza un clivaje en este angiotensinógeno, generando angiotensina I (AngI), la cual exhibe una actividad biológica limitada.

La AngI experimenta una transformación en angiotensina II (AngII), con marcadas acciones biológicas, gracias a la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los niveles circulantes de angiotensinógeno son significativamente inferiores a la constante de

Michaelis (Km) de la renina para su sustrato. En consecuencia, el nivel de angiotensinógeno se convierte en el factor limitante de la reacción. Esto implica que un aumento en el nivel de angiotensinógeno conlleva un incremento en la conversión tanto a AngI como a AngII.

La producción hepática de angiotensinógeno es estimulada por diversos factores, incluyendo glucocorticoides, estrógenos, tiroxina y la propia AngII. Este aumento en la producción de angiotensinógeno contribuye al desarrollo de hipertensión observada en condiciones como el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing y en mujeres susceptibles que consumen anticonceptivos orales (se ha demostrado que incluso los progestágenos sintéticos incrementan la producción de angiotensinógeno). Múltiples tejidos expresan el gen de angiotensinógeno, destacando el hígado como el sitio de expresión predominante, aunque las glándulas suprarrenales, los riñones, el corazón y los tejidos vasculares también presentan una notable presencia de ARN mensajero de angiotensinógeno.(6,7)

La angiotensina II (AngII) constituye el vasoconstrictor más potente en la circulación, seguido únicamente por la endotelina (ET1), y manifiesta efectos fisiológicos incluso en concentraciones subnanomolares. Su formación resulta de la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sobre la angiotensina I (AngI), siendo la ECA una metaloproteasa que requiere la presencia de zinc en su sitio activo para desempeñar su función. Además de activar las angiotensinas, la ECA participa en la degradación de otros péptidos, como la bradiquinina y las encefalinas. En condiciones patológicas como el hipertiroidismo, la diabetes mellitus y la sarcoidosis, los niveles circulantes de ECA tienden a incrementarse, aunque aún se desconoce el mecanismo subyacente y su relevancia clínica. Las acciones de la AngII comprenden la inducción de la contracción del músculo liso vascular, la estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, la facilitación de la liberación de noradrenalina en las fibras terminales adrenérgicas, y la modulación del transporte de sodio a nivel de las células tubulares renales. Además, todo ello contribuye al aumento del estrés oxidativo al activar las oxidasas NADH y NADPH.

La extensa variedad de efectos atribuidos a la angiotensina II (AngII) resulta de la existencia de diversas isoformas de receptores para AngII y sus fragmentos, así como de las diferencias en la expresión tisular de estos receptores y en sus mecanismos de señalización. Hasta la fecha, se han identificado al menos dos isoformas significativas del receptor de AngII: el

receptor 1 (AT1) y el receptor 2 (AT2), y se ha sugerido la posible existencia de los receptores AT3 y AT4. Las consecuencias fisiológicas de las funciones de los receptores 1 y 2 son opuestas, reflejando las diferencias en sus propiedades moleculares y funcionales.

El receptor AT1 se encuentra expresado en tejidos somáticos y cerebrales, siendo predominante en órganos y tejidos implicados en el equilibrio hidroelectrolítico y la regulación de la presión arterial. Su presencia es notable en los suprarrenales, el músculo liso vascular, los riñones y el corazón. En el cerebro, se localiza en áreas específicas involucradas en la acción dipsogénica de la AngII, la liberación de vasopresina y el control neurogénico de la presión arterial. El receptor AT1 activa cinco mecanismos de transducción de señales, destacando la activación de la fosfolipasa C y la estimulación de canales de calcio dependientes de voltaje, que ocurren en pocos segundos y son de particular importancia. Estas señales intracelulares contribuyen al papel central de la AngII en el crecimiento y la diferenciación de las células del músculo liso vascular. La activación tardía de la vía de las oxidasas se relaciona con la inducción de genes asociados al crecimiento celular, mientras que la formación de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno conlleva a la disfunción endotelial y degradación del óxido nítrico.(8–13)

El receptor AT2 experimenta regulación durante el desarrollo y se presenta de manera abundante en varios tejidos fetales, donde su expresión es transitoria. La proporción de receptores AT2 respecto a AT1 varía entre especies y en distintos tejidos. Por ejemplo, en el tejido miometrial humano, solo se expresa el receptor AT2, con porcentajes que oscilan desde el 10% en las glándulas suprarrenales hasta el 58% en la corteza renal. Es relevante destacar que la presencia del receptor AT2 aumenta después de eventos como daño vascular, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y lesiones en nervios periféricos, indicando la reactivación de un programa genético fetal.

La mayoría de los efectos conocidos de la angiotensina II (AngII) están mediados por el receptor AT1, que incluyen vasoconstricción, liberación de aldosterona y vasopresina, retención de sodio y agua, activación simpática, así como efectos autocrinos y paracrinos en la proliferación y migración. celulares, así como en la formación de la matriz extracelular (figura 1).(13)

Vasoconstricción arterial y venosa
 Retención de Na (por la aldosterona)
 Hipertrofia de células vasculares y cardíacas
 Fibrosis vascular y cardíaca (acción sobre el colágeno)
 Hiperplasia de fibroblastos
 Citotoxicidad sobre el miocardio
 Aumento de endotelina (ETI)
 Aumento de vasopresina/ ADH
 Facilitación simpato-adrenérgica
 Formación de RRO (superóxido).
 Aumento de PAI – I
 Expresión genética alterada

Figura 1. Efectos de la AngII mediados por el receptor AT1

La activación del receptor AT2 parece desencadenar la inhibición de las quinasas de las proteínas activadas por mitógenos (MAP), lo que resulta en efectos antiproliferativos y la promoción de la apoptosis. Hay evidencia que respalda la idea de que el receptor AT2 contrarresta algunos de los efectos del receptor AT1 y juega un papel crucial en los procesos de desarrollo celular, diferenciación, así como en la reparación de tejidos. La estimulación del receptor AT1 conduce a la vasoconstricción, proliferación celular y la formación de matriz extracelular. En cambio, la activación del receptor AT2 induce vasodilatación, efectos antiproliferativos y modula la formación de la matriz extracelular (figura 2).

- Antiproliferación
- Inhibición del crecimiento celular.
- Diferenciación celular
- Reparación tisular
- Apoptosis
- Vasodilatación
- Desarrollo del riñón y tracto urinario (acción sobre tejidos fetales).

Figura 2. Efectos de la AngII mediados por el receptor AT2

AngII provoca vasoconstricción en las arteriolas, generando un incremento en la presión arterial sistémica al aumentar la resistencia periférica. Además de su acción vasoconstrictora directa en el músculo liso, todo facilita la liberación y mejora la sensibilidad a la noradrenalina. En consecuencia, la AngII juega un papel esencial en el mantenimiento de la presión arterial en situaciones donde hay un aumento en la secreción de renina, como se observa en la hipertensión vinculada a la estenosis de la arteria renal y en individuos normotensos con agotamiento del volumen. efectivo circulante. Más allá de sus efectos hemodinámicos sistémicos, todo incide en la tasa de filtración glomerular al contraer la arteriola eferente glomerular y, en menor medida, la aferente y la vasculatura preglomerular. El resultado final es un incremento en la presión intraglomerular, lo que contribuye a mantener la tasa de filtración glomerular cuando la presión arterial sistémica disminuye o cuando hay una reducción en el número de nefrones funcionales. Además, todo ello promueve el crecimiento y la proliferación celular en el músculo liso.(14,15)

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encuentra en concentraciones más elevadas en los pulmones, y se había postulado que la mayor parte de la síntesis de angiotensina II (AngII) ocurría en la circulación pulmonar. No obstante, se ha confirmado ahora que la AII puede ser producida en diversos tejidos, incluyendo los riñones, el endotelio vascular y el cerebro. En situaciones de hipovolemia, por ejemplo, se observa un aumento en la expresión del ARN mensajero (ARNm) de la renina en el glomérulo y del ARNm del angiotensinógeno en el túbulo proximal. Este último también contiene ECA y receptores para AngII, lo que sugiere la síntesis local de la hormona con el propósito de potenciar la reabsorción proximal de sodio. De manera análoga, el sistema renina-angiotensina local puede intervenir en la respuesta hiperkalémica para la liberación de aldosterona en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales.(16)

La implicación clínica de estos descubrimientos es que la medición de la actividad de la renina plasmática (ARP) o de la concentración de angiotensina II (AngII) no proporciona una estimación precisa de la actividad tisular del sistema. En ciertos casos de hipertensión esencial, se observa que todo juega un papel en la vasoconstricción renal y la retención de sodio, incluso cuando los niveles plasmáticos son comparables a los de otros hipertensos con perfusión renal normal. Estos resultados sugieren un aumento selectivo de la actividad del sistema renina-angiotensina intrarrenal, cuyo mecanismo preciso aún no se comprende

completamente. La generación local de AngII por el endotelio vascular podría desempeñar un papel crucial en la regulación del tono vascular y, posiblemente, en el desarrollo de la hipertensión arterial. Esta acción local podría explicar por qué los inhibidores de la ECA son eficaces como antihipertensivos incluso en pacientes con baja actividad de ARP y niveles circulantes reducidos de AngII.

En términos de efectos sobre el sistema vascular, la AngII vascular induce vasoconstricción al estimular las células de la musculatura lisa vascular y al aumentar el tono simpático mediante la liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas noradrenérgicas. Además, el sistema renina-angiotensina estimula la síntesis y liberación de prostaciclina endotelial y factor relajante derivado del endotelio (EDRF), lo que conduce a la relajación del músculo liso vascular. El efecto neto dependerá de la contribución relativa de estos mecanismos opuestos. La AngII parece tener efectos en las arterias grandes, y su bloqueo con inhibidores de la ECA aumenta la distensibilidad arterial, respaldando así el papel del sistema vascular. También se ha observado que la Todo tiene acción sobre el músculo liso venoso.

Se sugiere que el sistema renina-angiotensina vascular local podría participar en la resistencia cerebrovascular y en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. La ECA disminuye los límites de la autorregulación del flujo cerebral tanto en ratas normotensas como en ratas espontáneamente hipertensas, lo que podría explicar la preservación del flujo cerebral a pesar de la reducción de la presión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con inhibidores de la ECA.(17,18)

Tratamientos para el control de la hipertensión

En la actualidad, existe una amplia variedad de fármacos antihipertensivos disponibles, que pertenecen a diferentes categorías farmacológicas y actúan a través de diversos mecanismos. La Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión identifican seis categorías de fármacos como opciones de primera línea. Estos incluyen diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores alfa y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La elección entre estas diversas categorías de fármacos antihipertensivos

debe fundamentarse en varios criterios, como el costo, la presencia de enfermedades concomitantes (figura 3), la eficacia, los efectos secundarios, la tolerancia y el impacto en la calidad de vida.

CLASE DE FÁRMACO	INDICACIONES ESTABLECIDAS	POSIBLES INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES ESTABLECIDAS	POSIBLES CONTRAINDICACIONES
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Pacientes ancianos	Diabetes	Gota	Dislipemia Varones sexualmente activos Dislipemia
Bloqueadores beta	HTA sistólica Angina de esfuerzo Postinfarto Taquiarritmias	Insuficiencia cardíaca Embarazo	Asma y EPOC Bloqueo AV de segundo o tercer grado	Dislipemia
IECA	Insuficiencia cardíaca Disfunción ventricular izquierda Postinfarto Nefropatía diabética		Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	
Antagonistas del calcio	Angina Pacientes ancianos HTA sistólica	Enfermedad vascular periférica	Bloqueo AV de segundo o tercer grados*	Insuficiencia cardíaca congestiva*
Bloqueadores alfa	Hipertrofia de próstata	Intolerancia a la glucosa Dislipemia		Hipotensión ortostática
ARA II	Tos con IECA	Insuficiencia cardíaca	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	

*Verapamilo y diltiazem.

Figura 3. Principales indicaciones y contraindicaciones de las seis clases de fármacos antihipertensivos considerados como de primera línea.

Diuréticos

Los diuréticos son agentes farmacológicos empleados desde hace muchos años en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), y cuentan con una extensa experiencia clínica. Se caracterizan por su fácil manejo y bajo costo, aunque su prescripción se ha visto limitada debido a la aparición de efectos secundarios, lo que ha conducido a su desplazamiento por otras clases de fármacos. No obstante, los diuréticos aún mantienen su estatus como fármacos de elección primaria en el tratamiento de la HTA, ya que numerosos estudios controlados han demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular asociada con la HTA.(19–23)

Existen tres subgrupos distintos de diuréticos: las tiazidas y derivados, los diuréticos del asa de Henle y los ahorradores de potasio (figura 4).

Tiazidas y derivados
Clorotiazida
Hidroclorotiazida
Clortalidona
Bendroflumetiazida
Hidroflumetiazida
Metolazona
Indapamida
Xipamida
Diuréticos del asa
Furosemida
Bumetanida
Torasecida
Piretanida
Ácido etacrínico
Ahorradores de potasio
Espironolactona
Amilorida
Triamterene
Eplerenona

Figura 4. Diuréticos

Tiazidas

Las tiazidas ejercen su acción principalmente en la porción proximal del túbulo contorneado distal, donde inhiben el cotransporte de Na^+ - Cl^- , resultando en un aumento de la excreción urinaria de estos iones. Estos agentes farmacológicos exhiben una eficacia antihipertensiva superior en comparación con los diuréticos del asa, por lo que se consideran la opción preferida en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), a menos que la HTA esté vinculada a la insuficiencia renal. En casos de insuficiencia renal, se optaría por el uso de diuréticos del asa, ya que las tiazidas pueden perder su eficacia en tales condiciones.

Diuréticos del asa de Henle

Su acción se desarrolla en la región medular de la porción ascendente del asa de Henle. Su mecanismo de acción implica la inhibición del cotransporte Na^+ - K^+ - Cl^- , lo que resulta en la interrupción de la reabsorción activa de sodio. Similar a las tiazidas, estos medicamentos provocan una significativa excreción de potasio a través de la orina.

Espironolactona y amilorida

El tercer conjunto de diuréticos incluye la amilorida y la espironolactona. La amilorida se emplea en combinación con tiazidas para prevenir la hipopotasemia. En cambio, la espironolactona funciona como antagonista de los receptores de la aldosterona, inhibiendo la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Además de sus propiedades antifibróticas y

antiproliferativas asociadas al bloqueo de la acción de la aldosterona, particularmente en tejidos cardíacos y vasculares, el tratamiento con espironolactona ha demostrado prolongar la supervivencia y mejorar los pronósticos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Actualmente, se están desarrollando otros antagonistas de la aldosterona con una acción más específica sobre el receptor, con el objetivo de mitigar algunos efectos secundarios de la espironolactona, como la ginecomastia.

Bloqueadores beta

El propranolol fue el primer bloqueador beta utilizado como agente antihipertensivo, ya desde su desarrollo, se han creado numerosos derivados que se distinguen por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estas propiedades incluyen aspectos como cardiosselectividad, actividad simpaticomimética intrínseca, estabilización de la membrana, liposolubilidad o bloqueo asociado de receptores alfa, lo que contribuye a la heterogeneidad dentro de esta categoría de fármacos (figura 5). Los bloqueadores beta logran reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión, aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado. Se ha sugerido que sus efectos podrían deberse a la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina en el aparato yuxtglomerular, impactos en el sistema nervioso central, un aumento en la sensibilidad de los barorreceptores, el incremento de la secreción de prostaglandinas. y otros péptidos vasodilatadores, así como la disminución del calcio libre citosólico.

Cardiosselectivos
Acebutolol
Atenolol
Bisoprolol
Celiprolol
Metoprolol
Bloqueadores alfa
Labetalol
Carvedilol
No cardiosselectivos
Carteolol
Nadolol
Oxprenolol
Pindolol
Propranolol
Timolol

Figura 5. Bloqueadores betaadrenérgicos

Antagonistas del calcio

Similar a los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio son fármacos originalmente diseñados para tratar la cardiopatía isquémica, y posteriormente ampliaron su aplicación al ámbito de la hipertensión arterial debido a sus propiedades hipotensoras. Hay tres grupos principales de antagonistas del calcio (figura 6): las fenilalquilaminas (verapamilo), las benzotiazepinas (diltiazem) y las dihidropiridinas (nifedipino). Mientras que las tres primeras familias poseen acciones en el corazón, la electrofisiología y los vasos, el último grupo tiene un efecto principalmente vascular. El mecanismo de acción de estos fármacos radica en la inhibición de los canales de calcio dependientes del potencial de membrana y el consecuente bloqueo de la entrada de calcio a la célula. La reducción en la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolares resulta en la disminución del tono táctil, la resistencia vascular y las cifras de presión arterial.

Dihidropiridinas Amlodipino Barnidipino Felodipino Isradipino Lacidipino Lercanidipino Nicardipino Nifedipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino
Fenilalquilaminas Verapamilo
Benzotiazepinas Diltiazem

Figura 6. Antagonistas del calcio

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

El mecanismo de acción de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) (figura 7) se debe a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I. Aunque aún no se ha dilucidado completamente si su efecto hipotensor se atribuye principalmente a su acción sobre la angiotensina II circulante o sobre la generada a nivel tisular. Los IECA también provocan una reducción en la secreción de aldosterona inducida por la angiotensina II y evitan la degradación de la bradiquinina, lo que resulta en un aumento de los niveles de este péptido vasodilatador.

Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) actualmente ocupan una posición destacada como fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), y su eficacia se ha evidenciado en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos no complicados como se ha documentado en estudios.(24,25). En terapias combinadas, los IECA muestran una notable eficacia cuando se asocian con diuréticos tiazídicos o de asa, ya que previenen la formación de angiotensina II inducida por la activación de la secreción de renina provocada por estos diuréticos. La combinación con antagonistas del calcio también resulta efectiva, ya que contrarrestan el aumento reflejo en la actividad del sistema renina-angiotensina inducida por muchos antagonistas del calcio, especialmente los pertenecientes a la familia de las dihidropiridinas.

IECA
Benazepril
Captopril
Cilazapril
Enalapril
Fosinopril
Lisinopril
Perindopril
Quinapril
Ramipril
Spirapril
Trandolapril
Zofenopril
Antagonistas de los receptores AT₁
Candesartán
Eprosartán
Irbesartán
Losartán
Telmisartán
Valsartán
IECA con acción sobre la endopeptidasa
Omapatrilato
Sampatrilato

Figura 7. Fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Son agentes farmacológicos que, al igual que los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), generan un bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante el antagonismo específico del receptor AT₁ de la angiotensina II. La introducción inicial de los antagonistas del receptor AT₁ se evidencia con el descubrimiento del losartán, seguida por la llegada de otras moléculas como valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y eprosartán, siendo este último aún un fármaco en proceso de comercialización.

En pacientes afectados por hipertensión arterial (HTA), la administración de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II) conduce a la reducción de la presión arterial

(PA) a niveles normales en aproximadamente la mitad de los individuos con hipertensión. La acción sinérgica con diuréticos potencia este efecto, y debido a su mecanismo de acción peculiar y específico, el efecto antihipertensivo de los ARA II es aditivo al de los IECA, permitiendo su combinación para bloquear de manera más completa el sistema renina-angiotensina. A diferencia de los IECA, el inicio de la acción de los ARA II es más gradual, probablemente atribuible a la ausencia de efectos sobre la bradiquinina. Similar a los IECA, la disminución de la PA con estos fármacos no induce taquicardia refleja y, a diferencia de aquellos, no provoca tos ni angioedema. Esta característica hace que los ARA II sean especialmente adecuados para pacientes que hayan respondido positivamente a los IECA, pero hayan tenido que suspender este tratamiento debido a la presencia de tos.

Hasta la fecha, no existen estudios que permitan anticipar el impacto del tratamiento antihipertensivo con ARA II en la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA. Por último, al igual que los IECA, estos fármacos están contraindicados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Plantas medicinales empleadas en el manejo de la presión arterial: género *Ocimum basilicum*

El empleo de terapias herbales con fines terapéuticos y de gestión de enfermedades cardiovasculares está en aumento.(26) Los beneficios medicinales de estos compuestos vegetales se atribuyen principalmente a las combinaciones químicas de metabolitos secundarios generados por las plantas, como flavonoides, taninos, ácido ascórbico y carotenoides.(27,28)

En el contexto de la medicina tradicional mexicana, el conocimiento arraigado en la población acerca de las propiedades medicinales de las plantas ha generado a lo largo del tiempo una extensa variedad de especies que se han utilizado y continúan utilizándose para tratar diversas afecciones comunes en el país, enfermedades incluyendo infecciosas, gastrointestinales, pulmonares, metabólicas, cardiovasculares, entre otras.(26,29)

En el ámbito de la hipertensión y las complicaciones a largo plazo asociadas, se han llevado a cabo investigaciones sobre numerosas especies vegetales que demuestran su capacidad para influir en los eventos perjudiciales en modelos biológicos.(28,30)

La familia Lamiaceae (o labiadas) es notable por albergar una amplia diversidad de plantas oleaginosas, comprendiendo más de 252 géneros y 7000 especies.(31)

Dentro de esta familia, el género *Ocimum* destaca por su extenso historial de usos tanto medicinales como culinarios; se le conoce como la "Reina de las hierbas" y ha sido considerado como un "elixir de la vida" asociado a la promoción de la longevidad. Este género engloba aproximadamente 30 especies y tiene una distribución que abarca los trópicos y subtropicos tanto del Nuevo como del Viejo Mundo. Con frecuencia, se cultiva en regiones de Europa y América. Estas plantas son reconocidas en diversas culturas alrededor del mundo por sus propiedades aromáticas, medicinales y alimenticias. Sus hojas exhiben actividades significativas, como antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas, antiartríticas, anticoagulantes, hipotensoras, antibacterianas y quimioprotectoras, atribuidas principalmente a la presencia de elevados niveles de aceites esenciales.(28,30,32,33)

La composición química del género *Ocimum* es sumamente compleja, albergando una amplia variedad de nutrientes y compuestos biológicos activos, cuyas proporciones pueden experimentar variaciones notables incluso entre plantas de la misma población.(34)

Entre estos, los triterpenos ácido ursólico y ácido oleanólico destacan como los más abundantes y se consideran marcadores químicos esenciales para el desarrollo de medicamentos herbarios estandarizados basados en *Ocimum*.(31)

Además de los triterpenos, los flavonoides conforman uno de los grupos más extensos de compuestos polifenólicos presentes en plantas superiores, y se reconocen como una valiosa fuente de productos con propiedades antihipertensivas. La capacidad de los flavonoides para inhibir la ECA se atribuye a la acción combinada de sus grupos funcionales, incluyendo los grupos carboxilo e hidroxilo. Este efecto antihipertensivo se fundamenta en la capacidad de los flavonoides para establecer interacciones carga-carga con el ion zinc en el sitio activo de la ECA, así como su interacción con los residuos de aminoácidos en dicho sitio activo.(28)

Diversas especies del género *Ocimum* han demostrado diversos efectos beneficiosos, como la vasorelajación mediante la reducción del estrés oxidativo, la inhibición de la formación de ciclooxigenasa y la modulación de la señalización de la angiotensina II. Estos compuestos también incrementan la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), mejoran la capacidad antioxidante natural, promueven la producción de azufre de hidrógeno (H₂S), aumentan la disponibilidad de prostaglandinas (especialmente PGI₃, con actividad vasodilatadora) y sus

receptores, así como inhiben. la ECA, entre otros mecanismos.(26,29) Además, se ha observado que poseen efectos hipolipídemicos, así como la capacidad de suprimir la isquemia y prevenir accidentes cerebrovasculares.(28)

***Ocimum basilicum* Linn**

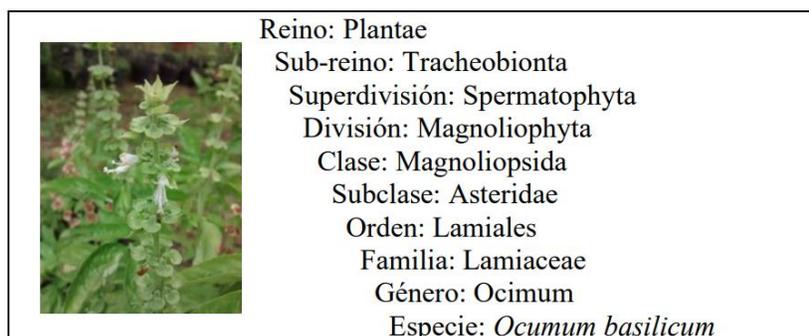


Figura 8. Clasificación taxonómica de *Ocimum basilicum*. Fotografía en el CIBIS-IMSS tomada por M. en C. Elian Yuritzí Alegría Herrera.

Conocida popularmente como albahaca (Figura 8), esta planta es una hierba perenne originaria de Asia, África, Suramérica y el Mediterráneo, aunque su cultivo está extendido en varios países.(35,36) La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) clasifica a *O. basilicum* como una especie generalmente reconocida como segura (GRAS, por sus siglas en inglés).(37) Esta planta ha sido utilizada tanto en la medicina tradicional como en la cocina, mostrando aplicaciones para el tratamiento de diversas condiciones, como ansiedad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, dolores de cabeza, dolor de nervios, acción anticonvulsivante, antiinflamatoria, resfriados, tos, trastornos. digestivos, fiebres, migrañas, picaduras de insectos, cólicos menstruales, sinusitis y desórdenes neurodegenerativos.(38–40) Además, las hojas y flores de la planta son conocidas por sus propiedades carminativas, estomacales y antiespasmódicas.(41)

Reportes farmacológicos han demostrado que diversos extractos de *O. basilicum* exhiben actividades como antifúngica(42), antiviral, antioxidante, antiinflamatoria, inhibidora de la agregación plaquetaria, antitrombótica, broncodilatadora y anticancerígena. (32) Un estudio realizado por Umar et al. en 2010 indicó que el extracto de *O. basilicum* reducía la presión arterial sistólica y diastólica en 20 y 25 mmHg, respectivamente, en un modelo de

hipertensión renovascular en ratas que generaba un aumento en la concentración de angiotensina II. Además, se observó una disminución en la hipertrofia cardíaca y en los niveles de endotelina.(27)

O. basilicum contiene diversos compuestos, como antocianinas aciladas y glicosiladas, ácidos fenólicos, ácido rosmarínico(39,43), ácido p-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido cinámico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico y ácido gálico, así como trazas de ácido vanílico. Los ácidos fenólicos presentan propiedades antioxidantes y desempeñan un papel neuroprotector.(34) Además, componentes activos individuales, como el ácido ursólico, el ácido rosmarínico, el eugenol y el β -cariofileno, han sido evaluados para determinar su duración y sus efectos moduladores del estrés relacionados con la edad.(30)

Compuestos activos de *Ocimum basilicum*.

Ácido clorogénico

El ácido clorogénico (ACL) (figura 9) es un compuesto fenólico generado mediante la esterificación del ácido cafeico y el ácido quínico. Abundante en alimentos como el café y en frutas como arándanos y ciruelas, así como en la albahaca(44,45), este compuesto es conocido, según la nomenclatura de la IUPAC, como ácido 5-O-cafeoilquínico.(46) La síntesis del ACL en las plantas involucra tres rutas diferentes con distintos precursores: (ruta 1) transesterificación del cafeoil-D-glucosa con el ácido quínico mediante la hidroxicinamoil D-glucosa quinato hidroxicinamoil transferasa (HCGQT); (ruta 2) trans-esterificación del cafeoilCoA y ácido quínico a través de la hidroxicinamoil-CoA quinato hidroxicinamoil transferasa (HQT); y (ruta 3) hidroxilación del p-cumaroyl quinato para obtener ACL mediante la p-cumarato 3'-hidroxilasa (C3H).(44)

En los últimos años, el ácido clorogénico ha suscitado un interés creciente debido a sus diversas funciones biológicas y farmacológicas. Este compuesto regula el metabolismo glucídico y lipídico al activar la AMPK y la glucosa-6-fosfatasa hepática, lo que resulta en la inhibición de la gluconeogénesis y la lipogénesis hepática. Además, incrementa la captación de glucosa en el músculo hepático.(47,48) Se ha observado que el ácido clorogénico también posee propiedades inhibitorias de la carcinogénesis en el colon e hígado, reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares al disminuir la oxidación de las

lipoproteínas de baja densidad (LPL) y la biosíntesis del colesterol, y exhibe efectos anti-obesidad al inhibir el crecimiento de preadipocitos.

En cuanto al paso a través de la barrera hematoencefálica, es relevante destacar que el ácido clorogénico, con una hidrofobicidad intermedia entre la vitamina C (altamente hidrofílica) y la vitamina E (altamente hidrofóbica), sugiere una capacidad potencialmente elevada para atravesar dicha barrera. Esto podría contribuir a bloquear los efectos nocivos de los radicales libres en los compartimentos vasculares y celulares, lo que podría ser beneficioso en el tratamiento de pacientes que han experimentado un accidente cerebrovascular. La biodisponibilidad del ácido clorogénico es alta, y se observa un aumento en sus niveles plasmáticos a las 1 y 2 horas después de la ingestión.(49)

Estudios recientes sugieren que el ácido clorogénico puede ejercer efectos beneficiosos a través de diversos mecanismos de acción. Por ejemplo, inducir un aumento en los niveles de óxido nítrico (NO) en plasma, lo que contribuye a regular la hipertensión, un factor de riesgo importante en el ictus y las enfermedades cardiovasculares.(50) También se ha observado que posee propiedades antiinflamatorias en estudios con ratas y, más recientemente, se ha descubierto que presenta una alta afinidad inhibidora de la metaloproteinasa-9 (MMP-9). Dada la importancia de estos tres mecanismos en la progresión del ictus (radicales libres, inflamación y actividad de las metaloproteínas) y la elevación reciente entre la actividad de las metaloproteínas y los daños a la barrera hematoencefálica después de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, el ácido clorogénico emerge como un candidato prometedor para la investigación como terapia destinada a reducir el daño provocado por el ictus isquémico.(51) Se han observado efectos preventivos del ácido clorogénico en conejos cuando se administra en los 60 minutos posteriores a la inducción de un ictus, en comparación con un tratamiento demorado más de 60 minutos.(51) Otros estudios demuestran que la administración intravenosa de ácido clorogénico ejerce un efecto preventivo del daño por isquemia-reperfusión en el hígado de ratas.(52)

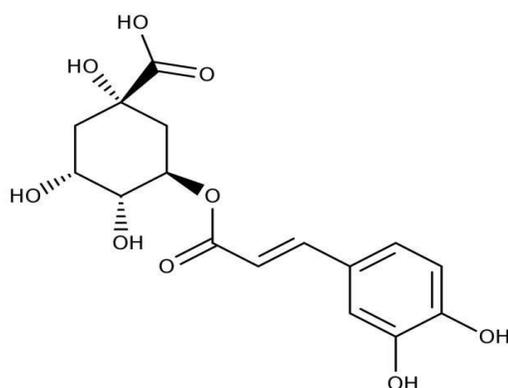


Figura 9. Estructura del ácido clorogénico.

Ácido cafeico

El ácido cafeico (AC), ácido 3,4-dihydroxicinámico (Figura 10) es un metabolito de hidroxycinamato y felipropanoide ampliamente distribuido en tejidos vegetales.(53) Este ácido fenólico se encuentra compuesto en fuentes alimenticias, como frutas, granos y suplementos dietéticos para el consumo humano.(54) Además de su presencia en alimentos, el ácido cafeico está contenido en varios medicamentos populares, principalmente basados en propóleos.(53,55)

El ácido cafeico ha demostrado ser un inhibidor carcinogénico (56,57), exhibe actividad antibacteriana in vitro, y posee propiedades antioxidantes, así como una fuerte actividad como agente antihipertensivo tanto en modelos in vitro(58) como in vivo(59). Se ha evidenciado la viabilidad de utilizar el ácido cafeico y sus derivados en el tratamiento de la hipertensión mediante la modulación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)(60), lo que podría contribuir a la prevención de enfermedades cardiovasculares.(53,61)

La biodisponibilidad de este fitofármaco potencial ha sido objeto de extensos estudios, revelando que una gran parte del compuesto se metaboliza rápidamente.(62) Por lo tanto, las concentraciones del ácido cafeico en su forma intacta son considerablemente bajas en comparación con sus conjugados metilo, glucuronilo y sulfato.(63) Además, se observan

patrones cinéticos bifásicos en plasma, los cuales generalmente resultan del metabolismo que ocurre en múltiples tejidos y diferentes sitios dentro del tracto gastrointestinal.(64)

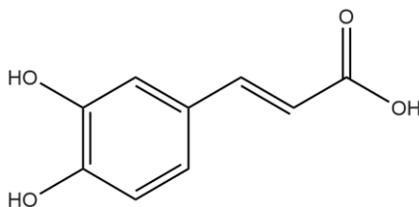


Figura 10. Estructura del ácido cafeico.

Ácido rosmarínico

El ácido rosmarínico (AR) (figura 11) es un antioxidante polifenólico perteneciente al grupo de los ácidos hidroxicinámicos, y se ha extraído principalmente de especies de Lamiaceae (55), así como de hierbas culinarias de uso común.(65) Su descubrimiento y aislamiento se remontan a Scarpati y Oriente (1958)(66), quienes lo identifican como α -O-caffeoyl-3,4-dihidroxifenil ácido láctico, designándolo con el nombre de la planta de la que se obtuvo, *Rosmarinus officinalis*.

La síntesis del ácido rosmarínico se inicia a partir de los aminoácidos L-fenilalanina y L-tirosina. Este compuesto es soluble en agua, y su rendimiento en infusiones alcanza aproximadamente el 90%.(67) En el organismo de la rata, el ácido rosmarínico experimenta una metabolización parcial, dando lugar a ácido cumárico y ácido cafeico. Se ha sugerido que los efectos hipolipidémicos del AR podrían atribuirse a la acción de sus metabolitos.(68)

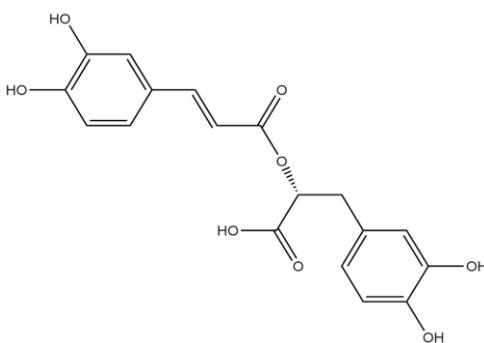


Figura 11. Estructura del ácido rosmarínico.

Este compuesto exhibe notables efectos biológicos, como actividad antiviral, antibacteriana, anticancerígena (contra células de estómago, colon, hígado, mama y leucemia), antioxidante, antidiabética, cardioprotectora, hepatoprotectora, nefroprotectora, antidepresiva(68,69), antialérgica (en rinoconjuntivitis alérgica estacional) (70) y antiinflamatoria. (en osteoartritis (71) y dermatitis atópica(72)).

El posible mecanismo de acción del ácido rosmarínico (AR) en el metabolismo de la glucosa y los lípidos podría estar mediado por la peroxidación del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR).(73) Su actividad antioxidante se deriva directamente de su estructura, con la presencia de cuatro hidrógenos en el sistema fenólico y dos catecoles, confiriéndole un carácter polar. Estudios electroquímicos han evidenciado que el AR experimenta oxidación en dos etapas, primero oxidándose el residuo del ácido cafeico y luego el residuo del ácido 3,4-dihidroxifenil láctico.(68) Además, se ha comprobado que el AR estimula la regulación de las subunidades catalíticas de la glutamato cisteína ligasa, la enzima involucrada en la biosíntesis del glutatión reducido (GSH), en las células madre hematopoyéticas, lo que le confiere el título del antioxidante más potente. entre todos los derivados del ácido hidroxicinámico. En un estudio de Karthik et al. En 2011, se informó que el AR reduce la presión sanguínea inducida por la fructosa al disminuir la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la endotelina-1, mientras aumenta los niveles de óxido nítrico (NO).(74) Asimismo, el AR participa en diversos procesos fundamentales de la angiogénesis, incluida la adhesión, la migración, la proliferación y la formación de tubos de células endoteliales de la vena umbilical humana en un patrón dependiente de la dosis.(68,75)

En modelos animales, se ha observado que el AR reduce las respuestas de comportamiento asociados con el estrés/miedo inducido por la exposición al frío(76) y disminuye significativamente la duración de la respuesta en la prueba de nado forzado, indicando un posible efecto antidepresivo.(77)

Planteamiento del problema

La hipertensión arterial sistémica es la enfermedad crónica más frecuente en el mundo, que afecta a 31% de la población adulta, aumentando su incidencia conjuntamente con el incremento de la edad.(78,79)

La HTA es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal que son otras importantes causas de mortalidad en México.(80) De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018, conforme se incrementa la edad, crece el porcentaje de población con diagnóstico previo de hipertensión, principalmente a partir de los 50 años, llegando al 26.7% en el grupo de 70 a 79 años.(81) Las complicaciones de la HTA se relacionan directamente con la magnitud del aumento de la tensión arterial y el tiempo de evolución. El tratamiento temprano de la HTA tiene importantes beneficios en términos de prevención de complicaciones, así como de menor riesgo de mortalidad.(80)

La HTA es la enfermedad crónico-degenerativa más prevalente en todo el mundo, que ocasiona deterioro importante en la esperanza y calidad de vida de quién la padece, y es factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y muerte prematura. Además, a la fecha no existe un antihipertensivo ideal, por lo que es necesario ampliar estudios tendientes a mejorar los tratamientos actuales.

En la búsqueda de compuestos nuevos para la fabricación de medicamentos, se ha recurrido a la herbolaria como fuente de compuestos activos que a través de un mecanismo de sinergia puedan también controlar la vasoconstricción por medio de su capacidad antioxidante y antiinflamatoria, entre otras.

Aquí la importancia del gran interés clínico y científico para el desarrollo y obtención de un medicamento basado en un extracto estandarizado de *O. basilicum* en compuestos activos; AR, AC y ACL, para el tratamiento de la HTA.

Justificación

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad de etiología múltiple que produce daño vascular y sistémico, siendo factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares e insuficiencia renal crónica, por lo que padecer la HTA aumenta la mortalidad. En la actualidad tiene una prevalencia elevada en México, por lo que se considera un problema de salud pública.

Existen antecedentes que reportan que el extracto de *O. basilicum* reduce de 20 y 25 mmHg la presión arterial sistólica y diastólica, en el modelo hipertensión renovascular en ratas, por esto representa un buen candidato para el estudio de sus compuestos activos (AR, AC y ACL) con propiedad antihipertensiva, que posibiliten el desarrollo de un nuevo fitomedicamento antihipertensivo.

Pregunta de investigación

1. ¿Cuál es el efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum*, sobre la hipertensión arterial transitoria provocada por la administración aguda intravenosa de Angiotensina II?
2. ¿Cuál es el efecto del AR, AC y ACL sobre la hipertensión arterial transitoria provocada por la administración aguda intravenosa de Angiotensina II?
3. ¿Cuál es el efecto del ácido clorogénico en interacción con Telmisartán sobre la PAS, PAD y FC en un modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv?

Objetivo general

Determinar el efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* y de los compuestos activos AR, AC y ACL sobre la PAS, PAD y FC en un modelo murino de hipertensión aguda inducido por la administración intravenosa de Angiotensina II.

Objetivos particulares

1. Estandarizar la fracción antihipertensiva de *Ocimum basilicum* identificando cromatográficamente los compuestos activos.
2. Determinar el efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* sobre la PAS, PAD y FC en el modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv.
3. Evaluar el efecto de los compuestos activos de *Ocimum basilicum* (AR, AC y ACL) sobre la PAS, PAD y FC en el modelo murino de hipertensión aguda inducida por Angiotensina II iv.
4. Demostrar el efecto del ácido clorogénico en interacción con Telmisartán sobre la PAS, PAD y FC en un modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv definiendo la posible interacción farmacológica.

Hipótesis

La administración del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* en ácido rosmarínico (AR), ácido clorogénico (ACL) y ácido cafeico (AC), mostrará efecto hipertensivo transitorio de la administración intravenosa de angiotensina II.

Materiales y métodos

Obtención del material vegetal

El material vegetal se sembró bajo condiciones de invernadero en el Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS), el cual se encuentra en Xochitepec, Morelos, México (Latitud: 18.88215817501883 Longitud: 99.1775). Un ejemplar se montó en el herbario del Instituto Nacional de Antropología e Historia (INAH) dónde se identificó y resguardo con número de folio 2054.

Se colectaron las partes aéreas (50 kg) de la especie *Ocimum basilicum*, las cuales se secaron a la sombra en camas de malla de alambre a temperatura ambiente (25 °C). El material vegetal seco, se pulverizó para obtener un tamaño de partícula de 4-6 mm en un molino PULVEX-PLASTIC®.

Obtención de la fracción activa de acetato de etilo de *Ocimum basilicum*

El material vegetal (315 g) de *Ocimum basilicum* se sometió a un proceso de maceración utilizando un sistema hidroalcohólico (2 L) a una relación 6:4 (Etanol:Agua:, MERCK) dicho sistema se dejó reposar por 72h; posteriormente se filtró con papel Whatman No. 4., este proceso se realizó por triplicado.

El extracto hidroalcohólico (HA) se concentró mediante un proceso de destilación a presión reducida en un evaporador rotatorio (Heidolp Laborota G3, Alemania) a 45 – 50°C y se sometió a un sistema de alto vacío (Liofilizadora LABCONCO ®) para su sequedad total.

El extracto HA (57.915 g) obtenido se solubilizó en agua (400 mL) y se le adicionó acetato de etilo (400 mL, J.T. BAKER) formándose dos fases y por medio de un embudo de separación se obtuvo una fracción orgánica (ObAcOEt) y acuosa (Ob-Aq). Se sometió a un procedimiento de destilación a presión reducida para recuperar el disolvente utilizado; el procedimiento descrito se realizó por triplicado obteniendo los extractos correspondientes. La fracción orgánica que se denominó ObAcOEt se sometió a un sistema de alto vacío y se almacenó a temperatura ambiente, se determinó el rendimiento de extracción determinando el peso en g.

Cuantificación de los compuestos en la fracción de acetato de etilo de *Ocimum basilicum*.

Para la cuantificación de los compuestos presentes en la fracción de acetato de etilo: ácido rosmarínico (AR), ácido cafeico (AC) y ácido clorogénico (ACL), se inyectó una concentración de 2 mg/mL de los estándares de dichos compuestos: AR (Sigma-Aldrich, # catálogo R-4033), AC (Sigma-Aldrich, # catálogo C-0625) y ACL (Sigma-Aldrich, # catálogo C-3878), en un método de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC).

Condiciones de análisis por HPLC

Se empleó un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) que consta de un módulo de separación (Waters 2695) y un detector de serie de fotodiodos (Waters 2996) y los datos fueron procesados con el software Empower Pro 3.0. Se utilizó una columna SUPELCO Discovery® (C-18, 25 x 4.6 mm, 5 µm), para la cuantificación de (analitos).

El tiempo de duración del método fue de 30 minutos con una inyección de la muestra de 10 µL y un flujo de 0.9 mL por minuto, con un gradiente de elución de H₂O HPLC + TFA al 0.5% (solvente A) y CH₃CN (solvente B), mostrado en la Tabla 1. Las lecturas fueron realizadas a una longitud de onda (λ) de 330 nm.

Tabla 1. Parámetros del método analítico por HPLC

Tiempo	% A	% B
0.00	100.00	0.00
1.00	100.00	0.00
2.00	95.00	5.00
3.00	95.00	5.00
4.00	70.00	30.00
20.00	70.00	30.00
21.00	50.00	50.00
22.00	50.00	50.00
23.00	50.00	50.00
24.00	20.00	80.00
25.00	20.00	80.00
26.00	0.00	100.00

27.00	0.0	100.00
28.00	100.00	0.00
30.00	100.0	0.0

Efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* sobre la hipertensión aguda inducida con Angiotensina II, iv.

Para los grupos experimentales se utilizaron ratones cepa ICR entre 28 - 30 g de peso (hembras). Los animales se colocaron en grupos de 5 animales por jaula y se mantuvieron en condiciones de bioterio a 25°C, con ciclos de luz/obscuridad de 12 h, con acceso al agua y alimento (pellets de Dieta de Laboratorio de Roedores Harlan) *ad libitum*. Se permitió que los ratones se adaptaran al ambiente del laboratorio durante tres semanas previo a los experimentos. Todos los estudios se llevaron a cabo conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio). El proyecto se sometió al Comité Local de Investigación en Salud y Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social 1702. Se usaron el número mínimo de animales y tiempos de observación, necesarios para obtener datos consistentes. Los tratamientos (dosis y descripción) se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Grupos experimentales utilizados para el desarrollo del modelo experimental de hipertensión aguda; a excepción del grupo basal, todos los grupos experimentales fueron administrados con una dosis de 0.2 µg/kg de AngII.

Modelo de hipertensión aguda inducida con AngII iv.		
Grupo	AngII (0.2 mg/Kg)	Descripción
Basal	SSF 0.9%	Animales administrados por vía oral con Tween 20 al 1% y por vía endovenosa SSF (solución salina fisiológica).
Vehículo	AngII	Animales administrados por vía oral con Tween 20 al 1% y por vía endovenosa AngII (0.2 µg/Kg).
Telmisartán	AngII	Animales administrados por vía oral con Telmisartán (10 mg/kg) y por vía endovenosa AngII (0.2 µg/Kg).
ObAcoEt	AngII	Animales administrados por vía oral con ObAcoEt (50 mg/kg) y por vía endovenosa AngII (0.2 µg/Kg).
ObAcoEt	AngII	Animales administrados por vía oral con ObAcoEt (100 mg/kg) y por vía endovenosa AngII (0.2 µg/Kg).

Con la intención de demostrar la actividad antihipertensiva del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum*, se realizó el modelo experimental de hipertensión aguda inducida por la administración endovenosa de AngII (0.2 µg/Kg, iv). Se administró una dosis de 0.2 µg/Kg

por vía intravenosa a todos los grupos experimentales, a excepción del grupo basal, como se muestra en la tabla 2.

Una vez que los animales de cada grupo experimental se administraron por vía oral con los respectivos tratamientos como se describió anteriormente (tabla 2), 60 minutos después fueron anestesiados con pentobarbital sódico a una dosis de 60 mg/kg ip (Sedalphorte®, México. Uso veterinario); una vez anestesiados se llevó a cabo la determinación de la presión arterial, para esto se colocó en la cola del ratón un anillo insuflador con un transductor de pulso, que se encuentra en posición distal al insuflador. El anillo se inflará aproximadamente a 300 mmHg, durante la insuflación del anillo, se detectará la presión sistólica, a continuación la presión del anillo será liberada lentamente, y durante la pérdida de presión en el insuflador es donde se detectará la presión diastólica. Se midió la PAS y PAD basal por 5 minutos y posteriormente a estos 5 minutos se les administró Angiotensina II iv y se midió la presión arterial por 10 minutos más. Las presiones fueron registradas en un equipo de adquisición de datos LE 5002 marca Biopac - Panlab – LETICA (Figura 12).



Figura 12. Equipo de adquisición de datos LE 5002 marca Biopac - Panlab – LETICA.

En la Figura 13 se muestra cómo se registra la lectura de la presión arterial, en donde la presión sistólica se toma en el momento que desaparece el ruido arterial (punto 1) detectado por el transductor de señal acoplado al insuflador del equipo de detección y la presión diastólica se determina en el sitio donde coincide la caída abrupta de la lectura de presión (punto 2) a la aparición del ruido arterial (punto3), el punto 4 solo nos indica que el insuflador está en 0 mmHg.



Figura 13. Registro en tiempo real de la determinación de presión arterial.

Determinación de la curva dosis - respuesta de los compuestos activos presentes en *Ocimum basilicum* (AR, AC y ACL) y determinación de la presión sistólica y diastólica.

Los ratones recibieron los tratamientos de los compuestos puros (AR, AC y ACL) a las siguientes dosis (Tabla 3):

Tabla 3. Descripción de los tratamientos experimentales de los compuestos puros de *Ocimum basilicum*.

Ácido rosmarínico	
Dosis (mg/kg)	Descripción
89.6	Animales administrados por vía oral con diferentes dosis de Ácido rosmarínico y por vía endovenosa AII (0.2 µg/Kg).
22.4	
5.6	
1.4	
0.35	
Ácido cafeico	
Dosis (mg/kg)	Descripción
8.8	Animales administrados por vía oral con diferentes dosis de Ácido cafeico y por vía endovenosa AII (0.2 µg/Kg).
2.2	
0.55	
0.1375	
0.034	
Ácido clorogénico	
Dosis (mg/kg)	Descripción
6.4	Animales administrados por vía oral con diferentes dosis de Ácido clorogénico y por vía endovenosa AII (0.2 µg/Kg).
1.6	
0.4	
0.1	
0.025	

La metodología de la toma de presión arterial para sacar la curva dosis – respuesta de los compuestos activos presentes en *Ocimum basilicum* (AR, AC y ACL) es igual a la descrita anteriormente.

Interacción farmacológica del ácido clorogénico (ACL) y Telmisartán sobre la presión arterial.

Los ratones recibieron ácido clorogénico (ACL) vía oral y 15 minutos después se les administró diferentes dosis de Telmisartán como se describe en la siguiente tabla (Tabla 4):

Tabla 4. Descripción de los tratamientos experimentales utilizados para la interacción farmacológica del ACL y Tel, ambos tratamientos experimentales fueron administrados con una dosis de AngII iv. (0.2 µg/kg).

Telmisartán	
Dosis (mg/kg)	Descripción
10	Animales administrados por vía oral con diferentes dosis de Telmisartán.
5	
2.5	
1.250	
0.625	
Ácido clorogénico	
Dosis (mg/kg)	Descripción
16.90	Animales administrados por vía oral con Ácido clorogénico.

La metodología de la toma de presión arterial es igual a la descrita anteriormente.

Análisis estadístico

El Análisis estadístico para todas las pruebas farmacológicas se realizó con un análisis de varianza (ANOVA) con una significancia de $p < 0.05\%$ y con una posprueba de Tukey, para establecer las diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos a utilizar el análisis se realizará con el software SPSS 13.1.

Resultados

Rendimiento y análisis cromatográfico del extracto estandarizado en AR, AC y ACL de *Ocimum basilicum*.

De los 315g de planta seca, se obtuvieron 57.915 g de extracto hidroalcohólico (Ob-HA), de este producto se logró la separación de una fracción de acetato de etilo (Ob-AcOEt) con un 2 % de rendimiento.

El análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la identificación (Figura 14) y cuantificación de compuestos (Figuras 15, 16 y 17), indican la presencia de los ácidos rosmarínico (AR), cafeico (AC) y clorogénico (ACL) respectivamente.

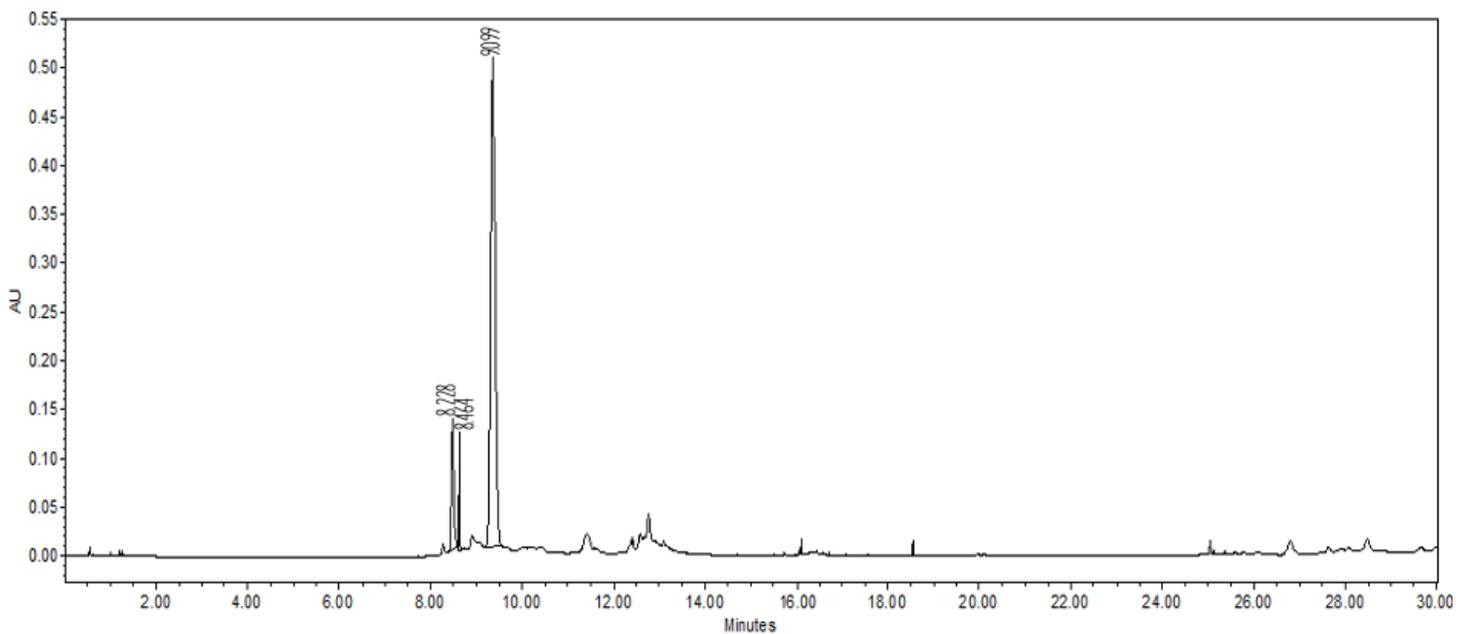


Figura 14. Perfil cromatográfico del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum*, ácido clorogénico (8,2 min); ácido cafeico (8,4 min) y ácido rosmarínico (9,0 min).

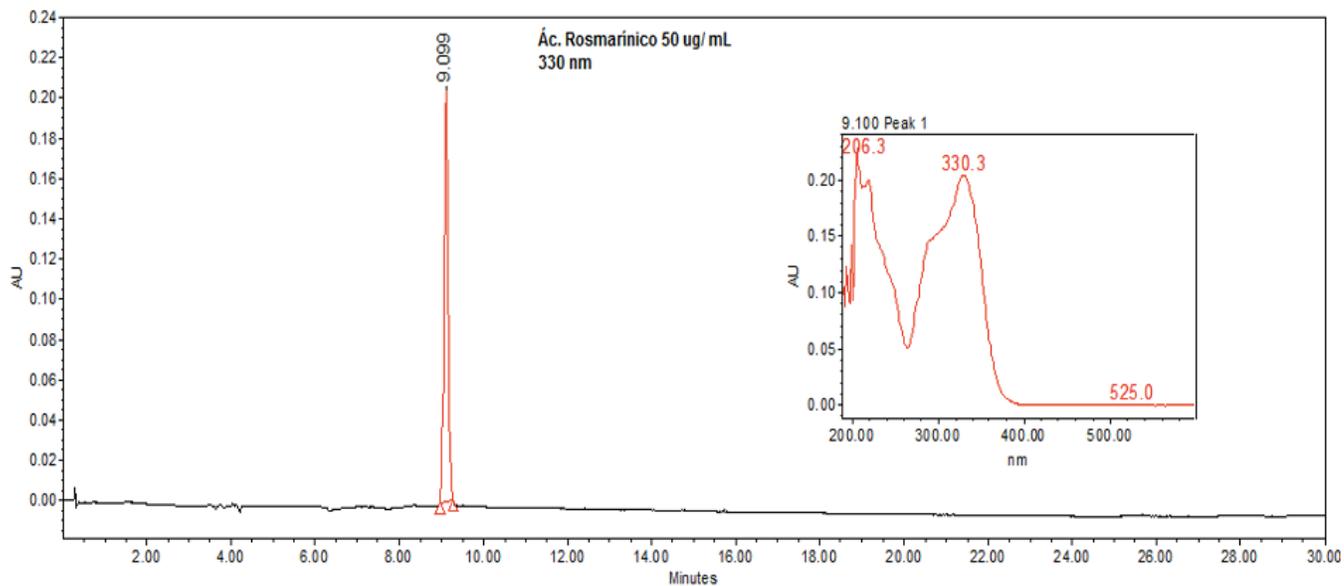


Figura 15. Perfil cromatográfico y UV del estándar de ácido rosmarínico (50 ug/mL), con un tiempo de retención de 9.0.

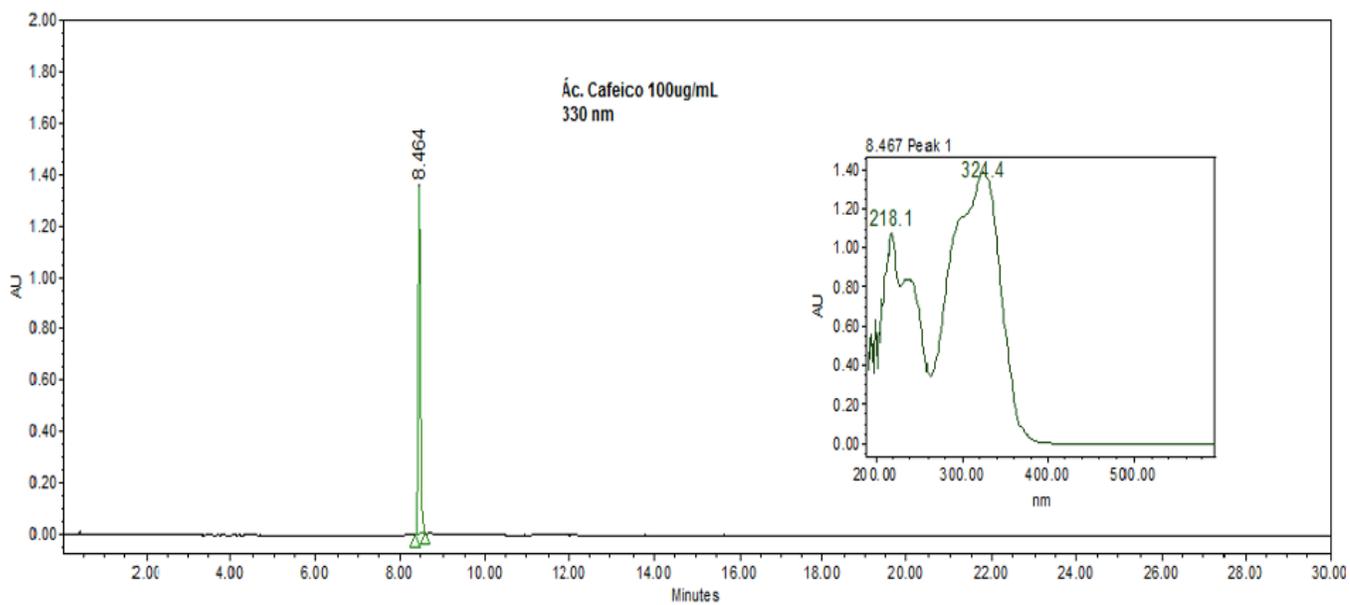


Figura 16. Perfil cromatográfico y UV del estándar de ácido cafeico (100 ug/mL), con un tiempo de retención de 8.4.

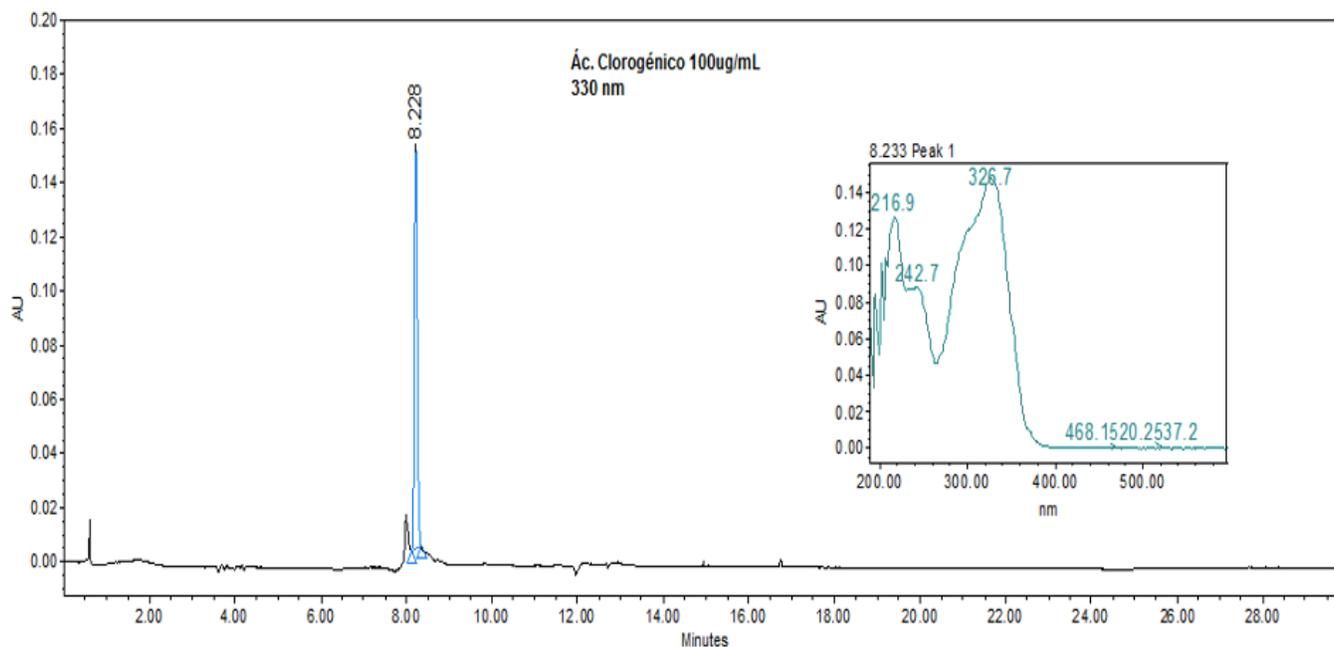


Figura 17. Perfil cromatográfico y UV del estándar de ácido clorogénico (100 ug/mL), con un tiempo de retención de 8.2.

En la Tabla 5, se muestra el tiempo de retención, así como su espectro de absorción UV de los compuestos identificados en el extracto estandarizado de *Ocimum basilicum*, así como los de los compuestos puros respectivamente.

Tabla 5. Tiempo de retención, longitud de onda máxima de absorción en la región visible ($\lambda_{\text{máx}}$) presentes en el extracto estandarizado de *O. basilicum*.

Compuesto	Tiempo de retención (min)	Espectro de absorción UV (nm)
Ácido rosmarínico (Ob)	9.0	206.3, 330.3, 525.0
Ácido cafeico (Ob)	8.4	218.1, 324.4
Ácido clorogénico (Ob)	8.2	216.9, 242.7, 326.7
Ácido rosmarínico (AR)	9.0	206.3, 330.3, 525.0
Ácido cafeico (AC)	8.4	218.1, 324.4
Ácido clorogénico (ACL)	8.2	216.9, 242.7, 326.7

A partir de la interpolación del área del pico de los compuestos AR, AC y ACL y con la ecuación lineal respectivamente ($Y=30907x+1069.1$, $R^2= 0.9999$, $Y=52867x + 36912$, $R^2= 0.9997$ y $Y=28857x+97326$, $R^2= 0.9999$), se obtuvieron las concentraciones de AR, AC y ACL (μg) presentes en el extracto estandarizado de *Ocimum basilicum*. En Tabla 6, se indica la concentración obtenida de cada compuesto en 2 mg/ml.

Tabla 6. Concentración de los compuestos activos en 2 mg/ml del extracto estandarizado de *O. basilicum*.

Compuesto	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)
Ácido rosmarínico (AR)	113
Ácido cafeico (AC)	11.08
Ácido clorogénico (ACL)	8

Efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* en el modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv (AngII).

La administración endovenosa de AngII (0.2 $\mu\text{g/Kg}$) provoca la elevación inmediata de la presión arterial. Para la PAS (figura 18) se observa incremento significativo de 85 mmHg en la condición basal hasta más de 110 mmHg después de la aplicación de la hormona, ambos datos fueron estadísticamente diferentes ($*p < 0.05$); mientras que para PAD (figura 19), la condición inicial se encuentra en valores de 50 a 55 mmHg y después del estímulo con angiotensina, se presentan valores significativamente diferentes al basal con alrededor de 70 mmHg desde ($*p < 0.05$).

La administración de Tel (●, 10 mg/kg) induce el mayor bloqueo de la actividad de AngII (Veh ●), un efecto similar se observa con el extracto ObAcOEt a 50 (●) y 100 (●) mg/kg, todos fueron estadísticamente diferentes al Veh ($*p < 0.05$).

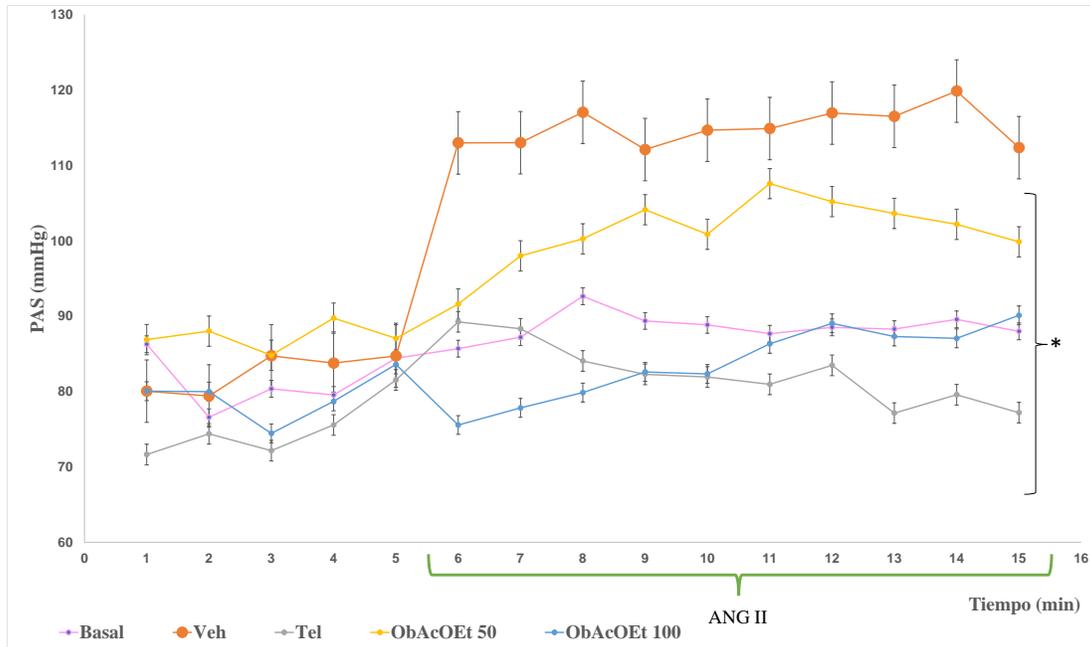


Figura 18. Efecto del extracto de acetato de etilo (ObAcOEt) de *Ocimum basilicum*, sobre la presión arterial sistólica (PAS) inducida con AngII (0.2 µg/Kg, i.v.), en un curso-temporal. ANOVA post prueba Tukey, * $p \leq 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$, n=5).

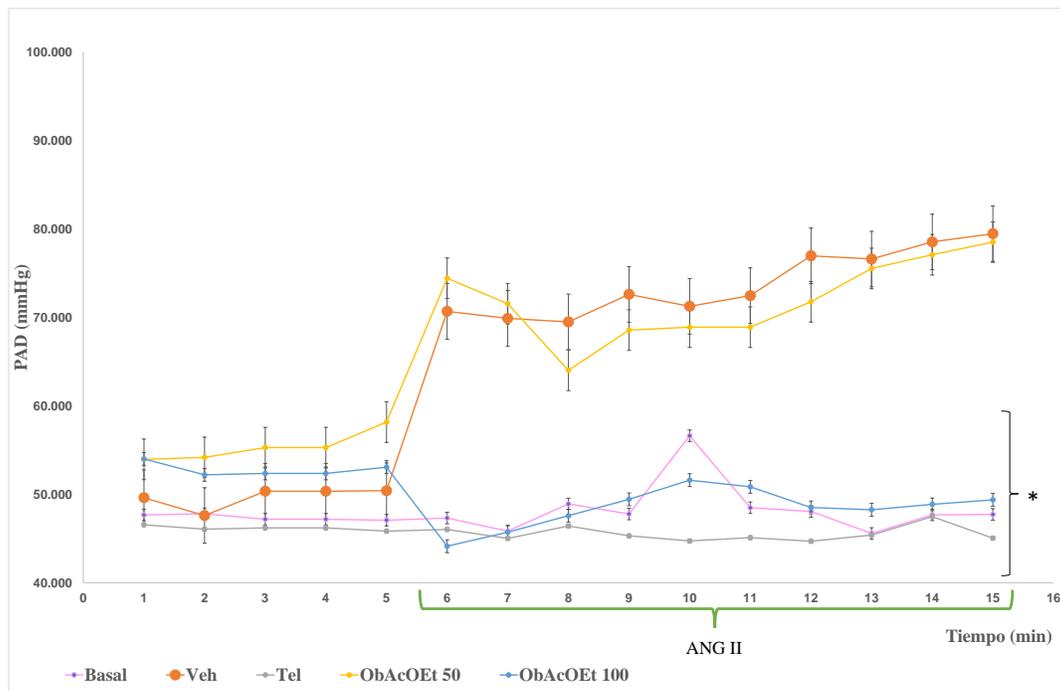


Figura 19. Efecto del extracto de acetato de etilo (ObAcOEt) de *Ocimum basilicum*, sobre el incremento en la presión arterial diastólica (PAD) inducida con Angiotensina II (0.2 µg/Kg), por vía endovenosa, en un curso-temporal de 15 minutos. ANOVA post prueba Tukey, * $p \leq 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$, n=5).

En la figura 20 se observa el área bajo la curva (ABC) de la PAS y PAD, el grupo Veh presenta una presión arterial elevada, respecto al basal. Dicho efecto hipertensor fue contrarrestado significativamente con el extracto ObAcOEt a 50 y 100 mg/kg, de una forma similar al Tel ($*p < 0.05$).

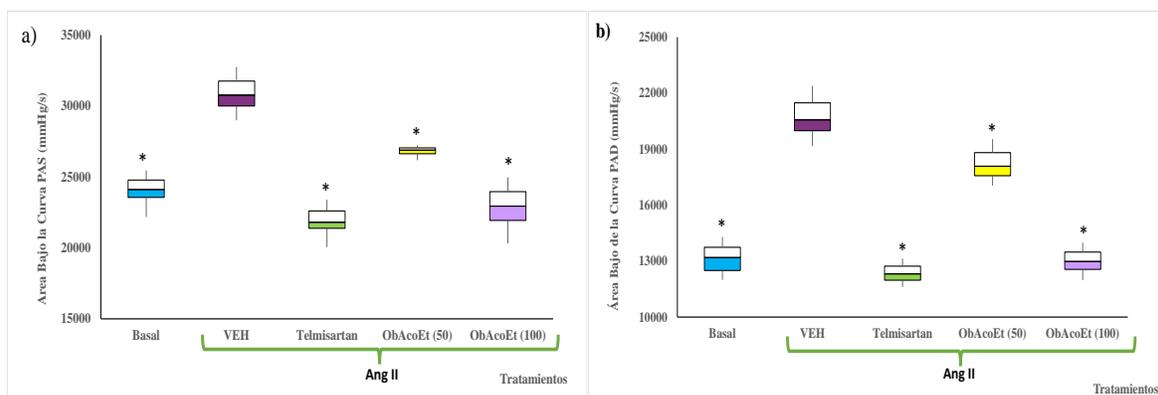
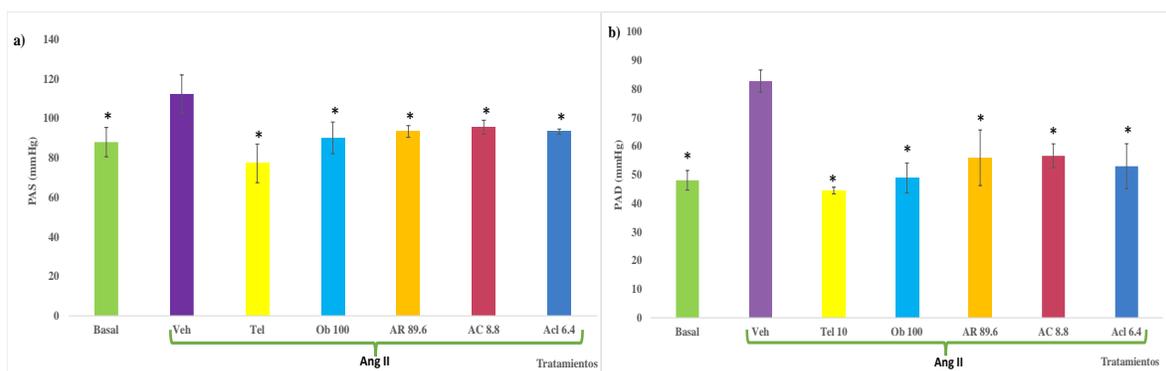


Figura 20. Efecto que sobre presión arterial sistólica PAS (panel a) y presión arterial diastólica PAD (panel b) inducida por la administración endovenosa de angiotensina II (0.2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) tiene el extracto de acetato de etilo (ObAcOEt) de *Ocimum basilicum*. ANOVA post prueba Tukey, $*p \leq 0.05$ ($\bar{x} \pm \text{DE}$, $n=5$).

En la figura 21, se representan los resultados de la actividad antihipertensiva de todos los tratamientos, cada uno a la dosis más activa y en el último tiempo registrado durante el curso temporal. Indicando que la hipertensión provocada por Ang II (PAS -panel a- y PAD -panel b-), es contrarrestada con el Tel, el extracto y los compuestos AR, AC y ACL. Mientras que la frecuencia cardiaca (FC, panel c), no es modificada por la administración de la hormona y todos los tratamientos, con excepción del AC, son iguales al Veh ($p > 0.05$). El ácido cafeico, disminuye significativamente la FC en comparación con todos los grupos ($*p < 0.05$).



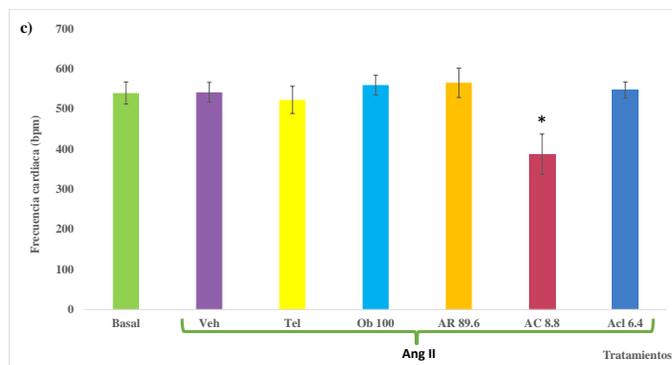
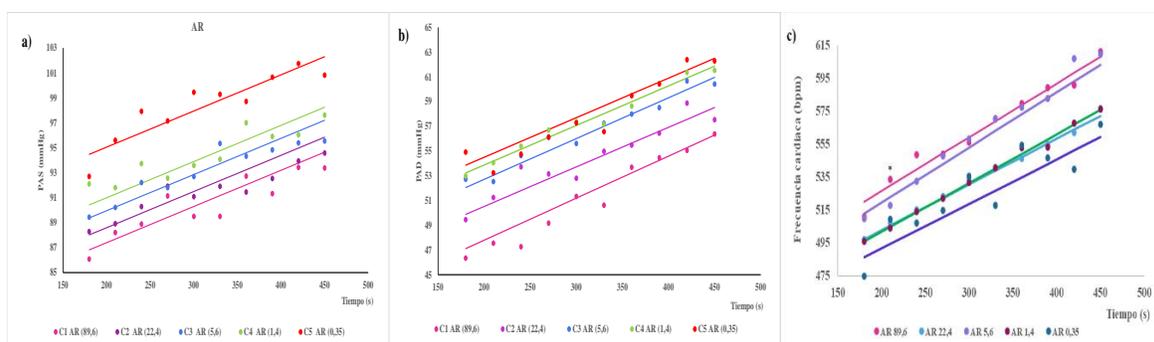


Figura 21. Efecto que sobre presión arterial sistólica PAS (panel a), presión arterial diastólica PAD (panel b) y la frecuencia cardiaca (panel c) inducida por la administración endovenosa de angiotensina II (0.2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) tienen los diferentes tratamientos al minuto 15 y a las dosis más altas de AR, AC y ACL. ANOVA post prueba Tukey, * $p \leq 0.05$ ($\bar{x} \pm \text{DE}$, $n=5$).

Efecto antihipertensivo de los compuestos activos de *Ocimum basilicum* (AR, AC y ACL) en el modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv.

El análisis del curso temporal del efecto antihipertensivo de compuestos activos de *Ocimum basilicum* (AR, AC y ACL) se observa en la figura 22. Todos estos metabolitos, disminuyen la PAS y PAD, con un comportamiento dosis-dependiente, lo que permitió calcular los parámetros farmacodinámicos DE_{50} y $E_{\text{máx}}$ (tabla 7). El único compuesto que modifica la FC es el ácido cafeico (Figura 22 -panel f-), la curva dosis respuesta indica que las dosis mayor y menor disminuyen este parámetro y que entre ambos grupos hay diferencia estadística (* $p < 0.05$).



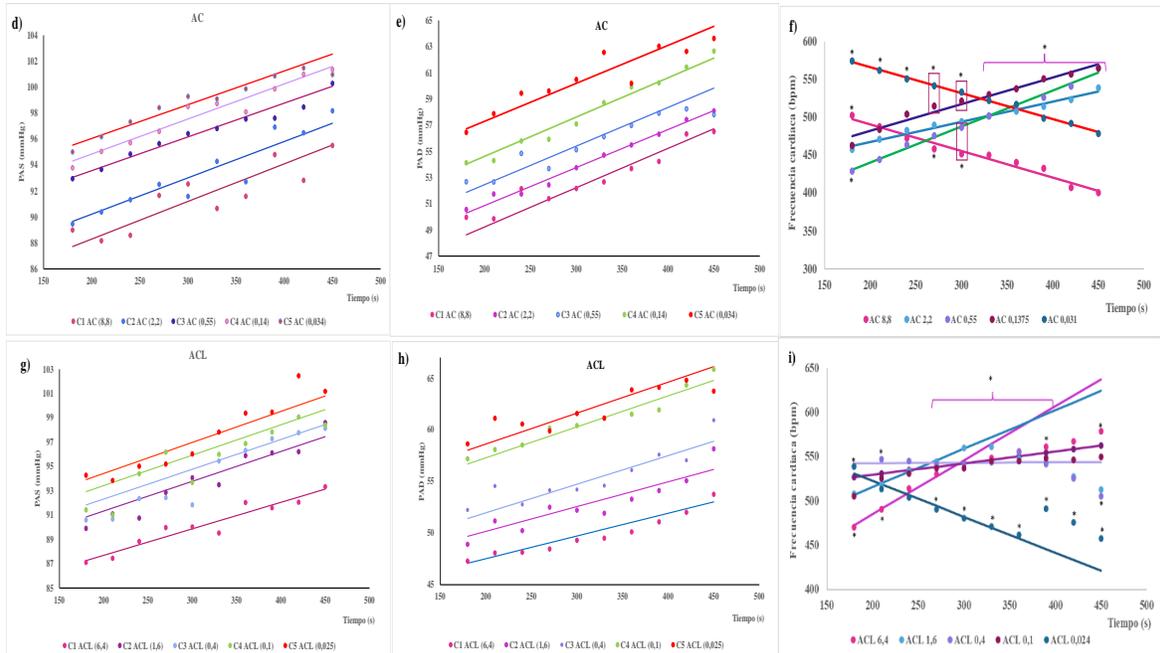
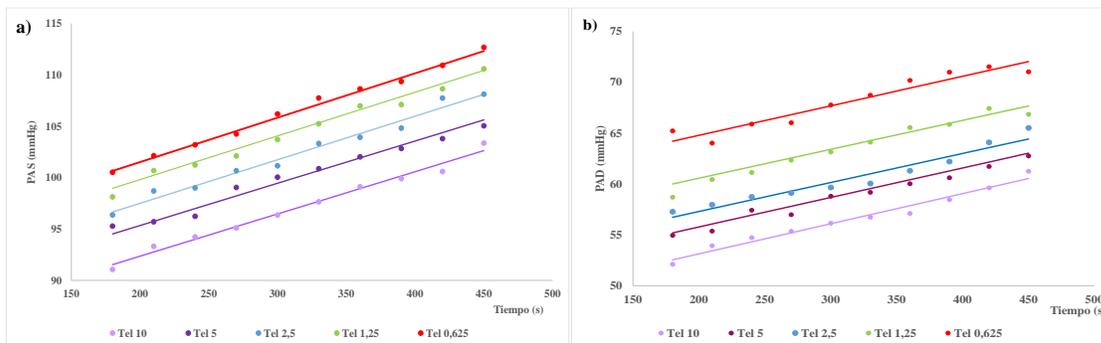


Figura 22. Efecto de los compuestos activos de *Ocimum basilicum*, sobre el incremento en la PAS, AR (a), AC (d) y ACL (g), PAD AR (b), AC (e) y ACL (h) y la frecuencia cardiaca de, AR (c), AC (f) y ACL (i), inducida con Angiotensina II (0.2 µg/Kg), por vía endovenosa, en un curso-temporal. ANOVA post prueba Tukey, * $p \leq 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$, n=5).

Interacción farmacológica entre ACL y Tel, sobre la PAS y PAD.

En la tabla 7, se puede apreciar que la combinación del Tel con ACL provoca una disminución en la DE_{50} , para la PAS y la PAD, con un incremento importante de este parámetro farmacodinámico en la FC. Mientras que el $E_{m\acute{a}x}$ es mayor en las tres variables analizadas, cuando se coadministran ambos tratamientos. En la curva de la figura 23, para PAS y PAD, hay una tendencia a incrementar el efecto conforme la dosis es mayor.



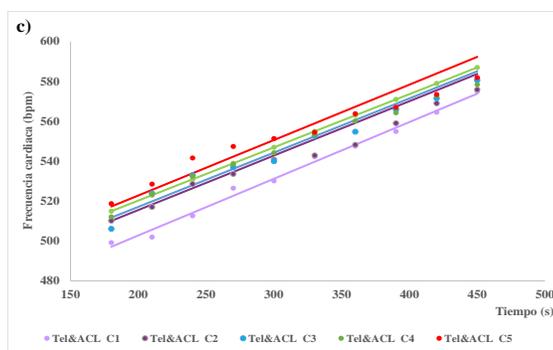


Figura 23. Interacción farmacológica del ACL y Telmisartán sobre el incremento en la PAS (panel a), PAD (panel b) y frecuencia cardiaca (panel c) inducida con Angiotensina II (0.2 µg/Kg), por vía endovenosa, en un curso-temporal. ANOVA post prueba Tukey, * $p \leq 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$, n=5).

Tabla 7. Parámetros farmacodinámicos de los compuestos activos (AR, AC y ACL) y de la interacción del ACL+Telmisartán, sobre la PAS, PAD y frecuencia cardiaca (FC) inducida con AngII (0.2 µg/Kg, i.v.).

	DE₅₀ (mg/kg)			E_{max} (mmHg/s)		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm/s)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm/s)
AR	48,82	48,77	0,073	25919	15508	119031
AC	47,61	47,61	0,5	25610	14949	102465
ACL	47,45	47,45	0,003	25246	14563	115001
ACL+Telmi	23,26	12,65	84,84	27219	38025	12'506,224

Discusión

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal, que se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad en México.(80) La hipertensión arterial es una enfermedad caracterizada por un aumento de la presión en el interior de los vasos sanguíneos (arterias). Como consecuencia de ello, los vasos sanguíneos se van dañando de forma progresiva, favoreciendo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ictus, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca), el daño del riñón y, en menor medida, de afectación de la retina. Así, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad del paciente adulto en todo el mundo y México no escapa a esta circunstancia.(82) El incremento de la presión arterial (PA) es un hallazgo consistente y de preocupación sanitaria mundial, ya que indica un fenómeno complejo y de aterogénesis progresiva, incluyéndola dentro de las enfermedades denominadas “crónico degenerativas”. La HTA se encuentra en primer lugar dentro de los factores de riesgo cardiovascular antecediendo a la Diabetes Mellitus (DM). Al disminuir la PA a una cifra menor de 140/90 mmHg se logra una reducción sostenida de las complicaciones cardiovasculares.(83) Este riesgo cardiovascular es aún más elevado debido a que menos de la mitad de los pacientes con HTA toman antihipertensivos y de ellos sólo un 15% se encuentran controlados(82), dejando prácticamente al 80% de la población afectada con riesgo cardiovascular.

El uso de terapias herbales para el tratamiento y manejo de enfermedades cardiovasculares está aumentando.(26) Los efectos medicinales beneficiosos de estos materiales vegetales se deben principalmente a las combinaciones químicas de metabolitos secundarios producidos por las plantas, principalmente flavonoides, taninos, ácido ascórbico y carotenoides.(27,28) En la medicina tradicional mexicana, el conocimiento popular sobre las plantas medicinales ha dado, a lo largo del tiempo, un gran número de especies que han sido y siguen siendo utilizadas en el tratamiento de problemas médicos frecuentes en el país, tales como enfermedades cardiovasculares. En el caso de la hipertensión y de las complicaciones que se presentan a largo plazo asociadas a esta, existen estudios de una gran variedad de especies vegetales que muestran su capacidad para modificar los eventos de daño en modelos biológicos(28,30), como es el caso de la familia Lamiaceae (labiadas) que incluye una de las variedades de plantas oleaginosas más ricas, compuesta por más de 252 géneros y 7000

especies(31). Uno de los géneros de la familia Lamiaceae con mayor registro de usos medicinales y culinarios es el género *Ocimum*, la composición química del género *Ocimum* es altamente compleja, contiene muchos nutrientes y otros compuestos biológicamente activos; el ácido ursólico y el ácido oleanólico son los triterpenos más abundantes y son considerados como marcadores químicos para el desarrollo de muchos medicamentos herbales estandarizados basados en *Ocimum*(31). Junto con los triterpenos, los flavonoides son uno de los grupos más grandes de compuestos polifenólicos que se encuentran en plantas superiores y se consideran una excelente fuente de productos antihipertensivos funcionales. Su capacidad para inhibir la ECA se ha atribuido a la contribución general de sus grupos funcionales, incluidos los grupos carboxilo e hidroxilo; su capacidad para formar interacciones carga-carga con el ion zinc presente en el sitio activo de ECA y su interacción con los residuos de aminoácidos en el sitio activo de la enzima(28). Se han demostrado diferentes efectos de las especies del género *Ocimum*, como vasorelajante debido a reducción de estrés oxidante, inflamación (inhibe la formación de ciclooxigenasa) y señalización de la Ang II; y por incrementar: la biodisponibilidad del NO, la capacidad antioxidante natural, la producción de H₂S, la disponibilidad de prostaglandinas (PGI₃ que tiene actividad vasodilatadora) y sus receptores, por inhibir a la ECA, entre otros mecanismos.(26,29) Umar et al. en el 2010, reportaron que el extracto de *O. basilicum* reduce de 20 y 25 mmHg la presión arterial sistólica y diastólica, en el modelo hipertensión renovascular en ratas (que genera un incremento en la concentración de Ang II); en el mismo estudio se encontró una reducción de la hipertrofia cardiaca y el nivel de endotelina(27).

Dentro de estos compuestos activos, como ya se mencionó anteriormente y en los cuales se centra el presente trabajo se encuentra el ácido clorogénico el cual induce el incremento en los niveles de NO en plasma, regulando así la hipertensión, que es uno de los principales factores de riesgo en el ictus y en enfermedades cardiovasculares(50). Otro de los compuestos evaluados en este trabajo es el ácido cafeico el cual además de poseer actividad antioxidante, y fuerte actividad como agente antihipertensivo tanto en modelos *in vitro*(58) como *in vivo*(59), se demostró la posibilidad de utilizar el AC y sus derivados en el tratamiento de la hipertensión a través de la modulación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)(60); con lo que puede contribuir a la prevención de enfermedades cardiovasculares (53,61). Por último, también se evaluó el ácido rosmarínico que en un estudio realizado por

Karthik et al., en el 2011, se reportó que el AR reduce la presión sanguínea inducida por la fructosa al disminuir la actividad de la ECA y la endotelina-1 y aumentar el nivel de óxido nítrico (NO)(74).

Dentro de los principales actores de la regulación de la presión arterial se tiene al sistema renina- angiotensina - aldosterona (RAAS). El RAAS regula la presión sanguínea, efectuando las siguientes acciones: la renina lisa al angiotensinógeno (péptido circulante de origen hepático) y así genera angiotensina I (AngI). Al circular este último, por el endotelio pulmonar, la ECA lisa a la AngI y genera angiotensina II (AngII), que es la principal molécula efectora que puede actuar sobre las células blanco a través de 2 receptores, AT1R y AT2R.(84) La AngII se encarga de la contracción de las paredes vasculares gracias a su capacidad para inducir la contracción de las CMLV a través de su receptor AT1R membranaral.(85)

Basándonos en todos estos antecedentes el objetivo de este trabajo se basó en evaluar el efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* y de los compuestos activos AR, AC y ACL sobre la PAS, PAD y FC en un modelo murino de hipertensión aguda inducido por la administración intravenosa de Angiotensina II. Así como evaluar el efecto del ácido clorogénico en interacción con Telmisartán, este compuesto se eligió tomando en cuenta los parámetros farmacodinámicos obtenidos de potencia (DE_{50}) y eficacia (E_{max}) que se muestran en la tabla 7

En la evaluación del efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* en el modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv, que se presenta en la figura 18 (PAS) y figura 19 (PAD)), se logra observar claramente el efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* a la dosis de 100 mg/kg se puede decir que este presenta un efecto vasorelajante o antihipertensivo ya que como se puede observar, en términos de promedio se puede concluir que la disminución de la presión arterial sistólica es de alrededor de 20 – 25 mmHg y para la presión arterial diastólica es de alrededor de 20 – 26 mmHg para cada determinación.

En la figura 20 se observa el efecto que sobre presión arterial sistólica PAS (panel a) y presión arterial diastólica PAD (panel b) inducida por la administración endovenosa de angiotensina II (0.2 µg/Kg) tiene el extracto de acetato de etilo (ObAcOEt) de *Ocimum basilicum*, donde se vuelve a corroborar el extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* a una dosis de 100

mg/kg es el que presenta un efecto antihipertensivo ya que presenta diferencias significativas con el grupo vehículo que es el que tiene el daño, tanto en la presión sistólica como en la presión diastólica.

En la evaluación del impacto de los compuestos activos de *Ocimum basilicum* en la Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardíaca (FC), como se observa en la Figura 21, se evidencia un efecto dosis-dependiente. Esto sugiere un antagonismo al efecto de la Angiotensina II (Ang II), conocida por su efecto vasoconstrictor. Contrariamente a la Ang II, los compuestos exhibieron un efecto vasorelajante, dosis-dependiente, estableciéndose parámetros como el Efecto Máximo (E_{max}) y la Dosis Efectiva 50 (DE_{50}), que se detallan en la Tabla 7. Es notable que los valores de DE_{50} son muy similares para los tres compuestos, indicando posiblemente un blanco farmacológico común debido a su similitud estructural. En relación con la Presión Arterial Sistólica (PAS), los tres compuestos demostraron la capacidad de disminuirla, lo cual puede asociarse al control del gasto cardíaco. Se podría inferir que la Ang II modifica principalmente la Presión Arterial Diastólica (PAD) al afectar la vasculatura, mientras que los compuestos podrían influir en el músculo cardíaco, sugiriendo un posible efecto antagonista sobre la acción de la Ang II en el corazón.

En cuanto a la Frecuencia Cardíaca (FC), la Figura 22 muestra dos comportamientos diferenciados para el Ácido Rosmarínico (AR), Ácido Cafeico (AC) y Ácido Clorogénico (ACL). AR (panel c) y ACL (panel i) presentan un aumento de la FC dependiente de la dosis, mientras que AC (panel f) muestra una disminución. Aunque se observa una tendencia relacionada con el gasto cardíaco, no se considera un parámetro para el control de la hipertensión.

En la actualidad, los fármacos para tratar la hipertensión activa sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) o incluyen β -bloqueadores y calcio-antagonistas. Los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o antagonistas del Receptor AT1 (AT1R) son efectivos, reduciendo eventos cardiovasculares.

Con el objetivo de esclarecer los resultados obtenidos previamente con los compuestos activos de *Ocimum basilicum*, donde se sugiere que el receptor AT1 podría ser el blanco farmacológico, dada la utilización del Telmisartán como fármaco de referencia, se evaluó la

interacción farmacológica con el ácido clorogénico. La elección de este último se basó en su mayor potencia y disponibilidad. Para ello, se administró dosis crecientes de Telmisartán y se observó el efecto de una dosis de ácido clorogénico. La meta era dilucidar si se manifestaba alguna interacción farmacológica y si existían indicios de una especificidad del ácido clorogénico hacia los receptores AT1.

Los resultados, presentados en la Figura 23, indican un cierto grado de interacción farmacológica, generando un cambio con respecto a la administración individual de Telmisartán y ácido clorogénico. En este contexto, podemos concluir que efectivamente existe una interacción, ya que se observan modificaciones en los parámetros farmacodinámicos del ácido clorogénico (DE_{50} y E_{max}). Aunque la naturaleza específica de esta interacción no puede establecerse con certeza, los hallazgos sugieren la posibilidad de un efecto sinérgico o aditivo. Esta interacción, al combinar ambos compuestos, potencia la eficiencia del efecto antihipertensivo, abriendo perspectivas prometedoras para futuras investigaciones en el desarrollo de terapias contra la hipertensión.

Conclusiones

1. Se estableció el efecto antihipertensivo del efecto del extracto estandarizado de *Ocimum basilicum* al disminuir PAS, PAD y FC en el modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv.
2. Se estableció el efecto antihipertensivo de los compuestos activos aislados de *Ocimum basilicum* (AR, AC y ACL) al disminuir la PAS, PAD y FC en el modelo murino de hipertensión aguda inducida por Angiotensina II iv.
3. Se evaluó el efecto del ácido clorogénico en interacción con Telmisartán sobre la PAS, PAD y FC en un modelo murino de hipertensión aguda inducido por Angiotensina II iv definiendo la posible interacción farmacológica.

Perspectivas

- 1.- Evaluar el efecto de un fármaco que pudiera tener actividad antihipertensiva y que disminuya la frecuencia cardiaca como lo presento en este trabajo el ácido cafeico.
- 2.- Realizar la interacción farmacológica de los tres compuestos AR, AC y ACL por un modelo de Superficie de Respuesta donde se hacen variaciones tanto de un fármaco como de otro y al poner a trabajar ambos fármacos en el modelo se puede establecer si hay una interacción que pueda ser caracterizada.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Printed by the WHO Document Production Services, Ginebra (Suiza). Disponible en: www.who.int
2. Fda, Cder. Guidance for Industry Hypertension Indication: Drug Labeling for Cardiovascular Outcome Claims. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2011; Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
3. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). “Acercando el IMSS al Ciudadano”. 2017. La Hipertensión Arterial de la población en México, una de las más altas del Mundo. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201707/203>
4. Rosas-Peralta M, Palomo-Piñón S, Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Almeida-Gutiérrez E, Galván-Oseguera H, et al. Aportaciones originales Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México Consensus on Systemic Arterial Hypertension In México.
5. Campos-Nonato Ismael, Hernández Barrera Lucía, Pedroza Tobías Andrea, Medina Catalina, Barquera Simón. Vista de Hipertensión arterial en adultos mexicanos, prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. Ensanut MC 2016.
6. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(5):2515–20.
7. Kim HS, Krege JH, Kluckman KD, Hagan JR, Hodgin JB, Best CF, et al. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus (essential hypertension/quantitative genetic trait/gene targeting/gene disruption/gene duplication) Vol. 92, *Genetics*. 1995. Disponible en: <https://www.pnas.org>
8. Ardaillou R, Chansel D, Chatziantoniou C, Dussaule JC. Mesangial AT1 receptors: Expression, signaling, and regulation. *Journal of the American Society of Nephrology*. enero de 1999;10.
9. Esther CR, Marino EM, Howard TE, Machaud A, Corvol P, Capecchi MR, et al. Requirement for Tissue Angiotensin-converting Enzyme the Critical Role of Tissue Angiotensin-converting Enzyme as Revealed by Gene Targeting in Micedipeptidase A • blood pressure • kidney • urine concentration • male fertility. Vol. 99, *J. Clin. Invest*. 1997.
10. Allen AM, Zhuo J, Mendelsohn FAO. Localization and Function of Angiotensin AT 1 Receptors The distributions of angiotensin AT 1 and AT 2. 2000. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajh/article/13/S1/31S/178896>
11. Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death Communicated by. Vol. 93, *Cell Biology*. 1996. Disponible en: <https://www.pnas.org>
12. Sharma M, Sharma R, Greene AS, Mccarthy ET, Savin VJ, McCarthy ET. Documentation of angiotensin II receptors in glomerular epithelial cells. Vol. 43, *Renal Physiol*. 1998.
13. Nakajima M.H. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 1998. The AT2 receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: gain -of-function study using gene transfer.
14. Fogo AB. The role of angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-1 in progressive glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases*.2000;35(2):179–88. Disponible en: <http://www.ajkd.org/article/S0272638600703246/fulltext>

15. Wolf G, Haberstroh U, Neilson EG. Angiotensin II Stimulates the Proliferation and Biosynthesis of Type I Collagen in Cultured Murine Mesangial Cells. Vol. 140, American Journal of Pathology. 1992.
16. Okubo S, Niimura F, Nishimura H, Takemoto F, Fogo A, Matsusaka T, et al. Mechanism of Secondary Hyperaldosteronism Angiotensin-independent Mechanism for Aldosterone Synthesis during Chronic Extracellular Fluid Volume Depletion. Vol. 99, J. Clin. Invest. 1997.
17. Nataraj C O. Angiotensin II regulates cellular immune responses through calcineurin-dependent pathway.
18. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of Aldosterone in Progressive Renal Disease 1063. Vol. 98, J. Clin. Invest. 1996.
19. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. The Lancet.1980;315(8181):1261–7. Disponible en:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673680917304/fulltext>
20. Greenberg G. MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. Br Med J (Clin Res Ed).1985;291(6488):97–104.
21. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ. 1992;304(6824):405–12. Disponible en:
<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.304.6824.405>
22. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). The Lancet,1991;338(8778):1281–5. Disponible en:
<http://www.thelancet.com/article/014067369192589T/fulltext>
23. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension: Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA.1991 265(24):3255–64. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/386293>
24. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet. 1999;353(9153):611–6. Disponible en:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673698050120/fulltext>
25. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. Lancet.1999;354(9192):1751–6. Disponible en:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673699103271/fulltext>
26. Al Disi SS, Anwar MA, Eid AH. Anti-hypertensive herbs and their mechanisms of action: Part I. Front Pharmacol. 2016;6(JAN):1–24.
27. Umar A, Imam G, Yimin W, Kerim P, Tohti I, Berké B, et al. Antihypertensive effects of Ocimum basilicum L. (OBL) on blood pressure in renovascular hypertensive rats. Hypertension Research. 2010;33(7):727–30.
28. Sharma V, Chanda D. Ocimum: The Holy Basil Against Cardiac Anomalies. En 2018. p. 25–36.

29. Anwar MA, Al Disi SS, Eid AH. Anti-Hypertensive Herbs and Their Mechanisms of Action: Part II. *Front Pharmacol.* 2016; 7:50. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00050>
30. Pant A, Pandey R. *Ocimum* Species: A Longevity Elixir. 2018. p. 9–24.
31. Pandey AK, Singh P, Tripathi NN. Chemistry and bioactivities of essential oils of some *Ocimum* species: an overview. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014;4(9):682–94. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169115300897>
32. Bora KS, Arora S, Shri R. Role of *Ocimum basilicum* L. in prevention of ischemia and reperfusion-induced cerebral damage, and motor dysfunctions in mice brain. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(3):1360–5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874111005605>
33. Friedrich C, Luft E, Mervaala D, Dominik N, Müller V, Volkmar G, Folke Schmidt JKP, Christian Schmitz, Andrea Lippoldt, Volker Breu, Ralph Dechend, Duska Dragun WS, Detlev Ganten HH. Hypertension-Induced End-Organ Damage A New Transgenic Approach to an Old Problem. 1999;212–8.
34. Ghosh S. *Triterpene Functional Genomics in Ocimum BT - The Ocimum Genome*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 111–26. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-97430-9_9
35. Grayer RJ, Kite GC, Goldstone FJ, Bryan SE, Paton A, Putievsky E. Intraspecific taxonomy and essential oil chemotypes in sweet basil, *Ocimum basilicum*. *Phytochemistry.* 1996;43(5):1033–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942296004293>
36. Srivastava RK, Kumar S, Sharma RS. *Ocimum* as a Promising Commercial Crop BT - The *Ocimum* Genome. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1–7. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-97430-9_1
37. FDA. Base de datos de sustancias GRAS. Disponible en: <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database>
38. Makri O, Kintzios S. *Ocimum* sp. (Basil): Botany, Cultivation, Pharmaceutical Properties, and Biotechnology. *J Herbs Spices Med Plants.* 2008;13(3):123–50. Disponible en: https://doi.org/10.1300/J044v13n03_10
39. Mahajan N, Rawal S, Verma M, Poddar M, Alok S. A phytopharmacological overview on *Ocimum* species with special emphasis on *Ocimum sanctum*. *Biomedicine & Preventive Nutrition.* 2013;3(2):185–92. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210523912000451>
40. Bernert G, Hoeger H, Mosgoeller W, Stolzlechner D, Lubec B. Neurodegeneration, neuronal loss, and neurotransmitter changes in the adult guinea pig with perinatal asphyxia. *Pediatr Res.* 2003;54(4):523–8.
41. Sajjadi SE. Analysis of the essential oils of two cultivated basil (*Ocimum basilicum* L.) from Iran. *Daru.* 2006;14(3):128–30.
42. Oxenham SK, Svoboda KP, Walters DR. Antifungal Activity of the Essential Oil of Basil (*Ocimum basilicum*). *Journal of Phytopathology.* 2005;153(3):174–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0434.2005.00952.x>
43. Kaurinovic B, Popovic M, Vlasisavljevic S, Trivic S. Antioxidant capacity of *ocimum basilicum* L. and *Origanum vulgare* L. extracts. *Molecules.* 2011;16(9):7401–14.

44. Tuan PA, Kwon DY, Lee S, Arasu MV, Al-Dhabi NA, Park N II, et al. Enhancement of chlorogenic acid production in hairy roots of *Platycodon grandiflorum* by over-expression of an *Arabidopsis thaliana* transcription factor AtPAP1. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):14743–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25153629>
45. Comino C, Hehn A, Moglia A, Menin B, Bourgaud F, Lanteri S, et al. The isolation and mapping of a novel hydroxycinnamoyltransferase in the globe artichoke chlorogenic acid pathway. *BMC Plant Biol*. 2009;9(1):30. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2229-9-30>
46. Pandino G, Lombardo S, Williamson G, Mauromicale G. Polyphenol profile and content in wild and cultivated *Cynara cardunculus* L. *Italian Journal of Agronomy*. 2012;7(3):254–61.
47. Cho AS, Jeon SM, Kim MJ, Yeo J, Seo KI, Choi MS, et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2010;48(3):937–43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869151000013X>
48. Ong KW, Hsu A, Tan BKH. Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(9):1341–51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295213001123>
49. Monteiro M, Farah A, Perrone D, Trugo LC, Donangelo C. Chlorogenic Acid Compounds from Coffee Are Differentially Absorbed and Metabolized in Humans. *J Nutr*. 2007;137(10):2196–201. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/137.10.2196>
50. Chen ZY, Peng C, Jiao R, Wong YM, Yang N, Huang Y. Anti-hypertensive Nutraceuticals and Functional Foods. *J Agric Food Chem*. 2009;57(11):4485–99. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jf900803r>
51. Lapchak PA. The phenylpropanoid micronutrient chlorogenic acid improves clinical rating scores in rabbits following multiple infarct ischemic strokes: Synergism with tissue plasminogen activator. *Exp Neurol*. 2007;205(2):407–13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488607000908>
52. Kono Y, Kobayashi K, Tagawa S, Adachi K, Ueda A, Sawa Y, et al. Antioxidant activity of polyphenolics in diets: Rate constants of reactions of chlorogenic acid and caffeic acid with reactive species of oxygen and nitrogen. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1997;1335(3):335–42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416596001511>
53. Magnani C, Isaac V, Corrêa M, Salgado H. Caffeic acid: A review of its potential use in medications and cosmetics. *Analytical Methods*. 2014; 6:3203.
54. Hao, D. C., Gu, X.-J., & Xiao PG. Phytochemical and biological research of *Salvia* medicinal resources. *Medicinal Plants*. 2015. 587–639 p.
55. Lustosa SR, Galindo AB, Nunes LCC, Randau KP, Rolim Neto PJ. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008;18(3):447–54.
56. Huang MT, Ferraro T. Phenolic Compounds in Food and Cancer Prevention. En: *Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health II*. American Chemical Society; 1992. p. 2–8. (ACS Symposium Series; vol. 507). Disponible en: <https://doi.org/10.1021/bk-1992-0507.ch002>
57. GARCÍA IBT GAS. Estudio farmacocinético de los compuestos activos de *Salvia elegans* útiles en el tratamiento de la enfermedad cerebro vascular. 2019.

58. Actis-Goretta L, Ottaviani J, Fraga C. Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme Activity by Flavanol-Rich Foods. *J Agric Food Chem*. 2006; 54:229–34.
59. Li PG, Xu JW, Ikeda K, Kobayakawa A, Kayano Y, Mitani T, et al. Caffeic Acid Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Induced by Angiotensin II in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension Research*. 2005;28(4):369–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1291/hypres.28.369>
60. Bhullar KS, Lassalle-Claux G, Touaibia M, Rupasinghe HPV. Antihypertensive effect of caffeic acid and its analogs through dual renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Eur J Pharmacol [Internet]*. 2014; 730:125–32. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/24631256>
61. Sánchez-Moreno C, Jiménez-Escrig A, Saura-Calixto F. Study of low-density lipoprotein oxidizability indexes to measure the antioxidant activity of dietary polyphenols. *Nutrition Research [Internet]*. 2000;20(7):941–53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531700001858>
62. de Ferrars RM, Czank C, Zhang Q, Botting NP, Kroon PA, Cassidy A, et al. The pharmacokinetics of anthocyanins and their metabolites in humans. *Br J Pharmacol*. 2014;171(13):3268–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602005>
63. Nardini M, Natella F, Scaccini C, Ghiselli A. Phenolic acids from beer are absorbed and extensively metabolized in humans. *J Nutr Biochem*. 2006;17(1):14–22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286305000999>
64. Azzini E, Bugianesi R, Romano F, Di Venere D, Miccadei S, Durazzo A, et al. Absorption and metabolism of bioactive molecules after oral consumption of cooked edible heads of *Cynara scolymus* L. (cultivar Violetto di Provenza) in human subjects: a pilot study. *Br J Nutr*. 2007;97(5):963–9. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/17408528>
65. Parisi OI, Puoci F, Restuccia D, Farina G, Iemma F, Picci N. Polyphenols and Their Formulations: Different Strategies to Overcome the Drawbacks Associated with Their Poor Stability and Bioavailability. En: Watson RR, Preedy VR, Zibadi SBTP in HH and D, editores. San Diego: Academic Press; 2014. p. 29–45. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123984562000049>
66. Scarpati ML. Oriente G (1958) Isolamento e costituzione dell'acido rosmarinico (dal *rosmarinus* off.). *Ric Sci*. 1958; 28:2329–33.
67. Fecka I, Turek S. Determination of Water-Soluble Polyphenolic Compounds in Commercial Herbal Teas from Lamiaceae: Peppermint, Melissa, and Sage. *J Agric Food Chem*. 2007;55(26):10908–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jf072284d>
68. Nadeem M, Imran M, Aslam Gondal T, Imran A, Shahbaz M, Muhammad Amir R, et al. Therapeutic Potential of Rosmarinic Acid: A Comprehensive Review. Vol. 9, *Applied Sciences*. 2019.
69. Pereira P, Tysca D, Oliveira P, da Silva Brum LF, Picada JN, Ardenghi P. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid. *Pharmacol Res*. 2005;52(3):199–203. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661805000708>
70. Howes MJR. Phytochemicals as Anti-inflammatory Nutraceuticals and Phytopharmaceuticals. En: Chatterjee S, Jungraithmayr W, Bagchi DBTI and I in H and D, editores. Academic Press; 2018. p. 363–88. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128054178000287>

71. Connelly AE, Tucker AJ, Tulk H, Catapang M, Chapman L, Sheikh N, et al. High-Rosmarinic Acid Spearmint Tea in the Management of Knee Osteoarthritis Symptoms. *J Med Food*. 2014;17(12):1361–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0189>
72. Lee J, Jung E, Koh J, Kim YS, Park D. Effect of rosmarinic acid on atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2008;35(12):768–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00565.x>
73. Han J, Wang D, Ye L, Li P, Hao W, Chen X, et al. Rosmarinic Acid Protects against Inflammation and Cardiomyocyte Apoptosis during Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology*. 2017. p. 456. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00456>
74. Karthik D, Viswanathan P, Anuradha CV. Administration of Rosmarinic Acid Reduces Cardiopathology and Blood Pressure Through Inhibition of p22phox NADPH Oxidase in Fructose-Fed Hypertensive Rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58(5). Disponible en: https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/2011/11000/Administration_of_Rosmarinic_Acid_Reduces.10.aspx
75. Huang S sheng, Zheng R liang. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro. *Cancer Lett*. 2006;239(2):271–80. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383505008153>
76. Takeda H, Tsuji M, Miyamoto J, Matsumiya T. Rosmarinic acid and caffeic acid reduce the defensive freezing behavior of mice exposed to conditioned fear stress. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2002;164(2):233–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1253-5>
77. Takeda H, Tsuji M, Inazu M, Egashira T, Matsumiya T. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice. *Eur J Pharmacol*. 2002;449(3):261–7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001429990202037X>
78. Bloch MJ. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(10):753–4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933171116304892>
79. Santana Gómez A, Castañeda Limones R. Descontrol del paciente hipertenso e incumplimiento del tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2001; 39:523–9.
80. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza-Tobías A, Medina-García C, Barquera Dr. S. Hypertension: Prevalence, early diagnosis, control and trends in Mexican adults. *Salud Publica Mex*. 2013;55(SUPPL.2):144–50.
81. Secretaría de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *Ensanut*. 2018; 1:47.
82. Velázquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Attie F, Tapia Conyer R. Arterial hypertension in Mexico: results of the National Health Survey 2000. *Arch Cardiol Mex*. 2002;72(1):71–84.
83. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52.
84. Nishida M, Kitajima N, Saiki S, Nakaya M, Kurose H. Regulation of Angiotensin II receptor signaling by cysteine modification of NF-κB. *Nitric Oxide*. 2011;25(2):112–7.

85. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. Vol. 2014, *International Journal of Inflammation*. Hindawi Publishing Corporation; 2014.



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Mor., 23 de noviembre de 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana

Encargada de Despacho de la Dirección de la
Facultad de Medicina

Presente:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **“Evaluación farmacológica del efecto antihipertensivo de *Ocimum basilicum* secundario a la administración aguda de angiotensina II”**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Jennifer Eunice Pineda Gutiérrez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Jesús Enrique Jiménez Ferrer

Calle Leñeros esquina Iztaccíhuatl s/n Col. Volcanes. Cuernavaca Morelos,
C.P. 62350 Tel.: (777)3 29 70 48 andrade@uaem.mx



UAEM

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



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 del 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 DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JESUS ENRIQUE JIMENEZ FERRER | Fecha:2023-11-27 11:21:50 | Firmante

U+u5RaBB8fzyXOJSn5VZQST9k9b4ly2yvwz+JYMzhHTVwt9Wo+8lrMSPQzJ85JBVO1uaTIOUWhU1V9b8b54ThJJuQGPjaXo7fcgYeZ9Mx/yHE97HkgDf//8S2KzPRIfq1yoi5y7Is1mYBxATZNH4pEBaCeLSFV/hhV+qyXCm+tb9Kj2aFVc1GzGm/zTMuW3m2zO3soHxAJqStVgYmVSnPwD543LX+mGMSfda1kVw7ulPdImKvoLbLUAU7g7a6NZ6WYF5MN1+IqUKFr0Y7p1r2nmpBML0pqNXqgb+5JDUK9kVkmWTSyJMJOOkb/OLAYUwY2JNc967AXcoriqlm5A==

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



8mji9Wuid

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/zavJcd8w9yIi7m000BU5oYluAe6OLCGI>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Mor., 23 de noviembre de 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana

Encargada de Despacho de la Dirección de la
Facultad de Medicina

Presente:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **“Evaluación farmacológica del efecto antihipertensivo de *Ocimum basilicum* secundario a la administración aguda de angiotensina II”**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Jennifer Eunice Pineda Gutiérrez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Gabriela Castañeda Corral

Calle Leñeros esquina Iztaccihuatl s/n Col. Volcanes. Cuernavaca Morelos,
C.P. 62350 Tel.: (777)3 29 70 48 andrade@uaem.mx



**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



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 del 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 DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GABRIELA CASTAÑEDA CORRAL | Fecha:2023-11-27 12:51:53 | Firmante
diUqf8e77C9S2zggFZNg/qQ3cvZ+7+A6/crNozcK2aG5EvlcEOWbPNUkqfeL9nQv+OYGY8ZMAZOO4RzQ/IFhShyt2W3tBoD2c1X5mEYCy6sNywaxrR56W9pl31byaotX4C2YbqAgPzns1B0zDqYYldmTOG81XmHhwEbktvd4gq70o+FOG5LawjPsK6wvb81vPfe1SA6anwr0fp3qXUjWvhGkYlxiSE066Dqkjbkk6/eQX8lp/aD6bdhgvH7fz5tyU2Tmo2YV0IEL4HAjkPOYO4Mhtx8aOGovyRxG7Vq05MJ.OgSks6e56RwPzCCWpwEquzeW/EzLb4cSks6zR8FA==

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



7CjmPYwfQ

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Ha47USRXUWrsv2Sli6HYWsrYnLHL7vJg>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Mor., 23 de noviembre de 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana

Encargada de Despacho de la Dirección de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **“Evaluación farmacológica del efecto antihipertensivo de *Ocimum basilicum* secundario a la administración aguda de angiotensina II”**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Jennifer Eunice Pineda Gutiérrez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

Dra. Gabriela Rosas Salgado

Calle Leñeros esquina Iztaccíhuatl s/n Col. Volcanes. Cuernavaca Morelos,
C.P. 62350 Tel.: (777)3 29 70 48 andrade@uaem.mx



**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

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 del 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 DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GABRIELA ROSAS SALGADO | Fecha:2023-11-27 11:36:49 | Firmante
a6lpuzs/zwKzkhAlsmj4l9kCRdLYKmszllt5U/tvZrG7Pnwaa9a6w5Xj6T+bOR80s7T9qDNN7HvQqW/43/yigOTS/VyvgJrr91C3H/Uo8BW7PoesVndS7rPsrJjGmGN7sFKWW+9YVZ
oobNEzSUxFkgBIPeEwSNVYcc44J3nHZKCKe++JLDn5Puv8MKXho2cwg5Ci0UCoZhy9CttuwtMGUL2PJywnP4dDhHqblw7rrJcPRtVvTGpUJoTY8VPCgpYDnUruINzriz1nF0e
lhNrhDdb+dxpl34NtkCB3W6qcD46zbDP3v5mO4bsYcc/XmEyStKpCzAOgwa/3ituYFg==

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



[IL8QKøBfs](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/yJeLgWBg7SnqV89IITCAtPxyNFBYAh>



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Mor., 23 de noviembre de 2023.

Dra. Graciela Jiménez Santana

Encargada de Despacho de la Dirección de la
Facultad de Medicina

Presente:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **“Evaluación farmacológica del efecto antihipertensivo de *Ocimum basilicum* secundario a la administración aguda de angiotensina II”**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Jennifer Eunice Pineda Gutiérrez. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Gerardo Joel Barrita Cruz

Calle Leñeros esquina Iztaccíhuatl s/n Col. Volcanes. Cuernavaca Morelos,
C.P. 62350 Tel.: (777)3 29 70 48 andrade@uaem.mx



**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



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 del 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 DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GERARDO JOEL BARRITA CRUZ | Fecha:2023-11-23 17:19:18 | Firmante

ZXzSsijSitz3jArApFRCaACCEov96qJarQgCBvyrqrCN37TIHVEoyHKV2woPwcpLiBgtNj+Z6Zgszj5XszE4ucMYm/xSpX6h5rI8ZGmw7YGaLvbpV7LHsJ0s6q4IN+ZleVnh9g31nd
e0lTaXUZ9ukR8Pz4W4QqIUj0AlsaXoOUYDKavbSyPaMlm5PHEGA4z/Uoi+jbTEF2WIFA0ORIYEgSLCG1U2yYt+1UgprJshJfKdpy8Errr1FijEUyVPOIX0TJZgmOnFYBXeiVEJ7o
KP7jqKByDxygUgt3grFVZbxMRLvX2hSsr0Us1S2XtgS5k4/ScRRR3C0bEolBa==

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



[0786uyNs2](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/g7yTXolJLXFzphCvEm0XX8c6hYxyPbbX>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023