



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS

**“ESTUDIO QSAR Y EFECTO VASOACTIVO VÍA NO-GMP_c DEL
EXTRACTO HEXÁNICO DE *Malvaviscus arboreus*”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS EN QUÍMICA APLICADA

PRESENTA:

Q.F.B. ESTEPHANIA LÓPEZ OLIVA

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. OSWALDO IGNACIO HERNÁNDEZ ABREU

CUNDUACAN, TABASCO, AGOSTO, 2024

Declaración de Autoría y Originalidad

En la Ciudad de Cunduacán, el día 01 del mes Julio del año 2024, el que suscribe Estephania López Oliva alumna(o) del Programa de Maestría en Ciencias en Química Aplicada con número de matrícula 222A27011, adscrito a la División Académica de Ciencias Básicas, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autor(a) (es) de la Tesis presentada para la obtención del grado, titulada: “ESTUDIO QSAR Y EFECTO VASOACTIVO VÍA NO-GMPc DEL EXTRACTO HEXÁNICO DE *Malvaviscus arboreus*”, dirigida por el Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu.

DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Villahermosa, Tabasco a 01 de Julio 2024.



Q.F.B. Estephania López Oliva



UJAT
UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



División
Académica
de Ciencias
Básicas



DIRECCIÓN

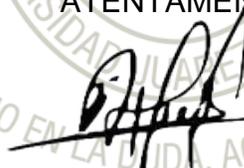
25 de junio de 2024

Q.F.B. ESTEPHANIA LÓPEZ OLIVA
PASANTE DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
EN QUÍMICA APLICADA
PRESENTE

Por medio del presente y de la manera más atenta, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **“ESTUDIO QSAR Y EFECTO VASOACTIVO VÍA NO-GMPc DEL EXTRACTO HEXÁNICO DE *Malvaviscus arboreus*”**, en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL y obtener el grado de Maestro en Ciencias en Química Aplicada.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL
DIRECTORA



DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo

DIR'DRA.HPV/JP'DRA.EAM/jkal

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6702,6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx

Carta de Cesión de Derechos

Villahermosa, Tabasco a 01 de Julio de 2024.

Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTOR(A) y/o AUTORES(RAS) en la producción, creación y/o realización de la obra denominada: “ESTUDIO QSAR Y EFECTO VASOACTIVO VÍA NO-GMPc DEL EXTRACTO HEXÁNICO DE *Malvaviscus arboreus*”.

Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un período de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

COLABORADORES

EGRESADA



Q.F.B. Estephania López Oliva

DIRECTOR



Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu

TESTIGOS



Q.F.B. Tamara de los Ángeles Juárez Velázquez



Ing. Arabelly Anai Jiménez Rodríguez

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

“Todas y todos los científicos soñamos con hacer un aporte para ayudar al mundo”

-Tu Youyou

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
Mexico.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca de maestría No.826160 concedida durante la realización de este proyecto de tesis.

A la División Académica de Ciencias Básicas por facilitarme sus instalaciones y equipos de laboratorio.

Al Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu por su enseñanza en la metodología de órgano aislado en anillos de aorta de rata.

A todos los miembros del comité tutorial. Al Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes, al Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, al Dr. José Arnold González Garrido, que con sus observaciones y correcciones influyeron de manera positiva en la realización del proyecto.

Al comité revisor Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes, al Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, al Dr. José Arnold González Garrido, a la Dra. Patricia Mendoza Lorenzo, al Dr. Abraham Gómez Rivera que con sus revisiones me inspiraron a mejorar y seguir trabajando.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

DEDICATORIAS

DEDICATORIAS

A Dios, no tengo como agradecerte todo lo que me has dado.

Al padre terrenal que Dios me dio, Luis Roberto López Almeida, gracias papa porque tú eres mi mayor inspiración. A mi sacrosanta madre Marilú Oliva González, gracias mama por tu apoyo incondicional.

A mi hija Luna Xiadany, solo quiero ser el mayor ejemplo que puedas tener y que me llegues a admirar tanto como yo admiro a tu abuelo.

A mi marido Luis Antonio Morales Hernández, mi compañero durante toda esta carrera, aun nos quedan nuevos caminos por recorrer.

A mi preciosa abuela Nelly Delta Almeida Zapata por todas tus oraciones y por todo tu amor.

A mi asesor, el Dr. Oswaldo gracias por tanta paciencia y por existir.

A mi entrañable amigo Darwin, amigo gracias por tu apoyo, por ofrcerme tu amistad desinteresada y sincera.

A mis hermanas en Cristo y académicas Arabelly y Tamara, gracias por tanto cariño, por las risas y su ayuda.

A mis amigos Luz y Romario por tantos momentos increíbles.

A mis tíos, Dember, Jaime, Nora, Aldrin y mis primos Pedro, Aldrin y Lalo.

| CONTENIDO | PÁGINA | |
|-----------|---|-----|
| I | ÍNDICE | i |
| II. | LISTA DE ABREVIATURAS | iv |
| III. | LISTA DE TABLAS | vi |
| IV | LISTA DE FIGURAS | vii |
| 1. | RESUMEN | 1 |
| 2. | ABSTRACT | 2 |
| 3. | INTRODUCCIÓN | 3 |
| 4. | MARCO TEÓRICO | 4 |
| 4.1. | El endotelio | 4 |
| 4.1.1. | Factores vasodilatadores | 4 |
| 4.1.2. | Factores vasoconstrictores | 6 |
| 4.2. | Presión Arterial | 6 |
| 4.2-1. | Gasto cardiaco | 7 |
| 4.2.2. | Resistencia vascular periférica | 8 |
| 4.2.3. | Volumen intravascular | 8 |
| 4.2.4 | Hipertensión arterial | 8 |
| 4.2.4.1 | Epidemiología | 9 |
| 4.2.4.2. | Tratamiento no farmacológico para la hipertensión arterial | 9 |
| 4.2.4.3. | Tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial | 10 |
| 4.3. | Análisis QSAR | 12 |
| 4.3.1 | Descriptores moleculares | 13 |
| 4.4. | Antecedentes de Malvaceae | 14 |
| 4.4.1. | Antecedentes de la familia Malvaceae en la medicina tradicional | 14 |
| 4.5. | <i>Malvaviscus arboreus</i> en la medicina tradicional | 15 |
| 4.5.1. | Antecedentes farmacológicos de <i>Malvaviscus arboreus</i> | 16 |
| 4.5.2. | Estudios experimentales sobre el efecto vasorrelajante del EHMa | 18 |
| 4.5.3. | Antecedentes fitoquímicos de <i>Malvaviscus arboreus</i> | 19 |
| 4.5.4. | Perfiles metabólicos del EHMa por LC/QTOF-MS | 23 |
| 5. | JUSTIFICACIÓN | 26 |

| | | |
|---------|---|----|
| 6. | PREGUNTA DE INVESTIGACION | 27 |
| 7. | HIPÓTESIS | 28 |
| 8. | OBJETIVO GENERAL | 29 |
| 9. | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 30 |
| 10. | METODOLOGÍA | 31 |
| 10.1 | Recolección e identificación de la especie vegetal <i>Ma</i> | 31 |
| 10.2 | Obtención del EH <i>Ma</i> | 31 |
| 10.3 | Mecanismo de acción | 32 |
| 10.3.1. | Reactivos químicos | 32 |
| 10.3.2. | Animales | 33 |
| 10.3.3. | Estudios funcionales | 33 |
| 10.3.4 | Determinación del mecanismo de acción | 34 |
| 10.3.5. | Análisis estadístico | 35 |
| 10.4. | Análisis relación cuantitativa estructura actividad | 36 |
| 10.4.1. | Obtención de descriptores moleculares | 36 |
| 10.4.2. | Selección de descriptores | 36 |
| 10.4.3. | Datos de la actividad vasodilatadora | 37 |
| 10.4.4. | Modelamiento | 37 |
| 10.4.5. | Validación | 37 |
| 11. | RESULTADOS | 39 |
| 11.1. | Recolección e identificación de la especie vegetal | 39 |
| 11.2. | Rendimiento del EH <i>Ma</i> | 39 |
| 11.3. | Evaluación farmacológica y construcción de CCR de los EH <i>Ma</i> en presencia de L-NAME, indometacina, atropina, TEA o azul de metileno | 40 |
| 11.4. | Resultados obtenidos en el modelado QSAR de los metabolitos secundarios del EH <i>Ma</i> | 46 |
| 12. | DISCUSIÓN | 49 |
| 12.1. | Mecanismo de acción | 49 |
| 12.2. | Discusión sobre los descriptores moleculares | 53 |
| 13. | CONCLUSIONES | 55 |

| | | |
|-----|---------------------|----|
| 14. | PERSPECTIVAS | 56 |
| 15. | REFERENCIAS CITADAS | 57 |
| 16. | ANEXOS | 65 |

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

II. LISTA DE ABREVIATURAS.

| | |
|---|-------------------|
| 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo | DPPH |
| Aceptores de enlaces de hidrógeno | HBA |
| Ácido araquidónico | AA |
| Ácido docosahexaenoico | DHA |
| Ácido eicosapentaenoico | EPA |
| Adenosín monofosfato cíclico | cAMP |
| Alanina transaminasa | ALT |
| Análisis de varianza de una vía | ANOVA |
| Aspartato transaminasa | AST |
| Bilirrubina total | BT |
| Bitartrato de noradrenalina | NA |
| Ciclooxigenasa-1 | COX-1 |
| Ciclooxigenasa-2 | COX-2 |
| Cloruro de carbamilcolina | Carbacol |
| Cloruro de tetraetilamonio | TEA |
| Comisión Institucional de Ética en Investigación | CIEL |
| Coefficiente de correlación | R |
| Coefficiente de correlación de validación cruzada | Q _{loo2} |
| Coefficiente de reparo al cuadrado | Log _{p2} |
| Coefficiente de reparto | LogP |
| Concentración inhibitoria media | IC50 |
| Cromatograma de pico base | BPC |
| Curvas de concentración-respuesta | CC-R |
| Dietary Approaches to Stop Hypertension | DASH |
| Donantes de enlaces de hidrógeno | HBD |
| Efecto máximo | E _{max} |
| Endotelina-1 | ET-1 |
| Enzima conversiva de la angiotensina | ECA |
| Éster metílico de N-nitro-L-arginina | L-NAME |
| Extracto hexánico de <i>Ma</i> | EH <i>Ma</i> |

| | |
|---|------------------|
| Factor de hiperpolarización dependiente del endotelio | EDHF |
| Flavin mononucleótido | FMN |
| Fosfatasa alcalina | ALP |
| Gasto cardíaco | GC |
| Guanosina monofosfato cíclico | GMPc |
| Hipertensión arterial | HTA |
| Índice de masa corporal | IMC |
| Instituto Nacional de Estadística y Geografía | INEGI |
| Malondialdehído | MDA |
| Malvaviscus arboreus | <i>Ma</i> |
| Nicotinamida-adeninucleótido-fosfato | NADPH |
| Numero de grupo -COOH | nAcid |
| Óxido nítrico | ON |
| Óxido nítrico sintetasa endotelial | ONSe |
| Pentilentetrazol | PTZ |
| Picrotoxina | PIC |
| Probabilidad de "estar activo" | Pa |
| Quantitative Structure-Activity Relationships | QSAR |
| Refractividad molar | AMR |
| Simplified Molecular Input Line Entry Specification | SMILES |
| Suma de las polarizabilidades atómicas | Apol |
| Técnica de validación cruzada de dejar uno fuera | LOO-CV |
| Tetracloruro de carbono | CCl4 |
| Tetrahidrobiopterina | BH4 |
| Violaciones a las reglas de Lipinski | LipinskiFailures |

V. LISTA DE TABLAS.

PÁGINA

1. Clasificación de la presión arterial medida en consulta y definición de los grados de HTA. Tomado de Williams *et al.*, 2019. 9
2. Fármacos antihipertensivos y su farmacodinamia. Tomado de Bragulat & Antonio, 2001; Brunton *et al.*, 2019. 11
3. Metabolitos encontrados en las flores de *Ma*. Tomado de Gazwi *et al.*,2022. 19
4. Metabolitos de partes aérea de *Ma*. Tomado de Abdelhafez *et al.*,2018; Campos-Vidal *et al.*,2021; Arroyave-Murillo *et al.*,2018; Gazwi *et al.*,2022. 20
5. Metabolitos presentes en el EHMa. Tomado de Rodríguez-Morales *et al.*,2021. 23
6. Efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de L-NAME, indometacina, atropina, TEA o azul de metileno. 45
7. Parámetros obtenidos de la validación interna y externa del modelo QSAR. 41
8. Resultados de la predicción del modelo QSAR del grupo de entrenamiento y grupo de prueba. 48

III. LISTA DE FIGURA

PÁGINA

1. *Malvaviscus arboreus*. 15
2. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 mM), carbacol (◆), EHMa con presencia de endotelio (●), EHMa con ausencia de endotelio (○) y nitrendipina (◇). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p < 0.05$ vs. control). 19
3. Esquema general de la metodología de obtención de extracto. 30
4. Esquema general de la metodología de mecanismo de acción. 31
5. Sistema de adquisición y análisis de datos BIOPAC MP 160. 33
6. Esquema general de la metodología QSAR realizada en esta investigación. 35
7. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de indometacina (10 μ M) (▲), EHMa (■) y control 0.01 % (●). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. indometacina + EHMa). 40
8. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de TEA (5 mM) (▲), EHMa (■) y control 0.01 % (●). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. TEA + EHMa) 41
9. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de atropina (1 μ M) (▲), EHMa (■) y 42

- control 0.01 % (●). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. atropina + EHMa).
10. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de L-NAME (10 μ M) (▲), EHMa (■) y control 0.01 % (●). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. L-LAME + EHMa). 43
11. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de azul de metileno (10 mM) (▲), EHMa (■) y control 0.01 % (●). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. azul de metileno + EHMa). 44
12. Curva de regresión lineal múltiple de la actividad predicha versus base de datos (PASSonline) del modelo QSAR desarrollado. 46
13. Emmotin A. a) Impedimento estérico y b) Tipo de Interacciones: Puente de hidrogeno, alquilo y π -alquilo, π - π apilado, Van der Waals. 52

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

1. RESUMEN

1. RESUMEN

La presente investigación se enfoca en la especie vegetal *Malvaviscus arboreus* (*Ma*), que ha demostrado tener propiedades biológicas como hepatoprotectora, gastroprotectora, anticonvulsivante, antimicrobiana, anticancerígena y antioxidante. Sin embargo, se resalta su actividad vasorrelajante, que se encuentra en el extracto hexánico de *Ma* (EH*Ma*) solo dependiendo de la presencia de endotelio. Sobre la actividad vasorrelajante, se realizaron estudios para determinar el mecanismo de acción. Este proceso se llevó a cabo utilizando un modelo *ex vivo* en órganos aislados en anillos de aorta en ratas. Los resultados mostraron que de las vías de señalización presentes en el endotelio en la que participa el EH*Ma* es la vía de óxido nítrico (NO) y el segundo mensajero guanosina monofosfato cíclico (GMPc).

La investigación fue complementada con un estudio *in silico* por lo que se utilizó el *Quantitative Structure-Activity Relationships* (QSAR), esto se logró mediante una regresión lineal múltiple que incluye la participación de 4 descriptores moleculares: CrippenLogP (coeficiente de reparto según la clasificación de Crippen), CrippenMR (refractividad molar según la clasificación de Crippen), apol (Suma de las polarizabilidades atómicas) LipinskiFailures (violaciones a las reglas de Lipinski)). Como resultado, se obtuvo un modelo QSAR que demostró que los ácidos grasos del EH*Ma* tienen un papel importante en la actividad biológica.

El estudio encontró que el EH*Ma* actúa como vasorrelajante principalmente a través de la vía NO/GMPc. Sin embargo, otras vías del endotelio están relacionadas con la actividad biológica en un grado menor. Además, se considera que el modelo QSAR propuesto tiene una buena capacidad predictiva.

Palabras clave: descriptores moleculares, QSAR, *Malvaviscus arboreus*, metabolitos secundarios, vasorrelajante.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

2. ABSTRACT

2. ABSTRACT

Current research focuses on the plant species *Malvaviscus arboreus* (*Ma*), which has been shown to have biological properties such as hepatoprotective, gastroprotective, anticonvulsant, antimicrobial, anticancer, and antioxidant. However, particular emphasis is placed on its vasorelaxant activity, which is found in the hexanic extract of *Ma* (*HEMa*) only depending on the presence of endothelium. Regarding vasorelaxant activity, studies were conducted to determine the mechanism of action. This process was carried out using an *ex vivo* model in organs isolated from aortic rings in rats. The results showed that of the signaling pathways present in the endothelium, the one that predominates is the one involving nitric oxide (NO) and the second messenger cyclic guanosine monophosphate (cGMP).

The research was complemented with an *in silico* study for which the Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) was used, this was achieved through a multiple linear regression that includes the participation of 4 molecular descriptors: CrippenLogP (partition coefficient according to the classification of Crippen), CrippenMR (molar refractivity according to Crippen's classification), apol (Sum of atomic polarizabilities) LipinskiFailures (violations of Lipinski's rules)). As a result, a QSAR model was obtained that demonstrated that *HEMa* fatty acids play an important role in biological activity.

The study found that *EHMa* acts as a vasorelaxant mainly through the NO/cGMP pathway. However, other endothelial pathways are related to biological activity to a lesser extent. Furthermore, the proposed QSAR model is considered to have good predictive ability.

Keywords: molecular descriptors, QSAR, *Malvaviscus arboreus*, secondary metabolites, vasorelaxant.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

3. INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

Desde tiempos milenarios las especies vegetales han sido ampliamente utilizadas por las civilizaciones. Nuestros antepasados lograron distinguir las plantas comestibles y aquellas que tienen potencial para uso medicinal, estos conocimientos se han conservado a lo largo del tiempo. La medicina tradicional mexicana que es empleada por gran parte de la población se basa en utilizar especies vegetales (Jiménez-Cabrera *et al.*, 2015).

En México las especies vegetales se han convertido en un elemento importante de la medicina tradicional, debido a esto muchas especies vegetales son consideradas parte del patrimonio cultural mexicano desde la época colonial y prehispánica. Sin embargo, se han realizado pocos estudios científicos sistemáticos para conocer y caracterizar completamente la composición química y las múltiples actividades farmacológicas de las especies vegetales mexicanas (Luna-Vázquez *et al.*, 2018).

Una de las especies comúnmente utilizadas en la medicina tradicional del estado de Tabasco es *Ma*, conocida comúnmente como tulipancillo, falsa amapola o quesillo. Esta especie vegetal es usada para tratar malestares estomacales, cólicos, tos y malestares de garganta leves (Acosta-de la Luz *et al.*, 2013; Rodríguez-Morales *et al.*, 2021).

En estudios previos en el grupo de investigación se comprobó la que *Ma* posee actividad vasorrelajante que está presente en el extracto hexánico tiene mayor efectividad y potencia que el extracto de metanol y diclorometano. Por lo que en la presente investigación se determinó el mecanismo de acción vasorrelajante en el modelo *ex vivo* en órgano aislado en anillos de aorta de rata, así como realizó un análisis *in silico* (QSAR), de los metabolitos secundarios del EH*Ma* con potencial a convertirse en futuros fármacos (Rodríguez-Morales *et al.*, 2021).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
Mexico.

4. MARCO TEÓRICO

4. MARCO TEÓRICO

4.1. El Endotelio

El sistema circulatorio, que incluye arterias, venas y capilares, está formado por una sola capa de células endoteliales. El endotelio, un órgano metabólicamente activo y altamente selectivo, juega un papel importante en la homeostasis vascular. La homeostasis vascular implica mantener un balance altamente regulado entre un estado vasoconstrictor, frecuentemente conocido como prooxidante y protrombótico, y un estado vasodilatador, frecuentemente relacionado con características antioxidante, antiinflamatorias y antitrombóticas (Carvajal-Carvajal, 2017).

El endotelio cumple una serie de funciones, incluido el control de la fluidez sanguínea y la coagulación mediante la regulación de la actividad plaquetaria, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico. Este sistema funciona como una barrera selectiva que regula el movimiento de fluidos, iones y otras macromoléculas entre la circulación sanguínea y los tejidos adyacentes mediante la regulación de los complejos de unión entre las células endoteliales controla el tono vascular mediante la producción de NO, prostanoïdes y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, todos ellos factores vasodilatadores, y mediante la producción de endotelina-1, angiotensina II y tromboxano A2, controla el estado vasoconstrictor (Carvajal-Carvajal, 2017).

4.1.1. Factores vasodilatadores

Óxido nítrico: El NO es la sustancia vasoactiva más importante producida por el endotelio, y por estar en estado gaseoso, puede acceder fácilmente a todas las células y tejidos. La síntesis comienza con la L-arginina, un aminoácido que da lugar a la citrulina y el NO a través de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). La presencia de oxígeno y cofactores como NADPH (nicotinamida-adeninaducleótido-fosfato), BH4 (tetrahidrobiopterina) y FMN (flavin mononucleótido) son necesarios para esta reacción. El stress abrasivo, las catecolaminas, la vasopresina, la bradiquinina, la histamina, la serotonina y la trombina son factores que estimulan la liberación de NO (Fernández *et al.*, 2009).

Prostanoides: Son metabolitos de la ciclooxigenasa, que produce a partir del ácido araquidónico (AA). Los prostanoides no se sintetiza en forma constitutiva por el endotelio, no controlan el tono basal. Tienen un efecto sinérgico con el NO y se liberan en sitios de alteración vascular en respuesta al shear stress o la hipoxia. A diferencia del NO, actúan como vasodilatadores a través de receptores particulares en la membrana de los músculos lisos del vaso. La disminución de Ca^{2+} intracelular es facilitada por su acción, que aumenta el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y regula la vasoconstricción (Carvajal-Carvajal, 2017).

Factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF): Se incluyó un grupo de sustancias producidas por el endotelio que provocan la vasorrelajación. Los ácidos epoxieicosatrienoicos, que son metabolitos del ácido araquidónico (AA) producido por la enzima P450 epoxigenasa, realizan esta función. Estos ácidos actúan sobre las células del músculo liso abriendo los canales de potasio (K^+) dependientes de Ca^{2+} y hiperpolarizando la membrana. A medida que el diámetro de las arterias disminuye, la importancia de este factor de relajación aumenta (Duboscq, 2017).

Receptores muscarínicos: Las funciones fundamentales de los receptores muscarínicos son controladas por las interacciones con los miembros de la familia de proteínas G y los cambios causados por estas proteínas en las funciones de las diversas moléculas efectoras ligadas a la membrana. Los subtipos M1, M3 y M5 activan la proteína G Gq/11, que es responsable de estimular la actividad de la fosfolipasa C. El resultado inmediato es la formación de polifosfatos de inositol a través de la hidrólisis de polifosfatos de fosfatidilinositol, que son componentes de la membrana plasmática. Algunos isómeros de fosfato de inositol (principalmente inositol-1,4,5-trifosfato) liberan Ca^{2+} en el interior de las células a partir de sus sitios de almacenamiento en el retículo endoplásmico. Como resultado, estos receptores controlan los procesos dependientes del Ca^{2+} . En el endotelio se encuentra el receptor muscarínico M3 (Ishii & Kurachi, 2006).

4.1.2 Factores vasoconstrictores

La endotelina-1 (ET-1): Es el vasoconstrictor humano más fuerte que se ha descubierto hasta ahora; es incluso diez veces más fuerte que la angiotensina II. Debido a que la mayoría de la ET-1 se libera contra la pared del vaso, los niveles plasmáticos no reflejarían su concentración local. El flujo sanguíneo es el regulador más poderoso de la producción y liberación de ET-1. Debido a que aumenta la producción y liberación de NO y disminuye la síntesis y liberación de ET-1 por parte de la CE, un aumento en el flujo sanguíneo provoca vasodilatación (Duboscq *et al.*, 2017).

Angiotensina II: La cascada hormonal del sistema renina-angiotensina-aldosterona comienza con la síntesis de renina en el aparato yuxtaglomerular. Está presente en muchos tejidos y órganos. La enzima conversiva de la angiotensina (ECA) transforma el decapeptido inactivo angiotensina I en angiotensina II, un péptido biológicamente activo. La mayoría de las acciones de la angiotensina II, incluida la vasoconstricción y la reabsorción de sodio en el túbulo renal, se realizan a través del receptor de la angiotensina II tipo 1. Por otro lado, se cree que el receptor de la angiotensina II tipo 2 tiene efectos contrarios, como vasodilatadores y antiproliferativos (Soler *et al.*, 2008).

Tromboxano A2: Se produce a partir del AA y otros ácidos grasos poliinsaturados y se conoce como eicosanoides o prostanooides. El tromboxano A2 es liberado desde la plaqueta y ayuda a aumentar el tamaño del trombo por dos mecanismos: su efecto vasoconstrictor y el reclutamiento de nuevas plaquetas (Itami-Sordo *et al.*, 2013).

4.2. Presión arterial

También se llama presión sanguínea arterial y tensión arterial, es la fuerza que ejerce contra la pared arterial la sangre que circula por las arterias. La presión arterial incluye dos parámetros: la presión sistólica, que se mide durante el latido del corazón (momento de presión máxima), y la presión diastólica, que se mide durante el descanso entre dos latidos (momento de presión mínima) (García *et al.*, 2011).

El gasto cardiaco, la resistencia vascular periférica y el volumen intravascular son algunos de los factores que regula la presión arterial.

4.2.1. Gasto cardiaco

El gasto cardiaco (GC) es la cantidad de sangre que se retira del corazón en un minuto. En reposo los valores normales para un adulto sano son de 4 a 6,5 L/min (2.5 L/min por m² de superficie del cuerpo). No obstante, debido a que el gasto cardiaco es el principal factor que regula el transporte de oxígeno al cuerpo, debe adaptarse en cada momento a las necesidades del organismo, por lo que un valor dentro del rango de la "normalidad" no puede ser utilizado como único indicador de una función cardíaca óptima. En este caso, el volumen sistólico se basa en (García *et al.*, 2011):

Precarga: Es determinada por la longitud de la fibra cardíaca previa de su contracción. En este caso la ley de Frank-Starling explica que existe una relación inmediata entre el posterior acortamiento de la fibra miocárdica en sístole y el grado de elongación de la fibra en diástole. Podríamos establecerlo en la clínica como la dimensión ventricular en telediástole. Si la relación entre volumen y presión ventricular es constante, la presión ventricular izquierda puede utilizarse como medida de precarga. (García *et al.*, 2011).

Poscarga: Cuando el corazón se vacía, anticipa la resistencia. La presión que debe vencer el ventrículo para contraerse es igual a la tracción de la pared ventricular en sístole en un corazón sin patología. La relación entre la poscarga y GC es opuesta. (García *et al.*, 2011).

Contractibilidad cardíaca: Es la capacidad intrínseca del miocardio para bombear la sangre en condiciones de precarga y poscarga. Está relacionado con la velocidad de acortamiento del corazón, que también depende de la cantidad de Ca²⁺ en los miocitos y de proteínas como la proteincinasa en el músculo. Los factores nerviosos y hormonales pueden afectar la tensión miocárdica (García *et al.*, 2011).

4.2.2. Resistencia vascular periférica

La producción de renina, una enzima proteolítica producida en las células yuxtaglomerulares, actúa sobre el angiotensinógeno y libera el decapeptido angiotensina I, que luego se convierte en angiotensina II por una enzima de conversión. La angiotensina II es el medicamento vasoconstrictor más fuerte que se ha descubierto hasta ahora. Las catecolaminas, la concentración de sodio y posiblemente la concentración de calcio y magnesio en la pared vascular, sensibilizándola a los estímulos vasoconstrictores, son otros factores que influyen en la resistencia vascular (García *et al.*, 2011).

4.2.3. Volumen intravascular

Depende fundamentalmente del sodio, principal catión del extracelular, y de la influencia que tiene sobre su regulación la aldosterona, que estimula la reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal, aumentando el sodio plasmático y produciendo la hormona antidiurética, que aumenta la reabsorción de agua. La angiotensina II, las concentraciones altas de potasio sérico, la concentración del volumen vascular y la hormona andrenocorticotrófica son factores que aumentan la producción de aldosterona (García *et al.*, 2011).

Cuando el gasto cardíaco, la resistencia vascular periférica y el volumen intravascular se ven afectados pueden desencadenar enfermedades como la hipertensión arterial (HTA).

4.2.4. Hipertensión arterial

La HTA es un estado en el que los vasos sanguíneos experimentan una presión constante. La HTA se clasifica en dos categorías: la primaria (esencial) es causada por múltiples factores, como factores ambientales, genéticos, alimenticios y estilos de vida, y afecta a más del 90% de las personas. Por otro lado, la HTA secundaria es causada por otra afección médica en un porcentaje muy bajo de la población, igual existe otro tipo de clasificación la cual se basa en grados, en la tabla 1 podemos observar otro tipo de clasificación (Núñez-Marquez & Escobar-Romero, 2019).

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial medida en consulta y definición de los grados de HTA. Tomado de Williams *et al.*, 2019.

| Categoría | Sistólica (mmHg) | | Diastólica (mmHg) |
|-----------------------|------------------|-----|-------------------|
| Óptima | < 120 | Y | < 80 |
| Normal | 120 – 129 | y/o | 80 – 84 |
| Normal-alta | 130 – 139 | y/o | 85 – 89 |
| HTA de grado 1 | 140 – 159 | y/o | 90 – 99 |
| HTA de grado 2 | 160 – 179 | y/o | 100 – 109 |
| HTA de grado 3 | ≥ 180 | y/o | ≥ 110 |
| HTA sistólica aislada | ≥ 140 | y | < 90 |

4.2.4.1. Epidemiología

La proporción de pacientes con HTA varía según la región del mundo. África es un ejemplo. El diagnóstico y el tratamiento son escasos, y el acceso a los servicios de salud es muy bajo, casi nulo. Está aumentando en Asia, alcanzando altas proporciones de casos del 15-35%. En Canadá, que ha aumentado en los últimos años, la prevalencia de hipertensos que supera el 10%. Hay personas que no tienen presión arterial alta, pero están predispuestas por factores riesgosos de tipo metabólicos y son más propensas a el desarrollo de enfermedades como diabetes tipo 2 e hipertensión arterial (Román-Vargas *et al.*, 2016).

En México, se calcula que más de 30 millones de personas padecen hipertensión arterial, lo que significa que una de cada cuatro personas sufre de esta enfermedad y el 46% no sabe que existe. Según datos Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) de 2022, 43.9% de adultos sufren la enfermedad e ignoraban su diagnóstico, lo que resulta en cerca de 50 mil fallecimientos al año (Campos-Nonato *et al.*, 2020; Campos-Nonato *et al.*, 2023).

Existen varias formas de tratar la HTA como el tratamiento no farmacológico y farmacológico los cuales se describen a continuación:

4.2.4.2. Tratamiento no farmacológico para hipertensión arterial

Varios grupos coinciden en que las modificaciones del estilo de vida son beneficiosas para el tratamiento de la HTA. Sin embargo, en la vida diaria, a menudo es insignificante. La prevención y el manejo de la hipertensión arterial incluyen la educación sobre la detección temprana y la promoción de hábitos saludables. Los tratamientos no farmacológicos son: (Sosa-Rosado, 2010).

Reducción de peso corporal: Un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 25 y 30 respectivamente, es indicativo de sobrepeso y obesidad esto favorece la HTA. El síndrome metabólico está estrechamente relacionado con la hipertensión arterial (Ramón-Soto, 2018).

Realizar actividad física: Incluso en aquellos que tienen antecedentes familiares de HTA, el ejercicio regular puede prevenir el desarrollo de esta enfermedad. En personas que ya tienen presión arterial alta, el ejercicio ayuda a controlarla. Incluso en personas que hacen poco ejercicio, el ejercicio reduce la mortalidad cardiovascular y otras enfermedades. Por lo tanto, es fundamental que todas las personas participen en actividades físicas regulares para prevenir la aparición de la HTA y para mejorar el control de la presión arterial en aquellos que ya la padecen. (Ramón-Soto, 2018).

Dieta saludable: La dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) propone reducir el consumo de grasas, carne, alimentos con exceso de sodio, dulces y refrescos con azúcar. En cambio, se recomienda consumir productos lácteos con bajo contenido de grasas, granos integrales, carne de aves, pescado y frutos secos. La Asociación Americana del Corazón recomienda ampliamente este plan de dieta. La dieta mediterránea, que es similar a la dieta DASH, se caracteriza por incluir una cantidad abundante de vegetales, granos, aceite de oliva, queso, pescado y pollo y una cantidad reducida de carnes rojas. Esta dieta ha reducido la HTA y la mortalidad cardiovascular (Sosa-Rosado, 2010).

4.2.4.3. Tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial

En la actualidad, hay una gran cantidad de medicamentos antihipertensivos disponibles, que se pueden dividir en varias clases y cada una tiene un mecanismo de acción diferente. La Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión consideran los bloqueadores adrenérgicos, los bloqueadores adrenérgicos, los diuréticos, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los antagonistas del calcio y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina como tratamientos de primera línea. En la tabla 2 se presenta la farmacodinamia y fármacos representativos (Bragulat & Antonio, 2001; Brunton *et al.*, 2019).

Tabla 2. Fármacos antihipertensivos y su farmacodinamia. Tomado de Bragulat & Antonio, 2001; Brunton *et al.*, 2019.

| Grupo | Farmacodinamia | Fármacos |
|--|---|--|
| Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) | Bloqueo de la formación de angiotensina II la cual proviene de la angiotensina I. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina reducen la secreción de aldosterona producida por angiotensina II y evitan la eliminación de bradiquinina, lo que aumenta su síntesis. | Benazepril Captopril Cilazapril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Quinapril Ramipril |
| Antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) | Su acción selectiva (competitiva o no) bloquea al receptor tipo I de la angiotensina II. | Candesartán Eprosartán Irbesartán Lorsartán Olmesartán Valsartán |
| Bloqueadores β -adrenérgicos | El mecanismo de acción de estos fármacos es antagonismo de los receptores adrenérgicos β altera la regulación de la circulación a mediante una secuencia de mecanismos, que integran una disminución en la contractilidad miocárdica y también en la frecuencia cardiaca. | Acebutolol Atenolol Bisoprolol Celiprolol Carteolol Labetalol |
| Bloqueadores α -adrenérgicos | Bloqueo en los receptores α 1-adrenérgicos postsinápticos. | Doxozosina |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Diuréticos | Aumenta la velocidad del flujo de la orina y la excreción de sodio, ayudando a los riñones a eliminarlo del cuerpo porque los vasos sanguíneos no contienen tanto líquido, lo que reduce la presión arterial y mejora la hemodinámica y la función del corazón al reducir la precarga y la disminución de la poscarga. | Clortalidona Hidroclorotiazida Espironolactona Indapamida Indapamida |
| Antagonista de calcio | Bloqueo de los canales de calcio que dependen del potencial de membrana, lo que impide que el calcio ingrese al espacio intracelular. La reducción de la contracción, la resistencia vascular y la presión arterial están influenciadas por la inhibición de la concentración de calcio citosólico libre en las células del músculo liso. | Verapamilo Diltiazem Nifedipino; |
| Vasodilatadores | Relajan directamente el músculo liso arteriolar con poco efecto sobre el músculo liso venoso. Los mecanismos moleculares que median esta acción no son claros, pueden resultar en una disminución en las concentraciones de Ca ²⁺ intracelulares. | Nitropusiato Hidralazina |

Se pueden realizar análisis sobre metabolitos secundarios y evaluar su potencial como precursores de fármacos con actividad vasorrelajante utilizando técnicas computacionales como el modelado QSAR.

4.3. Análisis QSAR

Es una metodología de análisis que busca relacionar matemáticamente las características fisicoquímicas de una serie de compuestos y su actividad biológica cuantificada permitiéndonos explicar la actividad de esos compuestos e incluso predecir la actividad de compuestos que aún no se han sintetizado o probados (Zavala-Franco *et al.*, 2013)

En este tipo de técnicas la actividad biológica se interpreta como una función de los diferentes aspectos de la estructura química de la molécula, lo que Hansh expreso matemáticamente en la siguiente fórmula: (Hansch *et al.*, 2002).

$$y_i = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_kx_k \quad (1)$$

donde y_i es la respuesta biológica que depende de las funciones $a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_kx_k$, que pueden ser cualquier propiedad de la molécula, estas propiedades en su mayoría son descriptores moleculares (Hansch *et al.*, 2002).

La metodología QSAR se basa en la suposición de que las características físicas, químicas y biológicas de una molécula están determinadas por su estructura. Esto demuestra que, basándose en la estructura de compuestos similares, los modelos QSAR pueden predecir la actividad biológica de sustancias nuevas (Todeschini *et al.*, 2009).

4.3.1 Descriptores moleculares

Son parámetros cuantitativos que se pueden obtener de forma experimental o calculada y describen numéricamente cada una de las moléculas. Estos pueden variar según la complejidad de la información requerida para el cálculo o la experimentación (Goode-Romero *et al.*, 2019; Lozano-Aponte *et al.*, 2012; Goode-Romero *et al.*, 2019; Wishart, 2007).

Pueden clasificarse de acuerdo con las dimensiones de su complejidad:

0D: Descriptores constitucionales, que describen la conformación molecular sin depender de la fórmula o la estructura y carecen de características complejas como el peso molecular o el número de átomos (Lozano-Aponte *et al.*, 2012).

1D: Consideran los fragmentos de las moléculas como subconjuntos de átomos y son unidimensionales (Goode-Romero *et al.*, 2019).

2D: Se basan únicamente en la topología de la molécula o la estructura bidimensional, que se deriva matemáticamente del grafo estructural de la molécula. Los índices topoestructurales (que solo codifican la información sobre la adyacencia y la distancia), los índices topoquímicos (que también incluyen las propiedades

químicas de los átomos involucrados) y los índices basados en la teoría de la información son diferentes. En general, estos índices contienen información sobre la forma molecular, el grado de ramificación, el tamaño molecular y la flexibilidad estructural (Lozano-Aponte *et al.*, 2012).

3D: describen propiedades estereoquímicas de la molécula utilizando la conformación tridimensional y su configuración espacial (Lozano-Aponte *et al.*, 2012).

4.4. Antecedentes de Malvaceae

La familia Malvaceae comprende especies que viven en muchas áreas tropicales, subtropicales y templadas del mundo. Esta familia incluye variedades de árboles herbáceos, subarbustos e incluso árboles de grandes dimensiones. Malvaceae tiene más de 115 géneros y más de 2000 especies reconocidas, de las cuales 413 son originarias de México. En la industria alimentaria y en la medicina tradicional, las flores o semillas de algunas plantas malvales son de gran aprecio. Las siguientes son solo algunas de sus características taxonómicas: Porta: herbáceo o leñoso, con frecuencia con pelos estrellados. Las hojas son alternas, simples, divididas, estipuladas, y ocasionalmente dentadas y palmadas. Las flores son solitarias o en cimas, perfectas, aunque a veces imperfectas, actinomorfas, hipóginas, períginas y ocasionalmente grandes. Los frutos pueden ser cápsula o esquizocarpo, bayas raras, dehiscentes o indehiscentes. Las semillas pueden presentar arilo, a veces inmersas en la paina, sin endosperma, embrión recto o curvo (Cabral, 2010; Robles-Valdivia *et al.*, 2022).

4.4.1. Antecedentes de la familia Malvaceae en la medicina tradicional

En la medicina tradicional, algunas de las especies de Malvaceae, como *Sida rhombifolia*, se preparan en decocción, gargarismo, mate o cataplasmas para ser expectorante, purgante, combatir la caspa y ayudar al crecimiento del cabello, así como para calmar el dolor de las picaduras de avispas y abejas. También se ha comprobado que contiene metabolitos como saponinas, taninos, esteroides y alcaloide (Cabral, 2010).

De igual manera de la especie vegetal *Sphaeralcea bonariensis* se utiliza el decoctado de las hojas y flores es expectorante y, en gargarismos, es usado como tratamiento antiinflamatorio para boca y garganta. Contiene metabolitos como alcaloides, flavonoides y mucílagos abundantes (Cabral, 2010).

El cocimiento de la corteza de *Luehea divaricata* se usa para tratar el hígado y los problemas digestivos debido a sus propiedades antidiarreicas, se le atribuyen funciones tónicas y febrífugas. También se usa como astringente en el exterior. La infusión de las hojas tiene un efecto calmante. Los mucílagos en los tallos foliosos y los polifenoles en la corteza se han descrito como metabolitos (Cabral, 2010).

4.5. *Malvaviscus arboreus* en la medicina tradicional

La especie *Ma* también conocida como falsa amapola, hibisco, quesillo, tulipancillo, farolito, manzanita y pasiflora en México y Cuba, tiene su origen en las regiones tropicales de México, Centroamérica y el resto de las Américas. Se encuentra a 1865 metros sobre el nivel del mar y crece en climas semitemplados y cálidos en conjunto con bosques tropicales subcaducifolios, subperennifolios y perennifolio Es un arbusto que mide 2 metros de altura y 18 metros de ancho. Tiene un tronco delgado y ramas exuberantes con hojas anchas en la base bordeadas por dientes suaves. Los estambres de flores rojas se extienden más allá de la corola y no están completamente abiertos, sino que se adhieren al pistilo. Cuando se planta, es tolerante a la sequía y crece bien a plena sombra o pleno sol. En diferentes países, las flores se usan en cocimiento para tratar enfermedades gastrointestinales y respiratorias. En Cuba y Nicaragua, es muy común utilizar las flores de esta planta como remedio para el cansancio (Acosta-de la Luz *et al.*,2013).



Figura 1. *Malvaviscus arboreus*

4.5.1. Antecedentes farmacológicos de *Malvaviscus arboreus*

De las actividades biológicas que se han confirmado científicamente son las siguientes:

Hepatoprotector

Se descubrió que *Ma* tiene un potencial hepatoprotector frente a la hepatotoxicidad causada por tetracloruro de carbono (CCl_4). Las ratas recibieron el extracto completo de las partes aéreas y sus fracciones derivadas (éter de petróleo, diclorometano, acetato de etilo y acuoso) por vía oral durante seis días consecutivos. Al día siguiente, se inyectó CCl_4 (1,5 ml/kg). Los hallazgos demostraron que las fracciones de acetato de etilo y diclorometano disminuyeron significativamente la lesión hepática en ratas, como lo demuestran los niveles reducidos de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina total (TB) y malondialdehído (MDA). Además, mejoraron las capacidades antioxidantes generales de sus hígados, con la fracción de acetato de etilo teniendo el mayor impacto. Además, las propiedades protectoras de ambas fracciones eran similares a las de la silimarina (100 mg/kg) y también se corroboraron por evaluaciones histopatológicas (Abdelhafez *et al.*, 2018).

Gastroprotector

Se examinó el efecto gastroprotector de un extracto acuoso mediante una prueba experimental que provocó úlcera gástrica inducida por etanol en ratas macho. Tween 20 se utilizó como control negativo, y la famotidina (10 mg/kg) y la L-arginina (300 mg/kg) se utilizaron como controles positivos. Se utilizó una mezcla inmiscible de agua y acetato de etilo para distribuir el extracto acuoso, lo que resultó en fracciones acuosas y orgánicas. El efecto gastroprotector del extracto acuoso se demostró a 250, 500 y 750 mg/kg, con niveles elevados de 97,8%, 79,5% y 91,1%, respectivamente. Se evaluó la fracción orgánica a 125, 250 y 500 mg/kg y demostró una protección del 91,2%, 96,0% y 99,4%, respectivamente. Estos resultados demostraron que la fracción de acetato de etilo mejoraba la gastroprotección al compararlos con la famotidina a 10 mg/kg (83% de gastroprotección) (Campos-Vidal *et al.*, 2021).

Anticonvulsivante

El efecto anticonvulsivante del liofilizado acuoso de la decocción de flores, hojas, tallos y raíces de *Ma* se evaluó y comparó en diferentes dosis sobre un modelo de crisis epilépticas agudas inducidas por pentilentetrazol (PTZ) (70 mg/kg), inyectado una hora después de la administración oral de los diferentes extractos. Se utilizó el extracto hidroetanólico de las hojas de estas partes de la planta para comparar su efecto anticonvulsivo contra PTZ a dosis de 122,5, 245 y 490 mg/kg, así como su toxicidad aguda en comparación con el liofilizado acuoso de las hojas. El efecto anticonvulsivo del liofilizado acuoso de hojas de *Ma* también se evaluó en modelos de ataques epilépticos agudos causados por picrotoxina (PIC) (7,5 mg/kg), estricnina (STR) (2,5 mg/kg) y pilocarpina (350 mg/kg). A 28 días, también se evaluó la toxicidad subaguda. Los resultados indicaron que las hojas de *Ma* tenían el mejor efecto anticonvulsivo, mientras que el extracto liofilizado acuoso fue el mejor. Este último redujo significativamente las convulsiones provocadas por PTZ (71,43%) ($p < 0,01$), PIC (57,14%) ($p < 0,05$) y STR (42%) y no afectó las convulsiones provocadas por pilocarpina. No demostró ningún signo de toxicidad aguda o subaguda (Adassi *et al.*, 2023).

Antimicrobiana

El extracto etanólico de flor roja de *Ma* demostró propiedades antifúngicas y antibacterianas. La técnica del ensayo de difusión en pozos de agar se utilizó para encontrar la mayor actividad antibacteriana contra *Vibrio damsela*; un ensayo de eliminación del tiempo mostró una disminución en la cantidad de *V. damsela* viable. En el caso de la actividad antifúngica, la mayor actividad se observó contra *Aspergillus terreus* para esto se utilizó un ensayo en microplaca de tetrazolio para determinar las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) de los organismos (Gazwi *et al.*,2022).

Anticancerígena

Con una IC₅₀ (concentración inhibitoria media) de 67,182 g/L, el extracto etanólico de flor roja de *Ma* impidió la proliferación de la línea celular HepG2. El extracto fomentó principalmente la apoptosis en células HepG2 al acumular células hipodiploides en la fase sub-G0/G1, aumentar la actividad de la caspasa 3/7 y causar una muerte celular autofágica significativa en células con deficiencia de apoptosis. Finalmente, el aumento de la muerte de células cancerosas demostró que extracto etanólico de flor roja de *Ma* tenía un gran potencial anticancerígeno contra las células HepG2 (Gazwi *et al.*,2022).

Antioxidante

El extracto acuoso en dos fases asistido por ultrasonidos de las flores de *Ma* se evaluó minuciosamente mediante ensayos de actividad antioxidante, que incluyeron el poder antioxidante reductor férrico y la eliminación de radicales 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), hidroxilo y superóxidos. Los valores de IC₅₀ indicaron que la actividad antioxidante del extracto acuoso supera incluso la de la vitamina C (Yuan *et al.*,2022).

4.5.2. Estudios experimentales sobre el efecto vasorrelajante del EHMa

Un estudio realizado en la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco en la División Académica de Ciencias Básicas en el año 2018 consistió en primero identificar la especie en el municipio de Teapa, Tabasco con coordenadas 17°30'48" N 92°55'18"

O. La identificación taxonómica fue realizada en la División Académica de Ciencias Biológicas por la M. en C. María de los Ángeles Guadarrama Olivera (Rodríguez-Morales *et al.*, 2021).

Una vez que se identificó la especie, se obtuvieron extractos de planta. EHMa en comparación con el extracto de metanol y diclorometano, demostró tener el mayor efecto vasorrelajante en los anillos de aorta de la rata en el modelo *ex vivo* de órgano aislado. Teniendo un E_{max} (efecto máximo) de $60.91 \pm 2.03\%$ y una CI_{50} de $50.56 \pm 17.4 \mu\text{g/mL}$ (resultados en la gráfica 1). Se descubrió que el EHMa tiene un efecto vasorrelajante en los anillos de aorta, tanto dependiente de la concentración como de endotelio, por lo que se puede considerar como un candidato potencial para estudios fitoquímicos y farmacológicos para la obtención de moléculas bioactivas útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial (Rodríguez-Molares *et al.*, 2021).

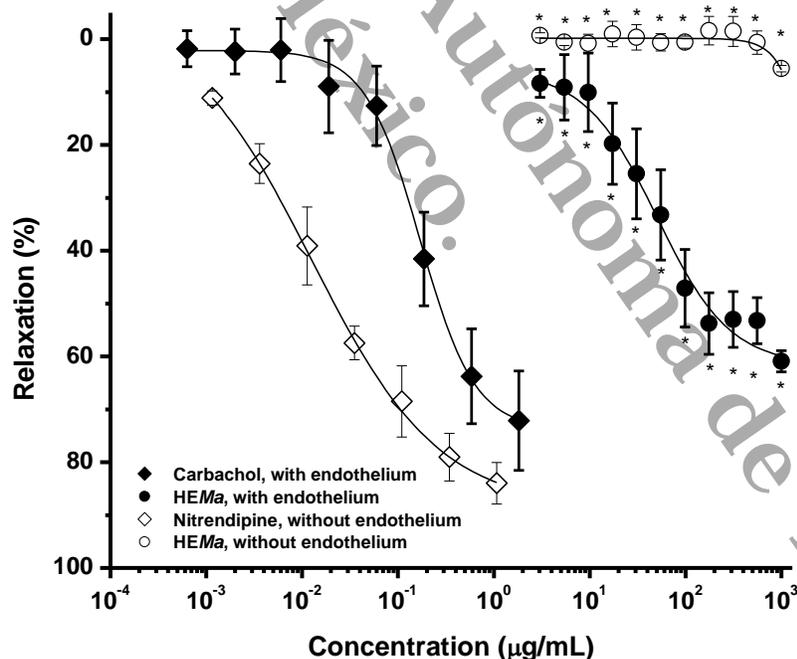


Figura 2. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorrelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 mM), carbachol (◆), EHMa con presencia de endotelio (●), EHMa con ausencia de endotelio (○) y nitrendipina (◇). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p < 0.05$ vs. control). Tomado de: Rodríguez *et al.*, 2021.

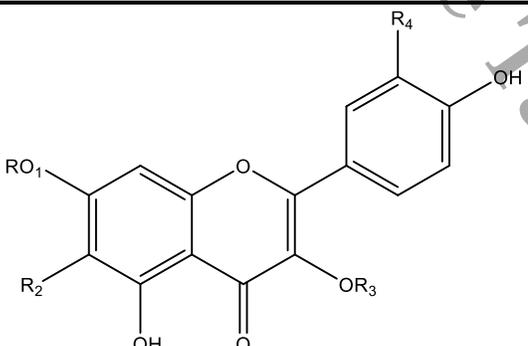
4.5.3. Antecedentes fitoquímicos de *Malvaviscus arboreus*

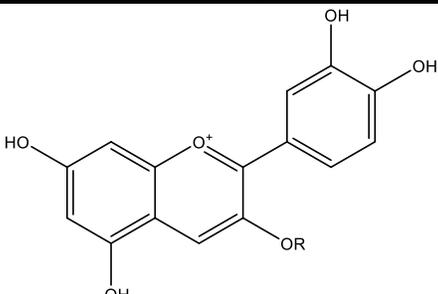
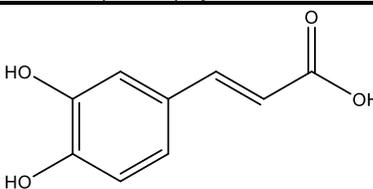
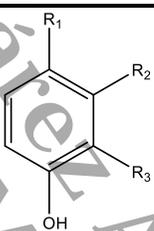
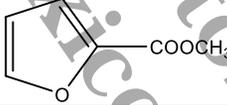
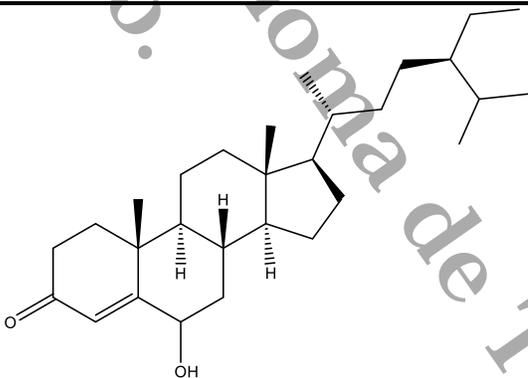
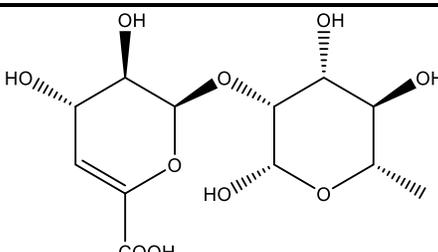
Hasta ahora, la investigación fitoquímica de *Ma* ha permitido caracterizar químicamente las flores y sus partes aéreas. En el caso de las flores, la tabla muestra algunos metabolitos del perfil fitoquímico de su extracto etanólico. Se han analizado extractos de etanol, acetato de etilo y fracciones de metanol de las partes aéreas en las que se encontraron los metabolitos que se muestran en la tabla 3 y tabla 4 (Abdelhafez *et al.*,2018; Arroyave-Murillo *et al.*,2018; Campos-Vidal *et al.*,2021; Gazwi *et al.*,2022).

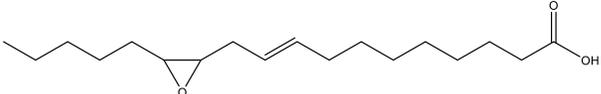
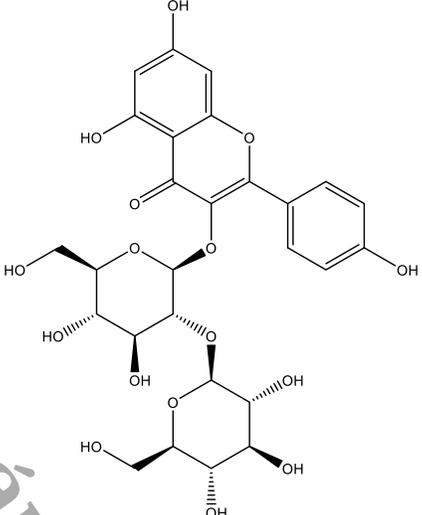
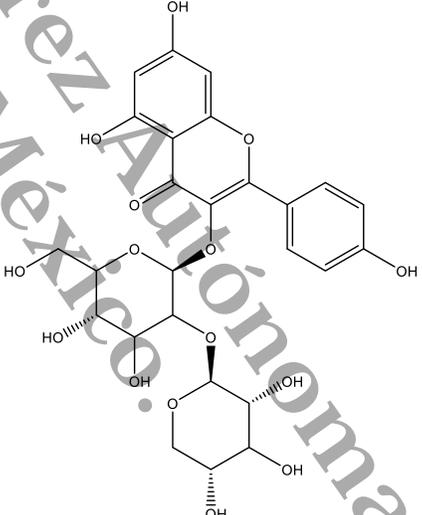
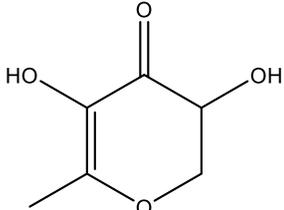
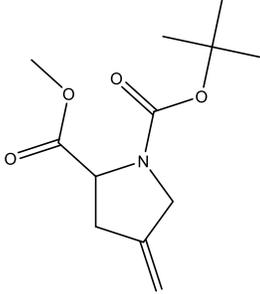
Tabla 3. Metabolitos encontrados en las flores de *Ma*. Tomado de Gazwi *et al.*,2022.

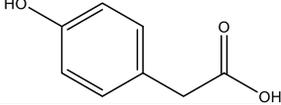
| Nombre | Formula química |
|---|--|
| 2,3 dihidro-3,5-dihidroxi-6-metil-4H-Pyran-4-ona | C ₆ H ₈ O ₄ |
| Éster etílico del ácido octadecanoico | C ₂₀ H ₄₀ O |
| 3,5-heptadienal, 2-etiliden-6-metil- | C ₁₀ H ₁₄ O |
| 4-(3,3-dimetil-1-butinil)-4-hidroxi-2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-ona | C ₁₅ H ₂₂ O ₂ |
| Éster metílico del ácido 10,13-octadecadienoico | C ₁₉ H ₃₀ O ₂ |
| 1-(3-metoxi-5-metilfenil)-n-metilpropan-2-amina | C ₁₂ H ₁₉ NO |
| Ácido cis-13-eicosenoico | C ₂₀ H ₃₈ O ₂ |
| Éster metílico del ácido hexadecanoico | C ₁₇ H ₃₄ O ₂ |
| Ácido hexadecanoico | C ₁₆ H ₃₂ O ₂ |
| Éster etílico del ácido hexadecanoico | C ₁₈ H ₃₆ O ₂ |
| Éster metílico de ácido 9,12-octadecadienoico | C ₁₉ H ₃₄ O ₂ |
| Éster metílico de ácido 11-octadecenoico | C ₁₉ H ₃₆ O ₂ |
| Éster metílico de ácido 16-octadecenoico | C ₁₉ H ₃₈ O ₂ |
| Oleato de etilo | C ₁₈ H ₃₄ O ₂ |
| Ácido oleico | C ₂₀ H ₃₈ O ₂ |
| Éster etílico de ácido linoleico | C ₂₀ H ₃₆ O ₂ |

Tabla 4. Metabolitos de partes aérea de *Ma*. Tomado de Abdelhafez *et al.*,2018; Arroyave-Murillo *et al.*,2018; Campos-Vidal *et al.*,2021; Gazwi *et al.*,2022.

| Nombre | Formula | Estructura |
|--|---|--|
| Rutina (1) | C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆ |  <p>1 R₁=R₂=H, R₃=Glc(6''-1''')Rha,R₄=OH 2 R₁=R₂=R₄= H, R₃=Glc</p> |
| Astragalina (2) | C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁ | |
| 4',5,6,7-tetrahidroxiflavona 6-O-β-arabinopiranosido 7-O-α-ramnopiranosido (3) | C ₂₈ H ₂₈ O ₁₄ | |

| | | 3 R ₁ =Rha, R ₂ =O-Ara (p), R ₃ =OH, R ₄ =H |
|---------------------------------|---|--|
| Cianidina 3-sambubiosido (4) | C ₂₆ H ₂₉ O ₁₅ |  <p>4 R=Glc(2''-1''')Xyl</p> |
| Ácido cafeico | C ₉ H ₈ O ₄ |  |
| Ácido protocatequico (6) | C ₇ H ₆ O ₄ |  <p>6 R₁=COOH, R₂=H, R₃=OH 7 R₁=COOH, R₂=OH, R₃=H 8 R₁=CH₂COOH, R₂=R₃=H</p> |
| Ácido β-resorcílico (7) | C ₇ H ₆ O ₄ | |
| Ácido 4-hidroxifenilacético (8) | C ₈ H ₈ O ₃ | |
| 2-Furancarboxílico | C ₆ H ₆ O ₃ |  |
| 6-hidroxistigmast-4-en-3-ona | C ₂₉ H ₄₈ O ₂ |  |
| Ácido lepidiómico | C ₁₂ H ₁₈ O ₁₀ |  |

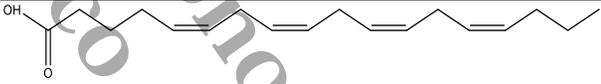
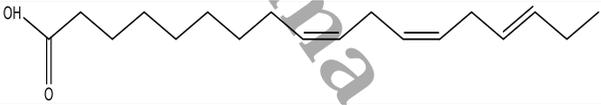
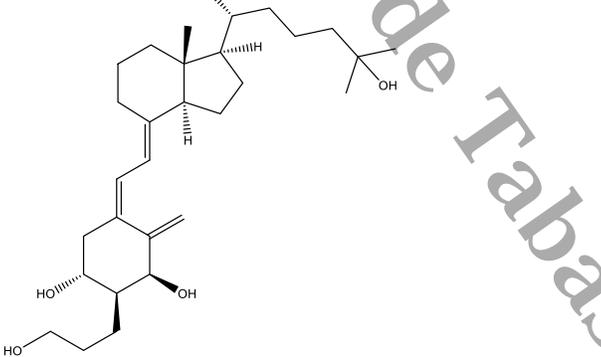
| | | |
|--|----------------------|---|
| Ácido vernólico | $C_{18}H_{32}O_3$ |  |
| Kaempferol 3-OD- soforosido | $C_{27}H_{30}O_{16}$ |  |
| Kaempferol 3-OD- sambubiosido. | $C_{26}H_{28}O_{15}$ |  |
| 2,3 dihidro-3,5- dihidroxi-6-metil- 4H-Pyran-4-ona | $C_6H_8O_4$ |  |
| DL-prolina-5-oxo- metil éster | $C_{11}H_{17}NO_5$ |  |

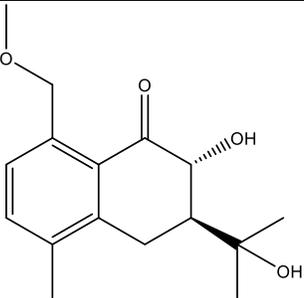
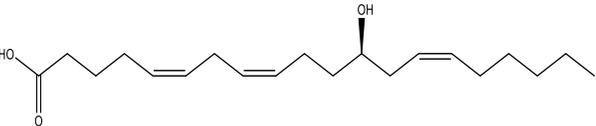
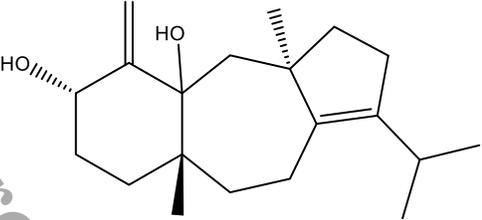
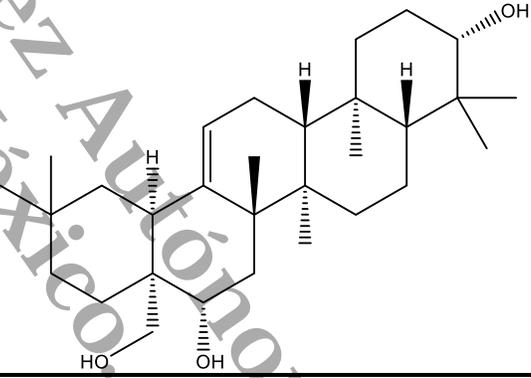
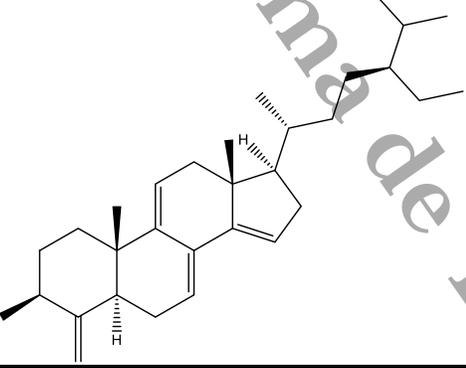
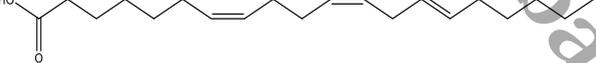
| | | |
|------------------------------|--|---|
| Ácido hidroxifenilacético | 4- C ₈ H ₈ O ₃ |  |
|------------------------------|--|---|

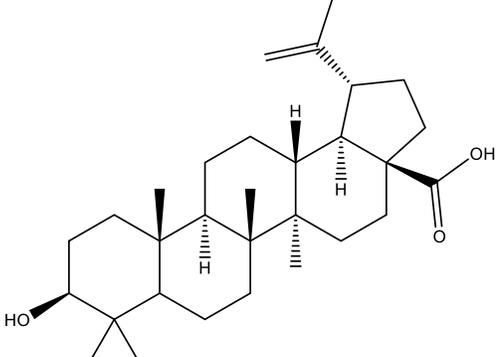
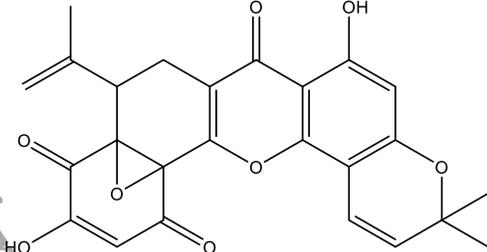
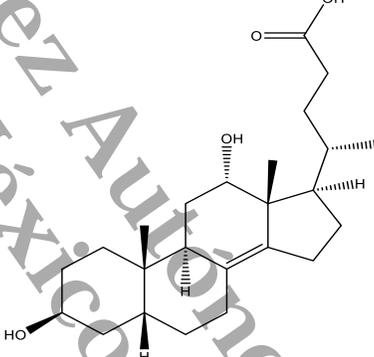
4.5.4. Perfiles metabólicos del EHMa por LC/QTOF-MS

Ya que el EHMa fue el extracto orgánico más activo, se analizó por LC/QTOF-MS para caracterizar la composición química. Las condiciones de la cromatografía líquida se optimizaron mediante un método de elución en gradiente durante 30 min utilizando una fase móvil A (agua con ácido fórmico al 0,1 %) y una fase móvil B (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %). En estas condiciones, se obtuvo un cromatograma de pico base (BPC) en modo positivo del contenido total del EHMa. Dicho cromatograma fue analizado y comparado en la base de datos MELTIN para obtener la identidad de los metabolitos contenidos en el extracto orgánico. La mayoría de los compuestos se identificaron según su fórmula química, tiempos de retención, tipo de ion, fragmentos MS/MS y puntuación. Los metabolitos encontrados se muestran en la tabla 5 (Rodríguez-Morales *et al.*,2021).

Tabla 5. Metabolitos presentes en el EHMa. Tomado de Rodríguez-Morales *et al.*,2021.

| Nombre | Formula | Estructura |
|--|--|--|
| Ácido 5Z,8Z,11Z,14Z-octadecatetraenoico (1) | C ₁₈ H ₂₈ O ₂ |  |
| Ácido 9Z,12Z,15E-octadecatrienoico (2) | C ₁₈ H ₃₀ O ₂ |  |
| 1α,25-dihidroxo-2α-(3-hidroxipropil) vitamina D3 (3) | C ₃₀ H ₅₀ O ₄ |  |

| | | |
|--------------------------------------|-------------------|--|
| Emmotina A (4) | $C_{16}H_{22}O_4$ |  |
| (12R)-HETrE (5) | $C_{20}H_{34}O_3$ |  |
| (-)-isoamijiol (6) | $C_{20}H_{32}O_2$ |  |
| Longispino genina (7) | $C_{30}H_{50}O_3$ |  |
| Teonellasterol (8) | $C_{30}H_{46}O$ |  |
| Ácido 7Z,11Z,14E-eicosatrienoico (9) | $C_{20}H_{34}O_2$ |  |

| | | |
|---|-------------------|---|
| Ácido betulínico (10) | $C_{30}H_{48}O_3$ |  |
| Artonina P (11) | $C_{25}H_{20}O_8$ |  |
| Ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-5 β -chol-8(14)-en-24-oico | $C_{24}H_{38}O_4$ |  |

Este estudio proporcionó evidencia científica sobre el efecto vasorrelajante del EHM a , y los metabolitos encontrados representan moléculas interesantes para futuros estudios, uno de los cuales es determinar el mecanismo de acción y aplicar análisis QSAR (Rodríguez-Morales *et al.*, 2021).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

5. JUSTIFICACIÓN

5. Justificación

A pesar de que existen diversas formas de tratar la hipertensión arterial ya sea de forma no farmacológica como lo es el cambio de hábitos, la reducción de la ingesta de sal, realizar ejercicio al menos cinco veces a la semana por periodos mínimos y la forma farmacológica con la gran variedad de fármacos como los agentes simpaticolíticos (bloqueadores β adrenérgicos y bloqueadores α adrenérgicos) diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del calcio y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, HTA sigue siendo un problema de salud con altos porcentajes de incidencias en nuestro país provocando millones de fallecimientos cada año (Brunton *et al.*, 2019; Campos-Nonato *et al.*, 2020).

La población mexicana recurre también a múltiples formas de mitigar esta enfermedad y una de ellas es la recurrencia a plantas medicinales las cuales de forma empírica han demostrado tener la capacidad de tratar este tipo de afección, es por eso que múltiples expertos se han dado a la tarea de estudiar los extractos de diversas especies vegetales para comprobar sus efectos farmacológicos o tóxicos según el caso (García *et al.*, 2011).

Por lo que la especie vegetal *Ma* se ha estudiado con la finalidad de obtener a partir de ella moléculas bioactivas que generen efecto farmacológico vasorrelajante. Según los estudios realizados por un grupo de investigadores de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la División Académica de Ciencias Básicas el *EHMa* tiene mayor efecto vasorrelajante en comparación con otros extractos de la misma especie vegetal, en el modelo *ex vivo* en órgano aislado de anillos de aorta de rata. No obstante, el mecanismo de acción de este extracto es desconocido, por lo que es crucial continuar con los estudios sobre *Ma* para analizar sus metabolitos secundarios mediante análisis QSAR, ya que podrían ser precursores de medicamentos con propiedades vasorrelajantes (Rodríguez-Morales *et al.*, 2021).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En qué vía de señalización dependiente de endotelio está involucrado el mecanismo de acción del EHM α y que metabolitos secundarios podrían ser los responsables de la actividad vasoactiva?

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

7. HIPÓTESIS

7. HIPÓTESIS

El EHMa, presentará propiedades vasorrelajantes en el modelo *ex vivo* de órgano aislado en anillos en aorta de rata, probablemente relacionadas con factores como los prostanoïdes producidos por la ciclooxigenasa-1 (COX-1), EDHF, el receptor colinérgico muscarínico tipo 3 o la eNOS, además estas propiedades se relacionarán con los metabolitos secundarios identificados en el extracto.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

8. OBJETIVO GENERAL

8. OBJETIVO GENERAL

Determinar el mecanismo de acción del efecto vasorrelajante del EHMa *en el modelo ex vivo* en órgano aislado de anillos de aorta en rata y realizar mediante un análisis QSAR con los metabolitos secundarios para determinar qué metabolitos son responsables de la actividad.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 9.1. Estandarizar el modelo *ex vivo* de órgano aislado de anillos de aorta de rata.
- 9.2. Evaluar el efecto vasorrelajante de L-EHMa en presencia de (10 μ M) indometacina.
- 9.3. Evaluar el efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de (10 μ M) L-NAME (éster metílico de *N*-nitro-L-arginina).
- 9.4. Evaluar el efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de (10 μ M) azul de metileno.
- 9.5. Evaluar el efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de (5 mM) TEA.
- 9.6. Evaluar el efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de (1 μ M) atropina.
- 9.7. Construir curvas de concentración-respuesta (CC-R) del efecto vasorrelajante en ausencia y presencia de indometacina, L-NAME, azul de metileno, TEA o atropina.
- 9.8. Realizar un análisis QSAR utilizando regresión lineal múltiple realizar validación interna y externa.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

10. METODOLOGÍA

10. METODOLOGÍA

10.1. Recolección e identificación de la especie vegetal

Se recolectó la especie *Ma* en el municipio de Teapa, Tabasco con coordenadas 17°30'48" N 92°55'18" O. La identificación se realizó en la División Académica de Ciencias Biológicas por la M. en C. María de los Ángeles Guadarrama Olivera. Se efectuó la limpieza de la especie vegetal para la eliminación externa de contaminantes, como polvo, microorganismos y otras partículas extrañas a la especie vegetal. La especie se desecó a la sombra durante 7 semanas, después de este tiempo se fragmentó la especie en una licuadora marca American® modelo 7972 de 350 watts de potencia y posteriormente se pesó en una balanza analítica marca Ohaus® Pioneer PA214, para luego ponerla en contacto con el disolvente (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).

10.2. Obtención del EHMa

Una vez que se realizó el pesado del material, se utilizó la técnica de maceración con el disolvente. Se colocó una cantidad de 153.5 g de la especie seca y fragmentada. El *n*-hexano (C₆H₁₄) se colocó como único disolvente durante 72 horas por triplicado. Después de 72 horas de contacto con el disolvente, el macerado se filtró y se concentró en el rota vapor marca DLAB a 40°C y 90 revoluciones por minuto, en la figura 3 se muestra el esquema general de esta metodología (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).

Metodología explicada en la siguiente figura.

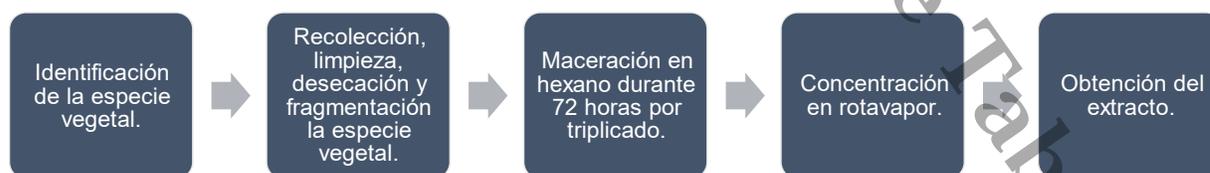


Figura 3. Esquema general de la metodología de obtención del extracto.

10.3. Mecanismo de acción

Metodología explicada de forma general en la figura 4.

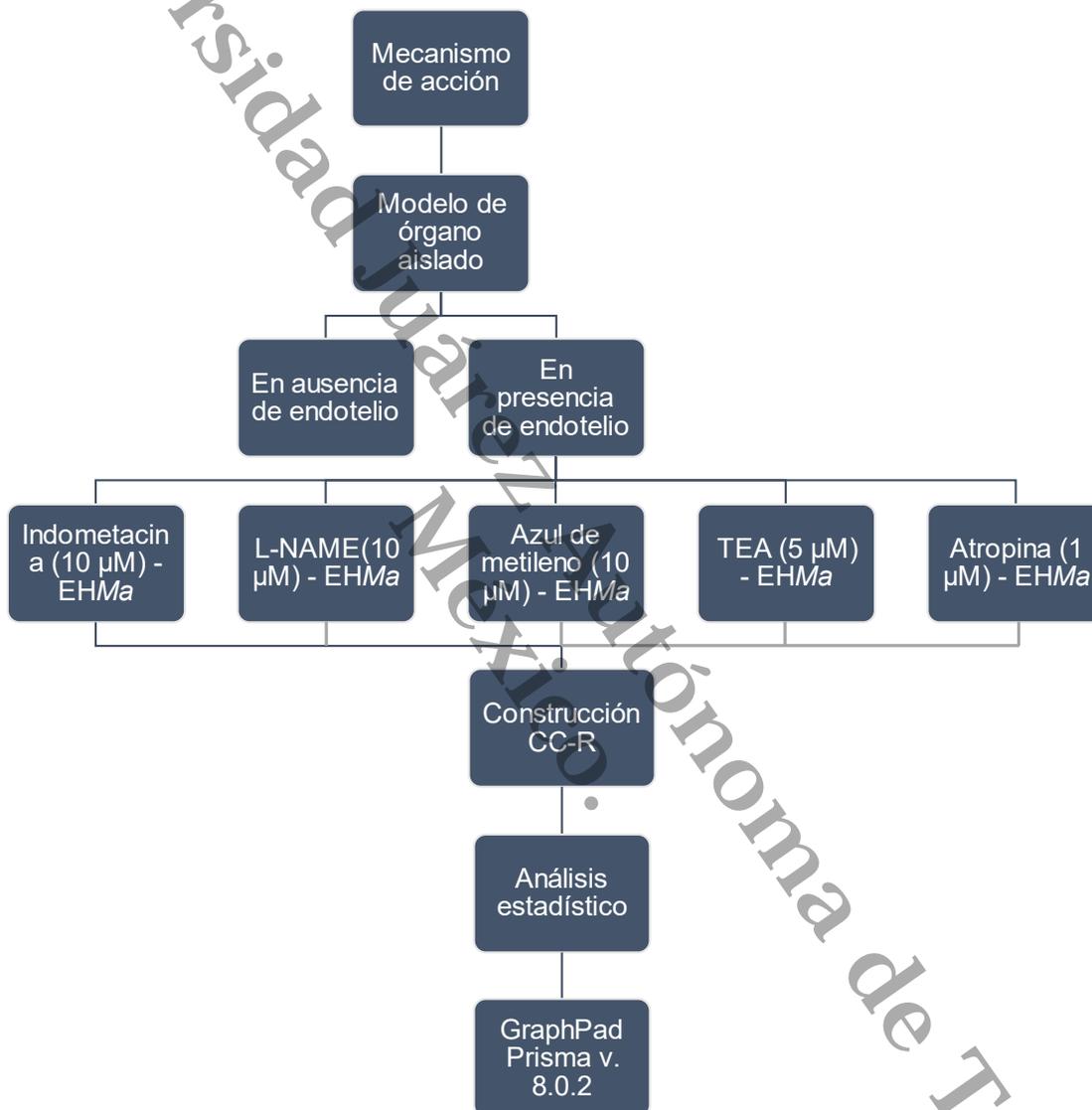


Figura 4. Esquema general de la metodología de mecanismo de acción.

10.3.1. Reactivos químicos

Bitartrato de noradrenalina (NA), atropina, éster metílico de *N*-nitro-L-arginina (L-NAME), cloruro de tetraetilamonio (TEA), azul de metileno, indometacina, cloruro de carbamilcolina (carbacol) (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).

10.3.2. Animales

Se utilizaron ratas Wistar, las cuales se mantuvieron bajo condiciones estándar de laboratorio con libre acceso a alimentos y agua. Los procedimientos en su totalidad con animales se realizaron conforme con la Normativa Federal para el Cuidado y Experimentación Animal (SAGARPA, NOM-062-ZOO-1999, México), y se obtuvo un aval del comité de bioética CIEL (Comisión Institucional de Ética en Investigación) la cual pertenece a esta institución (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).

10.3.3. Estudios funcionales

Se sacrificaron ratas por dislocación cervical. La aorta torácica se limpió de tejido conjuntivo adherido y se seccionó en anillos de 3 a 5 mm de longitud. Los segmentos de tejido se sostuvieron en ganchos de acero inoxidable, bajo una tensión óptima de 3 g, en baños de órganos de 10 mL con solución de Krebs calentada (37 °C) y oxigenada (O₂/CO₂, 19:1) (composición, mM: NaCl, 118; KH₂PO₄, 1,2; KCl, 4,7; CaCl₂, 2,5; EDTA, 0,026; MgSO₄, 1,2; NaHCO₃, 25,0 y glucosa, 11,1, pH 7,4). Los cambios en la tensión se registraron por transductores de fuerza TSD125 (Astromed®, West Warwick, RI, EE. UU.) conectado a un analizador MP160 (Biopac® Instruments, Santa Barbara, CA, EE. UU.). Después del equilibrio, a los anillos arteriales se sometieron a contracción con NA (0,1 μM) y se lavaron cada 30 min durante 2 h. Luego de la precontracción con NA (0.1 μM), las muestras de prueba (EHMa, vehículo y control positivo) se agregaron al baño en un volumen de 100 mL. Finalmente, se crearon curvas de concentración-respuesta acumulada para cada anillo (0.01–313.6 μg/mL para el extracto orgánico). El efecto relajante del extracto y control positivo se determinó comparando el tono muscular de la contracción antes y después de la adición de los materiales de prueba. El tono muscular se calculó partir de los registros que proporcionó el software Aqknowledge (Biopac1) (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).



Figura 5. Sistema de adquisición y análisis de datos BIOPAC MP 160.

10.3.4. Determinación del mecanismo de acción

Los anillos aórticos (+E) se incubaron con indometacina ($10 \mu\text{M}$), se añadieron al baño de órganos, y se incubaron durante 15 min antes de contraer los anillos arteriales con NA ($0,1 \mu\text{M}$). Luego, se añadió el EHMa en diferentes concentraciones y se crearon curvas concentración-respuesta acumuladas (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).

Los anillos aórticos (+E) se incubaron L-NAME ($10 \mu\text{M}$), se añadieron al baño de órganos, y se incubaron durante 15 minutos antes de contraer los anillos arteriales con NA ($0,1 \mu\text{M}$). Luego, se añadió el EHMa en diferentes concentraciones y se crearon curvas concentración-respuesta acumuladas (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).te

Los anillos aórticos (+E) se incubaron azul de metileno ($10 \mu\text{M}$), se añadieron al baño de órganos, y se incubaron durante 15 minutos antes de contraer los anillos arteriales con NA ($0,1 \mu\text{M}$). Luego, se añadió el EHMa en diferentes concentraciones y se crearon curvas concentración-respuesta acumuladas (Tetty *et al.*, 2020).

Los anillos aórticos (+E) se incubaron con TEA (5 mM), se añadieron al baño de órganos, y se incubaron durante 15 minutos antes de contraer los anillos arteriales con NA (0,1 μ M). Luego, se añadió el EHMa en diferentes concentraciones y se crearon curvas concentración-respuesta acumuladas (Ahmad *et al.*, 2009).

Los anillos aórticos (+E) se incubaron con atropina (1 μ M), se añadieron al baño de órganos, y se incubaron durante 15 minutos antes de contraer los anillos arteriales con NA (0,1 μ M). Luego, se añadió el EHMa en diferentes concentraciones y se crearon curvas concentración-respuesta acumuladas (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).

10.3.5. Análisis estadístico

Se construyeron curvas concentración-respuesta del efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de los cinco diferentes agentes en anillos de aorta de rata pre-contráidos con NA 0.1 μ M. Las evaluaciones se realizaron por quintuplicado (con una n de 5 experimentos) y los resultados obtenidos se expresaron como el promedio \pm E.E.M. Las gráficas concentración-respuesta y el análisis de datos estadísticos se realizaron en el programa GraphPad Prisma version 8.0.2, estableciendo una diferencia estadística significativa con un valor $p \leq 0.05$ mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguida de una prueba de Tukey (Hernández-Abreu *et al.*, 2009).

10.4. Análisis relación cuantitativa estructura actividad

La Figura 6 resume los pasos para la construcción del modelo QSAR desarrollado en este trabajo:

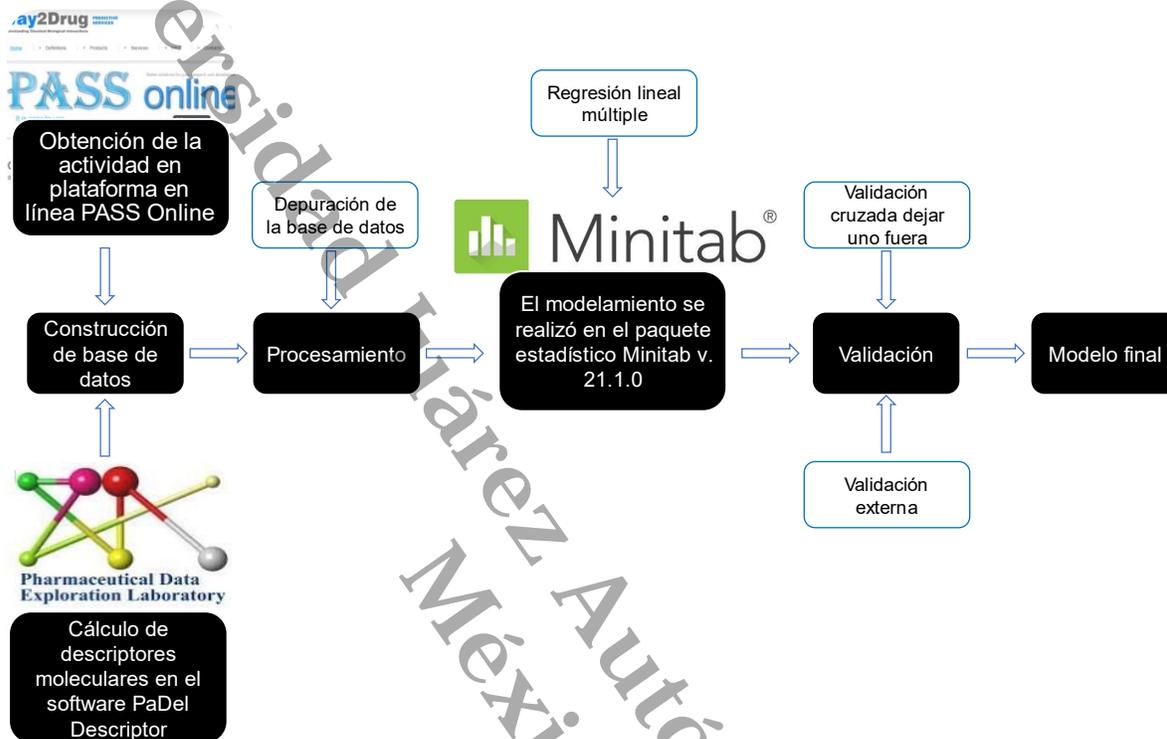


Figura 6. Esquema general de la metodología QSAR en esta investigación.

10.4.1. Obtención de descriptores moleculares

Para poder obtener los descriptores moleculares todos los metabolitos se dibujaron en 2D en el software ChemDraw v.17 y en este mismo se obtuvieron los formatos *Simplified Molecular Input Line Entry Specification* (SMILES), de cada metabolito. Se empleó el software PaDel Descriptor para calcular 1444 descriptores en 2D (Yap, 2011).

10.4.2. Selección de descriptores

Durante el procesamiento de los datos, se consultó bibliografía relacionada con modelos QSAR basados en la actividad de interés y se examinó cuales descriptores moleculares funcionaban para modelos similares; se eliminaron los descriptores con información insuficiente y repetitivos, y se creó una base de datos con 17

descriptores moleculares para cada metabolito. Para un correcto desempeño del modelo, es necesario seleccionar el menor número de descriptores informativos (Dong *et al.*, 2011).

10.4.3. Datos de la actividad vasodilatadora

La actividad fue obtenida de la plataforma en línea PASS Online la cual predice más de 4000 tipos de actividades biológicas. Para obtener la predicción solo fue necesario copiar el formato SMILES en la barra de búsqueda de la plataforma. La actividad biológica de PASS Online está representada en una probabilidad (P_a : probabilidad de "estar activo") debido a que se estima la posibilidad de que el compuesto estudiado pertenezca a la subclase de compuestos activos. Se realizó la búsqueda de los 12 metabolitos secundarios encontrados en el EHMa de los cuales solo se encontró la actividad vasodilatadora de 7 metabolitos: **(1)** (5Z,8Z,11Z,14Z)-ácido octadecatetraenoico, **(2)** (9Z,12Z,15E)- ácido octadecatrienoico, **(5)** (12R)-HETRE, **(9)** (7Z,11Z,14E)- ácido eicosatrienoico, **(7)** longispino genina, **(10)** ácido betulínico y **(12)** ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-5 β -chol-8(14)-en-24-oico (Filimonov *et al.*, 2014).

10.4.4. Modelamiento

Se calcularon el coeficiente de determinación (R^2), coeficiente de determinación ajustada (R^2_{adj}), coeficiente de correlación de validación cruzada (Q_{loo}^2), error absoluto medio (MAE), prueba de Fisher, suma de cuadrados de residuos (RSS) y se utilizó regresión lineal múltiple para crear un modelo QSAR. Todo esto se realizó en el paquete estadístico Minitab v. 21.1.0 (Lu *et al.*, 2001).

10.4.5. Validación

Para probar la capacidad predictiva y la generalización de los métodos, se requirió la validación de los modelos mediante validación cruzada (validación interna) y predicción de conjuntos de prueba (validación externa). Para encontrar un modelo QSAR prometedor, se utilizó la técnica de validación cruzada de dejar uno fuera (LOO-CV). En un conjunto de datos con n muestras disponibles y m modelos potenciales, cada modelo se entrena con $n - 1$ muestras y luego se prueba con la

muestra que quedó fuera. Hasta que cada muestra del conjunto de datos se utilice una vez como instancia de validación cruzada, este proceso se repite n veces. El coeficiente de correlación de validación cruzada (Q_{loo}^2), es un indicador de la capacidad de generalización del modelo para todos los candidatos. Se realizó validación interna (LOO-CV) del conjunto de entrenamiento con la siguiente fórmula. (Dong *et al.*, 2011; Gackowski *et al.*, 2022).

$$Q_{loo}^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{obs(entrenamiento)} - Y_{pred(entrenamiento)})^2}{\sum(Y_{obs(entrenamiento)} - Y_{(entrenamiento)})^2} \quad (2)$$

El Q_{loo}^2 se presenta en la ecuación (2), donde $Y_{obs(entrenamiento)}$ es la respuesta observada, $Y_{pred(entrenamiento)}$ es la respuesta prevista en el conjunto de compuestos de entrenamiento basado en LOO-CV y $Y_{(entrenamiento)}$ es la respuesta del conjunto previsto por el modelo. El modelo se considera aceptable si Q_{loo}^2 supera 0.5 (Gackowski *et al.*, 2022).

$$MAE = \frac{\sum|Y_{obs} - Y_{pred}|}{n} \quad (3)$$

Un índice de la relación lineal entre los datos predichos (Y_{pred}) y observados (Y_{obs}) es el error absoluto medio (MAE) que se muestra en la ecuación (3). Debido a que la fórmula de MAE no incluye un término al cuadrado, se considera superior a la raíz del error cuadrático medio proporciona el mismo peso a cada error. Por lo tanto, en el contexto del modelado, MAE se considera una solución simple y más determinante directo de los errores de predicción (Gackowski *et al.*, 2022).

Se llevó a cabo una validación externa del modelo mediante la utilización de un conjunto de pruebas para predecir la actividad biológica y estimar los parámetros. Este paso aseguró la capacidad predictiva del modelo y su aplicabilidad en la predicción de nuevas moléculas. Dado que en el EHM a no se dispone de suficientes metabolitos secundarios para realizar una validación externa, se recurrió a algunos ácidos grasos obtenidos de la literatura de los cuales se obtuvo su P_a y sus descriptores moleculares.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

11. RESULTADOS

11. RESULTADOS

11.1. Recolección e identificación de la especie vegetal *Malvaviscus arboreus*

Se confirmó el género y la especie de la muestra como *Ma* y quedó registrada con número de vócher 35344 en el herbario de la División Académica de Ciencias Biológicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, se encuentra ubicada en Carretera Villahermosa-Cárdenas Km. 0.5 S/N, entronque a Bosques de Saloya, Villahermosa, Tabasco. Después de la identificación, se realizaron las pruebas experimentales indicadas en la metodología para la obtención del EHM*a* y posteriormente la evaluación del mecanismo de acción.

11.2. Rendimiento del EHM*a*

Para la determinación del rendimiento del EHM*a* se consideró el peso del material vegetal limpio, desecado y fragmentado. La masa total de *Ma* seca fue de 153 g, la masa que se obtuvo del EHM*a* fue 2 g.

Para obtener el rendimiento en peso y porcentaje se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Rendimiento en \%} = \frac{\text{Masa del EHM}a}{\text{Masa del material vegetal seco}} \times 100$$

Una vez realizados el cálculo, el rendimiento del EHM*a* fue 1.30 %.

11.3. Evaluación farmacológica y construcción de CCR de los EHMa en presencia de L-NAME, indometacina, atropina, TEA o azul de metileno

El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con indometacina (10 μ M) ante la contracción inducida con NA (0.1 μ M) se muestra en la figura 7. La indometacina, un inhibidor de COX, se usa para evaluar la participación de los prostanoideos. El EHMa en presencia de endotelio se utilizó como control positivo y el vehículo al 0,01% como control negativo. En presencia de endotelio, el EHMa demostró un efecto vasorrelajante con un E_{max} de $53,4 \pm 3,82$ % y un CI_{50} de 57,82 μ g/mL. El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con indometacina mostró un E_{max} de $54,8 \pm 8,5$ % y un CI_{50} de 64,45 μ g/mL.

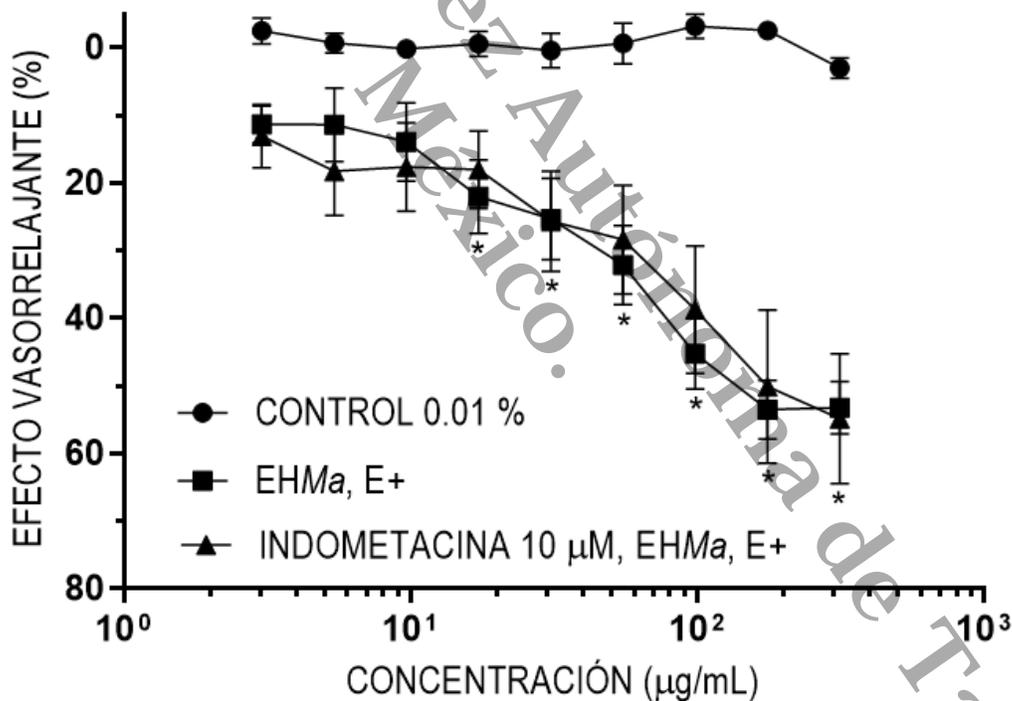


Figura 7. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorrelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de indometacina (10 μ M) (\blacktriangle), EHMa (\blacksquare) y control 0.01 % (\bullet). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. indometacina + EHMa).

El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con TEA (5 mM) ante la contracción inducida con NA (0.1 μ M) se muestra en la figura 8. El TEA, un bloqueador del canal K⁺, se utiliza para evaluar la participación del factor de hiperpolarización derivado de endotelio. El EHMa en presencia de endotelio se utilizó como control positivo y el vehículo al 0,01% como control negativo. En presencia de endotelio, el EHMa demostró un efecto vasorrelajante con un E_{max} de 53,4 \pm 3,82 % y un CI₅₀ de 57,82 μ g/mL. El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con TEA mostró un E_{max} de 43.79 \pm 9.7 % y un CI₅₀ de 107.26 μ g/mL.

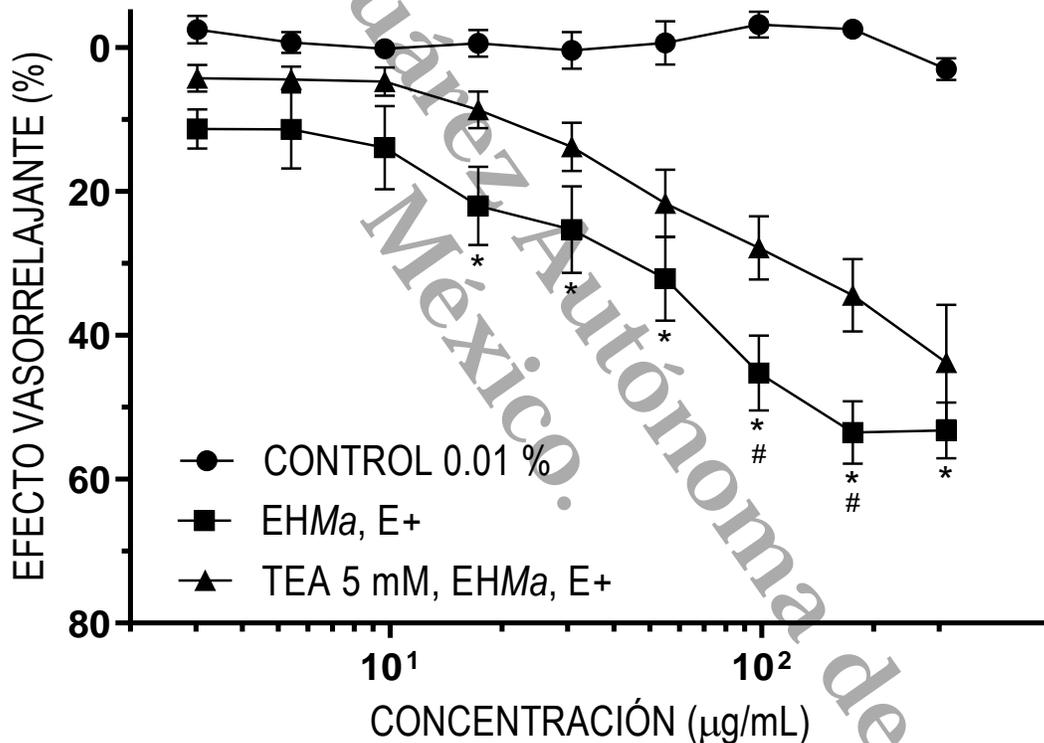


Figura 8. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorrelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de TEA (5 mM) (\blacktriangle), EHMa (\blacksquare) y control 0.01 % (\bullet). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. TEA + EHMa).

El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con atropina (1 μ M) ante la contracción inducida con NA (0.1 μ M) se muestra en la figura 9. La atropina, un bloqueador del receptor colinérgico muscarínico tipo 3. El EHMa en presencia de endotelio se utilizó como control positivo y el vehículo al 0,01% como control negativo. En presencia de endotelio, el EHMa demostró un efecto vasorrelajante con un E_{max} de $53,4 \pm 3,82$ % y un CI_{50} de 57,82 μ g/mL. El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con atropina mostró un E_{max} de 46.5 ± 10.8 % y un CI_{50} de 79.8 μ g/mL.

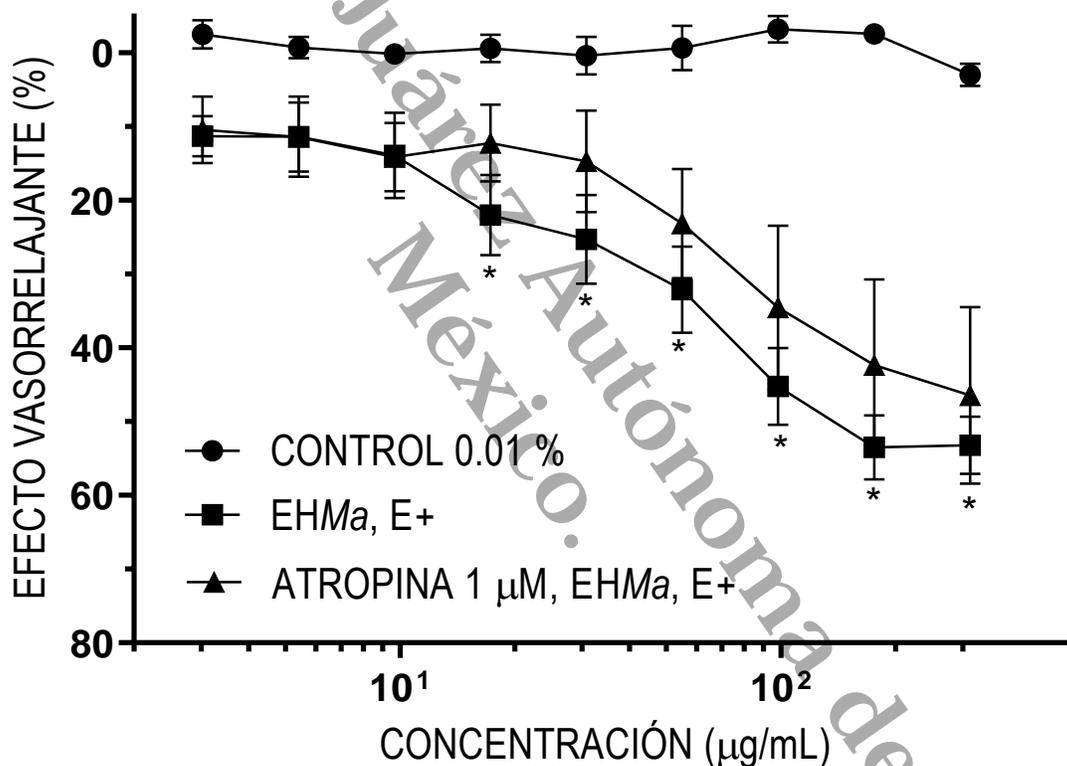


Figura 9. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de atropina (1 μ M) (\blacktriangle), EHMa (\blacksquare) y control 0.01 % (\bullet). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. atropina + EHMa).

El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con L-NAME (1 μ M) ante la contracción inducida con NA (0.1 μ M) se muestra en la figura 10. El L-NAME, un inhibidor de la eNOS, se utilizó para evaluar la participación de NO. El EHMa en presencia de endotelio se utilizó como control positivo y el vehículo al 0,01% como control negativo. En presencia de endotelio, el EHMa demostró un efecto vasorrelajante con un E_{max} de $53,4 \pm 3,82$ % y un CI_{50} de 57,82 μ g/mL. El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con L-NAME se vió completamente abatido por lo que no hay datos de E_{max} y CI_{50} .

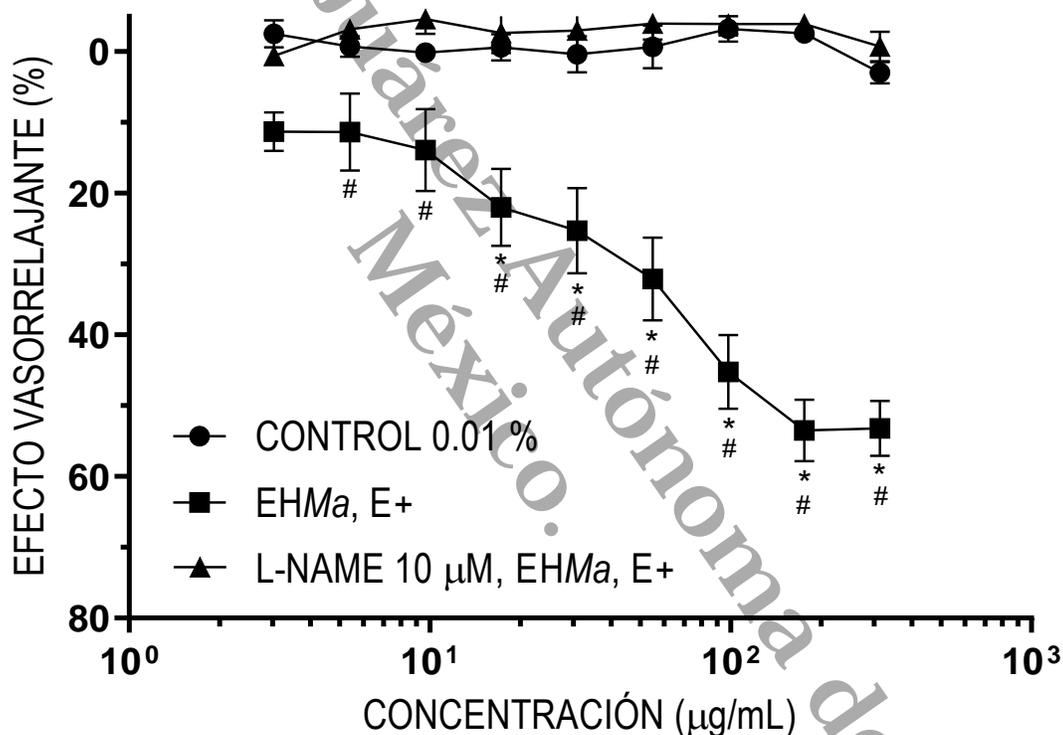


Figura 10. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de L-NAME (10 μ M) (\blacktriangle), EHMa (\blacksquare) y control 0.01 % (\bullet). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos ($*p \leq 0.05$ vs. control y $\#p \leq 0.05$ vs. L-LAME + EHMa).

El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio con anillos de aorta pretratados con azul de metileno (10 μ M) ante la contracción inducida con NA (0.1 μ M) se muestra en la figura 11. El azul de metileno, un inhibidor del guanilato ciclasa, se utilizó para evaluar la participación del GMPc como segundo mensajero. El EHMa en presencia de endotelio se utilizó como control positivo y el vehículo al 0,01% como control negativo. En presencia de endotelio, el EHMa demostró un efecto vasorrelajante con un E_{max} de $53,4 \pm 3,82$ % y un CI_{50} de $57,82$ μ g/mL. El efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de endotelio los anillos de aorta pretratados con azul de metileno tiene un E_{max} de solo 16.46 ± 3.26 % y un CI_{50} de 134.92 μ g/mL.

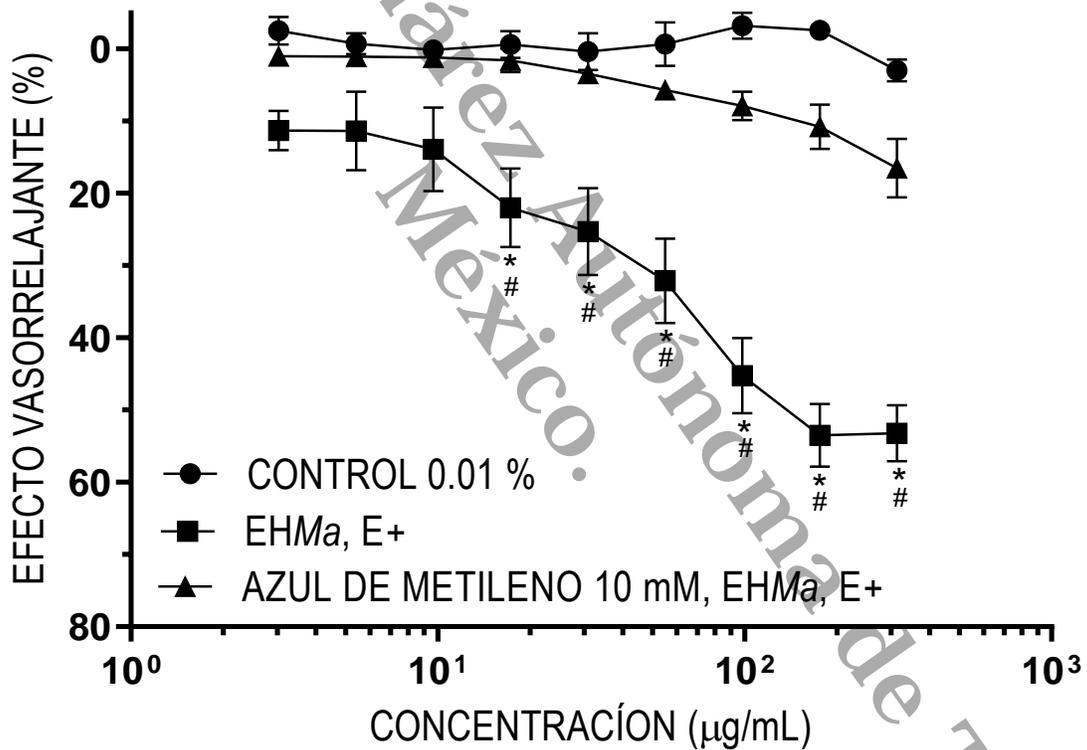


Figura 11. Curvas concentración-respuesta del efecto vasorelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA (0.1 μ M), EHMa en presencia de azul de metileno (10 mM) (▲), EHMa (■) y control 0.01 % (●). Los experimentos son expresados como el promedio de \pm E.E.M de cinco experimentos (* $p \leq 0.05$ vs. control y # $p \leq 0.05$ vs. azul de metileno + EHMa).

Derivado de la evaluación farmacológica, se construyeron curvas concentración-respuesta a partir de las cuales se obtuvieron parámetros farmacodinámicos como el E_{max} y CI_{50} del EHMa en presencia de cinco diferentes agentes. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Efecto vasorrelajante del EHMa en presencia de L-NAME, indometacina, atropina, TEA o azul de metileno.

| Agentes de prueba | E_{max} (%) | CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) |
|-------------------------|--------------------|--------------------------------|
| EHMa | 53.4 ± 3.82 | 57.82 |
| EHMa + L-NAME | ND* | ND* |
| EHMa + indometacina | 54.8 ± 8.5 | 64.45 |
| EHMa + atropina | 46.5 ± 10.8 | 79.8 |
| EHMa + TEA | 43.79 ± 9.17 | 107.26 |
| EHMa + azul de metileno | $16.46 \pm 3.26^*$ | 134.92* |
| Vehículo | ND | ND |

ND=No determinado

*: Diferencias estadísticamente significativa respecto al control

11.4. Resultados obtenidos en el modelado QSAR de los metabolitos secundarios del EHMa

A continuación, se presenta el modelo obtenido mediante regresión lineal múltiple y su gráfica correspondiente, en la que se muestran las moléculas del grupo de entrenamiento, utilizadas para obtener el modelo, y las moléculas del grupo de prueba, empleadas para realizar la validación externa.

$$PA = 0.720 + 0.038 \text{ apol} - 0.1139 \text{ CrippenLogP} - 0.0240 \text{ CrippenMR} + 0.347 \text{ LipinskiFailures}$$

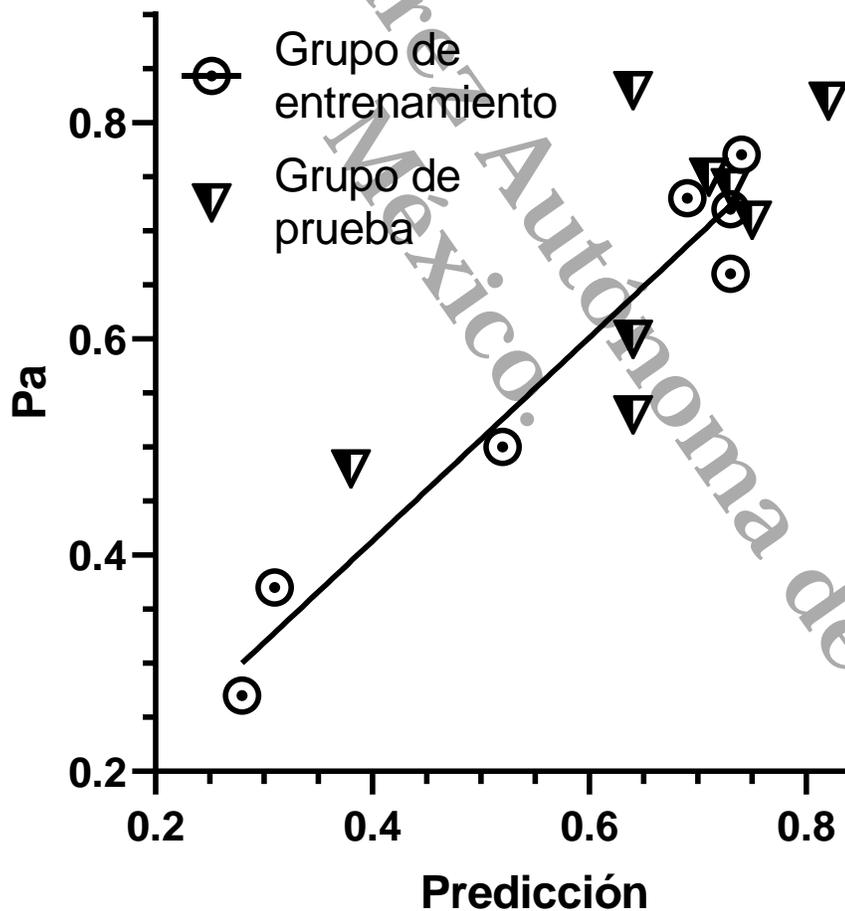


Figura 12. Curva de regresión lineal múltiple de la actividad predicha versus base de datos (PASSonline) del modelo QSAR desarrollado.

En la tabla 7 se muestran parámetros obtenidos de la validación externa del modelo de regresión lineal múltiple.

Tabla 7. Parámetros obtenidos de la validación interna y externa del modelo QSAR.

| | | | |
|--|------------------------|------------------------|-----------------|
| Q _{loo} ² = 0.75 | | Prueba de Fisher= 8.21 | |
| PA = 0.720 + 0.038 apol - 0.1139 CrippenLogP - 0.0240 CrippenMR + 0.347 LipinskiFailures | | | |
| | Grupo de entrenamiento | | Grupo de prueba |
| R ² | 0.94 | | 0.74 |
| R ² adj | 0.82 | | 0.63 |
| MAE | 0.03 | | 0.09 |
| RSS | 0.01 | | 0.06 |

En la tabla 8 se muestran los resultados de la predicción del modelo de regresión lineal múltiple.

Tabla 8. Resultados de la predicción del modelo QSAR del grupo de entrenamiento y grupo de prueba.

| Molécula | Pa | Predicción |
|--|-------|------------|
| (1) (5Z,8Z,11Z,14Z)-ácido octadecatetraenoico | 0.734 | 0.72 |
| (2) (9Z,12Z,15E)- ácido octadecatrienoico | 0.694 | 0.78 |
| (5) (12R)-HETRE | 0.746 | 0.70 |
| (7) Longispino genina | 0.525 | 0.52 |
| (9) (9Z,12Z,15E) - ácido eicosatrienoico, | 0.73 | 0.70 |
| (10) Ácido betulínico | 0.317 | 0.33 |
| (12) Ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-5 β -chol-8(14)-en-24-oico | 0.287 | 0.29 |
| Acido linoleico | 0.73 | 0.74 |
| Ácido Oleico | 0.71 | 0.75 |
| Ácido caproico | 0.64 | 0.83 |
| Ácido palmítico | 0.64 | 0.83 |

| | | |
|-------------------------------------|------|------|
| Ester etílico de ácido linoleico | 0.75 | 0.71 |
| Ácido 4-hidroxifenilacético | 0.38 | 0.48 |
| Ester metílico de ácido ricinoleico | 0.82 | 0.82 |
| Ácido behénico | 0.64 | 0.60 |

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

12. DISCUSIÓN

12.DISCUSIÓN

12.1 Mecanismo de acción

Ma es una especie vegetal utilizada en la medicina tradicional tabasqueña y mexicana para tratar enfermedades estomacales, cólicos, tos y malestares de garganta leve. El grupo de investigación de química orgánica de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco demostró científicamente la actividad vasodilatadora en 2021; este estudio fue el primero en describirlo, por lo que se le dio a la tarea de continuar con el estudio farmacológico para descubrir el mecanismo de acción del efecto vasorrelajante de *EHMa* y llevar a cabo un estudio *in silico* utilizando la metodología QSAR.

En este contexto, *EHMa* obtenido mediante maceración de la especie vegetal fue evaluado en presencia de 5 diferentes agentes indometacina, TEA, atropina, L-NAME y azul de metileno después de contraerse con NA para evaluar su mecanismo de acción.

El efecto vasorrelajante del *EHMa*, dependiente de la presencia de endotelio, no mostró diferencia estadística significativa en presencia de indometacina, atropina o TEA. El uso de indometacina para evaluar la participación de los prostanoïdes como inhibidor no selectivo de la COX, no redujo significativamente el efecto vasorrelajante del *EHMa*. El TEA, utilizado para evaluar la participación del factor hiperpolarizante derivado de endotelio debido a que bloquea los canales de K⁺, no abatió significativamente el efecto vasorrelajante. En el caso de la atropina, utilizado para evaluar la participación del receptor colinérgico muscarínico tipo 3, no inhibió significativamente el efecto vasorrelajante del *EHMa*; no así, el L-NAME, utilizado para evaluar la participación del NO, debido a que inhibe la eNOS, el L-NAME redujo la capacidad vasorrelajante por completo. Los hallazgos de este estudio indicaron que el *EHMa* redujo su actividad vasorrelajante en los anillos aórticos pretratados con L-NAME; estos hallazgos indican que la participación del eNOS en la producción de NO está relacionada con el efecto vasorrelajante del *EHMa*. Debido a que el NO participa en el efecto vasorrelajante del *EHMa* se continuó con la evaluación de la participación de GMPc como segundo mensajero, para esta evaluación se utilizó

azul de metileno que es un inhibidor de la guanilato ciclasa, el efecto vasorrelajante del EHMa se reduce significativamente en los anillos de aorta pretratados con este agente. Los hallazgos de la metodología de órgano aislado en anillos de aorta de rata indican que la vía NO/GMPc participa en el efecto vasorrelajante del EHMa.

Al afirmar que esta vía de señalización es la que principalmente actúa en el EHMa hay muchas cuestiones a considerar ya que el EHMa es una mezcla de diferentes metabolitos secundarios los cuales tienen diferencias estructurales significativas como flavonoides, vitaminas, ácidos grasos, diterpenos, sesquiterpenos y triterpenos.

En el caso de los flavonoides, metabolitos ampliamente estudiados principalmente por sus efectos cardiovasculares, se han descrito varios mecanismos implicados en la vasorrelajación mediada por estos compuestos. Los flavonoides pueden inducir la liberación de NO al aumentar la concentración de Ca^{2+} , lo que conlleva la activación de la eNOS y del factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Además, existen mecanismos independientes del endotelio, como el bloqueo de los canales de Ca^{2+} o la inhibición de las enzimas fosfodiesterasas, que evitan la degradación del monofosfato de guanosina cíclico, aumentando así la proteína quinasa G, lo que conduce a la relajación de las células del músculo liso. Desafortunadamente, en el caso de la flavona presente en el EHMa, la artonina P, no hay reportes específicos en la literatura sobre alguna actividad biológica. (Almeida-Rezende *et al.*, 2016).

En el caso de las vitaminas, estas tienen reportes sobre regulación en funciones cardiovasculares. Datos epidemiológicos han demostrado que la insuficiencia de vitamina D está asociada a enfermedades cardiovasculares (hipertensión, hipertrofia ventricular, aumento en la rigidez arterial, disfunción endotelial) e incluso en la enfermedad renal crónica. En estudios realizados en la universidad de medicina veterinaria de Viena, se descifró porque mecanismos estos metabolitos regulan el tono vascular sistémico y la función cardíaca, este estudio se realizó en ratones deficientes del receptor de vitamina D mutante e inactivo, estos ratones tienen una menor disponibilidad de NO, derivado de una expresión reducida de la eNOS. Estos ratones experimentaron disfunción endotelial, rigidez aórtica

aumentada y cambios en el ritmo cardíaco. Los hallazgos de este estudio confirman las conclusiones de que la unión de la vitamina D a su receptor mantiene la vascularización porque la vitamina D es un regulador transcripcional directo de la eNOS y al estimular su activación aumenta la concentración de NO. Lo que apoya la metodología de órgano aislado en anillos de aorta de rata y confirman que el NO participa en el mecanismo de EHMa (Andrukhova *et al.*, 2016).

Los diterpenos han sido estudiados en varias ocasiones y han demostrado tener un efecto vasorelajante. Para explicar su actividad vasodilatadora, se han sugerido varios mecanismos de acción en los cuales se relaciona con el aumento de los niveles de AMPc. El AMPc regula la formación y la fosforilación del 1,4,5-trifosfato de inositol, la actividad de los canales y bombas de Ca^{2+} , y la formación de otros mensajeros que movilizan Ca^{2+} . Específicamente del (-)-isoamijiol, se tiene reportado que en extractos menos polares donde se ha identificado su presencia y sus derivados de oxidación, se ha comprobado mediante diferentes métodos su actividad antioxidante (Andrukhova *et al.*, 2016).

En el caso de sesquiterpenos, en una investigación *in silico* realizada por el Grupo de Investigación de Ciencias Farmacéuticas, se utilizó un modelado molecular para predecir la activación de la eNOS a través de cofactores. Los cofactores estabilizan el sitio catalítico, lo que permite la síntesis de L-Arg y la creación de NO. En el modelado se comparó la afinidad de los metabolitos por el sitio catalítico, con la afinidad de su cofactor nativo BH4. La ΔG_b de Emmotin A es de - 7.21kcal/mol y su afinidad a la enzima de 1.28 μM lo que es aceptable debido a que el cofactor BH4 tiene una afinidad de 3.60 μM , por lo que Emmotin A con un valor al 2.8 veces mejor afinidad. Esta investigación respalda los hallazgos de la metodología de órgano aislado en anillos de aorta de rata y confirman que el NO participa en el mecanismo de EHMa. De emmotina A no hay reportes sobre actividades biológicas, pero se sabe que en extractos donde han logrado identificar esta molécula han resultado tener actividad antiinflamatoria y analgésica (Asif *et al.*, 2023).

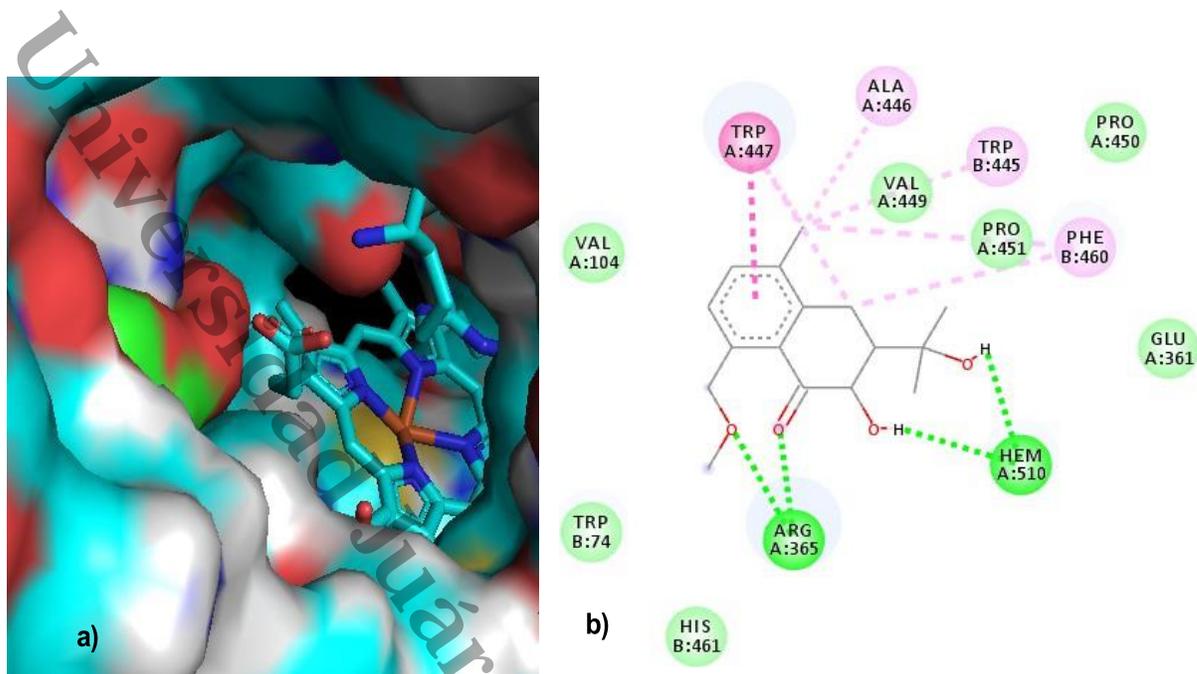


Figura 13. Emmotina A. a) Impedimento estérico y b) Tipo de Interacciones: **Puente de hidrogeno**, **alquilo y π -alquilo**, **π - π apilado**, **Van der Waals**.

En la figura 13 se muestra el metabolito Emmotin A de color verde con rojo, como se puede observar en el inciso a) el metabolito se acomoda de tal manera que no impide el paso al sitio catalítico, lo que permite la síntesis de L-Arg y la formación de NO. En el inciso b) observamos que Emmotin A mantiene dos interacciones por puente de hidrogeno con oxígenos, uno del carbonilo y otro en el éter, que interactúan con el hidrogeno del residuo de aminoácido de Arg365, una interacción π - π apilado con Trp447, interacciones por alquilo y π -alquilo con Phe460, Trp445 y Ala 446, además de tener interacciones de Van der Waals con His461, Trp74, Val104, que le da estabilidad aceptable al sitio. La interacción favorable de Emmotin A con el grupo Hem510 por dos puentes de hidrogeno nos indica que sería una molécula que activaría el sitio catalítico y que podría llevar a cabo la reacción formando los productos correspondientes como el NO.

En el caso de los triterpenos, el ácido betulínico es único y ha sido estudiado por su amplia gama de actividades biológicas, incluida su actividad antitumoral, antiinflamatoria, contra el VIH, antidiabética y contra la malaria. También se ha demostrado que suprime significativamente la producción y migración de ROS

inducida por etanol, además de ser hepatoprotector y tener efectos supresores de los virus de la hepatitis C. Debido a su actividad antioxidante, podríamos pensar que también puede tener actividad vasorrelajante. Sin embargo, en la literatura no se ha encontrado reportes sobre su efecto en enfermedades cardiovasculares. (Lou *et al.*, 2021).

En el análisis QSAR realizado en este trabajo de investigación, los ácidos grasos **(1)**, **(2)**, **(5)** y **(9)** son candidatos potenciales para tener la actividad vasodilatadora del EHM_a, como se puede ver en la ecuación y en la plataforma en línea PASS Online.

Los ácidos grasos son los probables metabolitos responsables de la actividad vasodilatadora. No hay evidencia en la literatura reportes específicos sobre actividades biológicas relacionada con las moléculas **(1)**, **(2)** y **(9)**. Sin embargo, se ha demostrado que ácidos grasos con estructuras químicas similares pueden activar diferentes vías de señalización fisiológicas y patológicas. Los estudios sobre ácidos grasos omega 3 (molécula **(2)**), como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), han demostrado que reducen significativamente los eventos de enfermedad cardiovascular al consumir dosis elevadas (Elagizi *et al.*, 2021).

Del único metabolito del cual se encuentran antecedentes experimentales es de la molécula **(5)** tiene un vínculo directo con el aumento de la inflamación y la vasodilatación en mamíferos, además de ser un potente quimiotáctico para neutrófilos. Después de la inducción de hipoxia, la molécula **(5)** había sido implicado tanto en la inflamación como en la permeabilidad vascular y la neovascularización en la córnea del conejo. Además, se encontró que ocurría simultáneamente con la neovascularización de las células epiteliales de la córnea. Las células endoteliales coronarias tratadas con la molécula **(5)** también activaron NF- κ B y aumentaron la expresión de los oncogénos c-fos, c-jun y c-myc. Es importante señalar que estos metabolitos al ser derivados del ácido araquidónico, activan la vía de señalización de las prostaglandinas (Connors *et al.*, 1995; Seta *et al.*, 2007; Stoltz *et al.*, 1996;

Masferrer *et al.*, 1989; Masferrer *et al.*, 1991; Mezentsey *et al.*, 2002; Mieyal *et al.*, 2001; Murphy *et al.*, 1988).

12.2 Discusión sobre los descriptores moleculares

Los descriptores que logran explicar la actividad vasodilatadora en el modelo por el método eliminación de términos hacia atrás son CrippenLogP (coeficiente de reparto según la clasificación de Crippen), CrippenMR (refractividad molar según la clasificación de Crippen), apol (Suma de las polarizabilidades atómicas) LipinskiFailures (violaciones a las reglas de Lipinski) (Ghose *et al.*, 1986; Wildman *et al.*, 1999).

El modelo utiliza cuatro descriptores moleculares, entre los cuales se incluye el CrippenLogP. Este descriptor indica que la solubilidad de los metabolitos es una de las principales características que puede explicar la actividad estudiada. En este modelo los ácidos grasos son los que tienen mayor probabilidad de ser activo, una característica de los ácidos grasos es su naturaleza hidrofílica. Por otro lado, los descriptores CrippenMR y apol también están estrechamente relacionados ya que ambos convergen con el fenómeno de polarizabilidad, en el caso de CrippenMR con el cambio de la polarizabilidad como respuesta a un cambio eléctrico aplicado a nivel atómico y apol en la suma de todas esas polarizabilidades, los metabolitos que podrían tener actividad tienen una estructura alifática, por lo que tienen una densidad electrónica mayor, que es directamente proporcional a su AMR y apol. Otro importante descriptor son LipinskiFailures, las reglas incluyen no tener más de 5 donantes de enlaces de hidrógeno (HBD), no tener más de 10 aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA), no tener un peso molecular por debajo de 500 uma y no tener un log P superior a 5. Este descriptor nos indica solo cuántas reglas se han violado (Ghose *et al.*, 1986; Roskoski *et al.*, 2023; Wildman *et al.*, 1999).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

13.1. En el presente estudio se pudo conocer que el EHMa ejerce su efecto vasorrelajante principalmente por de la vía del NO/GMPc. Además, se considera que su investigación fitoquímica y farmacológica debe continuar.

13.2. Se obtuvo un modelo QSAR mediante regresión lineal múltiple. Se encontró el modelo con la mejor capacidad predictiva que estableció relaciones satisfactorias entre 4 descriptores y la actividad vasodilatadora representada en una probabilidad, los cuales se basan en la solubilidad, polarizabilidad y las reglas de Lipinski.

13.3. El coeficiente de correlación del análisis de relación cuantitativa estructura-actividad, el Q_{loo2} y los demás parámetros estadísticos proporcionan buenos resultados que nos indica que el análisis puede predecir satisfactoriamente la actividad vasodilatadora.

13.4. Según el estudio QSAR los metabolitos secundarios con la mejor capacidad predictiva son los ácidos grasos (ácido 5Z,8Z,11Z,14Z- octadecatetraenoico, ácido 9Z,12Z,15E-octadecatrienoico, (12R)-HETrE, ácido 7Z,11Z,14E- eicosatrienoico) de los cuales solo el (12R)-HETrE tiene antecedentes en la literatura de tener actividad vasorrelajante.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

14. PERSPECTIVAS

14. PERSPECTIVAS

14.1 Para complementar el mecanismo de acción realizar dinámica molecular sobre otros blancos terapéuticos.

14.2 Aislar cada metabolito secundario presente en el EHMa y probar cada uno de ellos en el modelo *ex vivo* de órgano aislado en anillos de aorta de rata y probar su actividad vasorrelajante.

14.3 Realizar estudios complementarios de viabilidad celular para probar la toxicidad del EHMa mediante el modelo de cultivo celular con células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

15. REFERENCIAS CITADAS

15. REFERENCIAS CITADAS

1. Abdelhafez, O. H., Fawzy, M. A., Fahim, J. R., Desoukey, S. Y., Krischke, M., Mueller, M. J., & Abdelmohsen, U. R. (2018). Hepatoprotective potential of *Malvaviscus arboreus* against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *PLoS ONE*, *13*(8), e0202362.
2. Acosta-de la Luz, L. L., Hechevarría-Sosa, I., Rodríguez-Ferradá, C., Rivera-Amita, M. M., Milanés-Figueroa, M., Solano-Marqueti, S., & Ramos-Gálvez, R. (2013). Explotación de *Malvaviscus arboreus* Cav. con fines medicinales. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, *18*(3), 461–468.
3. Adassi, M. B., Ngoupaye, G. T., Yassi, F. B., Foutsop, A. F., Kom, T. D., & Ngo Bum, E. (2023). Revealing the most effective anticonvulsant part of *Malvaviscus arboreus* Dill. Ex Cav. and its acute and sub-acute toxicity. *Journal of ethnopharmacology*, *303*, 115995.
4. Ahmad, T., Qayyum, R., Khan, T., Mahnashi, M. H., Jalal, M. M., Altayar, M. A., Alshehri, O. M., & Shah, A. J. (2022). Vasorelaxant and Antihypertensive Effects of Bergenin on Isolated Rat Aorta and High Salt-Induced Hypertensive Rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, *2022*, 4886193.
5. Almeida-Rezende, B., Pereira, A. C., Cortes, S. F., & Lemos, V. S. (2016). Vascular effects of flavonoids. *Current medicinal chemistry*, *23*(1), 87–102.
6. Andrukhova, O., Slavic, S., Zeitz, U., Riesen, S. C., Heppelmann, M. S., Ambrisko, T. D., Markovic, M., Kuebler, W. M., & Erben, R. G. (2014). Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *28*(1), 53–64.
7. Arroyave-Murillo, L., Gómez-Barrera, M., & Hurtado-Tobón, L. (2018). Determinación de la actividad antioxidante de *Malvaviscus arboreus* Cav. (Malvavisco). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, *23*(2), 123–130.
8. Asif, A., Ishtiaq, S., Kamran, S. H., Waseem, R., Fatima, S. F., & Rehman, S. (2023). UHPLC-MS and GC-MS phytochemical profiling, amelioration of pain and inflammation with chloroform extract of *Funaria hygrometrica* Hedw. via

- modulation of inflammatory biomarkers. *Inflammopharmacology*, 31(4), 1879–1892.
9. Bragulat, E., Antonio, M. T (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *Medicina integral*, 37(5), 215–221.
 10. Brunton, L., Hilal, R., Knollmann, B. (2019). Goodman & Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica (13a ed.). México DF: McGraw-Hill. p. 573–584.
 11. Cabral, E. (2010). Guía de Consultas Diversidad Vegetal, Core Eudicotiledóneas, Clado Rosides. *Facena (UNNE)*, 238–240.
 12. Cabrera-Leyva, L., Madera-Quintana, J. C., García-Jacas, C. R., & Marrero-Ponce, Y. (2016). Metodología multi-modal en relaciones cuantitativas estructura-actividad. *Revista Cubana de Informática Médica*, 8(2), 197–205.
 13. Campbell, N. R. C., Paccot-Burnens, M., Whelton, P. K., Angell, S. Y., Jaffe, M. G., Cohn, J., Espinosa-Brito, A., Irazola, V., Brettler, J. W., Roccella, E. J., Maldonado-Figueredo, J. I., Rosende, A., & Ordunez, P. (2022). Directrices de la Organización Mundial de la Salud del 2021 sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión: implicaciones de política para la Región de las Américas [2021 World Health Organization guideline on pharmacological treatment of hypertension: Policy implications for the region of the Americas Diretrizes de 2021 da Organização Mundial da Saúde sobre o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial: repercussões para as políticas na região das Américas]. *Pan American journal of public health*, 46, e54.
 14. Campos-Nonato, I., Oviedo-Solís, C., Vargas-Meza, J., Ramírez-Villalobos, D., Medina-García, C., Gómez-Álvarez, E., Hernández-Barrera, L., & Barquera, S. (2023). Prevalencia, tratamiento y control de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud pública de México*, 65, 169–180.
 15. Campos-Vidal, Y., Herrera-Ruiz, M., Trejo-Tapia, G., Gonzalez-Cortazar, M., Aparicio, A. J., & Zamilpa, A. (2021). Gastroprotective activity of kaempferol glycosides from *Malvaviscus arboreus* Cav. *Journal of ethnopharmacology*, 268, 113633.

16. Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., Ramírez-Villalobos, D., Hernández, B., & Barquera, S. (2020). Epidemiología de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: diagnóstico, control y tendencias, Ensanut 2020. *Salud Pública de México*, 63(6), 692–704.
17. Carvajal-Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2), 90–100.
18. Conners, M. S., Schwartzman, M. L., Quan, X., Heilman, E., Chauhan, K., Falck, J. R., & Godfrey, H. P. (1995). Enhancement of delayed hypersensitivity inflammatory reactions in guinea pig skin by 12(R)-hydroxy-5,8,14-eicosatrienoic acid. *The Journal of investigative dermatology*, 104(1), 47–51.
19. Deshpande, S. P., Mazzeffi, M. A., Strauss, E., Hollis, A., & Tanaka, K. A. (2018). Prostacyclins in Cardiac Surgery: Coming of Age. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*, 22(3), 306–323.
20. Dong, X., Wang, Y., Liu, T., Wu, P., Gao, J., Xu, J., Yang, B., & Hu, Y. (2011). Flavonoids as vasorelaxant agents: synthesis, biological evaluation and quantitative structure activities relationship (QSAR) studies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 16(10), 8257–8272.
21. Duboscq, C. (2017) Fisiología de la homeostasis normal. *Sociedad argentina de Hematología*, 21(1), 19–30
22. Elagizi, A., Lavie, C. J., O'Keefe, E., Marshall, K., O'Keefe, J. H., & Milani, R. V. (2021). An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. *Nutrients*, 13(1), 204
23. Fernández, J.M, Fuentes-Jiménez, F., & López-Miranda, J. (2009). Función endotelial y ejercicio físico. *Revista Andaluza de Medicina Del Deporte*, 2(2), 61–69.
24. Filimonov, D., Lagunin, A., Glorizova, T., Rudik. A., Druzhilovskii. D., Pogodin. P., & Poroikov. V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 444–457.
25. Gackowski, M., Szewczyk-Golec, K., Mądra-Gackowska, K., Pluskota, R., & Koba, M. (2022). Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of

- Isosteviol-Related Compounds as Activated Coagulation Factor X (FXa) Inhibitors. *Nutrients*, 14(17), 3521–3536.
26. García, X., Mateu, L., Maynar, J., Mercadal, J., Ochagavía, A., & Ferrandiz, A. (2011). Estimación del gasto cardíaco: Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. *Medicina Intensiva*, 35(9), 552–561
27. Gazwi, H. S. S., Shoeib, N. A., Mahmoud, M. E., Soltan, O. I. A., Hamed, M. M., & Ragab, A. E. (2022). Phytochemical Profile of the Ethanol Extract of *Malvaviscus arboreus* Red Flower and Investigation of the Antioxidant, Antimicrobial, and Cytotoxic Activities. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(11), 1652–1669.
28. Ghose, A. K., & Crippen, G. M. (1987). Atomic physicochemical parameters for three-dimensional-structure-directed quantitative structure-activity relationships. 2. Modeling dispersive and hydrophobic interactions. *Journal of chemical information and computer sciences*, 27(1), 21–35.
29. Goode-Romero, G., Aguayo-Ortiz, R., & Domínguez, L. (2019). Relaciones cuantitativas estructura-actividad/propiedad en dos dimensiones empleando el programa R. *Educación química*, 30(2), 27–40.
30. Goya-Jorge, E., Julian-Ortiz, J.V., & Gozalbes, R. (2020). Revisión de los modelos computacionales que relacionan la estructura química con la disrupción del sistema endocrino. *Revista de toxicología*, 37(3), 55–68.
31. Hansch, C., Hoekman, D., Leo, A., Weininger, D., & Selassie, C. D. (2002). Chem-bioinformatics: comparative QSAR at the interface between chemistry and biology. *Chemical reviews*, 102(3), 783–812..
32. Hernández-Abreu, O., Castillo-España, P., León-Rivera, I., Ibarra-Barajas, M., Villalobos-Molina, R., González-Christen, J., Vergara-Galicia, J., & Estrada-Soto, S. (2009). Antihypertensive and vasorelaxant effects of tilianin isolated from *Agastache mexicana* are mediated by NO/cGMP pathway and potassium channel opening. *Biochemical pharmacology*, 78(1), 54–61.
33. Ishii, M., & Kurachi, Y. (2006). Muscarinic acetylcholine receptors. *Current pharmaceutical design*, 12(28), 3573–3581.

34. Itami-Sordo, M.E., Jiménez-Nieto, R., & Haro, R. (2013). Factores vasculares implicados en la preeclampsia. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 56(2), 18–24.
35. Jiménez-Cabrera, P.A., Hernández-Juárez, M., Espinosa-Sánchez, G., Mendoza-Castelán, G., & Bell-Torrijos A. M. (2015). Los saberes en medicina tradicional y su contribución al desarrollo rural: estudio de caso Región Totonaca, Veracruz. *Revista mexicana de ciencias agrícolas*, 6(8), 1791–1805.
36. Lou, H., Li, H., Zhang, S., Lu, H., & Chen, Q. (2021). A Review on Preparation of Betulinic Acid and Its Biological Activities. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(18), 5583–5596
37. Lozano-Aponte, J., & Scior, T. (2012). ¿Qué sabe Ud. acerca de...QSAR?. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(2), 82–84.
38. Lu, G. H., Yuan, X., & Zhao, Y. H. (2001). QSAR study on the toxicity of substituted benzenes to the algae (*Scenedesmus obliquus*). *Chemosphere*, 44(3), 437–440
39. Luna-Vázquez, F. J., Ibarra-Alvarado, C., Camacho-Corona, M. D. R., Rojas-Molina, A., Rojas-Molina, J. I., García, A., & Bah, M. (2018). Vasodilator Activity of Compounds Isolated from Plants Used in Mexican Traditional Medicine. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(6), 1474–1489.
40. Masferrer, J. L., Murphy, R. C., Pagano, P. J., Dunn, M. W., & Laniado-Schwartzman, M. (1989). Ocular effects of a novel cytochrome P-450-dependent arachidonic acid metabolite. *Investigative ophthalmology & visual science*, 30(3), 454–460.
41. Masferrer, J. L., Rimarachin, J. A., Gerritsen, M. E., Falck, J. R., Yadagiri, P., Dunn, M. W., & Laniado-Schwartzman, M. (1991). 12(R)-hydroxyeicosatrienoic acid, a potent chemotactic and angiogenic factor produced by the cornea. *Experimental eye research*, 52(4), 417–424.
42. Mezentsev, A., Seta, F., Dunn, M. W., Ono, N., Falck, J. R., & Laniado-Schwartzman, M. (2002). Eicosanoid regulation of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in microvessel endothelial cells. *The Journal of biological chemistry*, 277(21), 18670–18676.

43. Mielay, P. A., Dunn, M. W., & Schwartzman, M. L. (2001). Detection of endogenous 12-hydroxyeicosatrienoic acid in human tear film. *Investigative ophthalmology & visual science*, 42(2), 328–332.
44. Murphy, R. C., Falck, J. R., Lumin, S., Yadagiri, P., Zirrolli, J. A., Balazy, M., Masferrer, J. L., Abraham, N. G., & Schwartzman, M. L. (1988). 12(R)-hydroxyeicosatrienoic acid: a vasodilator cytochrome P-450-dependent arachidonate metabolite from the bovine corneal epithelium. *The Journal of biological chemistry*, 263(32), 17197–17202.
45. Nuñez-Marquez, J. M., & Escobar-Romero, Y.Y. (2019). Estudio del efecto vasorelajante del extracto etanólico *Campanula medium*. aislamiento biodirigido del compuesto activo y posible mecanismo de acción. Tesis de licenciatura inédita, Universidad de Ciencias Aplicadas y ambientales.
46. Ocampo-Medina B. F. (2019). Efecto vasorelajante de la especie vegetal *Malvaviscus arboreus*. Tesis de licenciatura inédita, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
47. Radman, S., Čižmek, L., Babić, S., Cikoš, A. M., Čož-Rakovac, R., Jokić, S., & Jerković, I. (2022). Bioprospecting of Less-Polar Fractions of *Ericaria crinita* and *Ericaria amentacea*: Developmental Toxicity and Antioxidant Activity. *Marine drugs*, 20(1), 57–71
48. Ramón-Soto, J., (2018). Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. *Revista Médica clínica Las Conde*, 29(1), 61–68.
49. Robles-Valdivia, M.T., & Sánchez-Otero, M.G. (2022). Familia Malvaceae: especies fundamentales en la industria agroalimentaria con potencial comercial, nutrimental y nutracéutico. *Terra Latinoamericana*, 40, e943
50. Rodríguez-Morales, S., Ocampo-Medina, B., Romero-Ceronio, N., Alvarado-Sánchez, C., Vilchis-Reyes, M. Á., Roa de la Fuente, L. F., Ortiz-Andrade, R., & Hernández-Abreu, O. (2021). Metabolic Profiling of Vasorelaxant Extract from *Malvaviscus arboreus* by LC/QTOF-MS. *Chemistry & biodiversity*, 18(4), e2000820.
51. Román-Vargas, J.A., Vázquez-Martínez, V.H., Loera-Morales, J., Cantú-Solís, O.N., Cervantes-Vázquez, D.A., Bernabé-Adame, C.C. (2016). Panorama

- epidemiológico del paciente con hipertensión arterial sistémica no controlada en una unidad de medicina familiar de Reynosa, Tamaulipas. *Atención familiar*, 23(1), 14–18.
52. Roskoski R., Jr (2023). Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological research*, 191, 106774.
53. Seta, F., Patil, K., Bellner, L., Mezentsev, A., Kemp, R., Dunn, M. W., & Schwartzman, M. L. (2007). Inhibition of VEGF expression and corneal neovascularization by siRNA targeting cytochrome P450 4B1. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 84(3-4), 116–127.
54. Soler, M. J., Lloveras, J., & Batlle, D. (2008). Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina [Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system]. *Medicina clinica*, 131(6), 230–236
55. Sosa-Rosado, J.M. (2010). Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. *Anales de la Facultad de Medicina*, 71(4), 241–24.
56. Stoltz, R. A., Abraham, N. G., & Laniado-Schwartzman, M. (1996). The role of NF-kappaB in the angiogenic response of coronary microvessel endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(7), 2832–2837.
57. Tettey, C. O., Yang, I. J., & Shin, H. M. (2019). Vasodilatory effect of kaempferol-7-O- α -L-rhamnopyranoside via NO-cGMP-PKG signaling. *Archives of biochemistry and biophysics*, 667, 1–5
58. Todeschini, R., Consonni, V. (2009) Chemometric in QSAR p.129-164
59. Wicha, P., Onsa-Ard, A., Chaichompoo, W., Suksamrarn, A., & Tocharus, C. (2020). Vasorelaxant and Antihypertensive Effects of Neferine in Rats: An In Vitro and In Vivo Study. *Planta medica*, 86(7), 496–504.
60. Wildman, S., & Crippen, G. (1999). Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 39, 868–873.
61. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti -Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D., Coca, A., Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F.,

- Redón J., Ruilope, L., Zanchetti, L., Kerins, M., Kjeldsen, S., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., McManus, R., Narkiewicz, K., Ruschitzka, F., Schmieder, E., Shlyakhto, E., Tsioufis, C., Aboyans, V., & Desormais, I.(2018). Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Española de Cardiología*, 72(2),161–178
62. Wishart D. S. (2007). Introduction to cheminformatics. Current protocols in bioinformatics, Chapter 14.
63. Yap C. W. (2011). PaDEL-descriptor: an open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *Journal of computational chemistry*, 32(7), 1466–1474.
64. Yuan, T., Huang, J., Gan, L., Chen, L., Zhong, J., Liu, Z., Wang, L., & Fan, H. (2022). Ultrasonic Enhancement of Aqueous Two-Phase Extraction and Acid Hydrolysis of Flavonoids from *Malva viscosa* Cav. Flower for Evaluation of Antioxidant Activity. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(10), 2039.
65. Zavala-Franco, A., Gonzalez-Campos, J., & Chacon-Garcia, L. (2013). Estudio QSAR por algoritmos genéticos de reconocedores de surco del adn. *Biológicas Revista de la DES Ciencias Biológico Agropecuarias Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo*, 12(2), 108–115.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

16. ANEXOS

16. ANEXOS

Anexo 1. Resumen de participación en el 18ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales en modalidad cartel.

Rev. Mex. Inv. Prod. Nat. 2023, 1 (Supl. Especial)

Modo de acción vasorrelajante del extracto hexánico de *Malvaviscus arboreus*

Estephania López-Oliva,^{1*} Nelly Jiménez-Pérez,² Cuauhtémoc Alvarado-Sánchez,¹ Nancy Romero-Ceronio¹
Roa de la Fuente Luis Fernando¹ y Oswaldo Hernández-Abreu,¹

¹Carretera Cunduacán-Jalpa km 1, Cól. La Esmeralda, Cunduacán, Tabasco. ²Carretera Villahermosa-Cárdenas km. 0.5 S/N, entronque a Bosques de Saloya, Villahermosa, Tabasco. *Correo: 222A27011@alumno.ujat.mx

Palabras clave: *Malvaviscus arboreus*, Hipertensión arterial, Extracto hexánico, Vasorrelajante.

INTRODUCCIÓN

Malvaviscus arboreus es una especie vegetal conocida comúnmente como tulipancillo o falsa amapola. Es un arbusto con una altura de 2 m, presenta ramas exuberantes con un tronco delgado, hojas anchas y flores rojas con estambres que sobresalen más allá de la corola.¹ Esta especie vegetal fue identificada con No. de voucher 35344 y se determinó que el extracto hexánico (HEMa) mostró un efecto vasorrelajante con una eficacia de 60.9% y potencia de 50.56 µg/mL, dependiente de la presencia de endotelio.² El objetivo de este trabajo fue evaluar en el modelo de órgano aislado, los factores dependientes de endotelio que participan en el efecto vasorrelajante del HEMa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas macho Wistar bajo los lineamientos de la NOM-062-ZOO-1999. Se sacrificaron por dislocación cervical, la aorta torácica se limpió del tejido conjuntivo adherido y se cortó en anillos de 3 a 5 mm de longitud. Los segmentos de tejido se montaron en ganchos de acero inoxidable, con una tensión inicial de 3 g, en 10 mL de solución de Krebs mantenida a 37 °C y oxigenada (O₂/CO₂, 19:1). Los cambios en la tensión fueron registrados por un transductor de fuerza TSD125, acoplado a un amplificador DA100C (Astromed® West Warwick, RI, USA) conectado a un analizador MP160 (Biopac® Instruments, Santa Barbara, CA, USA).³ Posterior a un proceso de estabilización y sensibilización, los anillos aórticos (+E) se incubaron con indometacina (10 µM), L-NAME (10 µM) o atropina (1 µM) durante 15 min y se contrajeron con NA (0,1 mM) para agregar concentraciones acumulativas del HEMa. Se comparó el efecto vasorrelajante con y sin los agentes de prueba, estableciendo una diferencia estadística significativa con un valor p<0.05 mediante un ANOVA seguida de una prueba de Tukey.³

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El efecto vasorrelajante del EHMa, dependiente de la presencia de endotelio, no mostró diferencia estadística significativa en presencia de indometacina o atropina; no así, el L-NAME inhibió por completo el efecto relajante (Tabla 1). Estos resultados sugieren que la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en la producción de óxido nítrico (NO) está participando en el efecto vasorrelajante del EHMa.

Tabla 1. Efecto vasorrelajante del extracto hexánico de *Malvaviscus arboreus* en presencia de L-NAME, indometacina o atropina.

| Agentes de prueba | E _{max} (%) | Cl ₅₀ (µg/mL) |
|---------------------|----------------------|--------------------------|
| EHMa | 53.4 ± 3.82 | 57.82 |
| EHMa + L-NAME | -0.7 ± 1.8 | NA* |
| EHMa + indometacina | 54.8 ± 8.5 | 64.45 |
| EHMa + atropina | 46.5 ± 10.8 | NA* |

NA=No aplica

CONCLUSIONES

El HEMa ejerce un efecto vasorrelajante a través de la vía del óxido nítrico, además, se considera de interés para continuar con su investigación fitoquímica y farmacológica.

AGRADECIMIENTOS

A CONACyT por la beca otorgada para realizar estudios de Posgrado en la Maestría en Ciencias en Química Aplicada en la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

REFERENCIAS

- Acosta, L.; Hechevarría, I.; Rodríguez, C.; Rivera, M.; Milanés, M.; Solano, M.; Ramos, R. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* **2013**, *18*, 461-468.
- Rodríguez, S.; Ocampo, B.; Romero, N.; Alvarado, C.; Vilchis, M.; Roa, L.; Ortiz, R.; Hernández, O. *Chemistry & biodiversity* **2021**, *18*, 1-8.
- Hernández, O.; Castillo, P.; León, I.; Ibarra, M.; Villalobos, R.; González, J.; Vergara, J.; Estrada, S. *Biochemical Pharmacology* **2009**, *78*, 54-61.

Anexo 2. Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional.

| Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional | |
|---|--|
| Título de Tesis: | “ESTUDIO QSAR Y EFECTO VASOACTIVO VÍA NO-GMP _c DEL EXTRACTO HEXÁNICO DE <i>Malvaviscus arboreus</i> ” |
| Autor(a) o autores(ras) de la Tesis: | Q.F.B. Estephania López Oliva |
| ORCID | https://orcid.org/0009-0008-2355-8265 |
| Resumen de la Tesis: | <p>La presente investigación se enfoca en la especie vegetal <i>Malvaviscus arboreus</i> (Ma), que ha demostrado tener propiedades biológicas como hepatoprotectora, gastroprotectora, anticonvulsivante, antimicrobiana, anticancerígena y antioxidante. Sin embargo, se resalta su actividad vasorrelajante, que se encuentra en el extracto hexánico de Ma (EHMa) solo dependiendo de la presencia de endotelio. Sobre la actividad vasorrelajante, se realizaron estudios para determinar el mecanismo de acción. Este proceso se llevó a cabo utilizando un modelo <i>ex vivo</i> en órganos aislados en anillos de aorta en ratas. Los resultados mostraron que de las vías de señalización presentes en el endotelio en la que participa el EHMa es la vía de óxido nítrico (NO) y el segundo mensajero guanosina monofosfato cíclico (GMP_c).</p> <p>La investigación fue complementada con un estudio <i>in silico</i> por lo que se utilizó el Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR), esto se logró mediante una regresión lineal múltiple que incluye la participación de 4 descriptores moleculares: CrippenLogP (coeficiente de reparto según la clasificación de Crippen), CrippenMR (refractividad molar según la clasificación de Crippen), apol (Suma de las polarizabilidades atómicas) LipinskiFailures (violaciones a las reglas de Lipinski)). Como resultado, se obtuvo</p> |

| | |
|-------------------------------------|---|
| | <p>un modelo QSAR que demostró que los ácidos grasos del EHMa tienen un papel importante en la actividad biológica.</p> <p>El estudio encontró que el EHMa actúa como vasorrelajante principalmente a través de la vía NO/GMPc. Sin embargo, otras vías del endotelio están relacionadas con la actividad biológica en un grado menor. Además, se considera que el modelo QSAR propuesto tiene una buena capacidad predictiva.</p> |
| <p>Palabras claves de la Tesis:</p> | <p>descriptores moleculares, QSAR, <i>Malvaviscus arboreus</i>, metabolitos secundarios, vasorrelajante.</p> |
| <p>Referencias citadas:</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Abdelhafez, O. H., Fawzy, M. A., Fahim, J. R., Desoukey, S. Y., Kruschke, M., Mueller, M. J., & Abdelmohsen, U. R. (2018). Hepatoprotective potential of <i>Malvaviscus arboreus</i> against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. <i>PLoS ONE</i>, 13(8), e0202362. 2. Acosta-de la Luz, L. L., Hechevarría-Sosa, J., Rodríguez-Ferradá, C., Rivera-Amita, M. M., Milanés-Figueredo, M., Solano-Marqueti, S., & Ramos-Gálvez, R. (2013). Explotación de <i>Malvaviscus arboreus</i> Cav. con fines medicinales. <i>Revista Cubana de Plantas Medicinales</i>, 18(3), 461–468. 3. Adassi, M. B., Ngoupaye, G. T., Yassi, F. B., Foutsop, A. F., Kom, T. D., & Ngo Bum, E. (2023). Revealing the most effective anticonvulsant part of <i>Malvaviscus arboreus</i> Dill. Ex Cav. and its acute and sub-acute toxicity. <i>Journal of ethnopharmacology</i>, 303, 115995. 4. Ahmad, T., Qayyum, R., Khan, T., Mahnashi, M. H., Jalal, M. M., Altayar, M. A., Alshehri, O. M., & Shah, A. J. (2022). Vasorelaxant and Antihypertensive Effects of Bergenin on Isolated Rat Aorta and High Salt-Induced Hypertensive Rats. <i>Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM</i>, 2022, 4886193. |

| | |
|--|--|
| <p style="text-align: center; opacity: 0.3; font-size: 2em; transform: rotate(-45deg);"> Universidad Juárez Autónoma de México Facultad de Farmacia </p> | <ol style="list-style-type: none"> 5. Almeida-Rezende, B., Pereira, A. C., Cortes, S. F., & Lemos, V. S. (2016). Vascular effects of flavonoids. <i>Current medicinal chemistry</i>, 23(1), 87–102. 6. Andrukhova, O., Slavic, S., Zeitz, U., Riesen, S. C., Heppelmann, M. S., Ambrisko, T. D., Markovic, M., Kuebler, W. M., & Erben, R. G. (2014). Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. <i>Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)</i>, 28(1), 53–64. 7. Arroyave-Murillo, L., Gómez-Barrera, M., & Hurtado-Tobón, L. (2018). Determinación de la actividad antioxidante de <i>Malvaviscus arboreus Cav.</i> (Malvavisco). <i>Revista Cubana de Plantas Medicinales</i>, 23(2), 123–130. 8. Asif, A., Ishtiaq, S., Kamran, S. H., Waseem, R., Fatima, S. F., & Rehman, S. (2023). UHPLC-MS and GC-MS phytochemical profiling, amelioration of pain and inflammation with chloroform extract of <i>Funaria hygrometrica Hedw.</i> via modulation of inflammatory biomarkers. <i>Inflammopharmacology</i>, 31(4), 1879–1892. 9. Bragulat, E., Antonio, M. T (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. <i>Medicina integral</i>, 37(5), 215–221. 10. Brunton, L., Hilal, R., Knollmann, B. (2019). Goodman & Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica (13a ed.). México DF: McGraw-Hill. p. 573–584. 11. Cabral, E. (2010). Guía de Consultas Diversidad Vegetal, Core |
|--|--|

| | |
|--|---|
| <p>Universidad Juárez del Estado de Durango México</p> | <p>Eudicotiledóneas, Clado Rosides. <i>Facena (UNNE)</i>, 238–240.</p> <p>12. Cabrera-Leyva, L., Madera-Quintana, J. C., García-Jacas, C. R., & Marrero-Ponce, Y. (2016). Metodología multi-modal en relaciones cuantitativas estructura-actividad. <i>Revista Cubana de Informática Médica</i>, 8(2), 197–205.</p> <p>13. Campbell, N. R. C., Paccot-Burnens, M., Whelton, P. K., Angell, S. Y., Jaffe, M. G., Cohn, J., Espinosa-Brito, A., Irazola, V., Brettler, J. W., Roccella, E. J., Maldonado-Figueroa, J. I., Rosende, A., & Ordunez, P. (2022). Directrices de la Organización Mundial de la Salud del 2021 sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión: implicaciones de política para la Región de las Américas [2021 World Health Organization guideline on pharmacological treatment of hypertension: Policy implications for the region of the Americas]. <i>Pan American journal of public health</i>, 46, e54.</p> <p>14. Campos-Nonato, I., Oviedo-Solís, C., Vargas-Meza, J., Ramírez-Villalobos, D., Medina-García, C., Gómez-Álvarez, E., Hernández-Barrera, L., & Barquera, S. (2023). Prevalencia, tratamiento y control de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. <i>Salud pública de México</i>, 65, 169–180.</p> <p>15. Campos-Vidal, Y., Herrera-Ruiz, M., Trejo-Tapia, G., Gonzalez-Cortazar, M., Aparicio, A. J., & Zamilpa, A. (2021). Gastroprotective activity of kaempferol glycosides from <i>Malvaviscus arboreus</i> Cav. <i>Journal of ethnopharmacology</i>, 268, 113633.</p> |
|--|---|

Universidad Juárez del Estado de Durango

México

16. Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., Ramírez-Villalobos, D., Hernández, B., & Barquera, S. (2020). Epidemiología de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: diagnóstico, control y tendencias, Ensanut 2020. *Salud Pública de México*, 63(6), 692–704.

17. Carvajal-Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2), 90–100.

18. Conners, M. S., Schwartzman, M. L., Quan, X., Heilman, E., Chauhan, K., Falck, J. R., & Godfrey, H. P. (1995). Enhancement of delayed hypersensitivity inflammatory reactions in guinea pig skin by 12(R)-hydroxy-5,8,14-eicosatrienoic acid. *The Journal of investigative dermatology*, 104(1), 47–51.

19. Deshpande, S. P., Mazzeffi, M. A., Strauss, E., Hollis, A., & Tanaka, K. A. (2018). Prostacyclins in Cardiac Surgery: Coming of Age. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*, 22(3), 306–323.

20. Dong, X., Wang, Y., Liu, T., Wu, P., Gao, J., Xu, J., Yang, B., & Hu, Y. (2011). Flavonoids as vasorelaxant agents: synthesis, biological evaluation and quantitative structure activities relationship (QSAR) studies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 16(10), 8257–8272.

21. Duboscq, C. (2017) Fisiología de la homeostasis normal. *Sociedad argentina de Hematología*, 21(1), 19–30

22. Elagizi, A., Lavie, C. J., O'Keefe, E., Marshall, K., O'Keefe, J. H., & Milani, R. V. (2021). An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. *Nutrients*, 13(1), 204

23. Fernández, J.M, Fuentes-Jiménez, F., & López-Miranda, J. (2009). Función

| | |
|---|--|
| <p style="text-align: center; opacity: 0.3; font-size: 2em; transform: rotate(-45deg);"> Universidad Juárez México Facultad de Ciencias Exactas y Físicas Departamento de Química </p> | <p> endotelial y ejercicio físico. <i>Revista Andaluza de Medicina Del Deporte</i>, 2(2), 61–69. </p> <p> 24. Filimonov, D., Lagunin, A., Glorizova, T., Rudik. A., Druzhilovskii. D., Pogodin. P., & Poroikov. V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. <i>Chemistry of Heterocyclic Compounds</i>, 50 (3), 444–457. </p> <p> 25. Gackowski, M., Szewczyk-Golec, K., Mądra-Gackowska, K., Pluskota, R., & Koba, M. (2022). Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Isosteviol-Related Compounds as Activated Coagulation Factor X (FXa) Inhibitors. <i>Nutrients</i>, 14(17), 3521–3536. </p> <p> 26. García, X., Mateu, L., Maynar, J., Mercadal, J., Ochagavía, A., & Ferrandiz, A. (2011). Estimación del gasto cardíaco: Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. <i>Medicina Intensiva</i>, 35(9), 552–561 </p> <p> 27. Gazwi, H. S. S., Shoeib, N. A., Mahmoud, M. E., Soltan, O. I. A., Hamed, M. M., & Ragab, A. E. (2022). Phytochemical Profile of the Ethanol Extract of <i>Malvaviscus arboreus</i> Red Flower and Investigation of the Antioxidant, Antimicrobial, and Cytotoxic Activities. <i>Antibiotics (Basel, Switzerland)</i>, 11(11), 1652–1669. </p> <p> 28. Ghose, A. K., & Crippen, G. M. (1987). Atomic physicochemical parameters for three-dimensional-structure-directed quantitative structure-activity relationships. 2. Modeling dispersive and hydrophobic interactions. <i>Journal of chemical information and computer sciences</i>, 27(1), 21–35. </p> <p> 29. Goode-Romero, G., Aguayo-Ortiz, R., & Domínguez, L. (2019). Relaciones cuantitativas estructura-actividad/propiedad en dos dimensiones </p> |
|---|--|

| | |
|--|---|
| <p style="text-align: center; opacity: 0.5; font-size: 2em; transform: rotate(-45deg);"> Universidad Juárez México Toluca </p> | <p>empleando el programa R. <i>Educación química</i>, 30(2), 27–40.</p> <p>30. Goya-Jorge, E., Julian-Ortiz, J.V., & Gozalbes, R. (2020). Revisión de los modelos computacionales que relacionan la estructura química con la disrupción del sistema endocrino. <i>Revista de toxicología</i>, 37(3), 55–68.</p> <p>31. Hansch, C., Hoekman, D., Leo, A., Weininger, D., & Selassie, C. D. (2002). Chem-bioinformatics: comparative QSAR at the interface between chemistry and biology. <i>Chemical reviews</i>, 102(3), 783–812..</p> <p>32. Hernández-Abreu, O., Castillo-España, P., León-Rivera, I., Ibarra-Barajas, M., Villalobos-Molina, R., González-Christen, J., Vergara-Galicia, J., & Estrada-Soto, S. (2009). Antihypertensive and vasorelaxant effects of tilianin isolated from <i>Agastache mexicana</i> are mediated by NO/cGMP pathway and potassium channel opening. <i>Biochemical pharmacology</i>, 78(1), 54–61.</p> <p>33. Ishii, M., & Kurachi, Y. (2006). Muscarinic acetylcholine receptors. <i>Current pharmaceutical design</i>, 12(28), 3573–3581.</p> <p>34. Itami-Sordo, M.E., Jiménez-Nieto, R., & Haro, R. (2013). Factores vasculares implicados en la preeclampsia. <i>Revista de la Facultad de Medicina (México)</i>, 56(2), 18–24.</p> <p>35. Jiménez-Cabrera, P.A., Hernández-Juárez, M., Espinosa-Sánchez, G., Mendoza-Castelán, G., & Bell-Torrijos A. M. (2015). Los saberes en medicina tradicional y su contribución al desarrollo rural: estudio de caso Región Totonaca, Veracruz. <i>Revista mexicana de ciencias agrícolas</i>, 6(8), 1791–1805.</p> |
|--|---|

Universidad Juárez del Estado de Durango

Mexican Journal of Chemistry

36. Lou, H., Li, H., Zhang, S., Lu, H., & Chen, Q. (2021). A Review on Preparation of Betulinic Acid and Its Biological Activities. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(18), 5583–5596

37. Lozano-Aponte, J., & Scior, T. (2012). ¿Qué sabe Ud. acerca de...QSAR?. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(2), 82–84.

38. Lu, G. H., Yuan, X., & Zhao, Y. H. (2001). QSAR study on the toxicity of substituted benzenes to the algae (*Scenedesmus obliquus*). *Chemosphere*, 44(3), 437–440

39. Luna-Vázquez, F. J., Ibarra-Alvarado, C., Camacho-Corona, M. D. R., Rojas-Molina, A., Rojas-Molina, J. I., García, A., & Bah, M. (2018). Vasodilator Activity of Compounds Isolated from Plants Used in Mexican Traditional Medicine. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(6), 1474–1489.

40. Masferrer, J. L., Murphy, R. C., Pagano, P. J., Dunn, M. W., & Laniado-Schwartzman, M. (1989). Ocular effects of a novel cytochrome P-450-dependent arachidonic acid metabolite. *Investigative ophthalmology & visual science*, 30(3), 454–460.

41. Masferrer, J. L., Rimarachin, J. A., Gerritsen, M. E., Falck, J. R., Yadagiri, P., Dunn, M. W., & Laniado-Schwartzman, M. (1991). 12(R)-hydroxyeicosatrienoic acid, a potent chemotactic and angiogenic factor produced by the cornea. *Experimental eye research*, 52(4), 417–424.

42. Mezentsev, A., Seta, F., Dunn, M. W., Ono, N., Falck, J. R., & Laniado-Schwartzman, M. (2002). Eicosanoid regulation of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in microvessel endothelial cells. *The Journal of biological chemistry*, 277(21), 18670–18676.

43. Mieyal, P. A., Dunn, M. W., & Schwartzman, M. L. (2001). Detection of endogenous 12-hydroxyeicosatrienoic acid in human tear film. *Investigative ophthalmology & visual science*, 42(2), 328–332.

44. Murphy, R. C., Falck, J. R., Lumin, S., Yadagiri, P., Zirrolli, J. A., Balazy, M., Masferrer, J. L., Abraham, N. G., & Schwartzman, M. L. (1988). 12(R)-hydroxyeicosatrienoic acid: a vasodilator cytochrome P-450-dependent arachidonate metabolite from the bovine corneal epithelium. *The Journal of biological chemistry*, 263(32), 17197–17202.

45. Nuñez-Marquez, J. M., & Escobar-Romero, Y.Y. (2019). Estudio del efecto vasorelajante del extracto etanólico *Campanula medium*. aislamiento biódrido del compuesto activo y posible mecanismo de acción. Tesis de licenciatura inédita, Universidad de Ciencias Aplicadas y ambientales.

46. Ocampo-Medina B. F. (2019). Efecto vasorelajante de la especie vegetal *Malvaviscus arboreus*. Tesis de licenciatura inédita, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

47. Radman, S., Čižmek, L., Babić, S., Cikoš, A. M., Čož-Rakovac, R., Jokić, S., & Jerković, I. (2022). Bioprospecting of Less-Polar Fractions of *Ericaria crinita* and *Ericaria amentacea*: Developmental Toxicity and Antioxidant Activity. *Marine drugs*, 20(1), 57–71

48. Ramón-Soto, J., (2018). Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. *Revista Médica clínica Las Conde*, 29(1), 61–68.

49. Robles-Valdivia, M.T., & Sánchez-Otero, M.G. (2022). Familia Malvaceae: especies fundamentales en la industria

| | |
|---|---|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Universidad Juárez del Estado de Durango</p> | <p>agroalimentaria con potencial comercial, nutricional y nutracéutico. <i>Terra Latinoamericana</i>, 40, e943</p> <p>50. Rodríguez-Morales, S., Ocampo-Medina, B., Romero-Ceronio, N., Alvarado-Sánchez, C., Vilchis-Reyes, M. Á., Roa de la Fuente, L. F., Ortiz-Andrade, R., & Hernández-Abreu, O. (2021). Metabolic Profiling of Vasorelaxant Extract from <i>Malvaviscus arboreus</i> by LC/QTOF-MS. <i>Chemistry & biodiversity</i>, 18(4), e2000820.</p> <p>51. Román-Vargas, J.A., Vázquez-Martínez, V.H., Loera-Morales, J., Cantú-Solís, O.N., Cervantes-Vázquez, D.A., Bernabé-Adame, C.C. (2016). Panorama epidemiológico del paciente con hipertensión arterial sistémica no controlada en una unidad de medicina familiar de Reynosa, Tamaulipas. <i>Atención familiar</i>, 23(1), 14–18.</p> <p>52. Roskoski R., Jr (2023). Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. <i>Pharmacological research</i>, 191, 106774.</p> <p>53. Seta, F., Patil, K., Bellner, L., Mezentsev, A., Kemp, R., Dunn, M. W., & Schwartzman, M. L. (2007). Inhibition of VEGF expression and corneal neovascularization by siRNA targeting cytochrome P450 4B1. <i>Prostaglandins & other lipid mediators</i>, 84(3-4), 116–127.</p> <p>54. Soler, M. J., Lloveras, J., & Batlle, D. (2008). Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina [Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system]. <i>Medicina clinica</i>, 131(6), 230–236</p> <p>55. Sosa-Rosado, J.M. (2010). Tratamiento no farmacológico de la hipertensión</p> |
|---|---|

| | |
|---|--|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Universidad Juárez del Estado de Durango</p> | <p>arterial. <i>Anales de la Facultad de Medicina</i>, 71(4), 241–24.</p> <p>56. Stoltz, R. A., Abraham, N. G., & Laniado-Schwartzman, M. (1996). The role of NF-kappaB in the angiogenic response of coronary microvessel endothelial cells. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>, 93(7), 2832–2837.</p> <p>57. Tettey, C. O., Yang, I. J., & Shin, H. M. (2019). Vasodilatory effect of kaempferol-7-O-α-L-rhamnopyranoside via NO-cGMP-PKG signaling. <i>Archives of biochemistry and biophysics</i>, 667, 1–5</p> <p>58. Todeschini, R., Consonni, V. (2009) Chemometric in QSAR p.129-164</p> <p>59. Wicha, P., Onsa-Ard, A., Chaichompoo, W., Suksamrarn, A., & Tocharus, C. (2020). Vasorelaxant and Antihypertensive Effects of Neferine in Rats: An In Vitro and In Vivo Study. <i>Planta medica</i>, 86(7), 496–504.</p> <p>60. Wildman, S., & Crippen, G. (1999). Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. <i>Journal of Chemical Information and Computer Sciences</i>. 39, 868–873.</p> <p>61. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti -Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D., Coca, A., Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redón J., Ruilope, L., Zanchetti, L., Kerins, M., Kjeldsen, S., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., McManus, R., Narkiewicz, K., Ruschitzka, F., Schmieder, E., Shlyakhto, E., Tsioufis, C., Aboyans, V., & Desormais, I. (2018). Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. <i>Revista Española de Cardiología</i>, 72(2), 161–178</p> |
|---|--|

| | |
|--|---|
| | <p>62. Wishart D. S. (2007). Introduction to cheminformatics. Current protocols in bioinformatics, Chapter 14.</p> <p>63. Yap C. W. (2011). PaDEL-descriptor: an open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. <i>Journal of computational chemistry</i>, 32(7), 1466–1474.</p> <p>64. Yuan, T., Huang, J., Gan, L., Chen, L., Zhong, J., Liu, Z., Wang, L., & Fan, H. (2022). Ultrasonic Enhancement of Aqueous Two-Phase Extraction and Acid Hydrolysis of Flavonoids from <i>Malvaviscus arboreus</i> Cav. Flower for Evaluation of Antioxidant Activity. <i>Antioxidants (Basel, Switzerland)</i>, 11(10), 2039.</p> <p>65. Zavala-Franco, A., Gonzalez-Campos, J., & Chacon-Garcia, L. (2013). Estudio QSAR por algoritmos genéticos de reconocedores de surco del adn. <i>Biológicas Revista de la DES Ciencias Biológico Agropecuarias Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo</i>, 12(2), 108–115.</p> |
|--|---|