



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO



DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS

**EFFECTO VASORRELAJANTE Y MECANISMO DE ACCIÓN DE
MOLÉCULAS DERIVADAS DE CUMARIN-3-CARBOXAMIDA**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS EN QUÍMICA APLICADA

PRESENTA:

ING. ARABELLY ANAI JIMÉNEZ RODRÍGUEZ

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. OSWALDO IGNACIO HERNÁNDEZ ABREU

EN CODIRECCIÓN:

DR. CUAUHTÉMOC ALVARADO SÁNCHEZ

CUNDUACAN, TABASCO, AGOSTO DEL 2024



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

En tiempos de cambio, quienes estén abiertos al aprendizaje se adueñarán del futuro, mientras que aquellos que creen saberlo todo estarán bien equipados para un mundo que ya no existe.

-Eric Hoffer

DECLARACION DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

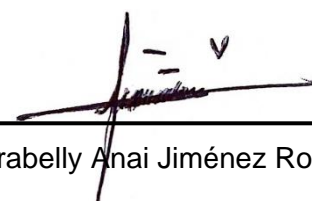
En la Ciudad de Cunduacán, el día 01 del mes julio del año 2024, la que suscribe Arabelly Anai Jiménez Rodríguez alumna del Programa de Maestría en Ciencias en Química Aplicada con número de matrícula 222A27002, adscrito a la División Académica de Ciencias Básicas, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autora de la Tesis presentada para la obtención del grado de Maestra en Ciencias en Química Aplicada y titulada: EFFECTO VASORRELAJANTE Y MECANISMO DE ACCIÓN DE MOLÉCULAS DERIVADAS DE CUMARIN-3-CARBOXAMIDA dirigida por el Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu y el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez.

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.



Ing. Arabelly Anai Jiménez Rodríguez



UJAT
UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



División
Académica
de Ciencias
Básicas



DIRECCIÓN

28 de junio de 2024

ING. ARABELLY ANAI JIMÉNEZ RODRÍGUEZ
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 **“EFECTO VASORRELAJANTE Y MECANISMO DE ACCIÓN DE MOLÉCULAS DERIVADAS DE CUMARIN-3-CARBOXAMIDA”**, 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



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: EFFECTO VASORRELAJANTE Y MECANISMO DE ACCIÓN DE MOLÉCULAS DERIVADAS DE CUMARIN-3-CARBOXAMIDA.

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



Ing. Arabelly Anai Jiménez Rodríguez

DIRECTORES



Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu



Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

TESTIGOS



Q.F.B. Estephania López Oliva



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



DEDICATORIA

A Dios.

Por darme la oportunidad de continuar con mis estudios y trabajar en este proyecto. Por todo cuanto me ha regalado.

A mi familia.

Por su cariño, apoyo y comprensión durante toda mi vida. Por esforzarse en ayudarme en alcanzar mis objetivos, cuidarme y preocuparse por mí.

A mis profesores.

Por sus valiosos aportes de conocimientos durante la presente investigación.

Al Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez.

Por la disponibilidad y supervisión.

Al Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu

Por haberme dado la oportunidad de trabajar en su grupo y haberme guiado en la realización de este proyecto.

A mis compañeros.

Luz Elena, Romario y en especial a Estephania y Tamara. No solo por los momentos de trabajo juntos sino por dejarme compartir parte de mi vida con ustedes y ser como son: mis "amigos".



AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Por permitirme trabajar en el laboratorio de Química Farmacéutica y Productos Naturales y desarrollar mis actividades como investigadora. Hacer posible lo imposible.

A CONAHCYT

Por el apoyo económico otorgado para la realización de mis estudios de Maestría.

A mis directores.

El Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu y el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, de la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, quienes desinteresadamente me apoyaron y ayudaron desde el inicio de este viaje.

Al Dr. Manuel Velazco Ximelo.

Quien sintetizó las moléculas evaluadas en este trabajo, pues sin este aporte este proyecto no hubiese podido llevarse a cabo.

A los miembros del Comité Tutorial.

Al Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, al Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes y al Dr. José Arnold González por compartir su conocimiento y guía en mis estudios de Maestría y en el presente trabajo.

A los miembros del jurado revisor.

al Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, Al Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, al Dr. Abraham Gómez Rivera, al Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes y al Dr. José Arnold González Garrido, por el tiempo dedicado para la revisión de este trabajo y por sus valiosos comentarios con la finalidad de enriquecerlo.



CONTENIDO

	Página
I. ÍNDICE.	i
II. ÍNDICE DE TABLAS.	iv
III. ÍNDICE DE FIGURAS.	v
1. RESUMEN.	1
2. ABSTRACT.	2
3. INTRODUCCIÓN.	3
4. MARCO TEÓRICO.	4
4.1. Sistema cardiovascular.	4
4.1.1. El corazón.	4
4.1.2. Vasos sanguíneos.	5
4.1.3. Circulación sanguínea.	6
4.1.3.1. Circulación menor o pulmonar.	6
4.1.3.2. Circulación mayor o sistémica.	7
4.2. Presión arterial.	8
4.2.1. Regulación de la presión arterial.	8
4.2.1.1. Potencial de acción de la célula cardiaca.	8
4.2.1.2. Contracción del músculo liso.	9
4.2.1.3. Función del endotelio.	10
4.3. Enfermedades cardiovasculares.	11
4.4. Hipertensión arterial como problema de salud.	12
4.4.1. Fisiopatología de la hipertensión arterial.	13
4.4.1.1. Gasto cardiaco.	13
4.4.1.2. Resistencia periférica.	13
4.4.2. Fármacos para tratar la hipertensión arterial.	14
4.5. Cumarinas.	15
4.5.1. Clasificación.	15
4.5.2. Actividad Biológica de las cumarinas.	16
4.5.3. cumarin-3-carboxamida.	17



4.5.3.1.	Síntesis de derivados de cumarin-3-carboxamida.	18
5.	JUSTIFICACIÓN.	21
6.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	22
7.	HIPÓTESIS.	23
8.	OBJETIVO GENERAL.	24
9.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	25
10.	METODOLOGÍA.	26
10.1.	Reactivos.	27
10.2.	Animales de experimentación y consideraciones éticas.	27
10.3.	Obtención del tejido (aorta torácica).	27
10.4.	Estabilización del sistema de registro.	27
10.5.	Evaluación del efecto vasorrelajante de las moléculas.	28
10.6.	Determinación del mecanismo de acción.	28
10.6.1.	Participación de las vías dependientes de endotelio.	28
10.6.2.	Participación de canales de K^+ .	29
10.6.3.	Participación de canales de Ca^{2+} .	30
10.7.	Análisis estadístico.	31
11.	RESULTADOS.	32
11.1.	Efecto vasorrelajante de moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida.	32
11.2.	Mecanismo de acción del efecto vasorrelajante inducido por la molécula 2.	50
11.2.1	Participación de vías dependientes del endotelio.	50
11.2.2.	Participación del GMPc como segundo mensajero.	51
11.2.3.	Participación de los canales de K^+ .	51
11.2.4.	Participación de los canales de Ca^{2+} .	52
11.3.	Mecanismo de acción del efecto vasorrelajante inducido por la molécula 4.	53
11.3.1.	Participación de vías dependientes del endotelio.	53
11.3.2.	Participación del GMPc como segundo mensajero.	54
11.3.3.	Participación de los canales de K^+ .	54



11.3.4.	Participación de los canales de Ca^{2+} .	55
11.4.	Mecanismo de acción del efecto vasorrelajante inducido por la molécula 5.	56
11.4.1.	Participación de vías dependientes del endotelio.	56
11.4.2.	Participación del GMPc como segundo mensajero.	57
11.4.3.	Participación de los canales de K^+ .	57
11.4.4.	Participación de los canales de Ca^{2+} .	58
12.	DISCUSIÓN.	60
12.1.	Posible mecanismo de acción de la molécula 2 (M2).	60
12.2.	Posible mecanismo de acción de la molécula 4 (M4).	62
12.3.	Posible mecanismo de acción de la molécula 5 (M5).	63
13.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIÓN.	65
14.	REFERENCIAS CITADAS.	66
15.	ANEXOS.	71

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.



IV. ÍNDICE DE TABLAS.

	Página
Tabla 1. Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial (Modificado de Gopar-Nieto <i>et al.</i> , 2021).	14
Tabla 2. E_{max} y CE_{50} de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida incluidos los controles carbacol y nifedipino.	49



III. ÍNDICE DE FIGURAS.

	Página
Figura 1. Anatomía del corazón (Tomado de Massó, 2021).	5
Figura 2. Anatomía de los vasos sanguíneos (Tomado de Manual MSD, 2022).	6
Figura 3. Esquema de la circulación pulmonar (Tomado de Parada-Puig, 2021).	7
Figura 4. Esquema de la circulación sistémica (Tomado de Parada-Puig, 2021).	8
Figura 5. Mecanismo vasoconstrictor en músculo liso (Tomado de Espino-García, 2017).	10
Figura 6. Vías de vasodilatación directa e indirecta en células de músculo liso (Tomado de Hernández y Herimar, 2018).	11
Figura 7. Prevalencia de hipertensión arterial, diagnóstico y control de la tensión arterial en adultos mexicanos (Tomado de Campos-Nonato et al., 2023).	13
Figura 8. Estructura molecular de la cumarina (Tomado de Herrera-Fuentes & Quimis-Ponce, 2017).	15
Figura 9. Estructura molecular de una cumarina simple (Umbeliferona), una furanocumarina lineal (Sposoleno), una furanocumarina angular (Angelicina) y una cumarina diversa (Dicumarol) (Tomado de Herrera-Fuentes & Quimis-Ponce, 2017).	16
Figura 10. Cumarinas con actividad antihipertensiva (Modificado de Venugopala et al., 2013).	17
Figura 11. Reacción de 3 componentes con aminas alifático a) primarias y b) secundarias (Tomado de Velasco et al., 2022).	18
Figura 12. Derivados de cumarin-3-carboxamida (Modificado de Velasco et al., 2022).	19



Figura 13.	Esquema general de la metodología realizada para la evaluación biológica, mediante la técnica de órgano aislado.	26
Figura 14.	Diagrama de la evaluación del efecto vasorrelajante en anillos de aorta de rata precontractados con NA 0.1 μ M.	28
Figura 15.	Diagrama de la determinación del posible mecanismo de acción por vías dependientes del endotelio en anillos de aorta de rata precontractados con NA 0.1 μ M.	29
Figura 16.	Diagrama de la evaluación de la participación de los canales de K ⁺ en anillos de aorta de rata E ⁺ y E ⁻ precontractados con NA 0.1 μ M.	30
Figura 17.	Diagrama de la evaluación de la participación de los canales de Ca ²⁺ en anillos de aorta de rata E ⁻ .	30
Figura 18.	Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula 1 en anillos de aorta de rata E ⁺ y E ⁻ precontractados con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * p <0.05 contra el control.	32
Figura 19.	Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula 2 en anillos de aorta de rata E ⁺ y E ⁻ precontractados con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * p <0.05 contra el control.	33
Figura 20.	Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula 3 en anillos de aorta de rata E ⁺ y E ⁻ precontractados con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * p <0.05 contra el control.	34
Figura 21.	Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula 4 en anillos de aorta de rata E ⁺ y E ⁻ precontractados con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * p <0.05 contra el control.	35
Figura 22.	Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula 5 en anillos de aorta de rata E ⁺ y E ⁻ precontractados	36



- con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.
- Figura 23. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **6** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 37
- Figura 24. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **7** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 38
- Figura 25. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **8** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 39
- Figura 26. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **9** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 40
- Figura 27. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **10** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 41
- Figura 28. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **11** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 42
- Figura 29. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **12** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 43
- Figura 30. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **13** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos 44



- con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.
- Figura 31. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **14** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 45
- Figura 32. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **15** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 46
- Figura 33. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **16** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 47
- Figura 34. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **17** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 48
- Figura 35. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **2** en presencia de los inhibidores L-NAME, Atropina e Indometacina en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 50
- Figura 36. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **2** en presencia y ausencia del inhibidor Azul de Metileno (AM) en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 51
- Figura 37. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **2** en presencia y ausencia del inhibidor de canales de K^+ , TEA. a) en anillos E+ y b) en anillos E-. Precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 52



- Figura 38. Efecto contráctil del CaCl_2 en anillos E- en presencia y ausencia de la CE_{50} de la molécula **2**. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 52
- Figura 39. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **4** en presencia de los inhibidores L-NAME, Atropina e Indometacina en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 53
- Figura 40. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **4** en presencia y ausencia del inhibidor Azul de Metileno (AM) en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 54
- Figura 41. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **4** en presencia y ausencia del inhibidor de canales de K^+ , TEA. a) en anillos E+ y b) en anillos E-. Precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 55
- Figura 42. Efecto contráctil del CaCl_2 en anillos E- en presencia y ausencia de la CE_{50} de la molécula **4**. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 55
- Figura 43. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **5** en presencia de los inhibidores L-NAME, Atropina e Indometacina en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 56
- Figura 44. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **5** en presencia y ausencia del inhibidor Azul de Metileno (AM) en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control. 57



-
- Figura 45. Efecto vasorrelajante de la CE₅₀ de la molécula **5** en presencia y ausencia del inhibidor de canales de K⁺, TEA. a) en anillos E⁺ y b) en anillos E⁻. Precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio ± E.E.M. de 3 experimentos.
**p*<0.05 contra el control. 58
- Figura 46. Efecto contráctil del CaCl₂ en anillos E⁻ en presencia y ausencia de la CE₅₀ de la molécula **5**. Los resultados se muestran como el promedio ± E.E.M. de 3 experimentos.
**p*<0.05 contra el control. 59



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
Mexico.

1. RESUMEN



1. RESUMEN.

La hipertensión arterial es un padecimiento crónico, producido por múltiples factores, que afecta a un alto porcentaje de la población adulta en México disminuyendo significativamente la esperanza y calidad de vida de quienes la padecen.

A pesar de contarse con un amplio arsenal de fármacos para dar tratamiento a esta afección, las tasas de mortalidad no disminuyen. Es por ello que existe la necesidad de investigar nuevas moléculas con potencial para su tratamiento, siendo excelentes candidatas las moléculas cumarínicas, ya que cuentan con amplia actividad biológica incluidas la actividad antihipertensiva, antiinflamatoria, cardioprotectora y vasorrelajante.

En el presente trabajo se llevó a cabo la evaluación farmacológica del efecto vasorrelajante de 17 derivados de cumarin-3-carboxamida, en el modelo de órgano aislado de anillos de aorta de rata. Derivado del estudio biológico, se identificaron un total de 3 moléculas (moléculas **2**, **4** y **5**) capaces de inducir más del 90% de vasorrelajación.

Se determinó el posible mecanismo de acción mediante el cual las moléculas **2**, **4** y **5** inducen su efecto. Se obtuvo que la molécula **2** estimula a la eNOS y el EDHF. La molécula **4** actúa mediante la vía NO/cGMP/ canales de K⁺, EDHF y estimula el receptor M₃. La molécula **5** actúa a través de la vía del NO/sGMP/canales de K⁺. Estas moléculas bloquean canales de calcio ubicados en la membrana de las células del músculo liso vascular.

Este estudio justifica de manera preliminar, continuar con los estudios preclínicos de estas moléculas para que en un futuro se utilicen como agentes farmacológicos.

Palabras clave: Aorta, cumarin-3-carboxamida, hipertensión, vasorrelajante.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
Mexico.

2. ABSTRACT



2. ABSTRACT.

High blood pressure is a chronic condition, caused by several factors, than a high percentage of the adult population in Mexico decreasing significantly the expectancy and quality of life of those who suffer this condition.

Although to have an arsenal of drugs to treat this condition, the mortality rates don't decrease. It's therefore that there's a need to investigate new molecules with potential for its treatment. The coumarin molecules are excellent candidates, since they count with broad biological activity including antihypertensive, antiinflammatory, cardioprotective and vasorelaxant activity.

In the present work the pharmacological evaluation was carried out of the vasorelaxant effect of 17 coumarin-3-carboxamide in the organ model isolated from rat aorta rings. Derived from biological study, a total of 3 molecules were identified (molecules **2**, **4** and **5**) capable of inducing more than 90% vasorelaxation.

This possible mechanism of action by which molecules **2**, **4** and **5** induce their effect. It was obtained that molecule **2** stimulates eNOS and EDHF. Molecule **4** acts through the NO/cGMP/K⁺ channels, EDHF pathway and stimulates the M₃ receptor. Molecule **5** acts through the NO/cGMP/K⁺ channel pathway. These molecules block calcium channels located in the membrane of vascular smooth muscle cells.

This study preliminarily justifies, continue with preclinical studies of these molecules so that they can be used as pharmacological agents in the future.

Keywords: Aorta, coumarin-3-carboxamide, hypertension, vasorelaxant.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

3. INTRODUCCIÓN



3. INTRODUCCIÓN.

En la antigüedad, el descubrimiento de nuevos fármacos se basaba principalmente en el uso de plantas y productos naturales de acuerdo a la intuición y observación. En el siglo XIX, se empiezan a aislar, purificar e identificar ciertas sustancias las cuales se determinaron como “activas” y se descubrió que eran las responsables de la acción farmacéutica, lo que posteriormente se transformó en la producción de nuevos fármacos. Conforme el avance de los años, se han introducido nuevas técnicas y metodologías enfocadas a la síntesis como táctica para el descubrimiento de nuevos fármacos, lo que le ha dado un valor extra a las Ciencias que se enfocan en la Farmacéutica dando lugar al diseño razonable de fármacos y la producción a gran escala (Correia-Pintos, 2001).

Moléculas como las cumarinas y sus derivados cuentan con una amplia actividad biológica como la sedante, anticancerígena, antiinflamatoria, anticoagulante, hepatoprotectora, antiviral, antibacteriana, antioxidante, antifúngica, antitrombótica (Furque, 2010); estos compuestos químicos se pueden encontrar de manera natural en muchas plantas ya que son metabolitos secundarios de estas, pero hoy en día pueden ser sintetizadas en el laboratorio mediante técnicas económicas y sencillas, esto vuelve a las cumarinas de gran interés para la industria Farmacéutica (Velazco *et al.*, 2022).

Enfermedades como la Hipertensión Arterial han incrementado la tasa de mortalidad en México, es por ello que surge la necesidad de producir nuevos fármacos con actividades cardioprotectoras y/o antihipertensivas más eficientes que los ya existentes. Los derivados de cumarinas han demostrado actividades benéficas a nivel cardiovascular con efectos antiinflamatorios, lo que hace a estas moléculas objeto de estudio para seguir explorando y explotando (Núñez-Márquez & Escobar-Romero, 2019). Por lo tanto, en este trabajo se buscó conocer el efecto vasorrelajante de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida, moléculas que se pueden obtener mediante una síntesis sencilla y económica en el laboratorio, con la intención de explorar su potencial como agentes antihipertensivos.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

4. MARCO TEÓRICO



4. MARCO TEÓRICO.

3.1. Sistema cardiovascular.

El sistema cardiovascular es el sistema de transporte del cuerpo, el cual forma un enlace directo e indirecto entre cada célula y órganos del cuerpo. La función principal de este sistema es proporcionar a los tejidos nutrientes esenciales para llevar a cabo su metabolismo y eliminar productos de desperdicio (Martínez, 1979).

Este sistema se encuentra constituido por el corazón, el cual actúa como una bomba, y un sistema vascular conformado por arterias, venas y capilares. Esta unidad funcional se encuentra puesta a disposición de la sangre, la cual debe de estar en constante circulación para irrigar los tejidos (Martínez, 1979).

3.1.1. El corazón.

El corazón es un órgano muscular que se puede considerar hueco porque cuenta con cuatro cavidades en su interior (figura 1). Tiene una forma piramidal con la base sobresaliendo hacia atrás y hacia arriba; y el vértice, llamado ápice, sobresaliendo hacia adelante y hacia abajo. El corazón de un hombre adulto pesa de 280 a 340 g y el corazón de una mujer pesa de 230 a 280 g. Las cavidades se dividen en dos tipos, las superiores que se ubican a izquierda y derecha del corazón y son llamadas aurículas y las inferiores llamadas ventrículos. Estas cavidades se comunican entre sí a través de dos orificios mediante un sistema valvular especial (Ramírez-Ramírez, 2009).

La capa más interna del corazón, que se encarga de recubrir la cavidad, se llama endocardio. Seguidamente se encuentra el miocardio, que consiste en la mayor parte del músculo cardíaco el cual está especializado para llevar a cabo la función contráctil. La siguiente capa es el epicardio y al final el pericardio, que es la capa más externa del corazón; el pericardio rodea el corazón en dos láminas: la capa parietal y la capa visceral (Ramírez-Ramírez, 2009)

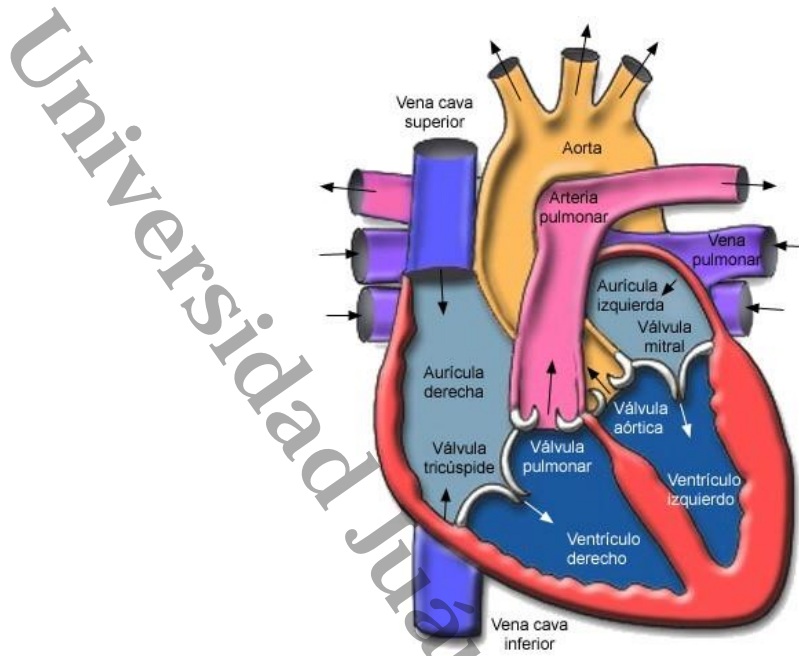


Figura 1. Anatomía del corazón (Tomado de Massó, 2021).

3.1.2. Vasos sanguíneos.

Los vasos sanguíneos forman una red de tubos que se encargan de transportar la sangre desde el corazón al resto del cuerpo y de regreso. Las arterias son vasos sanguíneos que distribuyen la sangre desde el corazón a los tejidos estas se ramifican y con cada rama su diámetro disminuye gradualmente y se forman las arteriolas. Dentro del tejido, las arteriolas se continúan ramificando en una serie de vasos sanguíneos microscópicos también llamados capilares, ubicados entre las células (Tortora y Derrickson, 2006).

Los capilares se unen para formar vénulas, que son pequeñas venas, que se combinan para formar venas más grandes. Las venas llevan la sangre de regreso al corazón. Las paredes de los vasos sanguíneos constan de tres capas (figura 2) (Tortora y Derrickson, 2006):

1. La capa interna consta de endotelio, membrana basal y una capa de fibras elásticas.
2. La capa media está formada por tejido muscular liso y fibras elásticas. Esta capa se diferencia más, en proporción y grosor de fibras musculares y elásticas, entre venas y arterias.
3. La capa exterior se forma principalmente por tejido conectivo.

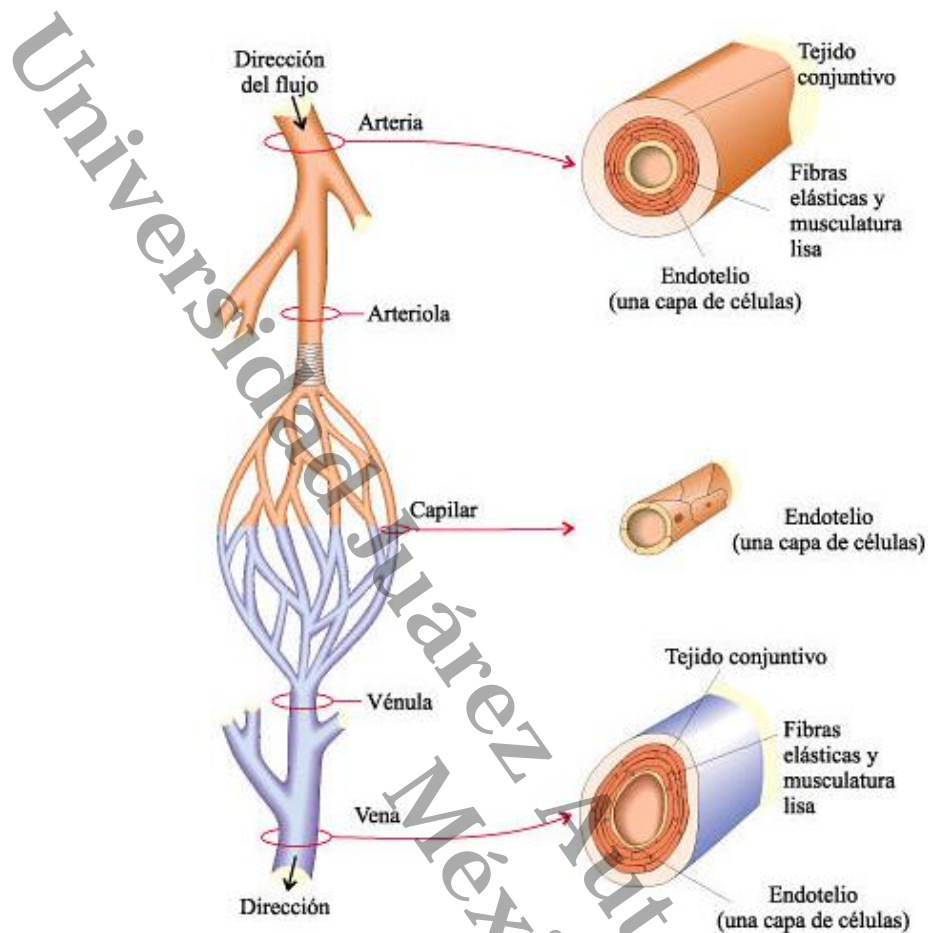


Figura 2. Anatomía de los vasos sanguíneos (Tomado de Manual MSD, 2022).

3.1.3. Circulación.

La circulación sanguínea inicia con las dos arterias coronarias principales, la arteria coronaria derecha y la arteria coronaria izquierda, las cuales surgen desde la primera parte de la aorta ascendente. Estas arterias se ramifican para poder llevar sangre rica en oxígeno por todo el organismo. La sangre desoxigenada se drena a través de las venas que fluyen hacia el seno coronario, que se encuentra detrás del surco auriculoventricular, y hacia la aurícula derecha (Tortora y Derrickson, 2006).

3.1.3.1. Circulación menor o pulmonar.

Se encarga de llevar sangre desde el corazón a los pulmones y de regreso al corazón (figura 3). Más específicamente, la sangre pasa del ventrículo derecho a los pulmones a través de la arteria pulmonar. Las arterias pulmonares se ramifican en capilares que rodean los alvéolos de los pulmones, para llevar a cabo el intercambio gaseoso. Los capilares se

condensan gradualmente y adquieren las propiedades de las venas para lograr formar las venas pulmonares, que se encargan de transportar sangre rica en oxígeno desde los pulmones hasta la aurícula izquierda (Tortosa-Moreno, 2015).

Circulación pulmonar

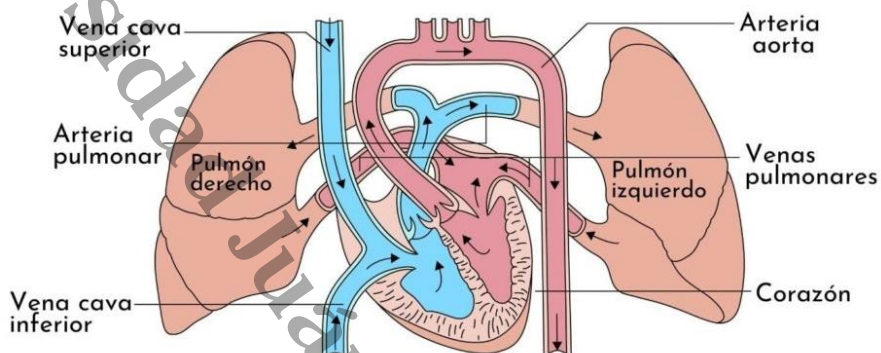


Figura 3. Esquema de la circulación pulmonar (Tomado de Parada-Puig, 2021).

3.1.3.2. Circulación mayor o sistémica.

Este circuito es mucho más grande, ya que se encarga de transportar la sangre que sale del corazón hasta cada uno de los tejidos del cuerpo humano. La sangre rica en oxígeno que proviene de la circulación pulmonar, fluye desde los pulmones hacia la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares, después es transportada hacia el ventrículo izquierdo, para ser bombeada al cuerpo a través de la aorta (figura 4) (Parada-Puig, 2021).

La sangre se transporta desde la aorta a través de ramas arteriales, arteriolas y capilares, para que el oxígeno y los nutrientes lleguen a los tejidos. Cuando la sangre sistémica está contaminada con productos de desecho (como dióxido de carbono), se drena a través de las vénulas y se transporta de regreso al corazón por las venas. La sangre pobre en oxígeno fluye hacia la aurícula derecha del corazón a través de la vena cava y posteriormente al ventrículo derecho, de donde sale del corazón a través de la arteria pulmonar y se enriquece con oxígeno en la circulación pulmonar. El flujo constante de la sangre para ambos circuitos (pulmonar y sistémico) se mantiene mediante la contracción y relajación continua del corazón (Parada-Puig, 2021).

Circulación mayor o sistémica

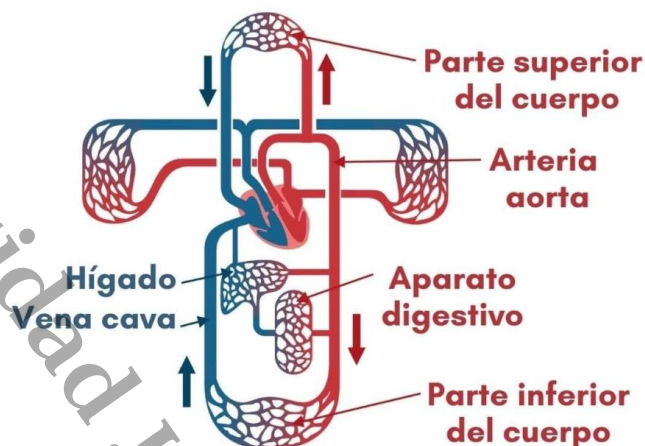


Figura 4. Esquema de la circulación sistémica (Tomado de Parada-Puig, 2021).

3.2. Presión arterial.

La presión arterial (PA) es la presión que ocasiona la sangre que es impulsada por el corazón a través del torrente sanguíneo. La PA se expresa en milímetros de mercurio (mmHg) y se conforma de dos componentes: La presión arterial sistólica (PAS), que es el empuje cardiaco generado por la retracción del ventrículo izquierdo; y la presión arterial diastólica (PAD), que es la oposición al paso de la sangre que contraponen las arterias. La PA es dependiente de el volumen de sangre que es impulsado por el corazón por unidad de tiempo y la resistencia que oponen los conductos sanguíneos (Casado-Pérez, 2009).

No existe un claro umbral para determinar los valores de PA normales, ya que la PA es una variable biológica; no obstante, se ha confirmado una relación entre la PA y el riesgo cardiovascular, ya que este último se acrecienta conforme aumentan los niveles de PA. Los cambios estructurales en el sistema arterial se deben a valores prominentes de PA y esto es causante de daños a diversos órganos como corazón, cerebro, riñón, derivándose en el agravamiento de la salud (Tagle, 2018).

3.2.1. Regulación de la presión arterial.

3.2.1.1. Potencial de acción de la célula cardiaca.

En todas las células musculares, la membrana celular activa un cambio rápido de voltaje para llevar a cabo la contracción, este fenómeno lleva por nombre potencial de acción. El potencial de acción de las células miocárdicas se diferencia de tres formas del potencial de



acción de las células del músculo esquelético, lo que promueve la estimulación del ritmo sincrónico del corazón: (a) pueden autogenerarse, (b) se transfieren directamente de una célula a otra y (c) persisten durante largos períodos de tiempo, lo que evita la aparición de contracciones espasmódicas individuales (Mohrman *et al.*, 2007).

El potencial de membrana existe porque la concentración en el citoplasma es diferente de la concentración en el intersticio y los iones disipan el gradiente de concentración a través de la membrana semipermeable creando un gradiente eléctrico. Los tres iones más importantes que determinan el potencial de membrana del corazón son los iones de Na^+ y Ca^{2+} , que están más concentrados en el líquido intersticial que en la célula, y los iones de K^+ , que se distribuyen de manera opuesta. La difusión de iones a través de las membranas celulares se lleva a cabo mediante canales que consisten en moléculas de proteínas que atraviesan la membrana, son específicos y existen en condición abierto, cerrado o inactivo. La permeabilidad de una membrana a un ion particular está directamente relacionada con el número de canales abiertos para ese ion en un momento dado (Mohrman *et al.*, 2007).

3.2.1.2. Contracción del músculo liso.

Los vasos sanguíneos están revestidos principalmente con músculo liso vascular, es decir que todas las fibras musculares se contraen simultáneamente y están conectadas entre sí mediante el citoplasma de la célula. La contractilidad de las células del músculo liso vascular es iniciada por el Ca^{2+} ; las concentraciones de este ion aumentan en consecuencia a diferentes estímulos y se unen a la proteína calmodulina, formando un complejo Ca^{2+} /calmodulina, que activa la quinasa de la cadena ligera de miosina (CLDMK) para fosforilarla. Un aumento de Ca^{2+} en el medio intracelular se produce porque este ion se libera del retículo sarcoplásmico y entra desde el medio extracelular mediante canales de calcio tipo L dependientes de voltaje que se abren en respuesta a una reducción del potencial de membrana debido al estiramiento de las células vasculares lisas (Renna *et al.*, 2013).

Algunos agonistas, como la noradrenalina, la angiotensina II o la endotelina, se unen al receptor heterotrimérico acoplado a la proteína G, para activar la función de la fosfolipasa C. Esta enzima se encarga de catalizar el fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato, formando dos mensajeros secundarios: diacilglicerol (DAG) e Inositol trifosfato (IP_3). IP_3 se une a los receptores SERCA (Ca^{2+} ATPasa del RS) en el retículo sarcoplásmico, provocando la liberación de Ca^{2+} . El DAG se une al Ca^{2+} para activar la proteína quinasa C

(PKC), fosforilando las cadenas ligeras de miosina y, con la actina, forman un puente cruzado e inician el acortamiento de las células del músculo liso vascular (figura 5) (Renna *et al.*, 2013).

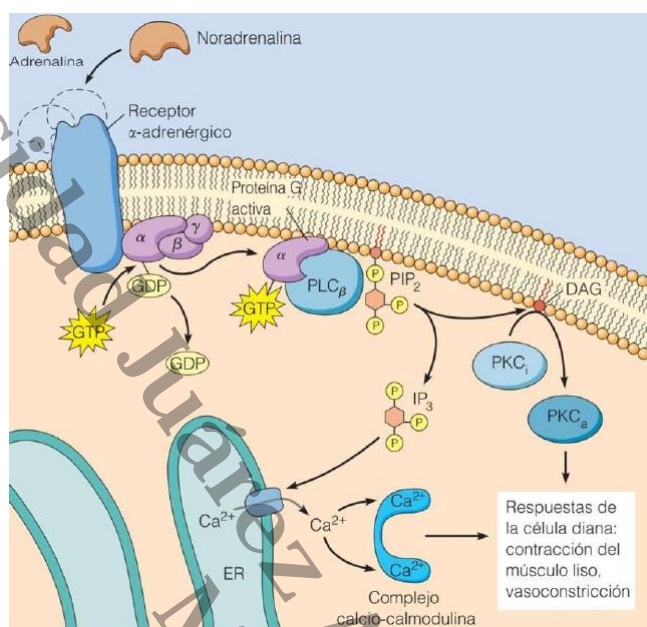


Figura 5. Mecanismo vasoconstrictor en músculo liso (Tomado de Espino-García, 2017).

3.2.1.3. Función del endotelio.

El endotelio vascular es un tejido que sirve de barrera, además de tener una alta importancia para la homeostasis vascular porque mantiene un estado de vasodilatación regulada, que se asocia con propiedades antioxidantes, antitrombóticas y antiinflamatorias. Además, también interviene en el mantenimiento de la permeabilidad y la regulación del flujo sanguíneo. La función principal es controlar el tono vascular mediante la síntesis de factores vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), que actúa en las células del músculo liso vascular, prostaciclina I₂ (PGI₂) y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), tal como se muestra en la figura 6 (Carvajal-Carvajal, 2017).

Existen factores de riesgo que generan disfunción endotelial: el envejecimiento, el fumar, la hiperglicemia, la hipertensión arterial y la aterosclerosis. La disfunción endotelial consiste en la incapacidad de los vasos sanguíneos para expandirse en diámetro bajo la influencia de un estímulo conocido, causada por una producción insuficiente de vasodilatadores por parte del endotelio, caracterizada por una biodisponibilidad reducida de NO, EDHF y otros vasodilatadores, incremento en la expresión de factores trombogénicos, estrés oxidativo,

adhesión provascular y en consecuencia existe el predominio de la vasoconstricción (Irribarra *et al.*, 2000).

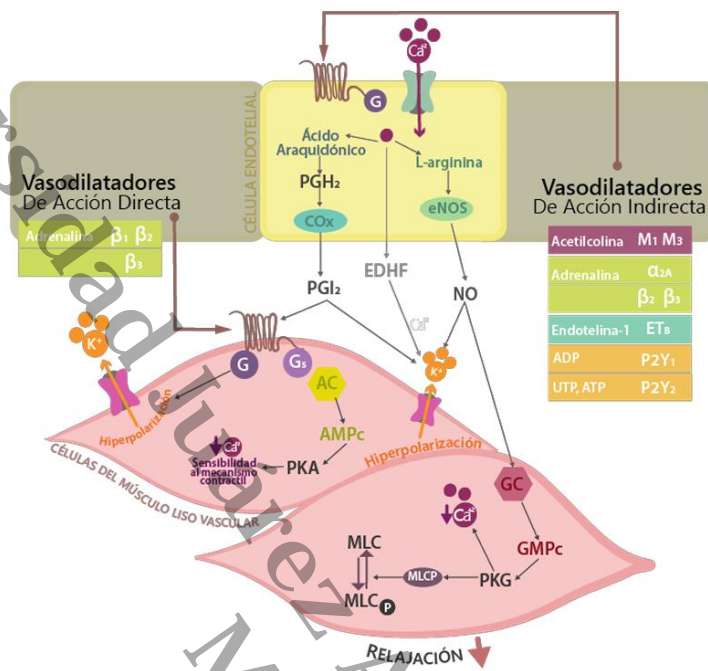


Figura 6. Vías de vasodilatación directa e indirecta en células de músculo liso (Tomado de Hernández y Herimar, 2018).

3.3. Enfermedades cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son enfermedades que se desarrollan en el sistema circulatorio debido a muchas causas y ubicaciones diferentes. Se dividen en cuatro categorías principales: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y otras. Los dos primeros, por volumen, son los más importantes, representando más del 60% del total de la mortalidad correspondiente a enfermedades cardiovasculares. A menudo son de naturaleza aguda y la causa principal es la obstrucción de los vasos sanguíneos que impide que la sangre fluya al corazón o al cerebro y, en consecuencia, provoca la muerte (Corella y Ordovás, 2007).

La enfermedad vascular periférica afecta las arterias o venas que suministran sangre a las extremidades, dificultando la circulación sanguínea y provocando vasoconstricción, hinchazón y dolor. Pueden causar isquemia. Cuando se dañan las venas, se forman coágulos que provocan la trombosis venosa. "Otras" enfermedades cardiovasculares incluyen defectos cardíacos congénitos y enfermedades reumáticas. En el caso de la



reumática, el músculo cardíaco y las válvulas cardíacas resultan dañados por una infección bacteriana ocasionada por estreptococos (Corella y Ordovás, 2007).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las ECV como desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, y se han convertido en la principal causa de muerte en todo el mundo. De acuerdo con Vargas-Meza et al. (2023), las enfermedades cardiovasculares representan el 33% de las principales causas de mortalidad.

3.4. Hipertensión arterial como problema de salud.

La hipertensión arterial ha sido reportada como una de las afecciones con mayor predominancia en la población a nivel mundial, ya que aparece en el 30-45% de la población adulta. Es capaz de dañar a todos los sistemas del cuerpo humano, por lo que no tener un control idóneo de esta enfermedad puede traer como consecuencia numerosas señalizaciones médicas (Gopar-Nieto et al., 2021).

Esta enfermedad es el proceso hemodinámico en el cual la resistencia al flujo sanguíneo se encuentra elevada, también se puede definir como la pérdida del tono de vasodilatación del sistema circulatorio. La hipertensión arterial es una de las afecciones graves que se presenta de manera recurrente, perjudica a la población en las fases de mayor productividad de la vida. La significancia de esta enfermedad reside en cómo repercute en la esperanza y calidad de vida de quienes la padecen ya que, al ser una enfermedad asintomática, no se diagnostica oportunamente, si no hasta que aparecen complicaciones. La OMS define que las cifras normales de PA son 80mmHG como diastólica y 120mmHG de sistólica, por lo que valores arriba de estos ya constituyen Hipertensión arterial, los cuales deben de haberse registrado por lo menos en dos días distintos (Cruz-Corchado, 2001).

Esta enfermedad es crónica y es producida por diversos factores como los genéticos, ingesta excesiva de sodio, edad, tabaquismo, obesidad, entre otras. Se estima que anualmente se diagnostican 450 000 casos nuevos en México y esta cifra puede duplicarse si consideramos a las personas que desconocen que tienen hipertensión. La hipertensión se encuentra entre las primeras causas de muerte en México (Campos-Nonato et al., 2018).

De acuerdo con la Secretaría de Salud, más de 30 millones de personas en México padecen hipertensión arterial; los datos de la Ensanut 2022 indican que aproximadamente el 47.8% de la población padece esta enfermedad (figura 7) (Campos-Nonato et al., 2023).

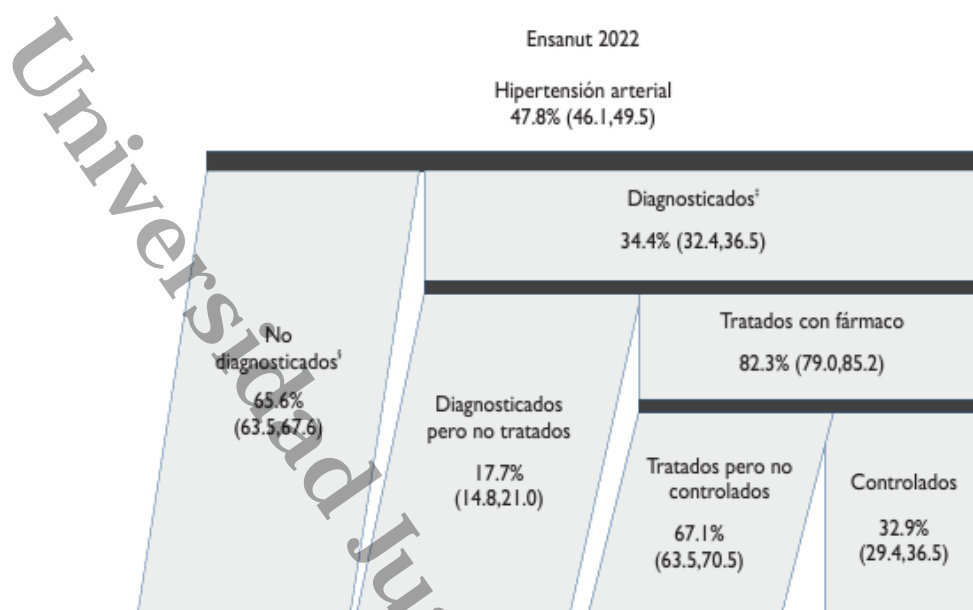


Figura 7. Prevalencia de hipertensión arterial, diagnóstico y control de la tensión arterial en adultos mexicanos (Tomado de Campos-Nonato et al., 2023).

3.4.1. Fisiopatología de la hipertensión arterial.

3.4.1.1. Gasto cardíaco.

El gasto cardíaco puede aumentar debido a tres razones: un incremento en la cantidad de sangre, aumento en la contractilidad cardíaca como consecuencia de la estimulación nerviosa y la frecuencia cardíaca. La hipertrofia cardíaca, un mecanismo que compensa el aumento de la poscarga en la hipertensión, la cual es una respuesta inicial a la estimulación neuronal repetitiva, puede ser también una causa. Aunque el aumento de volumen puede provocar un aumento de la presión arterial, en la hipertensión existe un cambio cuantitativo en la relación presión-volumen (Bellido *et al.*, 2003).

3.4.1.2. Resistencia periférica.

El tono vascular está influenciado por muchos factores: los que provocan constricción funcional (cambios en la membrana celular, excitabilidad del sistema nervioso simpático, factores de origen endotelial) y los que provocan hipertrofia estructural (cambios en la membrana celular, hiperinsulinemia, trastornos endoteliales). La causa principal de hipertensión y aumento de la resistencia periférica es el aumento del tono vascular de los vasos de pequeño calibre (Bellido *et al.*, 2003).



3.4.2. Fármacos para tratar la hipertensión arterial.

En la mayoría de los pacientes que son diagnosticados con hipertensión arterial, se requiere tratamiento farmacológico. Los principales grupos de fármacos que suelen ser utilizados son: antagonistas de canales de calcio, diuréticos tiazídicos e inhibidores del sistema renina-angiotensina, en la tabla 1 se muestran los principales fármacos utilizados (Gopar-Nieto *et al.*, 2021):

Tabla 1. Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial (Modificado de Gopar-Nieto *et al.*, 2021).

Clase	Fármaco
Tiazidas.	Clortalidona, Hidroclorotiazida.
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril.
Antagonistas de los receptores de angiotensina II.	Azilsartán, Candesartán, Irbesartán, Losartán, Olmesartán, Telmisartán, Valsartán.
Antagonistas de canales de calcio dihidropiridínicos.	Amlodipino, Nifedipino.
Diuréticos de asa.	Bumetanida, Furosemida.
Diuréticos antagonistas de receptores de aldosterona.	Eplerenona, Espironolactona.
Betabloqueadores cardioselectivos.	Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol tartrato, Metoprolol succinato.
Betabloqueadores cardioselectivos y vasodilatadores.	Nervibolol.
Betabloqueadores no cardioselectivos	Nadolol, Propranolol.
Betabloqueadores combinados.	Carvedilol, Carvedilol fosfato, Labetalol.
Inhibidores directos de la renina.	Aliskiren.
Alfabloqueantes.	Doxazosina, Prazosina, Terazosina.
Agonistas alfa 2 y otros fármacos de acción central.	Metildopa.
Vasodilatadores directos.	Hidralazina, Minoxidil.

Se estiman a 5 grupos de fármacos hipotensores como de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial: diuréticos (tiazidas, clortalidona e indapamida), bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de



angiotensina y antagonista de los receptores de angiotensina II. Los bloqueadores beta vasodilatadores (celiprolol, nebivolol y carvedilol) tienen menos limitaciones que los bloqueadores beta tradicionales (atenolol, metoprolol). El uso de diuréticos tiene efectos beneficios en la insuficiencia cardiaca; los antagonistas del calcio son más eficaces con las complicaciones coronarias y tienen un control superior en la PA. Los inhibidores de la renina son eficaces para reducir la PA pero no cuentan con estudios de morbimortalidad (Prieto-Díaz, 2014).

3.5. Cumarinas.

Las cumarinas son un tipo de lactonas, que pueden ser de origen natural o sintético, conformadas por un anillo de benceno, el cual está condensado a un anillo de α -pirona (figura 8) y tienen un sistema π - π conjugado rico en electrones, lo cual les confiere excelentes características de acarreo de electrones. Las cumarinas se sintetizan de forma nativa en plantas y microorganismos (Correia-Pintos, 2001).

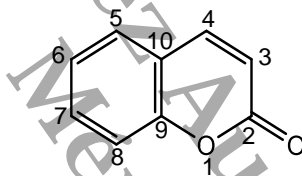


Figura 8. Estructura molecular de la cumarina.

3.5.1. Clasificación.

Las cumarinas se clasifican en 3 grupos:

Simples: Poseen derivados oxigenados en las posiciones 6,7 y 8 principalmente del centro bencénico y en las posiciones 3 y 4 del centro lactona. En la naturaleza, un 95% de las cumarinas poseen un radical oxigenado en la posición 7 (Herrera-Fuentes & Quimis-Ponce, 2017).

Complejas: Se clasifican en furanocumarinas y piranocumarinas, de acuerdo al heterocíclico al cual se encuentre fusionado el anillo aromático. Esta clasificación a su vez se subdivide en lineales o angulares (Herrera-Fuentes & Quimis-Ponce, 2017).

Diversas: Se incluyen las variaciones de las cumarinas complejas, en los anillos pirano y furano. Esto debido a la existencia de sustituyentes en los anillos piranósico y furanósico (Herrera-Fuentes & Quimis-Ponce, 2017).

Un ejemplo de estas moléculas se puede observar en la figura 9.

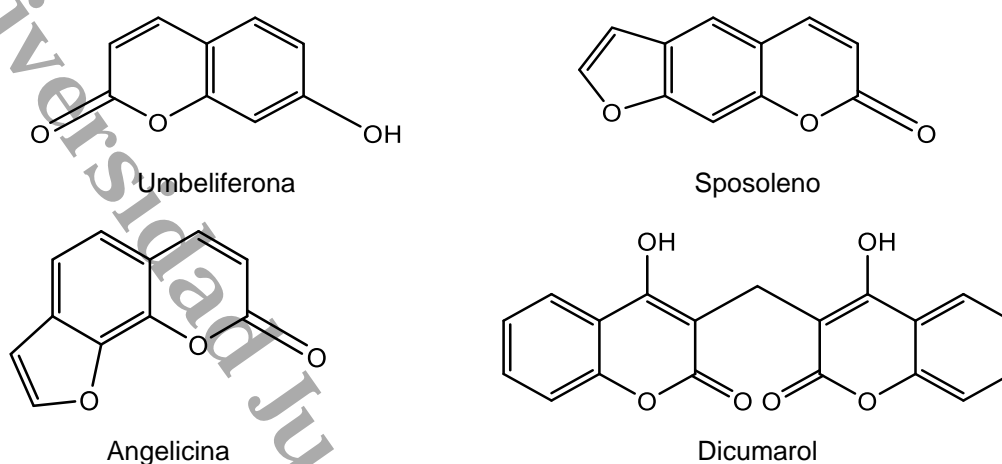


Figura 9. Estructura molecular de una cumarina simple (Umbeliferona), una furanocumarina lineal (Sposoleno), una furanocumarina angular (Angelicina) y una cumarina diversa (Dicumarol) (Tomado de Herrera-Fuentes & Quimis-Ponce, 2017).

3.5.2. Actividad Biológica de las cumarinas.

Las moléculas procedentes de las cumarinas se pueden hallar en casi todas las categorías fármaco-terapéuticas. Varias cumarinas se han estudiado por sus características cardioprotectoras (anticoagulantes y/o vasodilatadores), un ejemplo de estos es la warfarina, un anticoagulante ampliamente utilizado en clínica. El carbocromeno es otra cumarina vasodilatadora con capacidad cardioprotectora, capaz de inhibir la agregación plaquetaria (Correia-Pintos, 2001).

Se han identificado 4 moléculas nuevas derivadas de cumarinas que cuentan con actividad antihipertensiva: Dihidromammea, Escopoletina que produce hipotensión en animales de laboratorio *in vitro* e *in vivo* a través de su actividad relajante del músculo liso, Visnadina que se ha utilizado para el tratamiento de angina de pecho y Quelactona (Venugopala *et al.*, 2013) (figura 10).

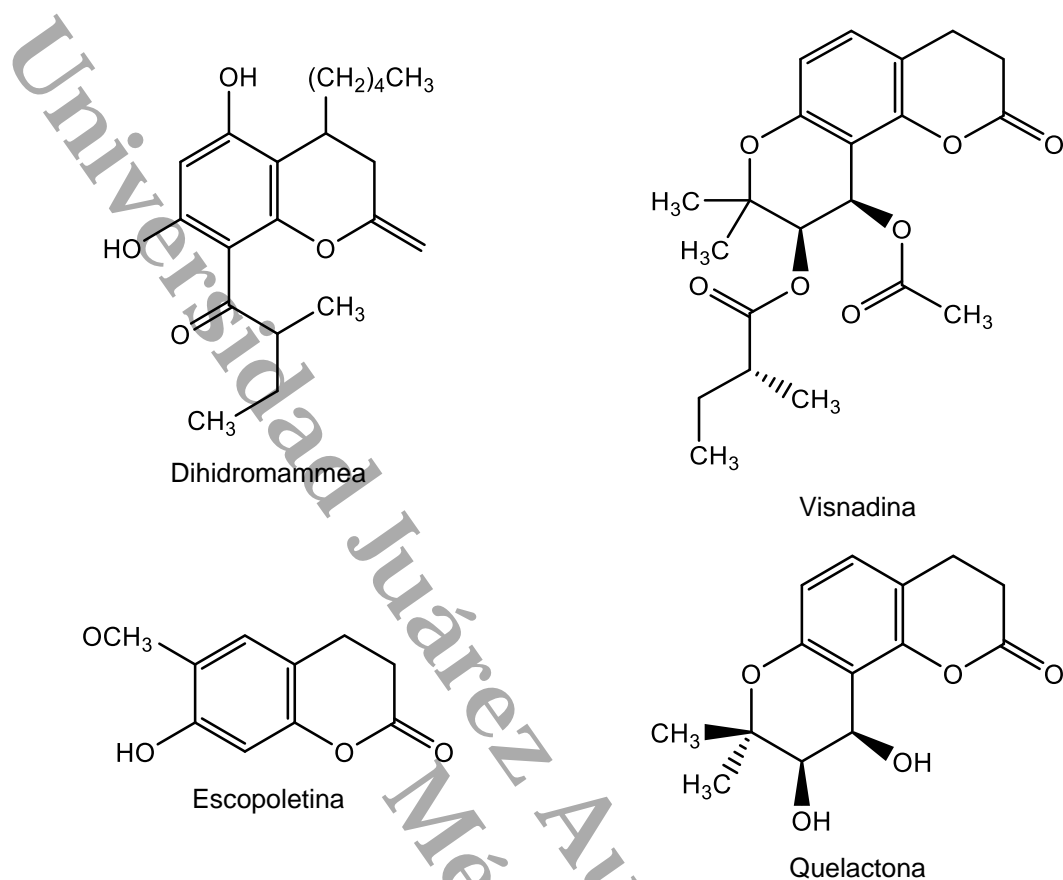


Figura 10. Cumarinas con actividad antihipertensiva (Modificado de Venugopala et al., 2013).

La capacidad moduladora del anillo cumarínico posibilita el poder obtener fármacos antiinflamatorios y antioxidantes. Se ha reportado que los derivados hidroxilados de cumarinas cuentan con capacidad inhibitoria de la 5 α -reductasa y de la tirosinasa. En otros casos las cumarinas son agentes antivirales, antimicrobianos, para terapia anti-cancer, antifúngicos y antiparasitarios. Tienen también, gran importancia en el desarrollo de nuevos inhibidores de sistemas enzimáticos que se encuentran involucrados en el acrecentamiento de las afecciones relacionadas a la degradación de las funciones neuronales (Correia-Pintos, 2001).

3.5.3. cumarin-3-carboxamida.

Se ha reportado que derivados de cumarin-3-carboxamida muestran potente actividad antiinflamatoria, como lo son los derivados conjugados con ácido lipoico y los derivados cumarínico-3-piperazina. Otros derivados como los 3-fenilcumarínicos, han demostrado actividad antidepressiva (Hernández-Camargo, 2013).

En particular, la cumarin-3-carboxamida ha demostrado ser un núcleo estructural importante que cuenta con diversas actividades biológicas, como anticancerígena, anticoagulantes, propiedades antiinflamatorias y antioxidante, inhibición contra la β -secretasa (BACE1), monoaminoxidasa (MAO), acetilcolinoesterasa y tumorigénesis (Velasco *et al.*, 2022).

3.5.3.1. Síntesis de derivados de cumarin 3 carboxamida.

Debido a que la cumarin-3-carboxamida cuenta con amplia actividad biológica, incluyendo sus derivados, la síntesis de estas son un área de gran interés. Con el pasar de los años, se han ido descubriendo procesos de síntesis para obtener este tipo de moléculas y sus derivados, estos métodos constan de muchos pasos y se obtienen bajos rendimientos. Dentro de las rutas de síntesis que se suelen utilizar podemos mencionar las reacciones de condensación de Peachmann, Perkin, Reformatsky, Knoevenagel, entre otros. Estos procesos de síntesis suelen utilizar disolventes tóxicos y caros, es por ello que se siguen buscando alternativas sintéticas (Serra, 2012).

Por lo tanto, desde la perspectivas ambiental y económica, el desarrollo de un sistema de síntesis fácil de implementar para la obtención de cumarin-3-carboxamidas sería de gran importancia, es por ello que se desarrolló un método sintético simple y eficiente de tres componentes para la obtención de cumarin-3-carboxamidas, el cual se llevó a cabo por la reacción de salicilaldehído, diferentes aminas y dietilmalonato. En este método se emplean piperidina-yodo como catalizador y etanol, un disolvente amigable con el ambiente (figura 11). Las moléculas obtenidas se muestran en la figura 12 (Velasco *et al.*, 2022).

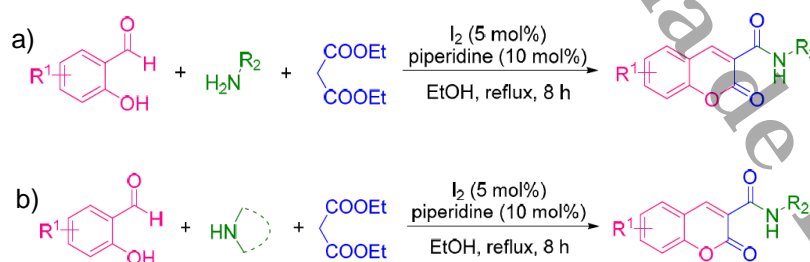


Figura 11. Reacción de 3 componentes con aminas alifático a) primarias y b) secundarias (Tomado de Velasco *et al.*, 2022).

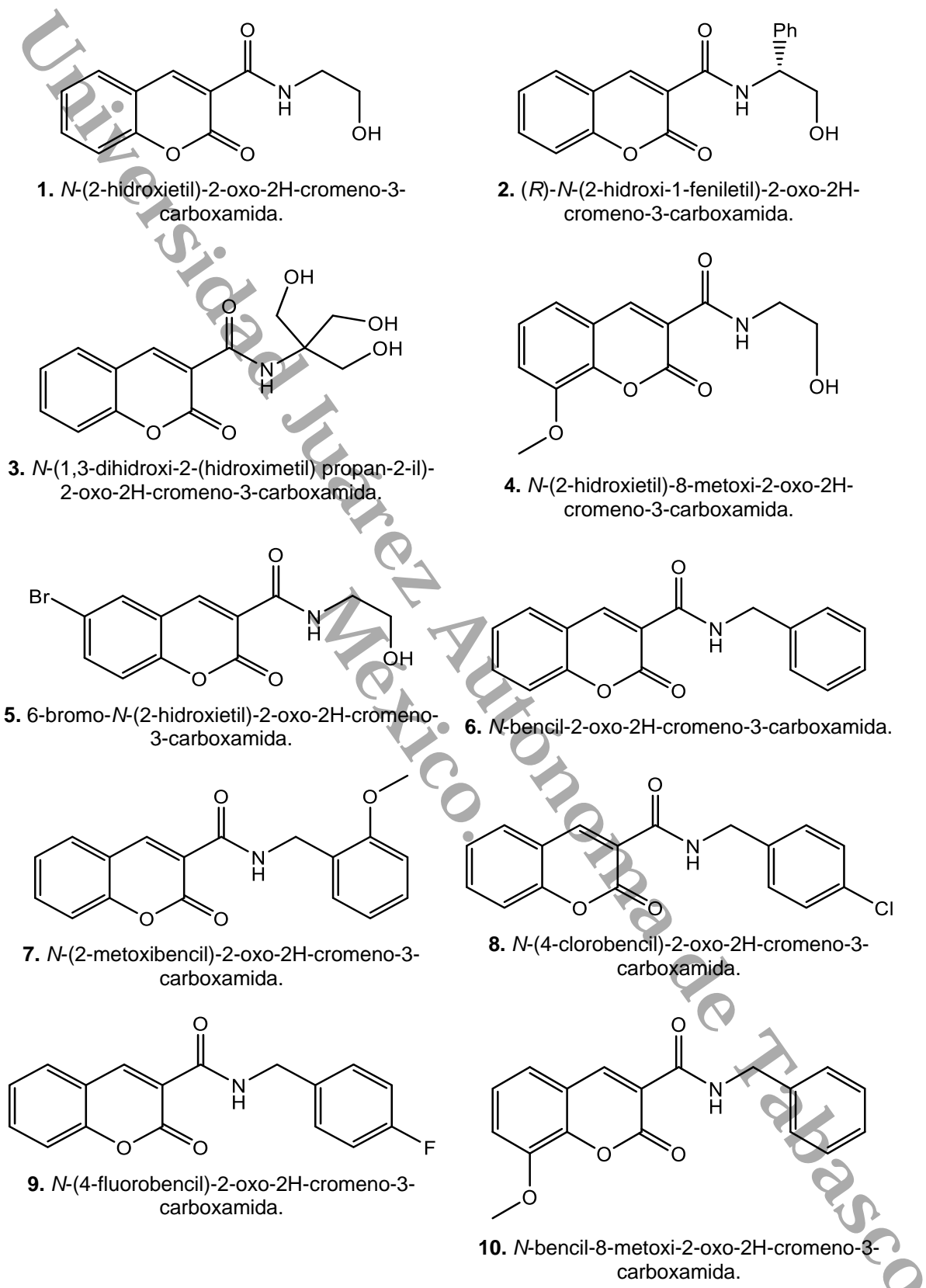
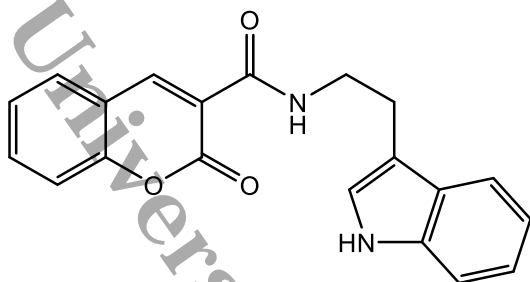
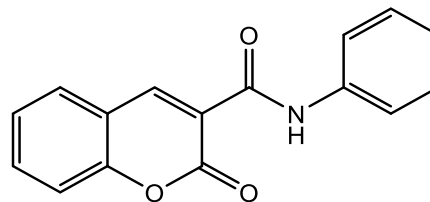


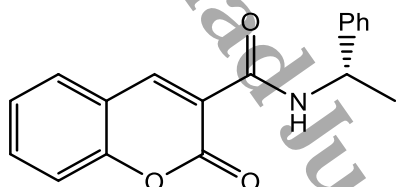
Figura 12. Derivados de cumarin-3-carboxamida (Modificado de Velasco et al., 2022).



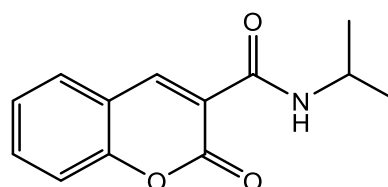
11. *N*-(2-(1H-indol-3-il) etil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida.



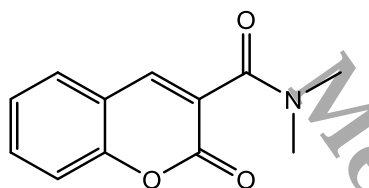
12. 2-oxo-*N*-fenil-2H-cromeno-3-carboxamida



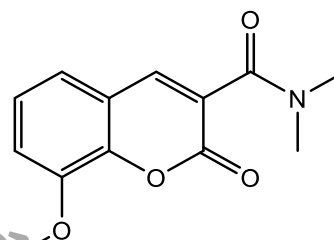
13. (*S*)-2-oxo-*N*-(1-feniletil)-2H-cromeno-3-carboxamida.



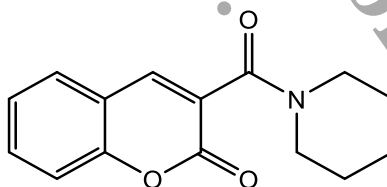
14. *N*-isopropil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida.



15. *N,N*-dimetil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida.



16. 8-metoxi-*N,N*-dimetil-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida.



17. 3-(piperidina-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona.

Figura 12. Derivados de cumarin-3-carboxamida (Modificado de Velasco et al., 2022) (Continuación).



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

5. JUSTIFICACIÓN



5. JUSTIFICACIÓN.

La hipertensión es un problema de salud muy grande en México, además de que es el factor principal para desarrollar otras enfermedades cardiovasculares. Aunque existen múltiples fármacos para tratar la hipertensión, los disponibles no logran disminuir los niveles de PA a valores seguros y así evitar el daño que esta ocasiona en diversos órganos (Espino-García, 2017). Es por ello que los tratamientos más recomendados por médicos hoy día son una combinación de dos o más fármacos; cabe destacar que existen efectos secundarios desagradables para el paciente. En conjunto, esto deriva en un desapego del tratamiento (Herrera-Guerra, 2012).

Es por ello que existe aún la necesidad de encontrar nuevos fármacos que ayuden a tratar la hipertensión arterial. De acuerdo a la literatura, las cumarinas son productos naturales que poseen diversas actividades biológicas, dentro de estas podemos destacar la actividad antihipertensiva, cardioprotectora y vasodilatadora, lo que hace a estas moléculas y sus derivados de gran interés para su estudio biológico (Correia-Pintos, 2001).

La cumarin-3-carboxamida es una cumarina con propiedades farmacológicas como la anticancerígena, antioxidante, inhibición contra la β -secretasa (BACE1), monoaminoxidasa (MAO), acetilcolinoesterasa y tumorigénesis (Velasco *et al.*, 2022). Sin embargo, no se encontraron estudios que demuestren la acción de esta molécula en el sistema cardiovascular. Bylov *et al.* (1999) demostró la actividad antiinflamatoria de derivados de cumarin-3-carboxamida y Robert *et al.* (2008) reportó la actividad anticoagulante de estas moléculas.

Bajo este contexto, con el presente trabajo se buscó aportar nuevo conocimiento sobre el efecto vasodilatador de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida, y evaluar su posible uso para el tratamiento de la hipertensión arterial en un futuro.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN



6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida, previamente sintetizadas en el Laboratorio de Química Orgánica del CICTAT, podrían inducir un efecto vasorrelajante en anillos de aorta de rata mediante el modelo de órgano aislado? y de ser así, ¿mediante que vía de señalización inducen el efecto?



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
Mexico.

7. HIPÓTESIS



7. HIPÓTESIS.

Las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida presentarán propiedades vasorrelajantes en el modelo *ex vivo* de órgano aislado de aorta de rata, dando como resultado una alternativa para continuar con estudios preclínicos y su desarrollo como nuevos fármacos con potencial uso para el tratamiento de la hipertensión arterial.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
Mexico.

8. OBJETIVO GENERAL



8. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el efecto vasorrelajante de moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida y dilucidar el posible mecanismo de acción de las moléculas más activas, en el modelo *ex vivo* de órgano aislado de anillos de aorta de rata.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
Mexico.

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS



9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

9.1. Evaluar el efecto vasorrelajante de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida en presencia y ausencia de endotelio mediante un sistema de adquisición y análisis de datos.

9.2. Evaluar las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida más activas en presencia de diferentes inhibidores como el L-NAME, indometacina, atropina, azul de metileno y tetraetilamonio (TEA) para establecer el posible mecanismo de acción.

9.3 Determinar el efecto contráctil del CaCl_2 en presencia y ausencia de la CE_{50} de las cumarin-3-carboxamida más activas.

9.4. Construir curvas de concentración-respuesta de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
Mexico.

10. METODOLOGÍA

10. METODOLOGÍA.

Para evaluar el efecto vasorrelajante y dilucidar el posible mecanismo de acción, se siguió el protocolo establecido por Hernández-Abreu *et al.* (2009) con ligeras modificaciones. En la figura 13 se muestra un esquema general de la metodología empleada.

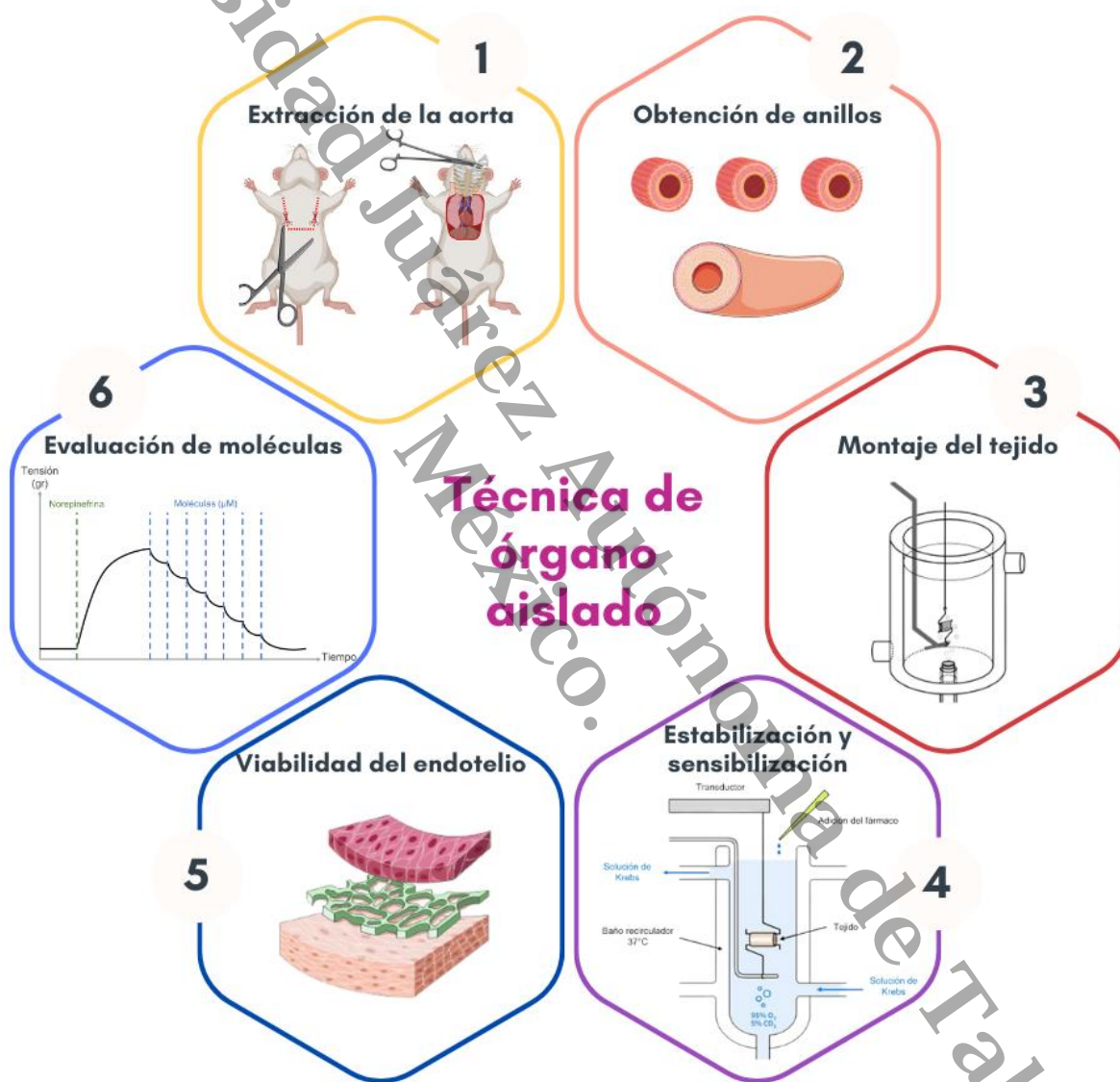


Figura 13. Esquema general de la metodología realizada para la evaluación biológica, mediante la técnica de órgano aislado.



10.1. Reactivos.

Cloruro de carbamilcolina (Carbacol), bitartrato de noradrenalina (NA), éster metílico de *N*-nitro-L-arginina (L-NAME), nifedipino, atropina, indometacina, tetraetilamonio (TEA), dimetilsulfóxido (DMSO), azul de metileno y CaCl_2 , adquiridos en Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA).

Las 17 moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida evaluadas en este trabajo, fueron sintetizadas por el grupo de investigación de Química Orgánica de la División Académica de Ciencias Básicas, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco y proporcionadas por el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez profesor investigador de la misma institución.

10.2. Animales de experimentación y consideraciones éticas.

Para las pruebas biológicas, se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con un peso entre 300 y 350 g, las cuales se adquirieron en el Bioterio de la División Académica de Ciencias de la Salud, perteneciente a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Las ratas fueron alimentadas con Purina Chow® y, siguiendo las recomendaciones de la NOM-062-ZOO-1999, se mantuvieron en condiciones de laboratorio con libre acceso al agua y alimento; siguiendo las técnicas de cuidado y uso de animales de laboratorio que señala la misma norma.

El protocolo para llevar a cabo el ensayo biológico *ex vivo* de órgano aislado de anillos de aorta de rata fue evaluado y aprobado por la Comisión Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco bajo el folio UJAT-CIEI-2023-176.

10.3. Obtención del tejido (aorta torácica).

Para poder aislar la aorta torácica, se anestesiaron los animales con pentobarbital (120 mg/kg) por vía intraperitoneal para posteriormente ser sacrificados por dislocación cervical. Se realizó una disección en el animal para aislar la aorta torácica y posteriormente se removió el exceso de tejido adiposo y conectivo. Una vez limpia la aorta, se segmentó en anillos de 3-5 mm de longitud. En algunos anillos se retiró el tejido endotelial.

10.4. Estabilización del sistema de registro.

Para realizar la evaluación biológica, los anillos se colocaron en cámaras de baño de órganos con 10 mL de solución Ringer Krebs (RK) con la siguiente composición (mM): NaCl

118, KCl 4.7, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 1.2, CaCl_2 2.5, NaHCO_3 25, EDTA 0.026 y glucosa 11.4, preparada con agua destilada, con un pH de 7.4, en una mezcla gaseosa de O_2/CO_2 (19:1), conectadas a un baño recirculador ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$). El tejido fue unido a un transductor de fuerza isométrico mediante ganchos de acero inoxidable insertados a través del lumen del anillo, a su vez unido a sistema de adquisición y análisis de datos vertical para tejido aislado, BIOPAC® MP 160.

10.5. Evaluación del efecto vasorrelajante de las moléculas.

El tejido se tensó a 3 g de fuerza para estabilizarlo en condiciones *ex vivo*, en solución RK durante 30 min. Posteriormente, los anillos de aorta se sensibilizaron adicionando NA 0.1 μM por triplicado seguido de un lavado a los 10 min con la finalidad de recuperar la tensión basal. La integridad endotelial o la eliminación funcional se verificó mediante la presencia o ausencia de la respuesta relajante al Carbacol 1 μM en la tercera estimulación.

Posterior al periodo de sensibilización, los anillos con endotelio (E+) y sin endotelio (E-) se contrajeron con NA 0.1 μM y se le agregaron las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida en concentraciones acumulativas (figura 14). Como control positivo con E+ se utilizó carbacol, con E- se utilizó nifedipino y como vehículo DMSO.

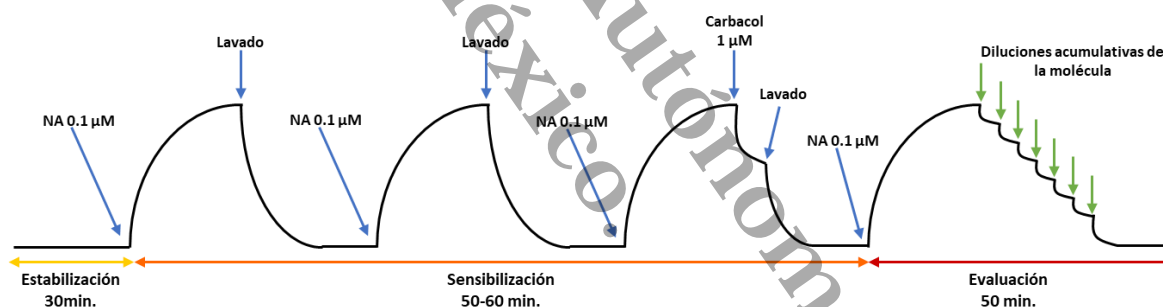


Figura 14. Diagrama de la evaluación del efecto vasorrelajante en anillos de aorta de rata precontraídos con NA 0.1 μM .

10.6. Determinación del mecanismo de acción.

La dilucidación del posible mecanismo de acción se efectuó con las moléculas más activas tomando en consideración los parámetros farmacológicos concentración efectiva media (CE_{50}) y efecto máximo (E_{max}).

10.6.1. Participación de las vías dependientes de endotelio.

Se utilizaron anillos de aorta E+ y E- según fue el caso, en presencia de diferentes inhibidores como el L-NAME (10 μM) un inhibidor de la óxido nítrico sintasa endotelial, Indometacina (10 μM) como inhibidor de la ciclooxigenasa, azul de metileno (10 μM) como

inhibidor de la guanilato ciclasa soluble y Atropina ($1 \mu\text{M}$) como inhibidor de los receptores muscarínicos del tipo 3, TEA (5 mM) como bloqueador de canales de K^+ y CaCl_2 para evaluar la participación de los canales de calcio (Chun *et al.*, 2016).

Para determinar si las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida ejercen su actividad biológica a través de la vía del óxido nítrico (NO), prostaglandinas, receptores muscarínicos (M_3) y/o activación de la enzima guanilato ciclasa soluble (sGC), se utilizaron anillos de aorta con E+.

Posterior al periodo de estabilización y sensibilización, los anillos se incubaron con un inhibidor, según fue el caso, durante 15 min. Se contrajeron los anillos con NA $0.1 \mu\text{M}$, cuando se estabilizó la contracción, se agregaron las diferentes concentraciones, de forma acumulativa, de cada molécula a evaluar (figura 15). La ausencia de inhibidor se consideró como grupo control.

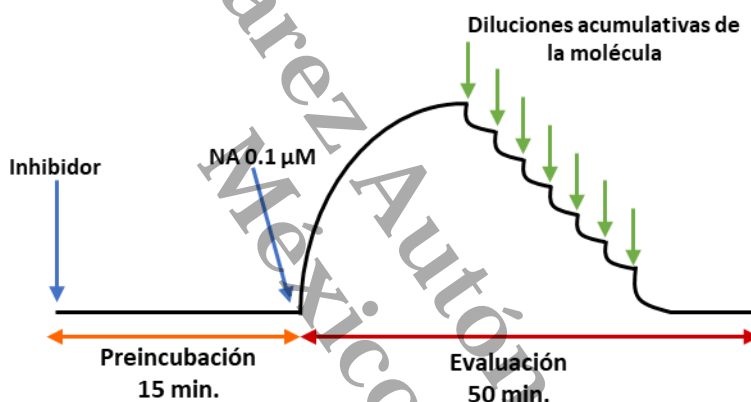


Figura 15. Diagrama de la determinación del posible mecanismo de acción por vías dependientes del endotelio en anillos de aorta de rata precontractados con NA $0.1 \mu\text{M}$.

10.6.2. Participación de canales de K^+ .

Para evaluar si el efecto vasorrelajante inducido por las moléculas de cumarin-3-carboxamida era mediado por la apertura de los canales de K^+ , se utilizaron anillos de aorta E+ y E-, siguiendo la metodología previamente descrita, los anillos se incubaron con el bloqueador de canales de K^+ TEA 5 mM durante 15 min. Terminado el tiempo de incubación, se indujo la contracción con NA $0.1 \mu\text{M}$ y se agregó la CE_{50} , de cada molécula a evaluar (figura 16). La ausencia de inhibidor se consideró como grupo control.

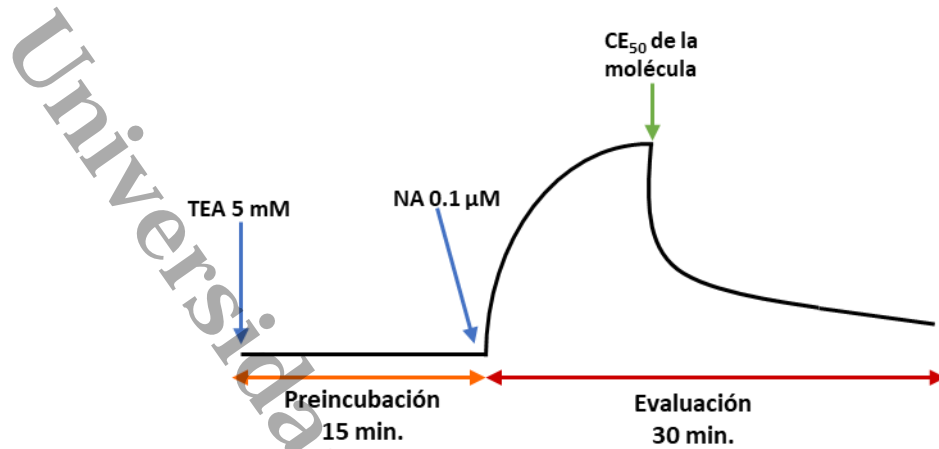


Figura 16. Diagrama de la evaluación de la participación de los canales de K⁺ en anillos de aorta de rata E⁺ y E⁻ precontraidos con NA 0.1 μM.

10.6.3. Participación de canales de Ca²⁺.

La participación de los canales de calcio, en el efecto vasorrelajante que inducen las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida, se evaluó en solución RK sin calcio induciendo la contracción en los anillos de aorta E⁻ con diluciones de CaCl₂ [0.026 - 27.03 mM]. Esto se realizó con la finalidad de realizar una curva control, posteriormente se lavó el tejido para recuperar la tensión inicial.

Una vez estable los anillos de aorta E⁻, se preincubo la CE₅₀ de la molécula a evaluar durante 15 min y se volvieron agregar las diluciones de CaCl₂ de forma acumulativa (figura 17).

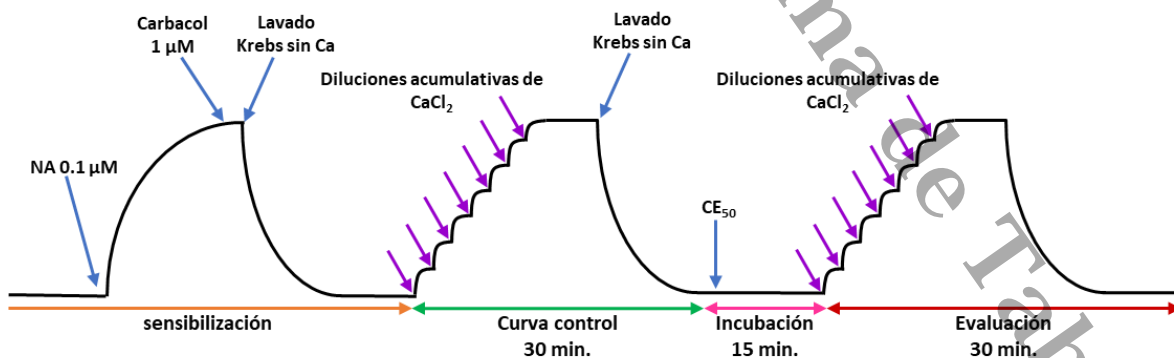


Figura 17. Diagrama de la evaluación de la participación de los canales de Ca²⁺ en anillos de aorta de rata E⁻.



10.7. Análisis estadístico.

Con los datos obtenidos se construyeron las Curvas Concentración-Respuesta (CCR) con ayuda del programa GraphPad Prism versión 8 y así, poder determinar los parámetros farmacológicos CE_{50} y E_{max} del efecto vasorrelajante de cada una de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida, sobre los anillos de aorta de rata precontraída con NA 0.1 μ M. Todos los valores se expresan como el promedio de 5 experimentos \pm E.E.M. La significancia estadística ($p \leq 0.05$) se determinó mediante el análisis de varianza de dos vías ANOVA seguido de una prueba comparativa *pos hoc* de Dunnet (Govindaraju *et al.*, 2024).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

11. RESULTADOS

11. RESULTADOS.

11.1. Efecto vasorrelajante de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida.

Las moléculas utilizadas en la evaluación farmacológica en aortas de rata con E+ y E- fueron un total de 17; 14 derivadas de aminas primarias y 3 derivadas de aminas secundarias. Con base en la evaluación biológica, se construyeron CCR a partir de las cuales se calcularon los parámetros farmacodinámicos E_{max} y CE_{50} de cada una de las moléculas de prueba, incluidos los controles carbacol y nifedipino.

En la figura 18 se muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **1** en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA 0.1 μ M frente a los controles carbacol y nifedipino. La molécula **1** mostró un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración y la presencia de endotelio, con parámetros farmacológicos $E_{max} = 85.62 \pm 4.23 \%$ y $CE_{50} = 139.23 \mu$ M, donde se puede observar que la eficacia de la molécula de prueba es ligeramente superior al control carbacol, pero con una menor potencia. En ausencia del tejido endotelial, el efecto vasorrelajante se considera no relevante.

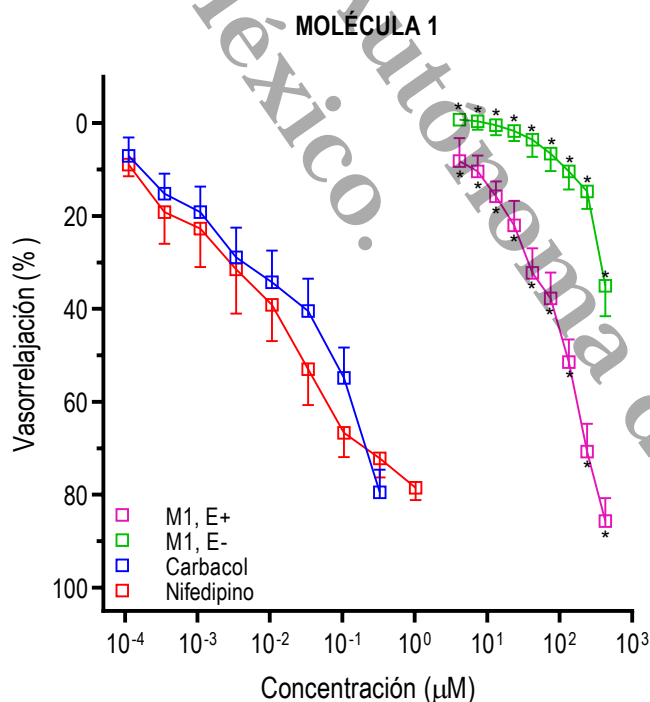


Figura 18. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **1** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



La molécula **2** tuvo un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración, el cual fue evaluado en presencia y ausencia de endotelio frente a la contracción inducida con NA 0.1 μM como se puede observar en la figura 19, donde se comparó con los controles carbacol y nifedipino. En presencia de endotelio se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{\text{max}} = 93.67 \% \pm 6.48$ y $CE_{50} = 127.22 \mu\text{M}$, donde se puede observar que la eficacia de la molécula de prueba es superior al control carbacol, pero con una menor potencia. En ausencia del tejido endotelial, el efecto vasorrelajante se ve significativamente reducido con parámetros $E_{\text{max}} = 52.47 \% \pm 5.95$ y $CE_{50} = 204.97 \mu\text{M}$, por lo que se considera que el efecto vasorrelajante es parcialmente dependiente de endotelio y músculo liso.

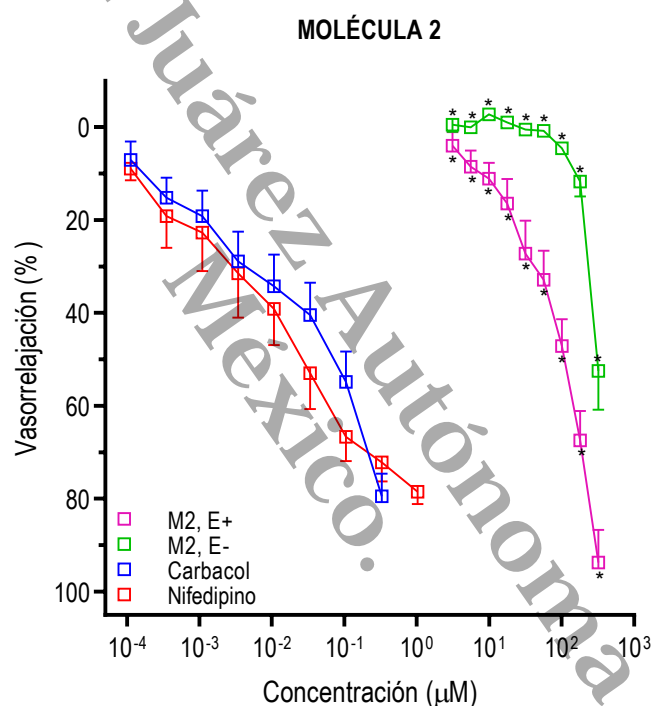


Figura 19. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **2** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



La figura 20 muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **3** en E+ y E- ante la contracción inducida con NA 0.1 μM frente a los controles carbacol y nifedipino. Este efecto mostró ser dependiente de la concentración. Se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{\text{max}}= 70.50\% \pm 4.34$ y $CE_{50}= 138.42\ \mu\text{M}$ en presencia de endotelio. En ausencia de este, el efecto vasorrelajante fue irrelevante.

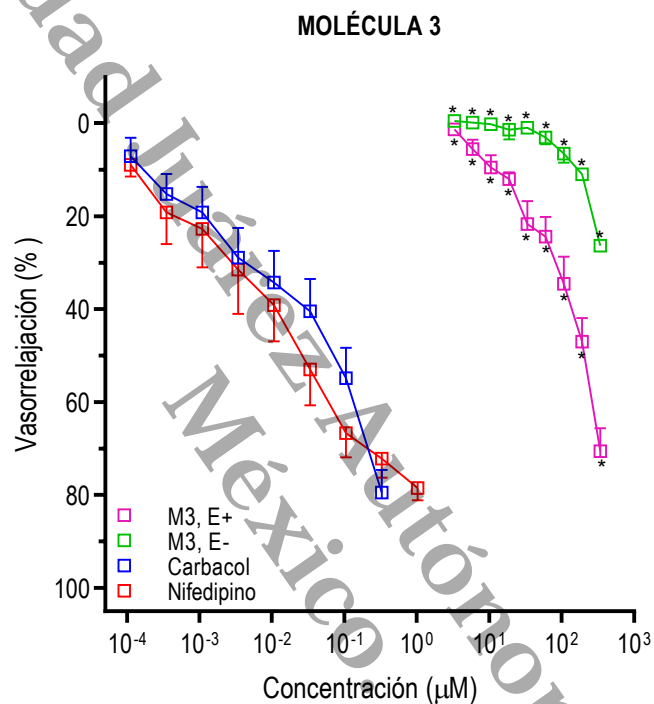


Figura 20. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **3** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



En la figura 21 se muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **4** en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA 0.1 μM en comparación con los controles carbacol y nifedipino. En presencia de endotelio se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{\text{max}} = 93.37 \pm 3.97$ y $CE_{50} = 127.22 \mu\text{M}$, donde se puede observar que la eficacia de la molécula de prueba es superior al control carbacol, pero con una menor potencia y dependiente de la concentración. En ausencia del tejido endotelial, el efecto vasorrelajante se ve reducido significativamente con parámetros $E_{\text{max}} = 52.47 \% \pm 5.95$ y $CE_{50} = 204.97 \mu\text{M}$, por lo que se considera que el efecto vasorrelajante es parcialmente dependiente de endotelio y músculo liso.

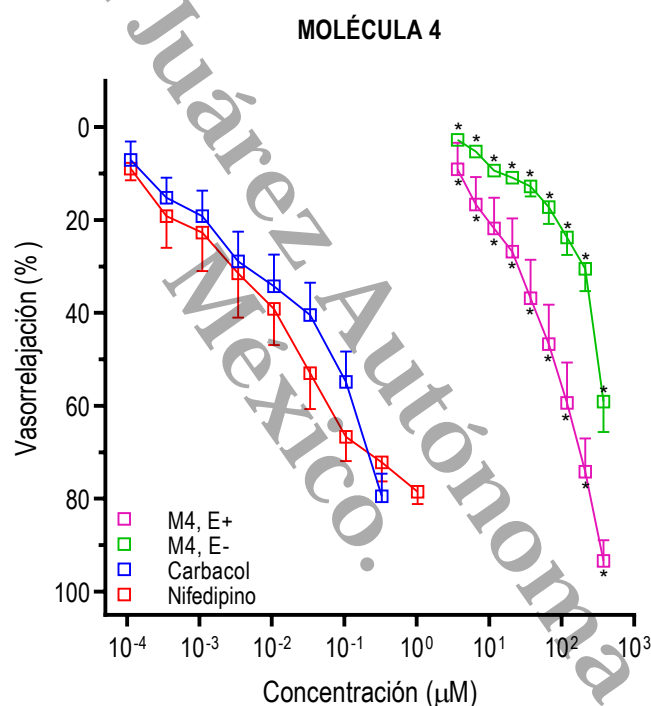


Figura 21. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **4** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



Se puede observar el efecto vasorrelajante de la molécula **5** en la figura 22 en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA 0.1 μM frente a los controles carbacol y nifedipino. El efecto vasorrelajante mostró ser dependiente de la concentración. Se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{\text{max}} = 94.39\% \pm 4.74$ y $CE_{50} = 122.55\ \mu\text{M}$ en E+, donde se observa que la eficacia de la molécula de prueba es superior al control carbacol, pero con una menor potencia. En ausencia del tejido endotelial, el efecto vasorrelajante se considera no relevante.

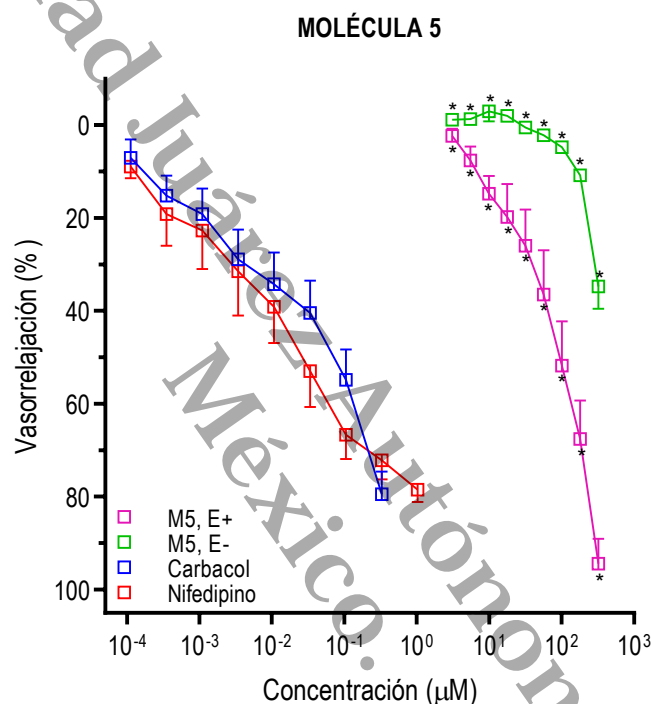


Figura 22. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **5** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

En la figura 23 se muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **6** en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA 0.1 μM frente a los controles carbacol y nifedipino. La molécula **6** no mostró un efecto vasorrelajante significativo.

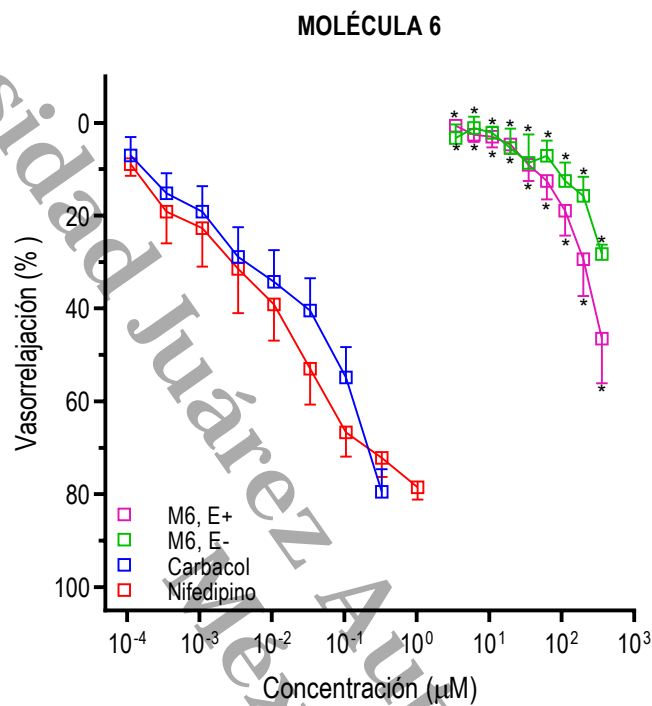


Figura 23. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **6** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

De la molécula **7** se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{max} = 66.26 \% \pm 5.82$ y $CE_{50} = 116.54 \mu M$ en presencia de endotelio, el efecto vasorrelajante de esta molécula muestra ser dependiente de la concentración. En la figura 24 se muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **7** (E+ y E-) ante la contracción inducida con NA $0.1 \mu M$ en comparación con los controles carbacol y nifedipino. En E- el efecto vasorrelajante no se considera significativo.

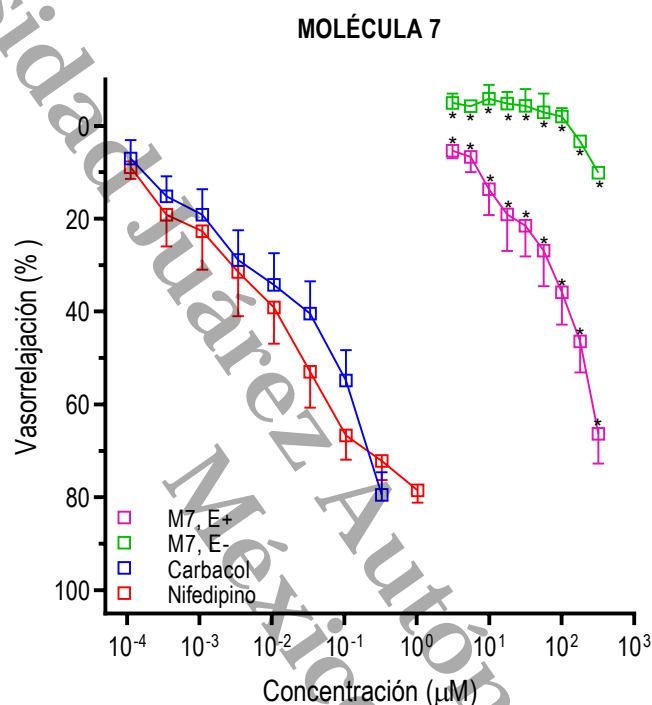


Figura 24. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **7** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



En la figura 25 se muestra el efecto vasorrelajante que induce la molécula **8** con E+ y E- ante la contracción inducida con NA 0.1 μM frente a los controles carbacol y nifedipino, el cual es dependiente de la concentración. En presencia de endotelio se obtuvieron los valores $E_{\text{max}} = 55.94\% \pm 4.89$ y $CE_{50} = 116.54\ \mu\text{M}$. En ausencia del tejido endotelial, no hubo efecto vasorrelajante significativo.

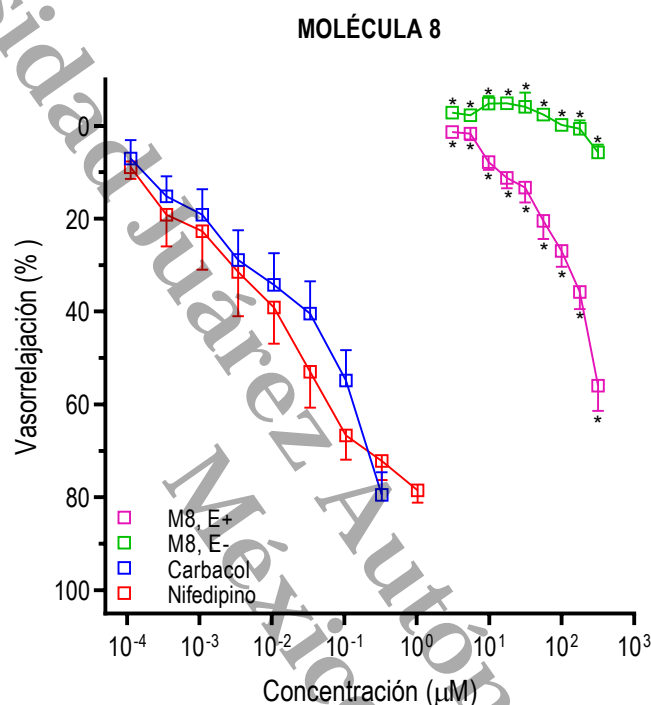


Figura 25. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **8** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



En la figura 26 se muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **9** en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA 0.1 μM frente a los controles carbacol y nifedipino. La molécula **9** mostró un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración. En presencia de endotelio se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{\text{max}} = 69.77\% \pm 6.51$ y $CE_{50} = 128.86\ \mu\text{M}$. En ausencia del tejido endotelial, el efecto vasorrelajante se considera no relevante.

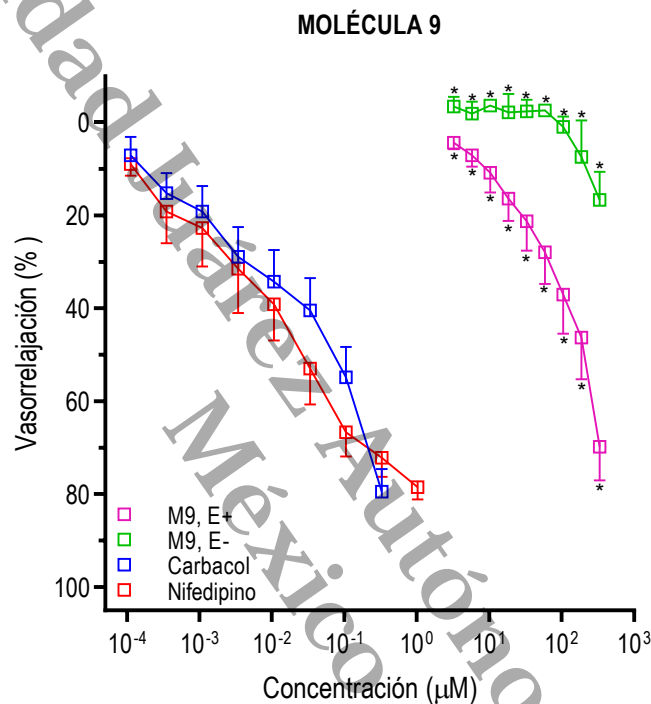


Figura 26. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **9** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



En la figura 27 se puede observar el efecto vasorrelajante de la molécula **10** evaluada en presencia y ausencia de tejido endotelial en anillos precontraídos con NA 0.1 μM en comparación con los controles carbacol y nifedipino. La molécula **10** no mostró un efecto vasorrelajante significativo.

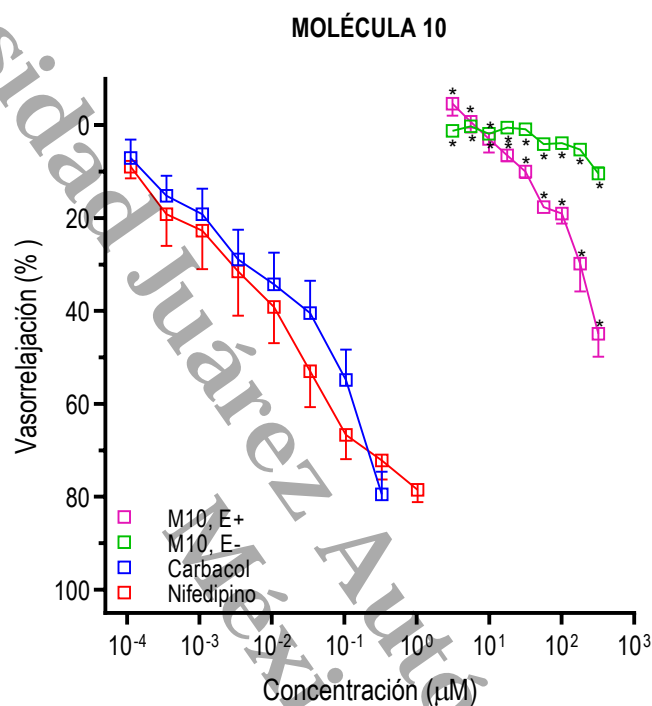


Figura 27. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **10** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

La figura 28 muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **11** en presencia y ausencia de endotelio en anillos precontraídos con NA 0.1 μM frente a los controles. La molécula **11** mostró un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración. En presencia de endotelio se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{\text{max}}= 60.49 \% \pm 4.97$ y $CE_{50}= 47.24 \mu\text{M}$, siendo esta molécula la más potente. Con E-, el efecto vasorrelajante se considera no significativo.

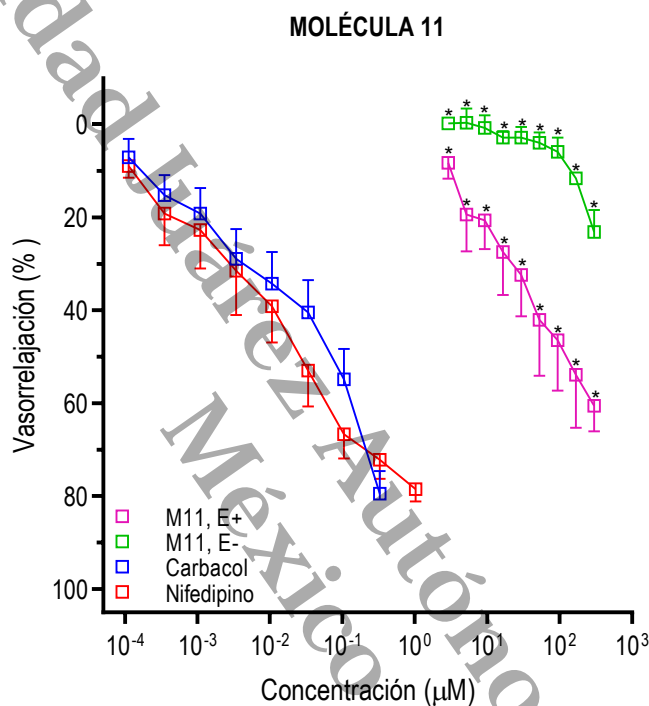


Figura 28. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **11** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

La molécula **12** mostró un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración (figura 29). La evaluación se realizó en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA 0.1 μM comparándose con los controles carbacol y nifedipino. Con E+ el $E_{\text{max}} = 54.83\% \pm 6.02$ y $CE_{50} = 178.87\ \mu\text{M}$. Con E- no se mostró un efecto vasorrelajante significativo.

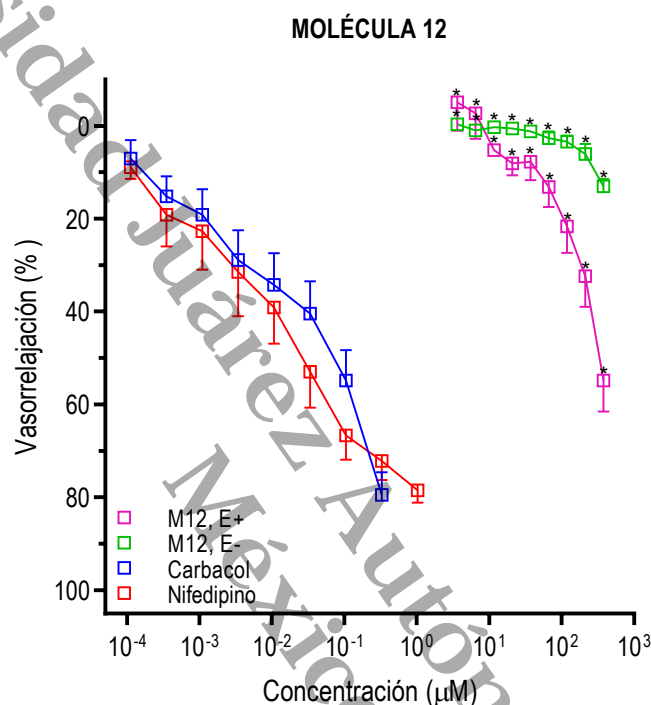


Figura 29. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **12** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

La evaluación del efecto vasorrelajante de la molécula **13** en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA 0.1 μM se muestra en la figura 30, donde se compara con los controles. Se muestra un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración, con E_{max} = 65.91 % \pm 4.35 y CE_{50} = 175.58 μM . En ausencia del tejido endotelial, el efecto vasorrelajante se considera no relevante.

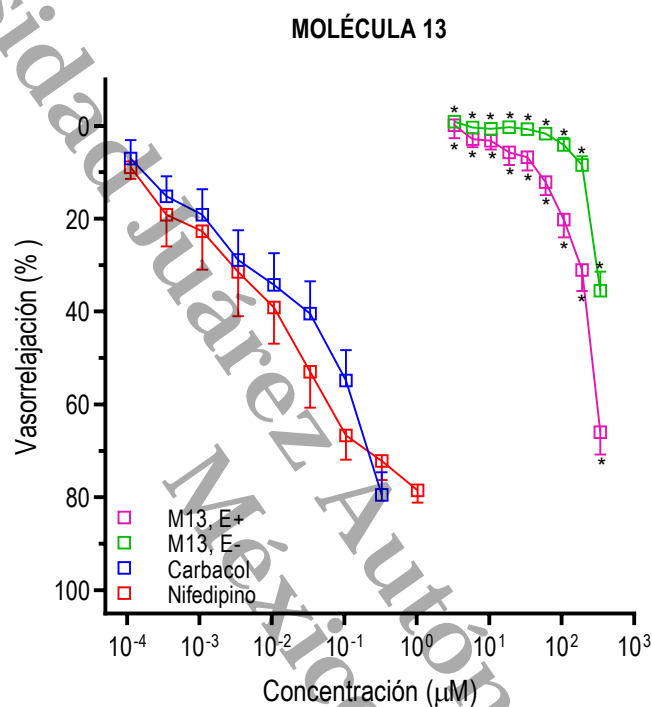


Figura 30. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **13** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



El efecto vasorrelajante de la molécula **14** (E+ y E-) mostró ser dependiente de la concentración (figura 31), obteniéndose valores de $E_{max}= 63.44 \% \pm 6.36$ y $CE_{50}= 218.35 \mu M$ en presencia de endotelio. En ausencia del tejido endotelial los parámetros son $E_{max}= 50.06 \% \pm 7.53$ y $CE_{50}= 213.98 \mu M$ observándose una ligera reducción en la potencia y eficacia de la molécula. Con base en lo anterior se considera que el efecto vasorrelajante es parcialmente dependiente de endotelio y músculo liso. Esta molécula fue la menos potente.

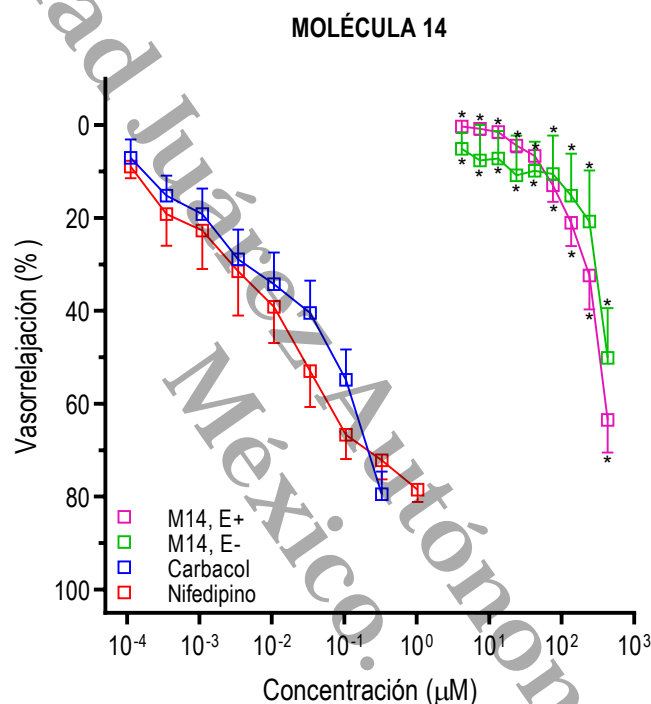


Figura 31. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **14** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

La molécula **15** mostró un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración. En presencia de endotelio se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{max}= 69.13 \% \pm 8.91$ y $CE_{50}= 186.00 \mu M$. En ausencia del tejido endotelial, el efecto vasorrelajante se considera no relevante. En la figura 32 se muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **15** en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA $0.1 \mu M$ frente a los controles carbacol y nifedipino.

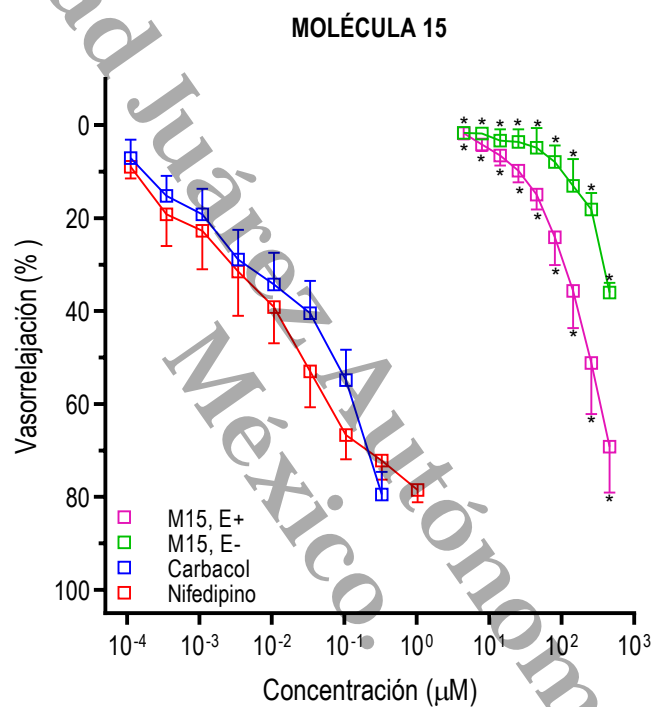


Figura 32. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **15** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

En E+ y E- la molécula **16** mostró un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración (figura 33); con E+ se obtuvo una E_{max} = 71.22 % \pm 5.42 y CE_{50} = 165.82 μ M ante la contracción inducida con NA 0.1 μ M. El efecto vasorrelajante fue comparado con los controles carbacol y nifedipino. En ausencia del tejido endotelial, la molécula **16** no mostró un efecto vasorrelajante significativo.

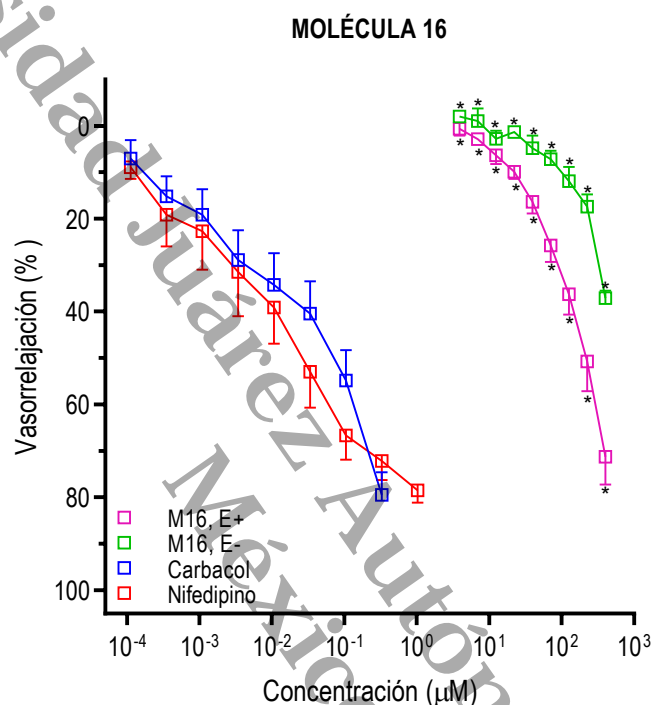


Figura 33. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **16** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * p <0.05 contra el control.

En la figura 34 se muestra el efecto vasorrelajante de la molécula **17** en presencia y ausencia de endotelio ante la contracción inducida con NA 0.1 μM frente a los controles carbacol y nifedipino, el cual muestra ser dependiente de la concentración. Con E+ se obtuvieron los parámetros farmacológicos $E_{\text{max}} = 76.31 \% \pm 8.88$ y $CE_{50} = 127.02 \mu\text{M}$. Con E- el efecto vasorrelajante se considera no relevante.

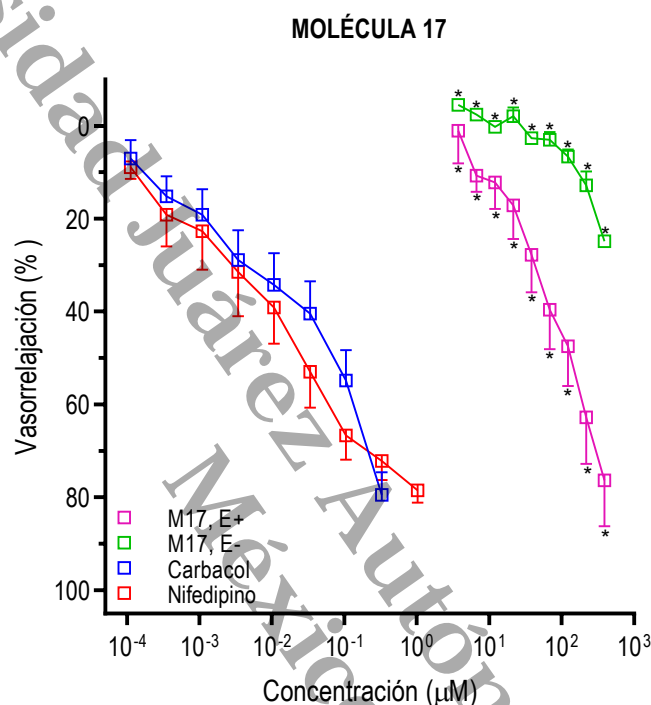


Figura 34. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **17** en anillos de aorta de rata E+ y E- precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



Los valores de los parámetros CE_{50} y E_{max} de cada una de las moléculas de prueba, incluidos los controles, se muestran en la tabla 2. El vehículo DMSO no mostró actividad.

Tabla 2. E_{max} y CE_{50} de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida incluidos los controles carbacol y nifedipino.

Compuesto	Con endotelio (E+)		Sin endotelio (E-)	
	CE_{50} (μ M)	E_{max} (%)	CE_{50} (μ M)	E_{max} (%)
1	139.23	85.62 \pm 4.23	ND	34.97 \pm 5.42
2	127.22	93.67 \pm 6.48	204.97	52.47 \pm 5.95
3	138.42	70.50 \pm 4.34	ND	26.29 \pm 0.25
4	114.19	93.37 \pm 3.97	172.89	59.04 \pm 5.38
5	122.55	94.39 \pm 4.74	ND	34.69 \pm 3.47
6	ND	46.47 \pm 8.64	ND	28.23 \pm 1.37
7	116.54	66.26 \pm 5.82	ND	10.06 \pm 0.67
8	132.61	55.94 \pm 4.89	ND	5.70 \pm 1.13
9	128.86	69.77 \pm 6.51	ND	16.61 \pm 4.23
10	ND	44.84 \pm 4.52	ND	10.37 \pm 1.04
11	47.24	60.49 \pm 4.97	ND	23.08 \pm 3.30
12	178.87	54.83 \pm 6.02	ND	12.96 \pm 1.25
13	175.58	65.91 \pm 4.35	ND	35.49 \pm 3.31
14	218.35	63.44 \pm 6.36	213.98	50.06 \pm 7.53
15	186.00	69.13 \pm 8.91	ND	35.96 \pm 1.45
16	165.82	71.22 \pm 5.42	ND	37.05 \pm 1.06
17	127.02	76.31 \pm 8.88	ND	24.08 \pm 0.70
Carbacol	0.086	79.45 \pm 4.30	-	-
Nifedipino	-	-	0.085	78.48 \pm 2.44

ND: No Determinado

11.2. Mecanismo de acción del efecto vasorrelajante de la molécula 2.

11.2.1. Participación de vías dependientes del endotelio.

Para determinar la participación de la vía del NO se inhibió la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) con el agente L-NAME, para las prostaglandinas (PGI_2) se inhibió la enzima ciclooxigenasa (COX) con indometacina y los receptores muscarínicos del tipo 3 (M_3) con atropina.

En la figura 35 se observa un desplazamiento a la derecha en la curva correspondiente a L-NAME comparado con el grupo control (M2, E+), lo que nos indica que el efecto vasorrelajante se ve disminuido. La molécula 2 en anillos con E+ alcanza un 93.67 ± 6.48 % de vasorrelajación mientras que en presencia de L-NAME este efecto se reduce a un $69.74 \% \pm 4.54$. Por otro lado, la respuesta de los anillos con E+ en presencia de indometacina y atropina no se vio significativamente afectada.

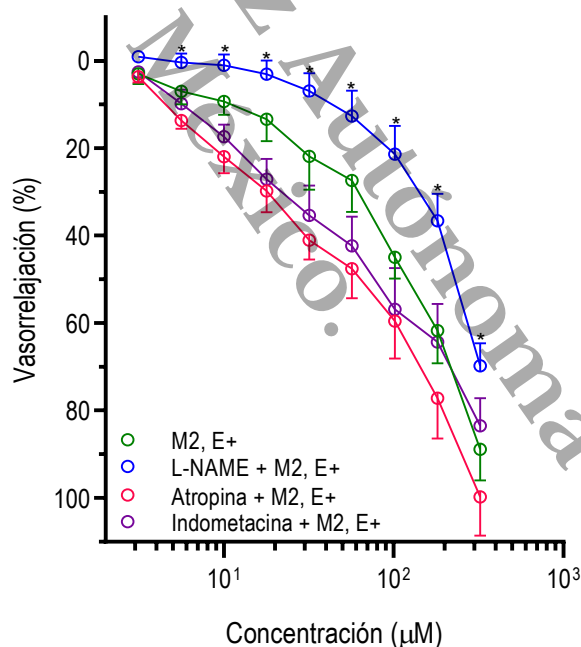


Figura 35. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula 2 en presencia de los inhibidores L-NAME, Atropina e Indometacina en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



11.2.2. Participación del GMPc como segundo mensajero.

Para evaluar la participación del segundo mensajero guanosin monofosfato ciclico (GMPc), se utilizó azul de metileno (AM), un inhibidor no selectivo de sGC, sobre anillos precontraídos con NA 0.1 μ M. En presencia de AM la CE_{50} de la molécula **2** alcanza el 68.37 % \pm 1.80 y en ausencia de este 57.25 % \pm 5.20, no hay diferencia estadística significativa con respecto al control (figura 36).

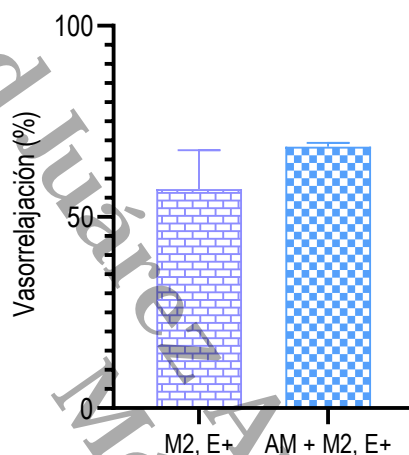


Figura 36. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **2** en presencia y ausencia del inhibidor Azul de Metileno (AM) en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

11.2.3. Participación de los canales de K^+ .

En la figura 37 (a), donde se adicionó el inhibidor TEA en anillos de aorta con E+, existe una reducción del efecto vasorrelajante, obteniéndose un $E_{max} = 33.44$ % \pm 5.22 y al ser comparado contra el control (M2, E+), el cual presenta un $E_{max} = 57.25$ % \pm 5.20, destaca una diferencia significativa.

Se observa en la figura 37 (b), que a pesar de la adición del inhibidor TEA en anillos de aorta con E-, persiste en un efecto vasorrelajante de 38.12 % \pm 4.60 y, al compararlo con el control (M2, E-) el cual presenta un $E_{max} = 39.97$ % \pm 2.29, no presenta una diferencia significativa.

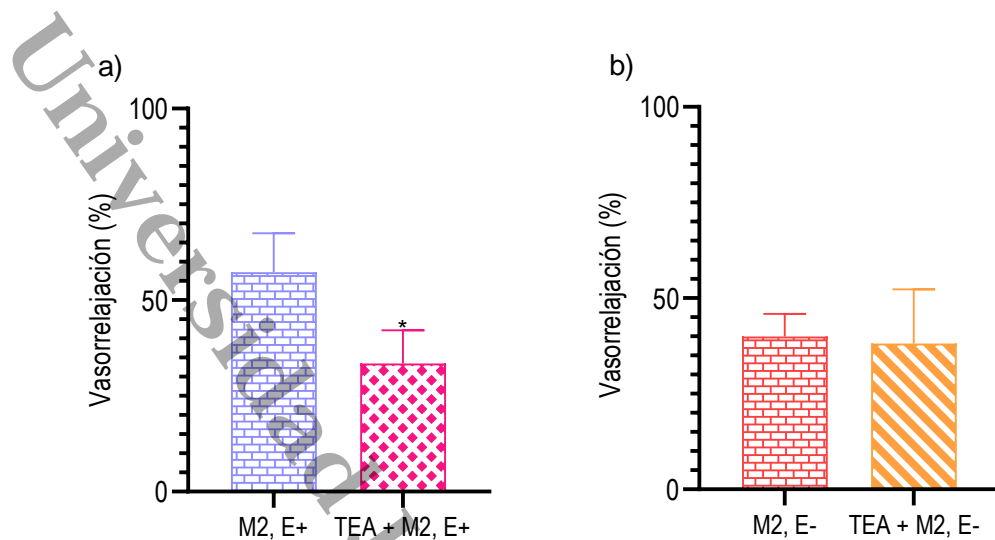


Figura 37. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **2** en presencia y ausencia del inhibidor de canales de K^+ , TEA. a) en anillos E+ y b) en anillos E-. Precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

11.2.4. Participación de los canales de Ca^{2+} .

La figura 38 muestra la curva en la cual se preincubó la CE_{50} de la molécula **2** muestra una inhibición del efecto contráctil del $CaCl_2$, el cual se agregó de forma acumulativa, comparándose con la curva control, donde sólo se agregaron las concentraciones de $CaCl_2$. Se observa que genera un proceso de contracción en los anillos de aorta de rata con E-.

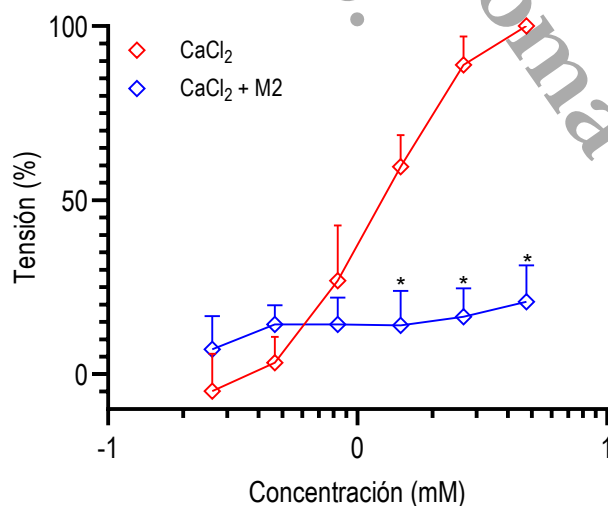


Figura 38. Efecto contráctil del $CaCl_2$ en anillos E- en presencia y ausencia de la CE_{50} de la molécula **2**. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



11.3. Mecanismo de acción del efecto vasorrelajante inducido por la molécula 4.

11.3.1. Participación de vías dependientes del endotelio.

En la figura 39 podemos observar que las curvas correspondientes a los inhibidores atropina y L-NAME muestran una reducción del efecto vasorrelajante en comparación con el grupo control (M4, E+). La molécula 4 en anillos con E+ alcanza un $E_{max} = 93.37 \pm 3.97$ mientras que en presencia de L-NAME sólo se alcanza un $E_{max} = 29.74 \% \pm 6.52$ y en presencia de atropina se logra un $E_{max} = 66.44 \% \pm 3.94$. Por otro lado, la respuesta vasorrelajante en presencia de indometacina no se vio significativamente afectada.

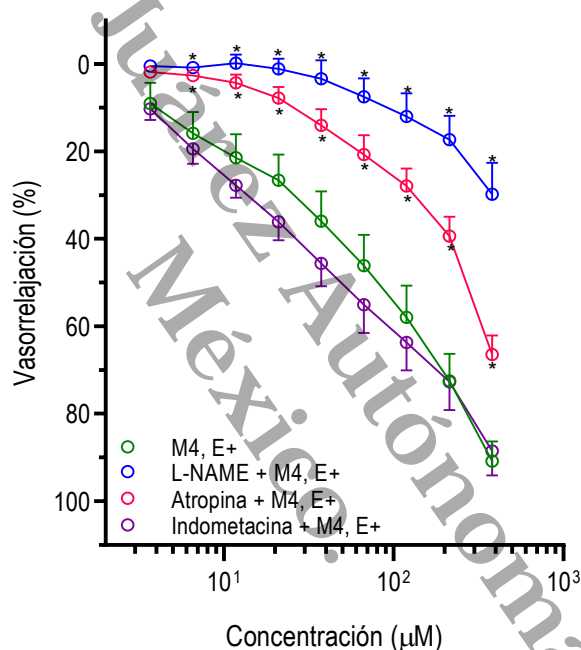


Figura 39. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula 4 en presencia de los inhibidores L-NAME, Atropina e Indometacina en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

11.3.2. Participación del GMPc como segundo mensajero.

En la evaluación de la CE_{50} de la molécula **4** en presencia de azul de metileno sobre anillos precontraídos con NA 0.1 μ M el E_{max} = 38.06 % \pm 9.88 y la molécula **4** sin el inhibidor alcanza un E_{max} = 59.31 % \pm 6.57 notándose una reducción de la capacidad vasorrelajante de la molécula evaluada (figura 40).

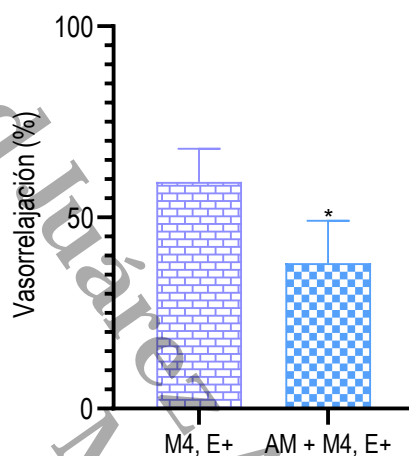


Figura 40. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **4** en presencia y ausencia del inhibidor Azul de Metileno (AM) en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

11.3.3. Participación de los canales de K^+ .

Se observa en la figura 41 (a) que, al agregar el inhibidor TEA en anillos de aorta con E+, se ve afectado el efecto vasorrelajante con un E_{max} = 11.31 % \pm 2.45 y, al compararlo con el control (M4, E+) el cual tiene un E_{max} = 59.31 % \pm 6.57 se observa una reducción del efecto, con diferencia estadística significativa.

En la figura 41 (b), donde se adicionó TEA en anillos de aorta con E-, se obtuvo un E_{max} = 7.71 % \pm 2.38 y al ser comparado contra el control (M4, E-), el cual presenta un E_{max} = 27.05 \pm 4.01, se reduce la capacidad vasorrelajante de la molécula **4**.

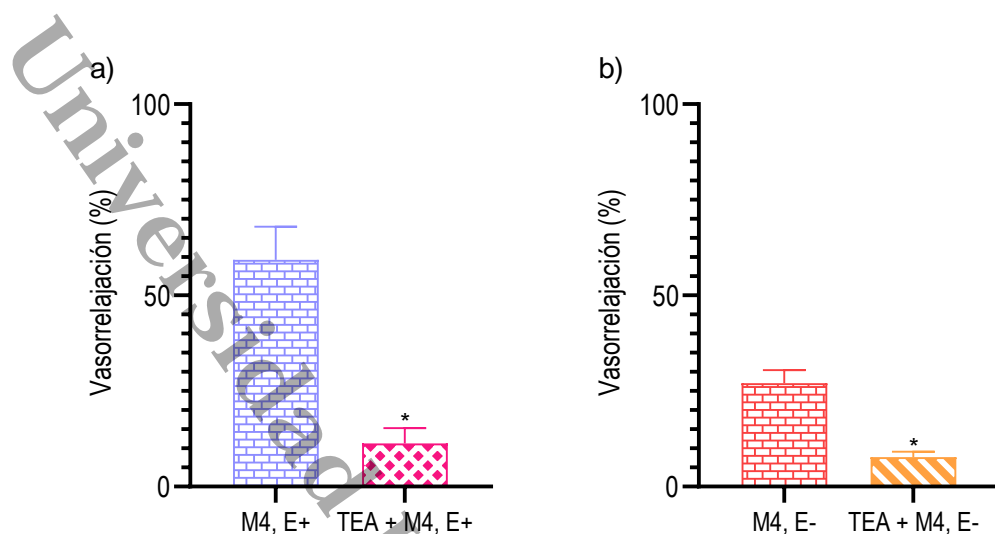


Figura 41. Efecto vasorrelajante de la CE_{50} de la molécula **4** en presencia y ausencia del inhibidor de canales de K^+ , TEA. a) en anillos E+ y b) en anillos E-. Precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

11.3.4. Participación de los canales de Ca^{2+} .

La curva en la cual se preincubó la CE_{50} de la molécula **4** muestra una inhibición del efecto contráctil del $CaCl_2$, el cual se agregó de forma acumulativa, en comparación con la curva control que sólo contiene las concentraciones acumulativas de $CaCl_2$ donde se observa que genera la contracción en los anillos de aorta de rata con E- (figura 42).

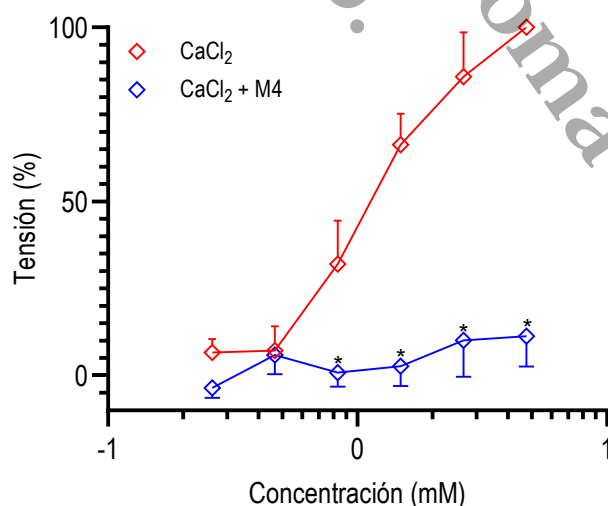


Figura 42. Efecto contráctil del $CaCl_2$ en anillos E- en presencia y ausencia de la CE_{50} de la molécula **4**. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



11.4. Mecanismo de acción del efecto vasorrelajante inducido por la molécula 5.

11.4.1. Participación de vías dependientes del endotelio.

En la figura 43 podemos observar que las curvas correspondientes a L-NAME muestra una reducción del efecto vasorrelajante al momento de compararla con el grupo control (M5, E+). La molécula **5** alcanza un $E_{max} = 94.39\% \pm 4.74$ en anillos con E+, pero al adicionar L-NAME este efecto se reduce a un $E_{max} = 45.85\% \pm 4.47$. En presencia de atropina se logra un $E_{max} = 66.44\% \pm 3.94$. Se puede observar que en presencia de los inhibidores atropina e indometacina no se ve afectada la respuesta vasorrelajante.

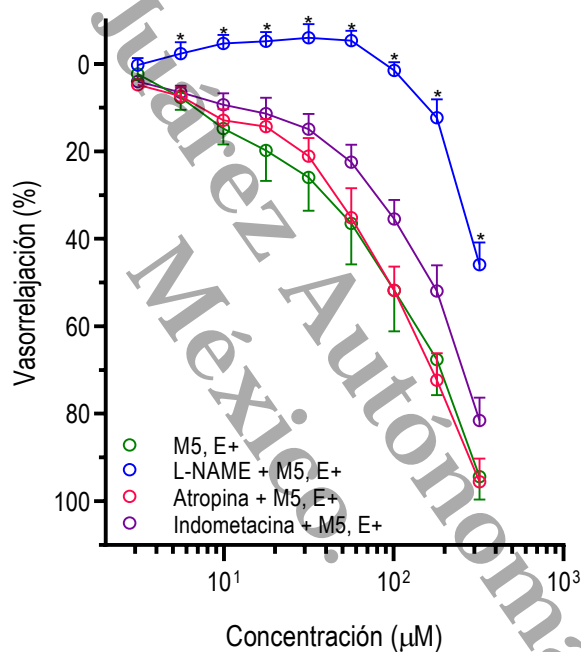


Figura 43. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante de la molécula **5** en presencia de los inhibidores L-NAME, Atropina e Indometacina en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio \pm E.E.M. de 5 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

11.4.2. Participación del GMPc como segundo mensajero

En la figura 44 se puede observar el efecto vasorrelajante que induce la CE₅₀ de molécula **5** en presencia y ausencia de azul de metileno sobre anillos precontraídos con NA 0.1 μM. Al estar el tejido en contacto con el inhibidor se alcanza un E_{max}= 28.57 % ± 5.05. La molécula **5** en ausencia de AM alcanza un E_{max}= 59.63 % ± 7.34, podemos destacar una reducción significativa del efecto vasorrelajante que es capaz de inducir la molécula **5**.

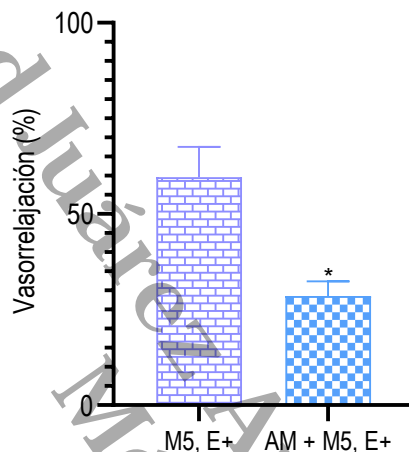


Figura 44. Efecto vasorrelajante de la CE₅₀ de la molécula **5** en presencia y ausencia del inhibidor Azul de Metileno (AM) en anillos E+ precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio ± E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

11.4.3. Participación de los canales de K⁺

La figura 45 muestra el efecto vasorrelajante de la CE₅₀ de la molécula **5** en presencia y ausencia de TEA en anillos de aorta E+ y E-, precontraídos con NA.

En anillos de aorta con E+, se destaca una reducción significativa del efecto vasorrelajante de la molécula **5** en presencia del agente TEA, alcanzando un E_{max}= 23.71 % ± 1.87 que al ser comparado con el control (M5, E+) el cual cuenta con un E_{max}= 59.63 % ± 7.34, marca diferencia estadística significativa.

En anillos de aorta con E- en presencia de TEA, se obtuvo un E_{max}= 13.33 % ± 0.86 y al ser comparado contra el control (M5, E-), el cual presenta un E_{max}= 13.05 % ± 1.06, no se observó diferencia estadística significativa.

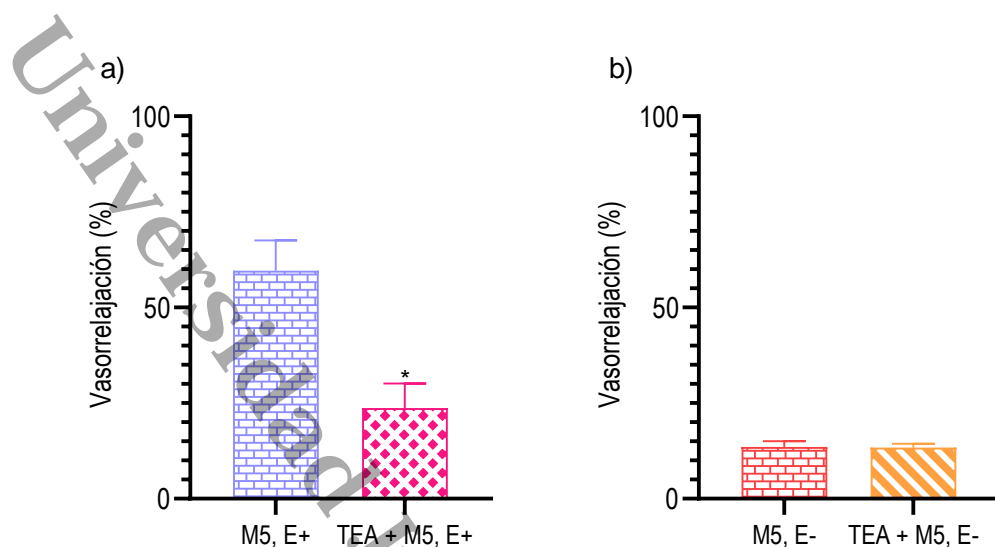


Figura 45. Efecto vasorrelajante de la CE₅₀ de la molécula **5** en presencia y ausencia del inhibidor de canales de K⁺ tetraetilamonio (TEA) a) en anillos E+ y b) en anillos E-. Precontraídos con NA. Los resultados se muestran como el promedio ± E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.

11.4.4. Participación de los canales de Ca²⁺

La curva en la cual se preincubó la CE₅₀ de la molécula **5** muestra una inhibición del efecto contráctil del CaCl₂, el cual se agregó de forma acumulativa. Se comparó con la curva control que sólo muestra la contracción por CaCl₂ en ausencia de la molécula donde se observa diferencia estadística significativa (figura 46).

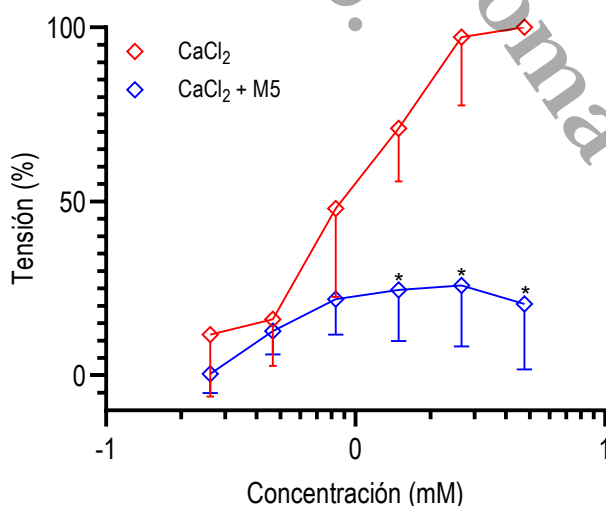


Figura 46. Efecto contráctil del CaCl₂ en anillos E- en presencia y ausencia de la CE₅₀ de la molécula **5**. Los resultados se muestran como el promedio ± E.E.M. de 3 experimentos. * $p < 0.05$ contra el control.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

12. DISCUSIÓN.



12. DISCUSIÓN.

Las cumarinas son moléculas que exhiben varios efectos biológicos, es por ello que han sido de gran interés para el área farmacéutica. Con base en reportes previos, se ha demostrado que derivados de cumarinas cuentan con actividad vasorrelajante y antihipertensiva (Venugopala *et al.*, 2013); de manera específica, la cumarin-3-carboxamida cuenta con antecedentes que comprueban su actividad antiinflamatoria (Bylov *et al.*, 1999), actividad que conserva estrecha relación con la actividad vasorrelajante (Saleti *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2024). Con base en esto, se consideró que las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida eran excelentes candidatas para estudiar sus propiedades vasodilatadoras.

En este estudio se logró identificar que, de las 17 moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida (figura 14) que se sometieron a evaluación, las moléculas **2**, **4** y **5** fueron las más activas al inducir más del 90% de efecto vasorrelajante ($93.67 \pm 6.48\%$, $93.37 \pm 3.97\%$ y $94.39 \pm 4.74\%$ respectivamente) superando al control carbacol, pero con una menor potencia.

Estas moléculas indujeron vasodilatación principalmente de manera dependiente de la concentración y del endotelio; este efecto podría estar relacionado con factores derivados del endotelio, como los prostanoideos producidos por COX, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) o la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). De igual manera se podría encontrar involucrada la participación de receptores acoplados a proteínas G como los muscarínicos del tipo 3 (M₃) (Sandoo *et al.*, 2010).

Por otro lado, las moléculas **2**, **4** y **5** también mostraron un efecto de manera dependiente de la concentración e independiente del endotelio; sugiriendo que el efecto relajante de estas moléculas puede ser a través de mecanismos contenidos en las células del músculo liso vascular como el aumento de los niveles de Ca²⁺ libre en el citosol o por el bloqueo de la liberación del Ca²⁺ intracelular (Somlyo y Somlyo, 1968; Droogmans y Casteels, 1984).

Se investigaron más a fondo los mecanismos subyacentes de la acción vasorrelajante que mostraron estas moléculas.

12.1 Posible mecanismo de acción de la molécula 2.

La evaluación farmacológica para determinar la participación de las vías dependientes de endotelio en el efecto vasodilatador de la molécula **2** mostró que en los anillos de aorta



preincubados con L-NAME se reduce la capacidad vasorrelajante de esta molécula, lo que indica la participación del NO, además nos permitió descartar el posible papel de la COX o una acción directa sobre el receptor muscarínico en la relajación dependiente del endotelio (figura 35). Para examinar posibles mecanismos de acción relacionados a la guanilato ciclasa (sGC) se utilizó un inhibidor no selectivo (azul de metileno) (Chun *et al.*, 2016) que previene la formación de GMPc; se observó que no hubo cambios significativos en el efecto vasorrelajante (figura 36), lo que indica que la actividad de la molécula **2** no se encuentra mediada por la activación de la sGC de forma directa, comprobando que el efecto observado está mediado por la producción de NO que es liberado del endotelio, resultado de la estimulación por parte de la molécula **2** (Furchgott, 1984).

En la evaluación para determinar una contribución de EDHF en el efecto vasorrelajante de la molécula **2**, los datos demostraron que la relajación provocada por la molécula se redujo mediante la incubación con TEA en E+ (figura 37, a) confirmando la participación del EDHF en el mecanismo mediante el cual actúa la molécula **2** (Chun, 2018).

Sin embargo, se observó que persistía el efecto vasorrelajante de la molécula **2** en anillos E-, lo que sugiere que la molécula tiene un efecto directo sobre las células del músculo liso vascular. La apertura de canales de K⁺ o el bloqueo de canales de Ca²⁺ en las células del músculo liso vascular proporciona mecanismos importantes para dilatar las arterias (Chun, 2018).

Los canales de K⁺ juegan un papel importante en la regulación del potencial de membrana en las células del músculo liso que regulan el tono vascular. El presente estudio encontró que los efectos de vasorrelajación inducidos por la molécula **2** no fueron significativamente diferentes en presencia o ausencia del bloqueador de canales de K⁺ TEA (figura 37, b), indicando que no se encuentran implicados en el efecto vasorrelajante de la molécula **2**.

La vía de entrada de Ca²⁺ extracelular se investigó a través de la adición acumulativa de calcio; se sabe que la concentración del Ca²⁺ citosólico aumentará por la entrada de Ca²⁺ extracelular a través de canales de calcio tipo L dependientes de voltaje, lo que posteriormente da como resultado la despolarización de la membrana y la vasoconstricción. En las células del músculo liso vascular, el calcio se une a la calmodulina para formar complejos de Ca-calmodulina y estimulan la reacción directa de las cadenas ligeras de miosina (MLCK) que conduce a la vasoconstricción (Gao, 2003).



En la figura 38 se observa que la molécula **2** es capaz de inhibir el efecto contráctil inducido por concentraciones acumulativas de calcio; este resultado sugiere que, a nivel fisiológico la molécula **2** tiene un comportamiento como bloqueador de los canales de calcio.

Con base en lo descrito previamente, el mecanismo de acción más probable de la molécula **2** es mediante la estimulación de la eNOS, que generará óxido nítrico, el cual viajará al músculo liso vascular. También actúa estimulando el EDHF e inhibiendo los canales de calcio que se encuentran en la membrana de las células del músculo liso vascular evitando la entrada del calcio extracelular y, en consecuencia, se inhibe la acción de MLCK. Esto en conjunto da como resultado la vasorrelajación.

12.2 Posible mecanismo de acción de la molécula 4.

Debido a que el efecto vasorrelajante de la molécula **4** se redujo significativamente al momento de remover el tejido endotelial, se investigó cuál de las vías dependientes de endotelio se encontraban involucradas en el efecto biológico. En la figura 39 podemos observar una reducción significativa del efecto vasodilatador en presencia del agente L-NAME, resultado consistente con una activación de la eNOS. La elevación del NO endotelial activa las sGC, que estimula la conversión de GTP a cGMP, el segundo estimula posteriormente la expresión de PKG. Con el fin de determinar la participación de cGMP en la vasorrelajación inducida por la molécula **4**, los anillos aórticos se trataron con y sin inhibidor de sGC y se analizaron las respuestas de relajación (figura 40). A partir de nuestros resultados, el agente azul de metileno inhibió significativamente la relajación inducida por la molécula **4**, lo que demuestra la participación de cGMP en la vasorrelajación de esta molécula (Mónica *et al.*, 2016).

Los experimentos mostraron también que la incubación de anillos aórticos con atropina, un antagonista selectivo de los receptores muscarínicos, mitigó significativamente la relajación inducida por la molécula **4**, lo que demuestra que la molécula actúa como agonista de los receptores muscarínicos en las células endoteliales. La reducción del efecto vasorelajante de la molécula **4** por la atropina es menor que la reducción inducida por la eliminación del endotelio, lo que sugiere que la activación del receptor muscarínico no es el único mecanismo responsable de las propiedades vasoactivas de la molécula **4** (Senejoux *et al.*, 2012).

Se descartó la contribución de una liberación de productos COX porque la indometacina, un inhibidor de la ciclooxigenasa, no alteró la relajación provocada por la molécula **4**.



En la evaluación para determinar una contribución de EDHF y la participación de los canales de K^+ en el músculo liso vascular en los efectos de la molécula **4**, los datos demostraron que la relajación provocada por la molécula **4** se redujo mediante la incubación con TEA en E+ y E- (figura 41). Es de destacar que ahora está bien establecido que la estimulación muscarínica está asociada con una liberación de EDHF (Hammarstrom *et al.*, 1995). Por tanto, en el presente caso no se puede excluir que el efecto dependiente de EDHF sea secundario a la activación del receptor muscarínico por la molécula **4**.

El Ca^{2+} es uno de los segundos mensajeros más importantes dentro de la vasculatura que desempeña funciones completamente opuestas en el endotelio y las células del músculo liso vascular. En el endotelio, el incremento intracelular de calcio desencadenará la producción de NO; sin embargo, en las células del músculo liso, el calcio se une a la calmodulina y en consecuencia ocurre la vasoconstricción (Jackson, 2000). Los resultados obtenidos nos muestran que la molécula **4** es capaz de actuar como un inhibidor de los canales de calcio (figura 42).

Este estudio experimental nos sugiere que la molécula **4** induce vasorelajación a través de la vía dependiente del endotelio NO/cGMP/canales de K^+ , la producción de EDHF y la estimulación del receptor muscarínico. Además, también actúa inhibiendo los canales de calcio que se encuentran en la membrana de las células del músculo liso vascular.

12.3 Posible mecanismo de acción de la molécula 5.

En la evaluación para determinar el posible mecanismo de acción por vías dependientes de endotelio, el pretratamiento con L-NAME suprimió significativamente la vasorelajación inducida por la molécula **5** (figura 43), lo que sugiere la participación del NO endotelial. Para investigar la relación entre la molécula **5** y la activación de sGC, se evaluó la respuesta de relajación de los anillos aórticos tratados previamente con un inhibidor de sGC; el azul de metileno redujo significativamente el efecto de relajación de la molécula **5** (figura 44), lo que sugiere que la activación de cGMP es necesaria en el mecanismo vasodilatador de la molécula. cGMP contribuye a la relajación de las células del músculo liso vascular a través de la regulación de la expresión de PKG (Harper y Schmidt, 2009).

Se descartó la posible participación de la vía COX y receptores muscarínicos porque la indometacina y atropina, un inhibidor de la ciclooxigenasa y de los receptores muscarínicos tipo 3 respectivamente, no afectaron el efecto vasorelajante que induce la molécula **5**.



Los datos obtenidos muestran que el efecto vasorrelajante dependiente de endotelio de la molécula **5** se vio inhibido por el TEA, un bloqueador no selectivo de canales de K^+ (figura 45). Este resultado muestra que la molécula **5** activa canales de K^+ sensibles a TEA en células endoteliales como canales de potasio dependientes de calcio ($K^+_{Ca^{2+}}$) lo que presumiblemente conduce a un influjo de Ca^{2+} y a la consecuente activación de eNOS (Chun, 2018). No se vio cambio significativo en los anillos de aorta E- en presencia de TEA.

El receptor ligado a iones de Ca^{2+} es selectivamente permeable a estos iones de Ca^{2+} y permite su entrada al citosol, creando así la despolarización de la célula e induciendo vasoconstricción. Generalmente, hay dos formas de aumentar la concentración de Ca^{2+} citosólico que son: a través de la entrada de iones de Ca^{2+} del exterior o la liberación intracelular de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico. El aumento intracelular de Ca^{2+} provocará la despolarización de la membrana y permitirá la regulación positiva del complejo de calcio-calmodulina. La calmodulina activada estimulará las quinasas MLC (MLCK) para fosforilar a la MLC en el residuo de serina-19 para formar un puente cruzado con el filamento de actina y nuevamente formar la proteína actina-miosina (AMP), provocando la contracción de las células del músculo liso vascular a través del mecanismo del filamento deslizante (Gao *et al.*, 2003). En la figura 46 se puede observar que al preincubar la molécula **5**, se inhibe el efecto contráctil que inducen las adiciones acumulativas de diluciones de $CaCl_2$, confirmando la participación de la molécula **5** como inhibidor de canales de calcio en las células del músculo liso vascular, evitando que aumente la concentración de Ca^{2+} citosólico evitando la activación de las MLC.

Los resultados indican que la molécula **5** induce un efecto vasorrelajante a través de la vía del NO/cGMP/canales de k^+ y mediante el bloqueo de canales de calcio que se encuentran en la membrana de las células del músculo liso vascular.

Los datos obtenidos en esta investigación, de acuerdo a nuestros conocimientos, representan un nuevo reporte para la literatura que justifica de manera preliminar, continuar con investigaciones más específicas para estas moléculas. Para que en un futuro se utilicen para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.



13. CONCLUSIONES.

13.1. Las moléculas **2**, **4** y **5** fueron las más activas al inducir más del 90% de efecto vasorrelajante, donde se observó una eficacia de las moléculas de prueba superior al control carbacol, pero con una menor potencia. Las moléculas Indujeron vasodilatación principalmente de manera dependiente de la concentración y del endotelio, y parcialmente dependiente de músculo liso.

13.2. La molécula **2** estimula a la eNOS generando óxido nítrico, el cual viaja al músculo liso vascular y también actúa estimulando el EDHF e inhibiendo los canales de calcio que se encuentran en la membrana de las células del músculo liso vascular.

13.3. La molécula **4** induce vasorelajación a través de la vía NO/cGMP la producción de EDHF y activación de canales de K⁺; también estimula el receptor muscarínico (M₃). Además, inhibe los canales de calcio que se encuentran en la membrana de las células del músculo liso vascular.

13.4. La molécula **5** induce un efecto vasorrelajante a través de la vía del NO/sGMP/canales de k⁺ y mediante el bloqueo de canales de calcio que se encuentran en la membrana de las células del músculo liso vascular.

RECOMENDACIONES

13.5. Evaluar el efecto vasorrelajante de las moléculas **2**, **4** y **5** en otros órganos con músculo liso como tráquea, íleon, vejiga, útero y/o próstata.

13.6. Determinar el posible efecto antihipertensivo de las moléculas **2**, **4** y **5** en un modelo *in vivo* invasivo y no invasivo.

13.7. Realizar estudios de toxicidad *in vivo* de las moléculas **2**, **4** y **5** para una posible aplicación en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

14. REFERENCIAS CITADAS.



14. REFERENCIAS CITADAS.

1. Bellido, C., Fernández, E., López, J., Simón, P., y Padial, L. (2003). Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Monocardio*, 3(5), 141-160.
2. Bylov, I.; Vasylyev, V.; Bilokin, Y. (1999). *Synthesis and anti-inflammatory activity of N-substituted 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides and their 2-iminoanalogues*. Eur. J. Med. Chem. 34, 997–1001.
3. Campos-Nonato, I., Oviedo-Solís, C., Vargas-Meza, J., Ramírez-Villalobos, D., Medina-García, C., Gómez-Álvarez, E., -hernández-Barrera, L. y 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.
4. Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza-Tobías, A., Medina, C. y Barquera, S. (2018). *Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento*. Ensanut MC 2016. salud pública de México, 60, 233-243.
5. Carvajal-Carvajal C. (2017). *El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial*. Medicina Legal de Costa Rica, 34(2)
6. Casado-Pérez, S. (2009) Capítulo 12, Hipertensión arterial en López-Farré, A. y Macaya-Miguel, C. (Ed.), *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y de la Fundación BBVA* (Primera edición, pp. 121-129). Editorial Nerea, S. A.
7. Chun L., Y, Tan CS, Ch'ng YS, Ahmad M, Asmawi MZ, Yam MF. Overview of Antagonists Used for Determining the Mechanisms of Action Employed by Potential Vasodilators with Their Suggested Signaling Pathways. *Molecules*. 2016 Apr 15;21(4):495.
8. Chun, Y., Shan, C., Sing, Y., Quin, Z., Hoong, C. y Fei, M. (2018). *Overview of the Microenvironment of Vasculature in Vascular Tone Regulation*. Int J Mol Sci., 19(1):120.
9. Corella, D. y Ordovás, J. (2007). *Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares*. Investigación y ciencia, 75.
10. Correia-Pintos, M. (2001). *Cumarinas: Versatilidad estructural y aplicaciones en Química Farmacéutica*. Universidad de Santiago de Compostela.
11. Cruz-Corchado, M. (2001). *Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México*. Archivos de cardiología de Mexico, 71(S1), 192-197.
12. Droogmans, G. y Casteels, R. (1984). *Electromechanical and Pharmacomechanical Coupling in Vascular Smooth Muscle*. Physiology and Pathophysiology of the Heart. Developments in Cardiovascular Medicine. vol 34.



-
-
13. Espino-García, R. (2017). *Estudio del efecto de la biotina sobre la respuesta adrenérgica Alfa 1D en la hipertensión arterial*. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
 14. Furchgott, R. (1984). *The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24 175–197.
 15. Furque, G. (2010). *Biotransformación de cumarinas con hongos filamentosos*. INTEQUI. Universidad Nacional de San Luis.
 16. Gao, Y., Kawano, K., Yoshiyama, S., Kawamichi, H., Wang, X., Nakamura, A. y Kohama, K. (2003). *Myosin light chain kinase stimulates smooth muscle myosin ATPase activity by binding to the myosin heads without phosphorylating the myosin light chain*. Biochem Biophys Res Commun. 305(1):16-21.
 17. Gopar-Nieto, R., Ezquerro-Osorio, A., Chávez-Gómez, N., Manzur-Sandoval, D. y Raymundo-Martínez, G. (2021). *¿Cómo tratar la hipertensión arterial sistémica? Estrategias de tratamiento actuales*. Archivos de cardiología de México, 91(4), 493-499.
 18. Guillen, F. y Trujano, M. (2022). *Enfermedades cardiovasculares en México: una “pandemia” paralela*. Serendipia. Recuperado de: <https://serendipia.digital/victimas-paralelas/enfermedades-cardiovasculares-en-mexico-durante-la-pandemia/>
 19. Hammarström, A., Parkington, H. y Coleman, H. (1995). *Release of endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF) by M3 receptor stimulation in guinea-pig coronary artery*. British Journal of Pharmacology. 115, 717–722.
 20. Harper, B. y Schmidt, H. (2009). *cGMP in the vasculature*. Handb Exp Pharmacol. (191):447-67.
 21. Hernández, B. y Herimar, M. (2018). *Actividad vasorrelajante de Anacardium Occidentale: aislamiento biodirigido del compuesto activo y posible mecanismo de acción*. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Ciencias. Escuela de Biología.
 22. Hernández-Abreu, O., Castillo-España, P., León-Rivera, I., Ibarra-Barajas, M., Villalobos-Molina, R., González-Christen, J., Vergara-Galicia, J. y Estada-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.
 23. Hernández-Camargo, A. (2013). *Evaluación de la biodistribución en ratas de una cumarina libre y microencapsulada*. Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá Facultad de Ciencias Departamento de Farmacia.



-
-
24. Herrera-Fuentes, I. y Quimis-Ponce, K. (2017). *Determinación de taninos y cumarinas presente en la planta tres filos (baccharis genistelloides) en la Parroquia Mariscal Sucre Cantón Milagro*. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas.
 25. Herrera-Guerra, E. (2012). *Adherencia Al Tratamiento En Personas Con Hipertensión Arterial*. Avances En Enfermería. Vol. XXX (2), 67-75.
 26. Iribarra P., Germain A., Cuevas M., Faúndez G., y Valdés S., (2000). *Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares*. Revista médica de Chile, 128(6), 659-670.
 27. Jackson, W. (2000). *Ion channels and vascular tone*. *Hypertension*. 2000 Ene;35:173-8.
 28. Govindaraju, K., Mak, Y., Lee, F., Bauer, C., Lim, H., Bon, R., Kong, C., Then, S. y Ting, N. (2024). *Vasorelaxant effect of a phenylethylamine analogue based on schwarzinicine A an alkaloid isolated from the leaves of Ficus schwarzii*. *Phytochemistry Letters*, Vol. 59, Pag 24-35.
 29. Manual MSD (2022). *Biología de los vasos sanguíneos*. The Manual's Editorial Staff. Recuperado de: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/breve-informaci%C3%B3n-trastornos-cardiovasculares/biolog%C3%ADa-del-coraz%C3%B3n-y-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos/biolog%C3%ADa-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos>
 30. Martínez, E. (1979). *Fisiología del sistema cardiovascular*. Educación Física y Deporte, 1(1), 18-21
 31. Martínez-Santander, C., Guillen-Vanegas, M., Quintana-Cruz, D., Cajilema-Criollo, B., Carche-Ochoa, L. y Inga-García, K. (2021). *Prevalencia, factores de riesgo y clínica asociada a la hipertensión arterial en adultos mayores en América Latina*. *Dominio de las Ciencias*, 7(4), 152.
 32. Massó, J. (2021). *Anatomía cardíaca, ¿qué debemos saber?*. Servicio de cardiología de Hospital Quirón Salud Barcelona. Recuperado de: <https://www.quironsalud.com/blogs/es/corazon/anatomia-cardiaca-debemos-saber>
 33. Mohrman, D., Heller, L., y Rojas, A. (2007). *Fisiología cardiovascular*. McGraw-Hill.
 34. Mónica, F., Bian, K. y Murad, F. (2016). *The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway*. *Adv Pharmacol*. 77:1-27.
 35. Núñez-Márquez, J. y Escobar-Romero, Y. (2019). *Estudio del efecto vasorelajante del extracto etanólico Campanula medium. aislamiento biodirigido del compuesto activo y posible mecanismo de acción*. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A) Facultad de Ciencias, Programa de Química Farmacéutica.



-
36. Parada-Puig, R. (2021). *Circulación mayor*. Lifeder. Recuperado de: <https://www.lifeder.com/circulacion-mayor/>.
37. Parada-Puig, R. (2021). *Circulación pulmonar o menor*. Lifeder. Recuperado de: <https://www.lifeder.com/circulacion-pulmonar/>.
38. Prieto-Díaz, M. (2014). *Guías en el manejo de la hipertensión*. SEMERGEN - Medicina de Familia, 40, 2–10.
39. Ramírez-Ramírez FJ. Fisiología cardiaca. Rev Med MD. 2009;1(3).
40. Renna, N., De Las Heras, N., y Miatello, R. (2013). *Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension*. International journal of hypertension.
41. Robert, S., Bertolla, C., Masereel, B., Dogné, J. y Pochet, L. (2008). *Novel 3-Carboxamide-coumarins as Potent and Selective FXIIa Inhibitors*. J. Med. Chem. 51, 3077–3080
42. Rosas-Peralta, M., Arizmendi-Urbe, E. y Borrayo-Sánchez, G. (2017). *¿De qué fallecen los adultos en México? Impacto en el desarrollo económico y social de la nación. La carga global de los padecimientos cardiovasculares*. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. vol. 55, núm. 1, pp. 98-103.
43. Sagarpa. (1999). *Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*. Diario Oficial de la Federación.
44. Saletti, M., Maramai, S., Reale, A., Paolino, M., Brogi, S., Di Capua, A., Cappelli, A., Giorgi, G., D'Avino, D., Rossi, A., Ghelardini, C., Di Cesare, L., Sardella, R., Carotti, A., Woelkart, G., Klösch, B., Bigogno, C., Dondio, G. y Anzini, M. (2022) *Novel analgesic/anti-inflammatory agents: 1,5-Diarylpyrrole nitrooxyethyl sulfides and related compounds as Cyclooxygenase-2 inhibitors containing a nitric oxide donor moiety endowed with vasorelaxant properties*. Eur J Med Chem. 241:114615.
45. Sandoo, A., van Zanten, J., Metsios, G., Carroll, D. y Kitas, G. (2010) *The endothelium and its role in regulating vascular tone*. Open Cardiovasc Med J. 4: 302–312
46. Secretaria de Salud (2022). *En México, más de 30 millones de personas padecen hipertensión arterial: Secretaría de Salud*. Recuperado de: <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-30-millones-de-personas-padecen-hipertension-arterial-secretaria-de-salud>
47. Secretaria de Salud (2022). *En México, más de 30 millones de personas padecen hipertensión arterial: Secretaría de Salud*. Recuperado de: <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-30-millones-de-personas-padecen-hipertension-arterial-secretaria-de-salud>
-



-
-
48. Senejoux, F., Girard, C., Aisa, H., Bakri, M., Kerram, P., Berthelot, A., Bévalot, F. y Demougeot, C. (2012) *Vasorelaxant and hypotensive effects of a hydroalcoholic extract from the fruits of Nitraria sibirica Pall. (Nitrariaceae)*. J Ethnopharmacol. 141(2):629-34.
 49. Serra, S. (2012). *Desarrollo de derivados de 4-hidroxycumarina con diferente actividad farmacológica*. Universita' degli Studi di Cagliari. Scuola di Dottorato in Scienze e Tecnologie Farmaceutiche.
 50. Somlyo, V. y Somlyo P. (1968). *Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle*. J Pharmacol Exp Ther. 159:129–145
 51. Tagle, R. (2018). *Diagnóstico de hipertensión arterial*. Revista Médica Clínica Las Condes, 29(1), 12-20.
 52. Tortora G. J., Derrickson B. (2006). *Principios de anatomía y fisiología*, 13a ed. España, Editorial panamericana.
 53. Tortosa-Moreno, A. (2015). *Sistema cardiovascular: anatomía*. Universidad de Barcelona. Escuela Universitaria de Enfermería. Enfermera Virtual.
 54. Vargas-Meza, J., Fernandes-Nilson, E., Nieto, C., Khandpur, N., Denova-Gutiérrez, E., Valero-Morales, I., Barquera, S. y Campos-Nonato, I. (2023). *Modelling the impact of sodium intake on cardiovascular disease mortality in Mexico*. BMC Public Health. 23(1):983.
 55. Velasco, M., Romero-Ceronio, N., Torralba, R., Hernández-Abreu, O., Vilchis-Reyes, M., Alarcón-Matus, E., Ramos-Rivera, E., Aparicio, D., Jiménez, J., Aguilar-García, E., Cruz-Cruz, D., Villegas-Gómez, C. y Alvarado, C. (2022). *Piperidine-Iodine as Efficient Dual Catalyst for the One-Pot, Three-Component Synthesis of Coumarin-3-Carboxamides*. Molecules, 27(14), 4659.
 56. Venugopala, K., Rashmi, V. y Odhav, B. (2013). *Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity*. Biomed Research International. Vol. 2013.
 57. Weinhaus, A. J., & Roberts, K. P. (2005). *Anatomy of the human heart*. In Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices (2nd ed., pp. 59–85). Humana Press Inc.
 58. Zhang, J., Dong, F., Wang, Y., Wang, C., Zhang, C., Xu, K., Shen, T. y Lou, H. (2024) *N-acetyldopamine oligomers from Periplaneta americana with anti-inflammatory and vasorelaxant effects and their spatial distribution visualized by mass spectrometry imaging*. J Ethnopharmacol. 318(Pt B):116989.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

15. ANEXOS.

15. ANEXOS.

Anexo 15.1. Memoria en la Revista Mexicana de Investigación en Productos Naturales, Suplemento Especial.

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

Evaluación del efecto vasorrelajante de moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida

Arabelly A. Jiménez Rodríguez,^{1*} Manuel Velasco Ximelo,¹ Cuauhtémoc Alvarado Sánchez¹ y Oswaldo Hernández Abreu¹

¹División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Cunduacán-Jalpa Km 1, Col. La Esperanza, Cunduacán C.P. 86690, Tabasco, México. *Correo: 222A27002@alumno.ujat.mx

Palabras clave: cumarin-3-carboxamida, vasorrelajante, hipertensión, aorta.

INTRODUCCIÓN

Las cumarinas tienen amplia actividad biológica y esto las hace de interés para su estudio como agentes terapéuticos; estas moléculas se pueden encontrar de manera natural en plantas. En el laboratorio de Química Orgánica del CICTAT se sintetizaron mediante química verde, las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida evaluadas en la presente investigación (CID:1712396 (1), 2295666 (2), 619728 (3), 120587 (4), 1245525 (5), 694720 (6), 753235 (7), 1121241 (8), 2340492 (9) y 341782 (10)).² El objetivo del presente trabajo fue determinar su efecto vasorrelajante en el modelo de órgano aislado de rata.

MATERIALES Y MÉTODOS

Bitartrato de norepinefrina (NE), cloruro de carbamilcolina, nitrendipina y DMSO fueron adquiridos en Sigma-Aldrich Co (St. Louis, MO, USA).

Estudios funcionales.

Se usaron ratas macho Wistar y se mantuvieron en condiciones de laboratorio, siguiendo las recomendaciones de la NOM-062-ZOO-1999. Se sacrificaron por dislocación cervical. La aorta torácica se limpió de tejido conjuntivo adherido y se cortó en anillos de 3 a 5 mm de longitud. En algunos anillos, se eliminó el endotelio. Los anillos se montaron en ganchos de acero inoxidable, bajo una tensión de 3 g, en cámaras de incubación que contenían 10 mL Solución de Krebs a pH 7.4, temperatura 37±0.5°C y oxigenada (O₂/CO₂, 19:1). Los cambios de tensión fueron registrados por un sistema de adquisición y análisis de datos BIOPAC MP 160.³

Los anillos de aorta se sensibilizaron y contrajeron con NE 0.1 µM, las moléculas se agregaron a la cámara en concentraciones acumulativas (3.09 µM-432 µM); se construyeron curvas de concentración-respuesta para cada molécula³.

Se estableció diferencia estadística significativa entre las moléculas y sus controles con un valor p≤0.05, mediante un ANOVA seguido de una prueba de Tukey.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las moléculas de prueba mostraron un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración y de la presencia de endotelio. Las moléculas (1) y (2) mostraron mayor potencia y eficacia que las otras. Sus parámetros farmacodinámicos, efecto máximo (E_{max}) y concentración inhibitoria media (CI₅₀) se muestran en la figura 1 y 2.

Figura 1. CID:1712396, E_{max}:76.73%±6.79 y CI₅₀:130µM.

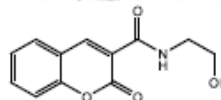
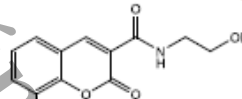


Figura 2. CID:2295666, E_{max}:72.45%±5.55 y CI₅₀:110 µM.



CONCLUSIONES

Los resultados demostraron que las moléculas (1) y (2) fueron las más activas y se consideran de interés para continuar con su estudio como nuevas entidades farmacológicas.

AGRADECIMIENTOS

A CONACyT por la beca otorgada para realizar estudios de Maestría en Química Aplicada en la UJAT.

REFERENCIAS

- Venugopala, K.N., Rashmi, V. y Odhav, B. *BioMed Research International* **2013**, vol. 2013, 14 pages.
- Velasco, M., Romero-Ceronio, N., Torralba, R., Hernández-Abreu, O., Vilchis-Reyes, M., Alarcón-Matus, E., Ramos-Rivera, E., Aparicio, D., Jiménez, J., Aguilar-García, E., Cruz-Cruz, D., Villegas-Gómez, C. y Alvarado, C. *Molecules* **2022**, *27*, 4659.
- Hernández-Abreu, O., Castillo-España, P., León-Rivera, I., Ibarra-Barajas, M., Villalobos-Molina, R., González-Christen, J., Vergara-Galicia, J. y Estada-Soto, S. *Biochemical Pharmacology* **2009**, *78*, 54-61.

Anexo 15.2. Resumen de la participación en el 4to Congreso Nacional Estudiantil en Biología, Educación Ambiental y Agricultura Orgánica. Realizado por la Universidad Autónoma de Chapingo.

EVALUACIÓN DEL EFECTO VASORRELAJANTE DE MOLÉCULAS DERIVADAS DE CUMARIN-3-CARBOXAMIDA

Arabelly A. Jiménez Rodríguez,^{1*} Manuel Velasco Ximello¹, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez¹ y Oswaldo Hernández Abreu¹

¹División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

*Correo: 222A27002@alumno.ujat.mx

INTRODUCCIÓN

Las cumarinas tienen amplia actividad biológica y esto las hace de interés para su estudio como agentes terapéuticos; estas moléculas se pueden encontrar de manera natural en plantas. En el laboratorio de Química Orgánica del CICTAT se sintetizaron moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida mediante química verde, evaluadas en la presente investigación (CID:1712396 (1), 2295666 (2), 619728 (3), 120587 (4), 1245525 (5), 694720 (6), 753235 (7), 1121241 (8), 2340492 (9) y 341782 (10).

OBJETIVO

Determinar el efecto vasorrelajante en el modelo de órgano aislado de aorta de rata de las moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida.

JUSTIFICACIÓN

La hipertensión es un problema de salud muy grande en México, por ello existe la necesidad de encontrar nuevos fármacos que ayuden a tratar esta enfermedad. Derivados de moléculas de cumarinas han demostrado actividad vasodilatadora y cardioprotectora, por lo que son de gran interés para su estudio en esta área.

MÉTODO

Se usaron ratas macho Wistar y se mantuvieron en condiciones de laboratorio, siguiendo las recomendaciones de la NOM-062-ZOO-1999. Se sacrificaron por dislocación cervical. La aorta torácica se limpió de tejido conjuntivo adherido y se cortó en anillos de 3 a 5 mm de longitud. En algunos anillos, se eliminó el endotelio. Los anillos se montaron en ganchos de acero

inoxidable, bajo una tensión de 3 g, en cámaras de incubación que contenían 10 mL Solución de Krebs a pH 7.4, temperatura 37±0.5°C y oxigenada (O₂/CO₂, 19:1). Los cambios de tensión fueron registrados por un sistema de adquisición y análisis de datos BIOPAC MP 160.

Los anillos de aorta se sensibilizaron y contrajeron con NE 0.1 µM, las moléculas se agregaron a la cámara en concentraciones acumulativas (3.09 µM-432 µM); se construyeron curvas de concentración-respuesta para cada molécula.

Se estableció diferencia estadística significativa entre las moléculas y sus controles con un valor p≤0.05, mediante un ANOVA seguido de una prueba de Tukey.

RESULTADOS

Las moléculas de prueba mostraron un efecto vasorrelajante dependiente de la concentración y de la presencia de endotelio. Las moléculas (1) y (2) mostraron mayor potencia y eficacia que las otras. Sus parámetros farmacodinámicos, efecto máximo (E_{max}) y concentración inhibitoria media (CI₅₀) se muestran en la figura 1 y 2.

Figura 1. CID:1712396, E_{max}:76.73%±6.79 y CI₅₀:130µM.

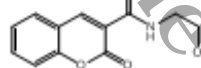
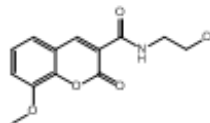


Figura 2. CID:2295666, E_{max}:72.45%±5.55 y CI₅₀:110 µM.





Resumen de trabajo libre

Efecto vasorrelajante y mecanismo de acción de moléculas de cumarin-3-carboxamida

Arabelly Anai Jiménez Rodríguez¹, Manuel Velasco Ximelo¹, Cuahtémoc Alvarado Sánchez¹, Rolffy Ortiz Andrade² y Oswaldo Hernández Abreu¹

¹ División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Cunduacán-Jalpa Km 1, Col. La Esperanza, C.P. 86890, Cunduacán, Tabasco, México.

² Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 43 S/N x 98 Paseo de las Fuentes y 40, Col. Inalámbrica, C.P. 97089, Mérida, Yucatán, México.

* Autor de correspondencia: 222A27002@alumno.ujat.mx

Resumen

Introducción. La hipertensión arterial es una enfermedad que afecta al 30% de la población mexicana; por esto, existe la necesidad de encontrar nuevos agentes para esta afección. Las cumarinas tienen amplia actividad biológica, por ello son de interés para estudios farmacológicos. Se evaluaron 17 derivados de cumarin-3-carboxamida, que fueron sintetizados mediante métodos *one-pot* que permiten su fácil obtención. **Objetivo.** Determinar el mecanismo de acción vasorrelajante de moléculas derivadas de cumarin-3-carboxamida. **Material y métodos.** Cloruro de carbamilcolina, bitartrato de noradrenalina, L-NAME, nifedipino, atropina, indometacina, tetraetilamonio, DMSO, CaCl₂, se adquirieron de Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, EE. UU.) y azul de metileno. Se empleó la técnica de órgano aislado de anillos de aorta de rata; se usaron ratas macho Wistar. Los cambios de tensión fueron registrados por un sistema de adquisición y análisis de datos BIOPAC MP 160. Para la elucidación del posible mecanismo de acción, el tejido se colocó en presencia de diferentes agentes. **Resultados y conclusiones.** La molécula 4 mostró mayor eficacia (90.80%) en presencia de endotelio; sin endotelio, el efecto es del 59.04%. La actividad vasorrelajante se redujo en presencia de L-NAME, atropina, TEA y azul de metileno. Los experimentos indicaron que la molécula inhibe la apertura de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje (VOCCs). Se concluye que la molécula 4 fue la más activa y su posible mecanismo de acción está mediado por la vía NO/cGMP/canales de K⁺, además del bloqueo de los canales de Ca²⁺ sobre músculo liso vascular, en sinergismo con la activación de los receptores muscarínicos.

Cita: Jiménez Rodríguez et al. Efecto vasorrelajante y mecanismo de acción de moléculas de cumarin-3-carboxamida. *Ciencia y Tecnología ITESCAM Calkiní* 2024;3(S1):10.

Recibido: 20 de abril de 2024

Aceptado: 29 de abril de 2024

Publicado: 30 de mayo de 2024

Copyright: Los datos proporcionados son propiedad de la revista *Ciencia y Tecnología ITESCAM Calkiní*.



Anexo 15.3. Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional

Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional	
Título de Tesis:	EFEECTO VASORRELAJANTE Y MECANISMO DE ACCIÓN DE MOLÉCULAS DERIVADAS DE CUMARIN-3-CARBOXAMIDA
Autor(a) o autores(ras) de la Tesis:	Ing. Arabelly Anai Jiménez Rodríguez
ORCID:	0009-0007-9043-1945
Resumen de la Tesis:	<p>La hipertensión arterial es un padecimiento crónico, producido por múltiples factores, que afecta a un alto porcentaje de la población adulta en México disminuyendo significativamente la esperanza y calidad de vida de quienes la padecen.</p> <p>A pesar de contarse con un amplio arsenal de fármacos para dar tratamiento a esta afección, las tasas de mortalidad no disminuyen. Es por ello que existe la necesidad de investigar nuevas moléculas con potencial para su tratamiento, siendo excelentes candidatas las moléculas cumarínicas, ya que cuentan con amplia actividad biológica incluidas la actividad antihipertensiva, antiinflamatoria, cardioprotectora y vasorrelajante.</p> <p>En el presente trabajo se llevó a cabo la evaluación farmacológica del efecto vasorrelajante de 17 derivados de cumarin-3-carboxamida, en el modelo de órgano aislado de anillos de aorta de rata. Derivado del estudio biológico, se identificaron un total de 3 moléculas (moléculas 2, 4 y 5) capaces de inducir más del 90% de vasorrelajación.</p> <p>Se determinó el posible mecanismo de acción mediante el cual las moléculas 2, 4 y 5 inducen su efecto. Se obtuvo que la molécula 2 estimula a la eNOS y el EDHF. La molécula 4 actúa mediante la vía NO/cGMP/ canales de K⁺, EDHF y estimula el receptor M₃. La molécula 5 actúa a través de la vía del NO/sGMP/canales de K⁺. Estas moléculas bloquean</p>



	<p>canales de calcio ubicados en la membrana de las células del músculo liso vascular.</p> <p>Este estudio justifica de manera preliminar, continuar con los estudios preclínicos de estas moléculas para que en un futuro se utilicen como agentes farmacológicos.</p>
Palabras claves de la Tesis:	<i>Aorta, cumarin-3-carboxamida, hipertensión, vasorrelajante.</i>
Referencias citadas:	<ol style="list-style-type: none">1. Bellido, C., Fernández, E., López, J., Simón, P., y Padial, L. (2003). Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. <i>Monocardio</i>, 3(5), 141-160.2. Bylov, I.; Vasylyev, V.; Bilokin, Y. (1999). Synthesis and anti-inflammatory activity of N-substituted 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides and their 2-iminoanalogues. <i>Eur. J. Med. Chem.</i> 34, 997–1001.3. Campos-Nonato, I., Oviedo-Solís, C., Vargas-Meza, J., Ramírez-Villalobos, D., Medina-García, C., Gómez-Álvarez, E., -hernández-Barrera, L. y 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, 169-180.4. Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza-Tobías, A., Medina, C. y Barquera, S. (2018). Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. <i>Ensanut MC 2016. salud pública de México</i>, 60, 233-243.5. Carvajal-Carvajal C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. <i>Medicina Legal de Costa Rica</i>, 34(2)6. Casado-Pérez, S. (2009) Capítulo 12, Hipertensión arterial en López-Farré, A. y Macaya-Miguel, C. (Ed.), Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y de la Fundación BBVA (Primera edición, pp. 121-129). Editorial Nerea, S. A.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

7. Chun L., Y, Tan CS, Ch'ng YS, Ahmad M, Asmawi MZ, Yam MF. Overview of Antago-nists Used for Determining the Mechanisms of Action Employed by Potential Vasodila-tors with Their Suggested Signaling Pathways. *Molecules*. 2016 Apr 15;21(4):495.
8. Chun, Y., Shan, C., Sing, Y., Quin, Z., Hoong, C. y Fei, M. (2018). Overview of the Mi-croenvironment of Vasculature in Vascular Tone Regulation. *Int J Mol Sci.*, 19(1):120.
9. Corella, D. y Ordovás, J. (2007). Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares. *Inves-tigación y ciencia*, 75.
10. Correia-Pintos, M. (2001). Cumarinas: Versatilidad estructural y aplicaciones en Química Farmacéutica. Universidad de Santiago de Compostela.
11. Cruz-Corchado, M. (2001). Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en Méxi-co. *Archivos de cardiología de Mexico*, 71(S1), 192-197.
12. Droogmans, G. y Casteels, R. (1984). Electromechanical and Pharmacomechanical Coupling in Vascular Smooth Muscle. *Physiology and Pathophysiology of the Heart. De-velopments in Cardiovascular Medicine*. vol 34.
13. Espino-García, R. (2017). Estudio del efecto de la biotina sobre la respuesta adrenérgica Alfa1D en la hipertensión arterial. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
14. Furchgott, R. (1984). The role of endothelium in the responses of vascular smooth mus-cle to drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 24 175–197.
15. Furque, G. (2010). Biotransformación de cumarinas con hongos filamentosos. INTEQUI. Universidad Nacional de San Luis.
16. Gao, Y., Kawano, K., Yoshiyama, S., Kawamichi, H., Wang, X., Nakamura, A. y Koha-ma, K. (2003). Myosin light chain kinase stimulates smooth muscle myosin ATPase ac-



Universidad
María
Teresa
de
Alba
Rodríguez

tivity by binding to the myosin heads without phosphorylating the myosin light chain. *Bio-chem Biophys Res Commun.* 305(1):16-21.

17. Gopar-Nieto, R., Ezquerro-Osorio, A., Chávez-Gómez, N., Manzur-Sandoval, D. y Ray-mundo-Martínez, G. (2021). ¿Cómo tratar la hipertensión arterial sistémica? Estrategias de tratamiento actuales. *Archivos de cardiología de México*, 91(4), 493-499.

18. Guillen, F. y Trujano, M. (2022). Enfermedades cardiovasculares en México: una “pan-demia” paralela. *Serendipia*. Recuperado de: <https://serendipia.digital/victimas-paralelas/enfermedades-cardiovasculares-en-mexico-durante-la-pandemia/>

19. Hammarström, A., Parkington, H. y Coleman, H. (1995). Release of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) by M3 receptor stimulation in guinea-pig coronary artery. *British Journal of Pharmacology*. 115, 717–722.

20. Harper, B. y Schmidt, H. (2009). cGMP in the vasculature. *Handb Exp Pharmacol.* (191):447-67.

21. Hernández, B. y Herimar, M. (2018). Actividad vasorrelajante de *Anacardium Occidentale*: aislamiento biodirigido del compuesto activo y posible mecanismo de acción. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Ciencias. Escuela de Biología.

22. Hernández-Abreu, O., Castillo-España, P., León-Rivera, I., Ibarra-Barajas, M., Villalobos-Molina, R., González-Christen, J., Vergara-Galicia, J. y Estada-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.

23. Hernández-Camargo, A. (2013). Evaluación de la biodistribución en ratas de una cumarina libre y



Universidad
Marcelo
Molina
de
Florencia

microencapsulada. Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá Facultad de Ciencias Departamento de Farmacia.

24. Herrera-Fuentes, I. y Quimis-Ponce, K. (2017). Determinación de taninos y cumarinas presente en la planta tres filos (*Baccharis genistelloides*) en la Parroquia Mariscal Sucre Cantón Milagro. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas.

25. Herrera-Guerra, E. (2012). Adherencia Al Tratamiento En Personas Con Hipertensión Arterial. Avances En Enfermería. Vol. XXX (2), 67-75.

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

27. Jackson, W. (2000). Ion channels and vascular tone. Hypertension. 2000 Ene;35:173-8.

28. Govindaraju, K., Mak, Y., Lee, F., Bauer, C., Lim, H., Bon, R., Kong, C., Then, S. y Ting, N. (2024). Vasorelaxant effect of a phenylethylamine analogue based on schwarzincine A an alkaloid isolated from the leaves of *Ficus schwarzii*. Phytochemistry Letters, Vol. 59, Pag 24-35.

29. Manual MSD (2022). Biología de los vasos sanguíneos. The Manual's Editorial Staff. Recuperado de: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/breve-informaci%C3%B3n-trastornos-cardiovasculares/biolog%C3%ADa-del-coraz%C3%B3n-y-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos/biolog%C3%ADa-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos>

30. Martínez, E. (1979). Fisiología del sistema cardiovascular. Educación Física y Deporte, 1(1), 18-21

31. Martínez-Santander, C., Guillen-Vanegas, M., Quintana-Cruz, D., Cajilema-Criollo, B., Carche-Ochoa, L. y Inga-García, K. (2021). Prevalencia, factores de riesgo y



clínica asociada a la hipertensión arterial en adultos mayores en América Latina. Dominio de las Ciencias, 7(4), 152.

32. Massó, J. (2021). Anatomía cardiaca, ¿qué debemos saber?. Servicio de cardiología de Hospital Quirón Salud Barcelona. Recuperado de: <https://www.quironsalud.com/blogs/es/corazon/anatomia-cardiaca-debemos-saber>

33. Mohrman, D., Heller, L., y Rojas, A. (2007). Fisiología cardiovascular. McGraw-Hill.

34. Mónica, F., Bian, K. y Murad, F. (2016). The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. Adv Pharmacol. 77:1-27.

35. Núñez-Márquez, J. y Escobar-Romero, Y. (2019). Estudio del efecto vasorelajante del extracto etanólico *Campanula medium*. aislamiento biodirigido del compuesto activo y posible mecanismo de acción. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A) Facultad de Ciencias, Programa de Química Farmacéutica.

36. Parada-Puig, R. (2021). Circulación mayor. Lifeder. Recuperado de: <https://www.lifeder.com/circulacion-mayor/>.

37. Parada-Puig, R. (2021). Circulación pulmonar o menor. Lifeder. Recuperado de: <https://www.lifeder.com/circulacion-pulmonar/>.

38. Prieto-Díaz, M. (2014). Guías en el manejo de la hipertensión. SEMERGEN - Medicina de Familia, 40, 2–10.

39. Ramírez-Ramírez FJ. Fisiología cardiaca. Rev Med MD. 2009;1(3).

40. Renna, N., De Las Heras, N., y Miatello, R. (2013). Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. International journal of hypertension.

41. Robert, S., Bertolla, C., Masereel, B., Dogné, J. y Pochet, L. (2008). Novel 3-Carboxamide-coumarins as



Unversidad

Potent and Selective FXIIa Inhibitors. *J. Med. Chem.* 51, 3077–3080

42. Rosas-Peralta, M., Arizmendi-Uribe, E. y Borrayo-Sánchez, G. (2017). ¿De qué fallecen los adultos en México? Impacto en el desarrollo económico y social de la nación. La carga global de los padecimientos cardiovasculares. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. vol. 55, núm. 1, pp. 98-103.

43. Sagarpa. (1999). Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. *Diario Oficial de la Federación*.

44. Saleti, M., Maramai, S., Reale, A., Paolino, M., Brogi, S., Di Capua, A., Cappelli, A., Giorgi, G., D'Avino, D., Rossi, A., Ghelardini, C., Di Cesare, L., Sardella, R., Carotti, A., Woelkart, G., Klösch, B., Bigogno, C., Dondio, G. y Anzini, M. (2022) Novel analge-sic/anti-inflammatory agents: 1,5-Diarylpyrrole nitrooxyethyl sulfides and related compounds as Cyclooxygenase-2 inhibitors containing a nitric oxide donor moiety endowed with vasorelaxant properties. *Eur J Med Chem.* 241:114615.

45. Sandoo, A., van Zanten, J., Metsios, G., Carroll, D. y Kitas, G. (2010) The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J.* 4: 302–312

46. Secretaria de Salud (2022). En México, más de 30 millones de personas padecen hiper-tensión arterial: Secretaría de Salud. Recuperado de: <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-30-millones-de-personas-padecen-hipertension-arterial-secretaria-de-salud>

47. Secretaria de Salud (2022). En México, más de 30 millones de personas padecen hiper-tensión arterial: Secretaría de Salud. Recuperado de:



Universidad
María
Narciso
Félix
González

<https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-30-millones-de-personas-padecen-hipertension-arterial-secretaria-de-salud>

48. Senejoux, F., Girard, C., Aisa, H., Bakri, M., Kerram, P., Berthelot, A., Bévalot, F. y Demougeot, C. (2012) Vasorelaxant and hypotensive effects of a hydroalcoholic extract from the fruits of *Nitraria sibirica* Pall. (Nitrariaceae). *J Ethnopharmacol.* 141(2):629-34.

49. Serra, S. (2012). Desarrollo de derivados de 4-hidroxycumarina con diferente actividad farmacológica. *Universita' degli Studi di Cagliari. Scuola di Dottorato in Scienze e Tecno-logie Farmaceutiche.*

50. Somlyo, V. y Somlyo P. (1968). Electromechanical and oharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 159:129–145

51. Tagle, R. (2018). Diagnóstico de hipertensión arterial. *Revista Médica Clínica Las Con-des,* 29(1), 12-20.

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

53. Tortosa-Moreno, A. (2015). Sistema cardiovascular: anatomía. Universidad de Barcelo-na. Escuela Universitaria de Enfermería. *Infermera Virtual.*

54. Vargas-Meza, J., Fernandes-Nilson, E., Nieto, C., Khandpur, N., Denova-Gutiérrez, E., Valero-Morales, I., Barquera, S. y Campos-Nonato, I. (2023). Modelling the impact of so-dium intake on cardiovascular disease mortality in Mexico. *BMC Public Health.* 23(1):983.

55. Velasco, M., Romero-Ceronio, N., Torralba, R., Hernández-Abreu, O., Vilchis-Reyes, M., Alarcón-Matus, E., Ramos-Rivera, E., Aparicio, D., Jiménez, J., Aguilar-García, E., Cruz-Cruz, D., Villegas-Gómez, C. y Alvarado, C. (2022). Piperidine-Iodine as Efficient Dual Catalyst for the One-Pot,



Three-Component Synthesis of Coumarin-3-Carboxamides. *Molecules*, 27(14), 4659.

56. Venugopala, K., Rashmi, V. y Odhav, B. (2013). Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *Biomed Research International*. Vol. 2013.

57. Weinhaus, A. J., & Roberts, K. P. (2005). Anatomy of the human heart. In *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices* (2nd ed., pp. 59–85). Humana Press Inc.

58. Zhang, J., Dong, F., Wang, Y., Wang, C., Zhang, C., Xu, K., Shen, T. y Lou, H. (2024) N-acetyldopamine oligomers from *Periplaneta americana* with anti-inflammatory and vasorelaxant effects and their spatial distribution visualized by mass spectrometry imaging. *J Ethnopharmacol.* 318(Pt B):116989.