

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i1.4695](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4695)

## Saponinas, péptidos y compuestos fenólicos, antihipertensivos naturales. Estudios *in vitro* e *in vivo*

**Bethsua Mendoza Mendoza**

[bmendoza@itesa.edu.mx](mailto:bmendoza@itesa.edu.mx)

<https://orcid.org/0000-0001-9332-1919>

Tecnológico Nacional de México,  
Instituto Tecnológica Superior del Oriente del Estado de Hidalgo,  
Apan, Hidalgo, México

**Ana Guadalupe Estrada Fernández**

[aestrada@itesa.edu.mx](mailto:aestrada@itesa.edu.mx)

<https://orcid.org/0000-0003-2213-4758>

**Ernesto Alanís García**

[ernesto\\_alanis@uaeh.edu.mx](mailto:ernesto_alanis@uaeh.edu.mx)

<https://orcid.org/0000-0003-1540-4908>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.  
Instituto de Ciencias de la Salud Área Académica de Nutrición,  
Centro de Investigación Interdisciplinario,  
Pachuca, Hidalgo, México

Correspondencia: [bmendoza@itesa.edu.mx](mailto:bmendoza@itesa.edu.mx)

Artículo recibido 05 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 05 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Mendoza Mendoza , B., Estrada Fernández , A. G., & Alanís García, E. (2023). Saponinas, péptidos y compuestos fenólicos, antihipertensivos naturales. Estudios in vitro e in vivo. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, 7(1), 3834-3863. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i1.4695](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4695)

## RESUMEN

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares, principalmente hipertensión, ocupan el primer lugar en las causas de muerte en México y el mundo. A pesar de que la enfermedad puede ser controlada con fármacos, estos deben ser tomados de por vida y muchas veces se presentan efectos secundarios. Por lo que la medicina natural, alimentos funcionales y nutraceuticos representan una excelente opción para prevenir y controlar de la enfermedad, ya que muchos compuestos bioactivos presentes en estos actúan como agentes antihipertensivos. El objetivo de esta investigación es mostrar información existente sobre compuestos bioactivos de fuentes naturales que han mostrado acción antihipertensiva tanto en pruebas *in vitro* como *in vivo*, para dilucidar áreas de investigación que permitan profundizar más en este tema. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Redalyc, EBSCO, Scielo, PubMed, Medigraphic, Elsevier, Dialnet y Latindex, sobre estadísticas de padecimiento de la hipertensión arterial, así como fisiopatología de la enfermedad y pruebas experimentales sobre el efecto antihipertensivo de compuestos bioactivos de origen natural. Se reportan, mayormente, trabajos de investigación que demuestran la eficiencia de péptidos bioactivos, compuestos fenólicos y saponinas, se evidencia que estos actúan a través de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

**Palabras clave:** *antihipertensivo; saponinas; antioxidantes; péptidos; hipertensión*

## Saponins, peptides and phenolic compounds, natural antihypertensives. In vitro and in vivo studies

### ABSTRACT

Currently, cardiovascular diseases, mainly hypertension, occupy the first place in the causes of death in Mexico and the world. Although the disease can be controlled with drugs, they must be taken for life and side effects often occur. Therefore, natural medicine, functional foods and nutraceuticals represent an excellent option to prevent and control the disease, since many bioactive compounds present in them act as antihypertensive agents. The objective of this research is to show existing information on bioactive compounds from natural sources that have shown antihypertensive action both in in vitro and in vivo tests, to elucidate research areas that allow further study of this topic. An exhaustive search was carried out in databases such as Redalyc, EBSCO, Scielo, PubMed, Medigraphic, Elsevier, Dialnet and Latindex, on statistics of suffering from arterial hypertension, as well as pathophysiology of the disease and experimental evidence on the antihypertensive effect of compounds. bioactives of natural origin. Mostly, research papers that demonstrate the efficiency of bioactive peptides, phenolic compounds and saponins are reported, it is evident that these act through the inhibition of the angiotensin converting enzyme (ACE).

**Keywords:** *anithypertensive; saponins; antioxidants; peptides; hypertension*

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad se ha dejado de lado a las enfermedades infectocontagiosas, problemas reproductivos o desnutrición que hasta el siglo XX fueron consideradas las principales causas de muerte. Para este siglo predominan enfermedades crónicas degenerativas o enfermedades no transmisibles (ENT), definidas de esta forma por no ser transmitidas de persona a persona, ya que no cuentan con un agente biológico y físico (Castro-Juárez et al., 2018). Esta transición epidemiológica está asociada con una mayor esperanza de vida, lo cual favorece el desarrollo de estas enfermedades, pues ocurren en la senescencia y por lo general evolucionan lentamente (Castro et al., 2018). Las ENT más comunes son diabetes mellitus, dislipidemias, trastornos psicológicos, ciertos tipos de neoplasias, enfermedades respiratorias, neurodegenerativas y por supuesto la hipertensión arterial (HTA), que además de presentarse en personas de la tercera edad, puede también desarrollarse de forma prematura y silenciosa en personas que padecen diabetes. Así mismo, los malos hábitos alimenticios son considerados un factor importante en la incidencia de esta enfermedad, por lo que gran parte de la población en todo el mundo la padece, ocasionando la elevación de costos en la atención médica como consecuencia de las complicaciones en la salud provocadas por esta enfermedad (Arredondo et al., 2018). En particular, en los países latinoamericanos, las enfermedades cardiovasculares tienen una mortalidad entre 11.6% y 43.5% de la población adulta. Siendo la hipertensión arterial una de las principales causantes, debido a su alta prevalencia (20 y 30 % de la población), con mayor incidencia en hombres (27.75 %) que en mujeres (21.39%); en este sentido, la presión arterial suele ser más elevada en el sexo masculino hasta la edad de los 50 años e invirtiéndose luego en las mujeres a partir de esta edad (Sánchez-Corrales. et al., 2020).

La HTA, es una enfermedad que rara vez causa síntomas y es producida por factores de riesgo conductuales como una dieta poco saludable, inactividad física y por otros factores metabólicos como obesidad, diabetes y dislipidemias (Campos-Nonato et al., 2019). Se estima que anualmente son diagnosticados aproximadamente 450,000 casos nuevos en México y que esta cifra podría duplicarse si se considera que hasta 47.3% de las personas con hipertensión desconocen que la padecen (Campos-Nonato et al., 2018).

Afortunadamente esta enfermedad puede revertirse o controlarse siguiendo tratamientos farmacológicos que permiten mantener estable la presión arterial. Estos

medicamentos pueden actuar de diversos modos, ya sea por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina tipo II (ARA II), diuréticos de tipo tiazida en bajas dosis, antagonistas de calcio y  $\beta$ -bloqueadores (Fernandez et al., 2015), sin embargo, esto representa un costo muy alto en los servicios de salud a nivel mundial (Cú-Cañetas et al., 2015) ya que es una afección crónica que requiere de un tratamiento continuado y prolongado lo que provoca en ocasiones reacciones de rechazo por parte del paciente, llevando a la suspensión del mismo (Avalos et al., 2020). Entre los efectos secundarios del tratamiento farmacológico, destacan, desarrollo de gota, asma, sedación, boca seca, bradicardia, rebote por suspensión, depresión, cefalea, palpitaciones, edema, broncoespasmos, insuficiencia cardiaca, insomnio, fatiga, disminución a la tolerancia al ejercicio físico, entre otros (Bragulat & Antonio, 2001; Hernández-Ávila et al., 2011). Estos hechos hacen que resulte importante utilizar la medicina alternativa mediante fuentes naturales, de las cuales se ha comprobado científicamente un efecto hipotensor o antihipertensivo. La herbolaria o medicina botánica, que consiste en el uso medicinal de las plantas o de sus constituyentes, específicamente para el tratamiento de la HTA, ha demostrado la eficiencia de plantas como el orégano, albahaca, muérdago y perejil. Además, se han encontrado reportes sobre el uso de ajo, espino albar, alcachofa, alholva (fenogreco), angélica, caléndula, espliego (lavanda), ginko, melisa, ortosifón, valeriana, vincapervinca, pasiflora y zarzaparrilla entre otras (Gallego-Rivas et al., 2007; Jacas et al., 2017). Por otro lado, diversas investigaciones mencionan que la dieta DASH por sus siglas en inglés Dietary Approaches to Stop Hypertension, fomenta el consumo de vegetales, frutas, granos integrales, nueces, legumbres, mariscos, aves y productos lácteos bajos en grasa y limita la carne roja y procesada, los azúcares agregados y el sodio (1,500-2,300 mg/día) (Ishikawa et al., 2022), teniendo una influencia importante en el tratamiento de este padecimiento, ya que, facilita la excreción renal de sodio, por su alto contenido en compuestos antioxidantes (polifenoles) con efecto positivo sobre la inflamación vascular y el estrés oxidativo, induciendo la relajación vascular y mejorando la función endotelial, otra posibilidad es la reducción de la proteína C reactiva, por parte de los fitoquímicos presentes en esta dieta (Esquivel & Jiménez, 2010). Arroyo et al., (2008), mencionan la existencia de un número importante de estudios epidemiológicos que apoyan la relación entre el consumo en la dieta de productos alimenticios ricos en flavonoides y compuestos

fenólicos con menor incidencia de enfermedad cardiaca, aterosclerosis y ciertas formas de cáncer. Adicionalmente se ha reportado que los productos alimenticios ricos en compuestos fenólicos y saponinas poseen propiedades farmacológicas antihipertensivas y antioxidantes (Barrón-Yáñez et al., 2009).

En la actualidad, las proteínas alimentarias se investigan no sólo desde el punto de vista nutricional o funcional, sino como materia prima para la obtención de péptidos, ya que toda fuente de proteínas alimentarias es susceptible de aportar péptidos funcionales (Mulero et al., 2011). Las proteínas alimentarias se consumen como fuentes de componentes activos que pueden tener beneficios para la salud cuando son digeridos y metabolizados por los complejos enzimáticos celulares (Yahya et al., 2017), por lo que los péptidos biológicamente activos tanto de origen alimentario, como de fuentes exógenas han sido ampliamente estudiados, encontrando efecto antihipertensivo (Cú-Cañetas et al., 2015)

Es importante destacar que las tendencias de consumo en la población mundial apuntan hacia lo natural, tanto en la alimentación como en los tratamientos farmacológicos, esto ha provocado un aumento en la innovación en áreas de los alimentos funcionales y productos nutracéuticos, con el fin de encontrar nuevas fuentes naturales para la obtención o extracción de compuestos bioactivos que puedan ser efectivos sin presentar dichos efectos secundarios. El presente trabajo se centró en la búsqueda, clasificación y presentación, de los trabajos de investigación que se han publicado como evidencia científica de la acción antihipertensiva de los compuestos bioactivos obtenidos de fuentes naturales.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión de fuentes bibliográficas que fueron localizadas mediante el motor de búsqueda Google Académico con los descriptores: hipertensión, antihipertensivos, fisiopatología, péptidos bioactivos, saponinas, antioxidantes, tanto en español como en inglés. Además, se utilizaron artículos de las bases de datos Redalyc, EBSCO, Scielo, PubMed, Medigraphic, Elsevier, Dialnet y Latindex. El margen de antigüedad de los artículos y libros consultados fue de no más de 10 años, teniendo un 80 % de actualización, de un total de 61 fuentes consultadas.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El sistema circulatorio humano es una complicada red de mecanismos destinados a mantener la homeostasis de presión y flujo sanguíneo, pese a numerosas perturbaciones (Gamboa, 2006). La presión sanguínea es la fuerza ejercida por la sangre circulante sobre las paredes de las arterias, depende del gasto cardiaco y la resistencia total. Fluctúa según el latido y bombeo del corazón, aumenta durante la fase de vaciado (sístole ventricular) y disminuye durante la fase de llenado (diástole ventricular) (Gamboa, 2006; Hidalgo-Parra, 2019). La presión sistólica es la medida de la presión sanguínea durante el periodo de contracción cardiaca, la cual depende de tres factores: gasto cardíaco, elasticidad de las arterias grandes y viscosidad de la sangre (Gamboa, 2006; Tagle, 2018). La presión diastólica es la presión arterial durante la relajación cardiaca, la cual depende de la velocidad del flujo sanguíneo y la resistencia periférica total (Bareño, 2020).

La presión sanguínea es una variable biológica y por lo tanto continua, por ello, no existe un claro punto de corte para definir el umbral bajo el cual los valores de presión sanguínea son normales, sin embargo, existe una relación directamente proporcional entre la presión y riesgo cardiovascular, de tal manera que, según estudios epidemiológicos, el valor óptimo sería de 115/75 mmHg (Benavides, 2010; Tagle, 2018). Por otro lado, Campos-Nonato et al., (2019), establece que, en un hombre sano de 40 años, la presión arterial normal durante la sístole es de 120 mmHg y mínimo 80 mmHg durante la diástole. Condiciones patológicas se consideran cuando la presión sistólica es mayor de 140 mmHg y/o la presión diastólica es mayor de 90 mmHg.

Existen dos tipos de hipertensión arterial, la primaria o esencial y la secundaria; para el caso de la primaria, de la cual se desconocen los mecanismos, se sabe que hay una serie de factores que están implicados en su desarrollo, los que han sido estudiados con mayor profundidad, son la ingesta de sal, obesidad, resistencia a la insulina, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático, predisposición genética, disfunción endotelial, bajo peso al nacer, nutrición intrauterina, y anomalías neurovasculares (Beevers, 2001). Mientras que, para la hipertensión secundaria, que es la menos frecuente, se produce como consecuencia de una sustancia nociva o bien una enfermedad; en estos casos el paciente no suele responder a los tratamientos antihipertensivos ni a las medidas del cambio del estilo de vida (Hidalgo-Parra, 2019).

De acuerdo con la ley de Ohm, la presión arterial depende de dos factores, gasto cardiaco (que se ve afectado por la frecuencia cardiaca y el volumen intravascular) y las resistencias periféricas (influidas predominantemente por el radio interno del vaso), siendo directamente proporcional al producto del gasto cardiaco y resistencia periférica (Bareño, 2020; Rubio-Guerra & Narváez-Rivera, 2017). Benavides, (2010), enfoca el control de la PA con base en tres factores: la interacción del flujo sanguíneo, volumen de la sangre circulante y las resistencias periféricas de los vasos sanguíneos a través de las resistencias arteriolas. Estos factores están controlados por dos mecanismos, los barorreceptores mediados por el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema de renina-angiotensina aldosterona (SRAA) (Bareño, 2020).

Los barorreceptores se encargan de la regulación inmediata de la presión arterial, por lo que, frente a un cambio repentino de la presión, las neuronas barosensibles (barorreceptores del arco aórtico y el seno carotídeo) envían menos impulsos a los centros reflejos cardiovasculares de la médula espinal, provocando una respuesta refleja que aumenta los impulsos simpáticos y disminuye los impulsos parasimpáticos hacia el corazón y vasos que causan vasoconstricción y aumento del gasto cardiaco (Bareño, 2020). La mayoría de los pacientes con hipertensión tiene un gasto cardiaco normal, pero resistencia periférica elevada, la cual está determinada por las pequeñas arteriolas, cuyas paredes contienen células del músculo liso. La contracción de estas células está relacionada con la concentración de calcio intracelular, lo que explica el efecto vasodilatador de los medicamentos que bloquean los canales de calcio. Se cree que la contracción muscular, suave y prolongada induce cambios estructurales con engrosamiento de las paredes de los vasos arteriolas, mediado por angiotensina, dando así un aumento de la resistencia periférica (Beevers, 2001).

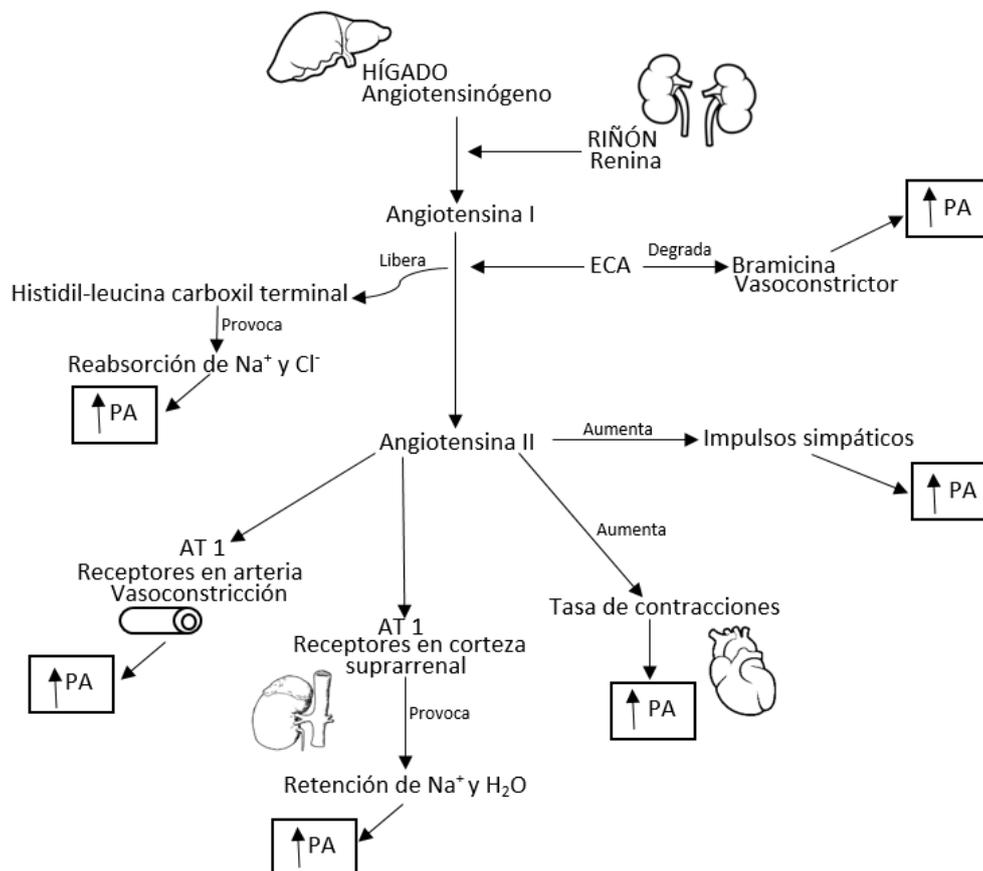
El SRAA, puede ser el más importante de los sistemas endocrinos que afectan el control de la presión arterial (Beevers, 2001) (figura 1), puesto que, de algún modo, condiciona la acción de otros factores humorales y/o neurales, tales como producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico (NO) o de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), la acción de catecolaminas o de vasopresina (AVP), del factor ouabaína-sensible o FDE, del tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas (Wagner, 2018). Las Endotelinas (ET`s) son una familia de tres isoformas ET<sub>1</sub>, ET<sub>2</sub> y ET<sub>3</sub>, que se sintetizan como prehormonas para luego convertirse en péptidos activos. La ET<sub>1</sub> se sintetiza en las células del endotelio

vascular y participa en la regulación del tono vascular (vasoconstrictor) y actúa en el remodelado cardíaco, además es un vasoconstrictor a nivel renal e incrementa la excreción de sodio y de agua, por lo que la falla en la síntesis y depuración de esta se relaciona más estrechamente con la presencia de la HTA (Monge, 2016).

Por otro lado, la renina es secretada por el aparato yuxtaglomerular del riñón en respuesta a la hipoperfusión glomerular o una reducción en la ingesta de sal. También se libera en respuesta a la estimulación del sistema nervioso simpático. Es responsable de convertir el sustrato renina (angiotensinógeno) a angiotensina I, una sustancia fisiológicamente inactiva que se convierte rápidamente en angiotensina II en pulmones por efecto de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y por lo tanto provoca un aumento de la presión sanguínea, además estimula la liberación de aldosterona de la zona glomerulada de la glándula suprarrenal, que resulta en un aumento adicional de la presión arterial relacionado con la retención de sodio y agua (Beevers, 2001).

El SRAA, el cual actúa en forma de cascada proteolítica en el que la renina separa del angiotensinógeno al decapeptido angiotensina I. Este sistema puede ser producido a nivel de tejidos y órganos, además de que puede ser regulado de manera independiente (Cú-Cañetas et al., 2015), se basa en diferentes reacciones enzimáticas donde la enzima convertidora de angiotensina (ECA) está involucrada, esta enzima que contiene zinc en su estructura es considerada multifuncional, ubicada en diferentes tejidos de especies mamíferas (Vásquez-Villanueva et al., 2019). La ECA I es encargada de hidrolizar a la angiotensina I (derivada del angiotensinógeno por acción de la renina) para formar el octapeptido, angiotensina II, por liberación del péptido histidil-leucina carboxil terminal (Vásquez-Villanueva et al., 2019), que es la hormona activa responsable de disminuir la filtración glomerular y aumentar la reabsorción de sodio y cloro. Además, esta enzima degrada la bradicinina, que es un péptido vasodilatador; elevando así la presión arterial. Es por lo anterior que la inhibición de la ECA I es crucial para el control de la hipertensión arterial (Durán-Rodríguez et al., 2012). Fármacos sintéticos tales como captopril, enalapril y lisinopril han sido empleados para inhibir el exceso de actividad de la ECA en el tratamiento de la hipertensión (Vásquez-Villanueva et al., 2019).

**Figura 1.** Sistema renina-angiotensina aldosterona y su influencia en el aumento de la presión arterial. PA: presión arterial; AT: endotelina; ECA: enzima convertidora de angiotensina



El riñón proporciona control a largo plazo de la presión arterial mediante la modificación del volumen sanguíneo, los barorreceptores renales responden a la disminución brusca de la presión arterial con la liberación de renina, es por ello que la ingesta escasa de sodio y el aumento en la pérdida de este ion también eleva la liberación de la renina. Esta peptidasa convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, la cual se convierte a angiotensina II (ANG II) por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La ANG II es un vasoconstrictor que produce aumento de la filtración glomerular, estimula la secreción de aldosterona y como consecuencia aumenta la reabsorción renal de sodio y el volumen sanguíneo que produce aumento en la presión arterial, los efectos de la angiotensina están mediados por la activación del receptor AT1 (Bareño, 2020). Entendiendo los mecanismos bioquímicos y fisiológicos que suceden durante la hipertensión es más fácil, la búsqueda de compuestos químicos que intervengan en estos de tal forma que se obtenga un efecto atenuante de la presión sanguínea.

Los trabajos de investigación más recientes se han centrado en la extracción, purificación y caracterización de compuestos bioactivos de fuentes naturales vegetales y animales que puedan actuar de forma efectiva y similar a los fármacos existentes en el mercado, tales como, compuestos fenólicos, péptidos y saponinas.

### **COMPUESTOS FENÓLICOS**

Diversos factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, entre ellos el estrés oxidativo que conduce a elevadas concentraciones de productos de peroxidación lipídica. Se ha descubierto a través de estudios epidemiológicos que la vitamina E, la vitamina C y los carotenos protegen contra la aparición de estas enfermedades, resultados que fueron obtenidos después de un análisis de los factores de riesgo conocidos y de haber controlado éstas variables. La vitamina E (tocoferol) es el antioxidante liposoluble más importante, localizado en el medio hidrofóbico de las membranas biológicas, cuya principal función es actuar como antioxidante natural ya que reacciona con los radicales libres que se generan en la fase lipídica, protegiendo a los lípidos de las membranas; además de desempeñar una función fisicoquímica en el ordenamiento de las membranas lipídicas, estabilizando las estructuras de membrana (Romero-López et al., 2015).

Un antioxidante dietético es una sustancia que forma parte de los alimentos de consumo cotidiano y que puede prevenir los efectos adversos de especies reactivas sobre las funciones fisiológicas normales de los humanos (Tovar-Robles et al., 2011). Estas sustancias son capaces de proteger a las células del daño causado por radicales libres. En la actualidad se utilizan varios métodos para investigar la propiedad antioxidante de las muestras como dietas, extractos de plantas, antioxidantes comerciales, entre otras (Bryce et al., 2015).

Muchos estudios epidemiológicos apoyan la relación entre el consumo en la dieta de productos alimenticios ricos en flavonoides, compuestos fenólicos que se presentan naturalmente, y una baja incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis y ciertas formas de cáncer. Adicionalmente se ha reportado que los productos alimenticios ricos en compuestos fenólicos poseen propiedades farmacológicas hipotensoras y antioxidantes (Arroyo et al., 2008). Incluir en la dieta alimentos ricos en antioxidantes disminuye la presión arterial debido a una acción diurética que facilita la excreción renal de sodio, además tienen un efecto sobre la inflamación vascular y el estrés oxidativo. Un

posible mecanismo que explica la reducción de la presión arterial es que induce a la relajación vascular y mejora la función endotelial. Otra posibilidad es la reducción de la proteína C reactiva disminuyendo de este modo también el riesgo cardiovascular (Esquivel & Jiménez, 2010). El desequilibrio entre los altos niveles de especies reactivas de oxígeno y las defensas antioxidantes celulares puede estar implicado en la patogénesis de la hipertensión arterial, así como en muchos factores de eventos cardíacos patológicos, como la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia de los cardiomiocitos, la viabilidad celular, las propiedades contráctiles, la función eléctrica y las anomalías en el manejo del calcio. La relación entre el estrés oxidativo y la hipertensión está representada por la disminución de la capacidad antioxidante y la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, mediadores de los principales vasoconstrictores fisiológicos que conducen a una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), acompañada de una mayor producción de factores de contracción derivados del endotelio, hecho que inducirá un estado proinflamatorio y protrombótico que favorece la disfunción endotelial y la relajación vascular alterada en esta enfermedad (Vallejos et al., 2020).

Los compuestos fenólicos logran inhibir la enzima convertidora de angiotensina, combatiendo la hipertensión arterial, previniendo enfermedades cardíacas y demostrando que es una alternativa a los medicamentos con el mismo fin (Maza-De la Quintana & Paucar-Menacho, 2020). Diversos trabajos de investigación han reportado resultados favorables sobre efectos antihipertensivos de antioxidantes obtenidos de fuentes vegetales. Arroyo et al., (2008), investigaron la actividad antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de maíz morado en ratas, encontrando que la reducción de la PA fue dosis dependiente, así, el mayor efecto fue con la dosis de 1000 mg/kg. De la misma manera, pero utilizando extractos metanólicos de la planta conocida como zapatilla (*Calceolaria myriophylla*), Condorhuamán et al., (2016), mencionan que en ratones hipertensos la PA disminuyó a valores normales administrando 600 mg/kg del extracto durante 20 días, los autores atribuyen este efecto al alto contenido de compuestos fenólicos, flavonoides, taninos, alcaloides y quinonas. El trabajo realizado por Carrera-Lanestosa et al., (2020), demostró que los extractos etanólicos obtenidos de la planta *Stevia rebaudiana* Bertoni, ricos en flavonoides, tuvieron un alto efecto antihipertensivo en ratas wistar. Después de un estudio realizado por cuatro semanas, los autores aseguran que los extractos de las hojas de dicha planta, son ricos en

flavonoides (quercetina, apigenina y luteolina) y esteviosido, con alta efectividad en la disminución de la presión arterial sistólica hasta en un 30 %, esto se atribuye a que estos compuestos son potentes inhibidores de las enzimas dependientes del zinc como la ECA. Jacas et al., (2017), realizaron un experimento con tintura de pasiflora administrada a pacientes hipertensos, el trabajo demuestra que la administración tres veces al día, de 20 gotas diluidas en agua en combinación con su tratamiento farmacológico, es efectiva para mantener los valores de la presión arterial normal, no así con los pacientes a los que solo se les administraron sus medicamentos habituales. La acción sedante, cardiotónica, hipotensora, miorelajante y espasmolítica de la tintura, provoca que los pacientes con HTA evolucionen más rápidamente a la normalización de cifras de presión arterial.

### **SAPONINAS**

El consumo de saponinas confiere propiedades benéficas a la salud, como reducir niveles de colesterol en sangre, antihipertensivo, antiinflamatorio, inmunoestimulante antiparasitante y antimicrobiano, todas determinadas sobre modelos animales (Guang et al., 2014; Guzmán-Pedraza & Contreras-Esquivel, 2018; Silveira et al., 2012). Más recientemente se ha estudiado el efecto de estos compuestos en la presión sanguínea, es decir su participación como antihipertensivos. Desde el punto de vista químico, las saponinas son glicósidos que se encuentran distribuidos ampliamente en las plantas y están formadas por una aglicona de origen terpenico, esteroidal o esteroidal alcaloide; al cual se une, por el hidroxilo del carbono-3, una cadena ramificada de azúcares, la cual puede ser de hasta cinco moléculas, usualmente glucosa, arabinosa, ácido glucurónico, xilosa y ramnosa (Guzmán-Pedraza & Contreras-Esquivel, 2018; Puentes-Díaz, 2009). Las saponinas esteroidales se encuentran principalmente en monocotiledóneas, mientras que las saponinas terpenoides se encuentran especialmente en dicotiledóneas. La gran diversidad estructural de las saponinas se refleja en sus diferentes propiedades biológicas y fisicoquímicas (Puentes-Díaz, 2009). El género *Agave* específicamente especies como *A. americana* y *A. salmiana* presentan saponinas derivadas de la kammogenina, manogenina, gentrogenina y hecogenina en concentraciones de 179.0 - 478.3 µg/g de aguamiel, respectivamente; concentración que tiende a disminuir en el aguamiel conforme el capado del agave se realice en períodos previos a la maduración de la planta (Leal-Díaz et al., 2015).

Un esquema general para la obtención del extracto con saponinas inicia con el acondicionamiento de la materia prima. Esta etapa incluye desde la obtención de la materia prima (tejido vegetal), almacenamiento, secado, molienda y otros, hasta tener el material listo para la etapa de extracción. Finalmente, los pasos subsecuentes estarán determinados por el grado de pureza que se desea lograr, ya sea utilizando los extractos en crudo o métodos de purificación y aislamiento para obtener las distintas saponinas presentes en la muestra (Góngora-Chi et al., 2021).

Estudios recientes se han enfocado en medir y caracterizar las propiedades antihipertensivas de estos compuestos, ejemplo de ellos es el trabajo realizado por Guerrero et al., (2020), llevaron a cabo una investigación en ratas Wistar, que les permitió establecer los efectos vasculares, ejercidos por dos saponinas triterpénicas monodesmosídicas: el ácido 3-O- $\beta$ -D-glucopiranosiloleanólico y el ácido 3-O-[ $\beta$ -D-glucopiranosil- (1 $\rightarrow$ 2) - $\beta$ -D-glucopiranosil]oleanólico, aisladas del extracto etanólico de las hojas de *Passiflora quadrangularis*. Los autores mencionan que en general el extracto de esta planta tiene efectos sedantes y ansiolíticos, así como prevención de la hipertensión inducida por déficit de óxido nítrico. Por otro lado, Astiani et al., (2022), realizaron un estudio mediante simulación por computadora, del efecto antihipertensivo de saponinas triterpénicas extraídas de *Centella asiática*, concluyendo que estos metabolitos secundarios tienen actividad inhibidora de la renina y que el compuesto con mayor inhibición fue el madecasósido.

### **PÉPTIDOS BIOACTIVOS**

Las proteínas representan un componente alimentario integral que provee de aminoácidos esenciales, los cuales proporcionan energía para el crecimiento y mantenimiento de un individuo sano; además algunas proteínas poseen actividades biológicas específicas, haciéndolas potenciales ingredientes de alimentos funcionales. Estudios recientes en la investigación de alimentos funcionales, se tiene especial interés en los péptidos bioactivos, secuencias cortas de aminoácidos (2 a 40 unidades) que son inactivos dentro de la proteína precursora, sin embargo, al ser liberados durante la digestión pueden ejercer una variedad de actividades biológicas (Martínez-Medina et al., 2019). Los péptidos bioactivos han sido definidos como fragmentos específicos de proteínas, de origen animal o vegetal, que tienen un impacto positivo sobre funciones o condiciones corporales y que pueden definitivamente influir sobre la salud humana, más

allá de una nutrición normal y adecuada. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos en el péptido, su administración oral podría afectar alguno de los principales sistemas del organismo. Es decir, que la actividad biológica está relacionada con la composición y secuencia de los aminoácidos que los conforman (Gallego-Rivas et al., 2007; Guerra et al., 2014).

Después de la administración oral, los péptidos pueden actuar de manera local en el sistema gastrointestinal o sobrepasar e impactar en tejidos periféricos a través del sistema circulatorio y ejercer sus propiedades fisiológicas directamente en el sistema cardiovascular, digestivo, inmunológico e incluso en el sistema nervioso (Gallego-Rivas et al., 2007; Guerra et al., 2014; Martínez-Medina et al., 2019); y por lo tanto pueden llegar a ejercer un efecto terapéutico y actuar como alternativa a otras moléculas farmacológicas en los sistemas del organismo; ofreciendo numerosas ventajas sobre los métodos farmacológicos convencionales debido a su bioactividad, bioespecificidad, amplio espectro, diversidad estructural y bajos niveles de toxicidad y acumulación en tejidos del cuerpo (Martínez-Medina et al., 2019). Tienen potencial para ayudar a reducir la epidemia mundial de enfermedades crónicas.

Actualmente el mercado de proteínas y péptidos funcionales se valora en \$75 miles de millones/año. Los péptidos bioactivos de las proteínas ofrecen un gran potencial para su incorporación en alimentos funcionales (Guzmán-Pedraza & Contreras-Esquivel, 2018). La formación de estos péptidos se realiza a través de fermentaciones lácticas, con métodos de hidrólisis química o a través de hidrólisis enzimática. Los péptidos con efecto antihipertensivo han sido de los más estudiados ya sea que se obtengan de alimentos o de fuentes exógenas, estos péptidos han demostrado tener efecto en prevenir y tratar la hipertensión (Cú-Cañetas et al., 2015).

Un estudio realizado con leche de camello fermentada en un modelo experimental de ratas hipertensas de forma espontánea, demostró que está es capaz de tener un efecto antihipertensivo a dosis de 1200 mg/kg a las 24 horas de administración, y que el efecto es dependiente de la dosis tanto a corto como a largo plazo. Finalmente se aseguró que este efecto fue debido a inhibición de la ECA ya que esta se observó inhibida en el grupo de ratas que recibieron la leche fermentada (Yahya et al., 2017).

Por otro lado, es importante mencionar al ácido gamma-aminobutírico (GABA), un aminoácido no proteico que se encuentra en altas concentraciones en el sistema nervioso

central de los mamíferos, su función principal es actuar como neurotransmisor inhibitorio. Se ha demostrado que el consumo de este aminoácido, presenta beneficios a la salud asociados a sus efectos antihipertensivos, tranquilizantes, antidepresivos, insomnio, alcoholismo crónico y diabetes. De la misma forma que otros compuestos bioactivos el GABA puede ser producido naturalmente o puede encontrarse de forma natural en los alimentos (Santos-Espinosa et al., 2018). En el 2009, fue reconocido por la Administración de Alimentos y Medicamentos de China como un aditivo alimentario, debido a sus diversas funciones en animales y humanos (Zhou et al., 2019). El GABA es producido por algunos microorganismos como hongos y levaduras, así mismo, se puede encontrar de forma natural en diversas frutas y hortalizas (papa, brócoli, espinacas, tomates, manzana, cítricos), cereales, leguminosas, hojas de té y alimentos fermentados como salsa de soya, leches fermentadas y quesos. Adicionalmente existen alimentos enriquecidos con GABA como alternativa para mejorar las propiedades funcionales (Santos-Espinosa et al., 2018). Zhou et al., (2019), lograron desarrollar un jugo de caqui fermentado con efectos antihipertensivos, utilizaron bacterias ácido lácticas productoras de GABA, sus resultados revelaron que la fermentación conjunta de *Lactobacillus plantarum* C17 y *Lactobacillus pentosus* Lp-B produce un rendimiento más alto de GABA a las 48 horas de fermentación. Además, constataron que la capacidad de inhibición del jugo hacia la ECA fue de 42.34 % indicando que este jugo tiene propiedades que le permiten actuar como antihipertensivo.

#### **TÉCNICAS *in vitro* PARA MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA**

La medición de la inhibición de la actividad de la ECA, se ha convertido en un método de ensayo eficaz en el descubrimiento de fármacos y compuestos bioactivos como antihipertensivos. Esto ha sido demostrado por métodos de ensayo comparando siete tipos de medicamentos (captopril, enalapril, zofenopril, ramipril, fosinopril, lisinopril y SQ 29852) como inhibidores de la ECA. Sin embargo, en estos tipos de estudio el captopril es el más comúnmente utilizado como control positivo ya que en la práctica es el fármaco más empleado por su efecto antihipertensivo y control de la insuficiencia cardiaca, además de que tiene actividad captadora de radicales libres que son relevantes como inhibidores de la ECA (Ahmad et al., 2017).

El primer método para medir la actividad de la ECA fue propuesto entre 1968 y 1969 con el descubrimiento de la radiometría, donde se utilizó el sustrato marcado de angiotensina I, la liberación de histidina-leucina radiactiva actúa como indicador de actividad

enzimática. De manera similar se desarrollaron otros métodos, basados en la determinación de histidina-leucina con el método fluorimétrico sobre diferentes sustratos. Posteriormente se desarrolló un método para la medición de la actividad inhibitoria de la ECA utilizando como sustrato al o-aminobenzoilglicina-p-nitrofenilalanilprolina para ser hidrolizado a o-aminobenzoilglicilo. Al mismo tiempo se desarrolló también el método a través de espectrofotometría utilizando hipuril-histidil-leucina (HHL) como sustrato y un reactivo colorimétrico de ácido hipúrico (HA), es decir, 2,4,6-tricloro-s-triazina (TT). Recientemente para el año 1991 algunas investigaciones informaron sobre el uso del tripéptido furanacrililo (FA-PGG) o benzoil-[1-14C] glicil-L-histidil-L-leucina como sustrato. Inicialmente todos estos métodos fueron utilizados para medir el efecto inhibitorio de sustancias puras, no se habían utilizado para muestras que contienen compuestos múltiples como extractos de plantas. Es así que hasta el año 2007 es publicada una investigación donde estos métodos fueron aplicados utilizando como sustrato al 3-hidroxi-butirilglicil-glicil-glicina (3HB-GGG) (Ahmad et al., 2017).

#### **Método de Cushman y Cheung**

Método colorimétrico que se fundamenta en la utilización del sustrato HHL, el cual es hidrolizado por la ECA en medio de ácido hipúrico (HA). La HA se mide utilizando un espectrofotómetro UV-Vis, lo cual se traduce en la actividad de la ECA. Cuando hay presencia de un inhibidor de esta enzima, se reducirá la concentración de HA formado por lo que la absorbancia decrece (Cushman & Cheung, 1971). El éxito de este método depende de la eficiencia en la separación de HA y el sustrato HHL, por lo que se han propuesto; a) Utilizar ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) para detener la reacción y cloruro cianúrico en 1,4-dioxano para generar color medido a una longitud de onda de 405 nm mediante fotómetro de línea espectral; b) Agregar o-ftaldialdehído que hidroliza el sustrato, la hidrólisis de histidina-leucina se mide a 495 nm de longitud de onda de emisión y 365 nm de excitación (Oliveira et al., 2000); c) Uso de Cloruro de benceno sulfonilo (BCS) como reactivo de color en presencia de quinolina (denominado método de espectrofotometría visible BSC) o modificado a la utilización de un lector de placas de micro titulación (Chen et al., 2013).

#### **Método Holmquist**

Se basa en el espectro de absorción azul producido en la hidrólisis del sustrato dando como producto, glicilglicina y furanocril-fenilalanina por la acción de la ECA, la coloración

resultante se mide a 328 y 352 nm (Li et al., 2012; Murray et al., 2004). Se utiliza EDTA para detener la reacción enzimática (Murray et al., 2004).

### **Método Elbl y Wagner**

Este método se basa en el uso del tripéptido dansil marcado con cromóforo y fluoróforo triglicina como sustrato, que es dividido por la ECA en dansilglicina y diglicina. Otros autores reportan una modificación a este método, en el que el sustrato hipúrico-glicina-glicina es hidrolizado por la ECA y reacciona con ácido trinitrobenzenosulfonato para formar 2,4,6-trinitrofenil-glicina-glicina que pueden ser separados por HPLC (Castro et al., 2000).

### **Método Lam**

Este método se basa en el uso del 3HB-GGG como sustrato en cual es hidrolizado para dar como productos el aminoácido Gli-Gli-Gli y el ácido 3-hidroxi-butírico (3HB) por la ECA. Posteriormente el 3HB puede ser medido utilizando el F-kit. Este método es más sensible, rápido y preciso. Adicionalmente se implementó una modificación, empleando la sal de tetrazolio (WST1) para detectar la formación de 3-hidroxi-butirato. En la actualidad se comercializa el kit ACE-WST1 (Ahmad et al., 2017). Aunque estos métodos fueron propuestos para estudio de la eficiencia de nuevos fármacos en el tratamiento de la hipertensión, en la actualidad han resultado altamente eficientes para estudiar también la eficiencia de compuestos puros o extractos de fuentes vegetales con resultados prometedores. Guerra et al., (2014), evaluaron el potencial antioxidante y antihipertensivo de péptidos, obtenidos a partir de los hidrolizados de frijol mungo (*Vigna radiata*). El efecto antihipertensivo fue medido a través de la determinación de la actividad de la ECA en suero, mediante hidrólisis enzimática del furilacrilil-L-fenilalanil-glicil-glicina (FAPGG) a furilacrilil-L-fenil (FAP) y glicil-glicina (Gly-Gly). Un año después Cú-Cañetas et al., (2015), evaluaron la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina-I (ECA-I) in vitro por fracciones peptídicas provenientes de la hidrólisis enzimática del concentrado proteico de *Vigna unguiculata*. La evaluación se realizó utilizando una reacción colorimétrica del ácido hipúrico con TT, tomando lecturas a 382 nm de absorbancia. La actividad de inhibición de la ECA se expresó como porcentaje. Vera-Valle (2017), desarrolló un yogur bebible reducido en azúcar enriquecido con péptidos bioactivos obtenidos a partir del estudio del proceso de hidrólisis enzimática de proteínas de suero lácteo utilizando papaína. Hicieron reaccionar hipuril-histidil-leucina

(HHL) con la ECA. La acción de la ECA es hidrolizar el HHL en su C-terminal, liberando ácido hipúrico (AH). La inhibición se mostró con una reducción en la formación del ácido hipúrico, el cual se cuantificó mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (RP- HPLC).

Uno de los últimos trabajos reportados sobre este tema, es el de Díaz et al., (2021), quienes identificaron y cuantificaron compuestos activos en el aroma del pepino dulce y evaluaron también la actividad antihipertensiva in vitro de la fruta, utilizando el kit enzimático ACE-Kit WST (Dojindo Laboratories, Kumamoto, Japón). La absorbancia de las reacciones se midió a 450 nm.

### **TÉCNICAS *in vivo* PARA LA MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA**

La generación y búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos es una búsqueda constante que a pesar del actual enfoque molecular de la investigación los modelos animales siguen siendo cruciales para proporcionar una comprensión unificada de cómo funcionan los medicamentos. Los modelos animales representan un intento de imitar patologías asociadas con estados de enfermedad humana (Bareño, 2020). La utilización de modelos animales experimentales ha proporcionado valiosa información sobre muchos aspectos de la HTA, incluyendo su etiología, fisiopatología, complicaciones y tratamiento. Debido a que la etiología de la HTA es heterogénea, muchos de los modelos experimentales con animales se han desarrollado para imitar las diferentes facetas de la HTA humana (Balaszczuk & Lorena-Fellet, 2013). Los efectos antihipertensivos de los compuestos de prueba pueden evaluarse utilizando técnicas in vivo que están adaptadas para realizar screening iniciales (Bareño, 2020). Se ha utilizado un buen número de modelos animales, prefiriéndose a la rata por varias razones como son su relativo bajo costo, facilidad de manejo y porque frecuentemente la patología que desarrolla es comparable a la de los humanos. Entre estos modelos, los más frecuentemente utilizados son los que se muestran en la tabla 1 (Baños de MacCarthy, 2002).

Puesto que se trata de modelos de hipertensión, es indispensable la medición de la presión arterial. Una de las maneras más usuales de obtener esta variable es la de utilizar un manguito que se inserta en la cola del animal y por medio de un esfigomanómetro se envía la señal a un aparato, que puede ser un polígrafo o una computadora equipada con un programa para capturar y procesar la información. Éste es un método no invasivo y se practica en el animal consciente. Existen otros métodos invasivos en los cuales se utilizan

catéteres con sensores, que pueden implantarse y así obtener medidas de la presión ambulatoria (Baños de MacCarthy, 2002).

**Tabla 1.** Modelos animales para el estudio de la hipertensión (Baños de MacCarthy, 2002).

Modelos	Manifestación clínica
<b>Genéticos</b>	
Espontáneamente hipertensa (SHR)	Hipertensión esencial
<b>Quirúrgicos</b>	
Coartación aórtica	HTA elevada, aterosclerosis
Riñón 5/6	HTA por nefropatía, uremia
HTA Goldblatt, reducción de masa renal	HTA por edad, nefropatía renovascular y elevación de ANGIO II
Modelos 2K-1C, 1K-1C	HTA por vasoconstricción, elevación de ANGIO II y volumen
<b>Farmacológicos</b>	
Administración ANGIO II	HAS, nefropatía
Administración L-NAME	HAS, daño endotelial
Administración endotelina	HAS, daño endotelial
Administración alcohol	HAS, por alcoholismo crónico
<b>Metabólicos</b>	
Hipertrigliceridémica	HAS, moderada, dislipidemia
DOCA + sal	HTA elevada, sensibilidad a sal

### RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS (SHR)

Esta cepa genética de ratas hipertensas se obtuvo en Japón al cruzar ratas con presión arterial elevada, con lo cual se logró una línea genéticamente hipertensa. Este modelo proviene de una cepa de endocrías (no transgénicas) y fue descrito hace muchos años. Estos animales adquieren su HTA a los 7-10 días de vida, y llegan a tener valores de 200-210 mm Hg en la adultez (Balaszczuk & Lorena-Fellet, 2013). Se piensa que el mecanismo por el cual estas ratas desarrollan HTA tiene que ver con la actividad del sistema renina-angiotensina central, aunque no se descarta que tanto el sistema simpático como del óxido nítrico podrían estar alterados. El SHR es un "modelo de renina normal" y su presión arterial es relativamente sodio independiente. En la actualidad, ha habido un intenso debate sobre la aplicabilidad de este modelo y su relación con HTA esencial humana. Parte de este debate gira en torno al control normotenso apropiado para la cepa SHR, dado que esta cepa fue originalmente derivada de colonias de ratas Wistar Kyoto (WKy).

Si bien este modelo es muy utilizado, posee algunas limitaciones en cuanto a que todavía hoy se sigue discutiendo si las alteraciones genéticas en el animal son análogas al humano (Balaszczuk & Lorena-Fellet, 2013).

### **Modelos quirúrgicos**

Los procedimientos quirúrgicos realizados para inducir la hipertensión consisten en tres modelos, reducir el calibre de la aorta abdominal a la altura de la arteria renal izquierda o coartación aórtica; ligadura de varias ramas de la arteria renal izquierda y posteriormente nefrectomía derecha o uremia por reducción de masa 5/6 y colocación de un clip en la arteria renal derecha para inducir hipertensión renovascular de dos riñones y un clip (2K-1C) (Baños de MacCarthy, 2002).

### **Modelos farmacológicos**

Entre los modelos farmacológicos, donde la hipertensión es inducida por administración de compuestos hipertensógenos, encontramos el que utiliza inhibidores de la síntesis de NO, como el L-NAME que es un análogo de la L-arginina, precursora del NO, la endotelina, que como se sabe es la sustancia vasoconstrictora más potente que se conoce, o la angiotensina II (Baños de MacCarthy, 2002). El L-NAME es un inhibidor irreversible de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) encargada de la producción de óxido nítrico en el endotelio a partir de la L-arginina. La inhibición de la NOS disminuye la producción de óxido nítrico (NO) ocasiona vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial (Ramírez et al., 2006).

La hipertensión inducida por L-NAME, se ha convertido en uno de los modelos más atractivos de sobrecarga hemodinámica. En esta hipertensión deficiente en NO, se inhibe la actividad de la NO-sintasa. La menor producción de óxido nítrico está asociada con desarrollo de hipertensión y remodelación estructural de la aorta, riñón y cerebro. La disponibilidad reducida de NO conduce a la hipercontractilidad de varias partes del lecho vascular, particularmente la arteria renal; esto da como resultado una mayor liberación de renina. La activación del sistema renina-angiotensinas junto con la producción deprimida de NO se considera el principal trastorno neuro humoral que participa en alteraciones hemodinámicas y estructurales en ratas tratadas con L-NAME; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina previenen o revierten estos cambios. Ang II induce la remodelación de órganos cardiovasculares variables a través del

efecto vasoconstrictor aumentando tanto la precarga como la poscarga y por su acción pro-proliferativa directa (Simko et al., 2018).

## CONCLUSIÓN

Existe una gran cantidad de evidencia científica derivada de estudios *in vitro* e *in vivo* que muestran el efecto antihipertensivo tanto de compuestos fenólicos, saponinas y péptidos vegetales o animales. Sin embargo, es importante investigar más a fondo los mecanismos de acción o de las propiedades de las vías moleculares y bioquímicas específicas involucradas. A la fecha, no se reportan estudios que revelen efectos secundarios graves para estos compuestos, sin embargo, se requiere un mayor número de estudios clínicos que permitan establecer su eficacia como antihipertensivos nutracéuticos, ya sea solos o en combinación con medicamentos, lo cual proporcionará pruebas sólidas sobre la eficacia de utilizar los compuestos bioactivos como suplementos en pacientes hipertensos. Esto es especialmente importante para la prevención en el desarrollo de la enfermedad, ya que la HA sigue siendo una de las principales causas de muerte. La biodisponibilidad de los compuestos bioactivos en el cuerpo humano es también un tema que requiere especial atención y profundidad en su estudio. De forma general se puede decir que es seguro incorporar saponinas, antioxidantes y péptidos como suplementos de una dieta saludable para regular las etapas de pre-hipertensión y contribuir a un mejor manejo de la hipertensión y demás condiciones cardiovasculares relacionadas.

## LISTA DE REFERENCIAS

- Ahmad, I., Yanuar, A., Mulia, K., & Mun'im, A. (2017). Review of angiotensin-converting enzyme inhibitory assay: Rapid method in drug discovery of herbal plants. *Pharmacognosy Reviews*, 11(21), 1. [https://doi.org/10.4103/phrev.phrev\\_45\\_16](https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_45_16)
- Arredondo, A., Orozco, E., Alcalde-Rabanal, J., Navarro, J., & Azar, A. (2018). Retos sobre la carga epidemiológica y económica para diabetes e hipertensión en México. *Revista de Saúde Pública*, 52, 23. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000293>
- Arroyo, J., Raez, E., Rodríguez, M., Chumpitaz, V., Burga, J., De la Cruz, W., & Valencia, J. (2008). Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de Maíz morado (*Zea mays* L) en ratas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 25(2), 195–199.

<https://doi.org/https://doi.org/10.17843/rpmesp.2008.252.1258>

- Astiani, R., Sadikin, M., Eff, A. R. Y., & Suyatna, F. D. (2022). In Silico Identification Testing of Triterpene Saponines on Centella Asiatica on Inhibitor Renin Activity Antihypertensive. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(Special issue 2), 1–4. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022.v14s2.44737>
- Avalos, A. J. P., Rodríguez, M. B., Núñez, M. A. V., & Alejo, R. E. S. (2020). Relationship between therapeutic adherence and perceived social support in patients with arterial hypertension | Relación entre la adherencia terapéutica y el apoyo social percibido en pacientes con hipertensión arterial. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 36(2), 1–13. <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1190/334>
- Balaszczuk, A. M., & Lorena-Fellet, A. (2013). Modelos experimentales en el estudio de la hipertensión arterial. In H. Gomez Llambí (Ed.), *Libro de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial* (1st ed., pp. 216–218). <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.044.pdf>
- Baños de MacCarthy, G. (2002). Modelos de hipertensión experimental. *Modelos de Hipertensión Experimental*, 72, 22–26. <https://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2002/acs021e.pdf>
- Bareño, L. L. (2020). *Determinación de los efectos antihipertensivos de fracciones aisladas de Passiflora quadrangularis L. en murinos* [Universidad Nacional de Colombia]. [https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/78327/1015417024\\_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/78327/1015417024_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Barrón-Yáñez, M. R., Villanueva-Verduzco, C., García-Mateos, M. R., & Colinas-León, M. T. (2009). Valor nutritivo y contenido de saponinas en germinados de huauzontle (*Chenopodium nuttalliae* Saff . ), canloa (*Brassica napus* L . ) y amaranto (*Amaranthus leucocarpus* S. Watson syn. *hypochondriacus* L.). *Revista Chapingo Serie Horticultura*, 15(3), 237–243. <http://www.scielo.org.mx/pdf/rcsh/v15n3/v15n3a3.pdf>
- Beevers, G. (2001). ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*, 322(7291), 912–916. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7291.912>
- Benavides, A. R. (2010). Artículo de revisión Más allá de la hipertensión arterial. *Acta Med Per*, 27(1), 45–52. <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n1/a09v27n1>

- Bragulat, E., & Antonio, M. T. (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *Medicina Integral*, 37(5), 215–221. [file:///C:/Users/Bethsua/Downloads/10022764 \(1\).pdf](file:///C:/Users/Bethsua/Downloads/10022764%20(1).pdf)
- Bryce, M. A., San Martín, M. G., Tamayo, S. A., & Tamayo, S. A. (2015). Fisiopatología de la HTA. *Diagnóstico*, 54(4), 184–188. <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v54n4/a4.pdf>
- Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Flores-Coria, A., Gómez-Álvarez, E., & Barquera, S. (2019). Prevalencia, diagnóstico y control de hipertensión arterial en adultos mexicanos en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Pública de México*, 61(6, nov-dic), 888. <https://doi.org/10.21149/10574>
- Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza-Tobías, A., Medina, C., & Barquera, S. (2018). Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. Ensanut MC 2016. *Salud Pública de México*, 60(3), 233. <https://doi.org/10.21149/8813>
- Carrera-Lanestosa, A., Acevedo-Fernández, J. J., Segura-Campos, M. R., Velázquez-Martínez, R., & Moguel-Ordóñez, Y. B. (2020). Antihypertensive, antihyperglycemic, and antioxidant effects of *Stevia rebaudiana* Bertoni (creole variety INIFAP C01) extracts on Wistar rats with induced metabolic syndrome. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.02858>
- Castro-Juárez, C. J., Cabrera-Pivaral, C., Ramírez-García, S. A., García-Sierra, L., Morales-Pérez, L., & Ramírez-Concepción, H. R. (2018). Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en adultos mexicanos. *Revista Médica MD*, 9(2), 152–162. <https://doi.org/10.21149/04-2013-091114361800-203>.
- Castro, B. F., Wagner, H., Lombardi, J. A., & Braga de Oliveira, A. (2000). Screening the Brazilian flora for antihypertensive plant species for in vitro angiotensin-I-converting enzyme inhibiting activity. *Phytomedicine*, 7(3), 245–250. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80011-2](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80011-2)
- Chen, J., Wang, Y., Ye, R., Wu, Y., & Xia, W. (2013). Comparison of analytical methods to assay inhibitors of angiotensin I-converting enzyme. *Food Chemistry*, 141(4), 3329–3334. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.048>
- Condorhuamán, M., Arroyo, J. L., & Cuba, R. R. (2016). Actividades antihipertensiva y

- tóxica del extracto metanólico de. *Ciencia e Investigación*, 19(2), 65–69.  
<https://core.ac.uk/download/pdf/304895957.pdf>
- Cú-Cañetas, T., Betancur-Ancona, D., Gallegos-Tintoré, S., Sandoval-Peraza, M., & Chel-Guerrero, L. (2015). Estudios de inhibición in vitro de la enzima convertidora de angiotensina-I, efectos hipotensor y antihipertensivo de fracciones peptídicas de *V. Unguiculata*. *Nutricion Hospitalaria*, 32(5), 2117–2125.  
<https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9624>
- Cushman, D. W., & Cheung, H. S. (1971). Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochemical Pharmacology*, 20(7), 1637–1648. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(71\)90292-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(71)90292-9)
- Díaz, K. N., Cuadrado-Silva, C. T., & Osorio, C. (2021). Estudio químico del aroma y bioactividad de la fruta del pepino dulce (*Solanum muricatum*). *Revista de La Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 45(175), 582–590. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.1323>
- Durán-Rodríguez, A. C., Barbosa-Martín, E. E., Figueroa-González, A. R., Ruiz-Ruiz, J. C., Betancur-Ancona, D. A., & Chel-Guerrero, L. A. (2012). Efecto hipotensivo de proteínas hidrolizadas obtenidas del frijol (*Phaseolus vulgaris* L.) endurecido. *Lux Médica*, 7(22), 51–58. <https://doi.org/10.33064/22lm20121527>
- Esquivel, S. V., & Jiménez, F. M. (2010). Aspectos nutricionales en la prevención y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 19(1), 42–47. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v19n1/a08v19n1.pdf>
- Fernandez, L., Minaya, M., Palomino, R., Rojas, Y., Vila, N., Yañez, S., Manquera, C., & Ramirez, R. (2015). Evaluación sobre el uso de plantas medicinales en el tratamiento de hipertensión arterial HNERM ESSALUD-JUNIO 2015. *Revista Científica Alas Peruanas*, 2(1), 25.  
<http://revistas.uap.edu.pe/ojs/index.php/SD/article/view/899/715>
- Gallego-Rivas, A., Gerrero-Dorado, J., Montoya-Barco, G., Orrego-Acevedo, J. P., Ortiz-Andrade, J. I., Ortiz-Pardey, A., Pineda-Velásquez, E., Reyes-Arias, X., Torres-Correa, O., & Castaño-Castrillón José Jaime, Giraldo, J. F. (2007). Frecuencia de empleo de terapias alternativas en pacientes hipertensos en la ciudad de Manizales. *Universidad de Manizales*, 1–9.  
<http://ridum.umanizales.edu.co/xmlui/bitstream/handle/20.500.12746/1436/a>

- rtículo tratamientos alternativos y hta en columnas.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Gamboa, R. (2006). Physiopathology of essential hypertension. *Acta Med Per.*, 23(2), 76–82. <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v23n2/v23n2a06.pdf>
- Góngora-Chi, G. J., Lizardi-Mendoza, J., López-Franco, Y. L., López-Mata, M. A., & Quihui-Cota, L. (2021). Métodos de extracción , funcionalidad y bioactividad de saponinas de Yucca : una revisión Extraction methods , functionality and bioactivity of saponins from Yucca : a review. *Biotecnia*, 25(1), 147–155. <https://doi.org/10.18633/biotecnia.v25i1.1800>
- Guang, C., Chen, J., Sang, S., & Cheng, S. (2014). Biological functionality of soyasaponins and soyasapogenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(33), 8247–8255. <https://doi.org/10.1021/jf503047a>
- Guerra, A. C. M., Peñaloza, A. G. C., Méndez, A. J. J., & Murillo, A. W. (2014). Caracterización de péptidos bioactivos con propiedades antioxidante y antihipertensiva obtenidos de hidrolizados de frijol mungo (*Vigna radiata*). *VITAE, Revista de La Facultad de Quimica Farmaceutica*, 21(1), S45–S46. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169831208022>
- Guerrero, P. M. F., Bareño, L. L., Puebla, P., & San Feliciano, A. (2020). Vascular mechanisms of triterpenoid saponins isolated from *Passiflora quadrangularis* L. *Vitae*, 27(2), 1–11. <https://doi.org/10.17533/udea.vitae.v27n2a02>
- Guzmán-Pedraza, R., & Contreras-Esquivel, J. C. (2018). Aguamiel y su fermentación: Ciencia más allá de la tradición. *Mexican Journal of Biotechnology*, 3(1), 1–22. <https://doi.org/10.29267/mxjb.2018.3.1.1>
- Hernández-Ávila, M., Lezana-Fernández, M. Á., Barriguete-Meléndez, J. A., Mancha-Moctezuma, C., Ortiz-Solís, G. R., García De León-Farías, A., Lara-Esqueda, A., Barquera, S., Chávez-González, A., Díaz-Barreiro, L. A., Ceballos-Ortiz, G., Hernández-García, H. R., Hernández-Santamaría, I., Navarro-Robles, J., Rodríguez-Gilabert, C., Rubio-Guerra, A. F., Solache-Ortiz, G., & Verdejo-Paris, J. (2011). Guía de tratamiento farmacológico y control de la hipertensión arterial sistémica. *Revista Mexicana de Cardiología*, 22(1), 1A-21A. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2011/hs111a.pdf>
- Hidalgo-Parra, E. A. (2019). Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de la

- hipertensión arterial. *Revista Científica Arbitrada En Investigaciones de La Salud GESTAR*, 2(4), 27–36. <https://doi.org/10.46296/gt.v2i4.0010>
- Ishikawa Yuta, Emma M. Laing, Alex K. Anderson, Donglan Zhang, Joseph M. Kindler, Rupal Trivedi-Kapoor, Elisabeth L.P. Sattler. (2022). Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet is associated with low levels of insulin resistance among heart failure patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 32(8), 1841-1850. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.04.018>.
- Jacas, G. C., Polanco, M. E., Pelegrín, M. L. E., Rodríguez, G. L. R., & Hecavarría, T. M. (2017). Efectividad de la tintura de pasiflora asociada al tratamiento convencional de pacientes con hipertensión arterial esencial. *Medisan*, 21(10), 3018–3025. <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n10/san042110.pdf>
- Leal-Díaz, A. M., Santos-Zea, L., Martínez-Escobedo, H. C., Guajardo-Flores, D., Gutiérrez-Urbe, J. A., & Serna-Saldivar, S. O. (2015). Effect of Agave americana and Agave salmiana Ripeness on Saponin Content from Aguamiel (Agave Sap). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(15), 3924–3930. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00883>
- Li, Y., Zhou, J., Huang, K., Sun, Y., & Zeng, X. (2012). Purification of a Novel Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptide with an Antihypertensive Effect from Loach ( *Misgurnus anguillicaudatus* ). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(5), 1320–1325. <https://doi.org/10.1021/jf204118n>
- Martínez-Medina, G. A., Prado-Barragán, A., Martínez-Hernández, J. L., Ruíz, H. A., Rodríguez, R. M., Contreras-Esquivel, J. C., & Aguilar, C. N. (2019). *Péptidos Biofuncionales: bioactividad, producción y aplicaciones. Bio-functional peptides: bioactivity, production and applications.* 22, 1–7. <http://www.biochemtech.uadec.mx/wp-content/uploads/2022/01/PeptidosBiofuncionales.pdf>
- Maza-De la Quintana, R., & Paucar-Menacho, L. (2020). Lucuma (Pouteria lucuma): Composition, bioactive components, antioxidant activity, uses and beneficial properties for health. *Scientia Agropecuaria*, 11(1), 135–142. <https://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2020.01.15>
- Monge, I. F. (2016). Hipertensión En Personas De Raza. *Revista Médica Sinergia*, 1(3), 14–

17. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7070337.pdf>
- Mulero Cánovas, J., Zafrilla Rentero, P., Martínez-Cachá Martínez, A., Leal Hernández, M., & Abellán Alemán, J. (2011). Péptidos bioactivos. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 23(5), 219–227. doi:10.1016/j.arteri.2011.04.004
- Murray, B. A., Walsh, D. J., & FitzGerald, R. J. (2004). Modification of the furanacryloyl-l-phenylalanylglycylglycine assay for determination of angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 59(2), 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2003.12.009>
- Oliveira, E. M., Santos, R. A. S., & Krieger, J. E. (2000). Standardization of a fluorimetric assay for the determination of tissue angiotensin-converting enzyme activity in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(7), 755–764. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000000700005>
- Puentes-Díaz, L. N. (2009). Interacciones moleculares entre plantas y microorganismos: saponinas como defensas químicas de las plantas y su tolerancia a los microorganismos. Una revisión. *RET. Revista de Estudios Transdisciplinarios*, 1(2), 32–55. <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=179214945004>
- Ramírez, J., Palacios, M., & Gutiérrez, O. (2006). Estudio del efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en un modelode ratas hipertensas. *Colombia Médica*, 37, 53–60. <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v37n1/v37n1a08.pdf>
- Romero-López, M. R., Osorio-Díaz, P., Flores-Morales, A., Robledo, N., & Mora-Escobedo, R. (2015). Composición química, capacidad antioxidante y el efecto prebiótico del aguamiel (*Agave atrovirens*) durante su fermentación in vitro. *Revista Mexicana de Ingeniera Química*, 14(2), 281–292. <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmiq/v14n2/v14n2a5.pdf>
- Rubio-Guerra, A. F., & Narváez-Rivera, J. L. (2017). Hipertensión arterial en el paciente obeso Hypertension in Obese Patients. *Archivos En Medicina Familiar*, 19(3), 69–80. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2017/amf173d.pdf>
- Sánchez-Corrales., D. R., Fonseca-González., R., Barreras-Guevara., M., Pérez-Marín., D., & Mesa-Batista., R. M. (2020). Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la Hipertensión Arterial. *Multimed (Granma)*, 24(5), 1086–1098. <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2028/2022>

- Santos-Espinosa, A., Manzanarez-Quin, C. G., Reyes-Díaz, R., Hernández-Mendoza, A., Vallejo-Cordoba, B., & González-Córdova, A. F. (2018). Ácido  $\gamma$ -Aminobutírico (GABA) producido por bacterias ácido lácticas en alimentos fermentados. *Interciencia*, 43(3), 175–181. <https://www.redalyc.org/journal/339/33957185004/33957185004.pdf>
- Silveira, R. X., Chagas, A. C. S., Botura, M. B., Batatinha, M. J. M., Katiki, L. M., Carvalho, C. O., Bevilaqua, C. M. L., Branco, A., Machado, E. A. A., Borges, S. L., & Almeida, M. A. O. (2012). Action of sisal (*Agave sisalana*, Perrine) extract in the in vitro development of sheep and goat gastrointestinal nematodes. *Experimental Parasitology*, 131(2), 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.03.018>
- Simko, F., Baka, T., Krajcovicova, K., Repova, K., Aziriova, S., Zorad, S., Poglitsch, M., Adamcova, M., Reiter, R., & Paulis, L. (2018). Effect of Melatonin on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in L-NAME-Induced Hypertension. *Molecules*, 23(2), 265. <https://doi.org/10.3390/molecules23020265>
- Tagle, R. (2018). Diagnóstico De Hipertensión Arterial. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(1), 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.12.005>
- Tovar-Robles, C. L., Perales-Segovia, C., Cedillo, A. N., Valera-Montero, L. L., Gómez-Leyva, J. F., Guevara-Lara, F., Hernández-Duque, J. L. M., & Silos-Espino, H. (2011). Effect of aguamiel (agave sap) on hematic biometry in rabbits and its antioxidant activity determination. *Italian Journal of Animal Science*, 10(2), e21. <https://doi.org/10.4081/ijas.2011.e21>
- Vallejos, V. P. S., Pinho Jr, J. da S., Azevedo de Mattos, A. P., De Souza, R. G., Girão, B. S., Vilas Boas Huguenin, G., & Cardoso de Matos, A. (2020). Analysis of the biochemical, anthropometric profile, and of antioxidant micronutrient ingestion in patients with resistant arterial hypertension. *Nutrición Hospitalaria*, 6, 1209–1216. <https://doi.org/10.20960/nh.02962>
- Vásquez-Villanueva, R., Orellana, J. M., Marina, M. L., & García, M. C. (2019). Isolation and Characterization of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Peptides from Peach Seed Hydrolysates: In Vivo Assessment of Antihypertensive Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(37), 10313–10320. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02213>
- Vera-Valle, A. (2017). *Desarrollo de un yogur bebible enriquecido con péptidos bioactivos*

*obtenidos de la hidrólisis enzimática de proteínas de suero lácteo utilizando papaína* [Universidad Autónoma de Queretaro].  
file:///C:/Users/LENOVO/Documents/MAESTRÍA/Desarrollo de Yogur bebible con BPs.pdf

- Wagner, G. P. (2018). Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(2), 175–184. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2075>
- Yahya, M. A., Alhaj, O. A., & Al-Khalifah, A. S. (2017). Antihypertensive effect of fermented skim camel (*Camelus dromedarius*) milk on spontaneously hypertensive rats. *Nutrición Hospitalaria*, 34(2), 416. <https://doi.org/10.20960/nh.1163>
- Zhou, C., Li, J., Mao, K., Gao, J., Li, X., Zhi, T., & Sang, Y. (2019). Anti-hangover and anti-hypertensive effects in vitro of fermented persimmon juice. *CYTA - Journal of Food*, 17(1), 960–966. <https://doi.org/10.1080/19476337.2019.1680578>