

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**

FACULTAD DE INGENIERÍA ARQUITECTURA Y DISEÑO

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA



**ANÁLISIS DEL EFECTO CARDIOTÓNICO DE EXTRACTOS ORGÁNICOS DEL ALGA**

***MARINA Egregia menziesii***

TESIS

QUE PARA CUBRIR LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA OBTENER EL  
GRADO DE MAESTRA EN INGENIERÍA

PRESENTA:

BIOING. ELIDAD LÓPEZ PAYÁN

DIRECTOR:

DRA. CLAUDIA MARIANA GÓMEZ GUTIÉRREZ

CODIRECTOR

DRA. TATIANA NENETZEN OLIVARES BAÑUELOS

ENSENADA B.C, DICIEMBRE 2024

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y DISEÑO  
UNIDAD ENSENADA

## Análisis del efecto cardiotónico de extractos orgánicos del alga marina *Egrecia menziesii*


### TESIS

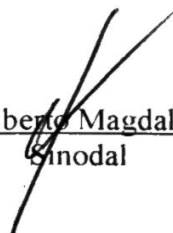
Que para obtener el grado de maestría en ingeniería presenta:

**Elidad López Payán**

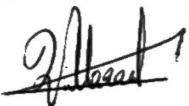
Aprobada por:

  
Dra. Claudia Mariana Gómez Gutiérrez  
Director de tesis

  
Dra. Tatiana Nenetzen Olivares Bañuelos  
Codirector de tesis

  
Dr. Dante Alberto Magdaleno Moncayo  
Sinodal

  
Dr. Priscy Alfredo Luque Morales  
Sinodal

  
Dr. Rubén Cesar Villarreal Sánchez  
Sinodal

Ensenada Baja California, México. Noviembre 2024

## Resumen:

En el presente trabajo se evaluó el efecto de extractos acuoso y etanólico de *Egregia menziesii* en la actividad cardiotónica del modelo de tejido cardíaco de *T. stultorum*. Los extractos se obtuvieron a partir de muestras colectadas en la zona intermareal de la costa de Baja California y se procesaron mediante extracción Soxhlet para obtener extractos libres de grasas. Como parte del estudio preliminar de los extractos de *E. menziesii* se realizó una prueba de toxicidad con *Artemia salina* en la cual se determinó que la CL<sub>50</sub> para el etanol y el extracto etanólico es de 3.71% y 3.96% respectivamente. En el caso de extracto acuoso, no fue posible determinar el CL<sub>50</sub> debido a que las concentraciones experimentales no fueron suficientes para que se pudiera determinar. Los bioensayos con el tejido cardíaco de *T. stultorum* se realizaron en concentraciones menores a las CL<sub>50</sub> del etanol, extracto etanólico y extracto acuoso determinadas. En cuanto a la actividad cardiaca, el extracto etanólico de *E. menziesii* tuvo un efecto inotrópico positivo; por otra parte, el extracto acuoso de *E. menziesii* tuvo un efecto similar al observado en los inótrofos negativos por lo que es necesario validar el modelo utilizado para establecer si este efecto está asociado al mecanismo de reportado para los inótrofos negativos. Los resultados sugieren que *Egregia menziesii* puede servir como una valiosa fuente de compuestos naturales con potencial terapéutico en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales, y análisis farmacológicos más detallados, para comprender completamente los mecanismos subyacentes y determinar la viabilidad de los extractos de esta alga como tratamiento cardiotónico.

Palabras clave: inótropo positivo, extractos orgánicos, padecimientos cardiacos,  
metabolitos algales

**Dedicatoria:**

Dedico la presente tesis, a mi padre **Eliú Lopez Torrecillas** y a mi madre **Carmen Amalia Payán Tamayo**. Su sabiduría, sus palabras de aliento y su apoyo incondicional, me han forjado en la mujer que aspiro ser, alguien con valores y principios cordiales, que sabe luchar por sus sueños. Sin ustedes, esto no sería posible.

A mis hermanos **Eliú (†) Elodia, Emanuel y Elica López Payán**. Por su apoyo incondicional, en mi trayectoria académica.

A mi esposo **Elías Zurizaday Rodríguez Rascón**. Agradeciéndote la oportunidad de estar a mi lado durante toda mi etapa universitaria y de posgrado. Has sido de gran ayuda, me has dado la confianza de seguir adelante, aunque el camino se haya tornado oscuro y tenso.

## **Agradecimientos:**

*“Debemos encontrar tiempo para detenernos y agradecer a las personas que hacen la diferencia en nuestras vidas.”*

*-John F. Kennedy*

A Dios, mi vida le pertenece a El y cada logro que he obtenido ha sido reflejo de su gracia y amor hacia mi vida. Sin su luz no habría podido culminar este trabajo.

A mi directora de tesis, Dra. Claudia Mariana Gómez Gutiérrez, por su dedicación, motivación y, sobre todo; paciencia que me demostró a lo largo de estos años. Sin sus palabras de aliento, y correcciones pertinentes, no hubiese podido culminar este proyecto tan anhelado. Le agradezco su guía y consejos, se ha ganado un lugar en mi corazón y en mi vida profesional.

A mi comité de sinodales: Mi codirectora, Dra. Tatiana Nenetzen Olivares Bañuelos, agradezco el tiempo que me otorgó durante mi etapa profesional y su apoyo durante mi estancia en el posgrado. Al Dr. Dante Alberto Magdaleno Moncayo, Dr. Priscy Alfredo Luque Morales y Dr. Rubén César Villarreal Sánchez gracias por sus conocimientos necesarios, por sus palabras de aliento y consejos que me han ayudado en el desarrollo de este trabajo.

Un agradecimiento especial al Dr. Gerardo Salvador Romo Cárdenas y a la Dra. Hortencia Silva Jiménez, por sus consejos fuera del aula, y su apoyo moral en el desarrollo de la presente tesis.

Agradezco a mis compañeros del laboratorio de Biociencias y Tecnología Molecular (BIOCYT), Karla y Nadia Krupskaya; en especial a Karla Iliana Juárez Herrera. Por su compañía durante mi etapa universitaria y en el posgrado. Agradezco cada risa

en el laboratorio, por ser mi copiloto, aún sabiendo el riesgo que eso nos implicaba. Gracias por tu tiempo, las comidas en las banquetas afuera del laboratorio, por tus consejos, esas veces que no me salía el experimento y corría a llorar en tu regazo. Gracias por cada canción que escuchábamos e interpretábamos, tanto en el carro como en el laboratorio, tal y como “La gata bajo la lluvia”.

Agradezco a la Universidad Autónoma de Baja California, en especial a la Facultad de Ingeniería Arquitectura y Diseño, por su colaboración en el uso de instalaciones con el fin de realizar y culminar mi proyecto. Agradezco al personal administrativo y docente, por resolver dudas, sentando las bases y condiciones con el fin de adquirir conocimientos.

Agradezco a María José Flores Díaz, mi compañera de trabajo y amiga cercana, en estos últimos meses. Te agradezco tu compañía, y tus consejos durante esta etapa.

Agradezco al CONAHCYT por la beca de maestría otorgada.

## Índice

1. Introducción .....	11
2. Antecedentes .....	21
3. Hipótesis.....	27
4. Objetivos .....	27
5. Metodología.....	28
6. Resultados y discusión.....	36
7. Conclusiones .....	45
8. Referencias .....	46
9. Anexos .....	55

## Lista de tablas

Tabla I. Medicamentos recomendados para el tratamiento de la ICC (Insuficiencia cardiaca crónica).....	18
Tabla II. Pruebas de toxicidad en <i>Artemia salina</i> .....	30
Tabla III. Grupos experimentales, actividad cardiotónica en tejido cardiaco de <i>T. stultorum</i> .....	32
Tabla IV. Peso del tejido cardiaco de <i>T. stultorum</i> .....	34
Tabla V. Adiciones para el ensayo de la ATPasa.....	35
Tabla VI. Fuerza de contracción de tejido cardiaco de <i>T. stultorum</i> y adiciones de etanol, digoxina, y extractos acuoso y etanólico. Se incluye la desviación estándar.....	38

## Lista de Figuras

<b>Figura 1. Corte transversal de corazón. Se indican las aurículas y ventrículos. Tomado de Stanfield, 2011.....</b>	<b>12</b>
<b>Figura 2. Pared cardiaca Tomado de Ross &amp; Pawlina, 2011.....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 3. Células del corazón. Tomado de Buckingham et al., 2005.....</b>	<b>14</b>
<b>Figura 4. Potencial de acción del tejido cardiaco y esquema del flujo de iones que se presentan en las células cardiacas, se indican las cinco fases de polarización y despolarización. Tomada de Ramirez Ramirez, 2009.....</b>	<b>15</b>
<b>Figura 5. Estructura química de la digoxina. Tomada de SIAC, 2015.....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 6. Estructura general de las laminarinas obtenidas de algas marrones. Las uniones predominantes entre las glucosas son de tipo <math>\beta</math>-(1,3), aquellas que se ramifican con uniones tipo <math>\beta</math>-(1,6). Se indica el extremo reductor, cuando este es una D-glucosa, las cadenas se denominan G como se indica en A. Cuando estas cadenas se enlazan al manitol como se indica en B, las cadenas se denominan M. La unidad encontrada entre corchetes se repite varias veces. El grado de ramificación varía de las diferentes fuentes de los compuestos. Tomado de Llopiz, 2016.....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 7. A, Extracto acuoso. B, Extracto etanólico, después de 12 horas de extracción.....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 8 A. Extracto acuoso y etanólico a un volumen mínimo. B. Extracto acuoso liofilizado.....</b>	<b>29</b>

<b>Figura 9. A. Disección del tejido cardiaco. B. Tejido cardiaco colocado en el transductor de fuerza MTL500D (ADInstruments).....</b>	<b>31</b>
<b>Figura 10. Prueba Probit para el solvente, etanol. En la gráfica se indica en color naranja el valor 5 de Probit que corresponde al 50% de mortalidad de la población.....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 11. Prueba Probit para el extracto etanólico. En la gráfica se indica en color naranja el valor 5 de Probit que corresponde al 50% de mortalidad de la población.....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 12. Actividad de ATPasa en cuatro grupos experimentales. En la figura se representa la media <math>\pm</math> la desviación estándar.....</b>	<b>44</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

Actualmente una de las principales causas de muerte en el mundo son las enfermedades cardiovasculares, la Federación Mundial del Corazón considera las enfermedades cardiovasculares como la mayor causa de muerte ya que datos recientes muestran que afecta a 26 millones de personas en el mundo, siendo la principal causa de hospitalización en personas mayores de 65 años (OMS, 2024). De acuerdo con Magaña Serrano et al. (2021) en Estados Unidos y la Unión Europea cerca del 2% de la población adulta padece de insuficiencia cardiaca, con una incidencia de más de 600 mil casos nuevos cada año. Para el caso particular de México, no se tienen datos precisos; sin embargo, es considerado un problema de salud pública ya que en 2022 la Secretaría de Salud registró alrededor de 1 millón 100 mil defunciones, 220 mil de estas relacionadas con enfermedades cardiovasculares y cerca de 117 mil fueron por infarto al miocardio (Magaña Serrano et al., 2021). Es importante considerar que las enfermedades cardiovasculares constituyen un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos que incluyen cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares y cardiopatías reumáticas (OMS, 2024); y que clínicamente son un síndrome resultante de cualquier alteración funcional o estructural que afecta la habilidad del corazón para llenarse o contraerse.

Si bien un número considerable de la población se ve afectado por enfermedades cardiovasculares, hay factores conductuales que contribuyen a la aparición, desarrollo y prevalencia de estas enfermedades como dietas poco saludables, inactividad física, consumo de tabaco y alcohol. Estos factores pueden manifestarse en los individuos como presión arterial elevada, niveles de lípidos en sangre elevados, sobrepeso y obesidad. Además, también hay una serie de determinantes subyacentes de las enfermedades cardiovasculares inherentes a factores sociales, económicos y culturales como lo son la globalización, la urbanización y el envejecimiento de la población, así como la pobreza, el estrés y los factores hereditarios (OMS, 2024).

Como se mencionó anteriormente, las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con todo lo que implica el sistema cardiovascular formado por el corazón,

los vasos sanguíneos y la sangre; cada uno de estos esencial para el transporte de oxígeno, nutrientes, desechos celulares, hormonas y otras sustancias vitales para la homeostasis corporal. Este transporte se da gracias a la fuerza que proporciona el corazón mediante los latidos cardiacos y la tensión arterial (Marieb, 2008).

### 1.1. Corazón

El corazón es un órgano muscular cuya función radica en generar la fuerza que impulsa la sangre a través de todos los vasos sanguíneos. Anatómicamente, está formado por cuatro cámaras: las superiores llamadas también aurículas que se encargan de recibir la sangre que regresa al corazón del resto del cuerpo, y dos inferiores llamadas ventrículos, que reciben la sangre de las aurículas y generan la fuerza que la impulsa de regreso a los vasos sanguíneos (Fig. 1) (Stanfield, 2011).

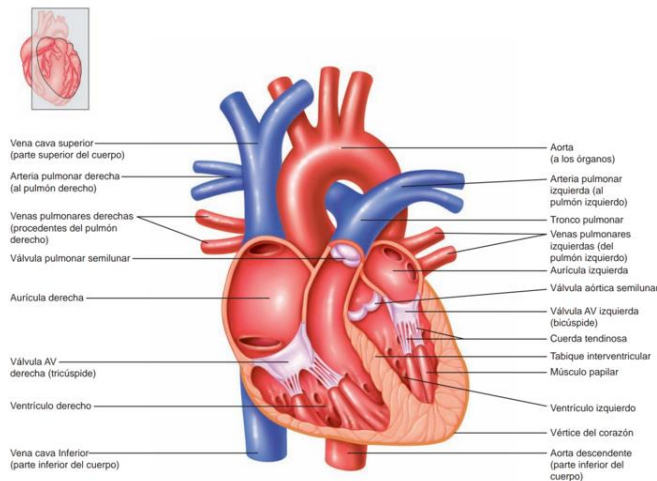


Figura 1. Corte transversal de corazón. Se indican las aurículas y ventrículos. Tomado de Stanfield, 2011.

La fuerza que genera el corazón y que es capaz de impulsar el flujo sanguíneo está dada por la pared cardiaca, la cuales está formada principalmente por tres capas, el pericardio, el miocardio y el endocardio o endotelio (Fig. 2) (Stanfield, 2011). El primero es un saco fibroso que rodea al corazón, el endocardio no es musculo cardiaco, y se compone de células epiteliales escamosas y forma el recubrimiento de las cámaras cardiacas y válvulas. Particularmente, el miocardio es el responsable de la acción bombeadora del corazón, y este se conforma de cardiomiocitos auriculares. (Ross & Pawlina, 2011).

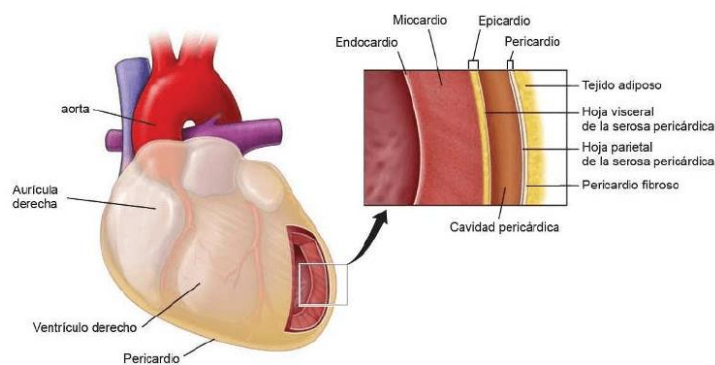


Figura 2. Pared cardiaca  
Tomado de Ross & Pawlina, 2011.

El músculo cardiaco al igual que el musculo esquelético está constituido por sarcómeros que permiten su contracción; sin embargo, la contracción del musculo cardiaco es involuntario y depende del potencial de acción que ocurre en la membrana de las células que lo conforman (Ross & Pawlina, 2011).

## 1.2. Fisiología y funcionamiento

Las células cardiacas o cardiomiocitos son células estriadas, con ramificaciones y varias mitocondrias (Fig. 3). Cada una de estas contiene un núcleo rodeado de membrana celular llamado sarcolema el cual contiene canales de voltaje de calcio especializados que el musculo esquelético no tiene. Si bien todas las células son excitables y responden a un estímulo con una respuesta contráctil, la actividad eléctrica se origina en las células marcapasos especializadas (Aziz et al., 2018). Las células se

conectan mediante fibras que se interconectan a través de desmosomas, lo que permite la contracción sincrónica permitiendo así que el corazón funcione como una bomba (Ripa et al., 2023). Si bien la contracción está dada por los miocitos y sus interconexiones, es importante considerar los impulsos eléctricos involucrados y el ATP requerido para que esto se lleve a cabo.

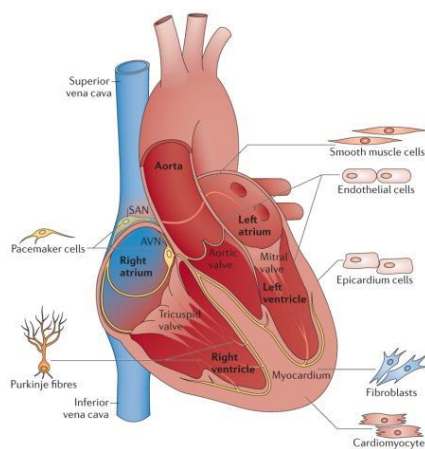


Figura 3. Células del corazón. Tomado de Buckingham et al., 2005.

### 1.3. Potencial de Acción del tejido cardíaco

El potencial de acción (PA) del tejido cardíaco dura aproximadamente 200 milisegundos (ms) y depende de la excitación de los cardiomiocitos dada por el cambio reversible en el potencial de membrana generado por la activación secuencial de diferentes corrientes iónicas ocasionadas por la difusión de iones a través de la membrana a favor de su gradiente electroquímico. La generación de este potencial es involuntaria y se produce mediante un proceso conocido como acoplamiento excitación-contracción (ECC por sus siglas en inglés, excitation-contracting coupling) (Aziz et al., 2018) cuando el tejido cardíaco funciona adecuadamente, el músculo ventricular tiene un valor de voltaje negativo, -85 mV, en cada latido el potencial se eleva hasta 20 mV, lo anterior representa un potencial de acción medio de 115 mV e implica la polarización y

despolarización de la membrana que puede ser descrita en cinco fases que van de 0 a 4 (Fig. 4).

1. Fase 0 o fase de despolarización rápida: en esta fase el PA está dado por la entrada masiva de iones de sodio a través de canales dependientes del voltaje específicos para el  $\text{Na}^+$ . Este flujo ocasiona una corriente rápida de iones dando como resultado un PMR de +52 mV.
2. Fase 1 o repolarización rápida: está dada por la inactivación de los canales de  $\text{Na}^+$  y activación de los canales de  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  propiciado una corriente transitoria.
3. Fase 2 o meseta: en esta se establece un equilibrio entre dos corrientes de entrada, un producto del transporte de sodio y calcio, y la segunda producto de la salida tardía de los iones de potasio. En este caso, la entrada de calcio dispara la contracción de la célula cardíaca.
4. Fase 3 o repolarización final: al inactivarse las corrientes de entrada de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , predominan las corrientes repolarizantes de  $\text{K}^+$  activadas en la fase 2.
5. Fase 4 o reposo: cuando la membrana está en reposo, el potencial de membrana en reposo (PMR) es de -90 mV y se debe a la actividad de la bomba  $\text{Na}/\text{K ATPasa}$  ya que al intercambiar tres iones de sodio por dos iones de potasio mantiene el potencial intracelular negativo.

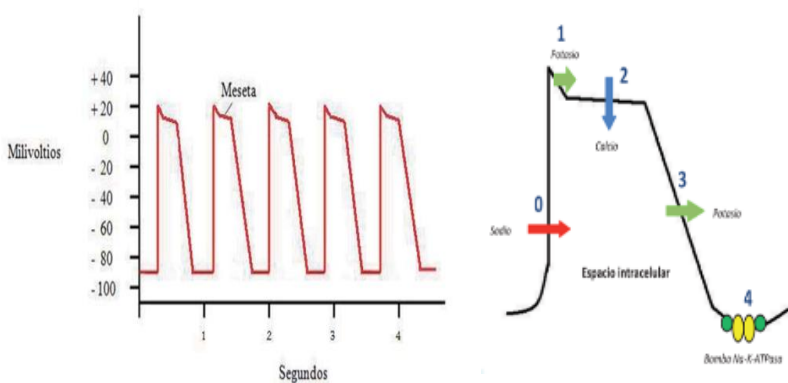


Figura 4. Potencial de acción del tejido cardíaco y esquema del flujo de iones que se presentan en las células cardíacas, se indican las cinco fases de polarización y despolarización. Tomada de Ramirez Ramirez, 2009.

El correcto funcionamiento del musculo cardiaco se puede evaluar con diferentes pruebas clínicas como ecocardiogramas, electrocardiogramas o con biomarcadores cardiacos. Cuando se detecta un mal funcionamiento se determina entonces que se presenta una enfermedad cardíaca que puede ser una cardiopatía congénita o enfermedades que se desarrollan durante la vida como lo son la enfermedad cardíaca coronaria, la miocardiopatía, la insuficiencia cardiaca, entre otras (Ramirez Ramirez, 2009).

#### 1.4. Insuficiencia Cardiaca

La insuficiencia cardiaca, IC, es una afección crónica que se proyecta incremente en un 46% del 2013 al 2030 en la población mundial (NHANES, 2022). Esta afección implica que la función del corazón está alterada o no bombea suficiente sangre para abastecer órganos, músculos y tejidos del organismo, ya que el miocardio se vuelve rígido o débil. Se caracteriza por desarrollarse con el tiempo a medida que la acción del bombeo del corazón se debilita o se hace más difícil el llenar el corazón con sangre entre latidos (MedlinePlus, 2024).

Se caracteriza por un trastorno progresivo en la perfusión tisular, y el incremento de agua en los tejidos. Sus principales manifestaciones son: edema, disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio y fatiga (Heidenreich et al., 2022). Es una patofisiología compleja que se caracteriza por fenotipos que incluyen insuficiencia en la contracción del miocardio, respuesta disminuida al estrés, la pérdida de cardiomiocitos y aumento de la fibrosis (Zhang et al., 2024).

La IC es el resultado del descontrol de algunas enfermedades comunes en la población general como son: infarto del miocardio, hipertensión arterial sistémica y cardiopatía valvular. Su incidencia y prevalencia evolucionan proporcionalmente a la de las enfermedades crónicas y a la tendencia de longevidad de las poblaciones. Es un padecimiento que genera altos índices de mortalidad, discapacidad y costos de atención. Entre los factores de riesgo se encuentran: la obesidad, tabaquismo, drogas,

quimioterapia, hipertensión arterial sistémica, alcoholismo, diabetes mellitus, entre otros (Heidenreich et al., 2022).

La IC se puede dividir en función del tiempo de aparición y según la zona afectada. En función del tiempo se clasifica en aguda (ICA) o crónica (ICC), la ICA aparece repentinamente con síntomas iniciales graves; sin embargo, el tiempo de duración es corto y puede mejorar rápidamente. Por otra parte, la ICC es la más común y sus síntomas aparecen lentamente a lo largo del tiempo con posibles episodios de descompensación aguda que muchas veces requiere hospitalización. Según la zona afectada se clasifica en insuficiencia cardíaca izquierda que a su vez se divide en insuficiencia sistólica y diastólica (Negrín Expósito et al., 2001).

En ambos casos, se recomiendan tratamientos generales que incluyen cambios en la dieta y estilo de vida. Sin embargo, los tratamientos específicos son variables e incluyen diuréticos, vasodilatadores, digitálicos,  $\beta$ -bloqueadores, antiarrítmicos y anticoagulantes (Tabla I) (Sapna et al., 2023). Cada uno de estos tiene funciones y efectos diferentes y su uso dependerá del tipo de insuficiencia cardíaca y de las características individuales del paciente, así como de la normativa de cada país.

En general, los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la IC tienen tres objetivos principales:

- Disminuir la retención de líquidos para reducir el volumen de sangre en circulación
- Dilatar arterias y venas para disminuir la precarga y poscarga en el corazón
- Incrementar la contracción del miocardio (Waller, 2022)

Tabla I. Medicamentos recomendados para el tratamiento de la ICC (Insuficiencia cardiaca crónica).

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)	Deben ser administrados en todo paciente con ICC si no existe contraindicación o intolerancia.	Captopril* 25-150 mg diarios Enalapril* 2.5-40 mg diarios Lisinopril* 2.5-20 mg diarios
Bloqueadores de los receptores de la angiotensina	Pueden ser usados en pacientes con intolerancia a los IECAs.	Valsartan 80-320 mg diarios Losartan 12.5-100 mg diarios Candesartan 4-32 mg diarios
Beta bloqueadores	Pueden emplearse incluso en pacientes con IC clase funcional II-III de la NYHA.	Metoprolol* 25-100 mg diarios Carvedilol 3.125 – 25 mg diarios
Bloqueadores de la aldosterona	Se utiliza en pacientes sin K+ elevado y deben emplearse con precaución cuando se asocian a los IECAs o insuficiencia renal crónica. Mejoran la sobrevida.	Espironolactona* 25-100 mg diarios Eplerrenona 25-50 mg diarios
Diuréticos	Ayudan a disminuir la sobrecarga de líquidos.	Furosemide* 20-100 mg diarios Hidroclorotiazida 25-50 mg diarios

Digitálicos	Recomendado en pacientes con fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, galope y/o dilatación ventricular con disfunción sistólica (FE < 40%). Emplear impregnación lenta en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica compensada, y rápida en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada.	Digoxina* Impregnación lenta: 0.125-0.25 mg diarios, por 7 días. Impregnación rápida: 0.125-0.25 mg cada 8 hrs por 24 hrs. Dosis de mantenimiento: 0.125-0.25 mg diarios (ajustar de acuerdo con función renal y niveles séricos de digoxina)
Vasodilatadores	Usados en pacientes con intolerancia a los IECAs.	Hidralazina: 50-100 mg diarios; Isosorbide: 60-120 mg diarios

\* Incluido en el listado de medicamentos del Catálogo de Servicios Esenciales del Seguro Popular, 2006.

Uno de los compuestos que se utilizan y que se enlista en la tabla I, son los digitálicos también conocidos como glucósidos cardíacos. Estos compuestos se utilizan para mitigar la IC, particularmente las relacionadas con el fallo congestivo cardíaco y arritmias. Su mecanismo de acción se basa en afectar la contractilidad del tejido cardíaco incrementando la fuerza de contracción, es decir, tienen un efecto inotrópico positivo. Lo anterior debido a la inhibición parcial de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$  localizada en la membrana de los miocitos. Al inhibirse esta bomba, aumenta el  $\text{Na}^+$  intracelular que a su vez propicia el aumento de calcio intracelular ya que se disminuye el intercambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . El calcio entonces es almacenado en el retículo sarcoplasmático durante la diástole y se libera durante la sístole, aumentando así la contractilidad del miocardio.

Como efecto indirecto, estos compuestos estimulan el núcleo central del nervio vago lo cual disminuye la actividad del nódulo sinoauricular desacelerando así la frecuencia cardíaca y aumentando el período refractario en el nódulo auriculoventricular. Lo anterior contribuye al control de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular (Waller, 2022). La digoxina no afecta directamente a los mecanismos celulares que proporcionan la energía para la contracción, ni tampoco afecta la contracción del músculo esquelético (Mejia, 2018).

La complejidad de elegir el tratamiento adecuado radica en la complejidad de esta patofisiología ya que no se obtiene la misma respuesta en todos los pacientes, y en muchos casos la enfermedad tiene una progresión persistente. Por lo tanto, la búsqueda de fármacos novedosos, así como el desarrollo de dispositivos, y de medicina regenerativa son una alternativa vigente a un problema aun sin solución.

### 1.5. Modelos animales

La bioprospección de nuevos fármacos o fuente de estos implica que se realicen ensayos en diferentes modelos dependiendo la finalidad del estudio; sin embargo, también debe tomarse en cuenta la disponibilidad, accesibilidad y las condiciones requeridas para mantener animales, el modelo a utilizar, el número de experimentos, el tipo de estudio (agudo o crónico), entre otros (Chorro et al., 2009).

Actualmente, los modelos que se utilizan para las enfermedades cardiovasculares abarcan desde aquellos que ayudan a entender la patofisiología de la enfermedad, así como aquellos que sirven para evaluar nuevos fármacos o estrategias para mitigar o remediarlas (Janssen & Elnakish, 2019). La complejidad de utilizar modelos animales para las investigaciones relacionadas con la IC radica en la variabilidad que hay entre pacientes y la poca variabilidad que se presenta en los modelos existentes, ya que al ser animales diseñados con fines de experimentación muchos de estos tienen orígenes genéticos similares criados en ambientes controlados; lo que ocasiona que los resultados que se obtienen en el laboratorio muchas veces tienen respuestas variables al ser utilizados en pacientes. Un modelo que se ha validado en nuestro laboratorio (Cuellar

Roheri, 1991; Guerra Rivas, 1994), es el corazón de la almeja *Tivela stultorum*, este órgano tiene respuesta fisiológica y bioquímica a inhibidores de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$  como los glucósidos cardiotónicos y presenta un efecto inotrópico positivo seguido de un efecto cronotrópico negativo o disminución de la frecuencia cardíaca. La similitud en la respuesta se debe a que tanto el corazón humano como el corazón de este bivalvo son miogénicos, es decir, tienen células que estimulan el corazón y dictan la frecuencia cardíaca (Randall et al., 2002).

Dada la necesidad de fármacos que ayuden a mitigar la IC y tomando la capacidad del corazón para responder a glucósidos cardiotónicos, se utilizó el modelo corazón de *T. stultorum* para evaluar si los extractos acuosos y etanólicos de *Egregia menziesii* tienen actividad sobre la actividad cardíaca.

## 2. ANTECEDENTES

Los glucósidos cardiotónicos son compuestos orgánicos de naturaleza esteroidea. En su porción genina o aglicona, están conformados por una base estructural esteroidea de tipo alcohólico constituida principalmente por hidroxilos en el carbono-3 (C3 y en el carbono-14 (C14), metilos en los carbonos-10 (C10 y 13 (C13) además de un anillo de lactona, insaturado, anclado en el carbono-17 (C17) de la molécula esteroidea (Fig. 5) (del Valle Mondragón et al., 2003).

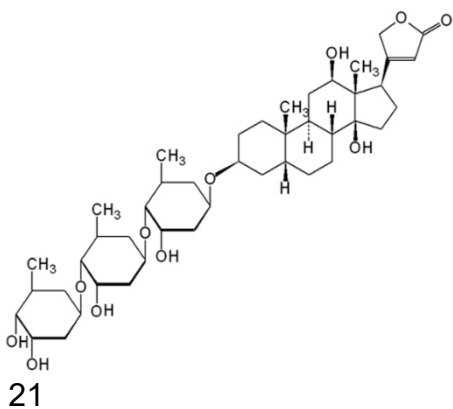


Figura 5. Estructura química de la digoxina.

Tomada de SIAC, 2015.

Su uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca y desordenes en el ritmo cardiaco inició en el siglo XVIII y su aislamiento y dosificación está reportada a mediados del siglo XIX, siendo la gitalina y la gitoxina proveniente de las hojas de *Digitalis purpurea* y el lanotósido C y la digoxina derivada de este en las hojas de *D. lanata*. Actualmente, la digoxina se utiliza por vía oral o intravenosa con una concentración terapéutica en el plasma entre 1 y 7 nM (ANEXO 1) (de Micheli Serra & Pastelín Hernández, 2015).

Los glucósidos digitálicos tienen acción inotrópica positiva ya que aumentan la fuerza de los latidos que se traduce en el aumento en la amplitud de la contracción del miocardio ventricular. Por otra parte, tienen acciones farmacológicas que se consideran como pleiotrópicas ya que también pueden afectar otras propiedades fisiológicas del corazón, como la prolongación del período refractario del nodo auriculoventricular (AV), el carácter antiarrítmico dependiente del acortamiento del periodo refractario del miocardio auricular y el desarrollo celular dependiente del digitálico en el espacio extracelular (de Micheli Serra & Pastelín Hernández, 2015). Este último efecto ha propiciado que estos compuestos bioactivos sean una medida terapéutica promisoría para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (Rehab Mobark et al., 2022).

Si bien la digoxina es uno de los glucósidos cardiacos más utilizados y se considera seguro, su ventana terapéutica (VT) es muy estrecha y es posible que presente toxicidad por lo que su uso requiere supervisión médica constante, la información completa de este medicamento se incluye en el anexo 1 (Rehman & Hai, 2023).

Actualmente, la búsqueda de compuestos con actividad cardiotónica continúa; investigaciones recientes han destacado varios compuestos bioactivos con actividad cardiotónica procedentes de plantas, hongos y otras fuentes naturales (Haruna &

Yahaya, 2021; Hashem et al., 2023). Estos compuestos son cruciales ya que ofrecen posibles beneficios terapéuticos para las enfermedades cardíacas, a menudo con menos efectos secundarios en comparación con las drogas sintéticas.

La búsqueda continua de fuentes naturales de compuestos cardiotónicos es vital por las siguientes razones:

- **Diversidad de estructuras químicas:** las fuentes naturales ofrecen una amplia variedad de estructuras químicas únicas que pueden optimizarse para una mayor eficacia y seguridad.
- **Resistencia a los fármacos sintéticos:** Con la creciente resistencia a las drogas sintéticas, los compuestos naturales proporcionan terapias alternativas o complementarias.
- **Efectos secundarios:** los compuestos derivados de fuentes naturales a menudo tienen menos efectos secundarios, lo que los hace más seguros para su uso a largo plazo.

En este sentido las algas marinas pueden ser una fuente de compuestos bioactivos con actividad cardiotónica ya que en estas podemos encontrar una amplia variedad de metabolitos secundarios con estructuras químicas únicas que no se encuentran en organismos terrestres. Estos compuestos incluyen polisacáridos, polifenoles, terpenoides, y ácidos grasos, muchos de los cuales tienen potencial terapéutico (Mayer et al., 2023). Por otra parte, se ha demostrado que los compuestos bioactivos identificados en algas tienen propiedades farmacológicas como antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, y anticancerígenos. Además, las algas son recursos

renovables y sostenibles, que en la actualidad se cultivan en grandes cantidades sin requerir suelo fértil y agua dulce, reduciendo así la presión sobre estos recursos y contribuyendo a la seguridad alimentaria y farmacéutica.

El género *Sargasum* ha sido utilizado en la medicina tradicional china y japonesa desde hace más de 2000 años (Kodama et al., 1991; Xiao et al., 2012). Los metabolitos podrían ser utilizados como desarrollo de nuevos fármacos, si se establecen sus mecanismos de acción celular (Shi et al., 2017). Algunas de las actividades farmacológicas que se han reportado son:

- Fungicidas (López-Rodríguez et al., 2019)
- Antimicrobianos (Bhowmick et al., 2020; Patra et al., 2015)
- Anticancerígenos (A. Rocha et al., 2018)
- Antioxidantes (Li et al., 2011)
- Antivirales (Shi et al., 2017)

En estudios previos se ha denotado que las algas marinas son ricas en fibra dietética, compuestos polifenólicos, ácidos grasos insaturados y minerales entre otros compuestos, de los cuales resultan beneficiosos para la salud humana (Cherry et al., 2019; Løvstad Holdt & Kraan, 2011). Además, han observado que diversos extractos crudos de algas pardas (acetónicas, acuosas, metanólicas y etanólicas) presentan actividad antioxidante (Balboa et al., 2013; Tenorio-Rodriguez et al., 2017). Por otra parte, las algas pardas contienen laminarinas, las cuales almacenan polisacáridos, se describieron por primera vez, gracias a Schmiedeberg en 1885 en vacuolas de células de algas (Kadam et al., 2015). Se forman mediante múltiples unidades de (1,3)- $\beta$ -D-

glucano, que consisten en residuos de (1,3)- $\beta$ -D-glucopiranososa con ramificación 6-O en la cadena principal y algunos  $\beta$ -(1,6)-enlaces entre cadenas (Fig. 6).

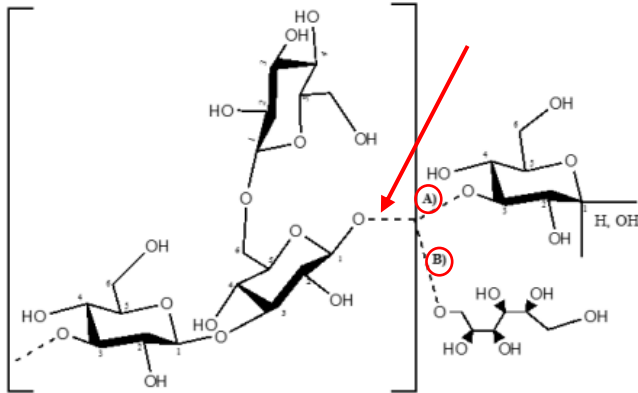


Figura 6. Estructura general de las laminarinas obtenidas de algas marrones. Las uniones predominantes entre las glucosas son de tipo  $\beta$ -(1,3), aquellas que se ramifican con uniones tipo  $\beta$ -(1,6). Se indica el extremo reductor, cuando este es una D-glucosa, las cadenas se denominan G como se indica en A. Cuando estas cadenas se enlazan al manitol como se indica en B, las cadenas se denominan M. La unidad encontrada entre corchetes se repite varias veces. El grado de ramificación varía de las diferentes fuentes de los compuestos. Tomado de Llopiz, 2016.

El mecanismo de acción de las laminarinas consiste en la atribución a propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias, hepatoprotectoras y antioxidantes (Choi et al., 2012; Neyrinck et al., 2007). Se ha denotado que existen ciertos efectos de la laminarina es debido a la modulación de la inmunidad innata al ser dirigido a los macrófagos. Además, se ha visto que las laminarinas pueden actuar sobre los mecanismos típicos del Síndrome Metabólico, debido a que reducen la presión arterial sistólica (Lee et al., 2012).

*Egregia menziesii*, un alga parda que se distribuye desde Canadá hasta el sur de Baja California (Pedroche et al., 2005), destaca por ser un productor primario de alta biomasa en la zona intermareal que provee una fuente de alimento importante para muchos organismos marinos. Es hábitat de anfípodos, isópodos y crustáceos, así como

de invertebrados y peces. Puede crear follajes densos a lo largo del intermareal rocoso que dan refugio de la desecación de muchos organismos (González Aragón, 2013). El alga *E. menziesii*, se destaca de otras especies de algas debido a su bajo contenido de fenoles; sin embargo, su actividad antioxidante es relativamente fuerte, más alta de lo esperado, sugiriendo que otros compuestos también son responsables de estas acciones (Múzquiz De La Garza et al., 2019).

Particularmente, en el caso de compuestos cardiotónicos, se han estudiado un grupo diverso de algas marinas entre las que se encuentran las pardas (Phaeophyceae), rojas (Rhodophyta) y verdes (Chlorophyta). Las primeras tienen alto contenido de fucoidan y laminarina, como ya se mencionó, y en el caso de las rojas hay especies que contienen carragenano y porfirano y en las verdes se ha identificado que tienen un alto contenido de ulvan. Cada uno de estos compuestos tienen diferentes efectos que pueden ayudar y prevenir las enfermedades cardiacas. Además de que ser una fuente prometedora de compuestos cardiotónicos que pueden contribuir a la salud del corazón a través de diversos mecanismos. Como es el caso de ciertos compuestos como los fucoidanos y los esteroides marinos, los cuales pueden reducir los niveles de colesterol, mejorar la elasticidad de los vasos sanguíneos y prevenir la formación de coágulos sanguíneos, contribuyendo así a la prevención de enfermedades cardíacas. La incorporación de algas o sus extractos a la dieta o el desarrollo de suplementos y fármacos específicos podría aportar importantes beneficios en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Li et al., 2011; Wijesekara & Kim, 2010; Cumashi et al., 2007). Sin embargo, es necesario realizar más estudios para evaluar el potencial de especies de Baja California que sirvan como una fuente de metabolitos

secundarios y particularmente que presenten actividad cardiotónica, por lo que en este estudio se explora si los extractos de *E. menziesii* tienen actividad cardiotónica similar a la digoxina utilizando como modelo de prueba el corazón de la almeja *Tivela stultorum*.

### 3. HIPÓTESIS

Los extractos orgánicos del alga marina *Egregia menziesii* tienen efecto cardiotónico en el tejido cardiaco de la almeja pismo *Tivela stultorum*.

### 4. OBJETIVOS

#### 4.1. Objetivo general

Determinar el efecto cardiotónico de los extractos orgánicos del alga marina *Egregia menziesii*, en el tejido cardiaco de la almeja pismo *Tivela stultorum*.

#### 4.2 Objetivos específicos

- Obtener extractos etanólicos y acuosos del alga marina *Egregia menziesii*
- Realizar ensayos de toxicidad para determinar la CL50 en *Artemia salina*
- Evaluar el efecto cardiotónico de los extractos de *Egregia menziesii* en el tejido cardiaco de la almeja pismo *Tivela stultorum*

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Extractos acuoso y etanólico

Se trituraron las hojas del alga *Egrecia menziesii* colectada en la costa de Ensenada, B.C., el peso final fue de 196.21 g. El material triturado se utilizó para preparar un extracto acuoso y otro etanólico. En ambos casos se colocó el material triturado en una proporción de 50g/L en un cartucho de extracción de papel filtro.

Este cartucho se colocó en la pieza media del dispositivo de extracción Soxhlet, el cual se mantuvo en reflujo con etanol durante 12 h, con la finalidad de eliminar grasas y pigmentos (Fig.7), posteriormente los extractos se filtraron.

Posteriormente, las muestras desengrasadas se suspendieron en 20 volúmenes (p/v) de agua destilada (AD) durante 12 horas a 5°C. Esta muestra se concentró hasta un volumen mínimo, después de lo cual se adicionaron 4 volúmenes de acetona.

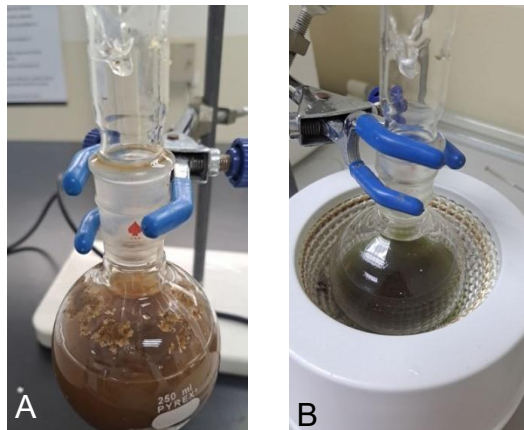


Figura 7. A, Extracto acuoso. B, Extracto etanólico, después de 12 horas de extracción.

El precipitado que se obtuvo se dializó (membrana Spectrapore, corte molecular 12.000). La muestra libre de sales se almacenó a 4°C (Fig. 8).

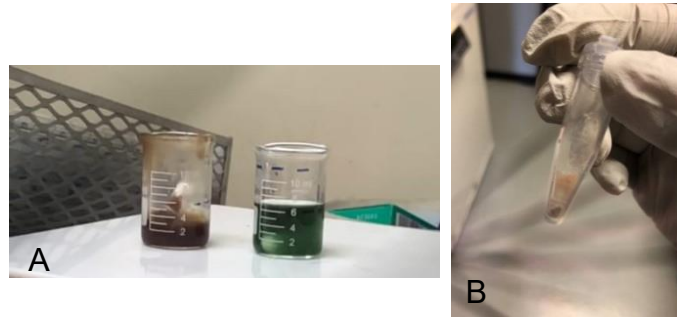


Figura 8. A. Extracto acuoso y etanólico a un volumen mínimo. B. Extracto acuoso liofilizado.

## 5.2 Bioensayos de letalidad en *Artemia salina*

Este ensayo se basó en la metodología reportada por Carballo *et al.* (2002). Se pesaron 15 mg de huevecillos de *Artemia salina*, los cuales se colocaron en 125 mL de agua de mar durante 72 h con aeración constante. Una vez eclosionados a partir del segundo o tercer día, se seleccionaron diez nauplios para cada grupo de experimentación, los cuales se mantuvieron a temperatura ambiente y sin aireación. Todos los grupos se realizaron por triplicado. En la tabla II, se indican los grupos experimentales y las condiciones de cada uno de estos. Cada grupo se monitoreo durante 120 h, después de lo cual se estableció la mortalidad en cada grupo.

Tabla II. Pruebas de toxicidad en *Artemia salina*

	<b>G1</b>		<b>G2</b>		<b>G3</b>	
<b>Tubo</b>	Agua (mL)	Etanol (mL)	Agua (mL)	Ext. EtOH (mL)	Agua (mL)	Ext. H <sub>2</sub> O (mL)
<b>B</b>	5	0.0	5	0	5	0
<b>1</b>	4.9	0.1	4.967	0.033	4.967	0.033
<b>2</b>	4.8	0.2	4.933	0.067	4.933	0.067
<b>3</b>	4.6	0.4	4.867	0.133	4.867	0.133
<b>4</b>	4.2	0.8	4.733	0.267	4.733	0.267
<b>5</b>	3.4	1.6	4.467	0.533	4.467	0.533

### 5.3. Actividad cardiotónica

#### 5.3.1 Pruebas en tejido cardiaco de *Tivela stultorum*

Se adquirieron almejas de la especie *T. stultorum* en el mercado ubicado en la zona costera de la ciudad de Ensenada. Estas se transportaron al laboratorio y se colocaron en agua de mar filtrada durante una hora con aireación constante. La disección y el bioensayo se realizó de acuerdo con la metodología propuesta por Guerra-Rivas (1994). El tejido cardiaco se colocó transversalmente en un transductor de fuerza MLT500/D y se mantuvo sumergido en agua de mar filtrada a 21°C en un volumen de 50 mL (Fig. 9).

El registro de la fuerza de contracción se tomó desde que el tejido se colocó en el transductor, los espectros que se obtuvieron se incluyen en el anexo 2.

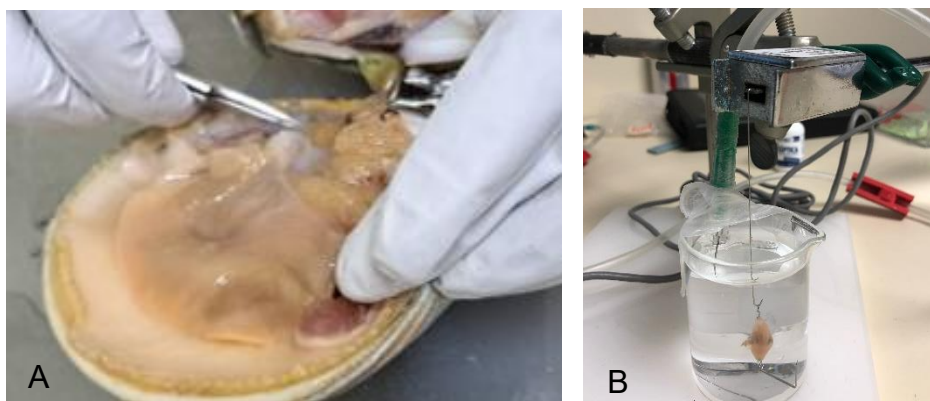


Figura 9. A. Disección del tejido cardiaco. B. Tejido cardiaco colocado en el transductor de fuerza MTL500D (ADInstruments).

Una vez que la fuerza de contracción del tejido cardiaco se estabilizó, se realizaron adiciones de acuerdo con cada grupo experimental (Tabla III). Las adiciones se realizaron cada 15 minutos, el volumen de las adiciones se determinó con el grupo control en el cual, se realizaron experimentos con adiciones de 25 y 50  $\mu\text{L}$ , una vez que se estableció que no tenía efecto sobre el tejido cardiaco, se determinó que la adiciones para todos los grupos experimentales fuera de 25  $\mu\text{L}$ . El tiempo total de experimentación dependió de la viabilidad del tejido cardiaco. Adicionalmente se pesaron todos los corazones (Tabla IV) para determinar posteriormente la actividad de la ATPasa.

Tabla III. Grupos experimentales, actividad cardiotónica en tejido cardiaco de *T.*

*stultorum*

Grupo experimental	Corazón	Volumen adición (uL)	Tiempo entre adiciones (min)	Tiempo total (min)
EtOH	1	50	15	45
	2	50	15	300
	3	50	15	195
	4	50	15	300
	5	50	15	300
	6	50	15	300
	7	25	15	195
	8	25	15	195
Digoxina	1	25	15	300
	2	25	15	120
	3	25	15	195
	4	25	15	195
	5	25	15	195
	6	25	15	240
	7	25	15	195
	8	25	15	195
	1	25	15	195

Ext. EtOH	2	25	15	195
	3	25	15	195
	4	25	15	195
	5	25	15	195
	6	25	15	195
	7	25	15	195
	8	25	15	195
	Ext. H <sub>2</sub> O	1	25	15
2		25	15	195
3		25	15	195
4		25	15	195
5		25	15	195
6		25	15	195
7		25	15	195
8		25	15	195
Corazón Almeja 24 h	1	25	NA	583

Tabla IV. Peso del tejido cardiaco de *T. stultorum*

Grupo experimental	Corazón	Peso (g)		Grupo experimental	Corazón	Peso (g)
EtOH	1	0.412		Ext. EtOH	1	0.246
	2	0.388			2	0.234
	3	0.265			3	0.229
	4	0.322			4	0.489
	5	0.339			5	0.221
	6	0.293			6	0.265
	7	0.182			7	0.38
	8	0.385			8	0.214
Digoxina	1	0.271		Ext. H <sub>2</sub> O	1	0.255
	2	0.223			2	0.394
	3	0.334			3	0.502
	4	0.233			4	0.316
	5	0.275			5	0.312
	6	0.282			6	0.339
	7	0.23			7	0.342
	8	0.209			8	0.376
CC 24h	1	0.260				

### 5.3.2. Actividad de ATPasa

Una vez que se terminaron las adiciones, se retiró el corazón, se pesó y se homogenizó en un amortiguador de HEPES-sacarosa en una proporción de 0.2g/mL. Posteriormente, se realizó el ensayo enzimático de acuerdo con la tabla V, en el tubo uno y dos se adicionaron 0.4 mL del homogenado des pues de lo cual se incubaron a 37°C durante 30 min. La reacción se suspendió con la adición de 1 mL de ácido tricloroacético al 5% y se centrifugaron durante 10 min a 2300 rpm. Posteriormente se tomó 1 mL del sobrenadante para determinar la concentración de fosfato inorgánico (Pi) mediante el método de Fiske-Subarow (Fiske & Subbarow, 1925)

Tabla V. Adiciones para el ensayo de la ATPasa.

Reactivo	Tubo 1	Tubo 2
Buffer (mL)	0.7	1.0
MgSO <sub>4</sub> (mL)	0.3	0.3
KCl (mL)	0.3	0.3
ATP (mL)	0.3	-

Para determinar la actividad en términos de  $\mu\text{g Pi/min/mgProt}$  se determinó la concentración de proteínas mediante el método de Lowry modificado (Lowry et al., 1951).

### 5.3.3. Análisis estadístico

Para determinar si había diferencias significativas entre las varianzas de las variables descritas en los grupos de corazones expuestos a diferentes adiciones (Etanol, Digoxina, Extracto Etanólico y Acuoso de *Egregia menziesii*), se realizó una prueba T pareada, este procedimiento calcula las diferencias entre los valores de las dos variables (antes y después) de cada caso y contrasta si la media difiere de 0, con un  $\alpha=0.05$ .

Para determinar si había diferencias significativas entre los grupos experimentales, se utilizó una prueba ANOVA ( $\alpha=0.05$ ), la cual consiste en probar la hipótesis de que las medias de dos o más poblaciones son iguales. Ello evalúa la importancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable de respuesta en los diferentes niveles de los factores. La hipótesis nula establece que todas las medias de la población (medias de los niveles de los factores) son iguales mientras que la hipótesis alternativa determina

de que al menos una es diferente, donde los grados de libertad son  $\alpha=0.05$ . Posteriormente, se realizó una prueba Tukey ( $\alpha=0.05$ ), para determinar la diferencia significativa entre grupos. Esta prueba consiste en una prueba de comparación múltiple utilizada con frecuencia, utiliza el estadístico del rango estudentizado para realizar todas las comparaciones por parejas entre grupos y establece el índice de errores por experimento en el índice de errores para la colección para todas las comparaciones por pares de grupos.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Pruebas de toxicidad con *Artemia salina*

Se evaluó la toxicidad de *A. salina* mediante la prueba Probit, la cual consiste en evaluar la relación entre la dosis de una sustancia, etanol y extractos etanólico y acuoso de *E. menziesii*, y la respuesta binaria de los organismos, como la letalidad (Fig. 10). Con los datos que se obtuvieron se determinó la concentración letal 50 ( $CL_{50}$ ), a las 24 h.

De acuerdo con los datos que se obtuvieron se determinó que la  $CL_{50}$  del extracto acuoso es etanol al 3.71%. En cuanto al extracto etanólico, se determinó una  $CL_{50}$  fue de extracto al 3.96% (Fig. 11). La  $CL_{50}$  en estos dos grupos fue similar por lo que podemos inferir que la letalidad está asociada al solvente y no a los componentes del extracto.

En el caso del extracto acuoso no se alcanzó el 50% de la mortalidad en los grupos experimentales por lo que no fue posible determinar la  $CL_{50}$ .

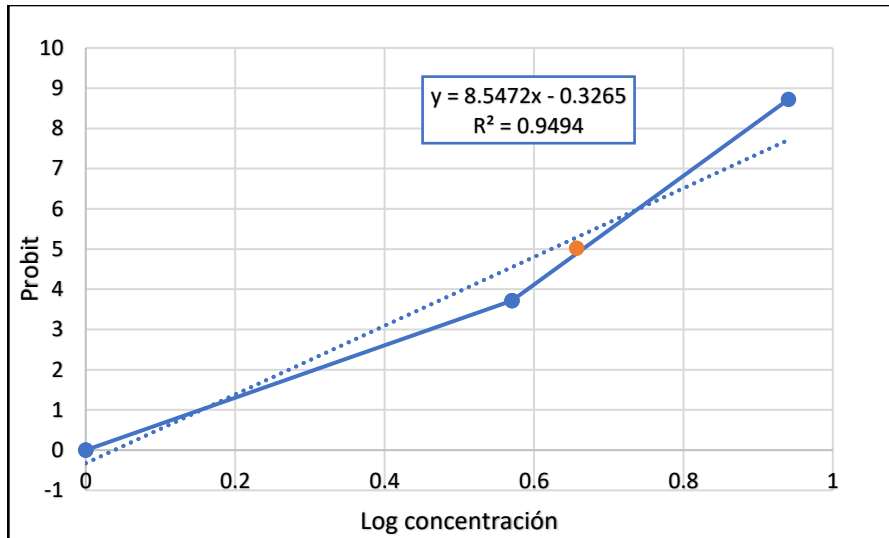


Figura 10. Prueba Probit para el solvente, etanol. En la gráfica se indica en color naranja el valor 5 de Probit que corresponde al 50% de mortalidad de la población.

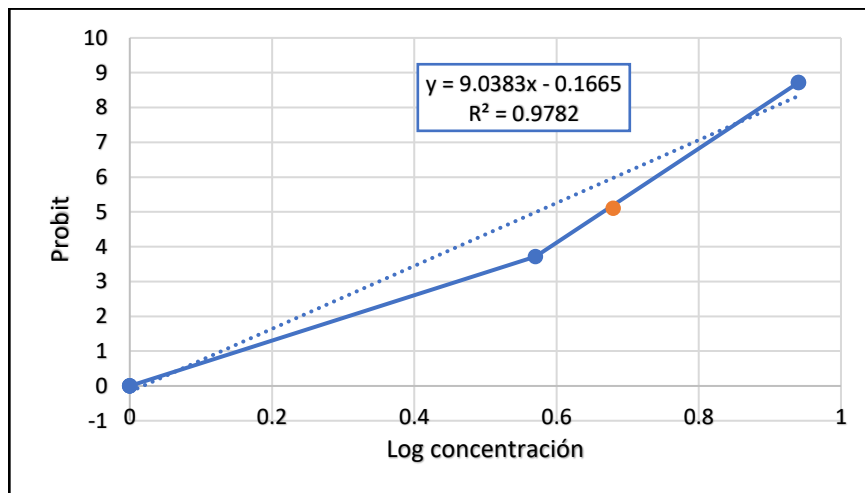


Figura 11. Prueba Probit para el extracto etanólico. En la gráfica se indica en color naranja el valor 5 de Probit que corresponde al 50% de mortalidad de la población.

De acuerdo con las CL<sub>50</sub> que se determinaron para el solvente y los dos extractos, los ensayos con el tejido cardiaco se realizaron con concentraciones menores.

## 6.2. Actividad cardiotónica en extractos y actividad de la ATPasa

El efecto sobre la actividad cardiotónica se evaluó tanto con el disolvente utilizado, etanol, como con digoxina, además del extracto etanólico y acuoso de *E. menziesii*. Esta actividad se estableció mediante las variaciones en la fuerza de contracción (FC) del tejido cardiaco de *T. stultorum*. En la tabla VI, se reportan los datos del promedio en la fuerza de contracción y la desviación estándar.

Tabla VI. Fuerza de contracción de tejido cardiaco de *T. stultorum* y adiciones de etanol, digoxina, y extractos acuoso y etanólico. Se incluye la desviación estándar.

Adición	Compuesto	Fuerza de contracción $\pm$ desviación estándar
1	Etanol	3.821 $\pm$ 2.606
2		3.970 $\pm$ 2.586
3		4.226 $\pm$ 2.809
4		3.814 $\pm$ 2.655
5		4.039 $\pm$ 3.001
6		5.080 $\pm$ 4.550
7		5.226 $\pm$ 4.902
8		5.253 $\pm$ 5.115
9		5.323 $\pm$ 4.545
10		6.241 $\pm$ 4.151

11		6.373±4.919
12		6.834±3.952
13		6.979±4.129
14		7.393±5.224
15		7.733±5.186
16		7.835±5.292
17		7.763±5.431
18		7.433±5.682
19		7.675±5.807
20		6.675±5.939
1	Digoxina	7.183±2.061
2		6.626±1.811
3		7.060±2.155
4		6.799±1.999
5		6.661±2.042
6		6.724±1.965
7		6.465±2.098
8		6.436±2.116
9		6.157±2.237
10		6.090±2.33

11		6.189±2.418
12		5.884±2.517
13		5.052±2.012
14		6.580±0.948
15		6.175±0.672
16		5.995±0.417
1	Ext. EtOH	6.435±1.989
2		6.256±1.842
3		6.299±1.504
4		6.526±1.318
5		6.700±1.390
6		6.846±1.260
7		6.988±1.296
8		7.156±1.473
9		7.228±1.455
10		7.213±1.423
11		7.134±1.467
12		7.058±1.538
13		6.739±1.333
1		5.724±1.290

2	Ext. H <sub>2</sub> O	5.113±0.622
3		4.960±0.624
4		4.713±1.003
5		4.589±0.985
6		4.414±1.192
7		4.164±1.281
8		3.873±1.202
9		3.379±1.382
10		3.083±1.474
11		2.589±1.573
12		2.525±1.804
13		2.548±0.960

En el caso del etanol, se observó que este solvente no tiene actividad sobre la FC, ya que esta se mantuvo constante durante todo el tiempo de experimentación en el cual se realizaron 13 adiciones y un volumen de etanol de 325 µL en total. Si bien se ha reportado que el etanol puede interferir con mecanismos celulares y metabolitos de los miocitos (De Leiris et al., 2006), las concentraciones finales en la cámara de experimentación no alcanzaron los niveles tóxicos para evidenciar un efecto durante el periodo de experimentación por lo cual se continuo con los experimentos utilizando la digoxina como control positivo, el extracto etanólico y el extracto acuoso tomando el

grupo del etanol (EtOH) como referencia para estos grupos experimentales. La FC para este grupo fue de 5.7 g y la actividad de ATPasa fue de  $0.168 \pm 0.133$   $\mu\text{g Pi/min/mgProt}$  (Fig. 12).

En cuanto al grupo de digoxina, que se estableció como el grupo control positivo, la FC del tejido, tuvo una disminución de 1.030 g en promedio entre la primera y segunda adición. Sin embargo, a partir de la adición 5 la FC de contracción aumento en todos los casos con un diferencial de hasta 5 g en relación de la FC en la adición 5 y la adición 7, la FC después de la adición 7 se mantuvo constante durante 15 minutos. En algunos casos se presentó arritmia lo cual puede estar relacionado con el efecto observado para la digoxina cuando alcanza concentraciones cercanas a las consideradas tóxicas (Rodríguez Carranza, 2015). A partir de la adición tres hasta la 16 mantuvo su valor de 6.319 g en promedio, aunque se observaron valores de hasta 9.530 g, observándose de esta forma un efecto inotrópico positivo que concuerda con el efecto reportado por Micheli Serra & Pastelín Hernández (2015) para este digitálico. En cuanto a la actividad de la ATPasa, para este grupo fue de  $0.429 \pm 0.327$   $\mu\text{g Pi/min/mgProt}$ , la actividad en este grupo fue significativamente diferente a todos los grupos experimentales lo que indica que el tejido cardiaco expuesto a digoxina presento mayor excitabilidad y conducción ya que esta enzima está asociada al transporte iónico de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  a través de la membrana el cual asociado con el transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  se relacionan con la FC del tejido. Estos resultados concuerdan con el efecto reportado para la digoxina en tejido cardiaco humano, confirmando de esta forma que el tejido de *T. stultorum* puede ser utilizado como modelo para evaluar moléculas o compuestos que tengan efectos similares a la digoxina.

Para el extracto etanólico, se observó que en general la FC del tejido aumentó paulatinamente conforme se realizaron las adiciones; no se encontraron diferencias significativas entre la primera adición y la adición 13. Es importante considerar que, no se observaron diferencias significativas, la tendencia general fue el incremento en la FC, esto podría indicar que es necesario aumentar la dosis además que es necesario realizar una mayor purificación para evaluar que compuesto es el que está propiciando este efecto ya que como es sabido al incrementar el grado de pureza de un compuesto, el efecto debería ser mayor. La actividad de la ATPasa en este grupo fue de  $0.172 \pm 0.098$   $\mu\text{g Pi/min/mgProt}$ , actividad que no es significativamente diferente a la encontrada en el grupo control negativo (EtOH) y es significativamente menor a la encontrada en el grupo control positivo (digoxina) (Fig. 11). Con los resultados de FC y actividad de ATPasa es recomendable realizar una purificación más fina en el extracto etanólico para evaluar si la FC tienen un aumento significativo y la actividad de la ATPasa aumenta su actividad.

En el caso del extracto acuoso se denotó una disminución entre la primera adición y la tercera adición de 2.230 g, además en la cuarta adición se observó una disminución gradual entre las adiciones, hasta la 13, con una fuerza de contracción de 4.713 g hasta 2.548 g. La disminución en la FC es contraria al efecto de la digoxina, ya que la disminución en la fuerza de contracción es un efecto que se observa en los inótropos positivos, como la azitromicina los cuales bloquean los canales de calcio y los antiarrítmicos (Fleites Vázquez et al., 2017; Texas Heart Institute, 2024). El valor de la actividad de ATPasa para este grupo fue de  $0.085 \pm 0.018$   $\mu\text{g Pi/min/mgProt}$  la cual no es significativamente diferente a la encontrada en los grupos control negativo (EtOH), y extracto etanólico. En este caso es necesario que se evalúe el efecto de un inótrofo

negativo sobre el tejido cardiaco de *T. stultorum*, con la finalidad de establecer si este modelo puede ser utilizado para evaluar tanto inótrupos positivos como negativos. Una vez que esto se establezca, se podría evaluar repetir las pruebas con el extracto acuoso para confirmar si –este contiene algún metabolito que presente este efecto sobre el tejido cardiaco.

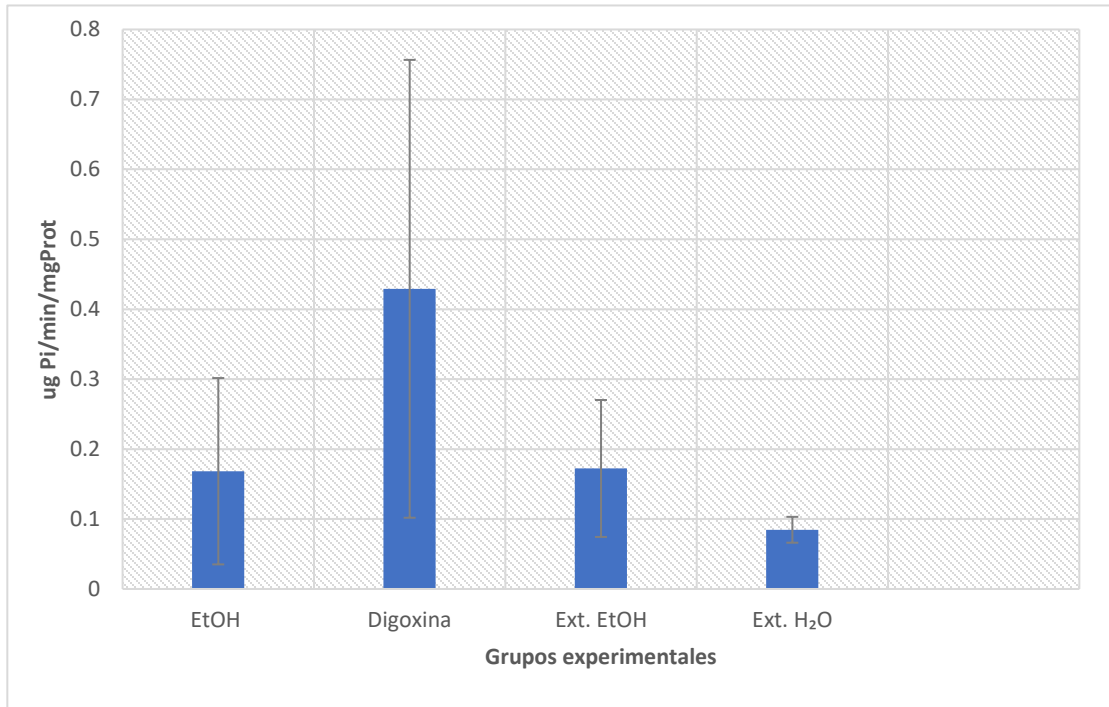


Figura 12. Actividad de ATPasa en cuatro grupos experimentales. En la figura se representa la media  $\pm$  la desviación estándar.

## 7. CONCLUSIONES

- Se determinó que la CL<sub>50</sub> del solvente (etanol) y el extracto etanólico es 3.71% y 3.96% respectivamente. En el caso del extracto acuoso de acuerdo con las concentraciones utilizadas no fue posible determinar la CL<sub>50</sub>.
- El extracto etanólico de *E. menziesii* tuvo un efecto inotrópico positivo; sin embargo, este fue significativamente menor al encontrado en el grupo control positivo (digoxina) por lo que se requiere purificar el extracto para obtener una muestra con menos metabolitos que puedan interferir en la actividad que se obtuvo en el extracto evaluado.
- El extracto acuoso de *E. menziesii* tuvo un efecto similar al observado en los inótopos positivos; es necesario validar el modelo utilizado para establecer si este efecto está asociado al mecanismo de reportado para los inótopos positivos.
- Los resultados sugieren que *Egregia menziesii* puede servir como una valiosa fuente de compuestos naturales con potencial terapéutico en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales, y análisis farmacológicos más detallados, para comprender completamente los mecanismos subyacentes y determinar la viabilidad de los extractos de esta alga como tratamiento cardiotónico. En última instancia, esta investigación podría allanar el camino para el desarrollo de nuevos medicamentos cardiovasculares derivados de productos naturales marinos.

## 8. REFERENCIAS

- A. Rocha, D. H., L. Seca, A. M., & G. A. Pinto, D. C. (2018). Seaweed secondary metabolites in vitro and in vivo anticancer activity. In *Marine Drugs* (Vol. 16, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md16110410>
- Aziz, Q., Li, Y., & Tinker, A. (2018). Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. *Channels*, 12(1), 356–366. <https://doi.org/10.1080/19336950.2018.1532255>
- Balboa, E. M., Conde, E., Moure, A., Falqué, E., & Domínguez, H. (2013). In vitro antioxidant properties of crude extracts and compounds from brown algae. *Food Chemistry*, 138(2–3), 1764–1785. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2012.11.026>
- Bhowmick, S., Mazumdar, A., Moullick, A., & Adam, V. (2020). Algal metabolites: An inevitable substitute for antibiotics. In *Biotechnology Advances* (Vol. 43). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107571>
- Buckingham, M., Meilhac, S., & Zaffran, S. (2005). Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nature Reviews Genetics*, 6(11), 826–835. <https://doi.org/10.1038/nrg1710>
- Cherry, P., O'hara, C., Magee, P. J., Mcsorley, E. M., & Allsopp, P. J. (2019). Risks and benefits of consuming edible seaweeds. *Nutrition Reviews*, 77(5), 307–329. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUY066>
- Choi, J.-I., Kim, H.-J., Kim, J.-H., & Lee, J.-W. (2012). ENHANCED BIOLOGICAL ACTIVITIES OF LAMINARIN DEGRADED BY GAMMA-RAY IRRADIATION. *Journal*

of *Food Biochemistry*, 36(4), 465–469. <https://doi.org/10.1111/J.1745-4514.2011.00552.X>

Chorro, F. J., Such-Belenguer, L., & López-Merino, V. (2009). Animal Models of Cardiovascular Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 62(1), 69–84. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)71516-6](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)71516-6)

Cuellar Roheri, M. (1991). *Utilización de la almeja pismo Tivela stultorum (Mawe 1823) como un organismo de prueba para glucósidos cardiotónicos*. Universidad Autónoma de Baja California.

Cumashi, A., Ushakova, N. A., Preobrazhenskaya, M. E., D’Incecco, A., Piccoli, A., Totani, L., Tinari, N., Morozevich, G. E., Berman, A. E., Bilan, M. I., Usov, A. I., Ustyuzhanina, N. E., Grachev, A. A., Sanderson, C. J., Kelly, M., Rabinovich, G. A., Iacobelli, S., & Nifantiev, N. E. (2007). A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*, 17(5), 541–552. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwm014>

De Leiris, J., De Lorgeril, M., & Boucher, F. (2006). Ethanol and cardiac function. In *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* (Vol. 291, Issue 3). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00480.2006>

de Micheli Serra, A., & Pastelín Hernández, G. (2015). Breve historia de la digital y los digitálicos. Homenaje a la memoria del ilustre maestro y académico Dr. Rafael Méndez Martínez, pionero de los estudios farmacológicos sobre la digital y los glucósidos digitálicos. In *Gac Med Mex* (Vol. 151). [www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

del Valle Mondragón, L., Torres Narváez, J. C., Zarco Olvera, G., Tenorio López, F. A., & Pastelín Hernández, G. (2003, January). Estudio de la relación entre las

- características electromoleculares de los digitálicos y su acción farmacológica. *Archivos de Cardiología de México*, 73, 11–17. [www.archcardiolmex.org.mx](http://www.archcardiolmex.org.mx)
- Fiske, C. H., & Subbarow, Y. (1925). THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF PHOSPHORUS. *Journal of Biological Chemistry*, 66(2), 375–400. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)84756-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)84756-1)
- Fleites Vázquez, A., Galán Martínez, L., & Calderín Pulido, A. D. (2017). Acción inotrópico negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina. *REVISTA CUBANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR*, 23.
- González Aragón, J. F. de J. (2013). *Efecto del oleaje en la estructura de la población y la supervivencia del alga parda Egregia menziesii (Turner) Areshoug (1876), en la zona intermareal de la Bahía de Todos Santos, Baja California, México* [Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada]. [www.cdip.uscd.edu](http://www.cdip.uscd.edu)
- Guerra Rivas, G. (1994). *Evaluación experimental del uso del corazón de almeja pismo (Tivela stultorum) como modelo biológico en farmacología marina / Graciela Guerra Rivas*. Universidad Autónoma de Baja California.
- Haruna, A., & Yahaya, S. M. (2021). Recent Advances in the Chemistry of Bioactive Compounds from Plants and Soil Microbes: a Review. In *Chemistry Africa* (Vol. 4, Issue 2, pp. 231–248). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s42250-020-00213-9>
- Hashem, A. H., Attia, M. S., Kandil, E. K., Fawzi, M. M., Abdelrahman, A. S., Khader, M. S., Khodaira, M. A., Emam, A. E., Goma, M. A., & Abdelaziz, A. M. (2023). Bioactive compounds and biomedical applications of endophytic fungi: a recent review. In

*Microbial Cell Factories* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd.

<https://doi.org/10.1186/s12934-023-02118-x>

Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), E876–E894.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>

Janssen, P. M. L., & Elnakish, M. T. (2019). Modeling heart failure in animal models for novel drug discovery and development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14(4), 355.

<https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1582636>

Kadam, S. U., Tiwari, B. K., & O'Donnell, C. P. (2015). Extraction, structure and biofunctional activities of laminarin from brown algae. *International Journal of Food Science & Technology*, 50(1), 24–31. <https://doi.org/10.1111/IJFS.12692>

Kodama, M., Kodama, T., Miura, S., & Yoshida, M. (1991). Nutrition and breast cancer risk in Japan. *Anticancer Research*, 11(2), 745–754.

<https://europepmc.org/article/med/2064329>

Lee, J. Y., Kim, Y. J., Kim, H. J., Kim, Y. S., & Park, W. (2012). Immunostimulatory Effect of Laminarin on RAW 264.7 Mouse Macrophages. *Molecules* 2012, Vol. 17, Pages 5404-5411, 17(5), 5404–5411. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES17055404>

- Li, Y. X., Wijesekara, I., Li, Y., & Kim, S. K. (2011). Phlorotannins as bioactive agents from brown algae. *Process Biochemistry*, 46(12), 2219–2224. <https://doi.org/10.1016/J.PROCBIO.2011.09.015>
- Llopiz, A. (2016). Active compounds from cyanobacteria and microalgae: Properties and potential applications in biomedicine. *Bionatura*, 1(2). <https://doi.org/10.21931/RB/2016.01.02.8>
- López-Rodríguez, M., Cerón-García, M. C., López-Rosales, L., González-López, C. V., Molina-Miras, A., Ramírez-González, A., Sánchez-Mirón, A., García-Camacho, F., & Molina-Grima, E. (2019). Assessment of multi-step processes for an integral use of the biomass of the marine microalga *Amphidinium carterae*. *Bioresource Technology*, 282, 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.03.041>
- Løvstad Holdt, S., & Kraan, S. (2011). Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation. *Journal of Applied Phycology* 2011 23:3, 23(3), 543–597. <https://doi.org/10.1007/S10811-010-9632-5>
- LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L., & RANDALL, R. J. (1951). PROTEIN MEASUREMENT WITH THE FOLIN PHENOL REAGENT. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265–275. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)52451-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)52451-6)
- Magaña Serrano, J. A., Cigarroa López, J. Á., Chávez Mendoza, A., Rayo Chávez, J., Galván Oseguera, H., Aguilera Mora, L. F., Ivey Miranda, J. B., Rascón Sabido, R., Mendez Machado, G. F., Mendoza Zavala, G. H., Olmos Dominguez, L., Chávez Leal, S., Olalde Román, M. J., Fernández Muñoz, M. de J., Aceves García, M., Pombo Bartelt, E., Pacheco Bouthillier, A. D., de León Larios, G., Coutiño, H. E., ... Alcocer

- Gamba, M. A. (2021). First Mexican statement in Heart Failure. *Cardiovascular and Metabolic Science*, 32(1), 8–85. <https://doi.org/10.35366/98870>
- Marieb, E. Nicpon. (2008). *Anatomía y fisiología humana* (Vol. 9). Pearson Educación.
- Mayer, A. MS., Pierce, M., Reji, M., Wu, A. C., Jekielek, K. K., Le, H. Q., Howe, K., Butt, M., Seo, S., Newman, D. J., & Glaser, K. B. (2023). *Marine-Derived Pharmaceuticals in Clinical Trials in 2022*. 299. <https://doi.org/10.1124/jpet.122.527010>
- MedlinePlus. (2024). Fallo cardíaco-Insuficiencia cardíaca. *Temas de Salud*.
- Mejia, R. (2018). *Cuadro básico y Catálogo institucional*.
- Múzquiz De La Garza, A. R., Tapia-Salazar, M., Maldonado-Muñiz, M., De La Rosa-Millán, J., Gutiérrez-Urbe, J. A., Santos-Zea, L., Barba-Dávila, B. A., Ricque-Marie, D., & Cruz-Suárez, L. E. (2019). Nutraceutical Potential of Five Mexican Brown Seaweeds. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3795160>
- Negrín Expósito, J. E., Cordiés Jackson, L., Roselló Silva, N., Sánchez Ruiz, J., & Negrín Villavicencio, J. A. (2001). Insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Cubana Med*, 40(3), 195–211.
- Neyrinck, A. M., Mouson, A., & Delzenne, N. M. (2007). Dietary supplementation with laminarin, a fermentable marine  $\beta$  (1–3) glucan, protects against hepatotoxicity induced by LPS in rat by modulating immune response in the hepatic tissue. *International Immunopharmacology*, 7(12), 1497–1506. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2007.06.011>
- NHANES. (2022). *NHANES - Encuesta nacional de examen de salud y nutrición Página de inicio*. Centers for Disease Control and Prevention and National Center for Health

- Statistics Natl Health Nutr Exam Survey (NHANES) Public Use Data Files (2022).  
<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>
- OMS. (2024). *Enfermedades Cardiovasculares*. Temas de Salud.
- Patra, J. K., Das, G., & Baek, K. H. (2015). Chemical Composition and Antioxidant and Antibacterial Activities of an Essential Oil Extracted from an Edible Seaweed, *Laminaria japonica* L. *Molecules* 2015, Vol. 20, Pages 12093-12113, 20(7), 12093–12113. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES200712093>
- Pedroche, F. F., Silva, P. C., Aguilar Rosas, L. E., & Dreckmann, K. M. (2005). *Catálogo de las algas marinas bentónicas del Pacífico de México. I. Chlorophycota*.  
<https://www.researchgate.net/publication/235220637>
- Ramirez Ramirez, F. J. (2009). Fisiología cardiaca. *Revista Médica MD*, 1(3), 1–4.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md093d.pdf>
- Randall, D. J., Burggren, W. W., French, K., & Eckert, R. (2002). *Eckert animal physiology : mechanisms and adaptations* (W.H. Freeman and Co., Ed.; 5th ed.). New York : W.H. Freeman and Co.
- Rehab Mobark, O. M., Yan, H., Xinlan, G., Xishan, H., Shenping, D., Ruiyun, Y., Jian, L., & Jun, L. (2022). Cytotoxic cardiac glycosides from the root of *Streblus asper*. *Phytochemistry*, 200, 113239. <https://doi.org/10.1016/J.PHYTOCHEM.2022.113239>
- Rehman, R., & Hai, O. (2023). Digitalis Toxicity. *StatPearls*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459165/>
- Ripa, R., George, T., Shumway, K. R., & Sattar, Y. (2023). Physiology, Cardiac Muscle. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572070/>

Rodríguez Carranza, R. (2015). Digoxina: Glucósidos cardiacos y otros inotrópicos positivos . In R. Rodríguez Carranza (Ed.), *Vademécum Académico de Medicamentos*. McGraw-Hill.

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=90369429>

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2011). *Histology* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Sapna, F., Raveena, F., Chandio, M., Bai, K., Sayyar, M., Varrassi, G., Khatri, M., Kumar, S., & Mohamad, T. (2023). Advancements in Heart Failure Management: A Comprehensive Narrative Review of Emerging Therapies. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.46486>

Shi, Q., Wang, A., Lu, Z., Qin, C., Hu, J., & Yin, J. (2017a). Overview on the antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides from seaweeds. *Carbohydrate Research*, 453–454, 1–9. <https://doi.org/10.1016/J.CARRES.2017.10.020>

Shi, Q., Wang, A., Lu, Z., Qin, C., Hu, J., & Yin, J. (2017b). *Overview on the antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides from seaweeds*. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2017.10.020>

SIAC. (2015). Mortalidad asociada a digoxina: Revisión sistemática y metanálisis de la literatura. *Editoriales, Insuficiencia Cardiaca*.

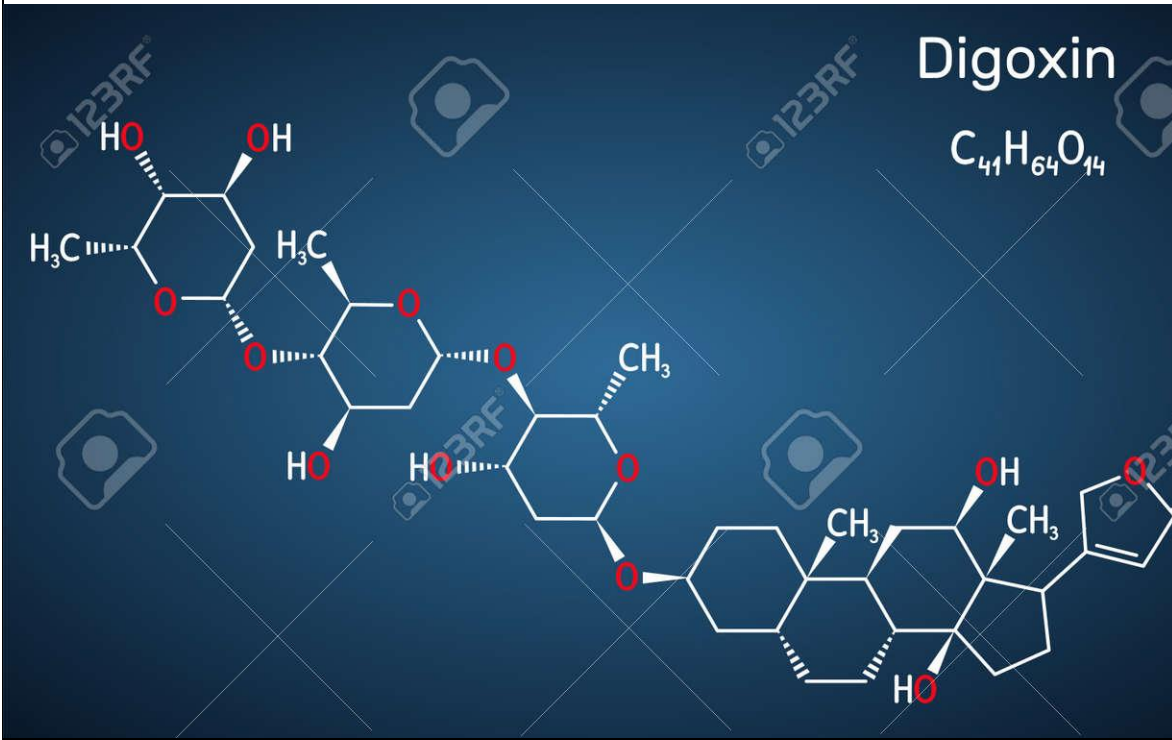
Stanfield, C. L. (2011). *Principios de fisiología humana* (4th ed.). Pearson Educación.

Tenorio-Rodriguez, P. A., Murillo-Álvarez, J. I., Campa-Cordova, Á. I., & Angulo, C. (2017). Antioxidant screening and phenolic content of ethanol extracts of selected Baja California Peninsula macroalgae. *Journal of Food Science and Technology*, 54(2), 422–429. <https://doi.org/10.1007/S13197-016-2478-3/METRICS>

- Texas Heart Institute. (2024). *Inótropos* | *The Texas Heart Institute*®. Inótropos. <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/inotropos/>
- Waller, J. R. (2022). Drugs for heart failure and arrhythmias. *Medicine*, 50(8), 542–547. <https://doi.org/10.1016/J.MPMED.2022.05.011>
- Wijesekara, I., & Kim, S. K. (2010). Angiotensin-I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors from Marine Resources: Prospects in the Pharmaceutical Industry. *Marine Drugs*, 8(4), 1080–1093. <https://doi.org/10.3390/MD8041080>
- Xiao, Y., Liu, Y. Y., Yu, K. Q., Ouyang, M. Z., Luo, R., & Zhao, X. S. (2012). Chinese Herbal Medicine Liu Jun Zi Tang and Xiang Sha Liu Jun Zi Tang for Functional Dyspepsia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/936459>
- Zhang, T., Xu, L., Guo, X., Tao, H., Liu, Y., Liu, X., Zhang, Y., & Meng, X. (2024). The potential of herbal drugs to treat heart failure: The roles of Sirt1/AMPK. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 14(2), 157–176. <https://doi.org/10.1016/J.JPHA.2023.09.001>

## 9. ANEXOS

### Anexo 1

<b>Nombre del fármaco:</b> Digoxina 0.25 mg (Tabletas), 0.05 mg/mL (Elixir, con gotero) 0.5 mg/2mL (Solución Inyectable, ampolletas) (Mejia, 2018)
Fórmula química
<b>C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>14</sub></b> (Mejia, 2018)
 <p>The image displays the chemical structure of Digoxin, a cardiac glycoside. It features a complex steroid nucleus with a lactone ring at the C-17 position. Attached to the C-3 position of the steroid is a digoxose sugar moiety, which is a disaccharide composed of two pyranose rings linked by an oxygen atom. The structure is shown with various substituents including hydroxyl groups (OH), methyl groups (CH<sub>3</sub>), and a lactone ring. The text 'Digoxin' and its molecular formula 'C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>14</sub>' are also present in the upper right corner of the image area.</p>
<b>Presentación del producto:</b> <b>Digoxina 0.25 mg:</b> Envase con 20 tabletas <b>Digoxina 0.05 mg/mL:</b> Envase conteniendo 60 ml con gotero calibrado de 1 ml integrado o adjunto al frasco y le sirve de tapa <b>Digoxina 0.5 mg/2mL:</b> Envase con 6 ampolletas de 2 ml (Mejia, 2018).
<b>Condiciones de almacenamiento:</b> Temperaturas no mayores a 25°C y humedad relativa de no más de 65% (Mejia, 2018).
<b>Grupo fármaco terapéutico:</b>

Glucósido cardiaco (Mejia, 2018)
Indicaciones terapéuticas:
Edema pulmonar agudo, Insuficiencia cardiaca, Taquiarritmias supraventriculares, Fibrilación, Flutter auricular(Mejia, 2018).
Propiedades farmacológicas
<p><b>FARMACODINAMIA:</b> Glucósido cardioactivo que aumenta la fuerza y la velocidad de contracción del músculo cardiaco, efecto debido a la inhibición de la actividad Adenosina trifosfato-<math>\text{Na}^+</math> y <math>\text{K}^+</math> (ATPasa de sodio y potasio) de la membrana. Ésta regula el sodio intracelular, debido a que aumenta su concentración (es decir, una disminución del transporte de salida), llevando a un incremento en el calcio intracelular, como intercambio de sodio-calcio que es estimulada por altas concentraciones de sodio intracelular. Se cree que el aumento de las concentraciones de calcio intracelular, permiten aumentar la activación de las proteínas contráctiles (por ejemplo: actina y miosina). Mientras que éstas y el sistema troponina-tropomiosina estén directamente involucrados en la contracción muscular, no es claro cómo es que la digoxina aumenta sus acciones. La digoxina no afecta directamente a estas proteínas o los mecanismos celulares que proporcionan la energía para la contracción, ni tampoco afecta la contracción del músculo esquelético. La digoxina también aumenta el tono simpático, sin embargo, esto no tiene en cuenta el efecto inotrópico positivo, el cual persiste aún en presencia de bloqueadores betaadrenérgicos. La digoxina aumenta directamente la fuerza y velocidad de la contracción miocárdica, tanto en corazones sanos, como enfermos (Mejia, 2018).</p>
<p><b>FARMACOCINÉTICA:</b> La digoxina es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal después de una dosis oral. La biodisponibilidad es completa, pero es de aproximadamente de un 70-80% para tabletas. El inicio de los efectos terapéuticos generalmente ocurre dentro de los 30 minutos a 2 horas después de la administración oral y en la vía intravenosa el efecto se produce dentro de 5 a 30 minutos. El efecto máximo generalmente ocurre entre 2-6 horas después de la</p>

dosis. Se distribuye hacia todos los tejidos corporales, encontrándose las concentraciones más elevadas en corazón, hígado, riñón, intestino, estómago y músculo esquelético. Pequeñas cantidades pueden encontrarse en cerebro. La presencia de insuficiencia cardiaca congestiva disminuye la velocidad a la cual se lleva a cabo la distribución en el estado de equilibrio. Solamente un 20-30% del fármaco es enlazado a proteínas del plasma. La digoxina atraviesa placenta, y las concentraciones plasmáticas maternas y fetales del fármaco son iguales. Una pequeña cantidad de digoxina es metabolizada en el hígado a metabolitos inactivos. 35% de una dosis es excretada sin cambios en la orina. La vida media de eliminación de la digoxina en adultos es normalmente entre 30-40 horas, pero la insuficiencia cardiaca o renal, puede prolongar su eliminación (Mejia, 2018).

**CONTRAINDICACIONES:** No se recomienda el uso rutinario de digoxina en pacientes asintomáticos con falla ventricular izquierda, ya que no existe evidencia de que la digoxina aumente la sobrevida. En el bloqueo A-V completo, intermitente y constante, en el bloque auricular de segundo grado, en arritmias causadas por intoxicación digitálica; arritmias supraventriculares asociadas a vías auriculoventriculares, en presencia de taquicardia y/o fibrilación ventricular, en cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y en pacientes con hipersensibilidad a los digitálicos. Síndrome de Wolf-Parkinson-White. Hipocalcemia, hipercalcemia. Tampoco está indicada en pacientes con estenosis mitral y ritmo sinusal sin insuficiencia ventricular izquierda (Mejia, 2018)

#### Reacciones secundarias y adversas

Usualmente asociadas con una dosis excesiva, e incluyen: anorexia, náusea, vómito, apatía, fatiga, malestar general, cefalea, trastornos visuales, depresión e incluso psicosis y efectos sobre el SNC. Reacciones cardiacas: arritmias cardiacas, trastornos de la conducción taquicardias auriculares; raramente erupción, isquemia intestinal; ginecomastia en el uso a largo plazo (Mejia, 2018)

#### Interacciones medicamentosas y de otro género

<p>con: alcohol, alimentos, amiodarona, antiácidos, antibióticos aminoglucósidos, anticolinérgicos, antineoplásicos, atorvastatina, benzodiazepinas, bloqueantes beta-adrenérgicos, calcio, candersatán, caolín, carbenicilina, cerivastatina, cimetidina, claritromicina, cleboprida, clopidogrel, colestipol, colestiramina, cortivazol, dibekacina, difenilhidantoína, diltiazem, diuréticos, tiazídicos, drogas depletoras de potasio, eritromicina, espironolactona, ácido etacrínico, fenilbutazona, fluvoxamina, fosfestrol, furosemida, gentamicina, glucocorticoides (corticoesteroides), hidralazina, hidroquinidina, hormonas tiroideas, ibuprofeno, indometacina, irbesartán, lornoxicam, metildopa, metoclopramida, milnaciprán, montelukast, neomicina, nifedipino, nitroprusiato sódico, orlistat, ácido paraaminosalicílico, pectina, penicilamina, plántago psyllium, prazosina, prednisolona, procarbazona, quinidina, rabeprazol, raloxifeno, rifampicina, rituximab, rofecoxib, ropinirol, sulfadiazepina, sulfonamidas, telmisartán, tetraciclinas, trazodona, trimetoprima, vancomicina, verapamilo, vincristina y zaleplón (Mejia, 2018).</p>
<p>Dosis y vía de administración</p>
<p>Digoxina 0.25 mg:</p>
<p>Oral. Adultos: Carga: 0.4 a 0.6 mg. Subsecuentes 1er día: 0.1 a 0.3 mg cada 8 horas. Mantenimiento: 0.125 a 0.5 mg cada 8 horas (Mejia, 2018)</p>
<p>Digoxina (0.05 mg) /mL:</p>
<p>Oral. Como todos los glucósidos cardiotónicos, la posología deberá adaptarse a las necesidades de cada paciente.</p> <p>Niños: Prematuros: 15 a 40 mcg/ kg de peso corporal. Recién nacido: 30 a 50 mcg/ kg de peso corporal. Dos a cinco años: 25 a 35 mcg/ kg de peso corporal. Cinco a diez años: 15 a 30µmcg/ kg de peso corporal. Mayores de diez años: 8 a 12 µg/ kg de peso corporal.</p>

<p>Nota: La dosis de impregnación debe ser administrada en un lapso de 24 horas. La mitad de la dosis calculada se administra. Inmediatamente, una cuarta parte 8 horas después y la cuarta parte restante 16 horas después de la primera. La dosis diaria de mantenimiento corresponde a 1/3 de la dosis de impregnación y debe administrarse 24 horas después de la última dosis de impregnación (Mejia, 2018)</p>
<p>Digoxina (0.5 mg) /2mL:</p>
<p>Intravenosa.</p> <p>Adultos: Inicial: 0.5 mg seguidos de 0.25 mg cada 8 horas, por uno o dos días. Mantenimiento: la mitad de la dosis de impregnación en una dosis cada 24 horas. Después, continuar con medicación oral.</p> <p>Niños: Usar 2/3 partes de la dosis calculada para la vía oral. El margen de seguridad es muy estrecho(Mejia, 2018).</p>
<p>Información al paciente</p>
<p>Este medicamento es de alto riesgo, por lo que únicamente puede ser administrado bajo la supervisión de un médico especialista. Evitar tomar medicamentos de venta libre sin consultar a su médico. Los antiácidos y antidiarreicos, disminuyen la absorción de digoxina. Enseñe a los pacientes y familiares a tomar el pulso y a buscar asesoramiento médico si el pulso es inferior a 60 o superior a 100 pulsaciones por minuto (adultos). Si el paciente está asesorado por el médico, le ayudará a identificar cual es la mejor forma para complementar la ingesta de potasio. Indique que la digoxina ayuda a controlar su condición, pero no la cura. Siga tomando el medicamento, aunque se sienta mejor y no deje de tomarlo sin antes consultarlo con su médico. Si olvida tomar una dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, sin embargo, si es hora para la siguiente, sáltese aquella que no tomó y siga con la dosificación regular. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó (Mejia, 2018).</p> <p><b>Digoxina (0.05 mg) /mL:</b> Se deben seguir las instrucciones de la etiqueta del medicamento. El médico determinará la dosis apropiada para su hijo. El</p>

paciente debe medir el medicamento cuidadosamente con el gotero dosificador suministrado (Mejia, 2018).

**Digoxina (0.5 mg) /mL:** Este medicamento se administra mediante inyección o infusión por vía intravenosa. Lo administra un profesional de la salud en un hospital o en un entorno clínico. Efectos secundarios que debe informar a su médico o a su profesional de la salud tan pronto como sea posible: reacciones alérgicas como erupción cutánea, picazón o urticarias, hinchazón de la cara, labios o lengua; cambios en el comportamiento, estado de ánimo o capacidad mental; cambios en la visión; confusión; pulso cardíaco rápido, irregular; sensación de desmayos o mareos, caídas; dolor de cabeza; náuseas, vómitos; sangrado, magulladuras inusuales; cansancio o debilidad inusual (Mejia, 2018).

Riesgo durante el embarazo y lactancia

C. El uso durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico especialista tratante (Mejia, 2018).

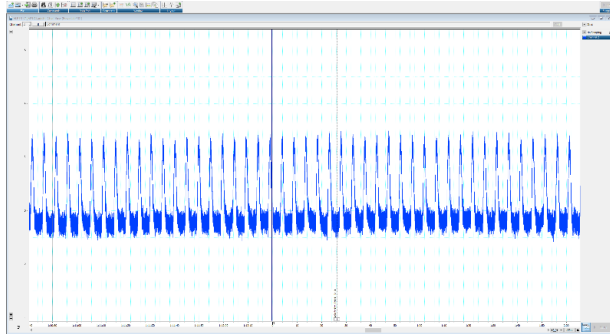
## Anexo 2

### Ejemplos de cardiogramas de tejido cardiaco de *T. stultorum* (tiempo vs. Fuerza de contracción)

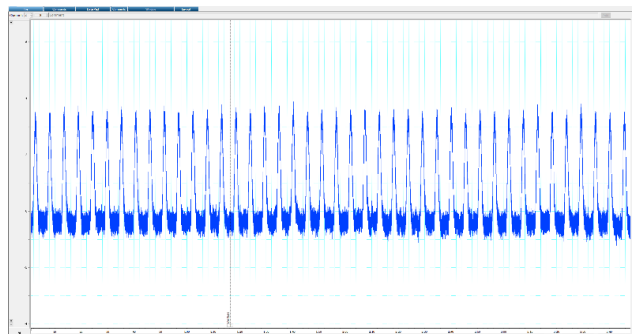
#### Etanol

##### Corazón 1

##### Primera Adición

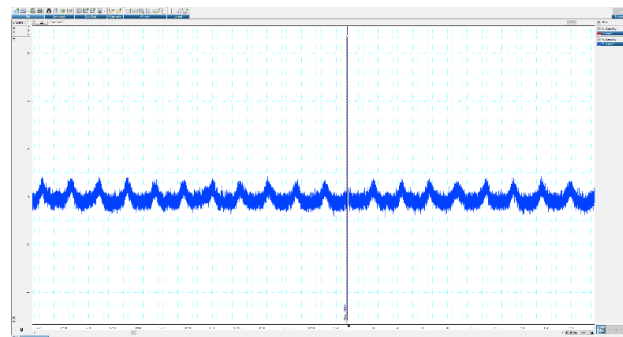


##### Última Adición

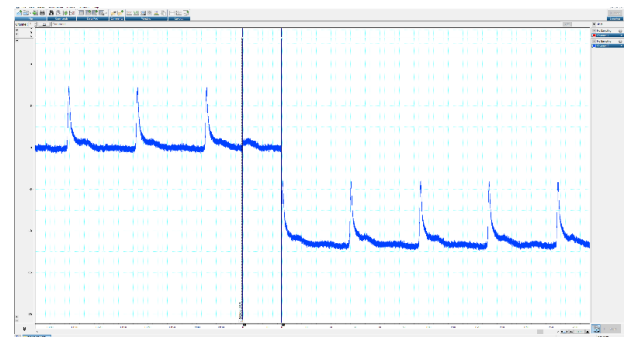


##### Corazón 2

##### Primera Adición

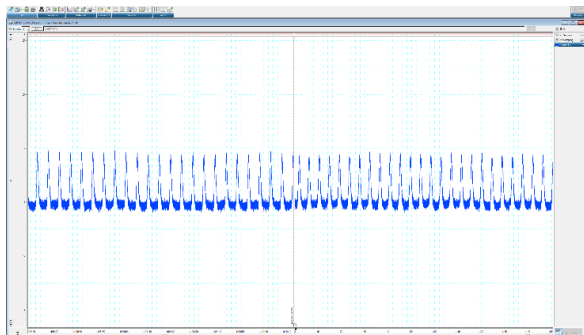


##### Última Adición

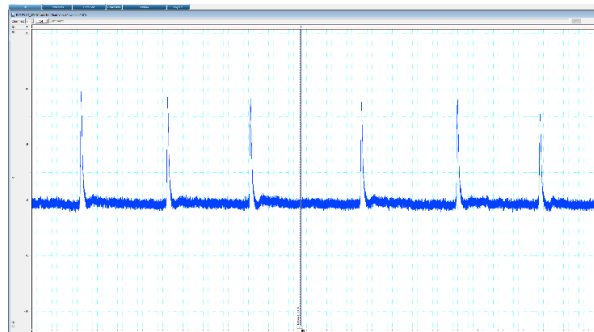


### Corazón 3

Primera Adición

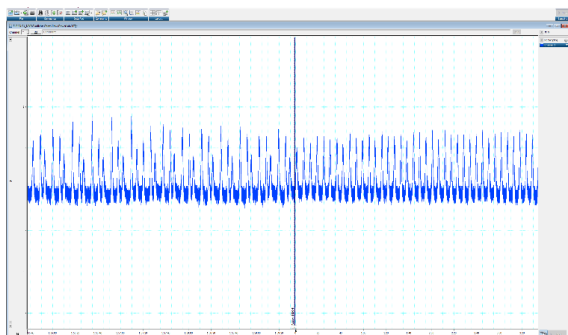


Última Adición

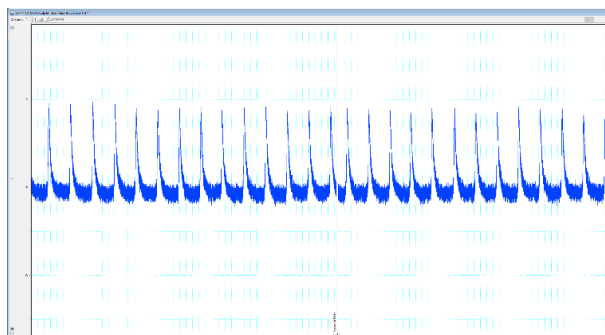


### Corazón 4

Primera Adición

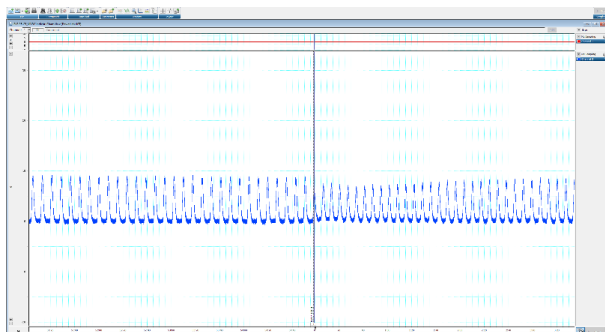


Última Adición

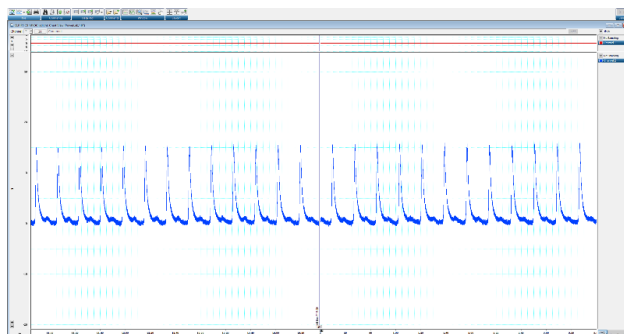


## Corazón 5

Primera Adición

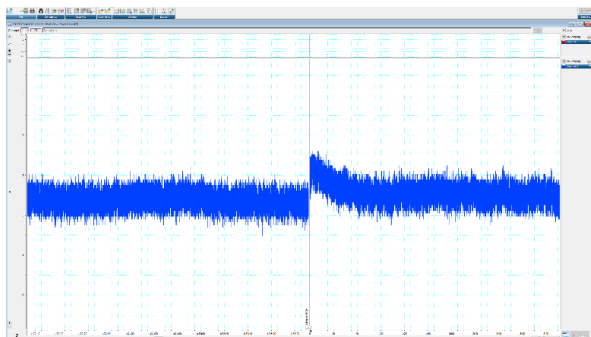


Última Adición

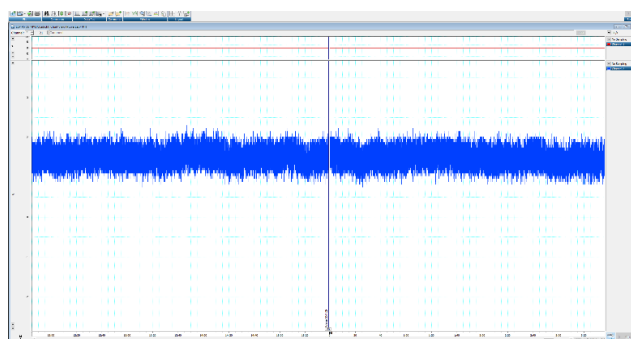


## Corazón 6

Primera Adición

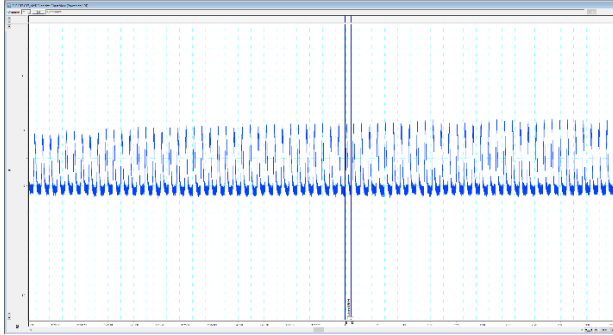


Última Adición

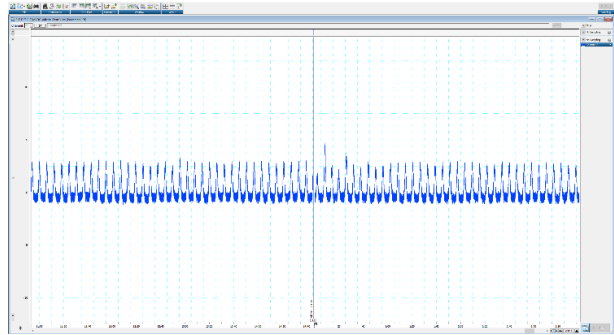


## Corazón 7

Primera Adición

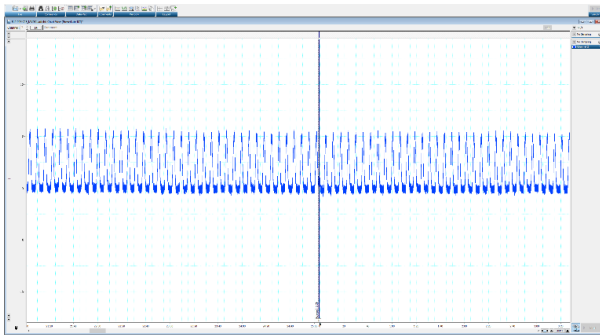


Última Adición

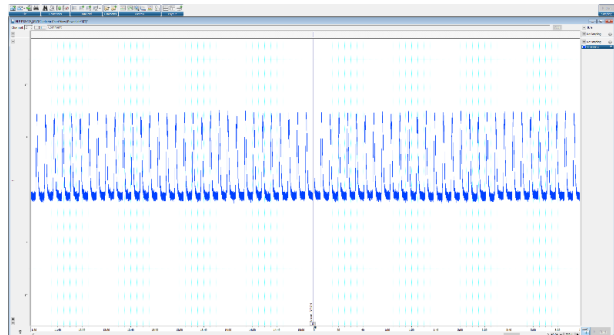


## Corazón 8

Primera Adición



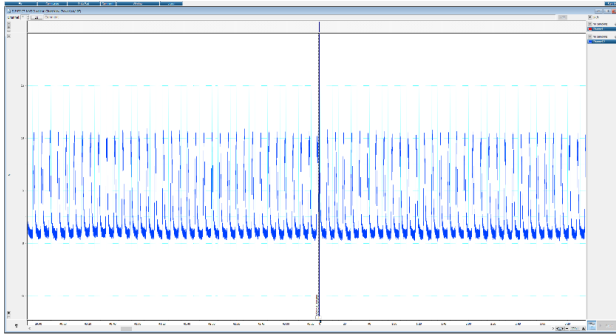
Última Adición



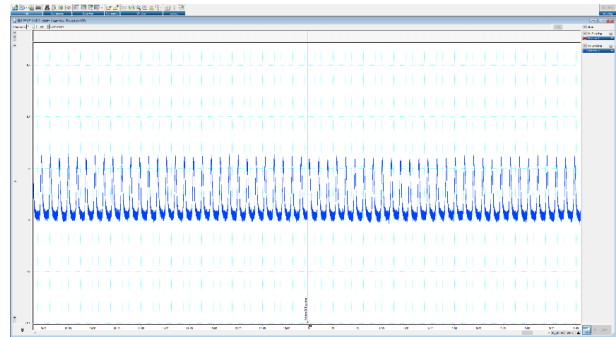
# Digoxina

Corazón 1

Primera Adición

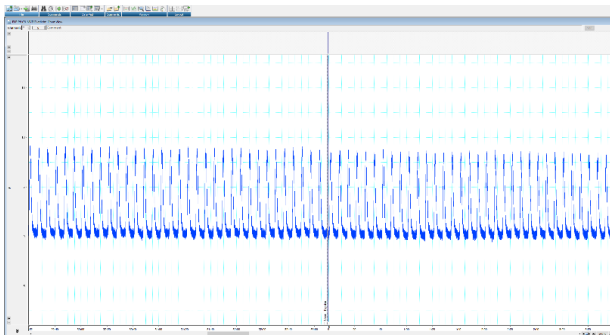


Última Adición

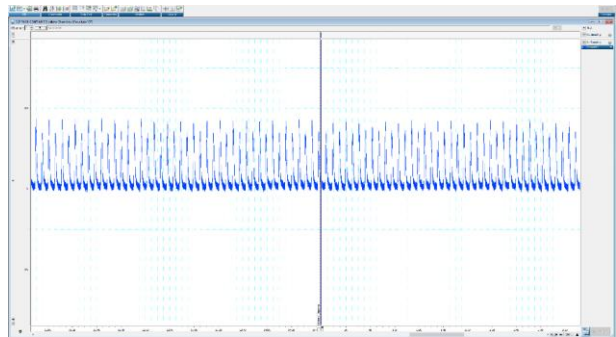


Corazón 2

Primera Adición

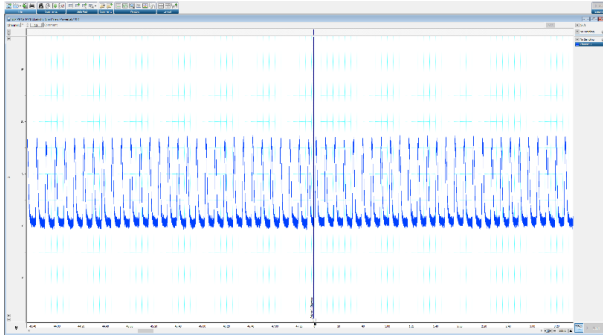


Última Adición

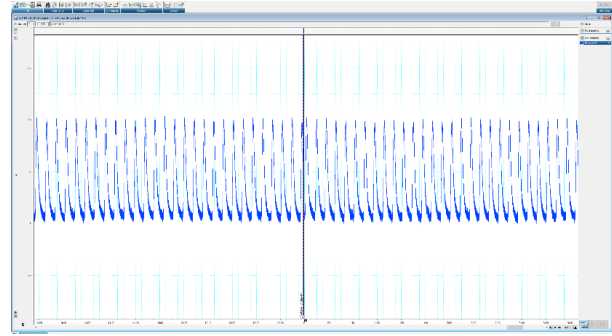


### Corazón 3

Primera Adición

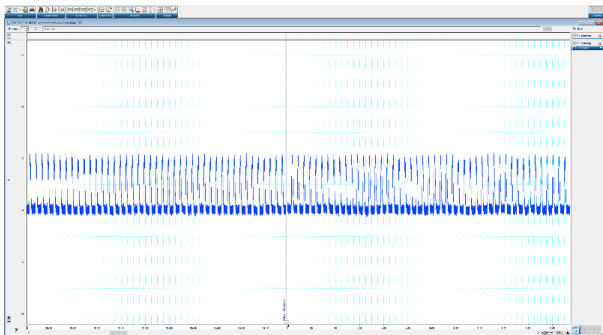


Última Adición

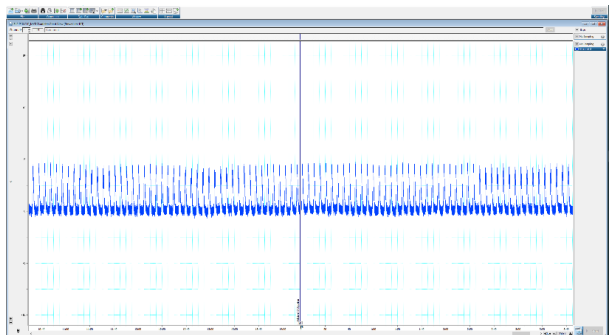


### Corazón 4

Primera Adición

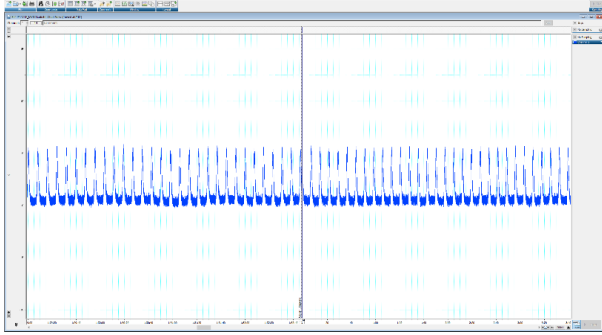


Última Adición

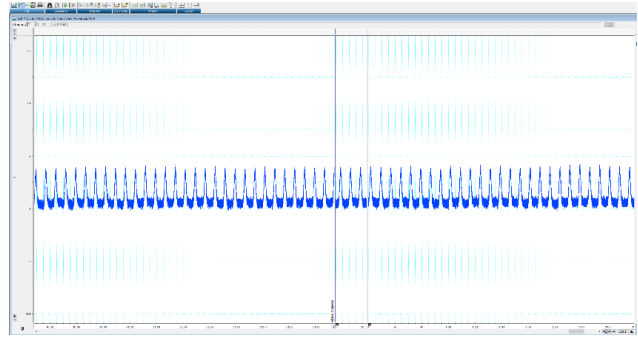


## Corazón 5

### Primera Adición

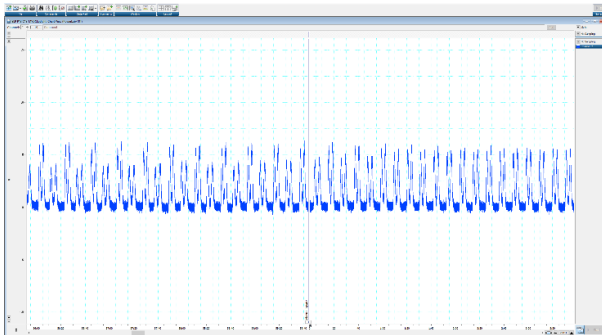


### Última Adición

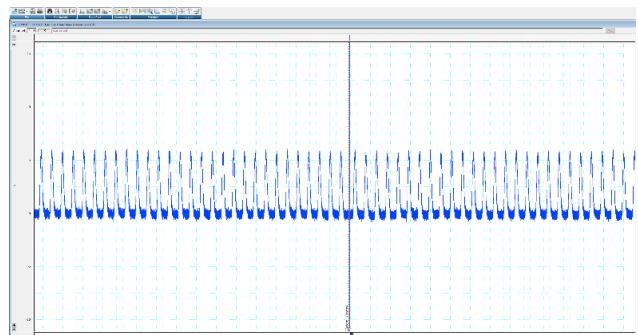


## Corazón 6

### Primera Adición

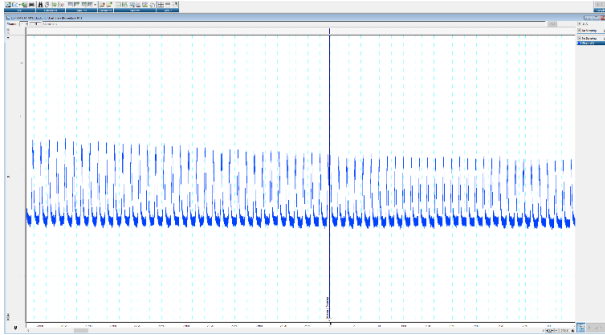


### Última Adición

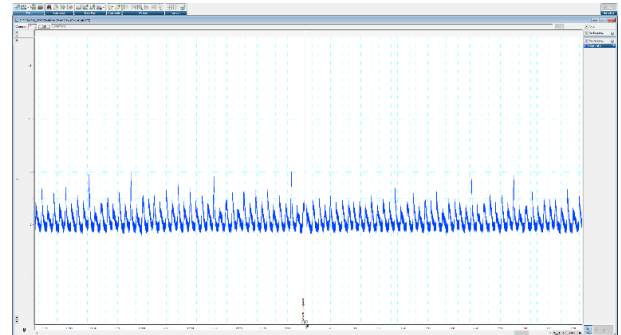


## Corazón 7

### Primera Adición

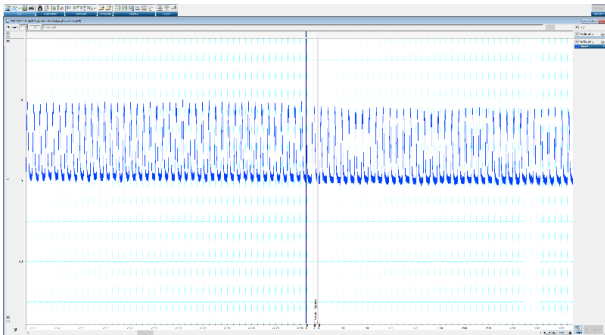


### Última Adición

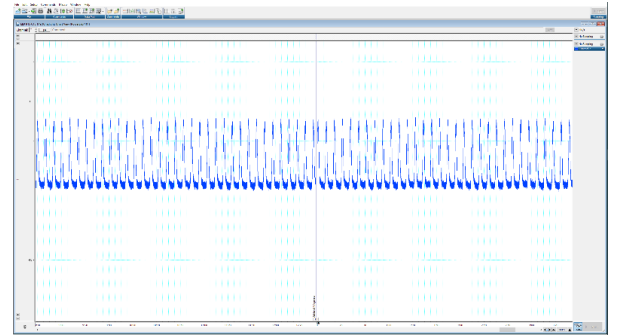


## Corazón 8

### Primera Adición



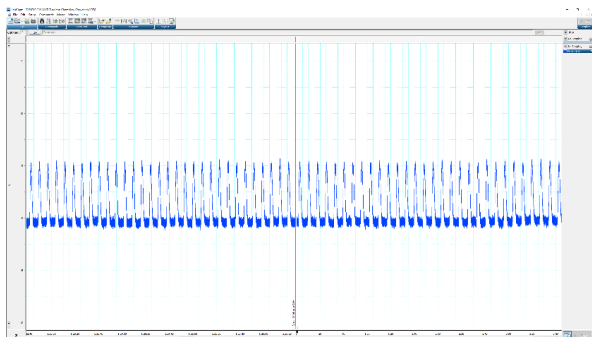
### Última Adición



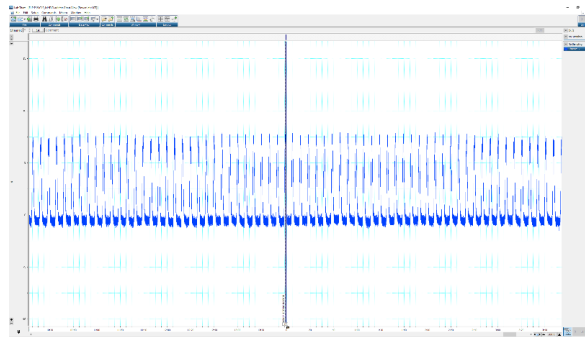
## Extracto etanólico de *E. menziesii*

Corazón 1

Primera Adición

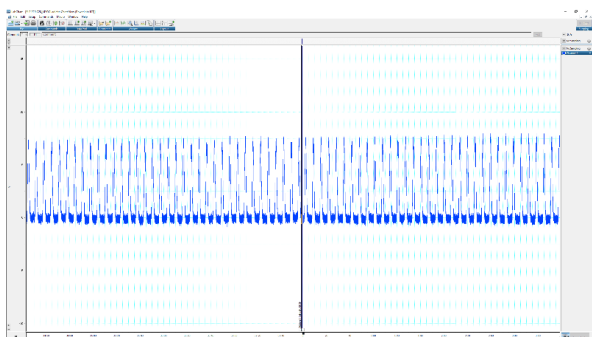


Última Adición

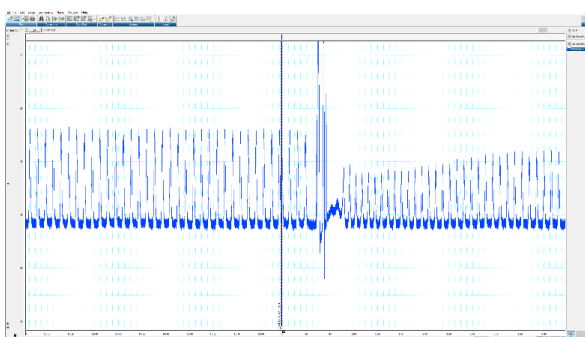


Corazón 2

Primera Adición

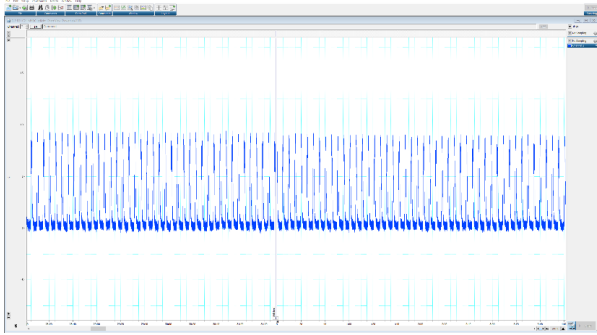


Última Adición

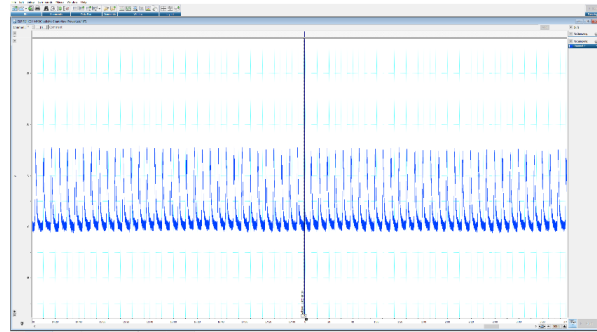


### Corazón 3

Primera Adición

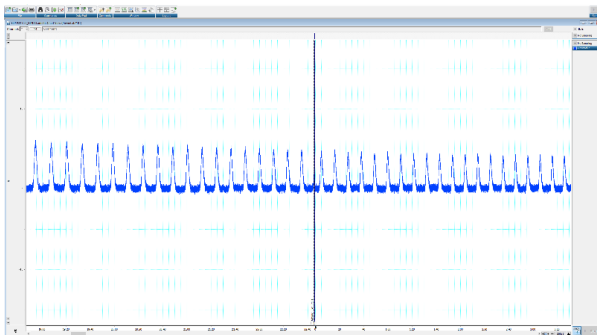


Última Adición

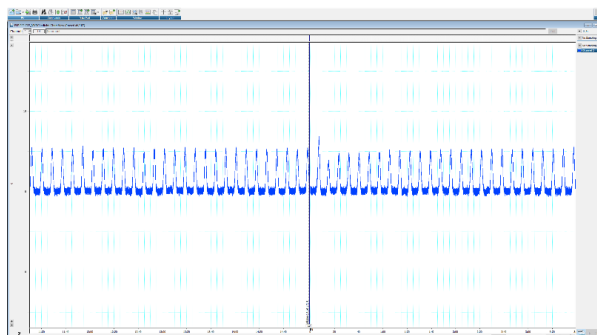


### Corazón 4

Primera Adición

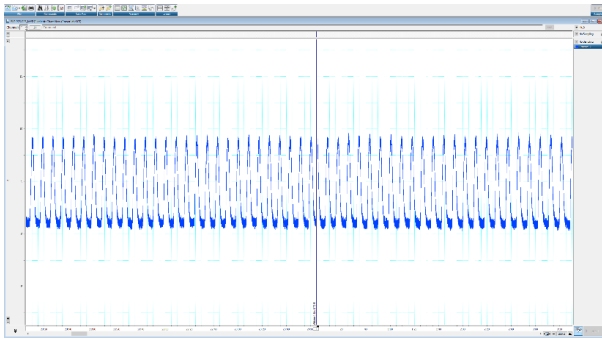


Última Adición

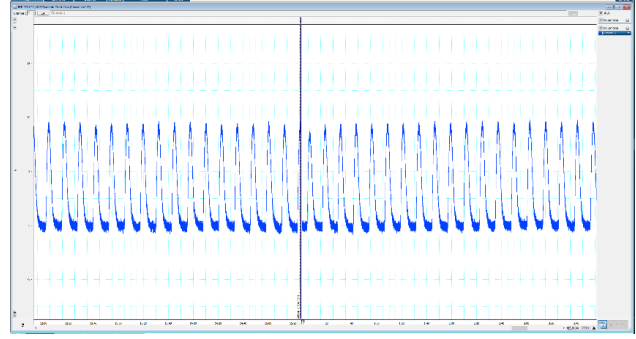


## Corazón 5

Primera Adición

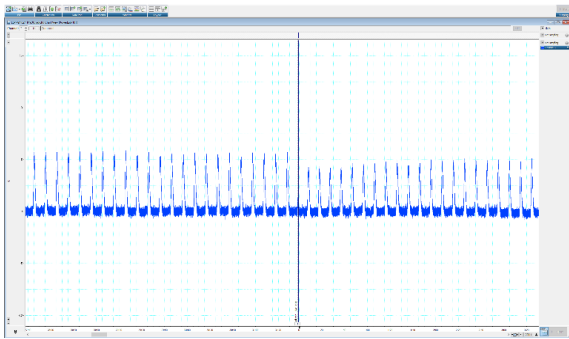


Última Adición

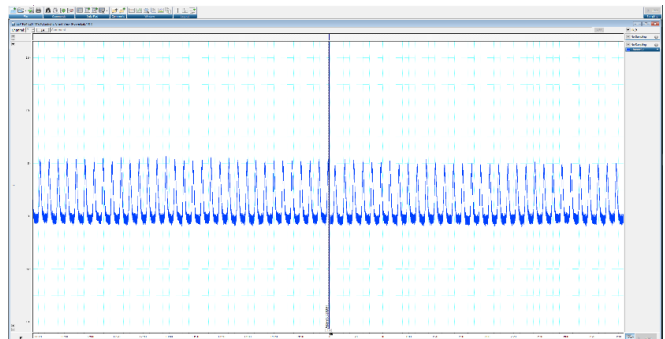


## Corazón 6

Primera Adición

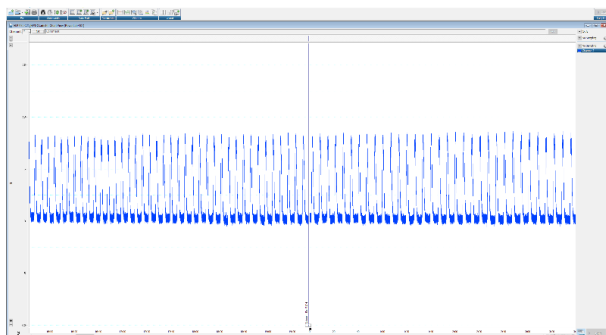


Última Adición

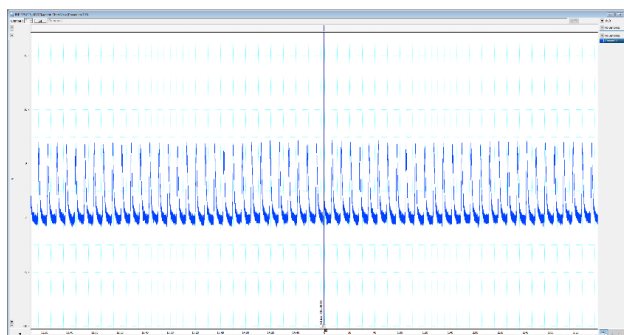


## Corazón 7

### Primera Adición

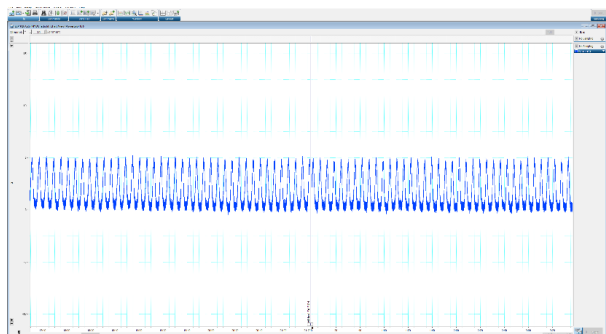


### Última Adición

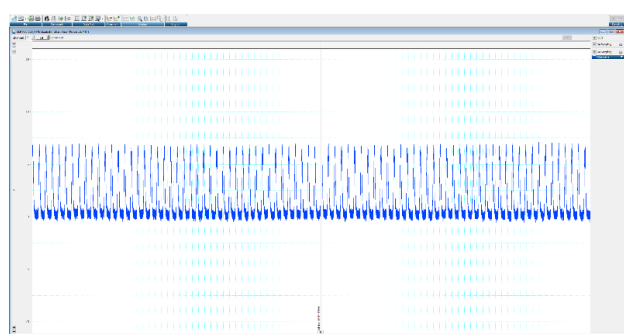


## Corazón 8

### Primera Adición



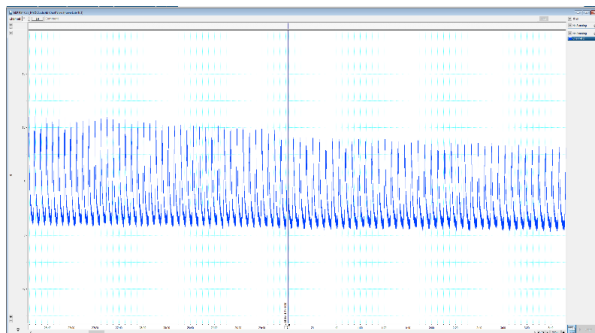
### Última Adición



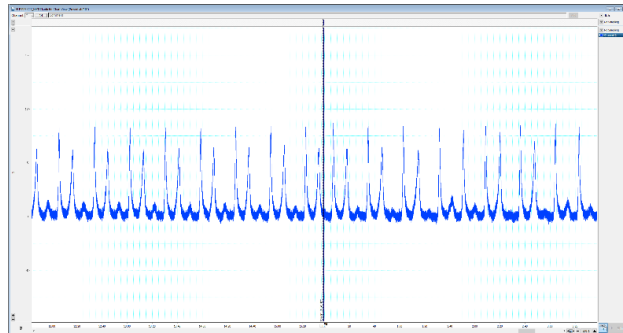
## Extracto acuoso de *E. menziesii*

Corazón 1

Primera Adición

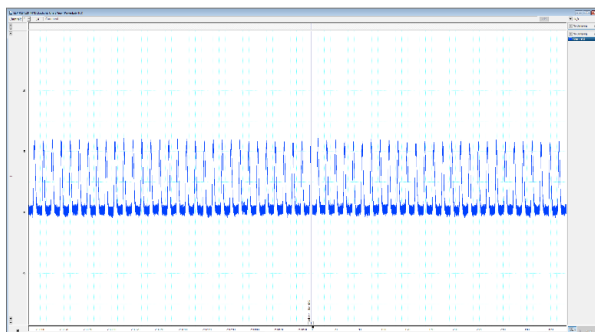


Última Adición

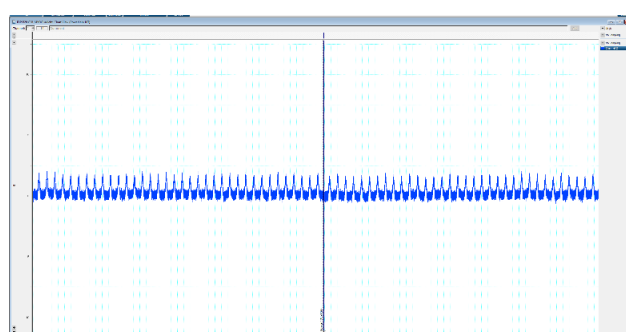


Corazón 2

Primera Adición

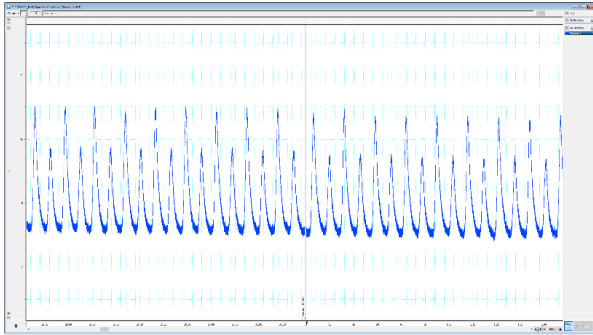


Última Adición

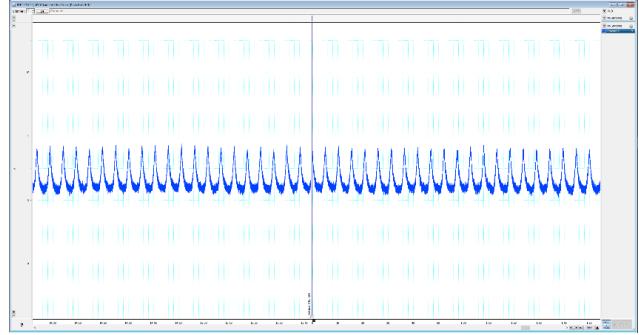


### Corazón 3

Primera Adición

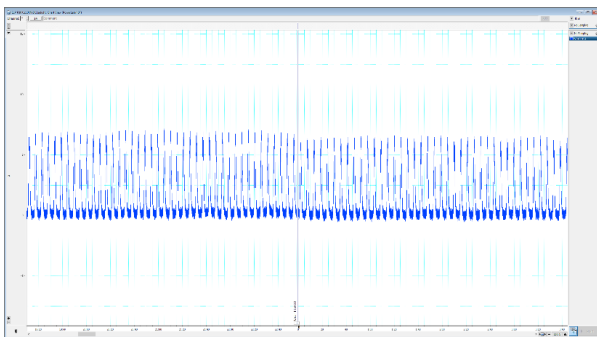


Última Adición

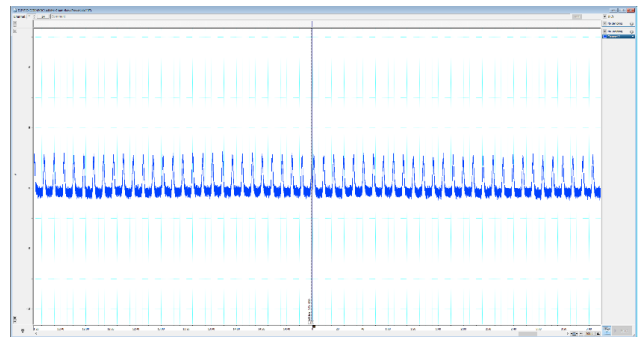


### Corazón 4

Primera Adición

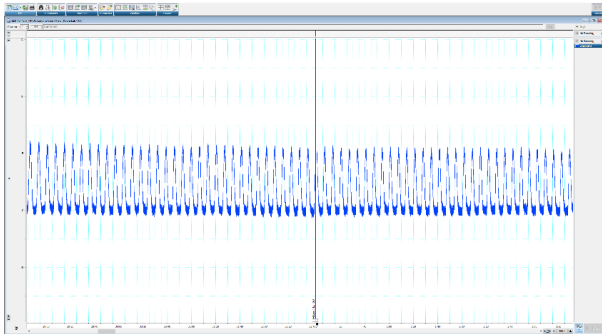


Última Adición

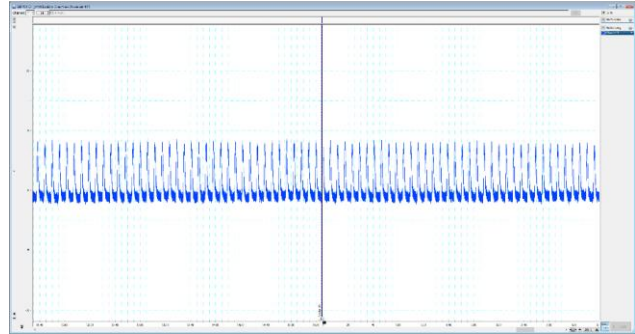


## Corazón 5

Primera Adición

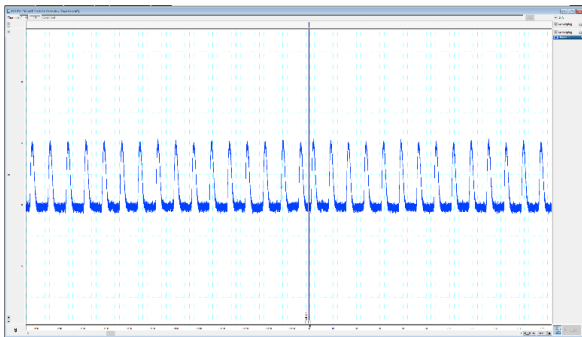


Última Adición

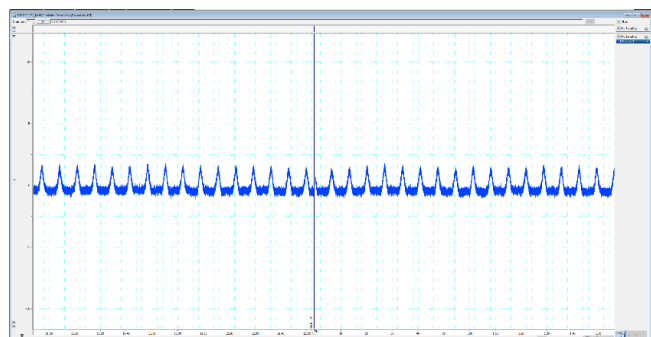


## Corazón 6

Primera Adición

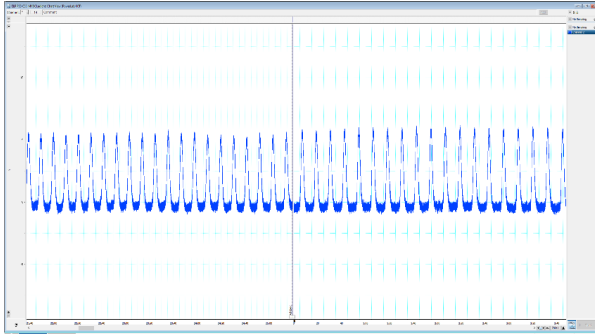


Última Adición

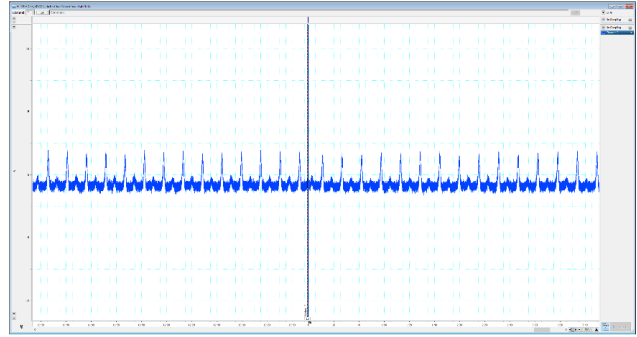


## Corazón 7

Primera Adición

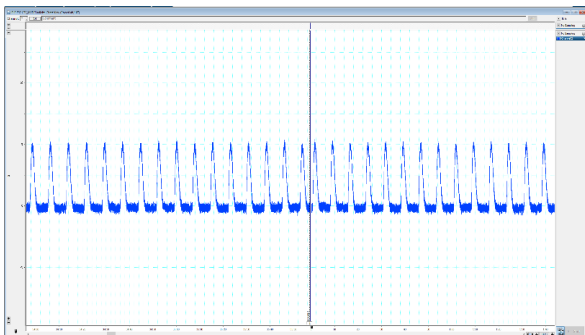


Última Adición

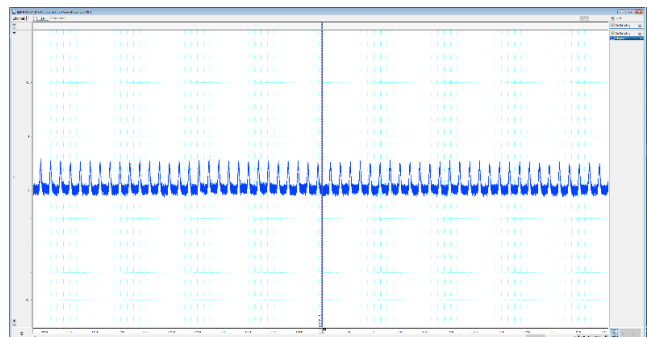


## Corazón 8

Primera Adición

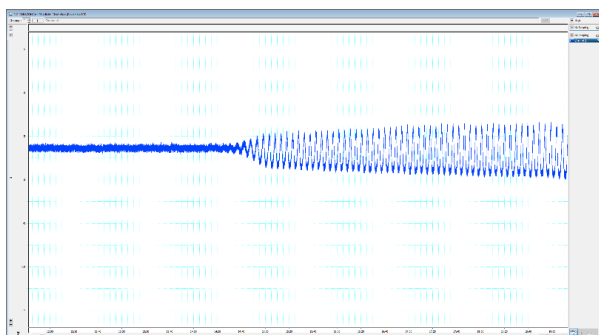


Última Adición

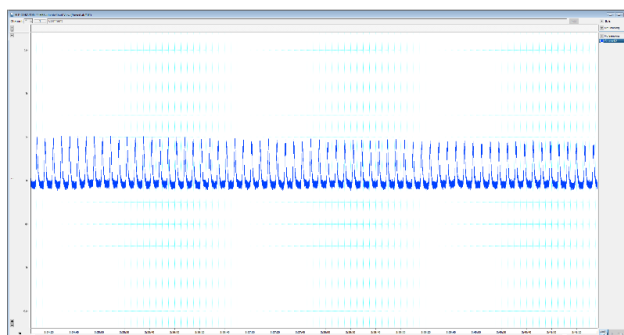


## Corazón evaluado en 24 horas.

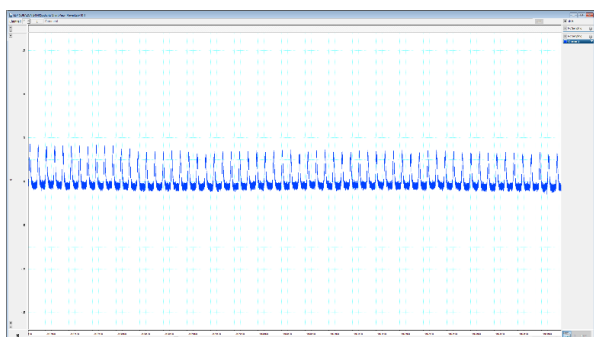
15 minutos



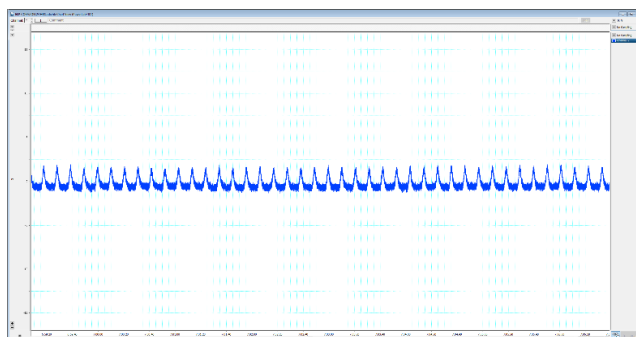
3 horas



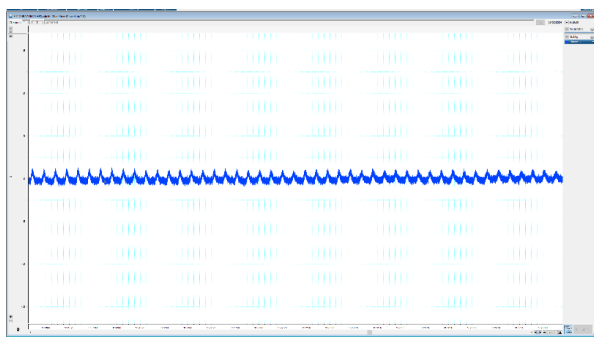
4 horas



7 horas



9 horas



13 horas

