

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI–



Universidad de San Carlos de Guatemala
Dirección General de Investigación -DIGI-



Programa Universitario de Investigación en Desarrollo Industrial

Informe final

Validación *in vivo* del uso etnofarmacológico de especies vegetales utilizadas tradicionalmente en Guatemala para problemas renales

Equipo de investigación

Dr. Rodrigo Castañeda, Ph.D, Coordinador del proyecto

Br. Agustín Aceituno, Auxiliar de Investigación II

Guatemala, 28 de enero 2022

Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas

Laboratorio de investigación de farmacología experimental y bioterio, Departamento de farmacología y fisiología, Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Dr. Hugo Pérez Noriega
Director General de Investigación

Ing. Agr. MARN Julio Rufino Salazar
Coordinador General de Programas

Ing. Liuba Cabrera
Coordinadora Programa Universitario de Investigación en Desarrollo Industrial

Dr. Rodrigo Castañeda, Ph.D

Br. Agustín Aceituno Castro

Otros colaboradores:

Dra. Sully Cruz

Dr. Cristian Conzalez

Dra. Jazzel Zea

Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, 2021. El contenido de este informe de investigación es responsabilidad exclusiva de sus autores.

Esta investigación fue cofinanciada por la Dirección General de Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala a través del proyecto Código DES3-2021, durante el año 2021 en el Programa Universitario de Investigación en Desarrollo Industrial.

Índice

1.	Resumen y palabras clave:	1
2.	Introducción:	3
3.	Planteamiento del problema	5
4.	Delimitación en tiempo y espacio	6
5.	Marco teórico:	7
6.	Estado del arte:	9
7.	Objetivos	10
8.	Hipótesis:	11
9.	Materiales y métodos	12
10	Resultados	15
11	Discusión de resultados	26
12	Conclusiones	29
13	Referencias	30
14.	Aspectos éticos y legales	40
15.	Estrategia de difusión, divulgación y protección intelectual	41
16.	Aporte de la propuesta de investigación a los ODS:	42
17.	Orden de pago final	43
18.	Declaración del coordinador(a) del proyecto de investigación	44
19.	Aval del director(a) del instituto, centro o departamento de investigación o Coordinador de investigación del centro regional universitario	45
20.	Visado de la Dirección General de Investigación	46

1. Resumen y palabras clave:

Mesoamérica es una región que se ha destacado por su patrimonio cultural y por ser una de las regiones con mayor biodiversidad del mundo, siendo uno de los centros más eminentes de domesticación de plantas. Existen varias especies utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de condiciones asociadas al riñón, con una importante relación con el sistema de purificación de sangre, de excreción de sustancias y de protección renal. Sin embargo, hasta la fecha, ningún estudio etnofarmacológico se ha enfocado en elucidar directamente la actividad nefroprotectora de las especies tradicionalmente reportadas en Guatemala para afecciones renales. Es por ello, que el objetivo de este estudio fue evaluar la actividad de extractos de plantas nativas con componente etnobotánico de riñón en modelos de daño renal agudo y crónico. Se evaluaron 3 extractos vegetales etanólicos secos de las hojas de *Tagetes lucida*, hojas de *Piper jacquemontianum*, y hojas de *Phlebodium pseudoaureum* administrados vía oral, con evaluaciones de creatinina y urea en plasma en un modelo inducido por gentamicina (100 mg/kg) vía intraperitoneal en ratas wistar macho. Posteriormente, los extractos con actividad fueron seleccionados a dos concentraciones en un modelo de nefropatía diabética inducido por estreptozotocina en ratones CD-1 con evaluaciones de parámetros metabólicos. Se utilizaron como control positivo a N-acetilcisteína y a glibenclamida para los modelos de nefrotoxicidad inducida por gentamicina y nefropatía diabética, respectivamente. La evaluación inicial demostró que la administración oral de *T. lucida* 100 mg/kg, pero no a 50 mg/kg, resultó en valores promedio de creatinina y urea en sangre significativamente menores comparado con el grupo control administrado con gentamicina, comparables con el control positivo. Los extractos de *P. jacquemontianum* 200 mg/kg y de *P. pseudoaureum* 100 mg/kg no mostraron una actividad considerable en distintos factores urinarios y sanguíneos de función renal por lo que no fueron posteriormente evaluados. De forma similar, *T. lucida* demostró un efecto protector en nefropatía diabética a dosis de 100 mg/kg, pero no a 50 mg/kg, al producir una disminución significativa ($P<0.05$) en los valores de creatinina sérica, glucosa y urea en orina, de forma similar al control positivo glibenclamida utilizado como control de regulación de glucosa en sangre. Estos datos sugieren que los extractos de *T. lucida* tienen una protección renal en modelos de daño renal agudo y crónico, siendo el primer reporte de confirmación de su uso tradicional en función renal.

Palabras clave: Etnofarmacología, Aminoglicósidos; hiperglicemia; in vivo

Abstract and keywords:

Mesoamerica is a region that characterized for its cultural heritage and for being one of the most biodiverse regions in the world, being one of the most eminent centers of plant domestication. There are several species traditionally used for the treatment of conditions associated with the kidney, with an important relationship with the blood purification system, substance excretion and renal protection. However, to date, no ethnopharmacological study has focused on directly elucidating the nephroprotective activity of the species traditionally reported in Guatemala for kidney disorders. For this reason, the aim of this study was to evaluate the activity of native plant extracts with an ethnobotanical use for the kidney in models of acute and chronic kidney damage. Three dry ethanolic plant extracts of the leaves of *Tagetes lucida*, leaves of *Piper jacquemontianum*, and leaves of *Phlebodium pseudoaureum* administered orally were evaluated, assessing creatinine and urea in plasma in a nephrotoxicity model induced by gentamicin (100 mg/kg) in male Wistar rats. Subsequently, extracts that demonstrated activity were selected at two concentrations in a model of diabetic nephropathy induced by streptozotocin in CD-1 mice with evaluations of metabolic parameters. N-acetylcysteine and glibenclamide were used as positive controls for gentamicin-induced nephrotoxicity and diabetic nephropathy models, respectively. Initial evaluation demonstrated that oral administration of *T. lucida* at 100 mg/kg, but not at 50 mg/kg, resulted in significantly lower mean blood urea and creatinine values compared to the gentamicin-administered control group, comparable to the positive control N-acetylcysteine. The extracts of *P. jacquemontianum* 200 mg/kg and *P. pseudoaureum* 100 mg/kg did not show considerable activity in different urinary and blood factors of renal function, so they were not further evaluated. Similarly, *T. lucida* demonstrated a protective effect in diabetic nephropathy at doses of 100 mg/kg, but not at 50 mg/kg, by producing a significant ($P < 0.05$) decrease in serum creatinine, urinary glucose, and urinary urea, similar to the positive control glibenclamide. These data suggest that the extracts of *T. lucida* have renal protection in models of acute and chronic kidney damage, being the first confirmation report of its traditional use in renal function.

Keywords: Ethnopharmacology, Aminoglycosides; hyperglycemia; in vivo

2. Introducción:

Aproximadamente 1.2 millones de personas fallecen al año por enfermedad renal crónica, con un aumento global del 32 % desde 2005, y alrededor de 1.7 millones por daño de tipo agudo (Luyckx et al., 2018). Esto se relaciona con una tremenda carga económica para los sistemas de salud, sobre todo en países en vías de desarrollo (Nugent et al., 2011). Existen múltiples factores nocivos para el riñón que tienen un impacto considerable en salud pública, como hipertensión, diabetes, envejecimiento, exposición a fármacos nefrotóxicos, factores ambientales contaminantes como metales pesados, deshidratación crónica, entre otros. Esto ha impactado la investigación preclínica a partir del desarrollo de modelos animales que permitan comprender la fisiopatología en el riñón, además de utilizarlos para proponer distintos agentes farmacológicos que puedan proteger o regular funciones renales (Castañeda et al., 2020). Entre los factores etiológicos en modelos celulares y en modelos animales destacan el daño agudo producido por fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos (Abdel-Azeem et al., 2017; El-Kashef et al., 2015; Mahmoud, 2017). Existen otros factores con mayor impacto en clínica que tiene un factor crónico, como nefropatía diabética (Deshpande et al., 2008), que tienen el inconveniente en modelos animales a ser costosos y prolongados, por lo que puede resultar útil asociarlos a un modelo de tamizaje farmacológico de nefroprotección como el modelo agudo de daño renal inducido por un nefrotóxico para el desarrollo de nuevas opciones farmacológicas.

Mesoamérica es una región que se ha destacado por su patrimonio cultural y por ser una de las regiones con mayor biodiversidad del mundo, siendo uno de los centros más eminentes de domesticación de plantas (Pickersgill, 2016) y ha sido nombrada centro de biodiversidad Vavilov (Hummer & Hancock, 2015). Existen varias especies utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de condiciones con un importante relación con el sistema de purificación de sangre y de excreción de sustancias asociado al riñón (Andrade-Cetto et al., 2019; Andrews et al., 2018; Ankli et al., 1999; Ayala, 1999; Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987; Cleaves, 2001; Giovannini et al., 2016; Girón et al., 1991; Hitziger et al., 2016; Kufer et al., 2010; Pardo, 2011; Sandoval, 1999; Tun, 2017; Vargas, 2019). Hasta la fecha, ningún estudio etnofarmacológico enfocado a poblaciones guatemaltecas se ha enfocado en elucidar directamente la actividad

nefroprotectora de las especies tradicionalmente reportadas en funciones renales. Tomando en cuenta que en los últimos años se ha incrementado considerablemente el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos asociados a muerte celular renal, donde se conocen algunos productos naturales que podrían ser propuestos por su afinidad en bloquear mecanismos en común de enfermedad renal, no existen reportes donde exploren la protección de células renales a partir de especies vegetales usadas tradicionalmente para proteger al riñón en la población guatemalteca.

Es por ello que en el siguiente estudio se seleccionaron antioxidantes con reportes de ser utilizados en medicina tradicional guatemalteca para evaluar protección renal en modelos animales de daño renal agudo y crónico. El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad protectora en parámetros renales en nefrotoxicidad inducida por gentamicina y nefropatía diabética. Para ello el daño renal fue inducido en ratas macho de 7 semanas con administración de gentamicina intraperitoneal (100 mg/kg) durante 8 días después de la inducción, y diabetes inducida por estreptozotocina (110 mg/kg IP) durante 8 semanas después de la inducción, con evaluaciones de creatinina y urea en plasma.

3. Planteamiento del problema

Aproximadamente 1.2 millones de personas fallecen al año por enfermedad renal crónica, con un aumento global del 32 % desde 2005, y alrededor de 1.7 millones por daño de tipo agudo (Luyckx et al., 2018). Esto produce una carga económica significativa para los sistemas de salud en países en vías de desarrollo (Nugent et al., 2011), estimándose que significa aproximadamente entre el 2-3 % de los presupuestos anuales de atención de salud en una enfermedad que beneficia a menos del 0.03% de la población total, lo que produce una gran desproporción en recursos invertidos. El desarrollo de enfermedad renal se relaciona principalmente con la población adulta hipertensa y diabética, las cuales se ha estimado que alrededor de 422 millones de personas en el mundo tienen diabetes, proyectando que aumentará en las próximas décadas (Williams et al., 2020), y que el número de adultos con hipertensión en 2015 también ha aumentado casi duplicándose en 40 años (Thiwanka Wijeratne et al., 2018), ambas con predominancia en países en vía de desarrollo. A nivel mundial, la nefropatía diabética se localiza como la complicación más frecuente con 27.8 % de incidencia (Deshpande et al., 2008), siendo una complicación en diabetes relevante a nivel nacional (Bream et al., 2018). Adicionalmente, en los últimos años se ha reportado de forma regional un aumento en incidencia de daño renal correlacionado con aumentos en temperatura y exposición a calor bajo un probable mecanismo de deshidratación crónica, que afecta principalmente a regiones agrícolas de la costa sur (Laux et al., 2016). Debido a esto, la búsqueda de agentes nefroprotectores es un campo de investigación con mucha importancia en el ámbito de medicina preventiva e integrativa. Intentos de integrar sistemas de medicina tradicional con la biomedicina, han tenido éxito en países del sudeste asiático, donde no solo el sistema de salud está altamente desarrollado, sino que también lo complementan su alta riqueza tradicional (Bodeker, 2019; Jacobson, 2010). Otros países con riqueza cultural y natural, pero con baja riqueza en desarrollo económico no han podido integrar estos ejemplos, como la medicina maya en Guatemala, la cual sigue siendo poco conocida o reprimidas culturalmente, descuidadas, mal institucionalizadas e incluso poco contrastadas en escala de laboratorio farmacológico. Por lo que el planteamiento que queremos en esta propuesta es abordar el potencial de especies vegetales que han sido tradicionalmente

utilizadas para proteger al riñón en Guatemala, a partir de distintas causas de daño renal utilizando distintos modelos celulares y animales de daño renal.

4. Delimitación en tiempo y espacio

4.1 Delimitación en tiempo:

Este estudio fue dividido por trimestres:

Primer trimestre: Se hará la adquisición de materiales, reproducción de animales (los animales necesitan aproximadamente 2 meses para ingresar a experimentos), el acondicionamiento de los equipos a utilizar y la solicitud de autorización al comité de ética institucional. En este trimestre también se realizará la colección bibliográfica de especies vegetales reportadas tradicionalmente para uso tradicional con actividad renal.

Segundo trimestre: Se realizará la evaluación de los extractos vegetales en modelos de daño renal rápido a partir del modelo propuesto para realizar tamizaje farmacológico, inducido por gentamicina durante 8 días.

Tercer y cuarto trimestre: En este trimestre se harán las evaluaciones farmacológicas de los extractos vegetales en los modelos prolongados y las comparaciones con el modelo de daño por gentamicina como modelo de tamizaje farmacológico.

4.2 Delimitación espacial:

Los experimentos se realizaron en la universidad de San Carlos de Guatemala en tres áreas, bioterio y Lipronat de la facultad de Farmacia.

5. Marco teórico:

Existen diferentes factores externos e internos que pueden llegar a ser nocivos para las células renales, lo que altera significativamente la histología del riñón y la función renal (Calvin et al., 2010; El-Kashef et al., 2015). Entre estos factores se encuentran aumento en la presión arterial, hiperglucemia, envejecimiento, exposición a fármacos nefrotóxicos, factores ambientales contaminantes como metales pesados, deshidratación crónica, entre otros. Sorprendentemente, algunos de las rutas biológicas que desencadenan la muerte celular renal, poseen algunas similitudes en relación a sus marcadores moleculares importantes (Castañeda et al., 2020). Estas similitudes han podido establecerse en modelos celulares y animales del tipo agudo y crónico, siendo algunos marcadores en común encontrados en la alteración en la capacidad antioxidante celular, activación de la vía proinflamatoria, disfunción mitocondrial y rutas apoptóticas.

Un gran número de estudios animales han demostrado que gentamicina (GM) vía intraperitoneal en dosis entre 40 a 200 mg/kg por 4-10 días permiten tener datos consistentes de daño renal agudo (Abdel-Azeem et al., 2017; Arjinajarn et al., 2016; Bae et al., 2014; El-Kashef et al., 2015; Guo et al., 2013; Liu et al., 2014; Mahmoud, 2017; Pedraza-Chaverrí et al., 2004). Uno de los mediadores que explican la muerte celular en distintas estructuras de la nefrona producida por aminoglucósidos es la activación de rutas apoptóticas a partir del aumento en estrés oxidativo mitocondrial que impacta la función renal (Castañeda et al., 2020). En relación con excreción de sustancias a nivel renal, el glomérulo es la primera estructura en entrar en contacto con aminoglucósidos, existiendo varios mecanismos que explican los cambios producidos reducción de filtración glomerular (Martínez-Salgado et al., 2007). Disfunción en esta membrana de filtración conlleva a aumento de proteína plasmática, principalmente al existir necrosis tubular (De Barros-Silva et al., 1992). En las fases tempranas del daño producido por aminoglucósidos, no se produce obstrucción tubular que produzca muerte celular, pero pueden detectarse incremento en los niveles de urea y creatinina en sangre. Los aminoglucósidos también causan daño tubular, principalmente en el segmento

proximal, lo que impacta funciones relacionadas a la filtración de agua y solutos. El proceso patológico también se caracteriza por un aumento en la resistencia vascular que produce a su vez una disminución en el flujo sanguíneo renal (Morales et al., 2002).

Entre los modelos animales más utilizados en nefropatía diabética están aquellos donde la diabetes se induce químicamente a partir de la administración de estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal, la cual impacta la sobrevivencia de las células β en los islotes pancreáticos, encargadas de liberar insulina y mediante a ésta, disminuir los niveles de glucosa en sangre al promover el almacenamiento en los tejidos (Szkudelski, 2001). Esta elevación en los niveles de glucosa termina impactando el riñón, descompensando el sistema antioxidante celular, promoviendo la activación de cascadas que promueven el daño en la célula renal de forma que progresa la elevación de la glucosa en sangre (Tesch & Allen, 2007). Los cambios morfológicos en los riñones de roedores producidos por elevación de los niveles de glucosa en sangre han demostrado al ratón CD-1 como un mejor modelo comparable con patologías asociadas con la nefropatía diabética humana avanzada. Existen numerosos modelos en roedores que abordan nefropatía diabética, muchos de los cuales se han basado en los lineamientos brindados por subcomité de nefropatía del Consorcio de Modelos Animales de Complicaciones Diabéticas, donde se sugiere que para ser considerado como relacionado a la patología humana que presente albuminuria progresiva, disminución en la función renal y lesiones glomerulares y tubulointersticiales.

En los últimos años, se han explorado gran diversidad de productos naturales como nefroprotectores (Rodriguez Salgueiro & Gonzalez Nunez, 2016). Sin embargo, a pesar que existe un gran número de especies medicinales nativas utilizadas como medicina tradicional por varias comunidades guatemaltecas con un componente renal o relacionados con un proceso metabólico que puede involucrar al riñón en su prescripción (Andrade-Cetto et al., 2019; Andrews et al., 2018; Ankli et al., 1999; Ayala, 1999; Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987; Cleaves, 2001; Giovannini et al., 2016; Girón et al., 1991; Hitziger et al., 2016; Kufer et al., 2010; Pardo, 2011; Sandoval, 1999; Tun, 2017; Vargas, 2019), pocas han explorado su utilidad en modelos experimentales.

6. Estado del arte:

Mesoamérica es una región que se ha destacado por su patrimonio cultural y por ser una de las regiones con mayor biodiversidad del mundo, siendo uno de los centros más eminentes de domesticación de plantas (Pickersgill, 2016) y ha sido nombrada centro de biodiversidad Vavilov (Hummer & Hancock, 2015). En la etnobotánica médica maya y culturalmente en población guatemalteca, existen varias hierbas utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de condiciones con un importante relación con el sistema de purificación de sangre y de excreción de sustancias asociado al riñón (Andrade-Cetto et al., 2019; Andrews et al., 2018; Ankli et al., 1999; Ayala, 1999; Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987; Cleaves, 2001; Giovannini et al., 2016; Girón et al., 1991; Hitziger et al., 2016; Kufer et al., 2010; Pardo, 2011; Sandoval, 1999; Tun, 2017; Vargas, 2019). Hasta la fecha, ningún estudio etnofarmacológico enfocado a poblaciones guatemaltecas se ha enfocado en elucidar directamente la actividad nefroprotectora de las especies tradicionalmente reportadas en funciones renales. Tomando en cuenta que en los últimos años se ha incrementado considerablemente el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos asociados a muerte celular renal, donde se conocen algunos productos naturales que podrían ser propuestos por su afinidad en bloquear mecanismos en común de enfermedad renal, no existen reportes donde exploren la protección de células renales a partir de especies vegetales usadas tradicionalmente para proteger al riñón en la población guatemalteca. Modelos de daño renal agudo inducido por gentamicina han sido consistentes utilizando cultivo celular y diferentes modelos animales, donde han mostrado una considerable correlación con el daño por nefropatía diabética (Castañeda et al., 2020; Rodríguez Salgueiro & González Núñez, 2016). Es por ello que, aun en una muestra pequeña de extractos vegetales, este estudio explora como un modelo agudo (gentamicina) puede ser utilizado para la búsqueda de candidatos en un modelo crónico (nefropatía diabética). Esto no excluye que el enfoque agudo pueda tener una relevancia clínica en disminución de efectos adversos producidos por fármacos, sin embargo el enfoque del estudio es utilizarlo como una

herramienta para la búsqueda de candidatos farmacológicos en modelos crónicos. Esto integra conceptos de etnofarmacología experimental con aplicación en descubrimiento de nuevas drogas, beneficiosos para la salud en una patología relevante para el país.

7. Objetivos

Objetivo general

Evaluar las propiedades nefroprotectoras de 3 extractos vegetales mediante modelos in vivo de daño renal agudo para explorar su potencial en daño renal crónico.

Objetivos específicos

Establecer el listado de especies vegetales con evidencia etnofarmacológica en enfermedades renales y seleccionar a los candidatos a evaluar en base a criterios de relevancia y evidencia.

Determinar el efecto protector de los extractos evaluados in vivo mediante evaluación metabólica de daño renal.

8. Hipótesis:

Los productos naturales a evaluar en el modelo de nefrotoxicidad inducida por gentamicina tienen una actividad nefroprotectora significativa igual o mayor al control.

Los productos naturales a evaluar en el modelo de nefropatía diabética tienen una actividad nefroprotectora significativa igual o mayor al grupo control.

Los productos naturales con actividad en el modelo agudo de nefrotoxicidad inducida por gentamicina presentan una actividad nefroprotectora en los modelos crónicos de nefropatía diabética.

9. Materiales y métodos

9.1. Enfoque y tipo de investigación.

9.1.1. Investigación cuantitativa: El presente estudio intenta integrar de manera sistemática los métodos cuantitativos a partir de evaluaciones cuantitativas de daño y recuperación (actividad), por ejemplo valores en sangre y orina, como creatinina, urea, proteína glucosa, etc.

9.1.2. Tipo de la investigación: Exploratoria y aplicada. La idea es dividir el enfoque nefroprotector en diversos pequeños estudios que exploren distintos factores etiológicos de daño renal a nivel agudo para lograr aproximar a un modelo que asemeje a lo que sucede crónicamente en nefropatía diabética. Se pretenden hacer aproximaciones a comparaciones entre modelos, tanto a nivel fisiopatológico como farmacológico.

9.2. Método.

9.2.1. Extractos vegetales: Los extractos etanólicos fueron obtenidos del laboratorio de investigación de productos naturales, los cuales cuentan con número de voucher en herbario: *Phlebodium pseudoaureum* BIGU-64555, *Piper jacquemontianum* Farmaya-1069, *Tagetes lucida* BIGU-1127. Los extractos fueron realizados por percolación etanólica y posterior concentración en rotaevaporador. Todos los extractos vegetales fueron obtenidos de hoja.

9.2.2. Drogas de referencia o inducción: Para los modelos de nefrotoxicidad se utilizó solución de gentamicina 100 mg/mL (Gentex, Queretaro, México). Para los modelos de diabetes se utilizó estreptozotocina (MP biochemicals, LLC, Illkirch, Francia) preparada inmediatamente en buffer de citratos. Los extractos secos fueron diluidos en dimetilsulfoxido (Merck, Darmstadt, Alemania). Ketamina (100 mg/mL Dutchfarm.

Mederhost den Berg, Holanda) y xilazina (20 mg/mL Dutchfarm. Mederhost den Berg, Holanda) fueron utilizados para inducir anestesia. Glibenclamida (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) fue utilizada como control positivo en diabetes y N-acetilcisteína (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) como control positivo en nefrotoxicidad.

9.2.3. Evaluación *in vivo*: Todos los protocolos y procedimientos *in vivo* se realizaron de acorde a las guías del National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) y fueron aprobados por el comité de ética institucional de la facultad de ciencias químicas y farmacia, USAC. En el inicio de cada experimento se utilizaron animales de la misma fecha de nacimiento con una variación máxima de ± 3 días y se balancearon los grupos en función del peso y otros parámetros propios del modelo. Las ratas Wistar macho de 7 semanas de edad de generación 1 y los ratones de 7 semanas de edad CD-1 generación 4, fueron obtenidas y almacenadas del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia (obtenidas de Charles River Laboratories, Massachusetts, USA). Nefrotoxicidad en ratas se realizó tras la administración de una solución de gentamicina intraperitoneal (i.p.) durante 8 días. Posteriormente en las drogas vegetales activas se evaluó daño renal producido por diabetes inducida por estreptozotocina tras 8 semanas de daño diabético en ratones CD-1. La administración oral y registro de pesos se realizó a diario.

9.2.4. Marcadores renales y metabólicos: La colección de orina se realizó en cajas metabólicas y los volúmenes de orina colectada de cada animal fueron medidos volumétricamente. La colección de sangre fue obtenida vía punción cardiaca y centrifugada en frío a 5000 rpm por 10 minutos. El plasma y la orina obtenidas fueron analizadas usando un método colorimétrico (Espectrofotómetro microlab 300) siguiendo los protocolos de los kits de prueba (DiaSys, Holzheim, Alemania). Se midieron Creatinina en plasma y orina, concentración de proteína en plasma y orina, urea en plasma y orina, glucosa excretada en orina. Para las evaluaciones de creatinina y urea en orina se realizaron diluciones 1:50. Las evaluaciones de glucosa en sangre se realizaron en punción de cola con medidor one-touch

9.3. *Recolección de información*

Entre los mismos grupos de un cluster de experimentación se realizaron evaluaciones iniciales de factores metabólicos y de peso para la división de sujetos por grupo. Todos los animales que se encontraron en valores anormales ya sea en glucosa, peso o excreción de orina, fueron excluidos del estudio. Los extractos fueron realizados en el laboratorio de productos naturales (LIPRONAT) de la Universidad de San Carlos. Todas las evaluaciones biológicas fueron realizadas en el bioterio de la facultad de Farmacia de la Universidad de San Carlos.

9.4. *Técnicas e instrumentos.*

Estos han sido detallados en los métodos. Resumen: Colección de sangre por punción cardiaca; colección de orina por cajas metabólicas, administración oral por sonda intragástrica, Percoladores y Rotaevaporadores para realización y concentración de extracto secos; Microlab 300 y kits de creatinina, urea, glucosa y proteína para medición de función renal.

9.5. *Procesamiento y análisis de la información.*

Para el análisis estadístico los datos se analizaron utilizando el software estadístico Prism 8 (GraphPad, San Diego, CA, EE. UU.). Todos los datos se expresaron como la media \pm error estándar de la media (S.E.M.). Las comparaciones estadísticas de las pruebas metabólicas, análisis de plasma y orina entre los días de inducción y el día 0 (antes del tratamiento) se realizaron utilizando ANOVA de medidas repetidas seguidas de la comparación múltiple posterior a la prueba de Dunnett. Las comparaciones estadísticas en la evaluación inducción de grupos control se realizará a partir de ANOVA de dos vías entre los grupos tratados con vehículo y los tratados con el daño experimental, seguido de la prueba de comparación de Bonferroni. Los valores de $P < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

10 Resultados

Se realizó una revisión de literatura de las especies vegetales utilizadas en Guatemala para problemas renales y trastornos asociados al riñón, donde se encontraron 187 especies reportadas, de las cuales 128 son nativas (Tabla 1). Entre los usos reportados se encuentran inflamación e infección en los riñones (descrito en numerosas ocasiones como mal de orín), purificación de sangre, dolor renal y enfermedad renal. Entre los usos reportados, cálculos renales y actividad diurética no fueron incluidas en la revisión debido a la falta de relación con nefroprotección. Los grupos étnicos con reportes de especies utilizadas para afecciones renales son Quiche, Q'eqchi, Garífuna, Kaqchiquel, Itzae, Ixil, Tz'utujil, Ch'orti' y Yucateco; además se incluyeron estudios donde no se identificaba la etnia pero que eran parte de población de Guatemala.

Tabla 1. Especies vegetales utilizadas tradicionalmente en Guatemala para problemas renales

Familia	Nombre científico	Uso tradicional	Grupo étnico	Origen	Ref
Acanthaceae	<i>Justicia spicigera</i> Schltl.	Inflamación renal; Infección renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
Actinidiaceae	<i>Saurauia oreophila</i> Hemsl.	Para los riñones; Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Adoxaceae	<i>Sambucus canadensis</i> L.	Para limpiar los riñones; Problemas urinarios; Purificación de la sangre; Dolor renal	K, Ix, V	N	(Ayala, 1999; Armando Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, 2016; Pérez, 2015)
Alstroemeriaceae	<i>Bomarea acutifolia</i> (Link & Otto) Herb.	Inflamación renal	K	N	(Hitziger, 2016)
Amaranthaceae	<i>Beta vulgaris</i> L.	Purificación de la sangre	K	I	(Barreno, 2012)
	<i>Chenopodium berlandieri</i> Moq.	Purificación de la sangre; diurético	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Dysphania ambrosioides</i> (L.) Mosyakin & Clemants	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Amaryllidaceae	<i>Allium cepa</i> L.	Inflamación renal; Dolor renal	K, Q	I	(Ayala, 1999; Tzoy, 2015)
	<i>Allium sativum</i> L.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
Anacardiaceae	<i>Anacardium occidentale</i> L.	Problemas renales; Infección urinaria	V	I	(Pardo, 2011)
	<i>Mangifera indica</i> L.	Dolor renal	Q'	I	(Thiel & Quinlan, 2020)
	<i>Rhus terebinthifolia</i> Schltl. & Cham.	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Annonaceae	<i>Annona cherimola</i> Mill	Problemas renales; Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Annona muricata</i> L.	Dolor renal	V	N	(Pardo, 2011)
Apiaceae	<i>Eryngium cymosum</i> F. Delaroché	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Fuss	Problemas urinarios	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
Apocynaceae	<i>Sarcostemma clausum</i> (Jacq.) Schult.	Inflamación renal; Infección urinaria	V	N	(Pardo, 2011)

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

Arecaceae	<i>Vinca major</i> L.	Purificación de la sangre; diurético	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Bactris major</i> Jacq	Inflamación renal; Infección urinaria	V	N	(Pardo, 2011)
	<i>Cocos nucifera</i> L.	Infección urinaria; Problemas renales; Inflamación renal; Dolor renal; Enfermedad renal	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, 2016; Pardo, 2011; Tun, 2017)
Asparagaceae	<i>Yucca gigantea</i> Lem.	Infección renal; Enfermedad renal; Purificación de la sangre	K, T, V	N	(Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987)
Begoniaceae	<i>Begonia heracleifolia</i> Cham. & Schltld.	Problemas urinarios	Q'	N	(Hitziger, 2016)
Betulaceae	<i>Alnus acuminata</i> subsp. <i>arguta</i> (Schltld.) Furlow	Inflamación renal; Purificación de la sangre; Problemas urinarios	K, V	N	(Ayala, 1999; Hitziger, 2016)
	<i>Alnus jorullensis</i> Kunth.	Infección urinarias; Dolor renal; Purificación de la sangre	K	N	(Ayala, 1999; Hitziger, 2016; Sandoval, 1999)
Bignoniaceae	<i>Parmentiera aculeata</i> (Kunth) Seem.	Dolor renal; Infección renal	V	N	(Pardo, 2011)
	<i>Tynanthus guatemalensis</i> Donn.Sm.	Infección renal; Para los riñones; Purificación de la sangre;	Q'	N	(Cleaves, 2001; Tax, 2005; Vargas, 2019)
	<i>Tecoma stans</i> (L.) Juss. ex Kunth	Enfermedad renal; Purificación de la sangre	K	N	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
Bixaceae	<i>Cochlospermum vitifolium</i> (Willd.) Spreng.	Enfermedad renal	V	N	(Johnson-Fulton & Watson, 2018)
Boraginaceae	<i>Borago officinalis</i> L.	Inflamación renal; Purificación de la sangre	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
	<i>Cordia inermis</i> (Mill.) I.M.Johnst.	Inflamación renal	V	N	(Pardo, 2011)
	<i>Heliotropium indicum</i> L.	Dolor renal	Q'	N	(Hitziger, 2016)
Brassicaceae	<i>Lepidium virginicum</i> L.	Problemas urinarios in Diabetes; Para los riñones	K, T	I	(Barreno, 2012; Hitziger, 2016)
	<i>Raphanus raphanistrum</i> subsp. <i>sativus</i> (L.) Domin	Purificación de la sangre; diurético; Infección renal	K	I	(Hitziger, 2016)
Burseraceae	<i>Bursera simaruba</i> (L.) Sarg	Problemas renales; Infección urinarias; Purificación de la sangre; Diurético	Ch', K, V	N	(Ardón, 2008; Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, 2016; Kufer et al., 2010; Pardo, 2011; Tun, 2017)
Cactaceae	<i>Acanthocereus tetragonus</i> (L.) Hummelinck	Inflamación renal	V	N	(Pardo, 2011)
	<i>Hylocereus undatus</i> (Haw.) Britton & Rose	Infección urinaria; Inflamación renal	T, V	N	(Barreno, 2012; Pardo, 2011)
	<i>Nopalea cochenillifera</i> (L.) Salm-Dyck	Inflamación renal	K	N	(Hitziger, 2016)
Cannabaceae	<i>Humulus lupulus</i> L.	Para los riñones	K	I	(Hitziger, 2016)
Commelinaceae	<i>Commelina diffusa</i> Burm. f.	Enfermedad renal; Infección urinaria	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Commelina erecta</i> L.	Inflamación renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
Compositae	<i>Tradescantia zebrina</i> Bosse	Enfermedad renal; Infección urinarias	V	N	(Pardo, 2011)
	<i>Achillea millefolium</i> L.	Enfermedad renal; Purificación de la sangre	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
	<i>Bidens pilosa</i> L.	Infección urinaria	K	N	(Barreno, 2012)
	<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Polák	Inflamación renal	Q'	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Cichorium intybus</i> L.	Inflamación renal; diurético; Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Cirsium subcoriaceum</i> (Less.) Sch.Bip. ex Sch.Bip.	Infección renal; Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Dahlia imperialis</i> Roehl ex Ortgies	Inflamación renal; Para los riñones; Infección urinaria; tónico; Infección urinaria	K	N	(Ayala, 1999; Hitziger, 2016; Sandoval, 1999)
	<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Purificación de la sangre; Infección renal	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Pluchea odorata</i> (L.) Cass.	Problemas urinarios	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Pseudognaphalium greenmannii</i> (S.F.Blake) Anderb	Infección urinaria	K	N	(Barreno, 2012)
<i>Pseudognaphalium liebmannii</i> (Sch.Bip. ex Klatt) Anderb.	Infección urinaria	K	N	(Barreno, 2012)	
	<i>Salmea scandens</i> (L.) DC.	Infección urinaria; purificación de la sangre	Q'	N	(Vargas, 2019)

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

	<i>Senecio salignus</i> DC.	Purificación de la sangre; diurético	K	N	(Hitziger, 2016; Hitziger et al., 2016)
	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Sonchus oleraceus</i> (L.) L.	Inflamación renal; Infección urinaria; Purificación de la sangre	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
	<i>Stevia polycephala</i> Bertol.	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Tagetes erecta</i> L.	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Tagetes lucida</i> Cav.	Problemas urinarios; Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch.Bip.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Taraxacum campyloides</i> G.E.Haglund	Enfermedad renal; Purificación de la sangre	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsl.) A.Gray	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Convolvulaceae	<i>Viguiera dentata</i> (Cav.) Spreng	Para el riñón; Infección urinaria	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam	Problemas urinarios	Q'	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Ipomoea purpurea</i> (L.) Roth	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Costaceae	<i>Costus pulverulentus</i> C.Presl	Problemas urinarios; Problemas renales	Q'	N	(Alonso-Castro et al., 2016; Cleaves, 2001; Hitziger, 2016; Tax, 2005)
	<i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw.	Infección renal; diurético; Purificación de la sangre	V, G	N	(Armando Cáceres et al., 1987; Girón et al., 1991)
Crassulaceae	<i>Bryophyllum pinnatum</i> (Lam.) Oken	Infección renal	K	I	(Barreno, 2012)
Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia</i> L.	Dolor renal	I	I	(Comerford, 1996)
Dryopteridaceae	<i>Arachniodes denticulata</i> (Sw.) Ching	Para limpiar los riñones	K	N	(Hitziger, 2016)
Equisetaceae	<i>Equisetum arvense</i> L.	Enfermedad renal; Para los riñones	K, V	N	(Ardón, 2008; Ayala, 1999; Barreno, 2012; Sandoval, 1999)
	<i>Equisetum giganteum</i> L.	Enfermedad renal; Infección urinaria	K, T, V	N	(Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Equisetum hyemale</i> var. <i>affine</i> (Engelm.) A.A. Eaton	Para los riñones; Problemas urinarios	K, Q	N	(Hitziger, 2016; Tzoy, 2015)
Euphorbiaceae	<i>Equisetum myriochaetum</i> Schldl. & Cham.	Problemas renales; Bloqueo urinario; Infección urinaria	Ch', V	N	(Giovannini et al., 2016; Kufer et al., 2010)
	<i>Acalypha alopecuroides</i> Jacq.	Infección urinaria	I	N	(Comerford, 1996)
	<i>Acalypha aristata</i> Kunth	Infección renal; Purificación de la sangre; diurético	K, V	N	(Ayala, 1999; Armando Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, 2016)
	<i>Acalypha guatemalensis</i> Pax & K.Hoffm.	Infección e inflamación renal; Purificación de la sangre; diurético	K, V	N	(Ayala, 1999; Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, 2016; Sandoval, 1999)
	<i>Cnidocolus aconitifolius</i> (Mill.) I.M.Johnst.	Para los riñones	V	N	(Amaya et al., 2020)
	<i>Euphorbia pulcherrima</i> Willd. ex Klotzsch.	Para los riñones	T	N	(Barreno, 2012)
	<i>Jatropha curcas</i> L.	Enfermedad renal; Inflamación renal	V	N	(Ardón, 2008; Pardo, 2011)
	<i>Manihot esculenta</i> Crantz	Infección urinaria	Q'	N	(Vargas, 2019)
	<i>Ricinus communis</i> L.	Enfermedad renal; Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
Fabaceae	<i>Cassia fistula</i> L.	Enfermedad renal	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Diphysa americana</i> M.	Infección e inflamación renal (Mal de orín)	K	N	(Barreno, 2012)
	<i>Eysenhardtia adenostylis</i> Baill.	Enfermedad renal; Infección renal; Dolor renal	K, Q	N	(Giovannini et al., 2016; Hitziger, 2016; Tzoy, 2015)
	<i>Glicicidia sepium</i> (Jacq.) Walp.	Enfermedad renal; Problemas renales	V	N	(Tun, 2017)
	<i>Hymenaea courbaril</i> L.	Problemas renales	Ch'	N	(Giovannini et al., 2016; Kufer et al., 2010)
	<i>Mimosa albida</i> var. <i>willdenowii</i> (Poir.) Rudd	Para los riñones	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Vicia villosa</i> Roth	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
Juglandaceae	<i>Juglans olanchana</i> Standl. & L.O.Williams	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Lamiaceae	<i>Cornutia pyramidata</i> L.	Purificación de sangre; diurético	Q'	N	(Vargas, 2019)

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

	<i>Hyptis suaveolens</i> (L.) Poit.	Inflamación renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Ocimum basilicum</i> L.	Problemas urinarios; Infección urinarias; diurético	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
Lauraceae	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Para los riñones	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Cinnamomum verum</i> J.Presl	Infección urinaria	Q'	I	(Vargas, 2019)
	<i>Persea americana</i> Mill.	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Lentibulariaceae	<i>Pinguicula moranensis</i> Kunth	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Infección urinaria	K	I	(Barreno, 2012)
Loranthaceae	<i>Struthanthus tacanensis</i> Lundell	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Lythraceae	<i>Punica granatum</i> L.	Infección renal	K	I	(Barreno, 2012)
Malvaceae	<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.	Problemas urinarios; Enfermedad renal; Infección renal	V, Q'	N	(Ardón, 2008; Armando Cáceres et al., 1987; Cleaves, 2001; Giovannini et al., 2016; Pardo, 2011)
	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Inflamación renal; Infección renal	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
	<i>Kearnemalvastrum subtriflorum</i> (Lag.) D.M.Bates	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Malva parviflora</i> L.	Inflamación renal	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Malva sylvestris</i> L.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Malva viscosa</i> var. <i>mexicanus</i> Schldtl	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Pachira aquatica</i> Aubl.	Dolor renal; Para los riñones; Infección renal; Para limpiar los riñones; Infección urinarias; Purificación de la sangre	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Pardo, 2011)
	<i>Sida acuta</i> Burm.f	Inflamación renal; Enfermedad renal	K, V	N	(Ayala, 1999; Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
	<i>Sida rhombifolia</i> L.	Problemas urinarios; Purificación de la sangre	K, G	N	(Girón et al., 1991; Hitziger, 2016)
	<i>Tilia platyphyllos</i> Scop.	Enfermedad renal; Purificación de la sangre; Problemas urinarios	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
Melastomataceae	<i>Arthrostemma ciliatum</i> Pav. ex D. Don	Dolor renal y urinario; Infección urinaria	Q', V	N	(Cleaves, 2001; Giovannini et al., 2016; Hitziger, 2016; Hitziger et al., 2016; Vargas, 2019)
	<i>Heterocentron subtripplinervium</i> (Link & Otto) A. Braun & C.D. Bouché	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Meliaceae	<i>Cedrela salvadorensis</i> Standl	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Monimiaceae	<i>Peumus boldus</i> Mol.	Para los riñones; Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
Myrtaceae	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Enfermedad renal	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
Onagraceae	<i>Ludwigia decurrens</i> Walter	Para limpiar el tracto urinario	V	N	(Ardón, 2008)
Orchidaceae	<i>Calanthe calanthoides</i> (A.Rich. & Galeotti) Hamer & Garay	Inflamación renal	K	N	(Hitziger, 2016)
Oxalidaceae	<i>Oxalis corniculata</i> L.	Purificación de la sangre; Infección urinarias	K	I	(Hitziger, 2016; Sandoval, 1999)
	<i>Oxalis divergens</i> Benth. ex Lindl.	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Papaveraceae	<i>Argemone mexicana</i> L.	Problemas renales	K	N	(Sandoval, 1999)
Passifloraceae	<i>Passiflora biflora</i> Lam.	Problemas renales; Infección urinaria	K, T	N	(Barreno, 2012)
	<i>Passiflora coriacea</i> Juss.	Infección urinarias; Tracto urinario	Q', V	N	(Giovannini et al., 2016; Girón et al., 1991; Hitziger, 2016)
	<i>Passiflora hahnii</i> (E.Fourn.) Mast.	Problemas urinarios	Q'	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Passiflora ligularis</i> Juss.	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Passiflora membranacea</i> Benth.	Inflamación renal; diurético	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Passiflora ornithoura</i> Mast. ex J.D.Smith	Para limpiar los riñones	K, T	N	(Barreno, 2012; Hitziger, 2016)
Phytolaccaceae	<i>Petiveria alliacea</i> L.	Para los riñones	Q'	N	(Hitziger, 2016)
Phytolaccaceae	<i>Phytolacca icosandra</i> L.	Infección urinaria	K	N	(Hitziger, 2016)
Piperaceae	<i>Piper auritum</i> Kunth	Enfermedad renal	V	N	(Giovannini et al., 2016)
	<i>Piper jacquemontianum</i> Kunth.	Enfermedad renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 2019)
	<i>Piper peltatum</i> L.	Problemas urinarios	Q'	N	(Hitziger, 2016; Hitziger et al., 2016)
	<i>Piper tuerckheimii</i> C. DC	Problemas urinarios	Q'	N	(Hitziger, 2016; Sandoval, 1999)
	<i>Piper uhdei</i> C.DC.	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

Plantaginaceae	<i>Plantago major</i> L.	Infección e inflamación urinaria; Purificación de la sangre	K, T, V	I	(Ayala, 1999; Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
Poaceae	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Hordeum vulgare</i> L.	Enfermedad renal; Infección renal; diurético	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
	<i>Saccharum officinarum</i> L.	Enfermedad renal; Inflamación renal	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Zea Mays</i> L.	Para los riñones; Enfermedad renal; Dolor renal; Infección renal; Infección urinaria	Ch', K, Q, V	N	(Ayala, 1999; Armando Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, 2016; Kufer et al., 2010; Sandoval, 1999; Tzoy, 2015)
Polygonaceae	<i>Rheum rhaponticum</i> L.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Rumex mexicanus</i> Meisn.	Infección urinaria	K	N	(Barreno, 2012)
Polypodiaceae	<i>Phlebodium aureum</i> (L.) J. Sm.	Inflamación renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Phlebodium pseudoaureum</i> (Cav.) Lellinger	Purificación de la sangre	V	N	(Tun, 2017)
	<i>Pleopeltis angusta</i> Humb. & Bonpl. ex Willd.	Purificación de la sangre; Infección renal	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Polypodium echinolepis</i> Fée	Para los riñones	K	N	(Hitziger, 2016)
Pontederiaceae	<i>Pontederia cordata</i> L.	Para los riñones	Q'	N	(Hitziger, 2016)
Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea</i> L.	Infección renal; Inflamación renal	T, K, Q, V	I	(Barreno, 2012; Hitziger, 2016; Tun, 2017)
Rosaceae	<i>Crataegus gracilior</i> J.B.Phipps	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lindl.	Dolor renal; Inflamación renal; Infección urinaria	K, Q'	I	(Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016; Vargas, 2019)
	<i>Fragaria vesca</i> L.	Inflamación renal	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
Rubiaceae	<i>Bouvardia leiantha</i> Benth	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Coffea arabica</i> L.	Infección urinaria	Q'	I	(Vargas, 2019)
	<i>Hamelia patens</i> Jacq.	Infección urinaria	K	N	(Barreno, 2012)
	<i>Spermacoce laevis</i> Lam.	Infección urinaria	Q', K	N	(Barreno, 2012; Vargas, 2019)
Rutaceae	<i>Amyris elemifera</i> L.	Enfermedad renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Casimiroa edulis</i> La Llave	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Citrus aurantiifolia</i> (Christm.) Swingle	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Citrus maxima</i> (Burm.) Merr.	Inflamación renal	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	Infección urinaria	T	I	(Barreno, 2012)
	<i>Ruta chalepensis</i> L.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
Scrophulariaceae	<i>Buddleja americana</i> L.	Enfermedad renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Verbascum thapsus</i> L.	Infección renal; Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
Smilacaceae	<i>Smilax aspera</i> L.	Dolor renal	V	I	(Tun, 2017)
	<i>Smilax domingensis</i> Willd	Dolor renal; Purificación de sangre	K	N	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
	<i>Smilax ornata</i> Lem.	Purificación de la sangre	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Smilax spinosa</i> Mill.	Dolor renal; Purificación de la sangre	K	N	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
Solanaceae	<i>Physalis pubescens</i> L.	Enfermedad renal; Inflamación renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Solanum mammosum</i> L.	Enfermedad renal	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Solanum melongena</i> L.	Inflamación renal	V	I	(Armando Cáceres et al., 1987)
	<i>Solanum nigrescens</i> M. Martens & Galeotti	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Solanum torvum</i> Sw.	Dolor renal; Problemas urinarios	Q', V	N	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016; Pardo, 2011)
	<i>Nicotiana tabacum</i> L.	Enfermedad renal	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)
Urticaceae	<i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.	Infección urinaria	Q'	N	(Vargas, 2019)
	<i>Urtica dioica</i> L.	Enfermedad renal; Inflamación renal	K, V	I	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
	<i>Urtica urens</i> L.	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
Verbenaceae	<i>Aloysia citriodora</i> Palau	Purificación de la sangre	K	I	(Hitziger, 2016)
	<i>Lantana camara</i> L.	Problemas urinarios	K, T	N	(Barreno, 2012; Hitziger, 2016)
	<i>Lantana horrida</i> Kunth	Problemas urinarios	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Lippia umbellata</i> Cav.	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
	<i>Phyla scaberrima</i> (Juss. Ex Pers.) Moldenke	Para los riñones	K, V	N	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

	<i>Priva mexicana</i> (L.) Pers	Infección urinaria	T	N	(Barreno, 2012)
	<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.)Vahl	Problemas renales; Infección urinaria	Q', Y	N	(Cleaves, 2001; Comerford, 1996; Hitziger, 2016)
	<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Problemas urinarios; Purificación de la sangre	K, V	N	(Armando Cáceres et al., 1987; Hitziger, 2016)
Violaceae	<i>Viola guatemalensis</i> W.Becker	Purificación de la sangre	K	N	(Hitziger, 2016)
Vitaceae	<i>Cissus alata</i> Jacq.,	Infección urinaria	Q'	N	(Cleaves, 2001)
Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> L.	Enfermedad renal; Purificación de la sangre; Infección renal	Ch, V	I	(Ardón, 2008; Pardo, 2011; Tun, 2017)
Zygophyllaceae	<i>Guaiacum sanctum</i> L.	Purificación de la sangre	V	N	(Armando Cáceres et al., 1987)

Origen botánico: I = Introducida, N = Nativa; Grupo maya étnico: Q = Quiche, Q' = Q'eqchi, G = Garífuna, K = Kaqchiquel, I = Itzae, Ix = Ixil, T= Tz'utujil, Ch = Ch'orti', Y = Yucatec, V = Varios (estudios que no distinguen entre grupos étnicos; fueron incluidos en base a localización geográfica).

Posteriormente, se procedió a evaluar 3 extractos vegetales etanólicos del listado anterior, siendo las hojas de *Tagetes lucida*, las hojas de *Piper jacquemontianum*, y las hojas de *Phlebodium pseudoaureum*. Inicialmente se realizó una evaluación del efecto protector en daño renal agudo en ratas de 8 semanas a partir de inyecciones intraperitoneales de gentamicina 100 mg/kg durante 8 días consecutivos y la administración oral de tratamientos experimentales 2h antes de la inducción nefrotóxica. Inicialmente se comparó el efecto nefroprotector del control positivo N-acetilcisteína 100 mg/kg (Figura 1), donde se demostró una reducción significativa ($P < 0.05$) en creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre, y creatinina en orina.

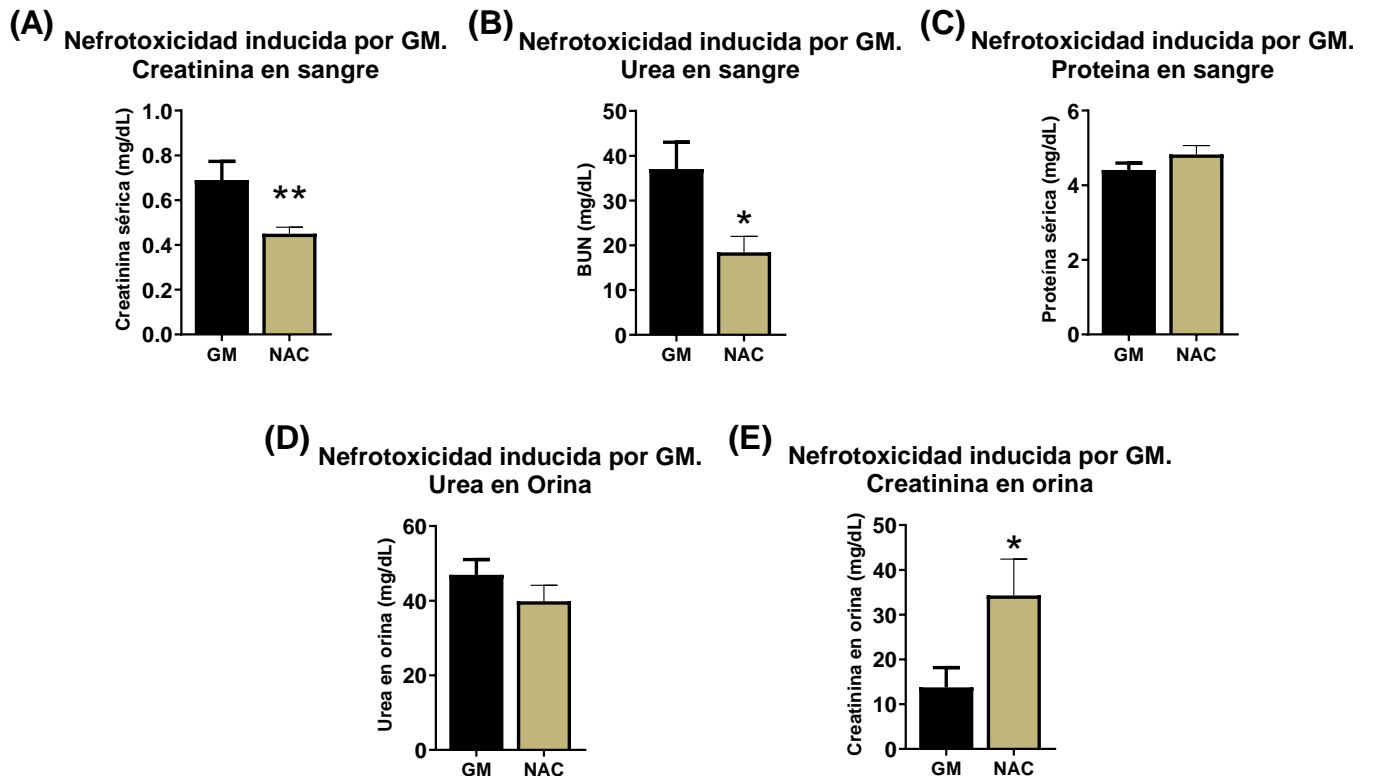


Figura 1. Efectos de la administración oral de N-aceticisteína (NAC) en ratas Wistar macho durante exposición con Gentamicina (GM) (n=8). La evaluación en creatinina sérica (A), nitrógeno de urea en sangre (B), proteína en sangre (C), urea en orina (D) y creatinina en orina (E), demostró una significativa protección de NAC a dosis de 100 mg/kg, sobre la elevación de algunos de estos valores comparados con el grupo control (GM). Los datos fueron expresados como media \pm error estándar de la media. Los valores de * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ fueron considerados significativos.

La administración oral de 200 mg/kg de un extracto etanólico de *Phlebodium pseudoaureum* reveló valores promedio de creatinina en sangre significativamente menores comparado con el grupo control (Figura 2(A)); sin embargo, no se demostraron cambios significativos en nitrógeno de urea en sangre, proteína en sangre, urea en orina y creatinina en orina (Figura 2(B-E)) comparados con el grupo control.

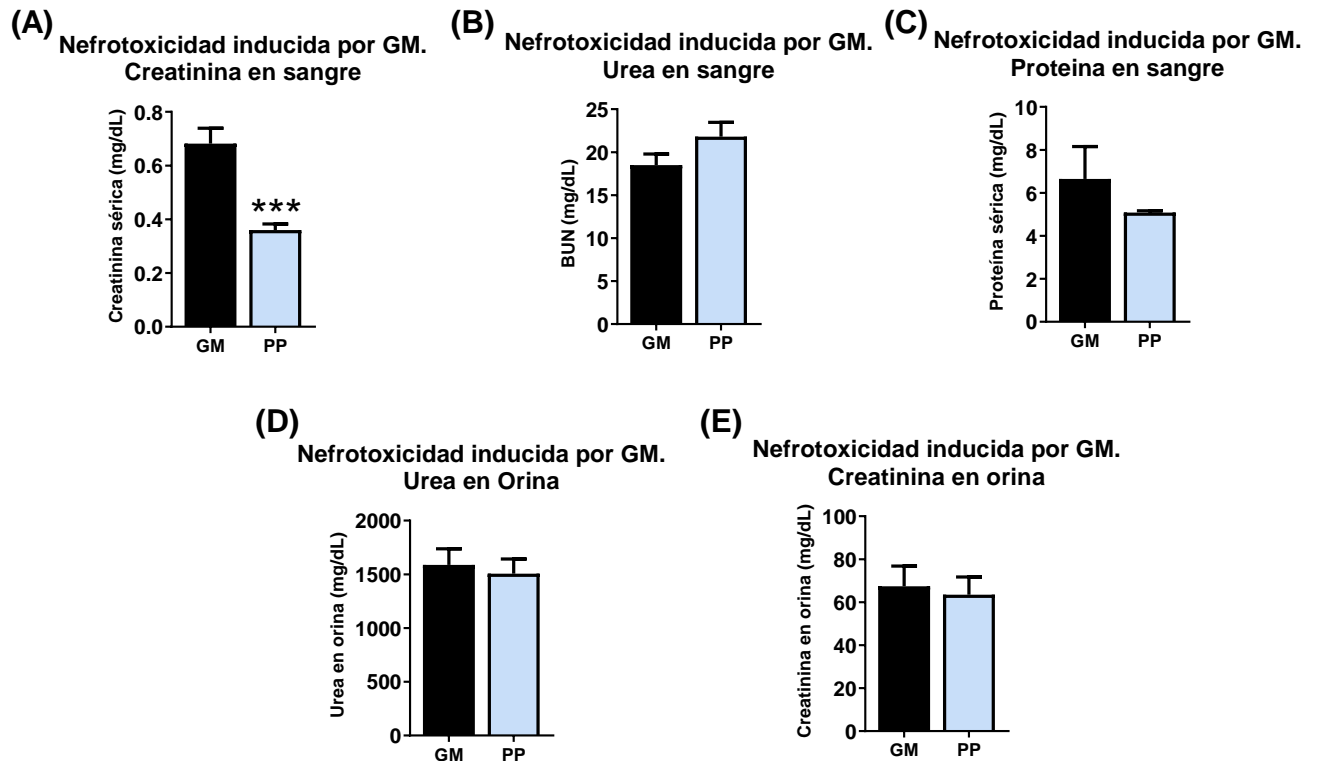


Figura 2. Efectos de la administración oral de *Phlebodium pseudoaureum* (PP) en ratas Wistar macho durante exposición con Gentamicina (GM) (n=8). La evaluación en creatinina sérica demostró una significativa protección de PP a dosis de 200 mg/kg comparados con el grupo control. Los niveles de nitrógeno de urea en sangre (B), proteína en sangre (C), urea en orina (D) y creatinina en orina (E) no mostraron diferencias comparados con el grupo GM. Los datos fueron expresados como media \pm error estándar de la media. Los valores de ***P < 0.001 fueron considerados significativos.

La administración oral de 100 mg/kg de un extracto etanólico de *Piper jacquemontianum* no demostró cambios significativos en creatinina en sangre, nitrógeno de urea en sangre, proteína en sangre, urea en orina y creatinina en orina (Figura 3) comparados con el grupo control. Estos datos sugieren que la administración de *P. jacquemontianum* no tiene efectos nefroprotectores.

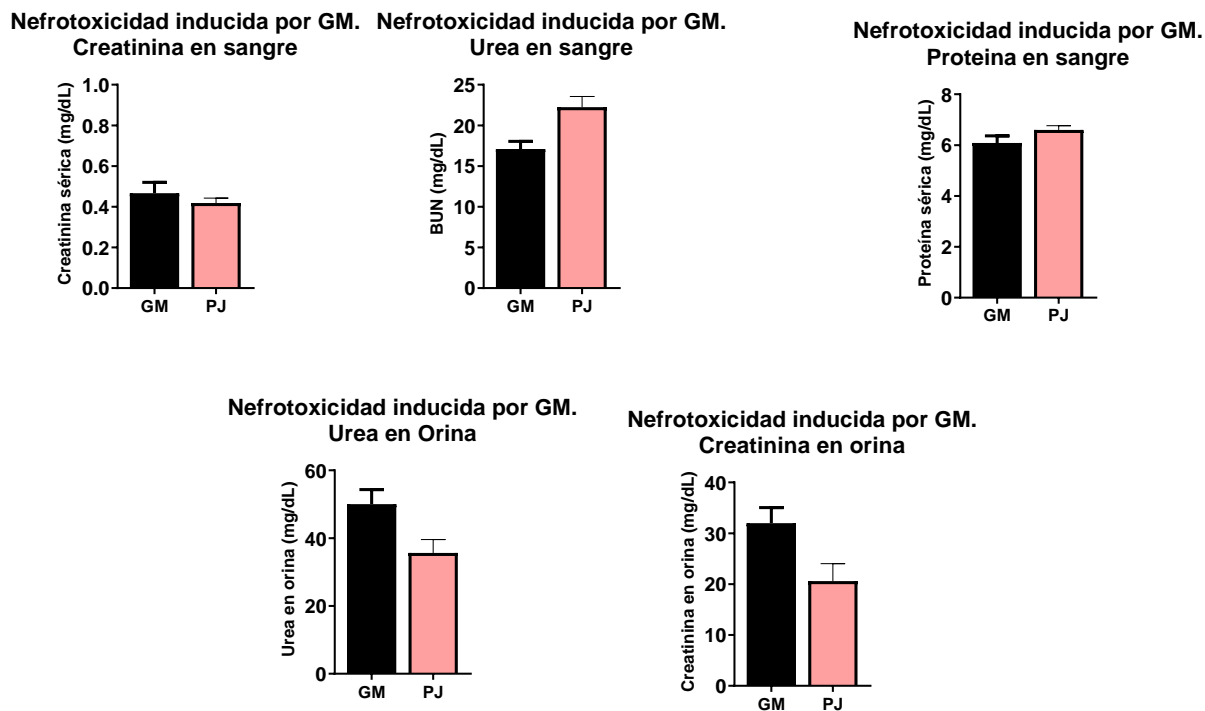


Figura 3. Efectos de la administración oral de *Piper Jacquemontianum* (PJ) en ratas Wistar macho durante exposición con Gentamicina (GM) (n=8). La administración de PJ a dosis de 100 mg/kg no mostró diferencias significativas en creatinina sérica (A), nitrógeno de urea en sangre (B), proteína en sangre (C), urea en orina (D) y creatinina en orina (E) comparados con el grupo GM. Los datos fueron expresados como media \pm error estándar de la media.

La administración oral de 100 mg/kg del extracto etanólico de *Tagetes lucida*, reveló valores promedio de creatinina y urea en sangre significativamente menores comparado con el grupo control (Figura 4); sin embargo, no se demostraron cambios significativos en la administración de 50 mg/kg de *T. lucida* comparados con el grupo control. Estos datos sugieren que los efectos nefroprotectores de este extracto son dosis dependientes.

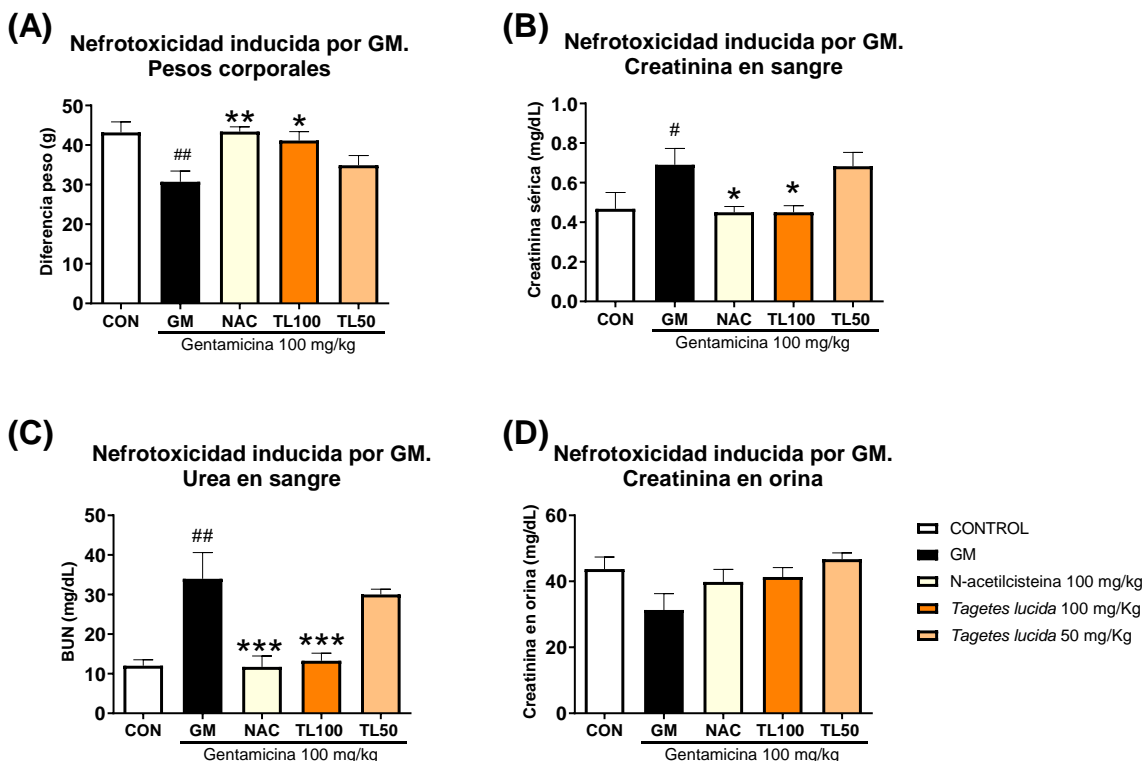


Figura 4. Efecto protector de *Tagetes lucida* (TL) en ratas Wistar macho administradas con Gentamicina (GM) (n=8). Pre-tratamiento con TL 100 mg/kg demostró una protección contra la pérdida de peso inducida por la administración intraperitoneal durante 8 días de GM (A). La evaluación en creatinina sérica (B), nitrógeno de urea en sangre (C), y creatinina en orina (D), demostró una protección de TL a dosis de 100 mg/kg, sobre la elevación éstos inducidos por GM comparado con el grupo control salino de forma similar al control positivo N-acetilcisteína (NAC). Los datos fueron expresados como media \pm error estándar de la media. Los valores de $\#P < 0.05$, $\#\#\#P < 0.01$ fueron considerados significativos comparados con el grupo control salino (normal). Los valores de $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ fueron considerados significativos comparados con el grupo control GM.

Posteriormente, se procedió a evaluar el efecto nefroprotector de *T. lucida* a partir de la administración de 100 y 50 mg/kg durante 10 semanas en un modelo crónico de nefropatía diabética en ratones macho inducidos con 110 mg/kg de estreptozotocina. De forma similar a los efectos observados en el modelo agudo nefrotóxico de gentamicina, el efecto protector en nefropatía diabética se observó a dosis de 100 mg/kg, pero no a 50 mg/kg (Figura 5). La administración oral de 100 mg/kg de *T. lucida* demostró una disminución significativa ($P < 0.05$) en los valores de creatinina sérica, glucosa en orina, y urea en orina, de forma similar al control positivo glibenclamida utilizado como control de regulación de glucosa en sangre.

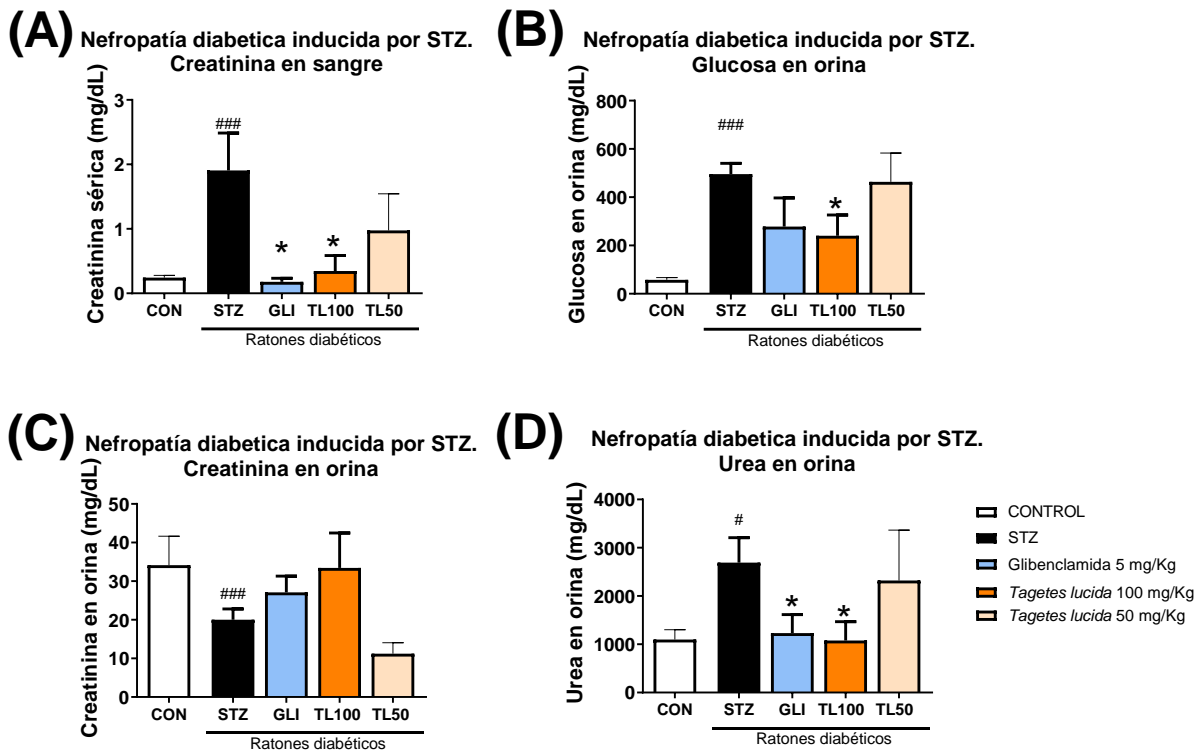


Figura 5. Evaluación de la administración oral de *Tagetes lucida* (TL) en ratones CD-1 macho en nefropatía diabética inducida por estreptozotocina (STZ) (n=8). La evaluación de creatinina sérica (A), glucosa en orina (B), creatinina en orina (C), urea en orina (D), demostraron una significativa protección tras la administración de TL a 100 mg/kg durante 10 semanas sobre la elevación estos valores comparados con el grupo control diabético (STZ) de forma similar al control positivo glibenclamida. Los datos fueron expresados como media \pm error estándar de la media. Los valores de # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$ fueron considerados significativos comparados con el grupo control no diabético (normal). Los valores de * $P < 0.05$, fueron considerados significativos comparados con el grupo control diabético.

11 Discusión de resultados

Existen múltiples factores nocivos para el riñón que tienen un impacto considerable en salud pública, como hipertensión, diabetes, envejecimiento, exposición a fármacos nefrotóxicos, factores ambientales contaminantes como metales pesados, deshidratación crónica, entre otros. Esto ha impactado la investigación preclínica a partir del desarrollo de modelos animales que permitan comprender la fisiopatología en el riñón, además de utilizarlos para proponer distintos agentes farmacológicos que puedan proteger o regular funciones renales importantes (Castañeda et al., 2020). Entre los factores etiológicos en modelos celulares *in vitro* y en modelos animales *in vivo* destacan el daño agudo producido por fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos (Abdel-Azeem et al., 2017; El-Kashef et al., 2015; Mahmoud, 2017). Existen otros factores con mayor impacto en clínica que tiene un factor crónico, como nefropatía diabética, la cual globalmente es la complicación más frecuente (Deshpande et al., 2008). Sin embargo, los modelos animales de daño renal crónico producido por diabetes tienden a ser costosos y prolongados, por lo que puede resultar útil asociarlos a un modelo de tamizaje farmacológico de nefroprotección como el modelo agudo de daño renal inducido por un nefrotóxico. En el presente estudio se involucró un enfoque etnofarmacológico para la selección de un candidato farmacológico en un modelo crónico a partir de un modelo agudo. Para ello, en este estudio se pretendía seleccionar una especie vegetal a partir de datos preliminares obtenidos en daño renal agudo producido en un modelo en ratas con gentamicina administrada intraperitoneal durante 8 días, para una posterior evaluación durante 14 semanas de progresión diabética en ratones CD-1 diabéticos inducidos por estreptozotocina (STZ).

Inicialmente se exploraron las especies vegetales utilizadas tradicionalmente para afecciones renales como una fuente de posibles candidatos a ser utilizados en protección renal. En Guatemala, existe una riqueza cultural en el uso etnomédico de muchas plantas medicinales nativas utilizadas como medicina tradicional por varias comunidades guatemaltecas con un componente renal o relacionados con un proceso metabólico que puede involucrar al riñón en su prescripción (Andrade-Cetto et al., 2019; Andrews et al., 2018; Ankli et al., 1999; Ayala, 1999; Barreno, 2012; Armando Cáceres et al., 1987; Cleaves, 2001; Giovannini et al., 2016; Girón et al., 1991; Hitziger et al., 2016; Kufer et al., 2010; Pardo, 2011; Sandoval, 1999; Tun, 2017; Vargas, 2019). Sin embargo, a la fecha aún no poseen evidencia en seguridad y eficacia, para ser utilizadas en prevenir y tratar el

daño renal. Para la selección de las especies vegetales se utilizaron el origen y el uso tradicional como criterios de inclusión, con lo que se seleccionaron 3 especies, *Tagetes lucida*, *Piper jacquemontianum*, y *Phlebodium pseudoaureum*. Inicialmente se utilizó un modelo daño renal agudo por el aminoglucósido gentamicina que permitiera de forma preliminar mostrar actividad farmacológica en riñón. La gentamicina (GM) es un antibiótico aminoglucósido utilizado de forma parenteral en clínica para infecciones bacterianas gramnegativas, que tiene entre sus efectos adversos más destacados una evidencia nefrotóxica al desarrollar en poco tiempo la elevación en los niveles de urea y creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, lesiones tubulares y fibrosis (Al-Shabanah et al., 2010; Romero et al., 2009). Un gran número de estudios animales han demostrado que GM en dosis entre 40-200 mg/kg vía intraperitoneal entre 4-10 días permiten tener datos consistentes de daño renal agudo (Abdel-Azeem et al., 2017; Arjinajarn et al., 2016; Bae et al., 2014; El-Kashef et al., 2015; Guo et al., 2013; Liu et al., 2014; Mahmoud, 2017; Pedraza-Chaverrí et al., 2004). Uno de los mediadores que explican la muerte celular en distintas estructuras de la nefrona producida por aminoglucósidos es la activación de rutas apoptóticas a partir del aumento en estrés oxidativo mitocondrial que impacta la función renal (Castañeda et al., 2020). Es por ello que se seleccionaron antioxidantes como controles positivos, como N-acetilcisteína debido a su actividad en protección renal (Mazzon et al., 2001), como especies vegetales con alto valor como antioxidantes (A. Cáceres, Cruz, et al., 2012; A. Cáceres, Lange, et al., 2012). De las especies evaluadas, *P. pseudoaureum* y *P. jacquemontianum*, no mostraron una consistente reducción en los valores en sangre y orina que evalúan la función renal, como creatinina y urea. Experimentalmente se demostró una protección de funciones renales comparada con el vehículo al administrar dosis altas de *T. lucida* durante 8 días, al evitar algunas de las alteraciones metabólicas, como aumento de creatinina sérica, disminución de la creatinina urinaria, y aumento de urea sérica y urinaria. En este sentido *T. lucida* no ha sido una especie con actividad reportada en funciones renales, donde ha sido propuesta como agente activo en el sistema gastrointestinal, en reducir la presión y en el sistema nervioso central (Castañeda et al., 2022; Estrada-Soto et al., 2021; Ventura-Martinez et al., 2020). El aumento en los niveles de creatinina en plasma puede explicarse por la reducción en la filtración glomerular producto del daño producido en esta estructura. En este estudio, de las especies tradicionalmente utilizadas se confirma el potencial nefroprotector de *Tagetes lucida* dependiente de la dosis, presentando datos consistentes en los modelos de daño

renal agudo y crónico. Esta especie ha sido poco explorada farmacológicamente en enfermedades metabólicas, sin embargo, se ha sugerido su actividad anti-inflamatoria que podría ser relevante en el proceso fisiopatológico producido por GM (Nayeli et al., 2020).

Entre los modelos animales diabéticos más utilizados en nefropatía diabética son aquellos donde la diabetes se induce químicamente a partir de la administración de STZ, la cual impacta la sobrevivencia de las células β de los islotes pancreáticos que se encargan de liberar insulina y mediante a ésta, disminuir los niveles de glucosa en sangre al promover el almacenamiento en los tejidos (Szkudelski, 2001). Esta elevación en los niveles de glucosa termina impactando el riñón, descompensando el sistema antioxidante celular, promoviendo la activación de cascadas que promueven el daño en la célula renal de forma que progresa la elevación de la glucosa en sangre (Tesch & Allen, 2007). Es por ello, que como control positivo en los experimentos diseñados para evaluar protección renal producida por nefropatía diabética, se utilizó el antidiabético glibenclamida, ya que al regular los niveles de glucosa se previene de forma concomitante la reducción de parámetros metabólicos de daño renal. Los cambios morfológicos en los riñones de roedores producidos por elevación de los niveles de glucosa en sangre han demostrado al ratón CD-1 como un mejor modelo comparable con patologías asociadas con la nefropatía diabética humana avanzada. Es por ello que se seleccionó a esta cepa para evaluar el potencial nefroprotector de *T. lucida* en dos concentraciones.

Por lo tanto, este estudio muestra por primera vez el potencial nefroprotector de *T. lucida*, en 2 modelos animales con diferencias fisiopatológicas, que permiten proponer como un candidato para estudios posteriores. Este estudio contribuye al uso etnofarmacológico de la especie en uso de afecciones renales, y propone que se evalúe su impacto en enfermedad renal producida por deshidratación con calor, así mismo como su evaluación histopatológica, comparación de distintas dosis, y posteriores mecanismos moleculares y principios activos responsables de su actividad.

12 Conclusiones

1. Por medio de revisión de literatura, se determinaron 187 especies utilizadas tradicionalmente en Guatemala para afecciones renales, de las cuales 128 especies son nativas, siendo las principales afecciones inflamación e infección en los riñones, purificación de sangre, dolor renal y enfermedad renales.
2. De las especies vegetales utilizadas tradicionalmente para afecciones renales, 3 fueron evaluadas, siendo el extracto de *Tagetes lucida* demostró potencial como nefroprotector *in vivo* en modelos de daño renal agudo y crónico.
3. Pre-tratamiento oral con *Tagetes lucida* a 100 mg/kg, pero no a 50 mg/kg, demostró una protección contra la pérdida de peso, la elevación de creatinina sérica, el aumento en nitrógeno de urea en sangre y disminución en creatinina urinaria inducidos por la administración intraperitoneal durante 8 días de gentamicina 100 mg/Kg, similar al control positivo N-acetilcisteína 100 mg/Kg.
4. Administración oral con *Tagetes lucida* a 100 mg/kg, pero no a 50 mg/kg, demostró una protección contra la elevación de creatinina sérica, glucosa en orina, creatinina en orina, y urea en orina, comparada con el control diabético, de forma similar al control positivo glibenclamida.

13 Referencias

- Abdel-Azeem, A. S., Hegazy, A. M., Zeidan, H. M., Ibrahim, K. S., & El-Sayed, E. M. (2017). Potential Renoprotective Effects of Rosemary and Thyme Against Gentamicin Toxicity in Rats. *Journal of Dietary Supplements*, 14(4), 380–394. <https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1253632>
- Al-Shabanah, O. A., Aleisa, A. M., Al-Yahya, A. A., Al-Rejaie, S. S., Bakheet, S. A., Fatani, A. G., & Sayed-Ahmed, M. M. (2010). Increased urinary losses of carnitine and decreased intramitochondrial coenzyme A in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(1), 69–76. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp457>
- Alonso-Castro, A. J., Zapata-Morales, J. R., González-Chávez, M. M., Carranza-Álvarez, C., Hernández-Benavides, D. M., & Hernández-Morales, A. (2016). Pharmacological effects and toxicity of *Costus pulverulentus* C. Presl (Costaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 180, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.011>
- Amaya, N., Padulosi, S., & Meldrum, G. (2020). Value Chain Analysis of Chaya (Mayan Spinach) in Guatemala. *Economic Botany*, 74(1), 100–114. <https://doi.org/10.1007/s12231-019-09483-y>
- Andrade-Cetto, A., Cruz, E. C., Cabello-Hernández, C. A., & Cárdenas-Vázquez, R. (2019). Hypoglycemic Activity of Medicinal Plants Used among the Cakchiquels in Guatemala for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2168603>
- Andrews, C. M., Wyne, K., & Svenson, J. E. (2018). The Use of Traditional and Complementary Medicine for Diabetes in Rural Guatemala. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 29(4), 1188–1208. <https://doi.org/10.1353/hpu.2018.0092>
- Ankli, A., Sticher, O., & Heinrich, M. (1999). Medical ethnobotany of the Yucatec Maya: Healers' consensus as a quantitative criterion. *Economic Botany*, 53(2), 144–160. <https://doi.org/10.1007/BF02866493>
- Ardón, C. E. (2008). *Descripción y uso de especies con propiedades medicinales en las comunidades de San Francisco Chancó, Salitrón y Corral de Piedra, de la microcuenca del río Chancó, del municipio de San Juan Ermita, departamento de Chiquimula*. San Carlos University.
- Arjinajarn, P., Pongchaidecha, A., Chueakula, N., Jaikumkao, K., Chatsudthipong, V., Mahatheeranont, S., Norkaew, O., Chattipakorn, N., & Lungkaphin, A. (2016). Riceberry bran extract prevents renal dysfunction and impaired renal organic anion transporter 3 (Oat3) function by modulating the PKC/Nrf2 pathway in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Phytomedicine*, 23(14), 1753–1763. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.014>
- Ayala, M. L. (1999). *Etnobotánica con énfasis en el aspecto agronómico de las plantas medicinales usadas por el grupo étnico k'aqchikel en el municipio de Tecpán Guatemala, Chimaltenango*. San Carlos University.
- Bae, E. H., Kim, I. J., Joo, S. Y., Kim, E. Y., Choi, J. S., Kim, C. S., Ma, S. K., Lee, J., & Kim, S.

- W. (2014). Renoprotective effects of the direct renin inhibitor aliskiren on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 15(4), 348–361. <https://doi.org/10.1177/1470320312474853>
- Barreno, F. M. (2012). *Estudio etnobotánico medicinal en 11 municipios de la reserva de usos múltiples cuenca del lago de Atilán, Sololá*. San Carlos University.
- Bodeker, G. (2019). Lessons on integration from the developing world's experience. In *Perspectives on Complementary and Alternative Medicine: A Reader* (pp. 195–201). <https://doi.org/10.4324/9780203698372-24>
- Bream, K. D. W., Breyre, A., Garcia, K., Calgua, E., Chuc, J. M., & Taylor, L. (2018). Diabetes prevalence in rural Indigenous Guatemala: A geographic-randomized cross-sectional analysis of risk. *PLoS ONE*, 13(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200434>
- Cáceres, A., Cruz, S. M., Gaitán, I., Guerrero, K., Álvarez, L. E., & Marroquín, M. N. (2012). Antioxidant activity and quantitative composition of extracts of Piper species from Guatemala with potential use in natural product industry. *Acta Horticulturae*, 964, 77–84. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2012.964.9>
- Cáceres, A., Lange, K., Cruz, S. M., Velásquez, R., Lima, S., Menéndez, M. C., Dardón, R., Córdova, D., & González, J. (2012). Assessment of antioxidant activity of 24 native plants used in Guatemala for their potential application in natural product industry. *Acta Horticulturae*, 964, 85–92. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2012.964.10>
- Cáceres, Armando, Cruz, S. M., Martínez-Arevalo, J. V., Henriques, A. T., & Apel, M. A. (2019). Composition of essential oil from piper Jacquemontianum from eight provenances of Guatemala. *Natural Product Communications*, 14(1), 75–78. <https://doi.org/10.1177/1934578X1901400120>
- Cáceres, Armando, Girón, L. M., & Martínez, A. M. (1987). Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *Journal of Ethnopharmacology*, 19(3), 233–245. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(87\)90001-8](https://doi.org/10.1016/0378-8741(87)90001-8)
- Calvin, A. D., Misra, S., & Pflueger, A. (2010). Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 6, Issue 11, pp. 679–688). <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.116>
- Castañeda, R., Cáceres, A., Velásquez, D., Rodríguez, C., Morales, D., & Castillo, A. (2022). Medicinal plants used in traditional Mayan medicine for the treatment of central nervous system disorders: An overview. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 283). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114746>
- Castañeda, R., Ortiz, E., Aldana, C., Cruz, S. M., & Cáceres, A. (2020). Biomarcadores traslacionales de modelos *in vitro* e *in vivo* de daño renal: Una perspectiva para abordar nefrotoxicidad desde múltiples factores etiológicos. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 7(1). <https://doi.org/10.36829/63cts.v7i1.893>
- Cleaves, C. I. (2001). *Etnobotánica médica participativa en siete comunidades de la zona de influencia del parque nacional laguna Lachuá, Cobán, Alta Verapaz, Guatemala*. San

Carlos University.

- Comerford, S. C. (1996). Medicinal plants of two Mayan healers from San Andrés, Petén, Guatemala. *Economic Botany*, 50(3), 327–336. <https://doi.org/10.1007/BF02907342>
- De Barros-Silva, E. M. L., Varanda, W. A., Lachat, J. J., Alves-Da-Silva, C. G., & Coimbra, T. M. (1992). Glomerular permeability to macromolecules in gentamicin-treated rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 25(4), 409–417.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. In *Physical Therapy* (Vol. 88, Issue 11, pp. 1254–1264). <https://doi.org/10.2522/ptj.20080020>
- El-Kashef, D. H., El-Kenawi, A. E., Suddek, G. M., & Salem, H. A. (2015). Flavocoxid attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 388(12), 1305–1315. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1164-8>
- Estrada-Soto, S., González-Trujano, M. E., Rendón-Vallejo, P., Arias-Durán, L., Ávila-Villarreal, G., & Villalobos-Molina, R. (2021). Antihypertensive and vasorelaxant mode of action of the ethanol-soluble extract from *Tagetes lucida* Cav. aerial parts and its main bioactive metabolites. *Journal of Ethnopharmacology*, 266. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113399>
- Giovannini, P., Howes, M. J. R., & Edwards, S. E. (2016). Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 184, 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.034>
- Girón, L. M., Freire, V., Alonzo, A., & Cáceres, A. (1991). Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *Journal of Ethnopharmacology*, 34(2–3), 173–187. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(91\)90035-C](https://doi.org/10.1016/0378-8741(91)90035-C)
- Guo, X., Meng, Q., Liu, Q., Wang, C., Sun, H., Peng, J., Ma, X., Kaku, T., & Liu, K. (2013). JBP485 improves gentamicin-induced acute renal failure by regulating the expression and function of Oat1 and Oat3 in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 271(2), 285–295. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.04.029>
- Hitziger, M. (2016). *Mayan phytotherapy in Guatemala: A transdisciplinary study for ethnographic documentation and local empowerment*. <https://www.research-collection.ethz.ch/bitstream/handle/20.500.11850/121326/1/ETH23585.pdf>
- Hitziger, M., Heinrich, M., Edwards, P., Pöll, E., Lopez, M., & Krütli, P. (2016). Maya phytomedicine in Guatemala - Can cooperative research change ethnopharmacological paradigms? *Journal of Ethnopharmacology*, 186, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.040>
- Hummer, K. E., & Hancock, J. F. (2015). Vavilovian centers of plant diversity: Implications and impacts. *HortScience*, 50(6), 780–783. <https://doi.org/10.21273/hortsci.50.6.780>
- Jacobson, J. S. (2010). Traditional, complementary and alternative medicine: Policy and public health perspectives. *Global Public Health*, 5(2), 206–208.

<https://doi.org/10.1080/17441690903527322>

- Johnson-Fulton, S. B., & Watson, L. E. (2018). Comparing medicinal uses of Cochlospermaceae throughout its geographic range with insights from molecular phylogenetics. *Diversity*. <https://doi.org/10.3390/d10040123>
- Kufer, J., Heinrich, M., Förther, H., & Pöll, E. (2010). Historical and modern medicinal plant uses — the example of the Ch'orti' Maya and Ladinos in Eastern Guatemala. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57(9), 1127–1152. <https://doi.org/10.1211/jpp.57.9.0008>
- Laux, T. S., Barnoya, J., Cipriano, E., Herrera, E., Lopez, N., Polo, V. S., & Rothstein, M. (2016). Prevalence of chronic kidney disease of non-Traditional causes in patients on hemodialysis in southwest Guatemala. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 39(4), 186–193.
- Liu, P., Feng, Y., Dong, C., Yang, D., Li, B., Chen, X., Zhang, Z., Wang, Y., Zhou, Y., & Zhao, L. (2014). Administration of BMSCs with muscone in rats with gentamicin-induced AKI improves their therapeutic efficacy. *PLoS ONE*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097123>
- Luyckx, V. A., Tonelli, M., & Stanifer, J. W. (2018). The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(6), 414-422C. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
- Mahmoud, Y. I. (2017). Kiwi fruit (*Actinidia deliciosa*) ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in albino mice via the activation of Nrf2 and the inhibition of NF-κB (Kiwi & gentamicin-induced nephrotoxicity). *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 94, 206–218. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.079>
- Martínez-Salgado, C., López-Hernández, F. J., & López-Novoa, J. M. (2007). Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. In *Toxicology and Applied Pharmacology* (Vol. 223, Issue 1, pp. 86–98). <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.05.004>
- Mazzon, E., Britti, D., De Sarro, A., Caputi, A. P., & Cuzzocrea, S. (2001). Effect of N-acetylcysteine on gentamicin-mediated nephropathy in rats. *European Journal of Pharmacology*, 424(1), 75–83. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01130-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01130-X)
- Morales, A. I., Buitrago, J. M., Santiago, J. M., Fernández-Tagarro, M., López-Novoa, J. M., & Pérez-Barriocanal, F. (2002). Protective effect of trans-Resveratrol on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antioxidants and Redox Signaling*, 4(6), 893–898. <https://doi.org/10.1089/152308602762197434>
- Nayeli, M. B., Maribel, H. R., Enrique, J. F., Rafael, B. P., Margarita, A. F., Macrina, F. M., Ivan, M. D., & Manasés, G. C. (2020). Anti-inflammatory activity of coumarins isolated from *Tagetes lucida* Cav. *Natural Product Research*, 34(22), 3244–3248. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1553172>
- Nugent, R. A., Fathima, S. F., Feigl, A. B., & Chyung, D. (2011). The burden of chronic kidney disease on developing nations: A 21st century challenge in global health. In *Nephron - Clinical Practice* (Vol. 118, Issue 3). <https://doi.org/10.1159/000321382>

- Pardo, P. D. (2011). *Plantas medicinales y comestibles de la reserva natural de usos múltiples Monterrico –RNUMM-, Taxisco, Santa Rosa.*
- Pedraza-Chaverri, J., Barrera, D., Maldonado, P. D., Chirino, Y. I., Macías-Ruvalcaba, N. A., Medina-Campos, O. N., Castro, L., Salcedo, M. I., & Hernández-Pando, R. (2004). S-allylmercaptocysteine scavenges hydroxyl radical and singlet oxygen in vitro and attenuates gentamicin-induced oxidative and nitrosative stress and renal damage in vivo. *BMC Clinical Pharmacology*, 4. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-4-5>
- Pérez, G. (2015). *Uso tradicional del saúco (Sambucus mexicana) como planta medicinal en el caserío La Libertad, aldea Salquil Grande, municipio de Nebaj, departamento de Quiché.* San Carlos University.
- Pickersgill, B. (2016). *Domestication of plants in Mesoamerica: An archaeological review with some ethnobotanical interpretations* (J. Lira, R., Casas, A., Blancas (ed.); pp. 207–231). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6669-7_9
- Rodríguez Salgueiro, S., & González Núñez, L. (2016). Animal models mimicking aminoglycoside-induced renal damage. *Journal of Nephro pharmacology*, 5(1), 1–3.
- Romero, F., Pérez, M., Chávez, M., Parra, G., & Durante, P. (2009). Effect of uric acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats - Role of matrix metalloproteinases 2 and 9. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 105(6), 416–424. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00466.x>
- Sandoval, M. A. (1999). *Etnobotánica de las plantas medicinales usadas por la cultura K'aqchikel en el departamento de Guatemala.*
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. In *Physiological Research* (Vol. 50, Issue 6, pp. 537–546).
- Tax, M. alexander. (2005). *Caracterización del potencial de uso maderable y no maderable del bosque secundario en las áreas adyacentes al parque nacional el rosario, Sayaxché, Petén, y lineamientos generales de manejo forestal.* San Carlos University.
- Tesch, G. H., & Allen, T. J. (2007). Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy (methods in renal research). *Nephrology*, 12(3), 261–266. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00796.x>
- Thiel, A. M., & Quinlan, M. B. (2020). Maya Medicinal Fruit Trees: Q'eqchi' Homegarden Remedies. In *Economic Botany* (Vol. 74, Issue 4, pp. 464–470). <https://doi.org/10.1007/s12231-020-09506-z>
- Thiwanka Wijeratne, D., Lajkosz, K., Brogly, S. B., Diane Lougheed, M., Jiang, L., Housin, A., Barber, D., Johnson, A., Doliszny, K. M., & Archer, S. L. (2018). Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 11(2). <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003973>
- Tun, B. (2017). *Beneficios del uso de la medicina tradicional en la salud de las personas de la*

aldea la unión cuarto pueblo, Ixcán, Quiché, Guatemala, C.A. San Carlos University.

Tzoy, A. (2015). *Estudio etnobotánico de plantas medicinales y servicios realizados en el caserío San Vicente de Paul, Uspantán, Quiché, Guatemala, C.A. San Carlos University.*

Vargas, J. M. (2019). *Etnofarmacología de las principales plantas medicinales utilizadas por los Q'eqchi'es en tres comunidades de Alta Verapaz, Guatemala. UNAM.*

Ventura-Martinez, R., Angeles-Lopez, G. E., Gonzalez-Trujano, M. E., Carrasco, O. F., & Deciga-Campos, M. (2020). Study of Antispasmodic and Antidiarrheal Activities of *Tagetes lucida* (Mexican Tarragon) in Experimental Models and Its Mechanism of Action. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020.*
<https://doi.org/10.1155/2020/7140642>

Williams, R., Karuranga, S., Malanda, B., Saeedi, P., Basit, A., Besançon, S., Bommer, C., Esteghamati, A., Ogurtsova, K., Zhang, P., & Colagiuri, S. (2020). Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice.* <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108072>

Amaya, N., Padulosi, S., Meldrum, G., 2020. Value Chain Analysis of Chaya (Mayan Spinach) in Guatemala. *Economic Botany.* <https://doi.org/10.1007/s12231-019-09483-y>

Bao, Y.W., Yuan, Y., Chen, J.H., & Lin, W.Q. (2018). Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. *Zool Res, 39*(2), 72-86. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2017.055

Bardoux, P., Bichet, D.G., Martin, H., Gallois, Y., Marre, M., Arthus, M.F. (2003). Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant, 18*(3), 497-506. doi: 10.1093/ndt/18.3.497

Bardoux, P., Martin, H., Ahloulay, M., Schmitt, F., Bouby, N., Trinh-Trang-Tan, M.M. (1999). Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats. *Proc Natl Acad Sci U S A, 96*(18), 10397-10402. doi: 10.1073/pnas.96.18.10397

Barnett, L.M.A., & Cummings, B.S. (2018). Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective. *Toxicol Sci, 164*(2), 379-390. doi: 10.1093/toxsci/kfy159

Bodeker, G., 2019. Lessons on integration from the developing world's experience, in: *Perspectives on Complementary and Alternative Medicine: A Reader.* <https://doi.org/10.4324/9780203698372-24>

Boozari, M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Natural medicines for acute renal failure: A review. *Phytother Res, 31*(12), 1824-1835. doi: 10.1002/ptr.5943



- Bouby, N., & Fernandes, S. (2003). Mild dehydration, vasopressin and the kidney: animal and human studies. *Eur J Clin Nutr*, 57 Suppl 2, S39-46. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601900
- Bouby, N., Bachmann, S., Bichet, D., & Bankir, L. (1990). Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Physiol*, 258(4 Pt 2), F973-979. doi: 10.1152/ajprenal.1990.258.4.F973
- Bream, K.D.W., Breyre, A., Garcia, K., Calgua, E., Chuc, J.M., & Taylor, L. (2018). Diabetes prevalence in rural Indigenous Guatemala: A geographic-randomized cross-sectional analysis of risk. *PLoS One*, 13(8), e0200434. doi: 10.1371/journal.pone.0200434
- Cáceres, A., Girón, L.M., Martínez, A.M., 1987. Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *Journal of Ethnopharmacology*. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(87\)90001-8](https://doi.org/10.1016/0378-8741(87)90001-8)
- Calvin, A.D., Misra, S., & Pflueger, A. (2010). Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, 6(11), 679-688. doi: 10.1038/nrneph.2010.116
- Cirillo, P., Gersch, M.S., Mu, W., Scherer, P.M., Kim, K.M., Gesualdo, L. (2009). Ketoheokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol*, 20(3), 545-553. doi: 10.1681/ASN.2008060576
- De Silva, P.M., Mohammed Abdul, K.S., Eakanayake, E.M., Jayasinghe, S.S., Jayasumana, C., Asanthi, H.B. (2016). Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(9), e0004979. doi: 10.1371/journal.pntd.0004979
- Deshpande, A.D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*, 88(11), 1254-1264. doi: 10.2522/ptj.20080020
- Devarajan, P. (2006). Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 17(6), 1503-1520. doi: 10.1681/ASN.2006010017
- Garcia-Arroyo, F.E., Cristobal, M., Arellano-Buendia, A.S., Osorio, H., Tapia, E., Soto, V. (2016). Rehydration with soft drink-like beverages exacerbates dehydration and worsens dehydration-associated renal injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 311(1), R57-65. doi: 10.1152/ajpregu.00354.2015
- Giovannini, P., Howes, M.J.R., Edwards, S.E., 2016. Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. *Journal of Ethnopharmacology* 184, 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.034>
- Glaser, J., Lemery, J., Rajagopalan, B., Diaz, H.F., Garcia-Trabanino, R., Taduri, G. (2016). Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11(8), 1472-1483. doi: 10.2215/CJN.13841215
- Hakim, F.A., & Pflueger, A. (2010). Role of oxidative stress in diabetic kidney disease. *Med Sci Monit*, 16(2), RA37-48.

- Hitziger, M., 2016. Mayan phytotherapy in Guatemala: A transdisciplinary study for ethnographic documentation and local empowerment.
- Hitziger, M., Heinrich, M., Edwards, P., Pöll, E., Lopez, M., Krütli, P., 2016. Maya phytomedicine in Guatemala - Can cooperative research change ethnopharmacological paradigms? *Journal of Ethnopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.040>
- Jacobson, J.S., 2010. Traditional, complementary and alternative medicine: Policy and public health perspectives. *Global Public Health*. <https://doi.org/10.1080/17441690903527322>
- Johnson, R.J., & Sanchez-Lozada, L.G. (2013). Chronic kidney disease: Mesoamerican nephropathy--new clues to the cause. *Nat Rev Nephrol*, 9(10), 560-561. doi: 10.1038/nrneph.2013.174
- Johnson, R.J., Rodriguez-Iturbe, B., Roncal-Jimenez, C., Lanaspa, M.A., Ishimoto, T., Nakagawa, T. (2017). Hyperosmolarity drives hypertension and CKD--water and salt revisited. *Nat Rev Nephrol*, 10(7), 415-420. doi: 10.1038/nrneph.2014.76
- Johnson, R.J., Stenvinkel, P., Jensen, T., Lanaspa, M.A., Roncal, C., Song, Z. (2016). Metabolic and Kidney Diseases in the Setting of Climate Change, Water Shortage, and Survival Factors. *J Am Soc Nephrol*, 27(8), 2247-2256. doi: 10.1681/ASN.2015121314
- Kufer, J., Heinrich, M., Förther, H., Pöll, E., 2005. Historical and modern medicinal plant uses - the example of the Ch'orti' Maya and Ladinos in Eastern Guatemala. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1211/jpp.57.9.0008>
- Laux, T.S., Barnoya, J., Cipriano, E., Herrera, E., Lopez, N., Polo, V.S. (2016). Prevalence of chronic kidney disease of non-traditional causes in patients on hemodialysis in southwest Guatemala. *Rev Panam Salud Publica*, 39(4), 186-193.
- Laux, T.S., Barnoya, J., Guerrero, D.R., & Rothstein, M. (2015). Dialysis enrollment patterns in Guatemala: evidence of the chronic kidney disease of non-traditional causes epidemic in Mesoamerica. *BMC Nephrol*, 16, 54. doi: 10.1186/s12882-015-0049-x
- Li, Q.M., Chena, H.R., Zha, X.Q., Lu, C.Q., Pan, L.H., & Luo, J.P. (2017). Renoprotective effect of Chinese chive polysaccharides in adenine-induced chronic renal failure. *Int J Biol Macromol*, 106, 988-993. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.101
- Ludwig, T., & Oberleithner, H. (2004). Platinum complex toxicity in cultured renal epithelia. *Cell Physiol Biochem*, 14(4-6), 431-440. doi: 10.1159/000080359
- Luyckx, V.A., Tonelli, M., & Stanifer, J.W. (2018). The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ*, 96(6), 414-422D. doi: 10.2471/BLT.17.206441
- Michel, J., Duarte, R.E., Bolton, J.L., Huang, Y., Caceres, A., Veliz, M., Soejarto, D.D., Mahady, G.B., 2007. Medical potential of plants used by the Q'eqchi Maya of Livingston, Guatemala for the treatment of women's health complaints. *Journal of Ethnopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.033>

- Milagres, T., Garcia-Arroyo, F.E., Lanaspá, M.A., Garcia, G., Ishimoto, T., Andres-Hernando, A. (2018). Rehydration with fructose worsens dehydration-induced renal damage. *BMC Nephrol*, 19(1), 180. doi: 10.1186/s12882-018-0963-9
- Miller, R.P., Tadagavadi, R.K., Ramesh, G., & Reeves, W.B. (2010). Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*, 2(11), 2490-2518. doi: 10.3390/toxins2112490
- Nugent, R.A., Fathima, S.F., Feigl, A.B., & Chyung, D. (2011). The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health. *Nephron Clin Pract*, 118(3), c269-277. doi: 10.1159/000321382
- Rodriguez Salgueiro, S., & Gonzalez Nunez, L. (2016). Animal models mimicking aminoglycoside-induced renal damage. *J Nephroarmacol*, 5(1), 1-3.
- Roncal Jimenez, C.A., Ishimoto, T., Lanaspá, M.A., Rivard, C.J., Nakagawa, T., Ejaz, A.A. (2013). Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int*, 86(2), 294-302. doi: 10.1038/ki.2013.492
- Roncal-Jimenez, C., Lanaspá, M.A., Jensen, T., Sanchez-Lozada, L.G., & Johnson, R.J. (2015). Mechanisms by Which Dehydration May Lead to Chronic Kidney Disease. *Ann Nutr Metab*, 66 Suppl 3, 10-13. doi: 10.1159/000381239
- Roncal-Jimenez, C.A., Milagres, T., Andres-Hernando, A., Kuwabara, M., Jensen, T., Song, Z. (2017). Effects of exogenous desmopressin on a model of heat stress nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 312(3), F418-F426. doi: 10.1152/ajprenal.00495.2016
- Song, Z., Roncal-Jimenez, C.A., Lanaspá-Garcia, M.A., Oppelt, S.A., Kuwabara, M., Jensen, T. (2017). Role of fructose and fructokinase in acute dehydration-induced vasopressin gene expression and secretion in mice. *J Neurophysiol*, 117(2), 646-654. doi: 10.1152/jn.00781.2016
- Sun, H., Yang, H., Ruan, H., Li, W., He, X., Wang, L. (2018). The Protective Effect of Sika Deer Antler Protein on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Vitro and in Vivo. *Cell Physiol Biochem*, 50(3), 841-850. doi: 10.1159/000494471
- Swenberg, J.A. (1993). Alpha 2u-globulin nephropathy: review of the cellular and molecular mechanisms involved and their implications for human risk assessment. *Environ Health Perspect*, 101 Suppl 6, 39-44. doi: 10.1289/ehp.93101s639
- Torres, V.E. (2009). Vasopressin in chronic kidney disease: an elephant in the room? *Kidney Int*, 76(9), 925-928. doi: 10.1038/ki.2009.325
- Weiner, D.E., McClean, M.D., Kaufman, J.S., & Brooks, D.R. (2013). The Central American epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(3), 504-511. doi: 10.2215/CJN.05050512
- Wesseling, C., Crowe, J., Hogstedt, C., Jakobsson, K., Lucas, R., & Wegman, D.H. (2014). Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: a research workshop summary. *Am J Kidney Dis*, 63(3), 396-404. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.014

- Wolf, J.P., Nguyen, N.U., Dumoulin, G., & Berthelay, S. (1992). Influence of hypertonic monosaccharide infusions on the release of plasma arginine vasopressin in normal humans. *Horm Metab Res*, 24(8), 379-383. doi: 10.1055/s-2007-1003340
- Wyatt, C.M., & Reeves, W.B. (2017). The sweetest thing: blocking fructose metabolism to prevent acute kidney injury? *Kidney Int*, 91(5), 998-1000. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.004

14. Aspectos éticos y legales

 **COMITÉ INSTITUCIONAL PARA EL CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO (CICUAL)** 

Guatemala, 25 enero de 2021

Nombre del Investigador: PHD. Rodrigo Castañeda
Institución: USAC Facultad de Ciencias químicas y Farmacia
Correo electrónico: rodrigocastanedaqf@gmail.com
Teléfono: (502) 3401 3919

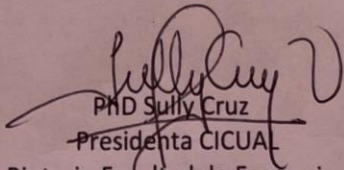
Estimado investigador:

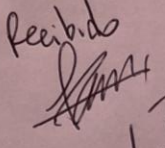
Por este medio se hace constar que el proyecto de investigación titulado: *Evaluación nefroprotectora de extractos vegetales en modelos in vivo de daño renal inducido por nefrotoxicidad y diabetes*, ha sido revisado por miembros del comité institucional para el cuidado y uso de los animales de laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Las evaluaciones hechas al proyecto son con fines de asegurar el trato ético y adecuado de los animales que serán utilizados para el cumplimiento de los requisitos de la investigación.

Se ha determinado que se cumple con los requisitos necesarios para el uso de animales y se han seguido las recomendaciones dadas por el comité, por tal motivo se autoriza la practica con animales en el tiempo establecido en el protocolo de investigación.

Sin otro particular, me suscribo


PHD Sully Cruz
Presidenta CICUAL
Bioterio Facultad de Farmacia

Recibido

28/01/21

15. Estrategia de difusión, divulgación y protección intelectual

Los resultados de esta investigación serán publicados en la revista Ciencia, tecnología y salud, los cuales contarán con los respectivos agradecimientos en el manuscrito, de la siguiente manera:

“La siguiente investigación fue cofinanciada por la dirección general de investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala, mediante el financiamiento de los proyectos B9-2020 y Des3-2021”.


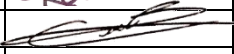
16. Aporte de la propuesta de investigación a los ODS:

Esta propuesta contribuye al Objetivos de desarrollo sostenible (ODS) número 3, garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades. En el apartado 3.4, se establece que forma parte de este objetivo, “reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante su prevención y tratamiento, y promover la salud mental y el bienestar”. Esta propuesta de financiamiento aborda una enfermedad crónica no transmisible de incidencia creciente (enfermedad renal crónica), y el enfoque de abordaje es a partir de la búsqueda de estrategias de prevención y tratamiento a partir de farmacología experimental. Adicionalmente, contribuye en el apartado 3.9, “reducir considerablemente el número de muertes y enfermedades causadas por productos químicos peligrosos”, ya que el antibiótico gentamicina produce daño renal agudo. La investigación de este modelo podrá proponer candidatos que puedan administrarse junto a este antibiótico para reducir el efecto adverso renal.

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

17. Orden de pago final


Nombres y apellidos	Categoría (investigador /auxiliar)	Registro de personal	Procede pago de mes (Sí / No)	Firma
Rodrigo Castañeda	Coordinador e investigador	20091173	No	
Agustín Aceituno	Auxiliar II	20210483	No	

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

18. Declaración del coordinador(a) del proyecto de investigación

El coordinador de proyecto de investigación con base en el *Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación financiados por medio del Fondo de Investigación*, artículos 13 y 20, deja constancia que el personal contratado para el proyecto de investigación que coordina ha cumplido a satisfacción con la entrega de informes individuales por lo que es procedente hacer efectivo el pago correspondiente.


Nombre del coordinador del proyecto de investigación Rodrigo Castañeda, Ph.D	Firma 
Fecha: 24/01/2022	

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

19. Aval del director(a) del instituto, centro o departamento de investigación o Coordinador de investigación del centro regional universitario

De conformidad con el artículo 13 y 19 del *Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación financiados por medio del Fondo de Investigación* otorgo el aval al presente informe mensual de las actividades realizadas en el proyecto (escriba el nombre del proyecto de investigación) en mi calidad de (indique: Director del instituto, centro o departamento de investigación o Coordinador de investigación del centro regional universitario), mismo que ha sido revisado y cumple su ejecución de acuerdo a lo planificado.

Nombre y cargo de quien da el aval al informe Dra. Eunice Enríquez Cottón	Firma 
Fecha: 24/01/22	

Informe final proyecto de investigación 2021

Dirección General de Investigación –DIGI-

20. Visado de la Dirección General de Investigación

Vo.Bo. Nombre Coordinador del Programa Universitario de Investigación Ing. Liuba Cabrera	Firma
Fecha: 28/01/22	

Vo.Bo. Nombre Coordinador General de Programas Universitarios de Investigación Ing. Julio Rufino Salazar	Firma
Fecha: 28/01/22	