



Universidad
Finis Terrae

UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

**ACCIÓN ANTITROMBÓTICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS
POLIFENOLES: UNA REVISIÓN DE MECANISMOS Y EVIDENCIAS
CLÍNICAS Y EXPERIMENTALES**

ANTONIA PONCE - SARA QUIROGA

Proyecto de Tesina presentado a la Facultad de Medicina de la Universidad Finis
Terrae, para optar al grado de Licenciado en Nutrición y Dietética.

Profesor Guía: Pamela Rivera

Santiago, Chile

2025

Agradecimientos

Primero quiero agradecer a mi compañera de tesis, por su dedicación, compromiso y compañerismo durante este proceso, donde compartimos cada desafío y logro, sin ella no hubiera sido posible. También extendo mi gratitud a mi profesora tutora, por su orientación y sus valiosos aportes, los cuales guiaron el desarrollo de este trabajo. A mi familia, por su amor incondicional, comprensión y apoyo constante durante las largas noches de trabajo y esfuerzo. Y, finalmente, a mi pareja, por su apoyo, motivación, compañía y ayuda en la redacción de este trabajo, siendo un pilar fundamental para cumplir la meta.

Antonia Ponce Castillo

Quiero expresar mi agradecimiento a mi compañera de tesis Antonia por su compromiso, apoyo y complicidad que hizo de este proceso un buen pasar. A mis amigas por acompañarme con cariño, alegría y solidaridad, recordándome que detrás del esfuerzo también hay espacio para sonreír. A nuestra profesora guía, por su dedicación y orientación constante que guiaron cada paso de este trabajo con sabiduría y amabilidad. A mi familia, padres y hermano por ser el sostén y pilar fundamental para cumplir esta meta. Sin ustedes, este logro no habría sido posible.

Sara Quiroga Reyes

ÍNDICE

Agradecimientos.....	ii
Índice.....	iii
Resumen.....	iv
Abstract.....	v
1. Introducción.....	1
2. Planteamiento del problema.....	5
3. Metodología.....	5
4. Desarrollo.....	10
4.1. Resultados.....	10
4.2. Discusiones.....	24
4.2.1. <i>Efectos de los polifenoles sobre coagulación, trombosis y agregación plaquetaria</i>	24
4.2.2. <i>Efectos de los polifenoles sobre la presión arterial en modelos animales y humanos con hipertensión</i>	28
4.2.3. <i>Mecanismos fisiológicos de la acción antihipertensiva y antitrombótica de los polifenoles</i>	32
4.2.4. <i>Tipos de polifenoles estudiados, sus fuentes, dosis, vías de administración y duración del tratamiento</i>	35
5. Conclusiones.....	38
6. Referencias.....	41
ANEXOS	

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Como factores de riesgo destacan la hipertensión arterial (HTA) y los fenómenos trombóticos, cuyos tratamientos tradicionales pueden presentar efectos adversos y baja adherencia. Esto ha impulsado la búsqueda de estrategias complementarias de origen natural, como los polifenoles dietéticos, compuestos con un potencial cardioprotector. El objetivo de esta revisión sistemática, realizada según la guía PRISMA, es evaluar la evidencia científica reciente de los efectos de los polifenoles en la normalización de la presión arterial y la prevención de eventos trombóticos, considerando sus mecanismos de acción. Para esto, se utilizaron las bases de datos PubMed y Scopus, limitando la antigüedad de los estudios (2020-2025). Se incluyeron estudios preclínicos (*in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*) y clínicos en modelos con HTA o riesgo cardiovascular, seleccionando un total de 25 estudios. El análisis demostró un perfil dual de los polifenoles: antihipertensivo y antitrombótico. Redujeron la presión arterial, modulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina y la acción de angiotensina II. Además, mejoraron la función endotelial al aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico y la actividad del superóxido dismutasa. Su efecto antitrombótico se observó al prolongar los tiempos de coagulación, inhibir la trombina, suprimir la agregación plaquetaria a través de la modulación del eje TXA_2/PGI_2 e inhibir la proteína disulfuro isomerasa. En síntesis, los polifenoles son compuestos prometedores para la prevención de la HTA y la trombosis. Sin embargo, la evidencia clínica aún es limitada, debido a la heterogeneidad metodológica y la variabilidad en dosis y tipos de extractos. Por lo tanto, se requieren ensayos clínicos controlados y de largo plazo que permitan validar su eficacia y seguridad en la práctica clínica.

Palabras Clave: Polifenoles, riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, trombosis, agregación plaquetaria, tiempo de coagulación, flavonoides.

Santiago, noviembre, 2025

ABSTRACT

Cardiovascular diseases remain as the leading cause of mortality worldwide. Among their major risk factors are: hypertension (HTN) and thrombotic events, whose conventional pharmacological treatment regularly cause adverse effect and manifest low adherence. This has caused interest in natural complementary strategies such as dietary polyphenols, bioactive compounds with potential cardioprotective properties. The goal of this systematic review, conducted following PRISMA guidelines, was to assess recent scientific evidence on the effects of polyphenols in regulating blood pressure and preventing thrombotic phenomena, while also describing their mechanisms of action. PubMed and Scopus databases were searched, limiting the publication period to 2020-2025. Preclinical (*in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*) and clinical studies involving hypertensive or cardiovascular risk models were included, with 25 studies selected for final analysis. The findings due to investigation revealed a dual profile of polyphenols: antihypertensive and antithrombotic. They reduced blood pressure by modulating the renin-angiotensin-aldosterone system, inhibiting angiotensin-converting enzyme and angiotensin II. Moreover, they improved endothelial function by enhancing nitric oxide bioavailability and superoxide dismutase activity. Their antithrombotic effect was evidenced by prolonged coagulation times, direct thrombin inhibition, and reduced platelet aggregation through modulation of the TXA₂/PGI₂ axis and inhibition of protein disulfide isomerase. In conclusion, polyphenols in fact, symbolize promising agents for the prevention of hypertension and thrombosis. However, clinical evidence remains limited due to methodological heterogeneity and variability in doses and extract compositions. Therefore, further long-term, well-controlled clinical trials are needed to confirm their efficacy and safety in clinical practice.

Keywords: Polyphenols, cardiovascular risk, hypertension, thrombosis, platelet aggregation, coagulation time, flavonoids.



1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden un grupo de trastornos que afectan al corazón y los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades vasculares periféricas. Estas enfermedades siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial. Según el informe *Global Burden of Disease (GBD) 2023*, más de 19,8 millones de personas fallecieron por ECV en 2022, lo que representa aproximadamente un 32% de todas las muertes a nivel global [1]. Además, se estima que la prevalencia mundial sobrepasa los 600 millones de personas, por lo que, si no se intervienen correctamente los factores de riesgo, esta cifra podría duplicarse para el año 2050 [1].

Esto refleja una tendencia preocupante, principalmente en países con transiciones demográficas avanzadas caracterizadas por poblaciones más envejecidas y estilos de vida contemporáneos, determinados por factores de riesgo modificables como el estrés, el tabaquismo, el consumo de alimentos ultraprocesados y el exceso de sodio, la inactividad física y el exceso de peso, y factores no modificables como la dislipidemia, la diabetes mellitus tipo II y particularmente la hipertensión arterial (HTA), los cuales agravan la carga epidemiológica [2]. La prevalencia de HTA en personas mayores es cercana al 27,6%, con mayor incidencia en hombres y en adultos mayores de 65 años [3]. Además, la HTA representa no solo un factor de riesgo independiente para las ECV, sino también un desencadenante de eventos trombóticos, ya que promueve la rigidez arterial, altera la función endotelial y favorece procesos inflamatorios y procoagulantes [4].

La trombosis, un evento estrechamente asociado a las ECV, caracterizada por la formación patológica de coágulos en vasos sanguíneos, se produce por una desregulación de los mecanismos de coagulación sanguínea descrita por la triada de Virchow: daño endotelial, estasis del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad. El daño al endotelio vascular; por ejemplo, por aterosclerosis, HTA o infecciones, activa la



coagulación y la adhesión plaquetaria [5]. La estasis, más frecuente en pacientes inmovilizados o con insuficiencia venosa, promueve la acumulación de factores coagulantes, mientras que la hipercoagulabilidad (causas genéticas o adquiridas) favorece la formación de coágulos [5]. Los tipos de trombosis más comunes son la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, el infarto agudo al miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico [6]. A nivel mundial, se estima que más de 10 millones de personas desarrollan anualmente eventos trombóticos y muchos de ellos asociados a una HTA mal controlada [7].

El tratamiento farmacológico para el manejo de la HTA y prevención de fenómenos trombóticos incluye antihipertensivos, antiagregantes y anticoagulantes. Aunque estos tratamientos han demostrado eficacia, presentan importantes limitaciones, como efectos adversos (tos, mareos, fatiga, disfunción eréctil), baja adherencia terapéutica, necesidad de complementación con otros tratamientos, y en algunos casos, altos costos debido a la cronicidad de las terapias [8]. Además, se ha evidenciado que solo entre el 30 y el 50% de los pacientes logra un control adecuado de la presión arterial (PA) con monoterapia [9]. Estas dificultades impulsaron el desarrollo de estrategias complementarias y multidisciplinarias para abordar estas patologías.

En este contexto, ha surgido un considerable interés por intervenciones no farmacológicas, principalmente aquellas asociadas a la alimentación y el estilo de vida. Entre ellas, destaca la inclusión de compuestos bioactivos presentes en productos vegetales como frutas, verduras, legumbres, té, café y vino. Estos compuestos, llamados polifenoles (PLF), han demostrado relevantes beneficios sobre la salud cardiovascular, como el control de la PA, la mejora de la función endotelial, la modulación del perfil lipídico y la reducción de procesos inflamatorios [10]. Si bien no reemplazan la farmacoterapia tradicional, su incorporación a una dieta saludable puede potenciar los efectos preventivos y promover la adherencia a tratamientos más completos.



Los PLF son compuestos bioactivos ampliamente distribuidos en alimentos de origen vegetal, conocidos por su diversidad estructural y sus múltiples beneficios para la salud [11,12]. En relación con su composición química, los PLF se clasifican en cuatro grupos: flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos y lignanos, todos con estructuras químicas y propiedades características. Los flavonoides son los más abundantes y se subclasifican en flavonoles, flavanonas, flavanoles, antocianinas, isoflavonas y flavonas, que se pueden encontrar en frutas (uvas, arándanos, moras y manzanas), vegetales, té, cacao y vino tinto [11,12]. Mientras que, los ácidos fenólicos, como el ácido gálico, el ácido cafeico y el ácido clorogénico, están presentes en granos de café y bayas [13]. Los estilbenos como el resveratrol son propios de las uvas y derivados, y los lignanos se encuentran en semillas como la linaza [11].

Como ya se ha expuesto, estos compuestos están presentes en numerosos productos vegetales y tienen múltiples beneficios para la salud. Se caracterizan por tener uno o más anillos aromáticos con grupos hidroxilo, lo que les otorga propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, vasodilatadoras y antitrombóticas [13]. Estos metabolitos aumentan la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) al activar enzimas eNOS e iNOS, favoreciendo la vasodilatación y mejorando la función endotelial. Además, ejercen una potente acción antioxidante al neutralizar especies reactivas de oxígeno y estimular enzimas endógenas como la superóxido dismutasa y la catalasa. En relación con sus efectos antiinflamatorios, pueden modular vías como VCAM-1 e ICAM-1, reduciendo la agregación plaquetaria y el riesgo de trombosis [14].

Los PLF han despertado un gran interés en la comunidad científica, específicamente por su potencial efecto antitrombótico y antihipertensivo, posicionándose, así como compuestos prometedores de cara a la prevención y el tratamiento de las ECV. Estudios *in vitro* han demostrado que estos compuestos pueden modular la función endotelial, mejorar la producción de ON y reducir el estrés oxidativo [15], y en modelos animales los PLF han disminuido la agregación plaquetaria, y han mejorado efectivamente la elasticidad vascular, aportando a la reducción del riesgo de trombosis, así como a mantener un flujo sanguíneo adecuado



[16]. Además, investigaciones en humanos han demostrado que el consumo regular de alimentos ricos en polifenoles está directamente asociado con una menor incidencia de HTA [14].

Pese a la cuantiosa evidencia sobre los beneficios de los PLF en la salud cardiovascular, existe una brecha importante en la bibliografía científica respecto de su acción antitrombótica específica en las personas con HTA. Si bien se ha descrito ampliamente sus propiedades antioxidantes, vasodilatadoras y antiinflamatorias [14], los estudios que abordan de forma conjunta e integrada su potencial antitrombótico en la población hipertensa, siguen siendo preocupantemente escasos. Por esta razón, resulta necesaria una revisión sistemática e integral, que explore en profundidad y reúna la evidencia disponible sobre los mecanismos y efectos de los PLF en contexto de HTA y trombosis.

Bajo esta circunstancia, y considerando la carga de enfermedad cardiovascular asociada a hipertensión y su incidencia en eventos trombóticos, resulta esencial para este trabajo explorar enfoques complementarios que apoyen el tratamiento farmacológico tradicional. Los polifenoles como ya se mencionó con anterioridad, han mostrado múltiples beneficios para la salud principalmente en relación con sus efectos sobre parámetros con incidencia en el sistema cardiovascular. Es por ello, que el objetivo de esta revisión exhaustiva y fundamentada, es evaluar la evidencia científica disponible sobre los efectos de los polifenoles en la regulación de la presión arterial y en la prevención de fenómenos trombóticos.



2. Planteamiento del problema

Pregunta de investigación: ¿Qué efectos tienen los polifenoles sobre la presión arterial y sobre parámetros relacionados con trombosis, coagulación y agregación plaquetaria según la evidencia experimental y clínica disponible?

Objetivo general: Evaluar la evidencia científica disponible sobre los efectos de los polifenoles en la presión arterial y en la prevención de fenómenos trombóticos, incluyendo sus posibles mecanismo de acción y características de uso.

Objetivos específicos:

1. Sintetizar los efectos de los polifenoles sobre parámetros de coagulación, trombosis y agregación plaquetaria en estudios clínicos y preclínicos.
2. Explicar el efecto de los polifenoles sobre la presión arterial en modelos animales y humanos con hipertensión.
3. Analizar los mecanismos fisiológicos que explican la acción antihipertensiva y antitrombótica de los polifenoles.
4. Describir los tipos de polifenoles estudiados, sus fuentes, dosis, vías de administración y duración del tratamiento.

3. Metodología

El siguiente trabajo, correspondiente a una revisión sistemática, ha sido realizado conforme a los lineamientos establecidos por la guía PRISMA, con el objetivo de garantizar transparencia, calidad y replicabilidad del proceso de investigación. El análisis fue llevado a cabo por dos autores (AJPC Y SGQR) de forma independiente. Para la búsqueda y recopilación de las fuentes científicas se utilizaron las bases de datos electrónicas PubMed y Scopus, limitando el periodo de publicación (2020-2025) y utilizando operadores booleanos (MeSH) para filtrar la búsqueda. También se utilizaron herramientas digitales como Rayyan para la selección y cribado de los artículos, IA para resumir y mejorar la redacción del escrito y ZoteroBib para la gestión de referencias bibliográficas.



Se evaluó la viabilidad del tema propuesto a partir de la primera búsqueda preliminar en las bases de datos de PubMed, Scopus y Cochrane Library, enfocada principalmente en revisiones sistemáticas y se determinó que el tema planteado no ha sido abordado de forma específica en los últimos cinco años. Si bien existen revisiones que tratan el uso de polifenoles en la mejora de la salud cardiovascular, la única revisión encontrada en PubMed se centraba específicamente en antocianinas, y ninguna revisión sistemática fue identificada que aborde de manera integral la amplia gama de polifenoles dietéticos (**Tabla 1**). Además, no se han encontrado estudios que abarquen de manera integral el uso de polifenoles, tanto en la mejora de la salud cardiovascular de personas con hipertensión como en la prevención del riesgo trombótico, por tanto, esta ausencia de evidencia sobre enfoques integrales refuerza la pertinencia e innovación del presente estudio. Además, se realizó una búsqueda para evidenciar la existencia de evidencia para respaldar la continuidad del estudio, se arrojaron un total de 13.030 artículos disponibles en las bases de datos ya nombradas (**Tabla 2**).

Tabla 1. Resultados de la búsqueda de revisiones (sistemáticas o narrativas):

Base de datos/Ecuación de búsqueda	N° Resultados
PUBMED: antithrombotic AND polyphenols AND foods AND hypertension	1
SCOPUS: antithrombotic AND polyphenols AND foods AND hypertension	0
COCHRANE LIBRARY: antithrombotic AND polyphenols AND foods AND hypertension	0



Tabla 2. Resultados de la búsqueda de artículos (fuentes primarias):

Base de datos	Número de artículos encontrados
(antithrombotic OR anticoagulant OR antiplatelet) AND polyphenols AND foods	
PUBMED	2
SCOPUS	37
COCHRANE	5
Total	44
(antithrombotic OR anticoagulant OR antiplatelet) AND hypertension	
PUBMED	114
SCOPUS	11.046
COCHRANE	1638
Total	12.798
polyphenols AND foods AND hypertension	
PUBMED	19
SCOPUS	141
COCHRANE	28
Total	188
TOTAL	13.030

La pregunta conductora del estudio se definió como “¿Qué efectos tienen los polifenoles sobre la presión arterial y sobre parámetros relacionados con trombosis, coagulación y agregación plaquetaria según la evidencia experimental y clínica disponible?”. Para estructurar la pregunta y orientar de forma precisa la búsqueda y selección de estudios, se utilizó el esquema PICO que incluye población (individuos humanos o modelos animales en estudios clínicos o experimentales que presenten hipertensión arterial o riesgo cardiovascular relacionado con fenómenos trombóticos), intervención (administración o suplementación con polifenoles dietéticos), comparación (placebo, ausencia de tratamiento u otra intervención no basada en polifenoles) y Outcomes/resultados (disminución de la presión arterial, mejora en



parámetros relacionados con trombosis, coagulación y agregación plaquetaria), lo que permitió determinar con claridad el enfoque de la revisión.

La estrategia de búsqueda para la revisión sistemática se diseñó con el objetivo de identificar la literatura más relevante y actual sobre el “Efecto antitrombótico y antihipertensivo de los alimentos ricos en polifenoles”. La búsqueda se llevó a cabo en dos bases de datos científicas de alta calidad: PubMed y Scopus, las cuales son conocidas por su amplia cobertura en estudios biomédicos y en ciencias de la salud. Para lograr una búsqueda sensible se utilizaron los siguientes términos clave:

- Polifenoles: polyphenols, flavonoids, anthocyanins.
- Efectos antitrombóticos: antithrombotic, antiplatelet, anticoagulant.
- Hipertensión: arterial hypertension, high blood pressure.

Las ecuaciones de búsqueda se adaptaron a cada base de datos, combinando los términos con operadores booleanos (AND, OR) y filtros de fecha para asegurar que solo se consideren estudios publicados en los últimos 5 años.

Se emplearon herramientas avanzadas de búsqueda en cada base de datos, como la búsqueda por términos MeSH en PubMed y términos de asignación de palabras clave en Scopus, para optimizar los resultados.

Ecuaciones de búsqueda:

(antithrombotic OR anticoagulant OR antiplatelet OR "platelet aggregation" OR "blood thinning" OR "clot prevention" OR "coagulation inhibition") AND (polyphenol OR flavonoid OR anthocyanin OR "phenolic compounds") AND (foods OR "plant-based foods" OR "dietary sources" OR "dietary polyphenols")

(polyphenol OR flavonoid OR anthocyanins OR "phenolic compounds") AND (foods OR "plant-based foods" OR "dietary sources" OR "dietary polyphenols") AND (hypertension OR "high blood pressure" OR "arterial hypertension" OR "elevated blood pressure")



Se generaron ecuaciones secundarias basadas en las dos ecuaciones anteriores, en las cuales se eliminaron términos como: ("*clot prevention*" OR "*coagulation inhibition*" OR "*phenolic compounds*" OR "*phenolic compounds*" "*dietary sources*" OR "*dietary polyphenols*" OR "*elevated blood pressure*" OR "*high blood pressure*")”

Los criterios de elegibilidad incluyeron estudios experimentales, tanto en humanos (ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados) como en modelos preclínicos (*in vitro*, *in vivo*, *ex-vivo* e *in silico*). También se consideraron estudios observacionales en el caso de evaluar la relación entre el consumo de polifenoles y marcadores antitrombóticos o antihipertensivos, realizados en humanos adultos (≥ 18) con diagnóstico de hipertensión arterial o riesgo cardiovascular. Para los estudios preclínicos se incluyeron investigaciones en animales (roedores, conejos, arterias porcinas) o cultivos celulares relevantes para trombosis o disfunción endotelial. Por consiguiente, sólo se incluyeron artículos publicados en inglés o español, publicados con antigüedad de 5 años o menos, para garantizar evidencia actualizada. Además, se exigió que los estudios fueran publicados en revistas científicas indexadas, con adecuado diseño metodológico. Por otra parte, se excluyeron publicaciones con antigüedad de más de 5 años, artículos escritos en idiomas diferentes al español o inglés, estudios no experimentales (revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, metaanálisis, artículos de opinión, editoriales, cartas al editor, comentarios o resúmenes de congresos), artículos que no incluyen el uso de polifenoles en la mejora de la salud cardiovascular y estudios sin un diseño metodológico adecuado.

Los artículos resultantes de las ecuaciones de base de datos se exportaron y cargaron en Rayyan, una plataforma especializada en el cribado sistemático de literatura. Se utilizó la función automática de detección de duplicados en Rayyan, complementada con una revisión manual para verificar coincidencias exactas como DOI, título y autores. Luego los dos autores evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes, aplicando los criterios de elegibilidad predefinidos; además, en Rayyan se emplearon etiquetas y filtros para excluir artículos de no interés como



revisiones sistemáticas. Finalmente, la lectura completa de los artículos que pasaron los pasos anteriores permitió la inclusión y exclusión del material bibliográfico. Los detalles de la selección se muestran en la **Fig.1**. Durante este proceso las discrepancias se resolvieron mediante consenso o intervención del investigador más experto.

4. Desarrollo

4.1. Resultados

El proceso de selección de estudios se describe en la **Fig. 1**. El número total de artículos resultados de la búsqueda fueron 4.074. Luego de esta búsqueda se encontraron un total de 3.770 artículos duplicados, los cuales fueron eliminados. Posteriormente, se examinaron 304 artículos por título y resumen, donde se excluyeron 262 artículos, 178 por ser revisiones y 84 por encontrarse fuera del tema de interés. Finalmente, se examinaron 42 artículos por texto completo, de los cuales se excluyeron 17 artículos y se incluyeron un total de 25 artículos.

La base de datos obtenida de la búsqueda y selección de la información contiene un total de 25 artículos científicos que fueron publicados entre los años 2020 y el 2025. Estos 25 artículos están disponibles para lectura y descarga. También se recopiló una segunda base de datos con un total de 6 artículos que podrían ser utilizados posteriormente de ser necesario. En cuanto a la base principal de los 25 artículos, se extrajo la información a continuación: Título, autor principal, año, tipo de estudio, objetivo, tipo y/o cantidad de polifenoles, muestra, intervenciones realizadas, resultados obtenidos (**Tabla 3**). Además, se especifican mediante el uso de iniciales AP y SQ, a los responsables de la extracción y revisión de cada artículo, para así disminuir el riesgo de sesgo que pudiera presentarse. Si bien, no se presentaron mayores discrepancias en cuanto a las interpretaciones, si se presentaron ciertas dificultades en la toma de decisiones, por lo tanto, se pidió ayuda a la profesora tutora para llegar a un consenso en cada una de estas dificultades.

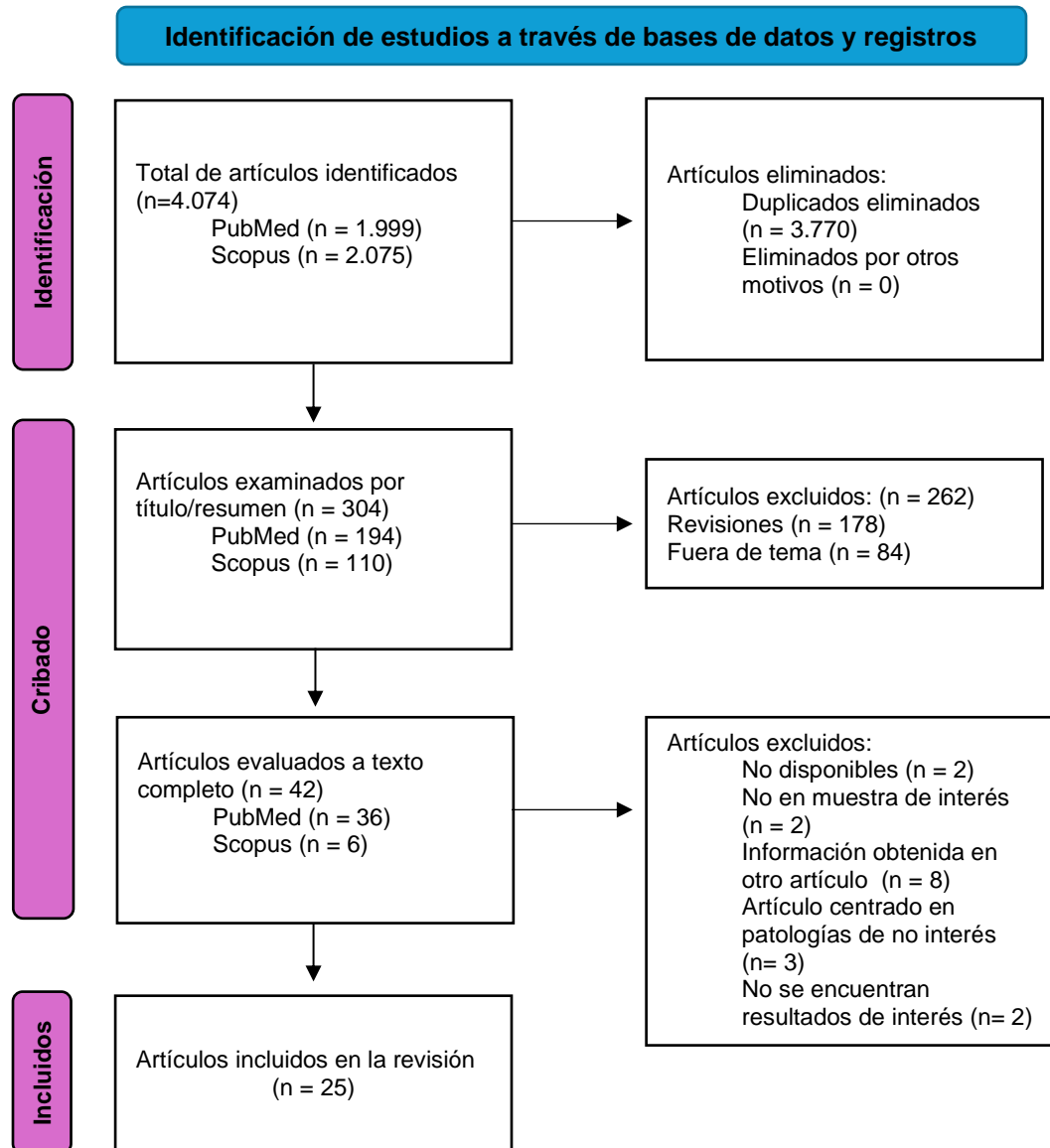


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020



Tabla 3. Síntesis de los aspectos fundamentales de cada estudio incluido en la revisión (objetivo, tipo y/o cantidad de polifenol implicado, muestra, intervención y resultados).

Referencia	Tipo de estudio	Objetivo	Tipo y/o cantidad de polifenol	Muestra	Intervención	Resultados
Anna Stochmal, et al. (2022) [22]	Estudio experimental <i>in vitro</i> con cultivos celulares	-Determinar actividad biológica de isorhamnetina y derivados sobre sangre humana.	-50 ug/ml de isorhamnetina y dos derivados.	-Plaquetas humanas lavadas y sangre completa de donantes sanos.	-Análisis por citometría, sistema T-TAS, colorimetría. -Comparación con extractos de espinillo amarillo y aronia.	-Compuesto 2 con mayor efecto antiplaquetario. -Reducción en formato de trombos y activación plaquetaria. -Efecto mejorado por modificaciones estructurales.
Lyanne Rodríguez, et al. (2021) [21]	Estudio experimental <i>in vitro</i> con sangre humana.	-Evaluar efecto antiplaquetario de isorhamnetina y mecanismos mitocondriales.	-Isorhamnetina (1-100 uM).	-Plaquetas humanas lavadas (6 voluntarios sanos).	-Evaluación de agregación, citotoxicidad, producción de ATP/ROS, potencial mitocondrial, adhesión y trombosis.	-Inhibición dosis-dependiente de agregación (CI50 8,1 uM) -Reducción de trombos en cámara de perfusión -Sin toxicidad aparente.
Lis Bernadetta, et al. (2020) [25]	Ensayo experimental <i>in vitro</i> con sangre humana.	-Analizar extractos de T. officinale sobre estrés oxidativo y parámetros de hemostasia.	-Extractos E1: 188 mg/ GAE/g -E2: 448 mg/ GAE/g -E3: 377 mg/ GAE/g	-Sangre humana proveniente de donantes sanos, no fumadores, que no consumen alcohol o medicamentos.	-Extracción, fraccionamiento y análisis UHPLC-MS/MS -Ensayos antioxidantes y antiplaquetarios.	-Fracciones A y B tuvieron la mayor actividad antiradical. -E2 y A redujeron marcadores oxidativos. -Fracción A inhibió adhesión plaquetaria en un 58%.



<p>Sara Gheraibia, et al. (2025) [19]</p>	<p>Estudio experimental <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>.</p>	<p>-Evaluar efecto anticoagulante de extractos de <i>C. speciosus</i>.</p>	<p>-Altos niveles de ácido clorogénico, gálico, naringenina (hasta 2470 ug/g).</p>	<p>-Plasma humano y 30 ratas Sprague Dawley.</p>	<p>-Ensayos de coagulación (PT, TT, TTPa) -Administración oral del extracto metanólico -Acoplamiento molecular con trombina.</p>	<p>-El extracto metanólico fue el más rico en compuestos fenólicos. -Los tres extractos prolongaron significativamente los tiempos de coagulación. -El extracto metanólico fue el más efectivo.</p>
<p>Yi Liu, et al. (2022) [17]</p>	<p>Estudio experimental <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i>.</p>	<p>-Investigar efecto y mecanismo antitrombótico de okanina.</p>	<p>-Okanina 10 mg/kg, pureza 99,81%</p>	<p>-Conejos blancos chinos (15 para cada sexo). -Ratas Sprague-Dawley (SD) hembras y machos (44 para cada sexo). -Ratones Kunming (18 para cada sexo).</p>	<p>-Pruebas de sangrado, coagulación, trombosis inducida.</p>	<p>-Prolonga coagulación, inhibe agregación de ADP -Efecto dosis-dependiente en trombosis venosa y arterial. -Resultados estadísticamente significativos.</p>
<p>Debananda Gogoi, et al. (2024) [20]</p>	<p>Estudio experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.</p>	<p>-Analizar la actividad anticoagulante de la quercetina aislada de <i>S. indicum</i> y su mecanismo.</p>	<p>-Quercetina extraída y purificada (pureza 98%) del extracto hidro etanólico de 500 g de fruto.</p>	<p>-Sangre de voluntarios sanos (que no tomaban medicación) -Ratones albinos suizos (n = 6, de 6 a 8 semanas de edad)</p>	<p>-Extracción por maceración -Pruebas de coagulación (TTPA, TP, TT) -Evaluación enzimática (trombina y FXa)</p>	<p>-Prolonga significativamente tiempos de coagulación sin afectar fibrinógeno -Inhibe trombina de forma no competitiva (KI = 33,11 uM) -Previene trombosis sin toxicidad</p>



					-Ensayos antitrombóticos y citotóxicos.	-Disminuye TXB2 y ET-1, aumenta eNOS y 6-keto-PG1a.
Aziz Drioiche, et al. (2023) [23]	Estudio experimental <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e <i>in silico</i> .	-Evaluar el perfil químico y las propiedades antioxidantes, antimicrobiana, anticoagulante y antidiabética de los extractos de <i>P. lentiscus</i> .	-Extracto acuoso: 934.737 mg EAG/g -Decocción: 152.632 mg EAG/g -Hidro etanólico: 108.694 mg EAG/g -Derivados de ácido gálico y quínico	-Ratones albinos para toxicidad. -Ratas Wistar para antidiabético	-Extracción por Soxhlet y decocción -Evaluación de actividad antioxidante (DPPH, FRAP), anticoagulante (TP, aPTT), antidiabética (a-amilasa, a-glucosidasa) y antimicrobiana.	-Extracto acuoso con mejor perfil antioxidante -Alta inhibición de a-amilasa y a-glucosidasa -Prolonga TP y aPTT significativamente -Reduce glucemia postprandial 42,5% a las 2 hrs.
Alessandra Lyra Guedes, et al. (2024) [18]	Estudio experimental <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> .	-Evaluar el efecto del extracto acuoso de <i>Petroselinum crispum</i> sobre agregación plaquetaria, coagulación y trombosis.	-Flavonoides (apiin, luteolina, metil quercetina) -Derivados de ácido cumárico y un terpeno.	-Sangre donada por individuos que no usaban medicación (hombres o mujeres entre 18 y 30 años). Ratas Wistar adultas (ambos sexos).	-Preparación de extractos de tallos, hojas y partes aéreas -Evaluaciones de coagulación, adhesión plaquetaria y trombosis en modelos animales.	-Mayor efecto antiplaquetario: extracto de partes aéreas (IC50 = 2.92 mg/ml) -Extracto de tallos: mejor efecto anticoagulante -Reducción del 50% en peso de trombo venoso (65 mg/kg) -Sin efecto acumulativo ni riesgo de sangrado.
Lijie Ren, et al. (2020) [40]	<i>Estudio experimental in vivo</i> e <i>in vitro</i> .	-Identificar polifenoles inhibidores de la proteína disulfuro	-Ácido tánico (gallotanninas): 1-50 umol/L <i>in vitro</i> y 5 mg/kg	-Plaquetas humanas -Ratones macho C57BL/6	-Acoplamiento molecular con 61 polifenoles	-El ácido tánico inhibió la PDI sin inducir apoptosis.



		isomerasa y evaluar su efecto antitrombótico, enfocándose en el efecto del ácido tánico.	intraperitoneal, en modelo <i>in vivo</i> .		-Evaluaciones funcionales de agregación, activación, trombosis y coagulación.	-Disminuyó la agregación plaquetaria y expresión de P-selectina -Disminuyó el tamaño de los trombos en un 55,2% -No hubo efectos sobre el tiempo de sangrado ni parámetros de coagulación.
Shamilyan Knarik, et al. (2024) [36]	Estudio experimental <i>in vivo</i> : en animales (evaluar efectos antihipertensivos). Ensayo clínico aleatorizado: en humanos (evaluar efectos antiplaquetarios).	-Investigar los efectos antiplaquetarios y antihipertensivos de las cerezas ácidas armenias (<i>Prunus cerasus</i>) como fuente de agentes funcionales en la prevención de enfermedades cardiovasculares.	-250 g de cerezas ácidas frescas, que contienen aproximadamente 224 mg de antocianinas, expresadas como equivalentes de cianidina-3-glucósido.	Humanos: 6 voluntarios hombres y mujeres, de entre 38 y 68 años. Animales: 6 ratas blancas endogámicas.	-Humanos: consumo único de fruta, medición de agregación plaquetaria a las 0, 3 y 5 hrs postprandial. -Ratas: administración intraperitoneal de cereza liofilizada, medición de presión arterial por 90 min.	-En humanos: a las 3 hrs hubo una reducción de A6 en 40.2%, de MS en un 41.1% y de AUC un 50.3%. A las 5 hrs, A6 mostró una reducción del 29.84%, MS en un 39.29% y AUC en un 36.18%. -En animales: La PAS disminuyó un 15.3% al minuto 40, la PAD un 14.2% al minuto 20, la PAM fue similar a las anteriores.
Concha-Meyer, Anival, et al. (2020) [24]	Estudio experimental <i>in vitro</i> con intervención en plasma humano.	-Evaluar el efecto antiagregante de extractos de pomasa de tomate, cuantificar compuestos bioactivos en los	-Pomasa completa: Kaepferol-3-O-glucósido (2032.58 mg/100g), Procyanidin B2 (1868.49	-Plasma rico en plaquetas humanas, obtenido de 20 donantes humanos.	-Extracción ultrasónica de diferentes fracciones (completa, semilla y sin semillas) -Medición de agregación con ADP y comparación con	-Extracto AWTP 3 (completo, acuoso, 3 ciclos): disminuyó agregación al 9% -Resultados comparables a Omega 3 y Maqui berry



		extractos y comparar con productos comerciales.	mg/100g), Quercetina (408.23 mg/100g).		productos comerciales.	-Actividad dependiente del tipo de fracción y solvente.
Assis, Daiane, et al. (2022) [27]	Estudio experimental <i>in vivo</i> realizado en ratas Wistar macho.	-Analizar efecto antihipertensivo del extracto de hojas de guayaba y su mecanismo simpático e inmune en modelo de hipertensión dependiente de sal.	-Fenoles totales: 170.5 mg EAG/g -Flavonoides: 11.7mg EQ/g -Taninos: 0.204 mg EC/g	-Ratas macho Wistar	-Dieta alta en sal por 12 semanas -Tratamiento oral con extracto (100 y 200 mg/kg) durante 4 semanas -Evaluación de la PA, IL-10, actividad simpática, balance hidroelectrolítico.	-200 mg/kg redujo la PA -Aumentaron IL-10 plasmáticas -No se vieron alteradas TNF- α , IL-17A ni electrolitos. -Mecanismo dual: modulación del sistema nervioso autónomo y acción inmunomoduladora por IL-10.
Taladrid Diego, et al. (2022) [34]	Estudio clínico aleatorizado de intervención nutricional en humanos (adultos sanos y con riesgo cardiovascular).	-Evaluar si un condimento derivado del orujo de uva reduce la presión arterial y la glucemia en humanos, y estudiar su relación con la composición de la microbiota.	-Fenoles totales: 170.5 mg EAG/g -Ácidos fenólicos: 1843.03 ug/g -Flavan-3-oles: 276.31 ug/g	29 voluntarios (17 en grupo intervención y 12 en grupo control). Se incluyeron sujetos sanos y con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y/o glucemia elevada).	-Intervención de 6 semanas con 2 g/día del condimento. -Evaluación de la PA, glucemia, microbiota, metabolitos fecales y AGCC.	-Disminuyó la PA (MBP 14.3%) y glucemia (5.6%) -Aumentaron Streptococcus y Clostridium beneficiosos -Disminuyeron bacterias inflamatorias (Eggerthellaceae) -Aumento ácido protocatecuico (152%), y disminuyó ácido propiónico (10.8%)
David Murcia-Lesmes, et	Estudio observacional	Estudiar si el consumo de tomate y sus	Ácidos fenólicos (cafeico, cumárico,	7.056 participantes con alto RCV, hombres de 55-58	Seguimiento de 3 años con cuestionario de	Alto consumo de tomate asociado a la reducción



al. (2024) [33]	I, longitudinal prospectivo	derivados se asocia con la reducción de la PAS y PAD, Además del riesgo de desarrollar HTA en una población con alto riesgo cardiovascular.	protocatecuico), flavonoides (naringenina) y el carotenoide principal, licopeno. La ingesta de licopeno se clasificó en cuatro niveles: bajo, intermedio, intermedio-alto y alto	años y mujeres de 60-80 años, con diagnóstico de DM2 o >3 factores de riesgo. se consideró un subgrupo de 1.097 personas no hipertensas al inicio del estudio	frecuencia alimentaria. Evaluando el consumo habitual de tomate crudo, salsa de tomate y gazpacho. Clasificando el consumo en las 4 categorías Controlaron variables como dieta mediterránea y uso de medicamentos	significativa de PA en hipertensos grados 1. Mayor efecto en PAD. El consumo de 110gr/día tiene 36% menos de riesgo a desarrollar HTA. Debido a inhibición de ECA, propiedades antioxidantes y antiinflamatorias
Lorena Calderón-Pérez, et al. (2021) [35]	Estudio observacional transversal	Identificar asociaciones entre la ingesta de polifenoles, Composición de la microbiota intestinal y niveles plasmáticos de AGCC en sujetos hipertensos	Flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos y lignanos. ingesta promedio de 1.614mg/día (hipertensos). 1.634mg/día (normotensos)	61 participantes: 29 con HTA grado 1 y 32 normotensos. Entre 18-68 años. sin enfermedades crónicas, antecedentes cardiovasculares, entre otras.	Registro en encuesta de frecuencia alimentaria de 3 días. Estimación de ingesta de polifenoles por cromatografía líquida. se midió excreción urinaria de polifenoles y nivel plasmático de AGCC	Hipertensos consumen más polifenoles provenientes de café, vino y cerveza a comparación con normotensos que consumen más frutas, cereales y aceite de oliva. sugiriendo que la fuente del polifenol, más que la cantidad influye en su efecto sobre PA y microbiota.
Kaitlyn E Redford, et al. (2021) [38]	Estudio experimental <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e <i>in silico</i>	Investigar mecanismos moleculares mediante los	<ul style="list-style-type: none"> ● ECG ● EGCG ● EC 	Estudio celular: ovocito de <i>Xenopus laevis</i> .	En ovocito se aplicaron extractos de té y compuestos puros.	Té verde y negro activo más de 20 veces KCNQ5 en reposo, leche bloqueo efecto.



		cuales el extracto de te verde y negro activan los canales de potasio KCNQ5.	<ul style="list-style-type: none"> EGC Extracto de té al 1% (equivalente a consumo habitual) concentraciones de 100 μ M de ECG y EGCG en ensayo electrofisiológico.	estudio vascular: ratas Wistar de 12 semanas modelo in silico: canal KCNQ5 modelado en 3D con base en criomicroscopía electrónica.	En arterias mesentéricas pre contraídas se evaluó relajación inducida por ECG, EGCG y EC. Mutagénesis dirigida y modelado molecular, espectrometría de masas. Efecto del té negro con leche en activación de KCNQ5.	ECG y EGCG activaron específicamente KCNQ5. En ratas promovieron relajación vascular. El calentamiento de EGCG aumenta su efecto 25 veces, metabolito más activo.
Patricia Dias, et al. (2022) [39]	Estudio experimental, <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i>	Evaluar efecto hipotensor del metabolito 3-Hidroxifenilacético o en un modelo <i>in vivo</i> , e investigar si mecanismo de acción vascular <i>ex vivo</i> .	3-Hidroxifenilacético, derivado de quercetina, kaempferol, isoflavonas, catequinas. <i>in vivo</i> : bolos intravenosos de 0.001-10 mg/kg <i>ex vivo</i> : concentración de 0.1-1 mM.	<i>in vivo</i> : 12 ratas espontáneamente hipertensas (8 para bolos, 4 para infusión). <i>Ex vivo</i> : 11 arterias coronarias de corazones porcinos de matadero.	En ratas, se administró 3-Hidroxifenilacético por vía intravenosa, bolos e infusión, se midió PA y frecuencia cardiaca. En arterias porcinas, se estudió efecto vasodilatador, en presencia de diferentes inhibidores farmacológicos.	3-Hidroxifenilacético en ratas redujo la PA de forma dosis dependiente, sin afectar frecuencia cardiaca, mecanismo vascular periférico. En arterias porcinas indujo a vasodilatación dosis dependiente, mediada por endotelio. inhibió NO, mediador central del efecto.
Joanna Popiolek-	Estudio observaciona	Analizar la relación entre ingesta de	Flavonoides (62,64 \pm 33,98 g/día): quercetina:	40 adultos (21 hombres y 19 mujeres) con	Cuestionario de frecuencia alimentaria para	Correlación entre mayor ingesta y niveles más bajos de PAS,



Kalisz, et al. (2022) [30]	nalítico, transversal	flavonoides y sus principales fuentes alimentarias con los valores PAS y PAD en pacientes con enfermedad arterial coronaria.	29.77 ± 22.18 mg/día, kaempferol: 14.86 ± 2.02 mg/día, isorhamnetina: 2.46 ± 2.02 y miricetina: 5.55 ± 4.16 mg/día.	enfermedad coronaria. Edad promedio 68 años y peso 80 kg. Dividido en normotensos e hipertensos.	estimar ingesta de flavonoides por 1 año. Alimentos como cebolla, tomate, té, arándanos, etc. Se midió PA, peso (ajustado por MM) y se comparó con ingesta y niveles de PA.	especialmente en hombres. Cebolla con menor PAS y tomate con menor PAD. Participantes con PA elevada consumen menos isorhamnetina.
Ping Zhang, et al. (2023) [28]	Estudio experimental <i>in vivo</i>	Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto acuoso de Pleurospermun lindleyanum en ratas hipertensas, explorando los mecanismos de acción	Flavonoides, glucósidos flavonoides, cumarinas, ácidos orgánicos. Dosis acuosa administrado en 5 y 10 gr/kg/día.	40 ratas macho espontáneamente hipertensas, divididas en 4 grupos y 10 ratas Wistar-Kyoto normotensas como grupo control	Durante 6 semanas se administró el extracto o captopril. Se midió PAS y peso cada 4 días. Al finalizar se evaluaron marcadores plasmáticos y estudios histológicos de riñón y corazón para analizar daño por hipertensión.	Extracto de Pleurospermun lindleyanum redujo PA en ratas SHR, superando a captopril en semana 5 y 6. Reducción de ACE, ET-1 y AngII con dosis altas. indicando modulación en el sistema SRAA. Incremento niveles de NO. Mejora en el daño renal y cardiaco inducido por HTA.
Hui-Hsuan Lin, et al. (2024) [37]	Estudio experimental <i>in vivo</i> y <i>in vitro</i>	Identificar si el extracto de Solanum muricatum puede reducir la PA, proteger órganos, inhibir sistema	Destacan derivados de kaempferol e isorhamnetina. Dosis <i>in vivo</i> : 30 y 60 mg/kg	<i>In vivo</i> : ratas espontáneamente hipertensas, en grupos sin tratamiento con extracto de 30 y 60 mg/kg, además con	<i>In vivo</i> : administración oral del extracto durante 22 días, con mediciones semanales de estudios.	Se redujo PA en ratas hipertensas, con efectos comparables al amlodipino. Mejora en estructura cardiaca, renal y vascular,



		RRAA, inflamación y estrés oxidativo.	<i>in vitro</i> : 50 y 100 ug/kg.	amlodipino y grupo normotenso. <i>In vitro</i> : celulares renales NRK-52E expuestas a angiotensina II.	<i>In vitro</i> : Analizó producción de ROS, despolarización mitocondrial y expresión de proteínas. Transporte de sodio en células tratadas.	disminuyendo hipertrofia y fibrosis. A nivel molecular inhibió ECA, redujo angiotensina II y reguló transportadores, disminuyendo la retención de sodio y agua. Redujo citoquinas inflamatorias y capacidad antioxidante del riñón.
Rosa M Valls, et al. (2020) [32]	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Determinar si el consumo regular de jugo de naranja enriquecido con hesperidina reduce la presión arterial en personas con HTA leve.	Hesperidina y narirutina. Dosis de hesperidina: 345 mg/día (jugo natural) y 600 mg/día (jugo enriquecido).	159 adultos (18-65 años) con HTA leve o pre-HTA. dividido en 3 grupos: -grupo placebo -grupo con 345 mg de hesperidina -grupo con 600 mg de hesperidina.	Administración de 500ml de bebida durante 12 semanas. Medición semanal de PA, pulso y biomarcadores. Se evaluó dosis única de 500ml.	Redujo PA de manera dependiente. Disminuye presión de pulso, indicando mayor elasticidad vascular. Única dosis, redujo PAS y pulso a las 2-6hrs. Aumento de metabolitos de hesperidina y disminución de homocisteína, marcadores inflamatorios y modulación de genes.
Aline Aparecida Macedo Marques, et al. (2021) [26]	Estudio preclínico <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	Evaluar efecto antihipertensivo y cardioprotector del extracto de <i>Aloysia polystachya</i> en ratas espontáneamente	Ácidos fenólicos, flavonas metoxiladas, glucósidos fenólicos, ácidos orgánicos, iridoideos glicosilados,	Animal: 38 ratas espontáneamente hipertensas y 7 normotensas. Celular: líneas celulares normales y cancerosas.	Durante 28 días se administró extracto en dosis distintas en los diferentes grupos. Evaluando PA, frecuencia cardiaca, EGC, función renal,	Extracto de 300 mg redujo PAS y PAD, mejorando vasodilatación. Reducción del grosor de la pared ventricular izquierda y aumento de enzimas antioxidantes en el corazón.



		hipertensas y determinar su seguridad.	fenilpropanoides glicosilados. dosis de 30, 100 y 300 mg/kg/día.		estrés oxidativo, morfología cardiaca, reactividad cardiaca y toxicidad en líneas celulares.	No se evidenció toxicidad hasta 2000 mg/kg ni citotoxicidad en células normales o cancerosas.
Se Yeong Park, et al. (2021) [29]	Estudio preclínico <i>in vivo</i>	Evaluar si los extractos de etanol de mijo pueden reducir la presión arterial, inhibir la enzima convertidora de angiotensina y mejorar la capacidad antioxidante.	Taninos, fenoles, alcaloides. Dosis: 250 mg/kg y 500 mg/kg.	Ratas Wistar Kyoto, normotensas y ratas espontáneamente hipertensas (SHR) Grupos: WKY más solución salina, SHR y solución salina, SHR y captopril, SHR y FE250, SHR y FE500	Administración vía oral por 8 semanas del extracto. Midiendo diariamente PA, enzimas hepáticas, perfil lipídico y ECA. Grosor de pared arterial y gen de renina.	Redujo PA con FE500 en un 21%, similar a captopril. FE250, FE500: redujo ECA EN 50-56%. Redujo el grosor de la pared aórtica. Bajo presión de renina en riñón. Sin daño hepático. Mejoró perfil lipídico.
Javier Ottaviani, et al. (2020) [31]	Estudio transversal y longitudinal	Investigar asociación de ingesta de flavan-3-ol intake y PA en población adulta.	flavan-3-ol intake: 146–618 mg/día. Epicatequina: 4-138 mg/día	25.618 participantes (11.592 hombres y 14.026 mujeres) entre 40-75 años. hipertensos y normotensos.	Midió la ingesta real de flavan-3-oles, usando biomarcadores de orina. Se clasificaron a los participantes en 10 grupos. Se analizaron la presión arterial y otros marcadores cardiovasculares.	Las personas con mayor ingesta de flavan-3-oles tienen una PA más baja, en comparación con el grupo con menor ingesta. Efectos más notables en personas mayores de 60 años e hipertensas. Flavan-3-oles podría relajar los vasos sanguíneos al aumentar el



						óxido nítrico y reducir la endotelina-1
Nawaz Khan, et al. (2024) [41]	Ensayo experimental <i>in vitro</i> y ensayo preclínico <i>in vivo</i>	Determinar las condiciones óptimas para maximizar el rendimiento de antocianinas mediante extracción asistida por ultrasonido, evaluando marcadores.	Antocianinas, principalmente cianidina-3-glucósido. Contenido antes de la purificación: 7.569 mg/g de extracto seco. Contenido antes de la depuración: 89.76 mg/g	<i>In vitro</i> : Polvo de frutos secos de B. kaschgarica. <i>In vivo</i> : 50 ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y 10 ratas normotensas (WKY).	Primero ultrasonido asistido con etanol y luego purificado. <i>in vivo</i> se administró el extracto purificado a ratas SHR en tres dosis 50, 100 y 200 mg/kg/día durante 12 semanas, comparado con grupo control y captopril. Analizando parámetros.	Alta eficacia en extracción. En las ratas SHR, la dosis más alta redujo significativamente la PAS, con efectos comparables al captopril. Mejora en contractilidad ventricular izquierda y mayor contractilidad. Acción similar a fármacos antihipertensivos. Agente terapéutico natural para la hipertensión.



La base principal de artículos incluidos (**Tabla 3**) incluye 25 estudios científicos, los cuales se distribuyen de la siguiente forma: dieciocho estudios experimentales, de los cuales cuatro corresponden a experimentos *in vitro*, a partir de sangre humana, diez corresponden a estudios experimentales *ex vivo*, *in vivo*, *in vitro* y/o *in silico* en animales, y los cuatro restantes corresponden a estudios experimentales mixtos, es decir, aquellos que se realizan intervenciones *in vitro* a partir de sangre humana, *in vivo*, *ex vivo* e *in silico* en animales. También, se incluyeron dos ensayos clínicos, cuatro estudios observacionales y un estudio mixto, en el cual se realizaron intervenciones clínicas en humanos y preclínicas o experimentales en animales (ratas o conejos).

De los estudios revisados diez evalúan los parámetros de coagulación, agregación plaquetaria y riesgo de trombosis en relación con el uso de polifenoles. Catorce artículos evalúan el uso de los polifenoles en la reducción de la presión arterial, en personas o animales levemente hipertensos o con hipertensión diagnosticada (considerándose como alto riesgo cardiovascular). Mientras que solo un artículo evalúa ambos efectos: los parámetros relacionados a la mayor incidencia de trombosis (coagulación, agregación plaquetaria, etc.) y la presión arterial elevada, asociando el uso de polifenoles a la prevención.

A partir del análisis, se confirma que los estudios aportan suficiente información para estudiar y comprender los mecanismos de acción por los cuales los polifenoles reducen la presión arterial y contribuyen a la prevención de eventos trombóticos, particularmente en relación a sus efectos antiagregantes, antiplaquetarios y anticoagulantes como marcadores fundamentales en la generación de un evento. Principalmente en personas hipertensas al considerar la presión arterial elevada como un factor de riesgo. Además, permiten identificar los tipos de polifenoles más eficaces; sin embargo, la variabilidad en las dosis, las formas de administración y duración de cada intervención genera dificultades para establecer recomendaciones estándar.



En conclusión, los estudios seleccionados permiten abordar los objetivos planteados en esta revisión, aunque se debe tener precaución al plantear el efecto antitrombótico de los polifenoles en personas hipertensas, ya que los estudios que abordan ambas variables (efecto antihipertensivo y antitrombótico) son limitados, principalmente en humanos, por lo que se debe considerar este aspecto para futuros ensayos clínicos. La variabilidad de los diseños de estudio, compuestos bioactivos y modelos utilizados entrega una buena base sobre la cual realizar un análisis crítico de la relación entre el consumo de polifenoles, la reducción de la presión arterial elevada y la prevención de eventos trombóticos.

4.2. Discusiones

4.2.1. Efectos de los polifenoles sobre coagulación, trombosis y agregación plaquetaria

Los polifenoles han sido permanentemente estudiados por su capacidad antioxidante, antiinflamatoria y vasoprotectora [17]; sin embargo, en los últimos años se han consolidado como un interés creciente por su papel en la regulación de la hemostasia. La evidencia disponible sugiere que estos compuestos desempeñan acciones anticoagulantes, antiagregantes y antitrombóticas, tanto en modelos preclínicos como en estudios *in vitro* con plaquetas humanas, no obstante, los resultados varían dependiendo de la fuente vegetal, el tipo de polifenol, la forma de administración y del método experimental [17-25].

4.2.1.1. Evidencia preclínica en modelos animales

Las investigaciones en extractos vegetales completos ofrecen una visión integradora del efecto combinado de múltiples polifenoles en la hemostasia. En ratas (Wistar adultas de ambos sexos), los extractos acuosos de *Petroselinum crispum* (tallos, hojas y partes aéreas) prolongaron significativamente los tiempos de coagulación, tanto en el tiempo de protrombina (PT), como en el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), además de reducir la formación de trombos arteriales y venosos [18], además, este extracto mostró una fuerte capacidad para prevenir la formación de coágulos, logrando disminuir en un 50% la aparición de



trombosis venosa profunda y de trombos arteriales en ratas (**Anexo 1**) [18]. De forma concordante los extractos acuosos, etanólicos y metanólicos de las raíces de *Costus speciosus* mostraron una notable actividad anticoagulante en animales (ratas macho Sprague Dawley), con un alza en los tiempos de coagulación de APTT, el tiempo de trombina (TT) y disminución del peso de los trombos, respaldado por estudios de docking molecular que sugieren una interacción directa de flavonoides con la trombina [19].

Entre los polifenoles aislados que reportaron alguno de estos efectos destaca la quercetina, un flavonoide aislado del extracto hidro etanólico de frutos de *Solanum indicum*, que en modelos animales murinos demostró una inhibición no competitiva de la trombina y una reducción significativa de la agregación plaquetaria, donde además este flavonoide promovió un perfil endotelial favorable con incremento de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y prostaciclina (PGI₂), además de una disminución de tromboxano B₂ (TXB₂) y endotelina-1 (ET-1) [20]. De manera similar, la okanina otro flavonoide de *Coreopsis tinctoria*, prolongo los tiempos de coagulación (APTT, PT y TT) y redujo la masa de trombos en conejos y ratas, al mismo tiempo que moduló favorablemente el sistema fibrinolítico (↑ t-PA, ↓ PAI-1) y el equilibrio endotelial (↓ ET-1, ↓ vWF) [17].

En los modelos de trombosis, la okanina logró reducir en hasta un 44,33% el peso del coágulo venoso, en un 34,10% el coágulo arterial en ratas y mostró una inhibición máxima del 34,44% en la agregación plaquetaria inducida por ADP en conejos (**Anexo 1**) [17]. Así mismo, en modelos *ex vivo* con trombosis inducida por carragenina en cola, la quercetina presentó una inhibición del 35,4%, resultado comparable con la nattokinasa (41,2%) (**Anexo 1**) [17-20]. Estos hallazgos son particularmente relevantes, ya que muestran que diferentes especies vegetales y distintas clases de polifenoles convergen en un mismo perfil de acción hemostática.

4.2.1.2. Evidencia *in vitro* en plaquetas humanas



Los estudios *in vitro* permiten evaluar directamente los efectos de los polifenoles sobre la activación y función plaquetaria en condiciones controladas. Entre los polifenoles aislados, destacaron la isorhamnetina y sus derivados glucosilados aislados de *Hippophae rhamnoides*, que demostraron una potente inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y TRAP-6, así como una reducción de la formación de trombos bajo condiciones de flujo [21,22]. En muestras de sangre entera humana, estos compuestos consiguieron disminuir hasta un 61,4% el área bajo la curva (AUC₁₀) en el ensayo T-TAS, cuya prueba que reproduce las condiciones de flujo y favorece la formación de trombos (**Anexo 1**) [22]. Adicionalmente, los derivados glucósidos exhibieron mayor potencia que la molécula libre, lo que sugiere que las modificaciones estructurales pueden potenciar la bioactividad. Además, se identificó un mecanismo novedoso de acción: la alteración del metabolismo energético mitocondrial de las plaquetas, con reducción de ATP sin incremento de especies reactivas de oxígeno, lo cual abre nuevas líneas de investigación sobre los mecanismos celulares subyacentes [18,21].

Al igual que en modelos animales, la quercetina demostró un aumento dosis-dependiente en el tiempo de coagulación de Ca²⁺ del plasma pobre en plaquetas (PPP), prolongando significativamente el APTT, el PT y TT, con una actividad anticoagulante comparable a la heparina. Además, inhibió parcialmente la agregación plaquetaria catalizada por la trombina, sugiriendo una disminución de la agregación plaquetaria dosis-dependiente [20]. De igual forma la okanina prolongó el APTT, PT y TT en plasma humano de forma dosis-dependiente, evidenciando una gran eficacia a dosis muy elevadas [17]. La evidencia en plaquetas humanas de estos compuestos es de suma relevancia, ya que al correlacionarse con los resultados en animales sus efectos generan una mayor certeza.

En extractos vegetales, los extractos de *Petroselinum crispum* mostraron una actividad antiplaquetaria significativa en plasma humano, así como también una potente actividad anticoagulante debido a prolongar el tiempo de recalcificación (RT), PT, APTT, TT y la fibrino coagulación [18]. Estos hallazgos son de alta relevancia, ya



que muestran beneficios prometedores de la especie en modelos animales y en humanos. Similarmente, el extracto acuoso de hojas de *Pistacia lentiscus* demostró una actividad anticoagulante al prolongar de forma significativa el PT y APTT a concentraciones específicas, lo que sugiere una inhibición de las vías de coagulación endógena y exógena [23]. Mientras tanto, los extractos de orujo de tomate obtenidos mediante extracción asistida por ultrasonido mostraron una significativa actividad antiagregante plaquetaria inducida por ADP [24]. Sin embargo, los extractos metanólicos de *Taraxacum officinale* mostraron tanto propiedades antioxidantes (mediante la actividad y eliminación de radicales libres del DPPH), como inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria en modelos oxidativos, lo que subraya la relación entre estrés oxidativo y activación plaquetaria [25].

4.2.1.3. Síntesis crítica y proyección clínica

La evidencia actual demuestra que los polifenoles ejercen efectos anticoagulantes, antiagregantes y antitrombóticos mediante distintos mecanismos. En modelos animales, diversos extractos y compuestos aislados han mostrado prolongar los tiempos de coagulación, reducir la formación de trombos y favorecer la fibrinólisis, mientras que en estudios *in vitro*, en plaquetas humanas confirman la capacidad de flavonoides como la quercetina, la okanina y la isorhamnetina para inhibir la agregación inducida por diferentes agonistas. Una comparación en la eficacia de estos compuestos destaca la capacidad de extractos *Petroselinum crispum* (50% de reducción de trombos) y compuestos aislados como la isorhamnetina y la quercetina (61,4% y 35,4% de inhibición antitrombótica, respectivamente) en diversos modelos preclínicos (**Anexo 1**). Estos resultados sugieren que las acciones hemostáticas de los polifenoles no son exclusivas de un compuesto aislado, sino que una propiedad compartida por varias subclases de estos grupos.

Sin embargo, la mayoría de los hallazgos provienen de estudios preclínicos con dosis superiores a las alcanzables mediante la dieta y con importantes limitaciones relacionadas con la biodisponibilidad y la estandarización de extractos. Esto restringe



la posibilidad de trasladar de manera directa la evidencia experimental al ámbito clínico. En este escenario, los polifenoles emergen como candidatos prometedores para la prevención de fenómenos trombóticos en poblaciones con riesgo cardiovascular, pero su validación clínica requiere ensayos controlados y de larga duración que determinen eficacia, seguridad e interacciones con terapias anticoagulantes convencionales. Solo a través de esta evidencia será posible establecer recomendaciones sólidas sobre su uso en la práctica clínica.

4.2.2. Efectos de los polifenoles sobre la presión arterial en modelos animales y humanos con hipertensión

La hipertensión (HTA) constituye un problema de salud pública por sus altas tasas de prevalencia y control farmacológico subóptimo, lo que motiva la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, especialmente de origen natural [26]. En este contexto, los polifenoles han sido ampliamente investigados, destacados por sus efectos antihipertensivos a través de múltiples mecanismos, demostrados tanto en modelos animales como en humanos [27].

4.2.2.1. Evidencia preclínica en modelos animales de hipertensión

Los estudios en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), han permitido dilucidar los mecanismos antihipertensivos de los polifenoles, revelando un patrón multimodal que involucra diferentes sistemas fisiológicos y reducción de la PA notablemente superior que en humanos (**Anexo 2**) [26-32]. El tratamiento prolongado con fracción etanólica de *Aloysia polystachya* (ESAP) redujo considerablemente la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), aproximando sus valores a los observados en ratas normotensas, donde especialmente con 300 mg/kg resultó en una notable reducción de la PAS de 30,6 mmHg en ratas SHR (**Anexo 2**) [26]. Además, demostró seguridad y eficacia al revertir alteraciones renales, electrocardiográficas y hemodinámicas inducidas por la HTA, modulando la reactividad arterial y renal, mejorando el balance redox tisular y reduciendo la hipertrofia cardiaca [26].



De forma complementaria, el extracto acuoso de *Pleurospermum lindleyanum* atenuó la PAS en SHR y mostró protección frente al daño renal y cardiaco. Los mecanismos postulados incluyen la disminución de vasoconstrictores plasmáticos como la enzima convertidora de angiotensina (ECA), aldosterona (ALD) y angiotensina II (AngII), así como la mejora del equilibrio óxido nítrico/endotelina (NO/ET) y el aumento de la actividad del superóxido dismutasa (SOD) [28]. De manera similar, los extractos etanólicos de mijo africano (FEs) demostraron efectos considerables en comparación con otros extractos, con una disminución de 36,9 mmHg de PAS con el extracto FE500 (**Anexo 2**), al controlar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), reducir los niveles de ECA y la expresión del ARNm de la renina en el riñón, sin embargo, la PAD no experimentó cambios significativos después de la suplementación con FEs [29]. En conjunto, estos resultados sugieren que la regulación de los vasoconstrictores plasmáticos (ECA, ALD, AngII, NO/ET, SOD) y el SRAA constituye un mecanismo central de la acción hipotensora de los polifenoles.

Mientras tanto, el extracto de *Psidium guajava* L. (PsE), en ratas hipertensas dependientes de sal, redujo el efecto presor neurogénico y produjo una mayor caída de la PA. Además, se observó que la dosis alta fue la efectiva para reducir la PAM, pero la dosis inferior no logró este efecto. El efecto antihipertensivo no fue atribuible a un efecto diurético, ya que la administración de PsE no afectó el balance de sodio ni agua, si no que se asoció con la atenuación de la actividad simpática y un posible mecanismo inmunomodulador, al incrementar los niveles de citocina antiinflamatoria IL-10 [27].

4.2.2.2. Evidencia en modelos humanos de hipertensión

Los estudios en humanos respaldan los efectos antihipertensivos de los polifenoles, aunque con resultados más heterogéneos. En relación a los polifenoles aislados, un estudio observacional transversal en pacientes con enfermedad arterial coronaria encontró que la ingesta dietética a largo plazo de isorhamnetina se asoció con valores más bajos de PAS en pacientes masculinos. Mientras que el consumo de



cebollas, ricas en isorhamnetina, y de arándanos se correlacionó inversamente con la PAS, destacando que los sujetos con PAS elevada tuvieron una ingesta significativamente menor que los sujetos con PA normal [30]. Por otro lado, la ingesta habitual de flavan-3-oles, evaluada mediante biomarcadores (gVLM B y SREMB) en un análisis transversal, se asoció con una reducción de la PAS cercana a 2 mmHg, comparable a la observada con la dieta mediterránea (1,5 mmHg) o con la reducción moderada de sal (2,1 mmHg). La utilización de biomarcadores, en contraste con los cuestionarios dietéticos, aportó mayor precisión y redujo la variabilidad asociada a la autodeclaración [31].

Entre fuentes alimentarias específicas, el jugo de naranja (JN) y particularmente el jugo de naranja enriquecido con hesperidina (JNE), mostraron eficacia en individuos prehipertensos e hipertensos grado 1. El ensayo controlado y aleatorizado de 12 semanas reveló que el consumo sostenido de JNE redujo la PAS y la presión de pulso (PP) de manera dosis-dependiente, alcanzando una reducción promedio de 7,36 mmHg en la PAS en los sujetos de prueba (**Anexo 2**) [16], efectos que también se observaron tras una dosis única, aunque potenciados con el consumo prolongado [32]. Por otra parte, el consumo de tomates y productos a base de tomate se ha asociado inversamente con los niveles de PA. Un estudio longitudinal prospectivo en adultos mayores con alto riesgo cardiovascular (ARC), mostró una asociación inversa entre el consumo de tomate y la PAD, además de una asociación inversa significativa para la PA en hipertensos grados 1, sugiriendo un efecto en la dieta habitual a largo plazo [33].

Un nuevo campo de interés es la interacción entre los polifenoles y la microbiota intestinal. El uso de un sazónador a base de orujo de uva en un estudio de intervención de 6 semanas en sujetos con riesgo metabólico y sanos, redujo la presión arterial y la glucosa en ayunas, reportando una disminución de 16,44 mmHg, reducción llamativa en comparación a las otras fuentes alimentarias (**Anexo 2**) [34], acompañado por el aumento de bacterias beneficiosas (ej. *Streptococcus* y *Clostridiaceae* 1) y la reducción de taxones menos favorables [34]. De forma similar, un estudio transversal evidenció



que el consumo de polifenoles de aceitunas se asocia a mayor abundancia de *Ruminococcaceae* UCG-010, *Christensenellaceae* R-7 y AGCC en sujetos normotensos, lo que indica una modulación de la microbiota asociada a efectos antihipertensivos [35]. Sin embargo, el mismo estudio reveló resultados inconsistentes: los polifenoles del café y bebidas alcohólicas fermentadas (vino y cerveza) se asociaron positivamente con la presión arterial en hipertensos y sanos [35]. Por tanto, la implicancia de estos resultados es que, si bien se identifican asociaciones, no se establece causalidad y variabilidad interindividual de la microbiota, lo que puede interferir en la actividad, metabolización y absorción de polifenoles, lo que explicaría las inconsistencias entre estudios [35].

4.2.2.3. Síntesis crítica y proyección clínica

La evidencia en modelos animales y humanos demuestra la utilidad de los polifenoles dietéticos y sus efectos antihipertensivos a través de una compleja red de mecanismos. Estos conllevan la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la disminución del estrés oxidativo, y la inflamación, junto con la mejora de la función endotelial y la rigidez arterial, además, la influencia sobre la composición y función de la microbiota intestinal, la cual puede afectar la producción y absorción de AGCC y la inmunomodulación. Cuando accedemos a la totalidad de resultados en diferentes modelos y fuentes polifenólicas, demuestra su potencial como coadyuvantes dietarios en la prevención y el manejo de la hipertensión.

Sin embargo, existen restricciones a considerar: los estudios pre-clínicos utilizan dosis que difícilmente se alcanzan en una dieta habitual, la biodisponibilidad de los polifenoles es variable y depende de factores como la matriz alimentaria, el procesamiento, la microbiota y la heterogeneidad metodológica entre estudios humanos. A pesar de los avances, la extrapolación clínica requiere especial atención, por ello se necesitan ensayos clínicos controlados, prolongados y que se lleven a cabo con diversidad de individuos, que permitan establecer dosis óptimas, evaluar la seguridad y considerar las interacciones con tratamientos antihipertensivos



convencionales. La unificación de estos conocimientos permitirá el desarrollo de recomendaciones dietéticas más sólidas y personalizadas para la prevención y control mismo de la hipertensión.

4.2.3. Mecanismos fisiológicos de la acción antihipertensiva y antitrombótica de los polifenoles

La HTA y los trastornos tromboticos constituyen dos de los principales factores de riesgo cardiovascular con un alto impacto en morbilidad a nivel mundial [18,36]. En esta línea, los polifenoles han sobresalido como fuertes candidatos en la prevención y tratamiento, debido a su capacidad de dirigirse, como de interactuar con múltiples objetivos a la vez y su perfil de seguridad relativamente favorable [20,27]. La investigación reciente se ha orientado a dilucidar los mecanismos fisiológicos que subyacen a sus acciones protectoras, tanto a nivel de la regulación de la presión arterial como de la hemostasia [31-33].

4.2.3.1. Mecanismos fisiológicos de la acción antihipertensiva de los polifenoles

a) Modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El SRAA desempeña un papel central en la regulación de la presión arterial y el balance hidroelectrolítico. La angiotensina II (Ang II), generada a partir de angiotensina I (Ang I) por la ECA, actúa como un potente vasoconstrictor y estimula la secreción de ALD [27-28,37]. Extractos ricos en polifenoles, tal como el extracto acuoso de PLAE, han demostrado disminuir significativamente la PAS en ratas SHR, efecto relacionado con la disminución de ECA, ALD y Ang II [28]. De manera similar, el extracto de *Solanum muricatum Aiton* (PLE), rico en kaempferol e isorhamnetina, redujo la presión arterial a través de la inhibición de la ECA [37]. Este mecanismo es especialmente relevante dado que la ECA no solo produce Ang II, sino que también degrada la bradicinina, un vasodilatador endógeno [28].

b) Reducción del estrés oxidativo y mejora de la función endotelial



Los polifenoles contribuyen al equilibrio redox y vascular al aumentar la actividad de la SOD y los niveles de ON. La SOD actúa como un antioxidante eliminando especies reactivas de oxígeno, y el ON, sintetizado por la eNOS, es un potente vasodilatador. En este contexto, PLAE hizo elevar los niveles de ON y mejoró la actividad de la SOD, reduciendo así el estrés oxidativo [20,28]. El mantenimiento del equilibrio ON/ET-1 mejoró la función endotelial, debido a que la HTA se asocia con un desequilibrio entre el ON y las endotelinas (ET-1, ET-2, ET-3), que son poderosos vasoconstrictores. Tanto el PLAE como la quercetina favorecieron la restauración del equilibrio, aumentando la eNOS y disminuyendo la ET-1 [20,28]. La activación de canales iónicos también contribuye a la modulación de estos mecanismos; por ejemplo, las catequinas del té verde (galato de epicatequina y galato de epicatequina-3-galato) activan los canales de potasio KCNQ5, motivando una vasorelajación dependiente de KCNQ5 y contribuyendo a la reducción de la PA [38]. Finalmente, la modulación de los marcadores inflamatorios también participa en estos efectos. El extracto de PsE redujo la PA en ratas hipertensas al aumentar las concentraciones de la citocina antiinflamatoria IL-10, la cual influye en la señalización de la Ang II [27], además, el extracto de PLE redujo los niveles de TNF- α e IL-1 β en tejido renal, mitigando el daño producido por la HTA [37].

c) Efectos directos sobre la vasculatura y protección de órganos diana

El ácido 3-hidroxifenilacético (3-HPAA), metabolito formado por la microbiota intestinal, redujo la PA en SHR mediante relajación de los vasos sanguíneos dependiente de la liberación de ON, sin alterar la frecuencia cardiaca lo que sugiere un efecto periférico selectivo [39]. Paralelamente, tanto PLAE como PLE mostraron efectos protectores sobre el riñón, corazón y aorta, reduciendo fibrosis y remodelación cardiovascular asociada a la hipertensión [28,37].

4.2.3.2. Mecanismos fisiológicos de la acción antitrombótica de los polifenoles

a) Inhibición de la cascada de coagulación



Los polifenoles actúan en diferentes etapas de la coagulación: (i) inhibición de la trombina, serina proteasa central de la hemostasia plasmática, evidenciada cuando se une a la quercetina aislada de PLE que bloquea su actividad [20]; (ii) prolongación de los tiempos de coagulación (PT, APTT y el TT) por compuestos como la okanina, sugiriendo interferencia en la vía común de coagulación [17]; (iii) incremento de antitrombina III (AT-III) y proteína C (PC), moduladores endógenos de la coagulación [17].

b) Inhibición de la agregación plaquetaria

La activación y agregación plaquetaria son pasos iniciales en la formación del trombo. Los polifenoles actúan suprimiendo estas actividades a través de: (i) la modulación del equilibrio TXA₂/PGI₂: el TXA₂ es un agregador plaquetario y vasoconstrictor, mientras que la PGI₂ inhibe la agregación plaquetaria y dilata los vasos sanguíneos, la quercetina y la okanina modularon los niveles de tromboxano B₂ (metabolito de TXA₂) y 6-ceto-prostaglandina F_{1a} (6-keto-PGF_{1a}), preservando la homeostasis cardiovascular [17,20]; (ii) la inhibición directa de agregación plaquetaria inducida por agonistas como ADP, colágeno y trombina, reportada para quercetina, okanina y extractos de orujo de tomate y cereza ácida [17,20,24,36]; (iii) la inhibición de la proteína disulfuro isomerasa (PDI), enzima clave en la activación plaquetaria, mediante ácido tánico (AT), que redujo la activación de integrina αIIbβ₃ y expresión de la P-selectina [40].

c) Estimulación del sistema fibrinolítico

Los polifenoles promueven disolución de los coágulos: la quercetina activa el plasminógeno (PLG), facilitando la formación de plasmina y la degradación de fibrina [20]; la okanina aumentó los niveles plasmáticos de t-PA y disminuyó PAI-1, favoreciendo la fibrinólisis y previniendo la trombosis [17].

4.2.3.3. Síntesis crítica y proyección clínica



Los polifenoles muestran efectos antihipertensivos y antitrombóticos a través de múltiples mecanismos: regulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, reducen el estrés oxidativo, mejoran la función endotelial y protegen órganos diana. Además, inhiben la coagulación mediada por trombina, disminuye la agregación plaquetaria mediante la modulación del eje TXA_2/PGI_2 la inhibición de PDI, y potencian la fibrinólisis. Estos efectos, observados en distintos modelos experimentales, reflejan un perfil cardioprotector compartido por diversas subclases de polifenoles.

Su eficiencia depende de la dosis y el tipo de extracto usado, por lo que es profundamente fundamental que se realicen más estudios para definir su aplicación clínica. Compuestos tales como la quercetina y el ácido tánico, han demostrado seguridad y bajo riesgo hemorrágico, posicionándose como opciones prometedoras y/o coadyuvantes a las terapias convencionales. Aunque la mayoría de las evidencias son preclínicas, constituyen una base sólida y prometedora para futuros ensayos en humanos orientados al manejo integrado de la HTA y la trombosis.

4.2.4. Tipos de polifenoles estudiados, sus fuentes, dosis, vías de administración y duración del tratamiento

4.2.4.1. Tipos de polifenoles y sus fuentes de origen

Los estudios examinados muestran una amplia diversidad de fuentes naturales de polifenoles, reflejando la complejidad de los extractos analizados [18,25-26,28]. Los flavonoides destacan como metabolitos secundarios en diversas especies vegetales. Por ejemplo, en el perejil de hoja rizada (*Petroselinum crispum*), se identificaron apiina (flavonoide glucosilado) y derivados del ácido cumárico, incluyendo melilotósido. Es importante destacar que el perfil farmacológico del extracto de partes aéreas de la variedad rizada mostró una eficiencia ligeramente menor en la actividad antiplaquetaria inducida por ADP (IC₅₀ 2,92 mg/ml) en comparación con la variedad de hoja lisa (IC₅₀ 1,81 mg/ml) previamente estudiada, a pesar de que el componente principal en ambas fuera la apiina [18].



Asimismo, se han estudiado flavonoles como la quercetina, un compuesto ampliamente distribuido en diferentes fuentes. Este flavonol fue aislado del extracto hidro etanólico de *Solanum indicum* [20], de hojas de *Psidium guayaba* (junto con kaempferol y miricetina) [27], y de la composición de *Coreopsis tinctoria*, a la cual también se aisló el monómero okanina, para su evaluación específica [17]. El hecho de que la quercetina se haga presente en múltiples especies vegetales con actividad antitrombótica, sugiere que podría ser uno de los principales causantes de estos efectos. Otro compuesto relevante en este ámbito es la hesperidina, flavona identificada como metabolito activo del JN y del JNE [32].

Los extractos complejos también mostraron una alta diversidad química. El extracto de PLAE contenía una mezcla rica de flavonoides, cumarinas, terpenoides y glucósidos [28], mientras que ESAP incluía flavonas metoxiladas, ácidos fenólicos, fenilpropanoides, iridoides y monoterpenos, riqueza también debida a la presencia de once glicósidos de fenilpropanoides, incluyendo forsythoside A y martynoside [26]. En contraste, algunos estudios se enfocaron en compuestos puros, como el ácido tánico (AT), presente en bebidas como café o té verde [40]. Finalmente, los extractos de *Costus speciosus* variaron notablemente en composición según el solvente de extracción empleado (acuoso, etanólico y metanólico). El extracto metanólico reportó el mayor número de polifenoles detectados (13 compuestos), incluyendo ácido clorogénico, naringenina y ácido gálico, ilustrando cómo el método de extracción condiciona el perfil químico y la actividad biológica [19].

En conjunto, esta heterogeneidad dificulta atribuir los efectos observados a un único metabolito, lo que respalda la hipótesis de posibles efectos sinérgicos entre distintos compuestos bioactivos [18].

4.2.4.2. Dosis, vías de administración y duración del tratamiento

La vía de administración oral fue la más utilizada en estudios *in vivo* con modelos animales. El extracto de perejil se administró en dosis de 25 - 300 mg/kg en ratas [18], mientras que *Berberis kaschgarica* se evaluó en un rango de 50 - 200 mg/kg



[41]. El PLAE se administró en dosis mucho más altas (5 - 10 g/kg/día) [28], una diferencia marcada en comparación con otros extractos que operan en el rango de mg/kg, lo que requiere un análisis de la variabilidad de las dosis. Sin embargo, también se emplearon vías parenterales: el ácido tánico se administró por inyección intraperitoneal en ratones (5 mg/kg, dosis única) [40], y el metabolito 3-HPAA por vía intravenosa en ratas SHR, en bolos de 0.001 - 10 mg/kg o mediante infusión continua. Esta elección metodológica responde al interés en evaluar metabolitos activos que alcanzan la circulación sistémica, aunque se aleja de la exposición real [38].

La duración de los tratamientos fue heterogénea, algunos estudios fueron agudos (1-7 días), como el perejil o la quercetina *in vivo* (**Anexo 3**) [18,20], mientras que otros fueron prolongados. El extracto con *Berberis kaschgarica* se extendió por 12 semanas [41], el tiempo necesario para observar una reducción significativa y dosis-dependiente en la PAS a partir de la semana 4. Similarmente, el consumo sostenido de JNE en humanos se realizó durante 12 semanas [32] y consumo del extracto de semillas de uva 16 semanas [34]. Intervenciones menos prolongadas son más recurrentes en estudios con animales; por ejemplo, el extracto de ESAP fue administrado por 28 días [26], y el extracto de hoja de guayaba por 4 semanas [27].

En ensayos *in vitro*, las concentraciones también mostraron gran variabilidad. Los extractos crudos se probaron en concentraciones elevadas (mg/ml), como *C. speciosus* (3.37 a 40 mg/ml) [24] y *P. crispum* (1 a 30 mg/ml) [18]. No obstante, los compuestos aislados fueron activos en el rango micromolar (μM), como quercetina (0.25 a 25.0 μM) [20] e isorhamnetina (1 - 100 μM) [21]. Esta diferencia marcada en la dosis efectiva refleja la importancia de la biodisponibilidad y el metabolismo en la actividad real de los polifenoles [38].

4.2.4.3. Síntesis crítica y proyección clínica

La evidencia muestra que la gran diversidad estructural de los polifenoles y la variabilidad según especie y método de extracción dificultan atribuir su efecto biológico a un solo metabolito. Este descubrimiento sugiere que la actividad observada podría



deberse a interacciones sinérgicas entre diferentes compuestos, lo que aporta valor en términos terapéuticos, pero también condiciona la comparabilidad y la estandarización entre los distintos estudios.

En relación a dosis, vías de administración y duración del tratamiento, los estudios reportan un rango amplio, que va desde extractos crudos en gramos por kilo, hasta compuestos aislados en concentraciones micromolares (**Anexo 3**), siendo esta disparidad de dosis, de las principales barreras que impiden su aplicación clínica hoy, ya que, las dosis efectivas en modelos animales son inalcanzables mediante una ingesta diaria habitual.

A pesar de las limitaciones, la evidencia preclínica señala compuestos que parecen más prometedores o que brindan una seguridad más certera. La quercetina y el ácido tánico, por ejemplo, demostraron un bajo riesgo hemorrágico en los resultados, e incluso la quercetina ha sido clasificada como segura por la FDA a dosis muy altas (hasta 2000 mg/kg), esto la posiciona como un candidato más sensato y procedente, con dosis dietéticas recomendadas entre 200 y 1200 mg diarios. Otro hallazgo notable es el efecto del extracto de *Petroselinum crispum* que redujo la formación de trombos en un 50% en dosis de 65 mg/kg, sin inducir potencial hemorrágico. La heterogeneidad metodológica y los diferentes perfiles de seguridad entre compuestos, destacando la necesidad de tratamientos prolongados, como las 12 semanas utilizadas en ensayos con hesperidina en humanos.

Por esto, se requieren ensayos controlados que definan dosis alcanzables mediante dieta o suplementación y evalúen la seguridad de intervenciones prolongadas, permitiendo así considerar a los polifenoles como coadyuvantes potenciales en la prevención y manejo de la HTA y la trombosis.

5. Conclusiones

Esta revisión sistemática se enfatizó en la actividad antitrombótica y antihipertensiva de los polifenoles, con el objetivo de evaluar la evidencia científica más reciente de sus efectos en la presión arterial y en la prevención de fenómenos



trombóticos, analizando los mecanismos de acción involucrados, características de uso, dosis y tipo de polifenoles. La síntesis de los hallazgos experimentales y clínicos permite responder a la pregunta de investigación y alcanzar los objetivos propuestos, llegando a las siguientes conclusiones:

La evidencia demuestra la utilidad de los polifenoles como agentes cardioprotectores, ejerciendo efectos anticoagulantes, antiagregantes y antitrombóticos a través de una acción multimodal. En modelos preclínicos (*in vivo* e *in vitro*), diversos extractos vegetales y compuestos aislados, como los flavonoides quercetina, okanina e isorhamnetina, mostraron capacidades para prolongar los tiempos de coagulación (APTT, PT, TT) y reducir la formación de trombos. Estos efectos son explicados por la inhibición no competitiva de la trombina, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por diversos agonistas, la modulación favorable del sistema fibrinolítico, mediante el aumento del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la disminución del inhibidor (PAI-1), así como por el restablecimiento del equilibrio endotelial (\uparrow eNOS, \downarrow TXB₂, \downarrow ET-1).

En relación a la presión arterial, se confirmaron efectos antihipertensivos en modelos animales con hipertensión (SHR) y en intervenciones humanas. Los descensos en la PAS en modelos animales fueron marcados, mientras que, en humanos, aunque más moderados, resultaron clínicamente relevantes. El mecanismo fisiológico principal es la modulación del SRAA, mediante la inhibición de la ECA y la reducción de los niveles plasmáticos de vasoconstrictores como la Ang II y la ALD. Además, los polifenoles reducen el estrés oxidativo al aumentar la actividad de la SOD y el ON, mejorando la función endotelial y disminuyendo la rigidez arterial. Un hallazgo reciente es la confirmación del papel de la microbiota intestinal en la metabolización de los polifenoles, produciendo metabolitos activos como el 3-HPAA, contribuyendo a la vasodilatación y a la atenuación de la actividad simpática.

En cuanto a las características de uso, se confirmó que la acción hemostática y antihipertensiva es una propiedad compartida por múltiples subclases de polifenoles,



provenientes de fuentes diversas como *Petroselinum crispum*, *Coreopsis tinctoria*, hojas de *Aloysia polystachya* y orujo de uva. El principal aporte de esta revisión radica en la identificación del perfil de acción multimodal, lo que posiciona a los polifenoles como candidatos prometedores para la prevención integral de fenómenos trombóticos e hipertensión en poblaciones con alto riesgo cardiovascular.

No obstante, la extrapolación al ámbito clínico se ve limitada por varios factores. La mayoría de los hallazgos provienen de estudios preclínicos, que a menudo utilizan dosis difíciles de alcanzar mediante la ingesta dietética habitual. Existe una marcada heterogeneidad metodológica en la estandarización de extractos, dosis y duración del tratamiento, lo que dificulta la comparación y la definición de dosis óptimas. Además, la biodisponibilidad y la variable metabolización de los polifenoles, influenciadas por la matriz alimentaria y la microbiota interindividual, complejizan el traslado de la evidencia experimental a la práctica.

Por tanto, la investigación futura debe centrarse en superar estas limitaciones metodológicas. Es crucial llevar a cabo ensayos clínicos controlados y prolongados que validen la eficacia y seguridad de los polifenoles en humanos, especialmente en terapias anticoagulantes y antihipertensivas convencionales. Se requiere investigar la causalidad y las dosis efectivas alcanzables por medio de la dieta o suplementación. Finalmente, una mayor exploración de las modificaciones de la microbiota intestinal y sus metabolitos será esencial para lograr una mejor comprensión de la real actividad de estos compuestos y para el desarrollo de recomendaciones dietéticas más precisas y personalizadas en el manejo de la hipertensión y la trombosis.



6. Referencias

- [1] GBD 2023 Risk Factors Collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2022. *Lancet*. 2024;403(10434):1785-1831.
- [2] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(18):2150-2191.
- [3] Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud ENS 2016-2017. Santiago: MINSAL;2017.
- [4] World Health Organization. *Hypertension guidelines 2021*. Geneva: WHO;2021.
- [5] Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other infectious pathogens. *Blood*. 2021;137(23):3134-3140.
- [6] Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(7):461-477.
- [7] Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2023;132(2):147-160.
- [8] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress. *BMJ*. 2021;375:2467.
- [9] Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Antihypertensive therapy and adherence: current evidence and future perspectives. *Hypertension*. 2022;79(1):6-15.
- [10] Williamson G, Holst B. Dietary polyphenols: taking a more integrated approach. *Nutrients*. 2022;14(4):779.
- [11] Rana A, Samtiya M, Dhewa T, Mishra V, Aluko RE. Health benefits of polyphenols: A concise review. *J. Food Biochem* 2022;46.
- [12] El-Saadony MT, Yang T, Saad AM, Alkafaas SS, Elkafas SS, Eldeeb GS, et al. Polyphenols: Chemistry, bioavailability, bioactivity, nutritional aspects and human health benefits: A review. *Int J Biol Macromol* 2024;277:134223.



- [13] de Araújo FF, de Paulo Farias D, Neri-Numa IA, Pastore GM. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food Chem* 2021;338:127535.
- [14] Grosso G, Godos J, Currenti W, Micek A, Falzone L, Libra M, et al. The Effect of Dietary Polyphenols on Vascular Health and Hypertension: Current Evidence and Mechanisms of Action. *Nutrients* 2022;14:545. <https://doi.org/10.3390/nu14030545>.
- [15] Xie Y, Wang H, He Z. Recent advances in polyphenols improving vascular endothelial dysfunction induced by endogenous toxicity. *J App Toxicol* 2021;41:701–12.
- [16] Fuentes E, Wehinger S, Trostchansky A. Regulation of Key Antiplatelet Pathways by Bioactive Compounds with Minimal Bleeding Risk. *IJMS* 2021;22:12380.
- [17] Liu Y, Xiong B, Qiu X, Hao H, Sha A. Study on the antithrombotic effect and physiological mechanism of okanin. *Biomed Pharmacother* 2022;153:113358.
- [18] Guedes AL, Casanova LM, Coelho MN, Frattani FS, Costa SS, Zingali RB. Anti-hemostatic, antithrombotic, and chemical profiles of a curly-leaf variety of *Petroselinum crispum* (Apiaceae), a food and medicinal aromatic herb. *Fitoterapia* 2024;175:105894.
- [19] Gheraibia S, Belattar N, Hassan ME, El-Nekeety AA, El-Sawy ER, Abdel-Wahhab MA. Molecular docking of polyphenol compounds and exploring the anticoagulant activity of *Costus speciosus* extracts *in vitro* and *in vivo*. *Toxicol Rep* 2025;14:101961.
- [20] Gogoi D, Chattopadhyay P, Dolui SK, Khan MR, Mukherjee AK. Studies on *in vivo* antithrombotic activity of quercetin, a natural flavonoid isolated from a traditional medicinal plant, African eggplant (*Solanum indicum*). *J Ethnopharmacol* 2024;335:118686.
- [21] Rodríguez L, Badimon L, Méndez D, Padró T, Vilahur G, Peña E, et al. Antiplatelet activity of isorhamnetin via mitochondrial regulation. *Antioxidants*. 2021;10(5):666. doi:10.3390/antiox10050666
- [22] Stochmal A, Rolnik A, Skalski B, Zuchowski J, Olas B. Antiplatelet and Anticoagulant Activity of Isorhamnetin and Its Derivatives Isolated from Sea Buckthorn Berries, Measured in Whole Blood. *Molecules* 2022;27:4429.
- [23] Drioiche A, Ailli A, Remok F, Saidi S, Gourich AA, Asbabou A, et al. Analysis of the Chemical Composition and Evaluation of the Antioxidant, Antimicrobial, Anticoagulant, and



Antidiabetic Properties of Pistacia lentiscus from Boulemane as a Natural Nutraceutical Preservative. *Biomedicines* 2023;11:2372.

[24] Concha-Meyer A, Palomo I, Plaza A, Gadioli Tarone A, Maróstica Junior MR, Sáyago-Ayerdi SG, et al. Platelet Anti-Aggregant Activity and Bioactive Compounds of Ultrasound-Assisted Extracts from Whole and Seedless Tomato Pomace. *Foods* 2020;9:1564.

[25] Lis B, Jedrejek D, Rywaniak J, Soluch A, Stochmal A, Olas B. Flavonoid Preparations from Taraxacum officinale L. Fruits-A Phytochemical, Antioxidant and Hemostasis Studies. *Molecules* 2020;25:5402.

[26] Marques AAM, Lorençone BR, Romão PVM, Guarnier LP, Palozi RAC, Moreno KGT, et al. Ethnopharmacological investigation of the cardiovascular effects of the ethanol-soluble fraction of Aloysia polystachya (Griseb.) Moldenke leaves in spontaneously hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 2021;274:114077.

[27] Braga DC de A, Gomes PM, Batista MAC, de Souza JA, Bastos JCSA, Rodrigues-das-Dôres RG, et al. Effects of Psidium guajava L. leaves extract on blood pressure control and IL-10 production in salt-dependent hypertensive rats. *Biomed Pharmacother* 2022;155:113796.

[28] Zhang P, Li D, Zhu J, Hu J. Antihypertensive effects of Pleurospermum lindleyanum aqueous extract in spontaneously hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 2023;308:116261.

[29] Park SY, Jeong EW, Yang YS, Kim H-J, Go G, Lee HG. Finger Millet Ethanol Extracts Prevent Hypertension by Inhibiting the Angiotensin-Converting Enzyme Level and Enhancing the Antioxidant Capacity in Spontaneously Hypertensive Rats. *Antioxidants* 2021;10:1766.

[30] Popiolek-Kalisz J, Blaszczyk P, Fornal E. Dietary Isorhamnetin Intake Is Associated with Lower Blood Pressure in Coronary Artery Disease Patients. *Nutrients* 2022;14:4586.

[31] Ottaviani JI, Britten A, Lucarelli D, Luben R, Mulligan AA, Lentjes MA, et al. Biomarker-estimated flavan-3-ol intake is associated with lower blood pressure in cross-sectional analysis in EPIC Norfolk. *Sci Rep* 2020;10:17964.

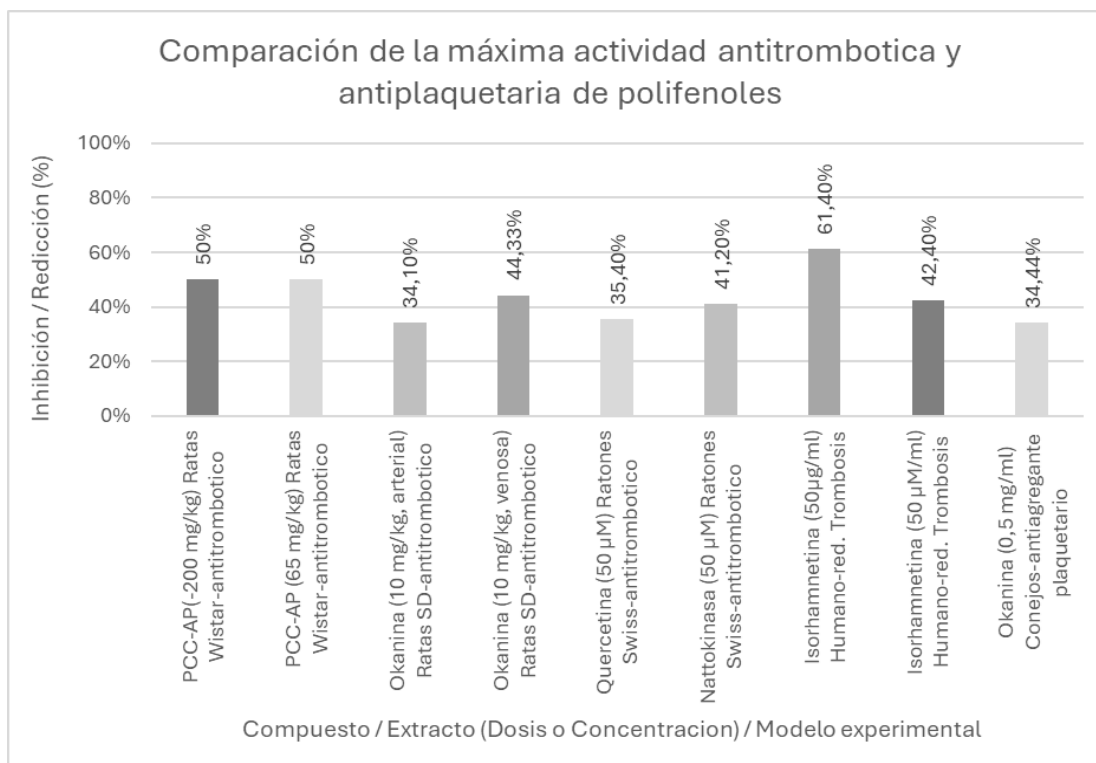
[32] Valls RM, Pedret A, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Pla-Pagà L, Companys J, et al. Effects of hesperidin in orange juice on blood and pulse pressures in mildly hypertensive individuals: a randomized controlled trial (Citrus study). *Eur J Nutr* 2021;60:1277–88.



- [33] Murcia-Lesmes D, Domínguez-López I, Laveriano-Santos EP, Tresserra-Rimbau A, Castro-Barquero S, Estruch R, et al. Association between tomato consumption and blood pressure in an older population at high cardiovascular risk: observational analysis of PREDIMED trial. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:922–34.
- [34] Taladrid D, de Celis M, Belda I, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. Hypertension- and glycaemia-lowering effects of a grape-pomace-derived seasoning in high-cardiovascular risk and healthy subjects. Interplay with the gut microbiome. *Food Funct* 2022;13:2068–82.
- [35] Calderón-Pérez L, Llauradó E, Companys J, Pla-Pagà L, Pedret A, Rubió L, et al. Interplay between dietary phenolic compound intake and the human gut microbiome in hypertension: A cross-sectional study. *Food Chem* 2021;344:128567.
- [36] Knarik S, Hakob T, Arusyak Z, Varduhi P, Taguhi P, Melina A, et al. Effects of sour cherry fruits on platelet aggregation and arterial blood pressure. *Func Foods Health Dis* 2024;14:630–8.
- [37] Lin H-H, Tsai C-L, Tseng C-Y, Yu P-R, Chiu P-Y, Hsu C-C, et al. Anti-Hypertensive Effect of Solanum muricatum Aiton Leaf Extract *In Vivo* and *In Vitro*. *Plant Foods Hum Nutr* 2024;79:182–8.
- [38] KCNQ5 Potassium Channel Activation Underlies Vasodilation by Tea. *Cell Physiol Biochem* 2021;55:46–64.
- [39] Dias P, Pourová J, Vopršalová M, Nejmanová I, Mladěnka P. 3-Hydroxyphenylacetic Acid: A Blood Pressure-Reducing Flavonoid Metabolite. *Nutrients* 2022;14:328.
- [40] Ren L, You T, Li Q, Chen G, Liu Z, Zhao X, et al. Molecular docking-assisted screening reveals tannic acid as a natural protein disulphide isomerase inhibitor with antiplatelet and antithrombotic activities. *J Cell Mol Med* 2020;24:14257–69.
- [41] Khan N, Yusufu M, Ahmadova Z, Maihemuti N, Hailati S, Talihat Z, et al. Optimization of Ultrasound Extraction of Total Anthocyanin From *Berberis kaschgarica* Rupr. by Response Surface Methodology and Its Antihypertensive Effect. *Food Sci Nutr* 2024;12:10699–715.

ANEXOS

Anexo 1. Comparación de la máxima actividad antitrombótica y antiplaquetaria de polifenoles



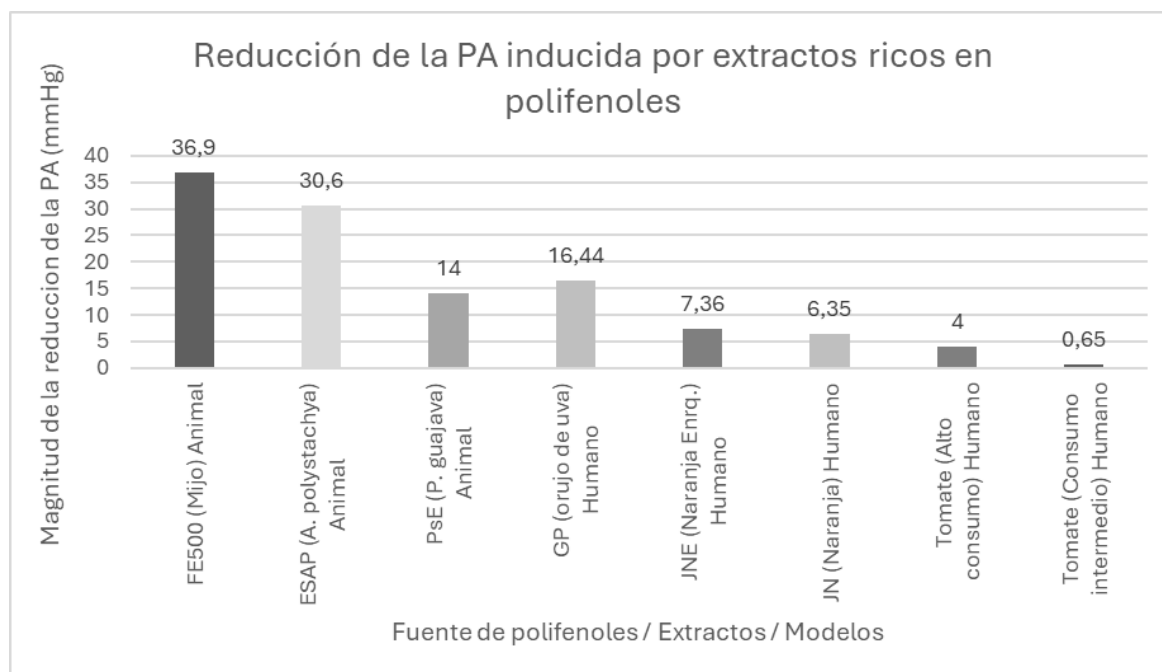
La figura compara la máxima eficacia antihemostática (antitrombótica o antiplaquetaria) de diferentes polifenoles, donde la métrica principal es el porcentaje de inhibición respecto a un control o modelo de enfermedad no tratado.

En los modelos *in vivo* de trombosis (centrándose en la reducción del peso del trombo), el extracto PCC-AP mostró una reducción del 50% en la formación de trombosis venosas y arteriales en ratas, siendo seleccionado para estudios posteriores por su bajo potencial hemorrágico [18]. Por su parte, la Okanina alcanzó una inhibición máxima del 44,33% sobre el peso húmedo del trombo venoso y del 34,10% en el modelo de trombo arterial en ratas Sprague-Dawley [17].

En el contexto de modelos *ex vivo* de trombosis (en la cola de ratón inducida por carragenina), la quercetina y la naottokinasa demostraron una inhibición máxima

del 35,4% y el 41,2% respectivamente, en la formación de trombos a las 72 horas [18,20]. Finalmente, en ensayos *ex vivo* e *in vivo* (inhibición funcional), la isorhamnetina redujo marcadamente el AUC10 en el ensayo T-TAS, que simula condiciones de flujo protrombótico en sangre entera humana, con valores máximos de reducción del 61,4% y 42,4% [22]. Además, la okanina reportó una tasa máxima de inhibición de agregación del 34,44% inducida por ADP en conejos *in vitro* [17].

Anexo 2. Reducción de la presión arterial inducida por extractos ricos en polifenoles



La figura compila la reducción media de la presión arterial (PAS, PAM o PAD) tras el consumo de polifenoles en modelos animales e intervenciones humanas. Los valores de reducción de la PA fueron calculados en base a los resultados de estudios de intervenciones específicas y modelos observacionales, diferenciando entre la metodología aplicada en estudios preclínicos y clínicos.

En los modelos de SHR, los valores de reducción de PA se calcularon mediante la resta de la presión arterial media (PAS o PAM) del grupo control hipertenso menos

la presión arterial media del grupo tratado. En el caso de ESAP (*A. polystachya*), la reducción de 30,60 mmHg se obtuvo de la resta de 142,70 mmHg (control negativo SHR) menos 112,10 mmHg (ESAP 300 mg/kg), lo que corresponde a la disminución de la PAS [26]. En el caso de PsE (*P. guajava*), la reducción de 14 mmHg en la PAM se obtuvo de la resta de 125 mmHg (HSD vehículo) menos 111 mmHg (HSD PsE 200 mg/kg) [27]. Además, para FE500 (Mijo), se reportó un valor de 36,9 mmHg, el cual corresponde a la drástica disminución de la PAS en ratas SHR tratadas con FE a 500 mg/kg [29].

Por otro lado, en los ensayos clínicos y estudios observacionales, el método de cálculo de la reducción de PA varió según el diseño del estudio. Para JNE (naranja enriquecida) y EJ (naranja), los valores de 7,36 y 6,35 mmHg, respectivamente, representan el promedio de todas las disminuciones de la PAD a lo largo de las 12 semanas de consumo en individuos prehipertensos e hipertensos grado 1 [32]. Respecto al alto consumo de tomate, una reducción de 4,0 mmHg en la PAD fue reportada en intervenciones con 15 mg de licopeno/día, calculada mediante la resta de PAD media inicial (87,4 mmHg) menos PAD media final (83,4 mmHg) en pacientes con HTA grado 1. Sin embargo, la reducción para el consumo intermedio de tomate se basó en el coeficiente de regresión derivado del modelo de regresión del estudio PREDIMED, que indica la asociación inversa entre el consumo intermedio de tomate y la PAD [33]. Finalmente, el valor de 16,44 mmHg se reporta como la magnitud de la reducción de PA observada en estudios de intervención con sazónador a base de GP (orujo de uva) en sujetos con riesgo metabólico y sanos [34].

Anexo 3. Síntesis comparativa de polifenoles: Tipos de compuestos, fuentes, dosis y tratamiento.

Polifenol/ extracto	Fuente	Dosis/ concentraci ón	Vía de administración	Duración del tratamiento	Modelo
Extracto acuoso de partes aéreas (apiina y derivados del ácido cumárico y flavonoides)	Perejil de hoja rizada (<i>Petroselinum crispum</i>)	1-18 mg/ml; IC50 2.92 mg/ml	Adición directa al plasma (PRP)	Aguda (ensayo único)	<i>In vitro</i>
		65 mg/kg y 130 mg/kg; 25 mg/kg, 200 mg/kg y 300 mg/kg	Oral mediante sonda (grave)	Dosis única (60 min. Antes de la inducción) o 5 días consecutivos	<i>In vivo</i> (ratas)
		25 mg/kg a 300 mg/kg	Oral mediante sonda (grave)	Dosis única o 5 días consecutivos	<i>Ex vivo</i> (plasma y plaquetas de ratas)
		65 mg/kg, 130 mg/kg y 400 mg/kg	Oral	Dosis única o 5 días consecutivos	<i>In vivo</i> (ratas, tiempo de sangrado inducido)
Extracto acuoso de tallos y hojas	Perejil de hoja rizada	IC50 ~6.4- 6.5 mg/dl	PRP	Aguda (Ensayo único)	<i>In vitro</i>
ESAP (flavonas metoxiladas y compuestos glicosilación, incluyendo ácidos fenólicos, fenilpropanoid es, iridooides y monoterpenos)	Hojas de <i>Aloysia polystachya</i>	30, 100, 300 mg/kg	Oral	Dosis diaria por 28 días	<i>In vivo</i> (SHRs)
		3.13 a 100 µg/ml	Añadido a cultivo celular	48 horas	<i>In vitro</i> (líneas celulares normales y cancerosas)

PLAE (flavonoides y cumarinas, glicósidos de flavonoides, glicósidos de cumarina y ácidos orgánicos)	<i>PleurospERMUM lindleyanum</i>	5 g/kg/día y 10 g/kg/día	administración intragástrica	6 semanas	<i>In vivo</i> (SHRs)
Quercetina un flavonol (incluyendo cribado preliminar de kaempferol y myricetin)	Aislada del extracto hidroetanólico del fruto de <i>Solanum indicum</i>	5-20.0 µM; 2.5-10 µM	Pre-incubación con plasma	Aguda (3-10 min.)	<i>In vivo</i> (plasma humano)
		0.25-3.0 µM (desagregación); 1.25-25 µM (agregación inducida por trombina)	PRP	Aguda (5 min.)	<i>In vitro</i> (plaquetas humanas)
		10 µM, 25 µM, 50 µM	Oral	Dosis única (muestra tomada 6 horas después) o 1 semana	<i>In vivo</i> (ratones)
Okanina (flavonoide monómero)	<i>Coreopsis tinctoria</i> Nutt.	2.5, 5 y 10 mg/kg	administración intragástrica	21 días	<i>In vivo</i> (ratas)
		0.125, 0.25 y 0.5 mg/kg	Añadida a plasma o sangre	Aguda	<i>In vitro</i> (sangre humana o de conejo)
Extracto de hoja de guayaba (PsE) (kaempferol, quercetina, myricetin)	Hojas de <i>Psidium guajava</i> L.	100 mg/kg (PsE 100) y 200 mg/kg (PsE 200)	Administración oral (orogástrica)	4 semanas	<i>In vivo</i> (ratas HSD)

Hesperidina/N arirutina	Zumo de naranja (OJ) y zumo de naranja enriquecido (EOJ)	500 ml /día	Oral	Dosis única	<i>In vivo</i> (humanos pre e hipertensos)
		500 ml/día	oral	12 semanas	<i>In vivo</i> (humanos)
Antocianinas de <i>B.</i> <i>kaschgarica</i>	extracto purificado de <i>B. kaschgarica</i>	50 mg/kg (baja), 100 mg/kg (media), 200 mg/kg (alta)	Sonda oral (gavage)	12 semanas	<i>In vivo</i> (ratas SHRs)
Acido tánico (formado por múltiples grupos de Ácido gálico)	Estándar químico	1, 10, 30, 50 µmol/L	Incubado con PDI/plaquetas	Aguda (5-10 min.)	<i>In vitro</i> (plaquetas humanas y PDI recombinan te)
		5 mg/kg	Inyección intraperitoneal	Dosis única (30 min. Antes de lesión)	<i>In vivo</i> (ratones)
Isorhamnetina (flavonol)	Estándar químico	1, 10, 20 µM	Añadida a plaquetas lavadas	Aguda (5-10 min.)	<i>In vitro</i> (plaquetas humanas)
		20 µM	Perfundido sobre pared vascular dañada	Aguda (periodo de perfusión, ensayo único)	<i>Ex vivo</i> (cámara de perfusión Badimon, aorta porcina)
Extracto de mijo (luteolin- 3´7- diglucósido, ácido p- cumárico y 3- hidroxibencilhi drazina)	<i>Finger millet</i>	250 mg/kg y 500 mg/kg	Oral	8 semanas	<i>In vivo</i> (ratas SHRs)

<p>Extracto acuoso (ácido gálico, ácido 3,5-di-O-galoíluínico, ácido 3-galoíluínico, ácido 3,4,5-tri-O-galoíluínico, ácido gálico 3-O-galato, ácido trigálico, ácido cafeico 3-glucósido, myricetin-3-Oxilósido, myricetin-3-O-glucósido, rutina, myricetin, quercetina, luteonina, galocatechina)</p>	<p>Hojas de <i>Pistacia lentiscus L.</i></p>	<p>0.179 - 11.500 mg/ml</p>	<p>Añadida a plasma citratado</p>	<p>Aguda (10 min. de incubación)</p>	<p><i>In vitro</i> (plasma humano)</p>
<p>Condimento a base de orujo de uva (polifenoles)</p>	<p>Orujo de uva</p>	<p>2 g/día</p>	<p>Consumo culinario</p>	<p>6 semanas</p>	<p><i>In vivo</i> (humanos)</p>
<p>Extracto de <i>Costus speciosus</i> Metanólico (ácido clorogénico, naringenina, ácido gálico, pirocatecol, ácido alágico, ácido siríngico, quercetina, ácido cumárico, ácido cafeico. en extracto</p>	<p>raíces de <i>Costus speciosus</i></p>	<p>200 mg/kg y 400 mg/kg</p>	<p>Oral</p>	<p>2 semanas</p>	<p><i>In vivo</i> (ratas)</p>
		<p>3.37 a 40 mg/ml</p>	<p>Disuelto en suero fisiológico y añadido a plasma</p>	<p>Aguda (ensayo único)</p>	<p><i>In vitro</i> (plasma humano)</p>

etanolico: ácido clorogénico, naringenina, ácido gálico y pirocatecol)					
Extracto de pepino (derivados del kaempferol e isorhamnetin)	<i>Solanum muricatum Aiton</i>	30 mg/kg y 60 mg/kg	Oral	22 semanas	<i>In vivo</i> (ratas SHR)
		50 y 100 µg/ml	Añadido a cultivo celular	24 horas	<i>In vitro</i> (células NRK-52E)
Ácido 3-HPAA (metabolito de flavonoide)	Estándar químico	0.001 a 10 mg/kg (bolos); 1 y 5 mg/kg/min (infusión)	intravenosa	Aguda (bolo único o infusión de 5 min.)	<i>In vivo</i> (ratas SHR)
		100 a 1 µM/ml	Añadido al baño de tejido	Aguda (ensayo vasorelajaci ón)	<i>Ex vivo</i> (arteria coronaria porcina)
Extracto de orujó de tomate (ácido cumárico, floreína, procianidina B2, luteolina- 7-O-glucósido, kaempferol-3- O-glucósido, genisteína, kaempferol, daidzeína, quercetina, quercitrina, rutina, epicatequina)	Subproducto industrial	1 mg/ml	Resuspendido en solución salina y añadido a ensayo	aguda (ensayo único)	<i>in vitro</i> (ensayo de agregación plaquetaria)
Frutos de diente de león (luteolina, apigenina,	<i>Taraxacum officinale L.</i>	10 y 50 µg/ml	Pre-incubado con plasma o plaquetas	Aguda (5 min.)	<i>In vitro</i> (plasma y plaquetas humanas)

luteolina-7-O-glucósido, luteolina-4'-O-glucósido, philonotisflavone, luteolina3'-O-glicósido, flavolignanos y ésteres de ácido cafeico)					
---	--	--	--	--	--

Al revelar una marcada heterogeneidad en cuanto a la composición química, las fuentes de origen y los diseños experimentales explicados. Para organizar y presentar la vasta evidencia recopilada, se ha elaborado la siguiente tabla resumen. Herramienta visual para maximizar la comprensión y la claridad comparativa de los parámetros metodológicos entre los diversos estudios, facilitando el análisis sólido y conciso de la evidencia disponible. Basada en la evidencia recopilada de diferentes estudios [17-21, 23-29, 32, 34, 37, 39, 40, 41].