

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y  
BIOQUÍMICA



Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de  
las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho"  
Ayacucho-2013

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR EL:  
**Bach. PEREZ MEDINA, EVER**

AYACUCHO – PERÚ

2014

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Bach. Ever Perez Medina

R. D. N° 175 – 2014 – 2014 – FCB – D

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día veintiocho de Noviembre del año dos mil catorce, reunidos en el auditorio de la facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga los profesores presidido por el Dr. Jesús De La Cruz Arango y Miembros del jurado calificador Mg. Javier Jesús Ñaccha Urbano, Mg. Maricela López Sierralta, Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo (asesor), como secretario Blgo. Elbert Hermoza Valdivia, con la finalidad de recepción en acto público la sustentación de tesis presentado por el Bach. Ever Perez Medina con la que pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico, con la tesis titulado Efecto Antihipertensivo del Extracto Hidroalcohólico de la Hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho – 2013

En un primer momento se da a conocer que el expediente presentado para este acto está en orden, por lo que el señor presidente autoriza al sustentante haga exposición de su trabajo en un tiempo no mayor de cuarenta y cinco minutos, lo que es efectuado por el sustentante.

Concluida con la exposición, el señor presidente invita a los miembros del jurado evaluador para que puedan realizar las preguntas que crean necesaria, así como solicitar las aclaraciones que crean conveniente, las mismas que fueron realizadas por el sustentante.

A continuación habiendo concluido con esta parte de preguntas y aclaraciones, el señor presidente solicita al sustentante y público asistente puedan desalojar el ambiente con la finalidad de efectuar la calificación y discusión del trabajo expuesto, teniendo el siguiente resultado.

| Miembro jurado                 | Exposición | R.pta Preguntas | Promedio |
|--------------------------------|------------|-----------------|----------|
| Dr. Jesús De La Cruz Arango    | 17         | 17              | 17       |
| Mg. Javier Jesús Ñaccha Urbano | 17         | 17              | 17       |
| Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo     | 19         | 19              | 19       |
| Mg. Maricela López Sierralta   | 17         | 17              | 17       |
|                                |            | Promedio        | 18       |

Concluida la deliberación y habiendo calificado, el sustentante obtiene la nota de Dieciocho (18) la misma que es Aprobatoria de lo que dan fe los miembros del jurado evaluador estampando su firma al pie del presente acta.

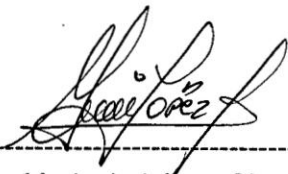
Concluye la sustentación siendo las seis de la tarde.



Dr. Jesús De La Cruz Arango  
Presidente



Mg. Javier Jesús Naccha Urbano  
Miembro



Mg. Maricela López Sierralta  
Miembro



Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo  
Miembro-asesor



Blgo. Elbert Hermoza Valdivia  
Secretario docente

Para Claudia Victoria y Jesús, seres humanos dignos de ser padres, a Ysrael, Lisbet, Betsy y Jefferson mis hermanitos.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi *Alma Mater* la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica por brindarme las herramientas necesarias para mi desenvolvimiento profesional.

Mi sincero agradecimiento al asesor del presente trabajo de investigación Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo, por ser antes que nada un amigo sincero y por su apoyo constante, pese a las dificultades, durante la ejecución de la presente tesis, sin cuyo aliento no hubiese aprendido a superar dificultades.

Mi gratitud al Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo por su asesoría externa en la presente tesis y a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por la disposición de los ambientes en la adaptación de animales.

Mi imperecedero agradecimiento al Dr. José Alejandro Yarlequé Mujica por su aporte en el presente trabajo de investigación en el tamizaje fitoquímico.

A Ninfa García Quispe por su gran calidad humana, apoyo incondicional, amor, alegría y ánimo contagioso, que no me dejaron desfallecer para así poder llevar a cabo la culminación del presente trabajo de investigación.

A mis amigos Edgar Vilca, William Minaya, Richard Gozme, Guzmán Flores, Edison Morales, Edwin Crespo, Orlando Ferrua y Abel Jota, quienes colaboraron conmigo durante mi vida personal y académica universitaria.

Mi sincero agradecimiento a Walter Acha Romaní Congresista de la República por ser un amigo sincero, por su compañerismo y por su apoyo económico constante en la ejecución del presente trabajo de investigación.

Mi gratitud a mis compañeros del MEP, de quienes pude beber el néctar de la filosofía y encaminarme hacia las rutas del conocimiento científico del mundo.

## ÍNDICE GENERAL

|   | Página |
|---|--------|
| DEDICATORIA   | ii     |
| AGRADECIMIENTOS   | iii    |
| ÍNDICE DE TABLAS  | vi     |
| ÍNDICE DE FIGURAS   | vii    |
| ÍNDICE DE ANEXOS  | viii   |
| RESUMEN   | x      |
| I. INTRODUCCIÓN   | 1      |
| II. MARCO TEÓRICO   | 3      |
| 2.1. Antecedentes   | 3      |
| 2.2. <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho"         | 5      |
| 2.3. Hipertensión arterial                                | 9      |
| 2.4. Captopril  | 12     |
| 2.5. Óxido nítrico y su papel en la hipertensión arterial | 12     |
| 2.6. L-name   | 13     |
| III. MATERIALES Y MÉTODOS                                 | 14     |
| 3.1. Ubicación  | 14     |
| 3.2. Población  | 14     |
| 3.3. Muestra  | 14     |
| 3.4. Animales de experimentación                          | 14     |
| 3.5. Diseño metodológico                                  | 14     |
| 3.6. Diseño experimental                                  | 16     |
| 3.7. Análisis de datos                                    | 17     |
| IV. RESULTADOS  | 18     |
| V. DISCUSIÓN  | 24     |
| VI. CONCLUSIONES  | 28     |
| VII. RECOMENDACIONES                                      | 29     |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS                          | 30     |
| ANEXOS  | 32     |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  | Página |
|--|--------|
| Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho" Ayacucho-2013 | 19     |



## ÍNDICE DE FIGURAS

|  | Página |
|--|--------|
| Figura 1. Estructura química del Captopril.  | 12     |
| Figura 2. Estructura química del N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster.   | 13     |
| Figura 3. Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".  | 20     |
| Figura 4. Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho". | 21     |
| Figura 5. Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".      | 22     |
| Figura 6. Porcentaje de eficacia antihipertensiva a diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".                | 23     |

## ÍNDICE DE ANEXOS

Página

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Anexo 1.  | Análisis de varianza (Anova) del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".                      | 34 |
| Anexo 2.  | Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho". | 35 |
| Anexo 3.  | Valores estimados de prevalencia, conocimiento, tratamiento, y control en la hipertensión arterial en algunos países de Latinoamérica.                                   | 36 |
| Anexo 4.  | Definiciones y clasificación de los valores de presión arterial.   | 37 |
| Anexo 5.  | Certificado de identificación taxonómica de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".  | 38 |
| Anexo 6.  | Descripción botánica de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".  | 39 |
| Anexo 7.  | Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".   | 40 |
| Anexo 8.  | <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".  | 41 |
| Anexo 9.  | Rata macho raza holtzman.  | 42 |
| Anexo 10. | Extracto concentrado de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".   | 43 |
| Anexo 11. | Screening Fitoquímico: Tubos de ensayo con el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho" más reactivos de identificación.     | 44 |
| Anexo 12. | Frasco de N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster.  | 45 |
| Anexo 13. | Administración oral de la solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".  | 46 |
| Anexo 14. | Rata en el cepo con el transductor y el cuuf en la cola de   |    |

|           |  |    |
|-----------|--|----|
|           | la rata para medir la presión arterial con el Software NIBP Panlab.  | 47 |
| Anexo 15. | Equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas NIBP Panlab, cepo de rata, transductor y el cuuf. | 48 |
| Anexo 16  | Software NIBP Panlab del equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas.                         | 49 |
| Anexo 17. | Matriz de consistencia.  | 50 |

## RESUMEN

La hipertensión arterial, constituye un problema de salud pública, es el factor de riesgo más importante en las enfermedades coronarias y cerebrovasculares. El presente trabajo de investigación de tipo básico-experimental, se desarrolló con el objetivo de determinar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" en ratas hipertensas inducidas con L-name, el mismo que se desarrolló en el Laboratorio de Farmacología de la Escuela de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de abril a mayo de 2014, utilizando muestras de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" colectadas en el Distrito de Ayna-San Francisco, Provincia La Mar, en la Región de Ayacucho. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto se determinaron utilizando la metodología de Miranda y Cuellar,<sup>1</sup> y para determinar el efecto antihipertensivo se usó el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas.<sup>2</sup> Se utilizaron 30 ratas, distribuidas aleatoriamente en seis grupos, el primer grupo recibió agua destilada, el segundo grupo recibió L-name 40 mg/kg; el tercer, cuarto y quinto grupo recibieron L-name 40 mg/kg más extracto de 100, 200, 400 mg/kg respectivamente, el sexto grupo recibió L-name 40 mg/kg más captopril 100 mg/kg. El tratamiento se realizó por vía oral una vez por día durante 10 días. Los datos obtenidos fueron sometidos al análisis de varianza (Anova) con un 95% de confianza.

Los resultados del tamizaje fitoquímico indican la presencia de taninos, saponinas, lactonas, glicósidos cardiotónicos, aminoácidos libres, flavonoides y catequinas. La dosis con mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva fue de 400 mg/kg con 57.85%, mientras que el grupo de 200 mg/kg con 51.12% y 100 mg/kg con 37.67%, con un comportamiento moderadamente antihipertensivo ( $p < 0,05$ ) con respecto al grupo control que recibió captopril 100 mg/kg que se toma como referencia al 100 %.

Se concluye que en condiciones experimentales el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" ha evidenciado tener moderado efecto antihipertensivo.

**Palabras clave:** Hipertensión; *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho"; L-name.

## I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es uno de los principales problemas de salud pública debido a su alta prevalencia y asociación con un incrementado riesgo de morbimortalidad por causas cardiovasculares, se estima que en los últimos años había 972 millones de hipertensos en el mundo.<sup>3</sup> Para un tratamiento adecuado, es necesario determinar la causa y el control de la hipertensión arterial el cual conlleva al uso prolongado de fármacos ocasionando diversas reacciones adversas que incluyen sedación, trastornos de la concentración mental, hipotensión, insuficiencia renal aguda, hipercalcemia, tos seca acompañada algunas veces de sibilancia, angioedema.<sup>2</sup>

Se han desarrollado diversos métodos experimentales para generar la hipertensión arterial (HTA), uno de los métodos más ampliamente usados en la actualidad es la administración de L-name (L $\omega$ -nitroarginina metil éster), molécula que actúa como inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa, provocando de esta manera un desbalance entre el óxido nítrico (ON) y angiotensina II modificándose este balance a favor de la vasoconstricción.<sup>4</sup>

Para el tratamiento farmacológico existe una gran variedad de fármacos, con diferentes mecanismos de acción que se han elaborado con el objeto de contrarrestar esta afección.<sup>5</sup> Dentro de los cuales se mencionan a los bloqueadores adrenérgicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, vasodilatadores y diuréticos, los cuales reducen la presión a valores normales. Pero todos estos fármacos tienen efectos colaterales, dependiendo del daño orgánico que presente el paciente, debido a la falta de nuevos descubrimientos de síntesis química, de moléculas farmacológicamente activas y el cambio de perfil del consumidor, han llevado de nuevo a la humanidad a la búsqueda de la medicina tradicional; es así, que el conocimiento de las plantas medicinales ha vuelto a tener un auge acelerado y cada día se ubica en un destacado lugar como una de las medicinas alternativas del futuro que garantice la eficacia,

seguridad y de bajo costo, siempre y cuando sean usados en forma adecuada y asesorado por un personal especializado.<sup>5</sup>

El Perú, es un país privilegiado al poseer una gran diversidad de flora, por el legado cultural de nuestros pueblos, muchas de las plantas pertenecientes a esta diversidad son utilizadas como un recurso medicinal natural para el tratamiento de las afecciones.<sup>6</sup> Muchas de estas plantas utilizadas popularmente con fines medicinales, no cuentan con estudios farmacológicos que validen las actividades terapéuticas atribuidas a las mismas, por lo que es importante realizar dichos estudios para poder contribuir con la población que las utiliza, dando a conocer su potencial terapéutico para que puedan ser utilizadas de forma adecuada y segura.<sup>7</sup> Es así como se ha encontrado la existencia de plantas con efecto antihipertensivo, actividad atribuida también a *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" planta nativa del Perú y Sudamérica. Sin embargo no existe al presente ningún estudio de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" en relación al efecto antihipertensivo, por lo que se propuso realizar la presente investigación, para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

**Objetivo General:**

- Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho".

**Objetivos Específicos:**

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" mediante tamizaje fitoquímico.
- Determinar la dosis con mayor efecto antihipertensivo entre las dosis evaluadas del extracto hidroalcohólico de la hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho".

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes del estudio

Algunas Gentianaceae son usadas también en Ecuador por sus propiedades medicinales en diversas culturas y territorios: *Centaurium erythraea* Rafn "Canchalagua", *Chelonanthus alatus* (aubl.) Pulle "Lengua de gato", *Gentianella rupicola*, *Gentiana sedifolia* Kunth "Amor sacha", "Kichwa", *Halenia weddelliana* Gilg "Taruga cachu", "Tariga sisa", "Kichwa", *Macrocarpeae bangiana* Gilg. "Zimora del cerro".<sup>9</sup>

*Centaurium erythraea* Rafn "Canchalagua", es una hierba que crece en Loja (Las Lagunas) a 2 km al sur de Saraguro a una altura de 2600 m. Es utilizada por los saraguro para curar la gripe y se usa en decocción. En otros países es considerada una planta diaforética, colagoga, homeopática, digestiva, febrífuga, estomáquica, hepatoprotectora, emética, tónica, aperitiva, aromática, amarga y por sus propiedades se utiliza en preparados alimenticios, en aperitivos y amargos, para usos medicinales, en preparados contra la fiebre y como digestivo, contra la ictericia y trastornos gástricos y del hígado. La planta se utiliza también para usos cosméticos como infusión para lavados contrarrestando la irritación y erupciones cutáneas y además como champú para el cabello dotándolo de reflejos dorados. En Chile se denomina "Cachanlagua", "Cachan-lawen"; *Centaurium cachanlahuen* que se utiliza en la medicina tradicional Mapuche, como depurativo, febrífugo, hipoglicemiante, aperitivo, antihipertensivo. Se aconseja no administrar esta infusión de la planta a aquellos que ya consumen medicamentos hipoglucemiante y antihipertensivos para no aumentar los efectos, en todo caso deberá ser informado el médico.<sup>9</sup>

*Chelonanthus alatus* (aubl.) Pulle "Lengua de gato", es una hierba que crece en el bosque cerca del volcán Pichincha, Reserva Forestal Endesa, carretera Quito-Puerto Quito a una altura de 650-700 msnm. Es utilizada: primero como emplasto y segundo para las mordeduras de serpientes. Para el emplasto se maceran las hojas

y se mezcla con aceite de almendras hasta que tenga consistencia de unguento, esto se aplica; Contra las mordeduras de las serpientes se maceran las hojas de esta planta conjuntamente con las de punta de lanza *Columnnea archidonae* hasta obtener el zumo al que se agrega aguardiente (alcohol de caña). Esta mezcla se hace hervir hasta que llegue a una consistencia espesa y se le da de tomar al enfermo.<sup>9</sup>

**2.1.1. Actividades biológicas:** Las gentianaceae están entre las familias más estudiadas en cuanto a sus metabolitos secundarios que, habiendo una difusión más restringida que los metabolitos primarios, a menudo son característicos de la familia, del género o, incluso, de cada especie y, como tales, podrán tener un significado quimiotaxonómico, con un marcador químico representativo de la particular planta que los produce. Como es conocido, tienen una función fisiológica y biológica importante para el organismo en que están presentes; por ejemplo, algunos flavonoides de las plantas atraen los insectos polinizadores, mientras que muchos alcaloides están implicados en sistemas de defensa de las plantas contra organismos predadores. Además, los metabolitos secundarios han tenido en el pasado y todavía tienen una gran importancia para el descubrimiento de nuevos principios activos por emplear en el ámbito farmacéutico, contra graves enfermedades como cáncer, diabetes, estados inflamatorios, demencia senil, etc. Son además la base de muchos preparados de tipo herborísticos y licuorísticos, en general a ellos se deben los efectos de las plantas utilizadas en la medicina tradicional. El estudio fitoquímico de estas plantas se ha basado precisamente sobre el uso que se ha hecho tradicionalmente, a menudo empleando las plantas endémicas de cada pueblo. Por ejemplo, las 20 especies del género *swertia* L., endémica de China, son conocidas por su empleo en el tratamiento de inflamaciones, de enfermedades hepáticas y biliares. La *swertia chirayta* es una planta medicinal hindú de la zona templada de Himalaya y sus usos médicos están reportados no sólo en la farmacopea hindú sino también en la farmacopea Inglesa, y de los Estados Unidos además que en los diferentes sistemas médicos tradicionales como la medicina Ayurvédica. La planta es utilizada como medicamento febrífugo, antihelmíntico, antidiarréico, para diversas enfermedades de la piel y por su sabor amargo como estomático. También se ha establecido, en los ensayos realizados en ratas, que la swerchirina (1,8-dihidroxi-3,5-dimetoxixantona) aislada de los extractos alcohólicos y hexánicos de *S. chirayta*, tiene la propiedad de bajar la tasa de azúcar en la sangre, la actividad hepatoprotectora fue atribuida a un lignano (-)



siringaresinol. Recientemente se ha publicado una revista sobre *swertia chirayta* que recoge tanto las actividades biológicas que le han sido atribuidas en distintos países como también una lista de los metabolitos secundarios que han sido aislados. En otros países en lugar de *swertia chirayta*, pero con el mismo objetivo, se utilizan otras especies: En Pakistán *S. purpurascens* y en Japón *S. japonica* Makino. En Toscana (Italia) se utiliza como antihipertensivo; *gentiana kochiana*, y se ha podido establecer que esta planta ejerce una acción vasodilatadora *in vitro* sobre los anillos aórticos que está probablemente vinculada al bloqueo de los canales rianodina-sensibles del calcio. Del extracto metabólico de las raíces se han extraído tres xantonas: gentiacauleina, gentiakocianina y swertiaperenina. Los primeros dos compuestos son responsables de la acción vasodilatadora.<sup>9</sup>

## **2.2. *Lisianthus alatus* Aubl “kimsa cucho”**

### **2.2.1. Clasificación taxonómica**

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de CRONQUIST.A. (1988), y es como sigue:

|               |   |                                |
|---------------|---|--------------------------------|
| DIVISIÓN      | : | MAGNOLIOPHYTA                  |
| CLASE         | : | MAGNOLIOPSIDA                  |
| SUB CLASE     | : | ASTERIDAE                      |
| ORDEN         | : | GENTIANALES                    |
| FAMILIA       | : | GENTIANACEAE                   |
| GÉNERO        | : | <i>Lisianthus</i>              |
| ESPECIE       | : | <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. |
| Nombre Vulgar | : | “kimsa cucho”                  |

(Anexo 5).

### **2.2.2. Descripción botánica**

#### **Características:**

Es una planta perenne, de 1.50 – 1.80 metros de alto aproximadamente, los tallos presentan unas expansiones a manera de alas, glabros, con entrenudos largos, las hojas son simples, sésiles, glabras, aovado elípticas de ápice agudo y base ancha, de bordes enteros de disposición opuesta.

La inflorescencia se presenta generalmente en cimas axilares; con las flores grandes y verdosas, heteroclamídeas, pentámeras y bisexuales. Cáliz de color verdoso, globoso y glabro, con los sépalos soldados en la base que terminan en 5 lóbulos algo obtusos; corola formado por 5 pétalos verdosos, adheridos en la

base terminan en 5 lóbulos cortos y agudos; estambres libres y ovario supero; el fruto es una cápsula.

#### **Hábitat y Distribución:**

Se encuentran en las regiones tropicales y subtropicales, crece en bordes de caminos, a lo largo de las trochas y alrededores de las chacras, junto con los pastizales. (Anexo 6).

#### **2.2.3. Aspectos químicos**

##### **2.2.3.1. Datos fitoquímicos**

La mayor parte de los estudios fitoquímicos de las gentianaceae están vinculados a las investigaciones sobre la actividad de sus metabolitos para posibles usos como medicamentos. Estudios sobre compuestos aislados, realizando experimentos con animales, han identificado varias propiedades como la antiinflamatoria, antiasmática, anticonvulsiva, antihistamínica, antimalárica, amebicida, citoprotectora, diurética, hepatoprotectora, hipoglucemiante, entre otras. Algunos metabolitos, por ejemplo la amarogentina y la swerchirina han sido sometidos a ensayos clínicos.

Son de particular interés la actividad como inhibidores de la topoisomerasa y como hipoglucemiantes. Las especies de los géneros *gentiana*, *centaurium*, y *swertia* son los más investigados desde el punto de vista fitoquímico. Los compuestos más característicos parecen ser las xantonas, los alcaloides y los glucósidos iridoides. A estos últimos se debe, en gran parte, el sabor amargo característico de las gentianaceae. Los alcaloides y los iridoides son clases de compuestos muy difundidos en las plantas. En cambio, las xantonas, que son las dibenzo-pironas estructuralmente similares a los flavonoides, tienen una distribución mucho más limitada en los tejidos vegetales. La mayor parte de los xantonas naturales se han hallado sólo en dos familias de plantas superiores, las gentianaceae y las guttiferae, y en particular, se hallan en las raíces, en las hojas y en la madera de estas plantas. Otras familias, en las que se ha revelado la presencia de esta clase de compuestos, son logoniaceae, podostemaceae, polygalaceae y moraceae, y también en hongos y líquenes. Sus estructuras se presentan, normalmente, en forma oxigenada (hidroxi- e/o metoxi-xantona): xantonas monoxigenadas se encuentran comúnmente tanto en las gentianaceae como en las guttiferae, mientras compuestos polioxigenados son más frecuentes en las gentianaceae. xantonas preniladas fueron identificados en las guttiferae pero no en las gentianaceae, mientras que los o-glicosilxantonas son comunes en las gentianaceae pero poco frecuentes en guttiferae. El género *swertia* es muy rico de xantonas tanto como para dar origen a

varias reseñas sobre este tema. En el año 2004 fueron descritos además de las xantonas (108) se encuentran a menudo también otras clases de metabolitos: flavonoides, triterpenoides, iridoides y seco-iridoides, alcaloides. En esta reseña serán reportados además de los metabolitos aislados por las distintas especies también las actividades observadas.<sup>9</sup>

De las siguientes gentianaceae: *swertia japonica*, *swertia randaiensis* hayata, *gentiana campestris* L, *gentiana karelinii* griseb, *gentiana algida* pallas y *swertia punctata* ha sido aislada una xantona, la belidifolina, que tiene actividad anticolinesterásica, vasodilatadora cerebral, hipolipidémica e hipoglicemiante. Entre las xantonas, seguramente una de los más interesantes es la swerchirina, cuyas importantes propiedades farmacológicas incluyen la actividad antimalárica *in vivo*, y la hipoglucemiante, hepatoprotectora, y pro-hemopoyético. El compuesto ha sido aislado de *swertia calycina* franch, *s. chirayita*, *s. japonica*, *s. longifolia* Boiss, *s. mussotii* franch, *s. tetrapetala* pall. *gentianella florida* (grisedb) holub, y *g. thyrsoides* hooker fabris, otras xantonas interesantes son la gentiacauleina, de *gentiana kochiana* Perr, con propiedad vasodilatadora, y la norswertianolina, de *g. campestris* y *swertia davidi* franch, a la que se han atribuido propiedades tuberculostáticas y depresivas del sistema nervioso central. *swertia frachetiana* ha sido aislado un nuevo flavonoide xantona c-glicósido, loswertifrancheside, que es un inhibidor de la actividad de la ADN polimerasa HIV-RT.<sup>9</sup>

#### **2.2.4. Usos tradicionales**

Medicinal, se usa contra los cólicos gastrointestinales como antiespasmódico y enfermedades hepáticas y renales, se utilizan las ramas con hojas en infusión. (Anexo 6).

#### **2.2.5. Metabolitos secundarios presentes en *Lisianthus alatus* Aubl. “kimsa cucho”**

A los principios del metabolismo secundario (metabolitos secundarios) se les considera como no esenciales para la vida, aunque pueden ser fundamentales para que pueda operar una determinada función biológica. Son sin duda alguna, los compuestos de mayor interés farmacológico, los que van a constituir los llamados “principios activos” de la droga.<sup>10</sup>

- **Taninos**

Son polifenoles naturales, metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en varios sectores del reino de las plantas superiores. Los taninos tienen un sabor amargo y áspero, así los alimentos ricos en taninos suele tener este

sabor. El vino tinto es rico en taninos, esta sustancia es la responsable de la mayoría de los efectos beneficiosos del vino tinto. Consumir vino tinto de forma moderada es beneficioso para la salud cardiovascular, el té (té negro y té verde), el café tienen también taninos. En farmacia solo se cuenta con antidiarreicos, a pesar de las notables actividades como antioxidantes, y otras actividades biológicas, como antitumorales, antivirales e inhibidores de enzimas, agentes hepatoprotectores, vasodilatación dependiente de óxido nítrico, etc.<sup>11</sup>

- **Flavonoides**

Las primeras investigaciones farmacológicas sobre los flavonoides se realizaron en 1913, pero no fue hasta 1936 cuando Rusznyák y Szent-Gyorgyi pusieron de manifiesto la capacidad protectora vascular de la "citrina", complejo de naturaleza flavonoide aislada a partir del limón. Los resultados de sus investigaciones hacen pensar que estos compuestos juegan un importante papel en la vida animal, por lo que la proponen con el nombre de vitamina "P" para las sustancias responsables de la acción sobre la permeabilidad vascular. A nivel vascular los flavonoides muestran interesantes actividades sobre la pared de los capilares disminuyendo su permeabilidad y fragilidad aumentando su resistencia, por eso detienen el flujo de proteínas y células de sangre, pero permiten el flujo de oxígeno, dióxido de carbono y otros nutrientes, esto puede ayudar a proteger los vasos sanguíneos contra las infecciones y las enfermedades.<sup>10</sup>

Los flavonoides también pueden relajar el músculo liso del sistema cardiovascular, disminuyendo así la presión de la sangre por ejemplo el eugenol produce relajación del músculo liso vascular, esto también mejora la circulación en el propio corazón. Los flavonoides son antioxidantes y también pueden prevenir la oxidación del colesterol LDL, previniendo el aumento de placa arterioesclerótica, tienen la propiedad de barrer radicales libres superóxido.<sup>10</sup>

- **Lactonas sesquiterpenos**

A las lactonas sesquiterpénicas se han asociado actividades biológicas tales como: Acción citotóxica, antiinflamatoria, antitumoral, antibacterial, antidermatitis en humanos, venenosa, insecticida, antimicótica, inhibidores del crecimiento de las plantas. La actividad citotóxica de las lactonas sesquiterpénicas ha sido relacionada con el anillo lactónico provisto del

grupo exometileno. Por otro lado, la presencia de un grupo carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado ha sido asociada con la acción citoprotectora de algunas lactonas sesquiterpénicas.<sup>33</sup>

## **2.3. Hipertensión arterial**

### **2.3.1. Prevalencia**

La prevalencia de la hipertensión arterial va en aumento en forma significativa en todas las latitudes. También varían de un lugar a otro, y dicha variabilidad se relaciona con las particularidades genéticas y ambientales que caracterizan a cada región.<sup>12</sup>

En Estados Unidos, la presencia de la presión arterial en mayores de 18 años, está entre 30% y el 37,9% y es un poco mayor en los hombres que en las mujeres. Los afroamericanos tienen una prevalencia y una incidencia mayor en comparación con sectores de la población blanca.<sup>12</sup>

En América Latina, la mortalidad cardiovascular representa el 26% de las muertes por todas las causas, pero podría experimentar un aumento epidémico debido a la creciente prevalencia de los factores de riesgo.

En el Perú, la Sociedad Peruana de Cardiología, desarrolló entre enero y diciembre del 2004, el estudio Tornasol, en cuyo marco se realizaron encuestas a una población compuesta por 14 826 personas de 26 ciudades distribuidas en todos los departamentos del país: 10 en la costa, 12 en la sierra, 4 en la selva. Gracias a este estudio, se sabe, que según la clasificación del Joint National Committee (JNC-7) la presencia de presión arterial es de 23,7%, es decir, uno de cada cuatro peruanos mayores de 18 años es hipertenso.<sup>12</sup>

### **2.3.2. Presión arterial**

La presión arterial es la fuerza con la que la sangre circula por el interior de las arterias de nuestro cuerpo. Cuando el corazón se contrae (sístole) la sangre es expulsada al árbol arterial y en este momento la presión es máxima o sistólica y cuando se relaja (diástole) la presión es mínima o diastólica.<sup>13</sup>

### **2.3.3. Definición**

La hipertensión arterial es una enfermedad sistémica que consiste en la elevación crónica de la presión arterial por encima de los valores normales. Se considera hipertensión arterial (HTA) cuando las cifras de presión arterial sistólica (PAS) son iguales o mayores de 140 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg.<sup>14</sup>

### **2.3.4. Clasificación**

La hipertensión arterial se clasifica según su causa en primaria (idiopática o esencial) y secundaria. La hipertensión arterial primaria se produce cuando existe una presión arterial constantemente elevada y una evaluación diagnóstica no logra identificar la causa de la hipertensión arterial constituyendo el 95% de los casos. La hipertensión arterial secundaria se produce por una causa conocida, generalmente una enfermedad que altera las funciones renales y neurohormonales representando el 5% de todos los casos y puede ser revertido tratando la causa original.<sup>5</sup>

En noviembre de 2003, se reunió el Comité Nacional de expertos de los Institutos Nacionales de Salud (I.N.S.) de los Estados Unidos de América, para dar su último y séptimo informe Joint National Committee (JNC-7) ,<sup>15</sup> que fue presentado oficialmente en la reunión anual de la American Heart Association clasificando a la hipertensión según su gravedad en grado 1, 2, 3, cuyos valores se muestran en el Anexo 4.

#### **2.3.5. Hemodinámica y fisiopatología**

Hay varios mecanismos que se relacionan con la génesis de la hipertensión arterial: La hiperactividad del sistema nervioso simpático, desencadenada por un aumento del estrés psicosocial o de la respuesta individual al mismo; la hiperactividad del sistema renina angiotensina aldosterona; una disminución en la capacidad del riñón para excretar sodio, explicable por varios mecanismos: menor respuesta natriurética al aumento de presión arterial, aumento de un factor inhibidor de la natriuresis similar a la ouabaina (digitálico), existencia de un grupo de nefronas isquémicas con la consiguiente activación del sistema renina angiotensina aldosterona, reducción congénita del número de nefronas; la alteración del transporte de membranas que determina un aumento del calcio intracelular y por tanto, un aumento del tono vascular y de la reactividad vascular a diferentes estímulos vasoconstrictores, desequilibrio entre factores vasoconstrictores (por ejemplo, endotelina) y vasodilatadores (por ejemplo, óxido nítrico).<sup>5</sup>

#### **2.3.6. Factores de predisposición**

Edad, sexo, tabaquismo, obesidad, lípidos, diabetes, hiperinsulinemia, hiperglucemia, alcohol, actividad física, enfermedad cardiovascular preexistente, nefropatía, fibrinógeno, tratamiento de reposición hormonal (TRH), origen étnico, la genética, etc.<sup>16</sup>

#### **2.3.7. Manifestaciones clínicas**

La hipertensión leve, sin afectación de órganos diana, suele ser totalmente asintomática y su diagnóstico es casual. Dentro de la sintomatología atribuible la más constante es la cefalea que suele ser fronto-occipital y en ocasiones despierta en las primeras horas de la mañana al paciente. En la hipertensión arterial grave, la cefalea occipital es más constante y uno de los primeros síntomas que alerta al paciente. Otros síntomas como zumbidos de oídos, epistaxis o mareos, no son muy frecuentes. Las repercusiones a nivel sistémico serán las determinantes de la sintomatología en estos pacientes; así a nivel cardíaco, pueden aparecer síntomas derivados de la hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica. Las complicaciones a nivel del sistema nervioso central pueden ir desde un accidente isquémico transitorio a infarto cerebral que pueden causar una demencia vascular y hemorragia cerebral.<sup>17</sup>

### **2.3.8. Tratamiento**

#### **2.3.8.1. Tratamiento no farmacológico**

Reducción de peso, reducción del consumo excesivo de alcohol, abandono del tabaco, reducción del consumo de sal, aumento de la actividad física, ingesta de potasio, dieta, relajación, etc.<sup>18</sup>

#### **2.3.8.2. Tratamiento farmacológico**

Las seis clases principales de medicamentos utilizados, en todo el mundo, para el tratamiento de reducción de la presión arterial son las siguientes: Diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, antagonistas de los receptores angiotensina II y bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos.<sup>18</sup>

- **Fármacos antihipertensivos:**

- 1. Diuréticos:** Hidroclorotiazida, indapamida, bumetanida, furosemida, tarosemida, espironolactona, eplerenone.
- 2.  $\alpha$  y  $\beta$ -bloqueadores:** Carvedilol, labetalol.
- 3.  $\beta$ -bloqueantes:** Atenolol, propranolol, nebivolol, bisoprolol.
- 4. Bloqueadores del canal de calcio:** Diltiazem, amlodipino, verapamilo, felodipino, nifedipino.
- 5. Bloqueadores de receptores de angiotensina (ARA II):** Candesartan, eprosartan, irbesartan, valsartan, olmesartan, telmisartan, losartan.

## 6. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA):

Captopril, benazepril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril.

7.  $\alpha$ -bloqueantes: Doxazosina, prazosina, terazosina.

8. Otros: Metildopa, minoxidil, clonidina.

### 2.4. Captopril (fármaco estándar)

El captopril 1-(2(s)-3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina, con estructura:

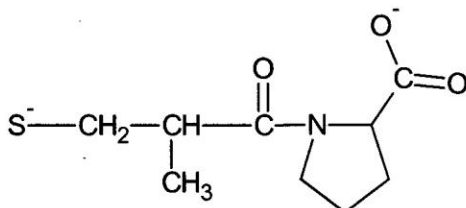


Figura 1. Estructura química del captopril<sup>19</sup>

Es un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II, con una constante de inhibición ( $k_i$ ) de 1,7nM es el único inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que contiene una mitad sulfhidrido, se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad es de alrededor de 75%. Es utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva y la nefropatía diabética. Captopril evita la conversión de angiotensina I en angiotensina II al inhibir la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).<sup>19</sup>

### 2.5. Óxido nítrico y su papel en la hipertensión arterial

El óxido nítrico (ON) es un potente vasodilatador y recuperador muscular que se presenta en el organismo en forma de gas incoloro y poco soluble en agua. La síntesis se realiza por acción de una enzima, la óxido nítrico sintetasa (ONS) a partir del aminoácido L-arginina que produce ON y L-citrulina, requiriendo la presencia de dos cofactores, el oxígeno y el fosfato dinucleótido adenina nicotinamida. La síntesis continúa de óxido nítrico por el endotelio antagoniza la vasoconstricción fisiológica de los mediadores vasoconstrictores de la pared vascular.<sup>20</sup>



El ON sintetizado por las células endoteliales, cumple la función de factor relajante y es en gran medida el responsable del tono vascular, ejerce



importantes efectos en algunos determinantes fisiológicos de la presión arterial incluyendo la regulación central simpática del flujo y la regulación renal del balance de sodio en respuesta a perturbaciones de la tensión arterial o del volumen de fluido extracelular.<sup>19</sup> En los nervios periféricos se relaciona con procesos como vasodilatación neurogénica. Así mismo el ON inhibe la adhesión y la agregación plaquetaria, participa en la regulación de la actividad cardiaca e interviene en las reacciones inmunológicas.<sup>21</sup>

El efecto vasodilatador de esta molécula es estimulado por diferentes factores como: hipoxia, flujo sanguíneo, tensión de estiramiento, histamina, noradrenalina, bradikinina, y PGI<sub>2</sub>; es inhibido a su vez por las endotelinas; es importante recordar que en condiciones fisiológicas el estímulo más importante para su liberación lo constituye el efecto de cizalla sobre las células endoteliales debido a un incremento en el flujo de sangre. Se han identificado además inhibidores de la síntesis de ON entre los cuales se destacan: la hemoglobina, el azul de metileno, la N-monometil-L-arginina (L-NMMA) y Nω-nitro-L-arginina metil éster (L-name).<sup>20</sup>

Una evidencia más del papel fisiológico del ON es la observación de que cuando se administran varios derivados de la arginina que inhiben la óxido nítrico sintetasa (ONS), a animales de experimentación, hay un incremento rápido de la presión arterial.<sup>22</sup>

## 2.6. L-NAME (Nω-nitro-L-arginina metil éster)

L-name (Nω-nitro-L-arginina metil éster) estructuralmente es un análogo sintético del aminoácido L-arginina, funcionalmente es un inhibidor irreversible de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) encargada de la producción de óxido nítrico. La inhibición del óxido nítrico sintetasa disminuye la producción de óxido nítrico ocasionando vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.<sup>23</sup>

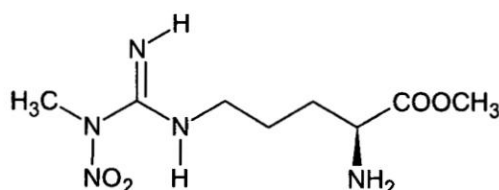


Figura 2. Estructura química del Nω-nitro-L-arginina metil éster<sup>23</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Ubicación**

El presente trabajo de investigación se realizó en los ambientes del Laboratorio de Docencia y Producción de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga en la Provincia de Huamanga, Región Ayacucho.

#### **3.2. Población**

Hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho", que crecen en las colinas del distrito de Ayna-San Francisco, ubicado en la provincia de La Mar, Región Ayacucho a 800 msnm (Anexo 8).

#### **3.3. Muestra**

Se utilizaron 2 kg de hojas frescas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" recolectadas en horas de la mañana, durante el mes de marzo del 2013 y transportadas en bolsas de papel para evitar su descomposición, seleccionándose las hojas que presentan buenas condiciones procediendo a su secado durante siete días, previa limpieza de las mismas cuidando extenderlas para evitar su descomposición. Una parte de la planta con hojas y flor fue llevada al Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga para la identificación taxonómica.

#### **3.4. Animales de experimentación**

Se trabajó con 30 ratas machos con peso entre 200-300 g que se adquirieron del Bioterio de la Universidad Nacional Agraria "La Molina" de la ciudad de Lima con un mes de anticipación, fueron aclimatados a condiciones de laboratorio con alimento balanceado y agua (Anexo 9).

#### **3.5. Diseño metodológico**

##### **3.5.1. Métodos para la recolección de datos**

##### **3.5.1.1. Preparación del extracto hidroalcohólico**

El extracto hidroalcohólico de las hojas fueron preparados según la técnica de Miranda y Cuellar.<sup>1</sup> El material seco y pulverizado de las hojas (300 g) fue macerado con 1200 ml de alcohol al 96<sup>o</sup> más 300 ml de agua destilada en un total de 1500 ml (1 1/2 litro de solvente hidroalcohólico al 80<sup>o</sup>) en un frasco color ámbar durante siete días a temperatura ambiente. Se filtró el concentrado (filtrado al vacío) y el filtrado se concentró a sequedad en un rotavapor siguiendo el esquema mostrado en el Anexo 7.

### **3.5.1.2. Tamizaje fitoquímico**

Se realizaron las pruebas pertinentes directamente sobre el extracto de la planta con reacciones simples específicas de coloración y precipitación, mostrado en el anexo 11, según Miranda y Cuellar.<sup>1</sup>

### **3.5.1.3. Determinación del efecto antihipertensivo**

**Fundamento:** Se utilizó el modelo de hipertensión por administración crónica de L-name. Según el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas,<sup>2</sup> molécula que actúa como inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa, provocando de esta manera un desbalance entre el óxido nítrico y la angiotensina II, modificándose este balance a favor de la vasoconstricción, induciendo un incremento de la presión arterial, causando daño renal e hipertrofia ventricular a nivel del corazón, disminuyendo la natriuresis.

#### **Procedimiento experimental**

- Los animales fueron sometidos a dos meses de adaptación al medio ambiente de trabajo, con ciclo de luz-oscuridad de 12 a 12 a una temperatura ambiental de 38 C<sup>o</sup>, de igual manera recibieron una dieta balanceada.
- Después de dos meses de aclimatación, se procedió a pesar los animales distribuyéndolos en seis grupos (n=5) para medir la presión arterial basal D0 (día cero) en la cola de las ratas (con el medidor de presión arterial Nib Panlab, que está equipado con un microprocesador específicamente diseñado para realizar mediciones indirectas de la presión sanguínea en animales de experimentación).<sup>24</sup>
- Enseguida se indujo hipertensión arterial en cinco grupos (n=5), mediante la administración de L-name (N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster del Laboratorio Sigma) en dosis de 40 mg/kg/día vía oral (v.o) durante 10 días, según el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas.<sup>2</sup>
- El tratamiento con las sustancias de prueba (a dosis de 100, 200, 400 mg/kg/día) y captopril 100 mg/kg/día comenzó dos días después de haber iniciado la

administración de L-name D3 (día tres) y se continuó hasta el final del experimento D10 (día diez).

- La medición de la presión arterial se realizó estrictamente en el mismo horario (3.00 pm) ,6 horas después de aplicar cada tratamiento con las sustancias a prueba (a dosis de 100, 200, 400 mg/kg/día) y captopril 100 mg/kg/día para evitar la variación circadiana.
- Para la medición de la presión arterial fue necesario el establecimiento de condiciones estrictas: El laboratorio donde se realizó las mediciones se mantuvo libre de ruidos ambientales que pudieran perturbar la tranquilidad de las ratas, los animales fueron tratados y colocados en el cepo sin traumas para una lectura correcta.
- La presión arterial se siguió midiendo en el día (D3, D4, D7 y D10, respectivamente).
- Se registraron datos de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD).
- La presión arterial media PAM (presión de perfusión hacia los tejidos) se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$PAM = PAD + \frac{1}{3}(PAS - PAD)$$

- Los valores de la presión arterial se obtuvieron en mmHg y se determinó el porcentaje de eficacia antihipertensiva (% EAH) con la siguiente fórmula:

$$\% EAH = \frac{PA \text{ inicial} - PA \text{ final}}{PA \text{ inicial}} \times 100$$

### **3.6. Diseño experimental**

El diseño es completamente randomizado (DCR). Se prepararon grupos experimentales, seis grupos de cinco distribuidos al azar:

El grupo I (Rojo-verde) recibió agua destilada, con cinco animales (n =5).

El grupo II (Rojo-azul) recibió L-name 40 mg/kg/día v.o más agua destilada constituyendo el control negativo, con cinco animales (n =5).

El grupo III (Rojo) recibió L-name 40 mg/kg/día v.o más extracto a dosis de 100 mg/kg/día, con cinco animales (n =5).

El grupo IV (Azul) recibió L-name 40 mg/kg/día v.o más extracto a dosis de 200 mg/kg/día, con cinco animales (n =5).

El grupo V (Verde) recibió L-name 40 mg/kg/día v.o más extracto a dosis de 400 mg/kg/día, con cinco animales (n =5).

El grupo VI (Negro) recibió L-name 40 mg/kg/día v.o más captopril 100 mg/kg/día constituyendo el control positivo, con cinco animales (n =5).

### **3.7. Análisis de datos**

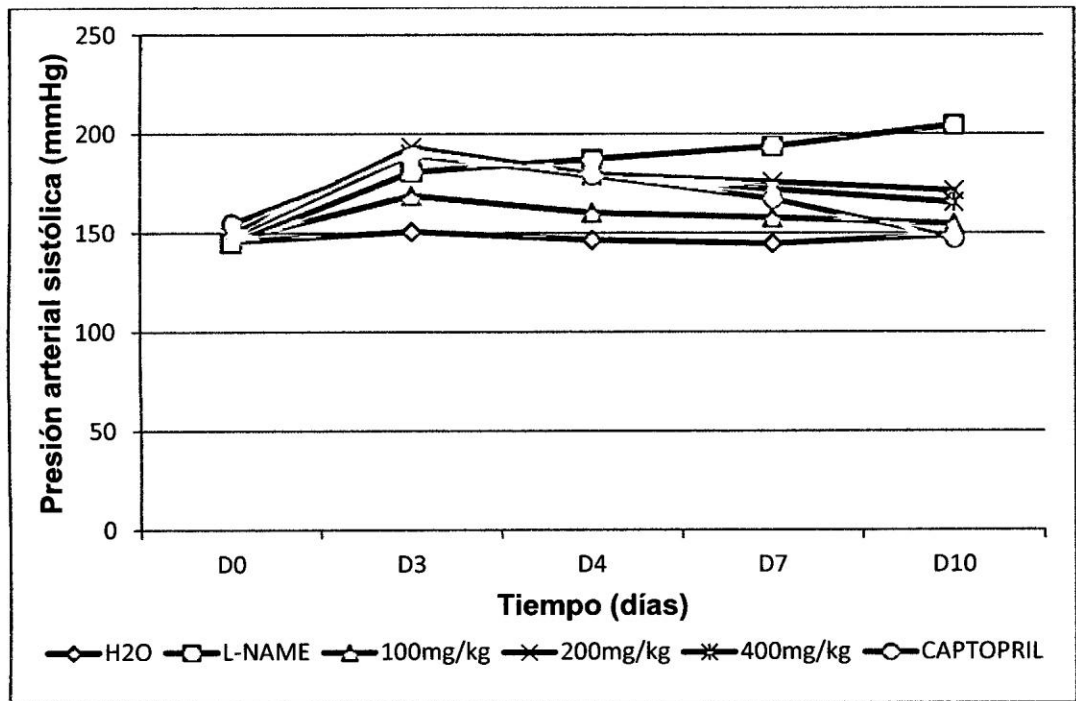
Los datos obtenidos de presión arterial sistólica, media y diastólica están expresados como media aritmética, porcentajes, figuras, etc. donde se grafican: PA (sistólica, diastólica y media) versus Tiempo (días), %EAH versus tratamiento. Los resultados fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) que permitió determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas. Las diferencias intergrupales se analizaron por la prueba de Tukey, para el estudio se utilizó un nivel de significancia ( $P < 0,05$ ), el software estadístico SPSS versión 19,0 y Microsoft Office Excel 2007.

#### **IV. RESULTADOS**

**Tabla 1.** Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013.

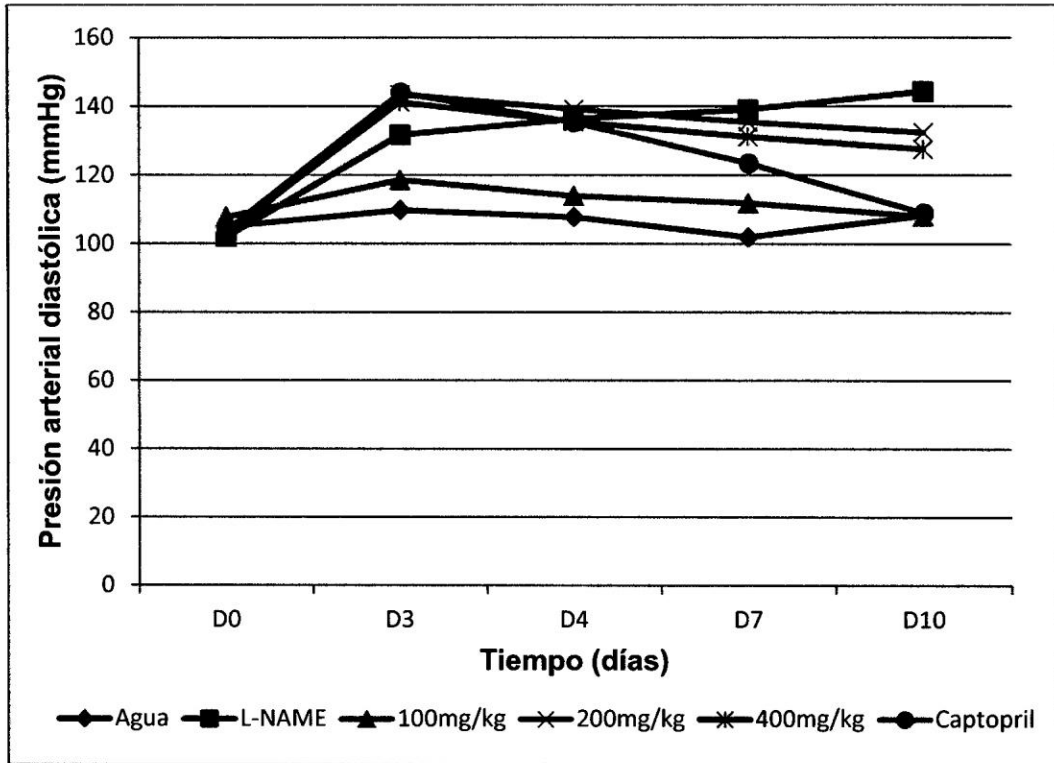
| Ensayo          | Metabolitos              | Resultados | Características                                    |
|-----------------|--------------------------|------------|--|
| Cloruro férrico | Taninos y fenoles        | +++        | Se desarrolla una coloración verde intensa.        |
| Espuma          | Saponinas                | ++         | Se desarrolla una considerable cantidad de espuma. |
| Benedict        | azúcares reductores      | ++         | Se observa precipitado rojo-naranja                |
| Baljet          | Lactonas                 | +++        | Se observa precipitado.                            |
| Kedde           | Glicósidos cardiotónicos | +++        | Se desarrolla una coloración violácea.             |
| Ninhidrina      | Aminoácidos libres       | ++         | Se desarrolla una coloración azul-violácea.        |
| Shinoda         | Flavonoides              | +++        | Se desarrolla una coloración naranja.              |
| Catequinas      | Catequinas               | +++        | Verde carmelita en UV                              |

Leyenda: excelente (+++) buena (++) escasa (+)

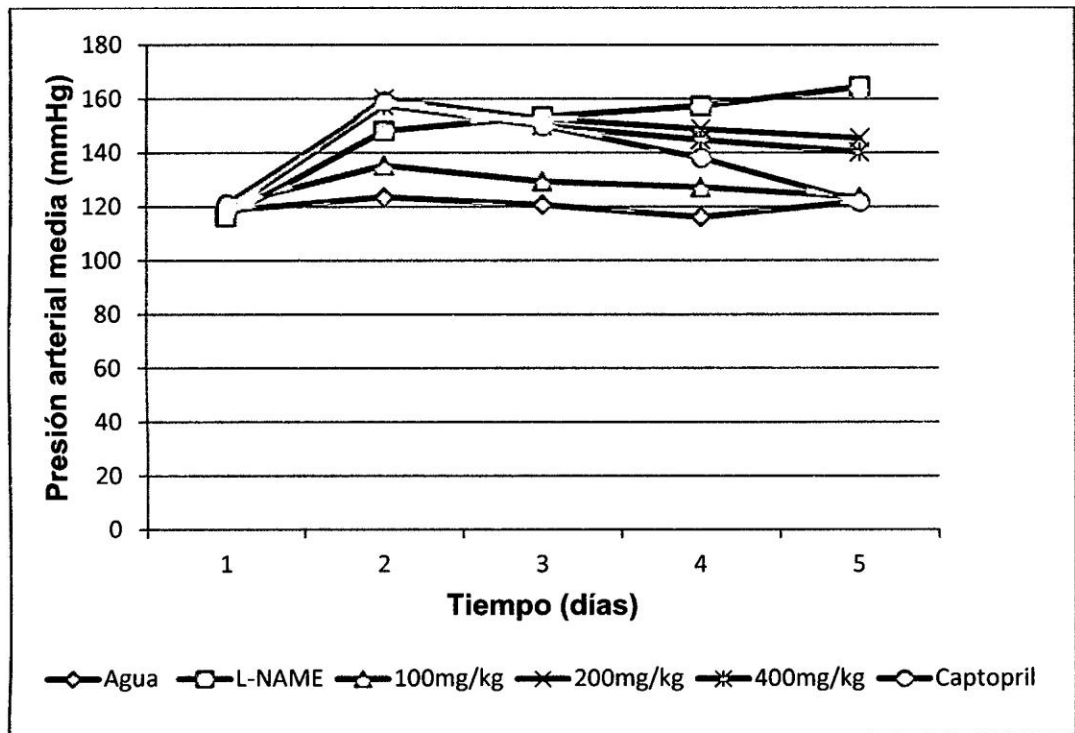


**Figura 3.** Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo (días) por efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013.

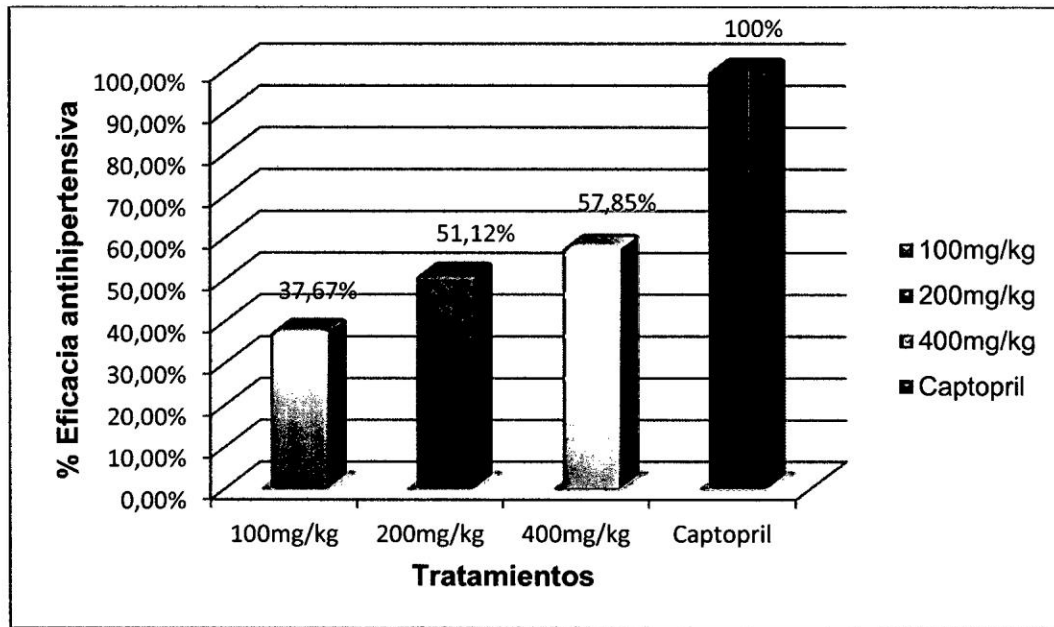




**Figura 4.** Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo (días) por efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013.



**Figura 5.** Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo (días), por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013.



**Figura 6.** Porcentaje de eficacia antihipertensiva a diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013.

## V. DISCUSIÓN

Las plantas mediante el proceso de la fotosíntesis producen las sustancias necesarias, por mecanismos bioquímicos, constituyendo verdaderas fábricas químicas de acuerdo a su peculiar especificidad biosintética, cada especie vegetal es una creación original que elabora sustancias denominadas metabolitos secundarios a los que se les ha atribuido diferentes actividades farmacológicas como: antihipertensivas, hipoglucemiantes, cicatrizantes, antiparasitarias, antibacterianas.<sup>25</sup>

La elevación sostenida de la presión arterial requiere la persistencia de por lo menos una de las anormalidades siguientes: aumento del gasto cardiaco, aumento de la resistencia periférica o deterioro renal para la excreción de sodio, agua y los mecanismos más importantes involucrados en ella es el sistema renina angiotensina, este se activa por la estimulación de la secreción de renina en las células yuxtglomerulares de los riñones, está a partir del sustrato angiotensinógeno produce angiotensina I, la cual es activada y transformada en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) producida por el endotelio de los vasos pulmonares.<sup>27</sup>

Otra sustancia importante involucrada en el proceso de la hipertensión arterial es el gas inorgánico óxido nítrico (ON); una sustancia vasodilatadora presente en el endotelio, que fisiológicamente es el regulador del tono vascular y actúa en las células musculares lisas produciendo relajación, es así como se ha detectado que una disminución de la liberación ON causa hipertensión.<sup>28</sup>

Normalmente existe un equilibrio entre ON y la angiotensina II, estas sustancias interaccionan en el endotelio provocando modificaciones, Adam *et al.*<sup>29</sup> mencionan que la ECA II está bajo la regulación del ON.

La hipertensión arterial experimental en el presente estudio fue inducida utilizando el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas,<sup>2</sup> método que usa como inductor al L-NAME (N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster), un compuesto capaz de

producir la inhibición de la síntesis de óxido nítrico alterando la capacidad renal de excreción de sodio e incrementando la resistencia renovascular. Es un modelo caracterizado por disfunción endotelial, vasoconstricción, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y disminución de la tasa de filtración glomerular, características que también han sido descritas en la hipertensión primaria o esencial de los seres humanos.

En el estudio fitoquímico preliminar realizado al extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" expuesto en la Tabla 1 muestra la presencia de sesquiterpenos, compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, saponinas, aminoácidos libres, lactonas, glicósidos cardiotónicos, azúcares reductores y catequinas, corroborando así el trabajo realizado por Vidari *et al.*,<sup>9</sup> sobre la familia y género en el cual reporta la presencia de sesquiterpenos, flavonoides, antocianidinas, fenoles y taninos que contiene, estos contribuirían a reducir la presión arterial con sus propiedades diuréticas, antioxidantes y vasorrelajantes por incremento de la producción de óxido nítrico o por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina II.

El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente al pigmento antocianina que es un potente antioxidante y un capturador excepcionalmente potente de radicales libres de oxígeno, los cuales tienen un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.<sup>8</sup>

Varias investigaciones demuestran también que los flavonoides apigenina, luteolina, kaempferol-3-O-galactopiranosido, luteolina-7-O-glucopiranosido, la quercetina glucorónido, quercetina 3-O-(6-galilo)-galactósido, y quercetina-3-O-cafeoilglucósido-1,2-ranósido, inhiben la enzima convertidora de angiotensina II (ECA).<sup>29</sup>

Algunos autores sugieren que estos compuestos inhiben la actividad de la enzima al competir con el sitio activo, ya que se sabe que la enzima convertidora de angiotensina II (ECA), es estructuralmente una metalopeptidasa de zinc y funcionalmente una ectoenzima unida a membrana; el sitio activo de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA) consta de tres partes: Un carboxilato funcional, una cadena lateral hidrófoba de carbono terminal, residuos de aminoácidos y un ión zinc. Otros autores mencionan que la actividad de los flavonoides y otros polifenoles es debido a la capacidad de quelar y formar complejos con el átomo de zinc. Posiblemente también resulte de la formación de puentes de hidrógeno entre el inhibidor y aminoácidos cerca del sitio activo.<sup>31</sup>

En la Figura 3, se observa la variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo (días) por efecto del tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" a diferentes concentraciones y el estándar captopril. Al inhibirse la producción de óxido nítrico por administración de L-name a los grupos de animales (ratas machos) se hizo evidente su papel hipertensor a partir del día 3 (D3), en la Figura 3 y 4, se observó que la presión arterial sistólica y diastólica se incrementó rápidamente en el día tres por efecto del tratamiento con L-name, desde 144.8 mmHg día cero hasta 180.8 mmHg día tres en la sistólica y 102.0 mmHg día cero hasta 131.7 mmHg día tres en la diastólica, así mismo se muestra en la figura 5 de la presión arterial media (mmHg) en función al tiempo (días) en el día cero antes de la inducción con L-name se tiene la presión arterial media 116.3 mmHg y con la post-inducción con L-name día tres 148.1 mmHg, presentando todas hipertensión arterial de grado II, un efecto similar se observó en los demás grupos, debido que el L-name inhibe la producción de óxido nítrico, además reduce la tasa de filtración glomerular disminuyendo la excreción de sodio urinario y aumentando la actividad de renina plasmática ocasionando vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.<sup>32</sup> Resultados concordaron con el estudio realizado por Rojas *et al.*<sup>26</sup> a *Durvillaea antarctica*, utilizando el esfigmomanómetro y un equipo de ultrasonido Doppler por un período de 17 días, donde se encontró una mayor elevación de la presión arterial sistólica en el séptimo día del experimento desde el día cero 128,6 mmHg hasta 154,5 mmHg el día siete. *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) reporta la elevación de la presión arterial sistólica en el tercer día del experimento desde 129,7 mmHg del día cero hasta 162,7 mmHg del día tres, utilizando el aparato LE 5002 Letica por un periodo de 10 días, el cual se asemeja a nuestros resultados obtenidos. En la Figura 6, muestra el porcentaje de eficacia antihipertensiva a partir del efecto generado sobre presión arterial sistólica en ratas hipertensas inducidas con L-name, producto de la administración del extracto hidroalcohólico de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" a diferentes concentraciones, encontrando un mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva a una concentración de 400 mg/kg con 57.85 % seguido por la concentración de 200 mg/kg con 51.12 % y por último el de 100 mg/kg con 37.67 %. Resultados que concuerdan con el estudio realizado por Apaico E.<sup>34</sup> el tratamiento con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro"

con una dosis a 300mg/kg tuvo más eficacia antihipertensiva 63.8% en el décimo día de experimento. Esto demuestra que los resultados obtenidos en la presión arterial sistólica son dosis dependiente. Captopril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), el fármaco de referencia, disminuyó la presión arterial de manera más efectiva que *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho", lo cual se toma como referencia al 100 % de eficacia antihipertensiva. Este resultado confirma la eficiencia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I para prevenir la hipertensión en ratas con deficiencia de óxido nítrico. Es probable que el efecto antihipertensivo de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" demostrado en este estudio a nivel experimental, se deba a las acciones combinadas de sus diferentes constituyentes químicos presentes en las hojas. Antes de realizar los estudios clínicos limitados y controlados en humanos se requiere establecer definitivamente las características toxicológicas de la planta, para comprobar su efectividad como antihipertensivo y establecer los parámetros de uso, dosis, limitaciones y efectos colaterales.

El presente trabajo de investigación sirvió para demostrar que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" tiene actividad antihipertensiva moderada en condiciones experimentales y podría ser considerada como producto natural de utilidad como coadyuvante en los tratamientos de pacientes que presentan hipertensión arterial.

## VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho", posee efecto antihipertensivo en ratas hipertensas inducidas con L-name.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho", contienen los siguientes metabolitos secundarios: Taninos, compuestos fenólicos, flavonoides, lactonas sesquiterpénica, azúcares reductores, saponinas, glicósidos cardiotónicos y aminoácidos libres.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" presentó un mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva a una dosis de 400 mg/kg con un 57.85% EAH PAS en comparación con el fármaco estándar (captopril), como referencia al 100 %.



## VII. RECOMENDACIONES

1. Proseguir con el estudio del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" empleando otro diseño metodológico y aislando los metabolitos responsables de este efecto.
2. Realizar estudios comparativos del extracto hidroalcohólico de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" con diferentes estándares como el enalapril, losartán, metildopa.
3. Establecer la toxicidad y dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallo de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho".

## I. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miranda M, Cuellar A. Manual de Prácticas de Laboratorio-Farmacognosia y Productos Naturales. Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana; 2000.
2. Rojas JP. Estudio pre-clínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá). [tesis doctoral]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2009.
3. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, EL J. Carga mundial de la hipertensión: análisis de datos en todo el mundo. Lancet – Medline; 2005.
4. Rojas A. Evaluación del efecto de extracto etanólico de *Durvillaea antarctica*, sobre la presión arterial en ratas con hipertensión inducida con L-NAME. [Tesis pregrado]. Santiago: Instituto de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile; 2008.
5. Castells E, Boscá A, García C, Sánchez M. Crisis Hipertensiva: Guía clínica de Crisis Hipertensiva. España. Universidad Virgen de la Victoria de Málaga; [disponible en internet] 2002.
6. Brack A. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. Centro de Estudios Regionales Andinos: Bartolomé de las Casas. Cuzco-Perú; 1999.
7. Cáceres A. Plantas de Uso Medicinales de Guatemala. Edit. Universitaria de la Universidad San Carlos. Guatemala: 1995.
8. Arroyo J, Ruez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J, De la Cruz W, et al. Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de “maíz morado” *Zea mays* L. en ratas. Rev. per. med. exp. Salud Pública. [revista en internet] 2008; 25(2):195-99.
9. Vidari G, Vita P. Las Gentianaceae: botánica, fitoquímica y actividad biológica: CISTRE Y Departamento de Química Orgánica-Universidad de los Estudios de Pavia. La Granja. Vol. 11 (1) pp 3-14. ISSN: 1390-3799. Italia – 2010.
10. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. España: Edit. Síntesis; 1999.
11. Kuklinski C. Farmacognosia: estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Barcelona-España: Omega S.A.; 2000.
12. Segura I, Agusti R, Parodi J. Factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares en el Perú (estudio TORNASOL). Revista Peruana de Cardiología [revista en internet] 2006; 32:82-182. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/cardiologia/v32-n2/pdf/a02.pdf>.
13. Gonzales N. Consumo de Antihipertensivos en las Farmacias Privadas del Distrito de Breña Noviembre-Febrero 2004 [tesis pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2004.
14. Bravo L, Marhuenda R. Manual de Farmacoterapia. España: Elsevier; 2005.
15. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA [revista en internet] 2003.
16. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. Vol. 1. 12º ed. México: Mc. Graw. Hill; 1998.
17. Alvarado J. Apuntes de farmacología. Vol. 4. Lima: Ediciones Apuntes médicos del Perú; 2009.
18. Ruiz H, Segura L, Rodríguez J. Guía de diagnóstico y tratamiento de la presión arterial de la teoría a la práctica. Sociedad Peruana de Cardiología. Lima: Megatrazo S.A.C.; 2011.
19. Goodman y Gilman. Las Bases farmacológicas de la Terapéutica. 10ª ed. Buenos Aires- Argentina: Medicina Panamericana; 2003.

20. Pereira CP. Análisis comparativo del efecto antihipertensivo de los extractos de diferentes especies vegetales en ratas hipertensas y de los métodos L-NAME y Goldblatt utilizados para generar hipertensión. [Tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2010.
21. Cabello DEJ. Efecto de alcaloides tipo tropano presentes en *Schizanthus grahamii* sobre la presión arterial, en ratas normotensas e hipertensas. [Tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2003.
22. Ganong W. Fisiología Médica. 20a ed. Ciudad de México: El manual moderno; 2006.
23. Ramírez J, Palacios M, Gutiérrez O. Estudio del efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en modelo de ratas hipertensas. Colombia Médica [revista en internet]; 2006.
24. AD instruments making science easier. NIBP controller owner guide. 2011.
25. Martínez A. Flavonoides. Medellín. Universidad de Antioquia. 2005.
26. Rojas J, Ronceros S, Palomino R, Salas M, Azañero R, Cruz H, Rojas A, et al. Efecto coadyuvante del extracto liofilizado de *Passiflora edulis* (maracuyá) en la reducción de la presión arterial en pacientes tratados con enalapril. An. Fac. Med. [revista en internet]; 2009.
27. Guyton C, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. España: Mc Graw Hill Interamericana; 2001.
28. Rodrigo J, Alonso D, Fernández A.P, Serrano J, López J.C, Encinas J.M. Nitric oxide: synthesis, neuroprotection and neurotoxicity". Anales Sis. San Navarra [revista en internet] mayo-agosto 2000.
29. Adam A, Raji L. Nitric oxide, angiotensin II axis in renal and cardiovascular injury. Nephrol [revista en internet]; 2000.
30. Pantanalli Vila M. Valoración del efecto antihipertensivo del extracto liofilizado de hojas de *Stachytarpheta cayennensis*, sobre ratas con hiperetensión inducida con L-NAME. [Tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2003.
31. Ojeda D, Jiménez E, Zamilpab A, Herrera A, Tortoriello J, Alvarez L, Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins. Journal of Ethnopharmacology [revista en internet]; 2010.
32. Pfeiffer S, Leopold E, Schmidt K, Brunner F, Mayer B. Inhibición de la síntesis de óxido nítrico por éster metílico de NG-nitro-L-arginina (L-NAME): requisito de bioactivación al ácido libre, NG-nitro-L-arginina. British Journal Of Pharmacology. [revista en internet]. 2013.
33. Martínez A. Sesquiterpenlactonas [revista en internet] 2003. Disponible en: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/slactonas2001.pdf>.
34. Apaico E. Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" (Tesis pregrado). Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas, Escuela de Farmacia y Bioquímica; Ayacucho-2013.

## **ANEXOS**

### Anexo 1

Análisis de varianza (ANOVA) del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013.

|              | Suma de cuadrados | Gl | Media cuadrática | F     | Sig. |
|--------------|-------------------|----|------------------|-------|------|
| Inter-grupos | 3842,511          | 5  | 768,502          | 3,339 | ,020 |
| Intra-grupos | 5524,124          | 24 | 230,172          |       |      |
| Total        | 9366,635          | 29 |                  |       |      |

## Anexo 2

Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013.

HSD de Tukey

| Número                    | N | Subconjunto para alfa = 0.05 |          |
|---------------------------|---|------------------------------|----------|
|                           |   | 1                            | 2        |
| Agua destilada            | 5 | 147,3000                     |          |
| EH 100mg/Kg "kimsa cucho" | 5 | 157,6000                     | 157,6000 |
| St "Captopril" 100mg/Kg   | 5 | 167,5000                     | 167,5000 |
| EH 400mg/Kg "kimsa cucho" | 5 | 170,8600                     | 170,8600 |
| EH 200mg/Kg "kimsa cucho" | 5 | 173,8600                     | 173,8600 |
| L-name                    | 5 |                              | 182,2000 |
| Sig.                      |   | ,098                         | ,145     |

### Anexo 3

Valores estimados de prevalencia, conocimiento, tratamiento, y control en la hipertensión arterial en algunos países de Latinoamérica.

| País      | Prevalencia | Conocidos | Tratados | Controlados |
|-----------|-------------|-----------|----------|-------------|
|           | %           | %         | %        | %           |
| Argentina | 28.1        | 54        | 42       | 14.3        |
| Brasil    | 26.8        | 50        | 30       | 10          |
| Chile     | 22.8        | 43        | 26.1     | 8.2         |
| Ecuador   | 28.7        | 41        | 23       | 6.7         |
| México    | 26.5        | 28        | 38       | 22          |
| Paraguay  | 30.5        | 33.5      | 18.3     | 7.8         |
| Perú      | 23.7        | 45        | 31       | 14.7        |
| Uruguay   | 33          | 68        | 42       | 11          |
| Venezuela | 32.4        | 47        | 37       | 8.5         |

## Anexo 4

### Definiciones y clasificación de los valores de presión arterial

| Categoría                          | Sistólica | Diastólica |
|------------------------------------|-----------|------------|
| Óptima                             | < 120     | <80        |
| Normal alta                        | < 130     | <85        |
| Normal alta                        | 130-139   | 85-89      |
| Hipertensión de grado 1 ( ligera)  | 140-159   | 90-99      |
| Hipertensión de grado 2 (moderada) | 160-179   | 100-109    |
| Hipertensión de grado 3 (grave)    | > 180     | > 110      |
| Hipertensión sistólica aislada     | > 139     | < 90       |

#### Nota:

- Cuando la presión arterial sistólica y diastólica están en categorías distintas, debe seleccionarse la más alta para clasificar al hipertenso.
- Los términos "ligera", "moderada" y "grave", utilizados en recomendaciones previas de la OMS-SIH, corresponderían a los Grados 1, 2 y 3 respectivamente.
- La denominación ampliamente utilizada de "Hipertensión limítrofe" pasa a ser un subgrupo de la hipertensión grado 1. Debe resaltarse que el término "hipertensión ligera" no implica un pronóstico uniformemente benigno, sino que se utiliza simplemente para contrastarlo con las elevaciones más intensas de la presión arterial.



## Anexo 5

Certificado de identificación taxonómica de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho".



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS  
BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE  
HUAMANGA

### CERTIFICA

Que, el Estudiante de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, Sr. Ever PEREZ MEDINA ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de CRONQUIST.A. (1988), y es como sigue:

|               |   |                                |
|---------------|---|--------------------------------|
| DIVISION      | : | MAGNOLIOPHYTA                  |
| CLASE         | : | MAGNOLIOPSIDA                  |
| SUB CLASE     | : | ASTERIDAE                      |
| ORDEN         | : | GENTIANALES                    |
| FAMILIA       | : | GENTIANACEAE                   |
| GENERO        | : | <i>Lisianthus</i>              |
| ESPECIE       | : | <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. |
| Nombre Vulgar | : | "kimsa cucho"                  |

Se expide la certificación correspondiente a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 18 de Julio del 2012

UNIVERSIDAD NACIONAL  
DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
HERBARIUM HUAMANGENSIS  
  
Dr. Ever Pérez Medina  
JEFE

## Anexo 6

Descripción botánica de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho".

### DESCRIPCIÓN BOTÁNICA DE *Lisianthus alatus* Aubl "kimsa cucho"

Nombre científico : *Lisianthus alatus* Aubl.

Nombre vulgar : "kimsa cucho"

Familia : Gentianaceae

#### Características:

Es una planta perenne, de 1.50 – 1.80 cm de alto aproximadamente, los tallos presentan unas expansiones a manera de alas, glabros, con entrenudos largos, las hojas son simples, sésiles, glabras, aovado elípticas de ápice agudo y base ancha, de bordes enteros de disposición opuesta.

La inflorescencia se presenta generalmente en cimas axilares; con las flores grandes y verdosas, heteroclamídeas, pentámeras y bisexuales. Cáliz de color verdoso, globoso y glabro, con los sépalos soldados en la base que terminan en 5 lóbulos algo obtusos; corola formado por 5 pétalos verdosos, adheridos en la base terminan en 5 lóbulos cortos y agudos; estambres libres y ovario supero; el fruto es una capsula.

#### Hábitat y Distribución:

Se encuentran en las regiones tropicales y subtropicales, crece en bordes de caminos, a lo largo de las trochas y alrededores de las chacras, junto con los pastizales.

#### Importancia:

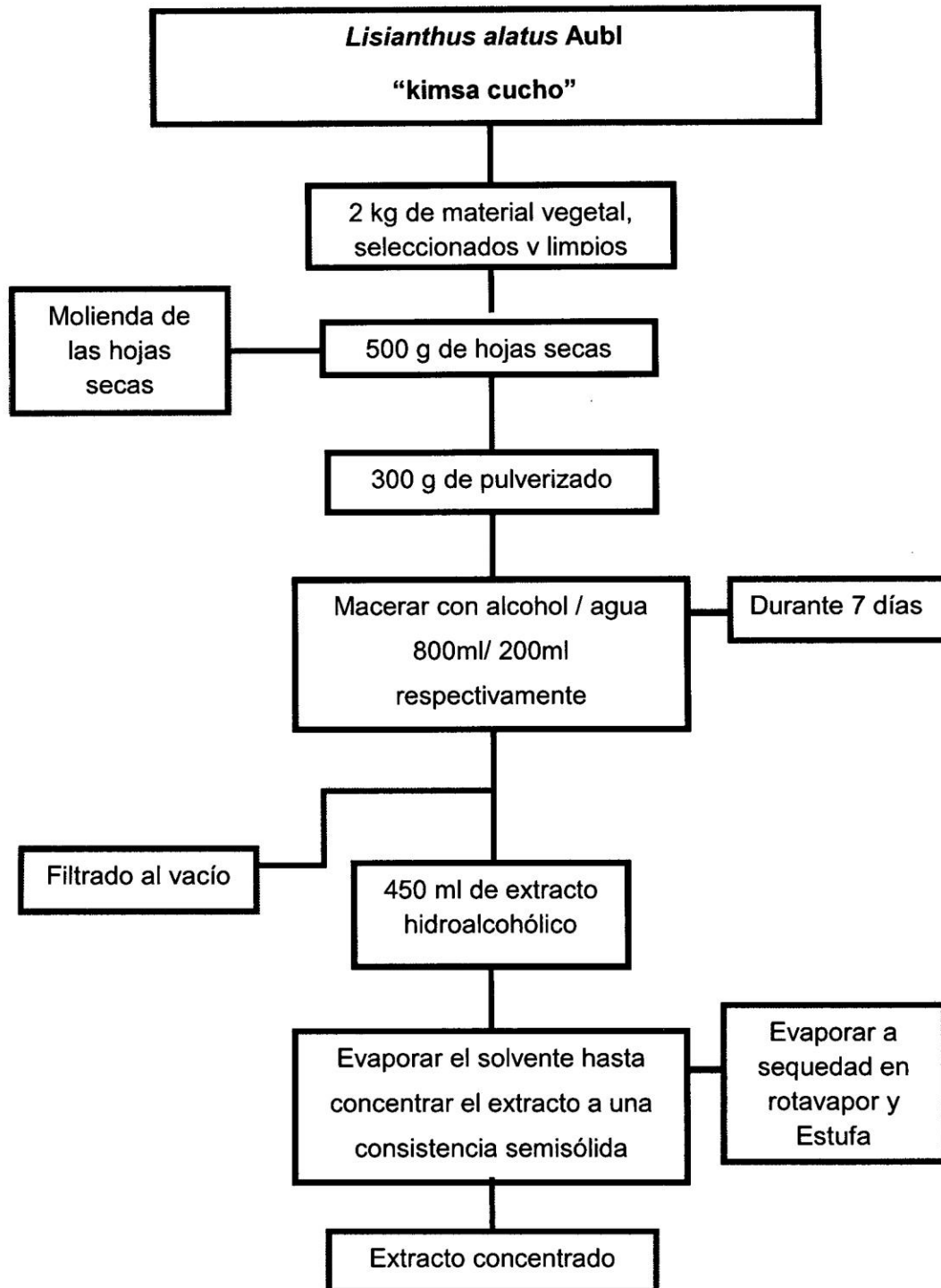
Medicinal, se usa contra los cólicos gastrointestinales como antiespasmódico y enfermedades hepáticas y renales, se utilizan las ramas con hojas en infusión.

Ayacucho, Abril del 2013

UNIVERSIDAD W. P. SAN CRISTÓBAL DE HUACAYBAMBILLA  
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES AGROPECUARIAS  
Y GANADERAS  
Ing. Laura Accasitine Medina  
JEFE

## Anexo 7

Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013.



**Anexo 8**

*Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho".



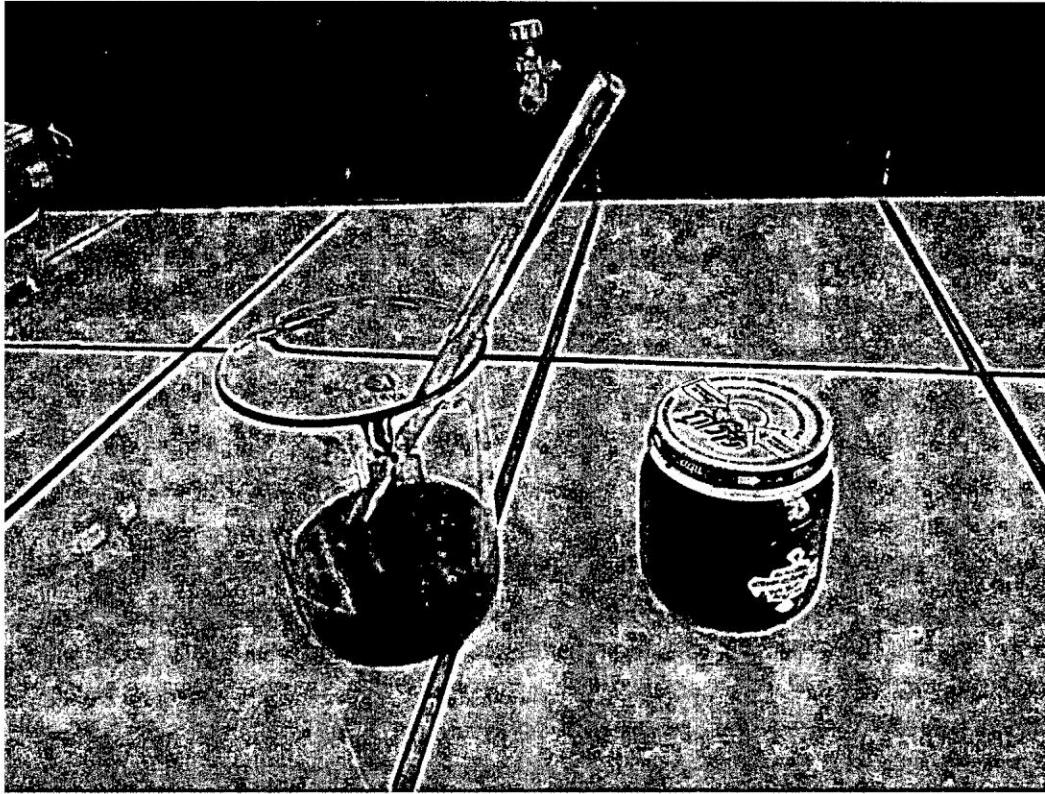
**Anexo 9**

Rata macho raza "holtzman".



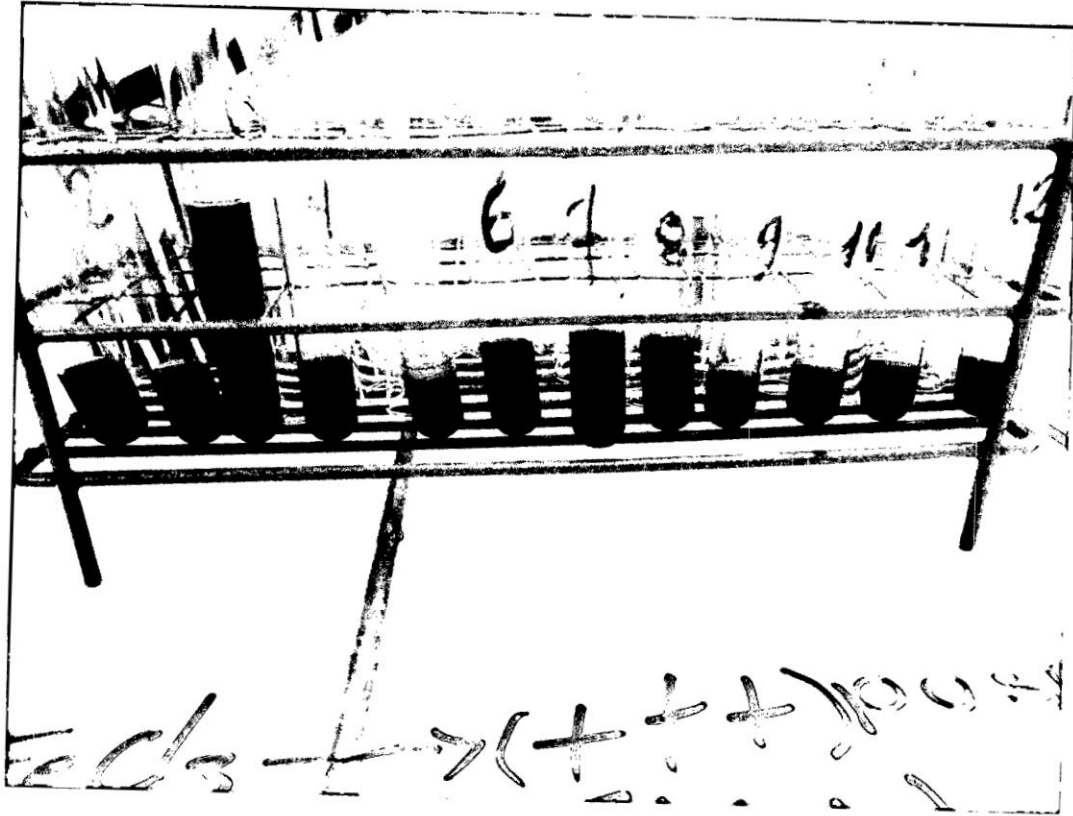
Anexo 10

Extracto concentrado de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho"



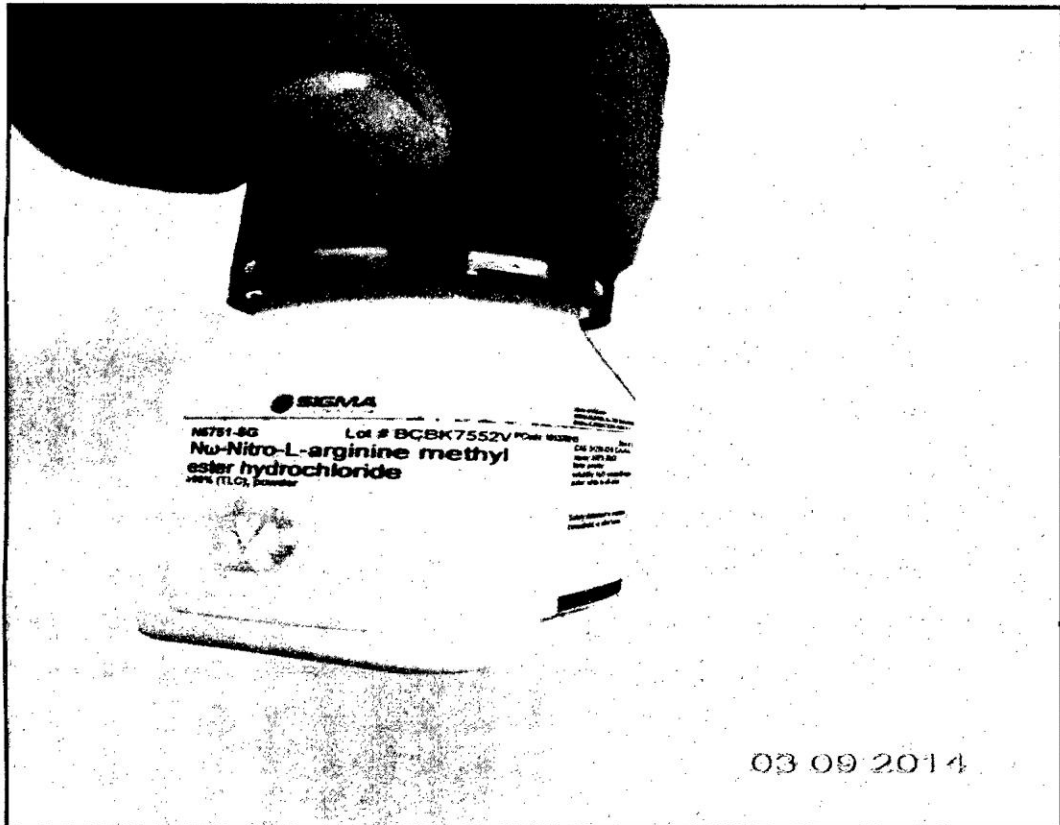
### Anexo 11

Tamizaje fitoquímico: Tubos de ensayo con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho" más reactivos de identificación.



Anexo 12

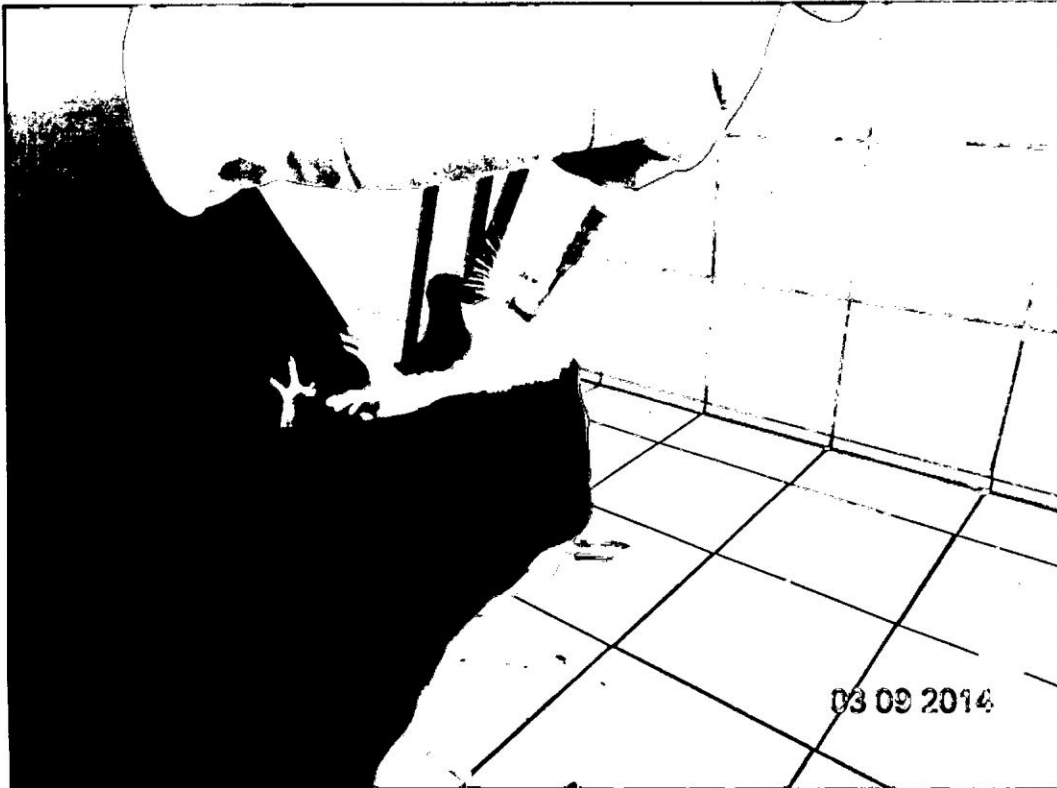
Frasco de Nω-nitro-L-arginina metil éster (L-name).





**Anexo 13**

Administración oral de la solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. "kimsa cucho".



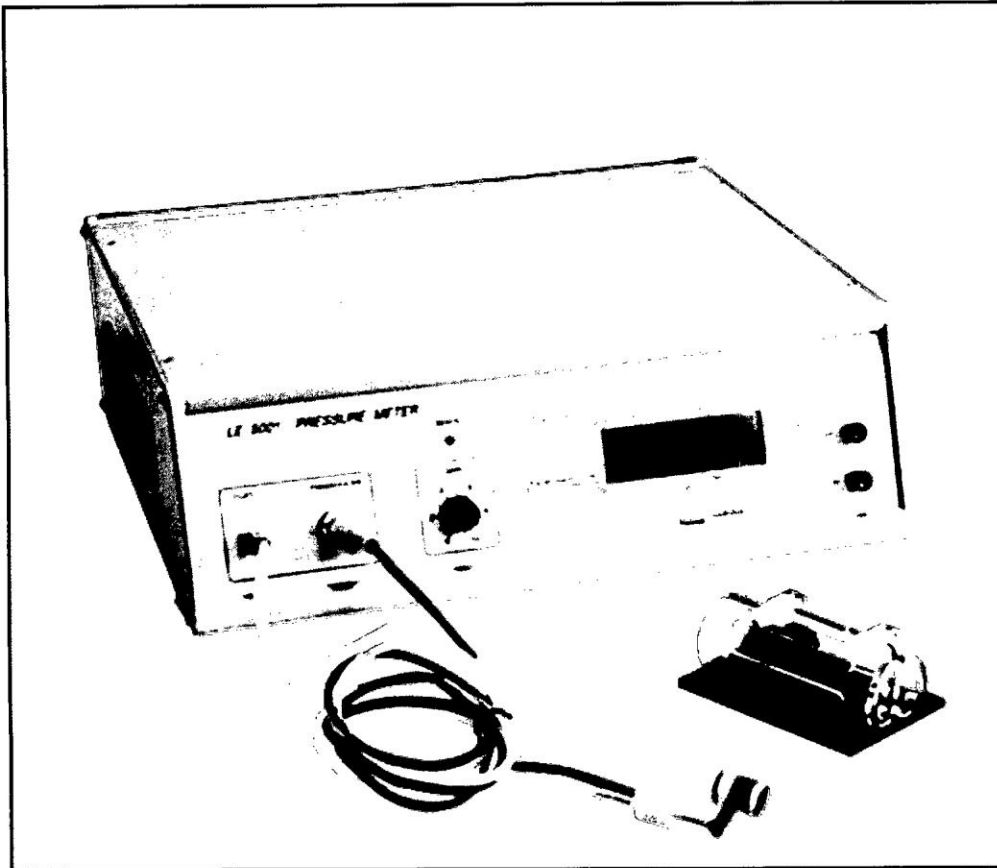
## Anexo 14

Rata en el cepo con el transductor y el cuuf en la cola de la rata para medir la presión arterial con el Software NIBP Panlab.



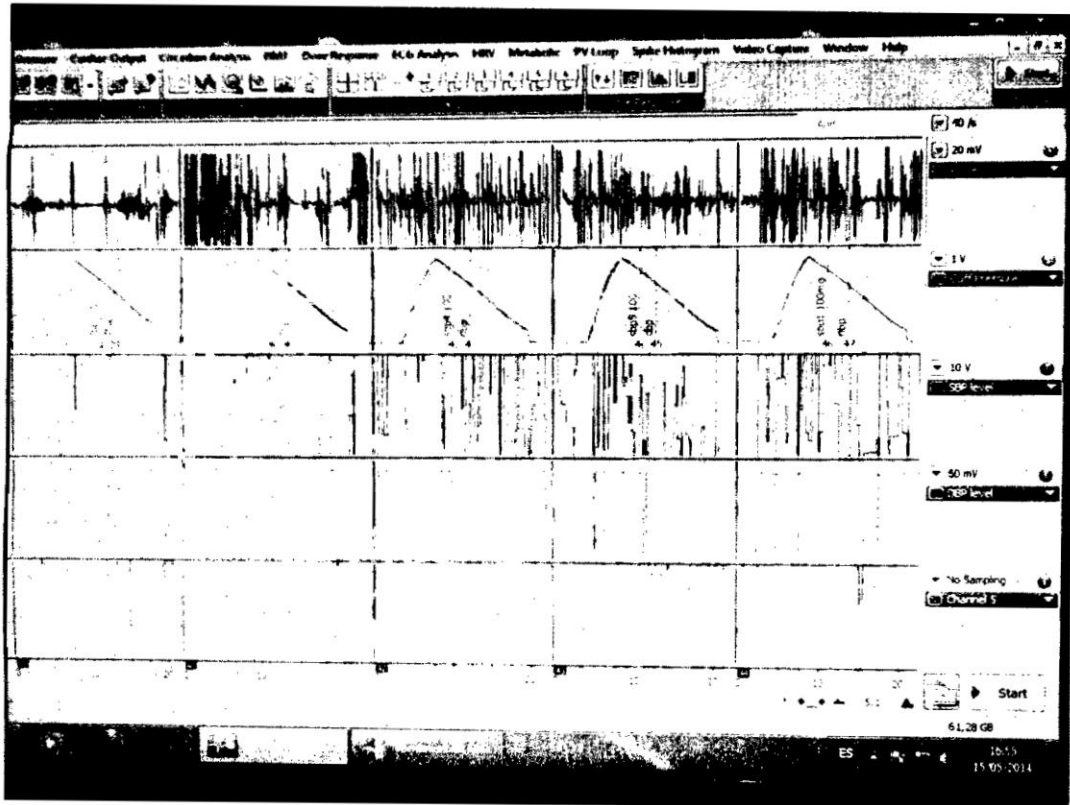
## Anexo 15

Equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas NIBP Panlab, cepo de rata, transductor y el cuuf.



## Anexo 16

Software NIBP Panlab del equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas.



**Anexo 17**  
Matriz de consistencia

| TÍTULO  | PROBLEMA  | OBJETIVOS  | MARCO TEÓRICO  | VARIABLES  | HIPÓTESIS   | METODOLOGÍA   |
|---|---|--|--|--|---|---|
| Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho". Ayacucho-2013. | ¿Tendrá efecto antihipertensivo el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho"? | <p><b>Objetivos Generales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".</li> </ul> <p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho" mediante tamizaje fitoquímico.</li> <li>• Determinar la dosis con mayor efecto antihipertensivo entre las dosis evaluadas del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".</li> </ul> | <p><b>Antecedentes del estudio:</b><br/>Algunas <b>Gentianaceae</b> como <i>Centaurium erythraea</i> Rafn (canchalagua), que se utiliza en la medicina tradicional Mapuche, como depurativo, febrífugo, hipoglicemiante, aperitivo, antihipertensivo. Se aconseja no administrar esta infusión de la planta aquellos que ya consumen medicamentos hipoglucemiante y antihipertensivos para no aumentar los efectos, en todo caso deberá ser informado el médico. (Giovanni et al. 2010).</p> <p><b>Hipertensión Arterial:</b><br/>Es una enfermedad sistémica que consiste en la elevación crónica de la presión arterial por encima de los valores normales. Se considera Hipertensión Arterial (HTA) cuando las cifras de presión arterial sistólica (PAS) son iguales o mayores de 140 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) <math>\geq</math> 90 mmHg (Bravo, 2005).</p> | <p><b>Variable independiente:</b><br/>-Extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho" a diferentes concentraciones.<br/><b>Indicador:</b><br/>-Concentraciones de 100, 200, 400 mg/kg de extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".</p> <p><b>Variable dependiente:</b><br/>• Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho".</p> <p><b>Indicadores:</b><br/>• Porcentaje de eficacia antihipertensiva (%EA).<br/>• Normales (PAS=120-129mmHg y PAD, 80-84 mmHg).</p> | El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho" tiene efecto antihipertensivo en un modelo experimental en ratas hipertensas inducidas por L-name. | <p><b>Tipo de investigación:</b> Básica<br/><b>Nivel de Investigación:</b> Experimental<br/><b>Población:</b> Plantas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho" de la provincia de Huamanga, Región de Ayacucho.<br/><b>Muestra:</b> 500gr. de hojas de <i>Lisianthus alatus</i> Aubl. "kimsa cucho" que serán recolectadas durante el mes de marzo en el Distrito de Ayna-San Francisco, en la Provincia de La Mar a 800 msnm, Región de Ayacucho.<br/><b>Unidad experimental:</b> El extracto será realizado de acuerdo a las técnicas de Miranda y Cuellar.<br/><b>Unidad de análisis:</b> 30 Ratas macho raza Holtzman con peso entre 200 - 300 gr. que se adquirirán del Bioterio de la Universidad Nacional Agraria-La Molina con un mes de anticipación.<br/><b>Análisis estadístico:</b> Anova y Tukey, para el estudio se utilizará un nivel de significancia <math>P &lt; 0.05</math></p> |