



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**  
**R.D.N°067-FC-DE LA SALUD UNSCH-2015**  
**Bach. César Marcelino Flores Maldonado**

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro y veinte de la tarde del día viernes veintiocho de agosto del dos mil quince y en el auditorio del Departamento de Ciencias Biológicas, reunidos los docentes jurados designados para recibir el acto de sustentación. Mg. José Manuel Diez Macavilca (Presidente), Dr. Edwin Carlos Enciso Roca (Miembro), Mg. Marco Rolando Aronés Jara (Asesor) y el Mg. Edgar Cárdenas Landeo (Cuarto Jurado), quienes recepcionarán la tesis: Efecto antihipertensivo del extracto etanólico de las hojas de *Vasconcellea quercifolia* A. St Hilaire "pati"-Ayacucho-2014, presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica César Marcelino Flores Maldonado, quien pretende obtener título de Químico Farmacéutico y actuando como secretaria la docente Mg. Q.F Castilla Torres Nancy Victoria.

El presidente del jurado dio por iniciado el acto de sustentación otorgándole el tiempo prudencial para su exposición.

En la segunda etapa el presidente invita a los miembros del jurado para que realicen las observaciones y preguntas correspondientes para continuar con la evaluación del sustentante.

Concluida esta etapa el presidente invita al sustentante y al público en general para que abandonen momentáneamente el auditorio para que los jurados concluyan con la calificación y deliberen respecto a la evaluación final, el cual está considerado la nota de la exposición, nota de respuestas a preguntas y el promedio final, que se plasma en el siguiente resumen por cada jurado.

<b>Miembros del jurado</b>	<b>Exposición</b>	<b>Respuesta</b>	<b>Promedio</b>
Mg. José Manuel Diez Macavilca	17	17	17
Dr. Edwin Carlos Enciso Roca	17	17	17

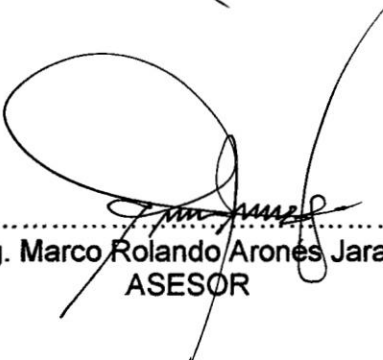
Mg. Marco Rolando Aronés Jara	17	17	17
Mg. Edgar Cárdenas Landeo	17	17	17
		<b>Promedio total</b>	<b>17</b>

De la evaluación realizada por los miembros del jurado se obtiene el promedio de diecisiete, luego del cual se procede a comunicar el resultado y se procede a la juramentación del sustentante.

Siendo las cuatro y veinte de la tarde se da por finalizada el acto de sustentación y para dar quedar lo actuado se procede a firmar al pie de la presente acta de sustentación.

  
 .....  
 Mg. José Manuel Diez Macavilca  
 PRESIDENTE

  
 .....  
 Dr. Edwin Carlos Eneise Reca  
 MIEMBRO

  
 .....  
 Mg. Marco Rolando Aronés Jara  
 ASESOR

  
 .....  
 Mg. Edgar Cárdenas Landeo  
 CUARTO JURADO

  
 .....  
 Mg. Q.F Castilla Torres Nancy Victoria.  
 SECRETARIA DOCENTE

Dedico este trabajo a mi familia y en especial a mis padres Elodia Maldonado Pomasoncco y Marcelino Flores Auqui que son el motor de mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

- A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, a la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por los años de formación profesional.
- A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y en especial a la Facultad de Medicina por facilitar los ambientes para el desarrollo del presente trabajo.
- Al Dr. Q.F. Jorge Luis Arroyo Acevedo Docente principal de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por su guía durante el desarrollo del trabajo
- Al Dr. Q.F. Alejandro Yarlequé Mujica Docente principal de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga.
- Al Mg. Q.F Marco Rolando Arones Jara por brindar asesoría en el presente trabajo.

## ÍNDICE

	Página
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. MARCO TEORICO</b>	3
2.1 Antecedentes	3
2.2 Marcos conceptual	4
2.2.1 Aspectos botánicos y etnobotánicos	4
2.2.2 Hipertensión arterial	6
2.2.3 Clasificación de la hipertensión arterial	7
2.2.4 Factores que contribuyen a la hipertensión arterial	7
2.2.5 Fisiopatología de la Hipertensión arterial	8
2.2.6 Tratamiento de la hipertensión arterial	11
2.3 Bases teóricas	17
<b>III. MATERIALES Y MÉTODO</b>	19
3.1 Ubicación de la zona de estudio	19
3.2 Población de estudio	19
3.3 Sistema de muestreo	19
3.4 Metodología	20
3.5 Diseño metodológico	22
3.6 Análisis estadístico	23
<b>IV. RESULTADOS</b>	25
<b>V. DISCUCIÓN DE RESULTADOS</b>	39
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	47
<b>VII. RECOMENDACION</b>	49
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	51
<b>ANEXOS</b>	55

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1: Los parámetros internacionales de acuerdo con la OMS	7
Tabla 2: Factores que contribuyen a la hipertensión arterial	8
Tabla 3: Fármacos antihipertensivos	15
Tabla 4: Combinaciones fijas disponibles	32
Tabla 5: Diseño experimental de la determinación del efecto antihipertensivo	22
Tabla 6: Identificación de los metabolitos secundarios presentes en el extracto de las hojas de <i>Vasconcellea Quercifolia</i> A. St. <i>Hilaire</i> "pati"	27
Tabla 7: Concentraciones séricas de Óxido nítrico (ON) y Malondialdehído (MDA) en ratas inducidas por L-name.	35

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Estructura química del Enalapril	16
Figura 2: Tasas de mortalidad por cardiopatía Isquémica	18
Figura 3: Comparaciones de los niveles de la presión arterial basal Basal y presión arterial pos-inducción por L-NAME en ratas albinas.	28
Figura 4: Efecto antihipertensivo sobre la presión arterial sistólica Del extracto etanólico en ratas hipertensas inducidos por L-NAME	29
Figura 5: Efecto antihipertensivo sobre la presión arterial diastólica Del extracto etanólico en ratas hipertensas inducidos por L-NAME	30
Figura 6: Efecto antihipertensivo sobre la presión arterial media del extracto etanólico en ratas hipertensas inducidos por L-NAME	31
Figura 7: Variación de la presión arterial sistólica (PAS) por efecto del extracto etanólico de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A St. <i>Hilaire</i> "pati"	32
Figura 8: Variación de la presión arterial diastólica (PAD) por efecto Del extracto etanólico de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A St. <i>Hilaire</i> "pati"	33
Figura 9: Variación de la presión arterial media (PAM) por efecto del extracto etanólico de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A St. <i>Hilaire</i> "pati"	34
Figura 10: Niveles de Óxido Nítrico (ON) al día 35 en suero de ratas hipertensas inducidos por L-NAME	36
Figura 11: Niveles de Malondialdehído (MDA) al día 35 en suero de ratas hipertensas Inducidos por L-NAME	37



## ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1: Identificación de los metabolitos secundarios	55
Anexo 2: <i>Vasconcellea quercifolia</i> A St. Hilaire	56
Anexo 3: Hojas y frutos	57
Anexo 4: Constancia de la clasificación	58
Anexo 5: Animales (Ratas Holtzman) de experimentación	59
Anexo 6. Adaptación de los animales a los cepos	60
Anexo 7: Adaptación de los animales a temperatura ambiente	61
Anexo 8: Procedimiento de marcaje y separación de animales	62
Anexo 9: Adaptación de los animales a 30 °C	63
Anexo 10: Análisis de varianza (ANOVA)	64
Anexo 11: Porcentaje de eficacia antihipertensiva	65
Anexo 12: Matriz de consistencia	67

## RESUMEN

En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total. Entre ellas, las complicaciones de la hipertensión causan anualmente 9,4 millones de muertes. El objetivo del presente trabajo es investigar el efecto antihipertensivo del extracto etanólico de las hojas de la *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire "pati" que se realizó en los laboratorios de farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM): Se utilizaron ratas albinas machos para la determinación del efecto antihipertensivo, a quienes después de un mes de adaptación, se les midió la presión arterial basal sistólica, diastólica y media. Para la determinación del efecto antihipertensivo se realizó la inducción con la administración de N-Nitro-L-Arginina Metil Ester (L-NAME) a dosis de 50 mg/kg/día por vía oral durante 07 días y nuevamente se les midió la presión arterial post-inducción, se dividió en 07 grupos de 6 animales; grupo control positivo (L-NAME) y control negativo (Suero Fisiológico), grupos experimentales a dosis de 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg y enalapril (Lotrial) a dosis de 25 mg/kg. El tratamiento fue durante 30 días midiéndose la presión arterial cada 5 días. La medición de las concentraciones séricas de Malondialdehído y Óxido nítrico se realizó a los grupos determinados en el efecto antihipertensivo. El presente trabajo dio como resultados que la elevación de la presión arterial es en un 54% en caso de la sistólica, en la diastólica aumenta en un 65% y en la media un 62%. Durante el tratamiento hubo diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre los grupos experimentales en relación al grupo control con L-NAME, un dato importante que cabe resaltar es que el tratamiento con el extracto de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire, tiene una actividad antihipertensiva que no depende de la dosis que se administre el grupo experimental, de esta manera se obtuvo porcentajes de efectividad antihipertensiva variables, en la presión arterial sistólica vemos que la dosis de 50 mg/kg y 200 mg/kg del extracto etanólico de las hojas de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire resultaron como las mejores dosis antihipertensiva a nivel del presión sistólica obteniendo. Diastólica y media. Se concluye que el extracto etanólico no responde a una dosis dependencia. A su vez el extracto etanólico elevó los niveles séricos de óxido nítrico y disminuyó los niveles séricos de Malondialdehído. Se demostró el efecto antihipertensivo del extracto etanólico de la *Vasconcellea quercifolia* A St. Hilaire en ratas.

**Palabras clave:** *Vasconcellea quercifolia*, antihipertensivo, óxido nítrico, Malondialdehído.

## I. INTRODUCCIÓN

Vivimos en un entorno que cambia rápidamente, en la salud humana, en todo el mundo influyen los mismos factores, cada vez más, los países ricos y pobres se enfrentan a los mismos problemas de salud. Uno de los ejemplos más notables es el aumento en las enfermedades no transmisibles, como lo son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes o las enfermedades pulmonares crónicas.<sup>1</sup>

Uno de los factores de riesgo clave de las enfermedades cardiovasculares es la hipertensión arterial (tensión arterial). La hipertensión arterial afecta ya a mil millones de personas en el mundo, y puede provocar infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Los investigadores calculan que la hipertensión arterial es la causa por la que mueren anualmente nueve millones de personas<sup>1</sup>.

En la Región de las Américas la mortalidad relacionada con la hipertensión arterial se ubica entre las 10 primeras causas de muerte, tanto en hombres como en mujeres. Según últimos estudios desarrollados en 26 ciudades del Perú (en las tres regiones) sobre problemas de hipertensión, se determinó que un 23,7% de la población mayor de 18 años tiene hipertensión arterial, con una mayor prevalencia de hipertensos en el sexo masculino (13,4%) sobre el sexo femenino (10,3%). La prevalencia promedio de la hipertensión arterial (HTA) en mayores de 60 años fue 48%, lo que representa un alto porcentaje de la población y se indica que a medida que avanzaba la edad se incrementa el nivel de hipertensión en toda la población, siendo mayor en la costa sobre los 60 años de edad, en comparación con las otras regiones del país.<sup>2</sup>

La hipertensión se puede prevenir, la prevención es mucho menos costosa y mucho más segura para los pacientes a los cuales se le realiza tratamientos invasivos como la cirugía de revascularización miocárdica o la diálisis, que a veces son necesarias cuando la hipertensión no se diagnostica y no se trata.<sup>2</sup>

La presente investigación farmacológica del tipo experimental, tuvo el interés de evaluar el efecto antihipertensivo de la *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire "pati" en ratas a las cuales se les indujo la hipertensión arterial con el L-name (N-nitro-L-Arginina Metil Éster), durante 7 días para luego iniciar el tratamiento con el extracto etanólico y usando como grupo control un inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina (IECA), como lo es el Enalapril (Lotrial-Roemmers). De esta manera contribuir, con el presente trabajo, a su posible uso como terapia alternativa o coadyuvante al tratamiento de la hipertensión arterial, así mismo marcar el inicio a futuras investigaciones para determinar sus posibles efectos tóxicos durante la administración, que en la actualidad no se reportan por la vía oral en forma aguda y crónica. De esta manera poder contribuir en el posible uso como tratamiento alternativo.

El presente trabajo se propuso como objetivo general evaluar el efecto antihipertensivo del extracto etanólico de las hojas de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire "pati" y como objetivos específicos, identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico, determinar la dosis con mejor efecto antihipertensivo, comparar el efecto antihipertensivo del extracto etanólico, en relación al enalapril y determinar las concentraciones de ON (Óxido Nítrico) y Malondialdehído (MDA)

## II. MARCO TEORICO

### 2.1 Antecedentes

Estudio de la actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de Maíz morado (*Zea mays L*) en ratas con hipertensión arterial inducida. Se utilizó cinco grupos de seis ratas Holtzman cada uno, uno sin hipertensión (control negativo) y cuatro con hipertensión inducida por L-NAME: control positivo y tres grupos para las dosis de 250, 500 y 1000 mg/kg, respectivamente. El tratamiento se realizó por vía oral una vez por día durante 25 días. Las mediciones de la presión arterial media (PAM), presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) se realizaron en forma interdiaria, se consideró los días 18 y 25 de iniciado el tratamiento para el estudio.<sup>3</sup>

Estudio fitoquímico y farmacológico del extracto de hojas de *Carica augusti harms* "pati" donde se determinó las estructuras de los flavonoides y alcaloide de *Carica augusti harms* "pati" tales como: metilcarpamato; lactona; carpaína; 3-fenil-1-propeno; 4,5 dihidroxi-3-O-glucosil; 2,5 dihidroxi-7-Oglucosil flavonol; 2.4.5-trihidroxiflavona. También se determinaron que las hojas de *Carica augusti harms* "pati" poseen significativo efecto antiinflamatorio, diurético, antiulceroso, antiespasmódico y una buena actividad para la insuficiencia cardiaca.<sup>4</sup>

Estudio de la fitoquímica y agroindustrialización de dos genotipos de *vasconcellea*, chamburo (*Vasconcellea cundinamarcensis* V. Badillo) y toronche (*Vasconcellea stipulata* V. Badillo). Se identificó a la papaína, un alcaloide enzimático, que ayuda a diluir tumores cancerosos y linfáticos, de igual manera los estudios comparativos muestran un buen efecto en disolver hernias de disco y formaciones anormales que se producen en las arterias (arterioesclerosis), también es un agente desinflamatorio en casos de infecciones y traumatismos y las hojas de las *vasconcelleas* en infusión tienen propiedades antihipertensivas.<sup>5</sup>

## 2.2 Marco conceptual

### 2.2.1 Aspectos botánicos y etnobotánicos de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire.

#### 2.2.1.1 Categorización taxonómica

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB-CLASE	:	DILLENIDAE
ORDEN	:	VIOLALES
FAMILIA	:	CARICACEAE
GENERO	:	<i>Vasconcellea</i>
ESPECIE	:	<i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St. Hilaire
NOMBRE VULGAR	:	"Pati"

**Fuente:** Certificado expedido por la jefa del herbario San Marcos del Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. (Anexo 4)

#### 2.2.1.2 Descripción botánica.

De familia *Caricaceae* se destacan el género *Carica*, que es monoespecífico, y el género *Vasconcellea*, que cuenta con veinte especies, además de *V. heilbornii*, *V. heilbornii* cv *pentagona* (babaco), *V. cundinamarcensis* (*V. pubescens*; chamburo, chilacúan), *V. stipulata* (siglalón, jigavho), *V. monoica* (col de monte) y *V. goudotiana* (papayuelo), se denominan "papayas de montaña" por su distribución andina.<sup>6</sup>

El género *Vasconcellea*, considerado previamente una sección del género *Carica*, fue rehabilitado por Badillo (2000, 2001), sobre la base de caracteres morfológicos y genéticos. La validez del género *Vasconcellea* ha sido confirmada por estudios de divergencia genética entre ambos géneros, la que fluctúa entre 73 y 77%. Conformado por 21 de las 35 especies de *Caricaceae*, *Vasconcellea* es el mayor de los seis géneros de la familia y su distribución se extiende a lo largo de la Cordillera de Los Andes en Sudamérica, con una concentración de especies en Ecuador, donde habitan 16 especies, desde el nivel del mar hasta cerca de los 3500 m.<sup>6</sup>

*Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire "pati" crece en las ruinas de Wari, desde tiempos inmemorables, distribuidas desde 2690 msnm en su parte más baja; siendo la parte intermedia de 2870 msnm donde es más abundante la, extendiéndose su zona de vida hasta los 2940 msnm que es la parte más alta donde crece esta planta en dichas ruinas. Es una planta que se tipifica como perenne por que vive muchos años y tiene un desarrollo muy lento.<sup>4</sup>

### **2.2.1.3 Características morfológicas.<sup>7</sup>**

*Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire "pati" se caracteriza usualmente bajo el porte arbustivo o arbóreo, variando entre 3 a 15 m de alto, con las ramas poco ramificadas, y mostrando las cicatrices foliares. Tronco de hasta 60 cm, algunas veces presentándose en forma cónica, con la peridermis lisa y exfoliaciones. (Anexo 2).

Las hojas presentan heterofilia (altamente variable), caducas regularmente, glabras, con el nervio central de mayor desarrollo en relación a los nervios secundarios, cortos o incóspicuos, de ámbito variable, hacia el ápice acuminadas, o agudas u obtusas, hacia la base truncas o redondas o subcordiformes algunas veces hastiformes, pinatífidas, o algunas veces enteras, raramente con dos lóbulos pequeños y estrechas, enteras o con dos pequeños lóbulos laterales, pecíolos de longitud generalmente menor a la tercera parte de la longitud del limbo ( Anexo 3).

Inflorescencias masculinas péndulas, contraídas, multifloras, de 4-6 cm de largo por similar longitud de ancho; presentando algunas veces braquiblastos. Flor masculina amarillo verdosa, pequeñas, de 10-15 mm de largo; es una relación tubo/lóbulo aproximadamente 3:1, estambres superiores de anteras ovadas, de 1mm de largo, con el conectivo no prolongado más allá de la misma y cuyo dorso y filamento es piloso. Estambres inferiores de anteras sublineares, de 1.5mm de largo, con el conectivo prolongado hasta 1/3 de longitud de la misma en prolongación triangular aguda de base angosta, pilosa en el dorso; pistilodio tubulado de 3 mm de largo.

Flores femeninas de 10-18mm de largo, sépalos subpatentes o extendidos de 2 a 7 mm de largo, caedizos, pétalos angostos, triangulares, amarillo verdoso, ovario atenuado hacia la base redondeado hacia el ápice, con los ángulos salientes y levemente 5 costulados. Estilo de longitud, estigmas enteros, raras veces lobados, filiformes y cortos.

Fruto ovoide levemente apiculado, subpentágono, con ángulos obtusos pequeños a medianos, de 2 a 8 cm de largo, algunas veces lato-ovoide. Semillas ovoides, de 4-5mm de largo por 3-3.5mm, atenuadas en ambos extremos, esclerotesta con prominencias irregulares muy pocas elevadas casi lisa.

El fruto es baya muy parecido al fruto de la "papaya" tanto en el color y forma, pero mucho más pequeño. Dentro del fruto se puede encontrar de 6 a 15 semillas, lo cual varía de acuerdo al tamaño del fruto, que proviene de un

gineceo pentacarpelar con ovario súpero y placentación parietal donde están los óvulos. (Anexo 3)

#### **2.2.1.4 Caracterización anatómica.<sup>7</sup>**

Anátomo-morfológicamente, es tipificado como una planta herbácea de porte arbóreo. Se dice herbácea porque no desarrollo tejido leñoso secundario (Xilema y Floema), pero si tejido liberiano secundario en los tallos, Arbóreo es porque desarrolla tallos de gran porte que pueden llegar hasta unos 8 m de alto. Dichos tallos por lo dicho anteriormente no es muy duro, sin embargo el grosor puede llegar en algunos individuos hasta 1 m de diámetro.

En un corte transversal, el tallo presenta los siguientes tejidos: súber y corcho sin lenticelas, algo marrón. Tejido meristemático secundario (felógeno) y tejido protector (felodermis). El tejido parenquimático cortical es verdoso, propios de tallos fotosintéticos. Floema primario y secundario, xilema primario y no secundario. El tejido glandular está representado por los tubos laticíferos que segregan abundante látex. La parte de la médula es algo blanco con mucílago pegajoso, tanto hojas, tallos, flores y tallos tiernos segregan látex.

La raíz es de tipo axonomorfa, cuyo eje o raíz principal algo corto, raíces secundarias más desarrolladas algo superficiales. Esta planta desarrolla tejidos acuíferos que almacenan agua, similar a las plantas xerófitas, razón por la cual es resistente a la escasez de agua.

#### **2.2.2 Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) es un síndrome caracterizado por elevación de la presión arterial (PA) y sus consecuencias. Sólo en un 5% de casos se encuentra una causa secundaria; en el resto, no se puede demostrar una etiología primaria; pero se cree, cada día más, que son varios procesos aún no identificados, y con base genética, los que dan lugar a elevación de la presión arterial. La hipertensión arterial alta es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo futuro de enfermedad vascular. La tensión arterial se mide en milímetros de mercurio (mmHg) y se registra en forma de dos números separados por una barra. El primero corresponde a la tensión arterial sistólica, la más alta, que se produce cuando el corazón se contrae. El segundo corresponde a la tensión arterial diastólica, la más baja, que se produce cuando el músculo cardíaco se relaja entre un latido y otro. La tensión arterial normal en un adulto se define como una tensión sistólica de 120 mmHg y una tensión diastólica de 80 mmHg. Sin embargo, los beneficios cardiovasculares de la tensión arterial normal se



extienden incluso por debajo de esos niveles de tensión sistólica (105 mm Hg) y de tensión diastólica (60 mmHg)<sup>8</sup>. La hipertensión se define como una tensión sistólica igual o superior a 140 mmHg y una tensión diastólica igual o superior a 90 mm Hg. Los niveles normales de ambas, sistólica y diastólica, son particularmente importantes para el funcionamiento eficiente de órganos vitales como el corazón, el cerebro o los riñones, y para la salud y el bien estar en general.<sup>9</sup>

Cuanta más alta es la tensión arterial, más tiene que trabajar el corazón para bombear la sangre. Si no se controla, la hipertensión puede provocar infarto de miocardio, hipertrofia ventricular y finalmente insuficiencia cardíaca. En los vasos sanguíneos, la presión alta puede provocar dilataciones (aneurismas) y zonas de debilidad en la pared vascular, lo que aumenta las probabilidades de obstrucción y rotura. La presión en los vasos sanguíneos también puede causar fugas de sangre hacia el cerebro y esto puede causar accidentes cerebrovasculares. Además, la hipertensión puede causar insuficiencia renal, ceguera, rotura de los vasos sanguíneos y deterioro cognitivo.<sup>10</sup>

### 2.2.3. Clasificación de la hipertensión arterial

Tabla 1. Los parámetros internacionales de acuerdo con la OMS

Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Optima	<120	<80
Normal	<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)	>179	>109
Hipertensión sistólica aislada	>139	<90

Fuente: Organización mundial de la salud OMS

### 2.2.4 Factores que contribuyen a la hipertensión arterial

El 95% de las hipertensión que observamos en la clínica no tienen una etiología definida, constituyen la llamada hipertensión arterial (HTA) esencial, también denominada primaria o idiopática, mientras que el 5% son secundarias a diversas causas entre las que destacan por su frecuencia las inducidas por drogas o fármacos, la enfermedad reno-vascular, el fallo renal, el feocromocitoma y el hiperaldosteronismo.

Los niveles absolutos de presión arterial varían según el sexo, la edad, raza y muchos otros factores. La hipertensión arterial esencial es un desorden heterogéneo, puede haber considerables variaciones en la participación de los factores causales.

Tabla 2. Factores que contribuyen a la presión arterial

Factores relacionados con el paciente
<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad</li><li>• Sexo</li><li>• Raza</li><li>• Fertilidad/ embarazo</li><li>• Factores de riesgo</li><li>• Antecedentes de enfermedad cardiovascular, renal o ambas</li><li>• Enfermedades coexistentes</li><li>• Tolerancia previa a otros tratamientos</li><li>• Nivel cultural y socioeconómico</li><li>• Actividad laboral</li><li>• Alcoholismo/drogadicción</li></ul>
Factores relacionados al Fármaco
<ul style="list-style-type: none"><li>• Interacciones medicamentosas</li><li>• Posibles efectos adversos</li><li>• Vida media</li><li>• Respuesta previa al tratamiento</li></ul>
Factores Relacionados con el Sistema de Salud
<ul style="list-style-type: none"><li>• Existencia de manual médico</li><li>• Acceso a consulta médica, estudios complementarios de fármacos.</li><li>• Existencia de equipos multidisciplinarios o personal médico de apoyo al paciente.</li></ul>

### **2.2.5 Fisiopatología de la hipertensión arterial**

Los diferentes factores implicados en la HTA pueden agruparse en:

- Hereditarios y ambientales (psicológicos, hábitos dietéticos, ingesta de sal, peso corporal y otros).
- Nerviosos: sistema nervioso central y periférico (receptores y en particular, sistema nervioso autónomo).
- Renales.
- Hormonales: Renina angiotensina aldosterona (r-a-a), antidiurética, prostaglandinas y kaliceínas, etc.
- Cardíacos.
- Relacionados con la volemia.

En un 90%, la hipertensión evoluciona en forma lenta y progresiva, prolongadamente en el tiempo. Se la denomina "hipertensión benigna". En un 5% de los hipertensos, la evolución es acelerada y lleva a la muerte en 1 ó 2 años; es denominada "hipertensión maligna".<sup>11</sup>

#### **2.2.5.1 Mecanismos de nerviosos**

Los mecanismos nerviosos están mediados por el sistema nervioso autónomo. El incremento en la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) incrementa la presión sanguínea y contribuye al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión a través de la estimulación del corazón, vasculatura periférica y riñones, causando incremento en el gasto cardíaco, en la resistencia vascular y en la retención de líquidos. Además, el desbalance autonómico (incremento del tono simpático y reducción del tono parasimpático) ha sido asociado con anormalidades metabólicas, hemodinámicas, tróficas y reológicas, resultantes en incrementos en morbilidad y mortalidad cardiovascular.<sup>12</sup>

#### **2.2.5.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona.**

Los mecanismos hormonales que participan en la regulación de la presión arterial (PA) incluyen el de renina-angiotensina-aldosterona (r-a-a), el Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), comprende una serie de proteínas y 4 angiotensinas (I, II, III y IV), además de sus acciones propiamente vasculares, induce estrés oxidativo a nivel tisular, el que produce tanto cambios estructurales como funcionales, especialmente disfunción endotelial, que configuran la patología hipertensiva

Las acciones de la angiotensina II incluyen en la contracción del músculo liso vascular arterial y venoso, estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona. La angiotensina II y la aldosterona poseen, asimismo, acciones no hemodinámicas, actividad proinflamatoria, estimulación de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) nefrotóxicas incremento de la proliferación celular y de la remodelación tisular con aumento de la síntesis de citoquinas profibróticas y factores de crecimiento y reducción de la síntesis del óxido nítrico (NO).<sup>13</sup>

#### **2.2.5.3 Genética**

Hoy se acepta que la hipertensión arterial esencial es mayormente un síndrome con compromiso multifactorial y generalmente poligénico y familiar. Menos del 5% de los hipertensos tiene una causa monogénica de mecanismo mendeliano, es decir con transmisión de rasgos codificados por un solo gen. Entre estas raras

formas de hipertensión arterial, la mayoría relacionadas con la regulación renal del sodio y manejo del agua.<sup>14</sup>

#### **2.2.5.4 Endotelina**

El estrés de flujo, la hipoxia, las catecolaminas y la angiotensina II estimulan la producción vascular de las endotelinas. La endotelina-1 ejerce un amplio rango de efectos biológicos renales, incluyendo contracción de la vasculatura, contracción del mesangio, inhibición de la reabsorción de sodio y agua por el nefrón; además, al estimular la glándula adrenal estimula la secreción de aldosterona, produciendo vasoconstricción de la arteriola aferente renal, propiciando la hipertensión intraglomerular. La endotelina-1 estimula la actividad simpática y en consecuencia la vasoconstricción arterial. En base a estas consideraciones, se postula que la endotelina participa en mecanismos que conducen a la hipertensión arterial, principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica.<sup>15</sup>

Las células endoteliales producen y liberan sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Entre las vasodilatadoras figuran el óxido nítrico ( $\bullet$ NO), el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y la prostaciclina. Entre las vasoconstrictoras están las endotelinas y el tromboxano A<sub>2</sub>. El NO (Óxido nítrico) además de un mediador de la función vascular, es un mediador de la respuesta inflamatoria, ejerce función antitrombótica y antiproliferativa e inhibe la adhesión de los leucocitos a la pared arterial. A pesar de su condición de radical libre débil posee acción antioxidante por su capacidad de bloquear la peroxidación lipídica, aumentar la producción de ferritina e inducir la SOD. La producción reducida de NO (Óxido nítrico) o su baja biodisponibilidad deben conducir a una vasoconstricción y por consiguiente al incremento de la resistencia vascular periférica. El NO (Óxido nítrico) se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas llamadas óxido nítrico sintasas (NOS), de las que se conocen 3 isoformas. La isoforma óxido nítrico sintetasa III es constitutiva de las células endoteliales vasculares, por lo que también se conoce como óxido nítrico sintetasa endotelial. (eNOS)<sup>14</sup>. Se ha sugerido que el deterioro en la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio que manifiestan los pacientes con hipertensión arterial esencial podría ser atribuible mayormente a una reducida bioactividad del NO (Óxido nítrico).<sup>16</sup>

### **2.2.5.5 Estrés Oxidativo**

Cuando en la célula existe un aumento en la formación de radicales libres o una disminución en los mecanismos antioxidantes, se produce una condición llamada estrés oxidativo, en donde el daño a las macromoléculas puede ocasionar la muerte de la célula o el tejido. Se ha reconocido al estrés oxidativo como un estado en el cual existe un desequilibrio entre las especies de alto poder oxidante y los sistemas de defensa antioxidante, a favor de las primeras, con alteraciones transitorias o definitivas de la relación estructura-función de todos los niveles de organización biológica.<sup>17</sup>

EL estrés oxidativo se caracteriza principalmente por el daño de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares. Cuando los radicales libres reaccionan con ellos, se produce un metabolito final que se conoce como malondialdehído (MDA), el cual se determina en el laboratorio como estrés oxidativo.<sup>18</sup>

### **2.2.6 Tratamiento de la hipertensión arterial**

#### **2.2.6.1 Tratamiento farmacológico**

Los pacientes que tienen presión arterial diastólica (independientemente de la edad) por arriba de 90mmHg y/o presión arterial sistólica por arriba de 140mmHg deben ser tratados. El mejor cumplimiento con medicamentos antihipertensivos lleva a un menor riesgo de hospitalización, y está demostrado en diversos estudios que los pacientes con un alto cumplimiento tienen mayor probabilidad de lograr la presión arterial adecuada.<sup>19</sup>

Estos medicamentos actúan sobre la presión arterial por disminución del volumen sanguíneo, del gasto cardiaco y/o de la resistencia periférica a través de varios mecanismos. En muchos pacientes no será necesario disminuir la presión arterial rápidamente, por lo general es preferible descender gradualmente la presión arterial.

Se selecciona el tratamiento posible para cada paciente, teniendo en cuenta las características de la hipertensión otros factores cardiometabólicos o daño al órgano blanco, el acceso del paciente a la medicación, el grado de información o los prejuicios que tenga respecto al tratamiento, otras enfermedades, la variabilidad de la respuesta, la evidencia reunida sobre el potencial de cada grupo de fármacos para reducir el riesgo cardiovascular, y todo factor que pueda influir a corto o largo plazo en la adherencia al tratamiento crónico.<sup>20</sup>

### **a) Inhibidores enzima convertidora de angiotensina (IECA) <sup>21</sup>**

Los IECA inhiben la enzima que convierte angiotensina I en angiotensina II, con el consecuente efecto vasodilatador (hipotensor). Adicionalmente, causan la acumulación de bradicinina, que además de potenciar el efecto hipotensor, se le ha atribuido el origen de la tos y el edema angioneurótico.

Los IECA son beneficiosos en reducir la hipertrofia de ventrículo izquierdo y albuminuria, de esta manera se preserva la función cardíaca y se retrasa la nefropatía.

Adicionalmente se asocian a menor incidencia de insuficiencia cardíaca, diabetes comparada con los calcioantagonistas

### **b) Antagonistas del receptor de la angiotensina ARA II <sup>21</sup>**

Los ARA-II, bloquean los receptores AT1 de la angiotensina II, de esta manera interfieren en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el consecuente efecto vasodilatador. A diferencia de los IECA, por su mecanismo de acción no aumentan los niveles de bradicinina. La eficacia antihipertensiva de los ARA-II es comparable a la de los IECA. Un metaanálisis reciente evidencia que tienen similares efectos en reducir la incidencia de ECV, eventos coronarios e insuficiencia cardíaca, dependientes de la PA.

Al igual que los IECA, los ARA-II tienen efecto protector renal. En pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, losartán e ibersartán han demostrado menor incidencia de progresión de enfermedad renal crónica e ingreso a diálisis. Otro estudio mostró que en pacientes con diabetes y microalbuminuria, ibersartán redujo el riesgo de aparición de proteinuria

### **c) Calcioantagonistas o bloqueadores de canales de calcio <sup>21</sup>**

Los fármacos calcio-antagonistas son potentes antihipertensivos y actúan a nivel de los canales de calcio en músculo liso vascular y músculo cardíaco.

Los calcioantagonistas se pueden clasificar en:

Dihidropiridinas

- Acción corta: nifedipino

- Acción prolongada: nifedipino retard, nitrendipino, amlodipino, felodipino, etc.

No dihidropiridinas:

- Verapamilo, diltiazem, los que tienen efectos antiarrítmicos adicionales.

Ambos grupos tienen propiedades farmacológicas características que condicionan su indicación en el tratamiento de la HTA

#### **d) Diuréticos <sup>21</sup>**

Estudios avalan que el uso de diuréticos tiazídicos, en dosis bajas y especialmente en personas mayores de 55 años, como fármacos de primera línea por su efecto en la reducción de la presión arterial, reducción de eventos clínicos y su bajo costo. Sin embargo, los pacientes tratados con diuréticos presentan mayor incidencia de diabetes que los tratados con IECA, ARA-II o calcioantagonistas

#### **e) Beta-bloqueadores <sup>21</sup>**

Hoy por hoy, se ha cuestionado el uso de atenolol como fármaco de 1ª línea en el tratamiento de HTA, a la luz de la evidencia expuesta en 2 ensayos y un metaanálisis que evidenció 16% de mayor riesgo de ECV con betabloqueadores, en comparación con otra clase de fármacos<sup>62</sup>. Adicionalmente, se han asociado a mayor incidencia de diabetes, se recomendó el uso de betabloqueadores sólo como fármacos de 4º línea en el tratamiento de la hipertensión.

Sin embargo, considerando que los betabloqueadores favorecen un aumento de peso, ejercen efectos adversos sobre el metabolismo lipídico e incrementan la incidencia de diabetes, no han de ser de elección en hipertensos con varios factores de riesgo metabólicos, tales como obesidad abdominal, glucosa en ayunas alterada y alteración de la tolerancia a la glucosa, en los que además se sugiere prudencia en su administración combinada con diuréticos tiazídicos.

Es posible que la asociación deletérea con diuréticos tiazídicos no se aplique a los betabloqueantes vasodilatadores, como carvedilol y nebivolol, que poseen una acción dismetabólica menor o nula, así como una incidencia reducida de diabetes en comparación con los betabloqueadores clásicos.

No obstante lo anterior, considerar que los betabloqueadores tienen indicación precisa en hipertensos con angina, disminuyendo el número de episodios por semana y en pacientes con IAM (Infarto Agudo de Miocardio), en quienes reducen hasta 23% el riesgo de muerte en el largo plazo

#### **f) Otros grupos farmacológicos <sup>21</sup>**

##### **Antialdosterónicos**

Espironolactona, (único fármaco de este grupo disponible en nuestro país), es un antagonista de los receptores de aldosterona e inhibe la reabsorción de sodio a nivel de túbulo distal, con una acción diurética ahorradora de potasio además tiene propiedades antiproliferativas principalmente en él y vasossanguíneos.

Recientemente, otros estudios han evidenciado el efecto de los antialdosterónicos en reducir la presión arterial en pacientes con HTA refractaria, por lo que se considera como tratamiento de 4ª línea por algunos autores, vigilando los niveles de potasio

Estudios han demostrado que el uso de antialdosterónicos, reduce la mortalidad y morbilidad en insuficiencia cardíaca severa y tienen su principal uso en este grupo de pacientes.

#### **g) Alfa-2 agonistas <sup>21</sup>**

Estos fármacos estimulan los receptores alfa-2 del sistema nervioso central (SNC), disminuyendo el tono simpático central y el metabolismo de la noradrenalina, con el consecuente efecto hipotensor. Los agentes más usados de este grupo son clonidina y metildopa. Esta última se utiliza ampliamente en hipertensión del embarazo.

Son eficaces en hipertensos con HVI e HTA renovascular, en quienes estos agentes se han utilizado en tratamientos combinados con otros fármacos.

#### **h) Bloqueador alfa-1<sup>21</sup>**

Bloquean selectivamente los receptores alfa 1, disminuyendo la resistencia periférica y el retorno venoso con efecto vasodilatador (hipotensor).

Algunos agentes de este grupo son, prazosina, doxazosina.

Adicionalmente a su efecto sobre la PA, mejoran el perfil lipídico y sensibilidad a la insulina. Por otro lado, tienen indicación específica en pacientes con hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, aún no se han confirmado los efectos beneficiosos o perjudiciales globales de estos fármacos como tratamiento antihipertensivo

#### **i) Inhibidores directos de la renina <sup>21</sup>**

El Aliskiren es el primer fármaco de esta nueva línea. Es un potente reductor de la presión arterial cuyo mecanismo de acción es inhibir directamente la renina. Su uso en monoterapia ha demostrado ser tan efectivo como el ibersartán en reducir la PA, con un efecto dosis dependiente.

Adicionalmente, tendría un efecto antiproteinúrico independiente de su efecto hipotensor. Su uso es relativamente reciente, aún no hay información disponible de su efecto a largo plazo sobre la morbimortalidad cardiovascular, por lo que no se justifica incorporarlo en la práctica habitual.



Tabla 3: Fármacos antihipertensivos

Farmacó	Rango de dosis total diaria (mg)	Frecuencia de uso
<b>Diuréticos Tiazídicos</b>		
Hidroclorotiazida	6,25 - 25	1
Indapamida	1,25 - 5	1
Metalazona	2,5 - 20	1
<b>Diuréticos de la Aza</b>		
Furosemida	20 - 240	1-2
<b>Antialdosterónicos</b>		
Espironolactona	25-100	1-2
<b>Betabloqueadores</b>		
Atenolol	25-100	1-2
Propranolol	40-160	2-3
Carvedilol	6,25-50	2
Metoprolol	25-100	1
Nervibolol	5-10	1
Bisiprolol	1,25-10	1
Nadolol	40-240	1
Acebutolol	200-400	1-2
Labetolol	100-400	2
Celiprolol	200-600	1
<b>Inhibidores ECA</b>		
Captopril	25-100	2-3
Enalapril	5-40	2
Lisinopril	5-20	1
Quinapril	10-20	1
Ramipril	2,5-5	1
Perindopril	4-8	1
Cilasapril	2,5-5	1
<b>ARA-II</b>		
Losartán	25-100	1-2
Valsartán	80-320	1
Candesartán	4-32	1
Telmisartán	40-80	1
Irbesartán	150-300	1
Olmesartan	10-40	1
<b>Bloquedor directo de la renina</b>		
Aliskireno	150-300	1
<b>Calcioantagonistas</b>		
Nifedipino de acción retardada	10-60	2
Amlodipino	5-20	1-2
Nitrendipino	20-40	1-2
Felodipino	5-10	1
Lercandipino	10-20	1
Diltiazem	180-240	3-4
Verapamilo	240-360	3

<b>Alfa 2-agonistas</b>		
Metildopa	250-1000	2-3
Clonidna	0.1-0.9	2-3

Tabla 4: Combinaciones fijas posibles

<b>Farmacó</b>	<b>Rango de dosis total diaria (mg)</b>	<b>Frecuencia de uso</b>
Hidroclorotiazida (HCTZ)+Triamterene	25/40	1
<b>IECA+Tiazidas</b>		
Enalapril+HCTZ	10-20/12,5-25	1
Lisinopril+HCTZ	10-20/12,5	1
Quinapril+HCTZ	10-20/12,5	1
<b>ARA-II+Tiazidas</b>		
Losartán+HCTZ	50-100/12,5-25	1
Valsartán+HCTZ	80-320/12,5-25	1
Candesartán+HCTZ	8-32/12,5	1
Telmisartán+HCTZ	40-80/12,5	1
Irbesartán+HCTZ	150-300/12,5	1
Olmesartán+HCTZ	10-40/12,5	1
<b>ARA-II+Calcioantagonistas</b>		
Valsartán+amlodipino	80-160/5-10	1

## Enalapril

El enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son extremadamente útiles para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva y poseen acciones nefroprotectoras. Bloqueo competitivo de la ECA, disminuye la producción de Angiotensina y aumenta la concentración de Bradicinina.<sup>22</sup>

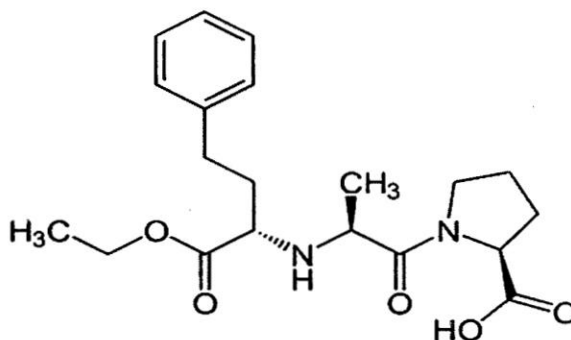


Figura 1: Estructura química del Enalapril.

### **2.2.6.2 Tratamiento no farmacológico**

Las medidas no farmacológicas dirigidas a cambiar el estilo de vida deben ser instauradas en todos los hipertensos o individuos con presión arterial (PA) normal alta, bien sea como tratamiento de inicio (riesgo añadido bajo-moderado), bien complementando el tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Es importante saber que todas las recomendaciones clásicas (restricción de sal y de alcohol, la dieta mediterránea o la dieta DASH, reducción del peso y del perímetro abdominal, el ejercicio físico y el cese del tabaco) son de clase I y nivel de evidencia A. Las medidas no farmacológicas son un equivalente a la monoterapia con fármacos. Pueden diferir o prevenir la terapéutica farmacológica o contribuir a reducir las necesidades de agentes. En lo posible deben ser instauradas todas ellas de forma concomitante.<sup>23</sup>

### **2.3 Bases teóricas**

En el Perú, la flora es sumamente variada, asimismo la flora medicinal, las que han sido estudiadas por los científicos peruanos, pero muchos casos no han sido más allá de su clasificación y estudio botánico, formando una lista extensa de las llamadas plantas medicinales de uso vulgar.

Existen pocos estudios respecto al tema del "pati". Actualmente la población de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire conocida anteriormente como *Carica augusti harms*, las zonas de estudio es mayor en las ruinas de la ciudad capital de Wari. Resalta que las hojas, fruto, látex, semilla y raíz de las *Vasconcelleas* poseen propiedades farmacológicas que actúan como: analgésico, antibiótico, amebicida, cardiotónico, digestivo, emenagogo, febrífugo, hipotensivos, laxativo, expectorante, estomáquico y vermífugo. Además comenta que la infusión que se obtiene de las hojas se le atribuye propiedades cardiotónicas. El té de hojas es considerado digestivo e hipotensivo; las hojas picadas se usan como antiséptico.<sup>24</sup>

El Instituto Nacional de Salud ha realizado la última Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) a nivel nacional, en personas de 50 años o más. Los resultados arrojaron que la hipertensión arterial afecta a una de cuatro personas de 50 y más años de edad que en términos absolutos ascienden a un millón 193 mil personas, 604 mil hombres y 589 mil mujeres. La prevalencia de la hipertensión arterial es mayor en el área urbana (26,4%) que en el área rural (23,1%). Vista por regiones naturales, la prevalencia de la hipertensión arterial es mayor entre los residentes de la región de la costa, en particular en Lima

Metropolitana (28.0%) y menor entre los residentes de la selva (21,5%). En la sierra la prevalencia de la Hipertensión Arterial asume un valor intermedio (23.5%).<sup>25</sup>

La hipertensión arterial es una enfermedad compleja y multifactorial acompañada de complicaciones cardíacas, renales y vasculares. Los modelos animales de hipertensión arterial producen de forma variable daño de órgano blanco; algunos modelos tienen mayor utilidad para el estudio de complicaciones renales o cardiovasculares.<sup>26</sup> En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total. Entre ellas, las complicaciones de la hipertensión causan anualmente 9,4 millones de muertes. La hipertensión es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías (la mortalidad total por cardiopatía isquémica se muestra en la figura 1, y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular.



Figura 2: Tasas de mortalidad por cardiopatía Isquémica. Fuente: Organización Mundial de la Salud 2013

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Ubicación de la zona de estudio, ubicación política y geográfica**

Zona arqueológica de las ruinas de Wari de los distritos de Pacaycasa y Quinua, en la provincia de huamanga, departamento de Ayacucho, a la altitud aproximada de 2830 m. de altitud.

#### **3.2 Población del Estudio**

Las hojas secas de la *Vasconcellea quercifolia* A St Hilaire, el extracto etanólico y las concentraciones obtenidas a partir del extracto (25mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg y 200 mg/kg) que fueron administrados a los animales.

Los animales son ratas albinas machos de raza Holtzmann de 2 meses de edad con peso que fluctuó entre 250 a 300 gramos, obtenidos del bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina ubicado en el Distrito de la Molina.

#### **3.3 Sistema de muestreo**

##### **3.3.1 Muestreo aleatorio Simple**

La recolección de las hojas (muestra) o las unidades muestrales fueron elegidas aleatoriamente, sin que la elección de una, influya en las siguientes. Las muestras de tamaño n tuvieron igual probabilidad de ser escogida. Siendo una parte representativa de la población.

##### **3.3.2 De los animales de experimentación:** Se tomó en cuenta

- Edad: Se obtuvo ratas albinos de 2 meses de edad al momento del experimento.
- Sexo: Se obtuvo ratas machos del bioterio de la Universidad Agraria la Molina.
- Peso: Se tomó en cuenta ratones albinos con pesos con un margen de variación de +/- 5 gramos.
- Alimentación: Se obtuvo del Departamento de Nutrición de la Universidad Nacional Agraria La Molina.

### **3.4 Metodología**

#### **3.4.1 Obtención del extracto etanólico de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire “pati” y realización del análisis fitoquímico**

##### **3.4.1.1 Recolección de la muestra vegetal**

Se utilizó muestras de hojas de tallos de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire “pati”, recolectada durante el mes de diciembre de 2013. Las muestras se recolectaron en bolsas de polietileno, las mismas que fueron llevadas al laboratorio de farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y al Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos al departamento de botánica para su identificación taxonómica <sup>4</sup>.

##### **3.4.1.2 Secado, molienda de la planta y elaboración del extracto**

Las muestras separadas y secadas fueron trituradas en un mortero de porcelana hasta reducirlas a un polvo fino. Luego con un tamiz de 100 mest se separó restos celulares obteniéndose un polvillo muy tenue, a continuación se pesará 300 g de pulverizado para disolver en solvente etanólico al 96°, y se dejará macerar por nueve días (removiendo constantemente), pasados estos se filtrará y llevará al rotavapor para concentrar el extracto, finalmente dividir en dos fracciones una para las pruebas de identificación de los principales grupos de metabolitos secundarios y la otra para la preparación de la solución madre del cual se obtendrán soluciones de las diversas concentraciones <sup>4</sup>.

##### **3.4.1.2 Identificación fitoquímica**

El análisis fitoquímico se realizó en forma cualitativa, se usó para la detección inicial de los diferentes metabolitos secundarios del extracto etanólico de la especie vegetal, pruebas basadas en la aplicación de reacciones fisicoquímicas de coloración y/o precipitación<sup>3</sup>.

#### **3.4.2 Determinación del efecto antihipertensivo del extracto etanólico de *Vasconcellea quercifolia* A. St Hilaire “pati” <sup>25</sup>.**

La inducción de la hipertensión en ratas se realizó por el método descrito por método de Arroyo y Ramírez que consistió en la administración de una sustancia como el N-nitro-L-Arginina Metil Ester (L-name) que indujo hipertensión a una dosis de 50 mg/kg una vez al día durante 5 días<sup>3, 25</sup>.

#### **3.4.2.1 Animales de experimentación**

Para el ensayo del efecto antihipertensivo se utilizó ratas albinas machos holtzman de 2 meses de edad con peso que fluctuó entre 200 a 250 +/- 5 gramos, obtenidos del bioterio de la Universidad Nacional Agraria la Molina ubicada en el departamento de Lima, los animales fueron mantenidos a temperatura ambiente con 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad constante, en el bioterio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) ubicada en el departamento de Lima (ANEXO 5).

#### **3.4.2.2 Medición de la hipertensión arterial**

Para el inicio de la medición arterial los animales fueron sometidos dos semanas de adaptación al medio ambiente de trabajo, con ciclo de luz-oscuridad de 12 a 12 a una temperatura ambiental de 23 °C, de igual manera recibieron una dieta balanceada y agua. Pasada las dos semanas los animales son sometidos a una temperatura de 30 a 35 °C porque el calor induce la vasodilatación de las venas de la cola del animal, permitiendo un mejor registro de presión arterial. Los animales previamente fueron adaptados a pernoctar en el cepo por lo menos 15 minutos dos veces al día. (ANEXO 6).

Después del mes de aclimatación, se procedió a medir la presión arterial (basal, D<sub>0</sub>) en la cola de las ratas, con el medidor de presión arterial LE 5002 Panlab, que contiene un microprocesador o sensor para captar indirectamente valores de presión arterial en la cola de la rata, que está equipado con un microprocesador específicamente diseñado para realizar mediciones indirectas de la presión sanguínea en animales de experimentación. Luego se inició la inducción para aumentar la hipertensión arterial, mediante la administración de L-NAME (NG-nitro-L-arginina metil éster) en dosis de 50 mg/kg/día vía oral. durante cinco días. El tratamiento con las sustancias de prueba (a dosis de 25, 50, 100 y 200 mg/kg/día) y Enalapril 25 mg/kg/día comenzó cinco días después de haber iniciado la administración de L-NAME y se continuó hasta el final del experimento (ANEXO 7).

La medición de la presión arterial se realizó estrictamente en el mismo horario (9.00 am), 30 minutos antes de aplicar cada tratamiento con las sustancias a prueba. Para la medición de la presión arterial es necesario el establecimiento de condiciones estrictas: El laboratorio donde se realizó las mediciones se mantuvo libre de ruidos ambientales que pudieran perturbar la tranquilidad del animal, los cuales fueron tratados y colocados en el cepo sin traumas.

### 3.4.3 Determinaciones de los niveles séricos de óxido nítrico y de Malondialdehido <sup>26</sup>

La determinación del Óxido Nítrico y de Malondialdehido se realizó en el día 30 a todos los grupos de animales que se usaron para la determinación del efecto antihipertensivo.

#### 3.4.3.1 Determinación de óxido nítrico <sup>26</sup>

El óxido nítrico se determinó a través de su producto de degradación, los nitritos mediante diazotización. El suero fue homogeneizado con Hcl 2N, luego centrifugado a 6000 rpm durante 10 minutos con ácido sulfanílico 1% para la desproteínización, se agregó N-1-naftil-etilendiamina 0,1% y se incubó durante 30 minutos más. La absorbancia fue medida a 548 nm por espectrofotometría.

#### 3.4.3.2 Determinación del Malodialdehido (MDA) <sup>26</sup>

La determinación del MDA (producto final de lipoperoxidación fue a través de la formación de derivados del ácido tiobarbitúrico. Se realizó la precipitación de las proteínas séricas con ácido tricloroacético al 20% para la liberación del MDA unido a las proteínas, se añadió el ácido tiobarbitúrico 0,67% para producir el complejo MD -Acido tiobarbitúrico y la absorbancia fue medida a 535 nm por espectrofotometría.

### 3.5 Diseño metodológico

El presente trabajo es un estudio de investigación experimental debido a que se manipularon deliberadamente una o más variables independientes para analizar las consecuencias que la manipulación tiene sobre estas variables dependientes.

#### 3.5.1 Diseño experimental de la determinación del efecto antihipertensivo

Tabla 5: Diseño experimental

Grupos	Tratamiento	Nº de animales	Dosis/día
1.	Normal Solvente	6	10 mg/kg
2.	L-NAME	6	50 mg/kg
3.	L-NAME + <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St. Hilaire "pati"	6	50 mg/kg + 25mg/kg
4.	L-NAME + <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St. Hilaire "pati"	6	50 mg/kg + 50mg/kg
5.	L-NAME + <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St. Hilaire "pati"	6	50 mg/kg+100mg/kg
6.	L-NAME + <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St. Hilaire "pati"	6	50 mg/kg+200mg/kg
7.	L-NAME + Enalapril	6	50mg/kg + 25mg/kg



### **3.6 Análisis estadístico.**

Los datos obtenidos de tensión arterial sistólica, diastólica y media fueron expresados como media aritmética  $\pm$  error estándar, porcentajes, figuras, etc. Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se empleará el análisis de varianza (ANOVA) que permitirá determinar si existe diferencia estadísticamente significativa. El nivel de significancia es de  $p < 0,05$  en el programa Excel 2007.

## IV. RESULTADOS

Tabla 6: Identificación de los metabolitos secundarios presentes en el extracto de las hojas de *Vasconcellea Quercifolia* A. St. Hilaire "pati. En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima 2014.

Metabolitos	Ensayo	Resultado	Características
<b>Alcaloides</b>	Dragendroff	+	Se forma un precipitado naranja que indica la presencia de alcaloides.
<b>Fenoles y taninos</b>	Cloruro férrico	+	Se forman coloración azulada que indica la presencia de compuestos fenólicos.
<b>Colesterol</b>	Lieberman	+	Aparece un color ligeramente rojo y el inferior una coloración amarillenta.
<b>Flavonoides</b>	Shinoda	+	En la solución se forma una coloración azul que indica la presencia de flavonoides.
<b>Azúcares reductores</b>	Fehling	+	Se forma un precipitado rojo que indica la presencia de azúcares reductores.
<b>Aminoácidos libres</b>	Ninhidrina	+	Se forma una coloración azul-violeta que indica la presencia de aminoácidos que presentan el grupo-NH <sub>2</sub> .

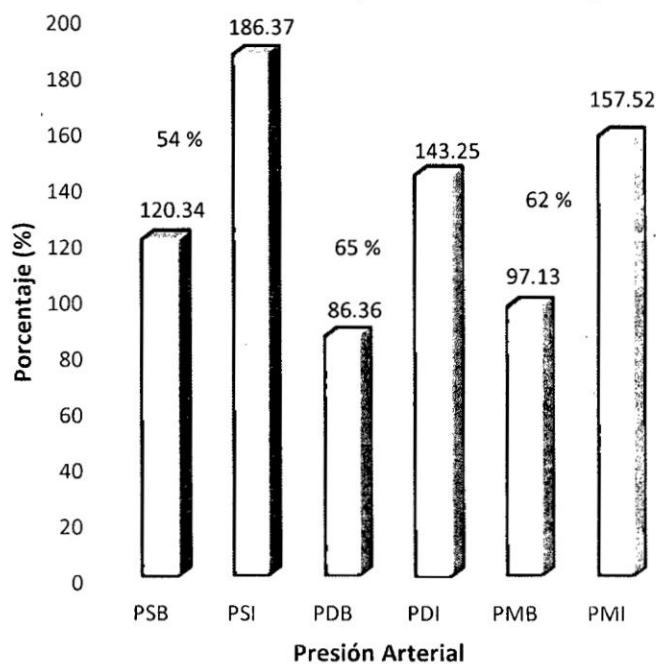
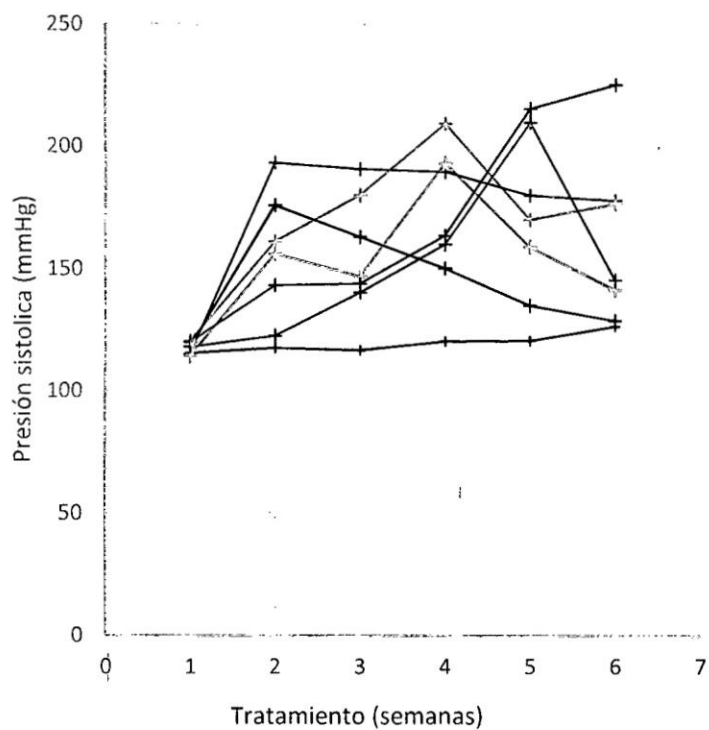


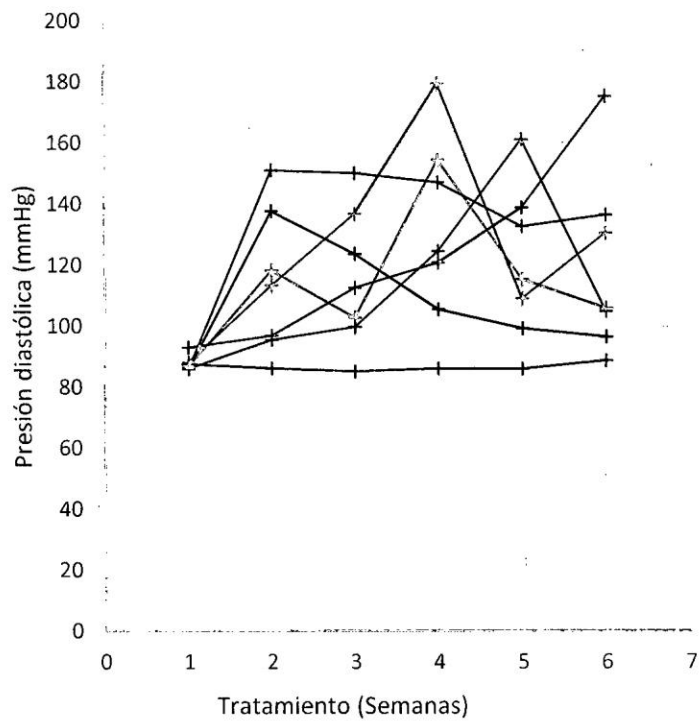
Figura 3: Comparaciones de los niveles de la presión arterial basal y presión arterial pos-inducción por L-NAME en ratas albinas. En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima- 2014.



**Leyenda:**

Normal	L-name	Extracto 25mg/Kg	Extracto 50 mg/Kg	Extracto 100 mg/Kg	Extracto 200 mg/Kg	Enalapril 25 mg/Kg
--------	--------	------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------

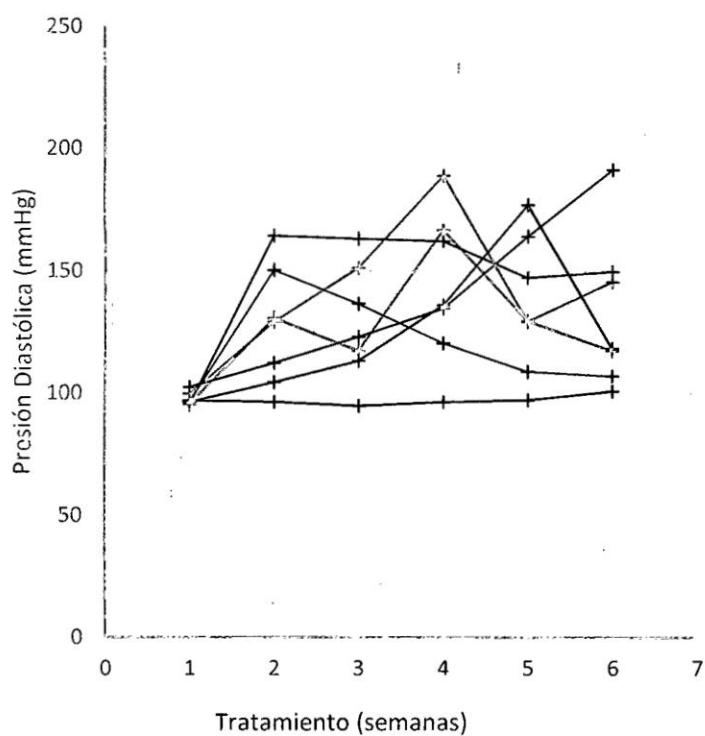
Figura 4: Efecto antihipertensivo sobre la presión arterial sistólica del extracto etanólico en ratas hipertensas inducidos por L-NAME. En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima-2014.



**Leyenda:**

Normal	L-name	Extracto 25mg/Kg	Extracto 50 mg/Kg	Extracto 100 mg/Kg	Extracto 200 mg/Kg	Enalapril 25 mg/Kg
--------	--------	------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------

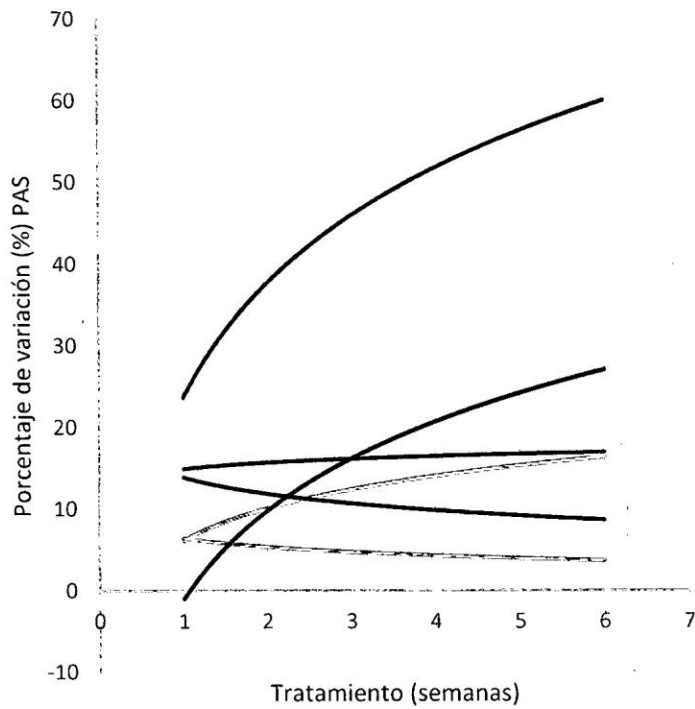
Figura 5: Efecto antihipertensivo sobre la presión arterial diastólica del extracto etanólico en ratas hipertensas inducidos por L-NAME. En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima- 2014.



**Leyenda:**

Normal	L-name	Extracto 25mg/Kg	Extracto 50 mg/Kg	Extracto 100 mg/Kg	Extracto 200 mg/Kg	Enalapril 25 mg/Kg

Figura 6: Efecto antihipertensivo sobre la presión arterial media del extracto etanólico en ratas hipertensas inducidos por L-NAME. En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima- 2014.

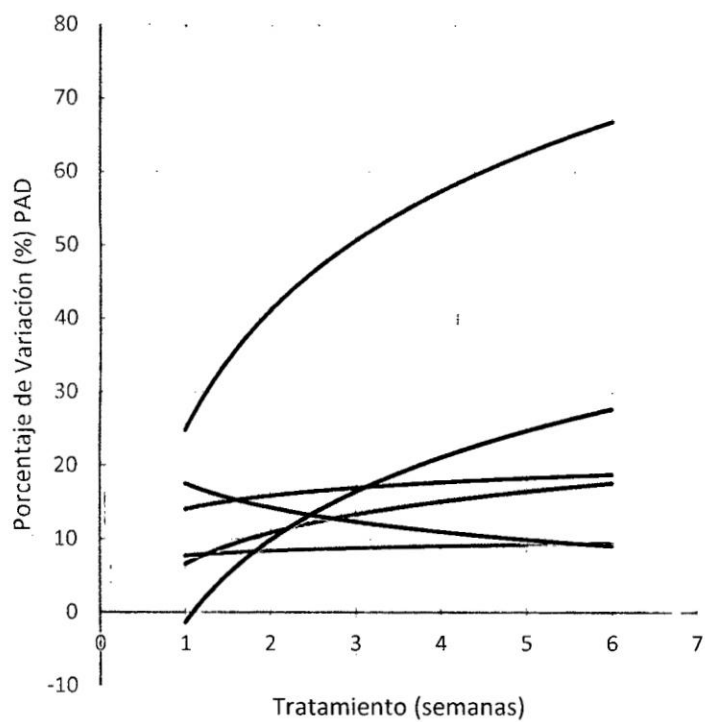


**Leyenda:**

Normal	L-name	Extracto 25mg/Kg	Extracto 50 mg/Kg	Extracto 100 mg/Kg	Extracto 200 mg/Kg	Enalapril 25 mg/Kg
--------	--------	------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Figura 7: Variación de la presión arterial sistólica (PAS) por efecto del extracto etanólico de *Vasconcellea quercifolia* A St. Hilaire "pati" (Anexo 13). En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima-2014.

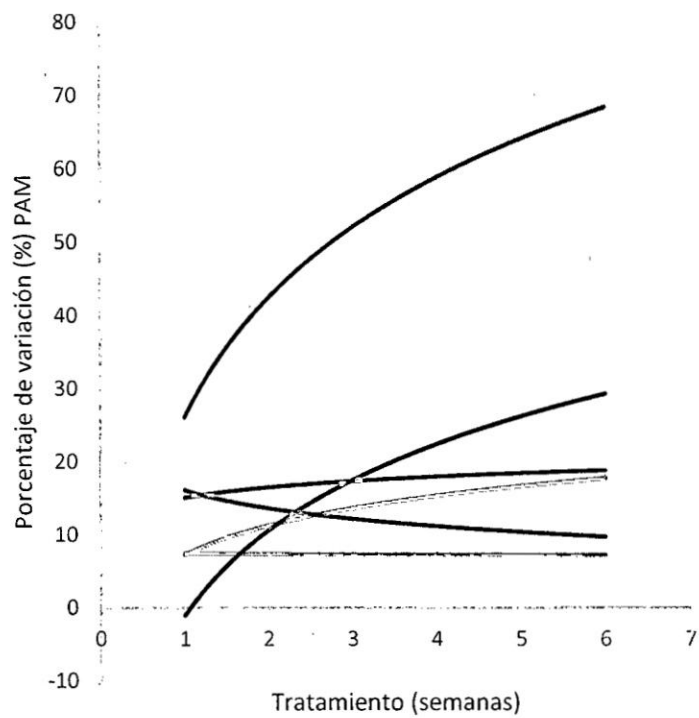




**Leyenda:**

Normal	L-name	Extracto 25mg/Kg	Extracto 50 mg/Kg	Extracto 100 mg/Kg	Extracto 200 mg/Kg	Enalapril 25 mg/Kg
--------	--------	------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Figura 8: Variación de la presión arterial diastólica (PAD) por efecto del extracto etanólico de *Vasconcellea quercifolia* A St. Hilaire "pati" (Anexo13). En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima-2014.



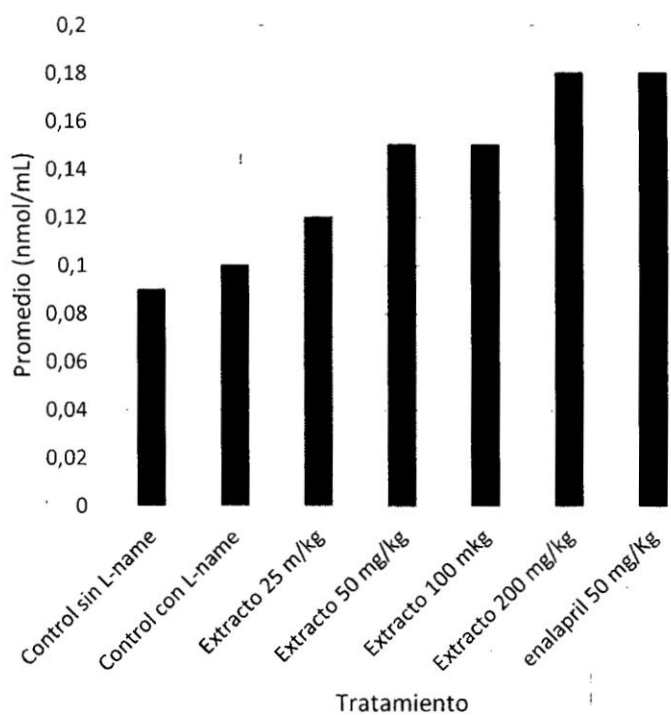
**Leyenda:**

Normal	L-name	Extracto 25mg/Kg	Extracto 50 mg/Kg	Extracto 100 mg/Kg	Extracto 200 mg/Kg	Enalapril 25 mg/Kg
--------	--------	------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------

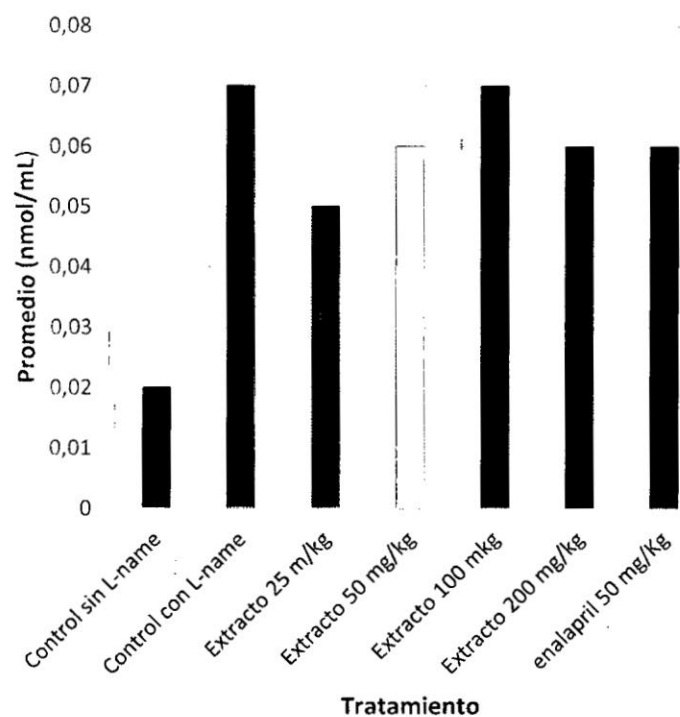
Figura 9: Variación de la presión arterial media (PAM) por efecto del extracto etanólico de *Vasconcellea quercifolia* A St. Hilaire "pati" (Anexo 13). En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima-2014.

Tabla 7: Concentraciones séricas de Óxido nítrico (ON) y Malondialdehído (MDA) en ratas inducidas por L-name. En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima-2014.

Tratamiento		Concentraciones (nmol/mL)
MDA	Normal	0,02
MDA	L-NAME (LN)	0,07
MDA	LN + Extracto 25 mg/kg	0,05
MDA	LN + Extracto 50 mg/kg	0,06
MDA	LN + Extracto 100 mg/kg	0,07
MDA	LN + Extracto 200 mg/kg	0,06
MDA	LN + Enalapril 25 mg/kg	0,06
ON	Normal	0,09
ON	L-NAME (LN)	0,1
ON	LN + Extracto 25 mg/kg	0,12
ON	LN + Extracto 50 mg/kg	0,15
ON	LN + Extracto 100 mg/kg	0,15
ON	LN + Extracto 200 mg/kg	0,18
ON	LN + Enalapril 25 mg/kg	0,18



**Figura 10.** Niveles de Óxido Nítrico al día 35 en suero de ratas hipertensas inducidos por L-NAME. (Nivel de Significancia  $P < 0,05$ ). En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima- 2014.



**Figura 11.** Niveles de Malondialdehído al día 35 en suero de ratas hipertensas Inducidos por L-NAME. (Nivel de Significancia  $P < 0,05$ ). En los laboratorios de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima- 2014.

## V. DISCUSIÓN

Los objetivos de la presente investigación fueron determinar el efecto antihipertensivo en ratas, inducidos por L-NAME, (N-Nitro-L-arginina metilester) haciendo que estos reduzcan los niveles de presión arterial al recibir el extracto etanólico de *Vasconcellea quercifolia* A St. Hilaire "pati"; así como también conocer sus efectos a nivel de las concentraciones de Óxido Nítrico y Malondialdehído y la relación que guarda con la disminución de la presión arterial, evaluando el efecto antihipertensivo de *Vasconcellea quercifolia* A St Hilaire "pati"; en ratas utilizando el método de inducción de hipertensión por N-Nitro-L-arginina metilester (L-name), donde se demuestra que la administración durante cinco días consecutivos de L-NAME por vía oral produce un aumento de la presión arterial.<sup>3</sup>

En el estudio fitoquímico cualitativo de la Tabla 2, el extracto etanólico mostró la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides, taninos, alcaloides, cumarinas, azúcares reductores y aminoácidos libres. Estos resultados concuerdan con lo obtenido por Yarlequé<sup>4</sup>, quien determinó la presencia de alcaloides, fenoles, taninos, flavonoides, azúcares reductores, saponinas, principios amargos, saponinas, catequinas, antocianidinas. Asimismo elucidó las estructuras de los compuestos tales como alcaloides presentes como la carpaína y otros como el metilcarpamato, lactona. Entre los flavonoides elucidados se encontraron el fenil propanoide, flavonol, o-glucosil flavonol, 2',4',5'-trihidroxi flavona, 3-fenil-2-propeno.<sup>4</sup>

En otra especie vegetal de la misma familia de las *Caricaceae*s, como es la *Carica papaya*, se determinó en el estudio fitoquímico de las hojas, reveló la presencia de alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos, glucósidos cardíacos, antraquinonas, azúcares reductores, esteroides, compuestos fenólicos, y con cardenólidos. Además se conoce que la *Carica papaya* tiene una amplia gama

de efectos farmacológicos pretendidos, incluidos antiséptico, antimicrobiano, antiparasitario, antiinflamatorio, antihipertensivo, diurético, antihiperlipidémico, antidiabético y la actividad anticonceptiva.<sup>27</sup>

En la presente investigación se obtuvo que la presión arterial se incrementó rápidamente, como se muestra en la figura 2, por efecto del tratamiento con L-NAME, durante los días de inducción, se obtuvo que la elevación de la presión arterial aumentó de 120,34 a 186,37 mmHg (54 %) en caso de la sistólica, en la diastólica aumenta de 86,36 a 143,25 mmHg (65 %) y en presión arterial media de 97,13 a 157,52 mmHg (62%).

Se ha descrito que la administración de L-NAME produce un aumento de 20% a 40% de la tensión arterial sistólica y diastólica en ratas descrito en la investigación realizada por Ramírez <sup>24</sup>. En la investigación realizado por Condorhuamán (2012) se notó que el porcentaje de elevación de la presión arterial post-inducción en relación a la presión basal, la presión sistólica se elevó en un 47,46 %, la presión diastólica en un 62,08 % y la presión arterial media en un 56,15 %<sup>26</sup>.

Esto se debe a que el L-NAME es un inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) encargada de la producción de óxido nítrico (NO) ocasiona vasoconstricción, aumentando la liberación de renina y aumentando la presión arterial. Además, el L-NAME produce fibrosis cardíaca y nefropatía, características de daño de órgano blanco similares a la hipertensión humana. La hipertensión por L-NAME se debe sobre todo a la vasoconstricción pues disminuye la síntesis de óxido nítrico y al aumento en la síntesis de renina. Por estos mecanismos, se ha descrito que la administración de IECAs (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) junto con el L-NAME previene el desarrollo de hipertensión arterial y el daño de órgano blanco en este modelo.<sup>28</sup>

Durante el tratamiento hubo diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre los grupos experimentales y el enalapril que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II <sup>28</sup>. Esto nos indica que los animales expuestos a hipertensión redujeron sus cifras de presión arterial tanto al recibir Enalapril o el extracto etanólico de pati. (Anexo 13)

Según los resultados de la obtenidos el extracto etanólico de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire "pati" en dosis de 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg y 200mg/kg presentó efecto antihipertensivo a nivel de presión arterial sistólica,

diastólica y media durante las semanas de tratamiento, como se indica en la Tabla 7, Tabla 8 y Tabla 9. La relación dosis –efecto antihipertensivo es variable durante las semanas de tratamiento esto debido a los compuesto que contiene el extracto etanólico.

En los resultados obtenidos en la presión arterial sistólica, como se muestran en la tabla 7 y figura 4, podemos ver que las dos primeras semanas (D-7 y D-14) el extracto etanólico responde a una dosis dependencia al extracto etanólico, observando mejores resultados obtenidos en comparación al Enalapril. El efecto antihipertensivo varía en las posteriores semanas, en el D-21 no se observó efecto antihipertensivo con las dosis de 25 mg/Kg y 50 mg/kg obteniendo valores de presión arterial sistólica mayores al grupo de control de L-name. En el D-28 las dosis que no presentaron efecto antihipertensivo fueron las dosis de 100mg/kg y 200mg/kg, para la última semana se observa que la dosis de 100mg/kg no presenta efecto antihipertensivo.

En los resultados obtenidos en la presión arterial diastólica, como se muestran en la tabla 8 y figura 5, podemos ver que la primera semana (D-7), se observa que se obtiene mejores resultados obtenidos en comparación al Enalapril. La primera semana notamos que la dosis de 25 mg/kg tuvo un mejor efecto antihipertensivo en comparación con la dosis de 50 mg/kg a nivel de la diastólica, desde este punto podemos ver que el efecto antihipertensivo no depende de la dosis de administración. De igual manera en la misma semana notamos que las dosis de 100 mg/kg y 200mg/kg tienen similar efecto antihipertensivo a este nivel. Durante las siguientes semanas se nota con más claridad que el efecto antihipertensivo no presenta una dosis dependencia. En el D-14 notamos que la dosis de 50 mg/kg tuvo un mejor efecto antihipertensivo en comparación al de 100 mg/kg, en el D-21 no se observó efecto antihipertensivo con las dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg obteniendo valores de presión arterial sistólica mayores al grupo de control de L-name. En el D-28 las dosis que no presentaron efecto antihipertensivo fueron las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg, para la última semana se observa que la dosis de 100 mg/kg no presenta efecto antihipertensivo.

Para los resultados obtenidos en la presión arterial media se observan en la tabla 9 y figura 6. La primera semana notamos que la dosis de 25 mg/kg y 50mg/kg obtuvieron resultados similares a este nivel.



De igual manera para las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg obtuvieron similares efecto antihipertensivo a este nivel. En el D-14 notamos que la dosis de 50mg/kg tuvo un mejor efecto antihipertensivo en comparación al de 100mg/kg, en el D-21 no se observó efecto antihipertensivo con las dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg obteniendo valores de presión arterial sistólica mayores al grupo de control de L-name. En el D-28 las dosis que no presentaron efecto antihipertensivo fueron las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg, para la última semana se observa que la dosis de 100 mg/kg no presenta efecto antihipertensivo, pero notamos que las dosis de 50 mg/kg y 200 mg/kg obtuvieron valores similares de la presión arterial a ese nivel. Notamos con más claridad que el efecto antihipertensivo no depende de la dosis de administración.

En la figura 7, el porcentaje de eficacia antihipertensiva sistólica, se obtiene una efectividad antihipertensiva para la dosis de 200mg/kg porcentajes de efectividad de 36,52%, 36,35%, 15,58% y 18,17% y para la dosis de 50 mg/kg se obtuvieron porcentaje de efectividad antihipertensiva de 19,15%, 22,95%, 11,63% y 20,42 como los mejores valores de eficacia.

En la tabla 8 vemos las mediciones tomadas durante las siete semanas de la presión arterial diastólica y podemos notar que la dosis de 50 mg/kg y 200 mg/kg presentan mejores resultados antihipertensivos a este nivel, el porcentaje de variación antihipertensiva, obteniéndose una efectividad antihipertensiva para la dosis de 50 mg/kg porcentajes de efectividad de 20,49%, 28,05%, 11,93% y 21,54% y para la dosis de 200 mg/kg se obtuvieron porcentaje de efectividad antihipertensiva de 36,49%, 30,6%, 16,12% y 20,99% como los mejores valores de eficacia. Con las demás dosis de 25 mg/kg y 100 mg/kg se obtuvieron porcentajes de eficacia menores a los mencionados.

Según los resultados obtenidos en la presente investigación el extracto etanólico de *Vasconcellea quercifolia* A St Hilaire "pati" que contiene principios activos elucidados como los flavonoides y alcaloides como la carpaina, que se encuentran en el extracto y a las dosis de 25, 50, 100 y 200 mg/Kg presentaron efecto hipotensor a nivel de la presión arterial sistólica, diastólica y media durante las semanas de tratamiento como se indica en las figuras 4, 5 y 6. Asimismo se observa que hay una variación el cual se representa en las figuras

La Carpaina es un alcaloide aislado de las hojas de papaya (*Carica papaya*), que se encuentra también en las *Vasconcelleas*. La cárpaina ha sido estudiada y se

demostró que al incrementar las dosis de Carpapina desde 0,5 mg/kg a 2,0 mg/kg se observó una disminución progresiva en las presiones arterial, diastólica y sistólica, de esta investigación se observó que la Carpapina actúa directamente sobre el miocardio, ya que el bloqueo selectivo de los nervios autónomos con sulfato de atropina (1 mg/kg) o con clorhidrato de propranolol (8 mg/kg) no alteró la respuesta circulatoria de la carpapina<sup>29</sup>.

El mecanismo de acción de la Carpapina es similar al de los digitálicos y por ende tienen sus mismas propiedades toxicológicas. Es un inhibidor potente y selectivo de la subunidad alfa de la ATPasa que posibilita el transporte de Sodio-Potasio (ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) a través de las membranas celulares. Esta unión es de características reversibles.<sup>30</sup>

Como sabemos el sistema cardiovascular está regulado por el sistema nervioso autónomo que este a su vez se divide en fibras simpáticas y parasimpáticas, estas fibras controlan el corazón por medio de respuesta llamadas "cronotrópicas" e "inotrópicas" estas pueden ser positivas o negativas, siendo el simpático el que da las positivas y siendo el parasimpático el que da las negativas.

Los efectos más importantes de dicha inhibición de la ATPasa Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> sobre el sistema cardiovascular son: **Efecto inotrópico positivo:** la inhibición de la ATPasa Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> a nivel de la célula cardíaca provoca un aumento del sodio intracelular, que a su vez se intercambia por calcio extracelular con un efecto global de aumento de la presencia de calcio intracelular. Este aumento del calcio disponible intracelular provoca un aumento de la velocidad y grado de acortamiento de los sarcómeros a nivel cardíaco con el consiguiente aumento de la contractilidad global del músculo cardíaco. Hay que tener en cuenta que este aumento de la contractilidad, y por lo tanto del gasto cardíaco, no se produce a expensas de un aumento importante del consumo de oxígeno por parte del músculo cardíaco. Esto quiere decir que cuando se tiene una insuficiencia cardíaca (falla cardíaca), los digitálicos pueden mejorar la capacidad del corazón para bombear sangre y esto con frecuencia mejorará los síntomas tales como la dificultad respiratoria<sup>30</sup>. **Efecto cronotrópico negativo:** Los digitálicos actúan también sobre el sistema nervioso autónomo aumentando la estimulación parasimpática e inhibiendo la simpática a nivel del corazón. Además, sobre el propio sistema de conducción disminuye el automatismo y aumenta los periodos

refractarios, disminuyendo por lo tanto la frecuencia sinusal y retrasando la conducción a través del nodo AV.<sup>30</sup>

Las concentraciones plasmáticas necesarias para uno y otro efecto, se encuentran muy cercanas entre sí, por lo que el margen de seguridad de los digitálicos es muy estrecho, apenas del orden de 3-4. Por lo tanto, el uso de estos compuestos se considera como de elevado riesgo toxicológico. Esta circunstancia configura un obstáculo para su indicación en pacientes de alto riesgo, en quienes según se ha mencionado antes, la farmacocinética se puede encontrar muy alterada.<sup>31</sup>

Esto quiere decir que los digitálicos también pueden ser útiles cuando se presenta una frecuencia cardíaca (pulso) acelerada o irregular. Esto puede ser por causa de un problema cardíaco que se conoce como fibrilación auricular. Los digitálicos ayudan desacelerando y controlando la frecuencia cardíaca.

El extracto etanólico presentó lecturas de presión arterial irregular durante las semanas, en algunas presentado una efectiva acción antihipertensiva y otras semanas no presenta lecturas que favorezcan la acción antihipertensiva, y como se explicó anteriormente, esto se debe a que la carpaína tiene acción a nivel del sistema nervioso autónomo y más exactamente a nivel simpático y parasimpático simultáneamente, el extracto etanólico actuó efectivamente las primeras semanas ya que la presión arterial de los grupos de animales era alta, la Carpaína que se encuentra en el extracto etanólico actuó inicialmente sobre el sistema nervioso parasimpático, disminuyendo la presión arterial de los grupos de experimentación, en las semana posteriores se vio una elevación de la presión arterial en diferentes grupos de experimentación, esto quiere decir que el extracto etanólico está actuando sobre el sistema nervioso simpático, causando un efecto inotrópico positivo, en los grupos de experimentación en las que se observaron elevación de la presión, el corazón empezó a bombear más sangre, aumentando el volumen sanguíneo y por ende la presión arterial.

Si bien estudios anteriores demostraron que la carpaína, tiene efecto dosis dependiente y de muy estrecho rango terapéutico, en el extracto sería difícil cuantificar al principio activo que hay en las distintas concentraciones, por ello el efecto irregular durante las semanas de tratamiento. Esto se podría mejorar si se realiza una extracción de metabolitos secundarios más específicos para alcaloides y seguir realizando más pruebas experimentales, para hallar dosis definidas del extracto.

En la segunda mitad del siglo XX fue pródiga en evidencias acerca de la génesis de la HTA esencial. Se ha considerado como un síndrome de anomalías metabólicas y estructurales (genéticas y adquiridas). Dentro de las metabólicas han surgido evidencias de la participación del estrés oxidativo en la génesis de la enfermedad.<sup>32</sup>

Se ha reconocido al estrés oxidativo como un estado en el cual existe un desequilibrio entre las especies de alto poder oxidante y los sistemas de defensa antioxidante, a favor de las primeras, con alteraciones transitorias o definitivas de la relación estructura-función de todos los niveles de organización biológica. Esto se debe al exceso de oxígeno y a la disminución de la liberación de óxido nítrico (ON) en la remodelación cardiovascular y en la vascular del riñón. Investigaciones recientes en pacientes con hipertensión esencial evidencian una situación de estrés oxidativo, con incremento de la concentración sanguínea de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), como indicador de peroxidación lipídica<sup>33</sup>.

Estudios clínicos han mostrado que en humanos con hipertensión arterial (HTA) esencial ocurre un incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno. El óxido nítrico (NO) además de un mediador de la función vascular, es un mediador de la respuesta inflamatoria, ejerce función antitrombótica y antiproliferativa e inhibe la adhesión de los leucocitos a la pared arterial. A pesar de su condición de radical libre débil posee acción antioxidante por su capacidad de bloquear la peroxidación lipídica<sup>34</sup>.

La producción reducida de óxido nítrico (NO) o su baja biodisponibilidad deben conducir a una vasoconstricción y por consiguiente al incremento de la resistencia vascular periférica. Es un hecho, que en la actualidad el estrés oxidativo aparece como una de las varias alteraciones metabólicas descritas en la HTA esencial. Todavía es incierto si esta alteración es primaria o secundaria. En las investigaciones realizadas por Condorhuaman y Arroyo se observó que se presentó el aumento de los niveles séricos de óxido nítrico y la disminución de los niveles séricos de malondialdehído que va a favorecer el efecto antihipertensivo, que podría deberse a los constituyentes químicos presentes, principalmente a los compuestos fenólicos como los flavonoides<sup>35</sup>.

En la tabla 10 y figura 10 se pueden apreciar las concentraciones de Óxido nítrico, encontrando significancia ( $p < 0.05$ ) entre el grupo de L-NAME y enalapril, encontrando que los niveles de óxido nítrico se elevaron al administrarse el

enalapril, de igual manera, se observó diferencia significativa entre el grupo de L-NAME y el grupo al que se administró la dosis de 200 mg/kg. Podemos decir que la dosis de 200 mg/kg ejerce una elevación de en los niveles de óxido nítrico que podrían contribuir en el efecto antihipertensivo del extracto etanólico.

En la tabla 10 y figura 11, se observa las concentraciones de malondialdehído calculados en el suero, y se encontró que la dosis de 25 mg/kg, tuvo diferencia significativa en comparación significativa ( $p < 0,05$ ); con las demás concentraciones no se encontraron diferencia significativa, incluido el grupo al que se administró el Enalapril. Se requiere más investigaciones a este nivel del extracto etanólico, para poder hallar la relación que guarda con el efecto antihipertensivo.

Los flavonoides retiran oxígeno reactivo, especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, hidroperóxidos y peróxidos lipídicos. Los criterios químicos para establecer la capacidad antioxidante de los flavonoides, son: presencia de estructura O-dihidroxi en el anillo B; que confiere una mayor estabilidad a la forma radical y participa en la deslocalización de los electrones; Doble ligadura, en conjunción con la función 4-oxo del anillo C41-42; Grupos 3- y 5-OH con función 4-oxo en los anillos A y C necesarios para ejercer el máximo potencial antioxidante. Siguiendo estos criterios, el flavonoide quercitina es el que mejor reúne los requisitos para ejercer una efectiva función antioxidante <sup>36</sup>.

## VI. CONCLUSIONES

1. El extracto de "pati" presentó efecto antihipertensivo sobre la presión arterial sistólica, diastólica y media en ratas hipertensas inducidos por L-NAME.
2. El extracto etanólico contiene alcaloides, compuestos fenólicos y en regular cantidad flavonoides, a las cuales se puede atribuir el efecto antihipertensivo.
3. Se determinó que la dosis de 50 mg/kg y 200 mg/kg del extracto etanólico de las hojas de *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire presentaron mejores efectos antihipertensivos a nivel del presión sistólica, diastólica y media. Se concluye que el extracto etanólico no responde a una dosis dependencia.
4. El extracto etanólico incrementó los niveles séricos de óxido nítrico notando que la dosis de 200 mg/Kg elevo las concentraciones a 0.18nmol/mL igual al grupo del enalapril que obtuvo 0,18 nmol/mL, el grupo que no recibió tratamiento obtuvo una concentración de 0,10 nmol/mL. En las mediciones de malondialdehído, se obtuvo diferencia significativa entre el grupo del L-NAME y el grupo que recibió 25 mg/Kg del extracto.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Identificar y purificar el o los componentes responsables del efecto antihipertensivo, mejorar las dosis de administración.
2. Continuar los estudios para determinar el mecanismo de acción de los principios activos responsables del efecto antihipertensivo.
3. Realizar más estudios sobre los efectos antioxidantes del extracto etanólico de "pati".
4. Realizar estudios sobre los efectos del extracto en órganos blandos. (Corazón, Hígado, Riñón y cerebro).
5. Realizar estudios de genotoxicidad y mutagenicidad del extracto etanólico.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Información General sobre la Hipertensión en el mundo: Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. Suiza: OMS; 2013.
2. Sánchez R, Ayala M, Baglivo H, Velázquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al. Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial (Santiago de Chile-Chile). Revista Chilena de Cardiología - Vol. 29 N°1, 2010.
3. Arroyo J, Raez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J, De la Cruz W, Valencia J. Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de Maíz morado (*Zea mays L*) en ratas (Lima-Perú). Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, vol. 25. 2008.
4. Yarlequé J. Estudio Fitoquímico y Farmacológico del extracto de hojas de *Carica augusti harms* "Pati" sobre el sistema nervioso [tesis doctoral]. Lima: Universidad Nacional de Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica Lima .2007.
5. Caetano C, Lagos C, Sandoval C, Posada C, Caetano D. Citogenética de especies de *Vasconcellea* (*Caricaceae*) [tesis doctoral]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias Agropecuarias. 2008.
6. Vidal L, Finot V, Mora k, Venegas F. Características Físico-Químicas del Látex de Papayuelo (*Vasconcellea cundinamarcensis* Badillo, *Caricaceae*). Información Tecnológica Vol. 20(6), 93-103. Chile. 2009.
7. Miranda T, Yarlequé A, Valer G. Caracterización Molecular y Fitoquímica de *Carica Spp.* "pati" [Tesis doctoral]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Facultad de Ciencias Biológicas. 2010
8. Abasolo R, Ramón J, Armendariz, Balague L, et al. Guía de práctica Clínica sobre la Hipertensión Arterial. Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza- Servicio Vasco de Salud. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz, 2004.
9. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Global Health Observatory. Raised blood pressure. Situation and trends. [Actualizada el 5 de enero del 2014; Acceso el 08 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/gho/ncd/risk factors/blood pressure prevalence text/en/index.html>
10. seh-lilha.org//. Hipertensión. España: Fisterra.com;- [actualizada el 14 de abril de 2014; acceso 01 de Setiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/>
11. Márquez S, Vidonne D. Fisiopatología De La Hipertensión Arterial. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas [tesis doctoral]. Argentina: Universidad Nacional de Rosario. Facultad de Ciencias Médicas. 2012.
12. Gamboa R. Fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. En el simposio: Hipertensión Arterial. Lima. Acta Medica Peruana. 2006. p. 77-82.
13. De la Serna F, Peral de Bruno M. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca: sistema renina-angiotensina-aldosterona. Insuficiencia Cardiaca Crónica. [Tesis doctoral]. Argentina: Universidad Nacional de Tucumán. Facultad de Medicina. 2011.
14. Favela R. Evaluación de polimorfismos genéticos asociados a hipertensión arterial [Tesis doctoral]. México: Universidad Autónoma De Nuevo León. Facultad de Ciencias Químicas. 2010
15. González A. Manejo Integral del Paciente Hipertenso. Silva Smith G., Editor. México: Lancet; 2005.

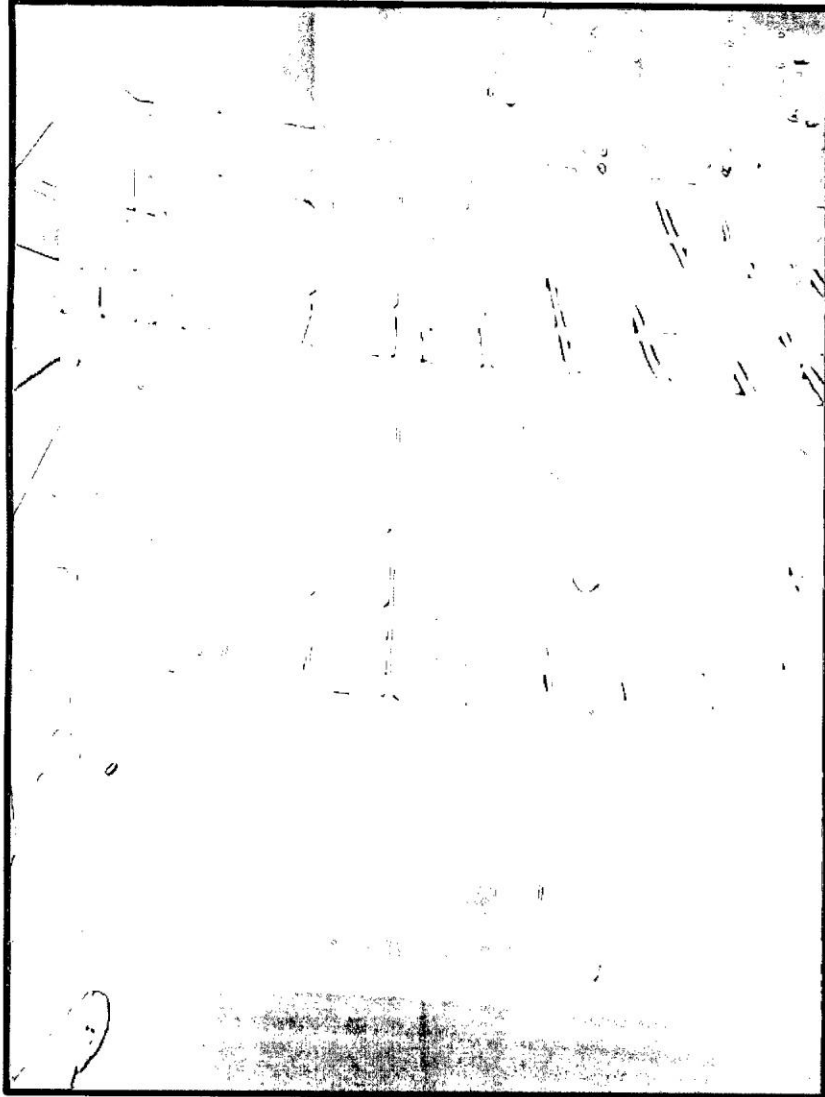


16. Cruz E, Sanfiel L y Palacio M. Estrés oxidativo e hipertensión esencial: una realidad clínica (Ciudad de la Habana-Cuba). Revista Cubana de Investigación Biomédica. Vol. 23. Sep. 2004:46-54.
17. Gutiérrez J, Cruz L. Estrés oxidativo en personas que presentan niveles séricos de IgM específica para citomegalovirus. Enfermedades Infecciosas y Microbiología, vol. 28, núm. 2, abril-junio 2008.
18. Hernández S, Gutiérrez J, García L, Mondragón P, et al. Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etano. Med Int Méx ; 30:295-308. 2004.
19. Baglivo H. Clasificación de la hipertensión arterial en base a la definición del JNC VII y las guías de las Sociedades Europeas de Hipertensión Arterial y Cardiología. Revista Argentina de Anestesiología. 61 (6): 341-45.
20. González A. Tratamiento Farmacológico Antihipertensivo. Sociedad Mexicana de la Hipertensión. México 2012.
21. Gobierno de Chile. Guía clínica. Hipertensión arterial primaria esencial en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud. Santiago.2010
22. Díaz S. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Dirección General de Instituciones Penitenciarias. Chile. 2014
23. Marín R, Armario P. De la Figueroa M. Guía Europea de Hipertensión. Sociedad Europea de la Hipertensión. 2013. Farmacología
24. Caetano C, Lagos T, Sandoval C, Posada C, Citogenética de las Especies de *Vasconcellea (Caricaceae)*. Acta Agron (Palmira). 57, p 241-245. 2008.
25. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Informe técnico N°1-Salud Familiar. Prevalencia de la hipertensión arterial en personas de 50 y más años de edad [ENDES I-Semestre]. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática. Informe técnico N°1-Salud Familiar.; 2010.
26. Ramírez J, Palacios, M, Tamayo O, Jaramillo R, Gutierrez. Acute and subacute toxicity of *Salvia scutellarioides* in mice and rats. Journal of Ethnopharmacology 109: 348–53. (2007).
27. Rojas P. Estudio preclínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis Sims* (maracuyá) [Tesis doctoral]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2009
28. Condorhuamán M, Efecto Antihipertensivo y Tóxico Del Extracto Metanólico De *Calceolaria Myriophylla Kraenz* En Ratones Hipertensos Inducidos Por L-Name. [Tesis doctoral]. Lima: Universidad Nacional Federico Villareal. Facultad de Medicina Humana. 2012.
29. López P. Plantas usadas por las comunidades indígenas Ticuna Del Pnn Amacayacu para El Control De La Hormiga Cortadora: Evaluación Biológica Y Búsqueda De Metabolitos Secundarios [Tesis doctoral]. Medellín: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. 201
30. Arroyo J. Efecto antihipertensivo del extracto de *Piper aduncum* 'matico' sobre la hipertensión inducida por L-NAME en ratones (Lima-Perú). Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Vol. 73, núm. 4, 2012. Perú. Pp275-280
31. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, Effect of carpaine, a papaya alkaloid, on the circulatory function in the rat: pubmed.com;-[actualizada el 3 de enero de 2013; acceso 12 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=carpaine>
32. Gonzalez P, Lázaro E, Boy R, Cuena R, Rodríguez L. Digitalicos-Digoxina. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2003; 27: 115-123

33. Pastelín G. Farmacología de los agentes inotrópicos. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Volumen 72. Suplemento 1. Ciudad de México, D.F., Mexico
34. Cosgrove T, Nwachukwu C, Olakanmi O. The nitric oxide inhibitor L-NAME prolongs synaptic facilitation. *Pioneering Neuroscience*. 6: 27-29. 200
35. Heredi D, Fernandez D, Alfinso J, Ballesteros M. El estrés oxidativo en la insuficiencia renal asociada con hipertensión (La Habana-Cuba). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. Vol 31, núm. 1. Cuba. 2012. Pp 16-25
36. Álvarez R. Estudios clínicos han mostrado que en humanos con HTA esencial ocurre un incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno. *Faculta de medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Abierta Interamericana*. 2012
37. Pérez G. Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes (La Habana-Cuba). *Revista Cubana de Investigación Biomédica*; 22(1).2004.
38. Russo R, Esperanza M. Los flavonoides en la terapia cardiovascular. *Revista. Cardiológica de Costa Rica*. vol.8 n.1 San José Jan. 2006

## ANEXOS

### Anexo 1: Identificación de los metabolitos secundarios







Anexo 2: *Vasconcellea quercifolia* A St. Hilaire



Anexo 3: Hojas y frutos en estado natural de la *Vasconcellea quercifolia* A St. Hilaire



Anexo 4: Constancia de la clasificación taxonómica de la *Vasconcellea quercifolia* A. St. Hilaire

	<p>UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA <b>MUSEO DE HISTORIA NATURAL</b></p>	
<p>"Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"</p>		
<p><b>CONSTANCIA N° 45 USM-2014</b></p>		
<p>LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:</p>		
<p>La muestra vegetal (hojas y fruto), recibida de <b>César Marcelino FLORES MALDONADO</b>, ha sido estudiada y clasificada como: <b><i>Vasconcellea quercifolia</i></b> A. St. Hilaire y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1981):</p>		
<p><b>DIVISION: MAGNOLIOPHYTA</b></p>		
<p><b>CLASE: MAGNOLIOPSIDA</b></p>		
<p><b>SUB CLASE: DILLENIDAE</b></p>		
<p><b>ORDEN: VIOALES</b></p>		
<p><b>FAMILIA: CARICACEAE</b></p>		
<p><b>GENERO: <i>Vasconcellea</i></b></p>		
<p><b>ESPECIE: <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St. Hilaire</b></p>		
<p>Nombre vulgar: "Pati" Determinado por: Blgo. Severo Baldeón M.</p>		
<p>Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.</p>		
<p>Lima, 20 de marzo de 2014</p>		
		<p><b>Dña. HAYDÉE MONTOYA TERREROS</b> JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)</p>
<p>Av. Arenales 1256, Jesús María Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú</p>	<p>Teléfono: (51) 471-0117, 470-4471 470-7918, 619-7000 anexo 5703</p>	<p>e-mail: <a href="mailto:museo@unamsm.edu.pe">museo@unamsm.edu.pe</a> <a href="http://museoht.unamsm.edu.pe">http://museoht.unamsm.edu.pe</a></p>

Anexo 5: Animales (Ratas Holtzman) de experimentación

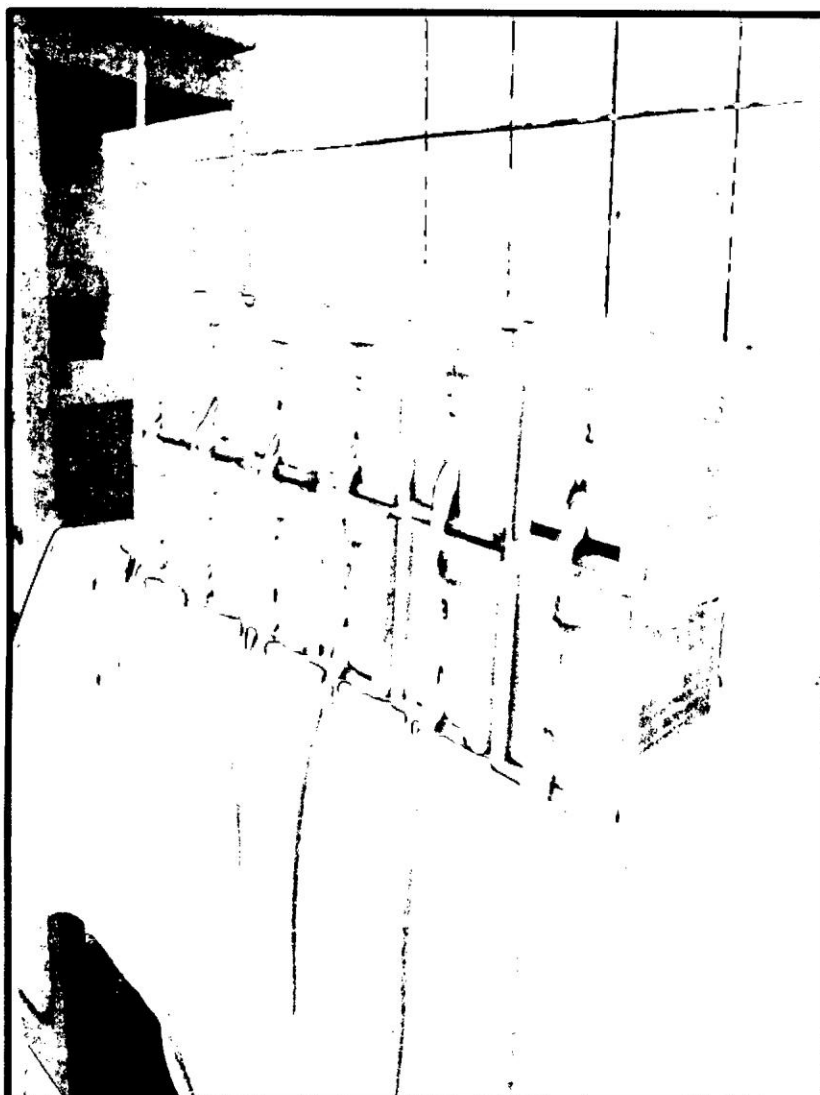


Anexo 6. Adaptación de los animales en los cepos

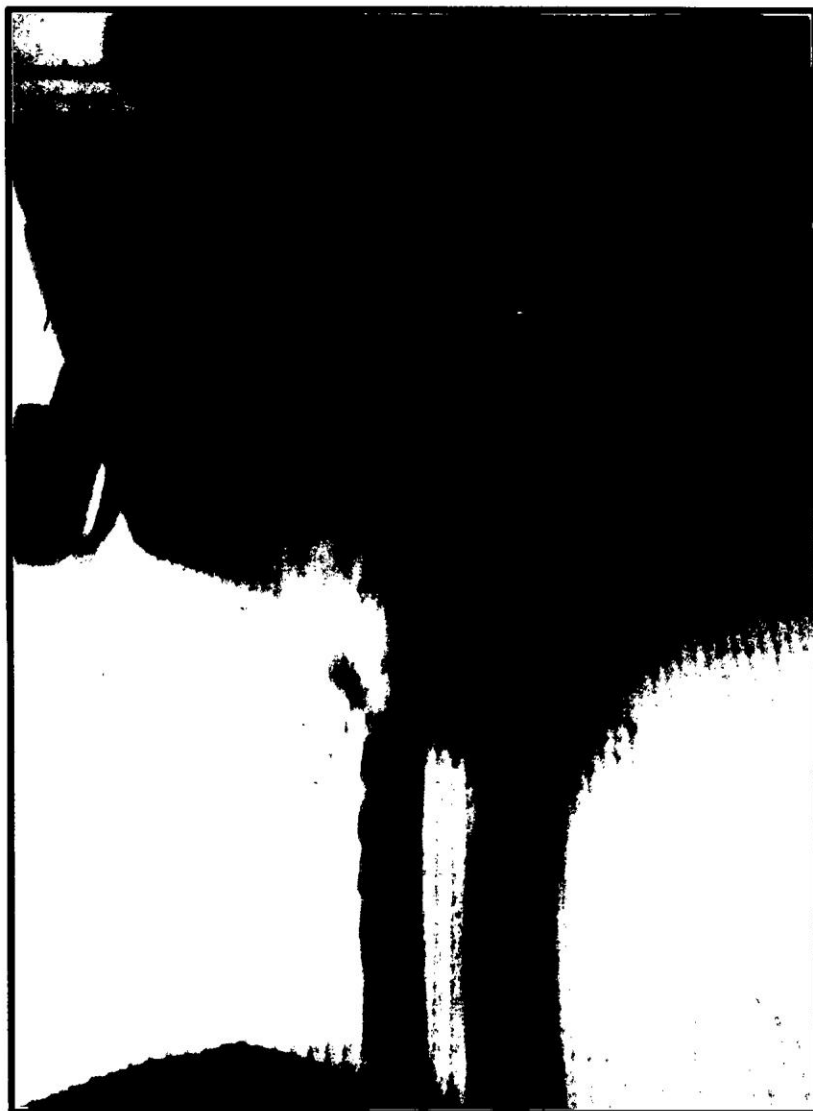




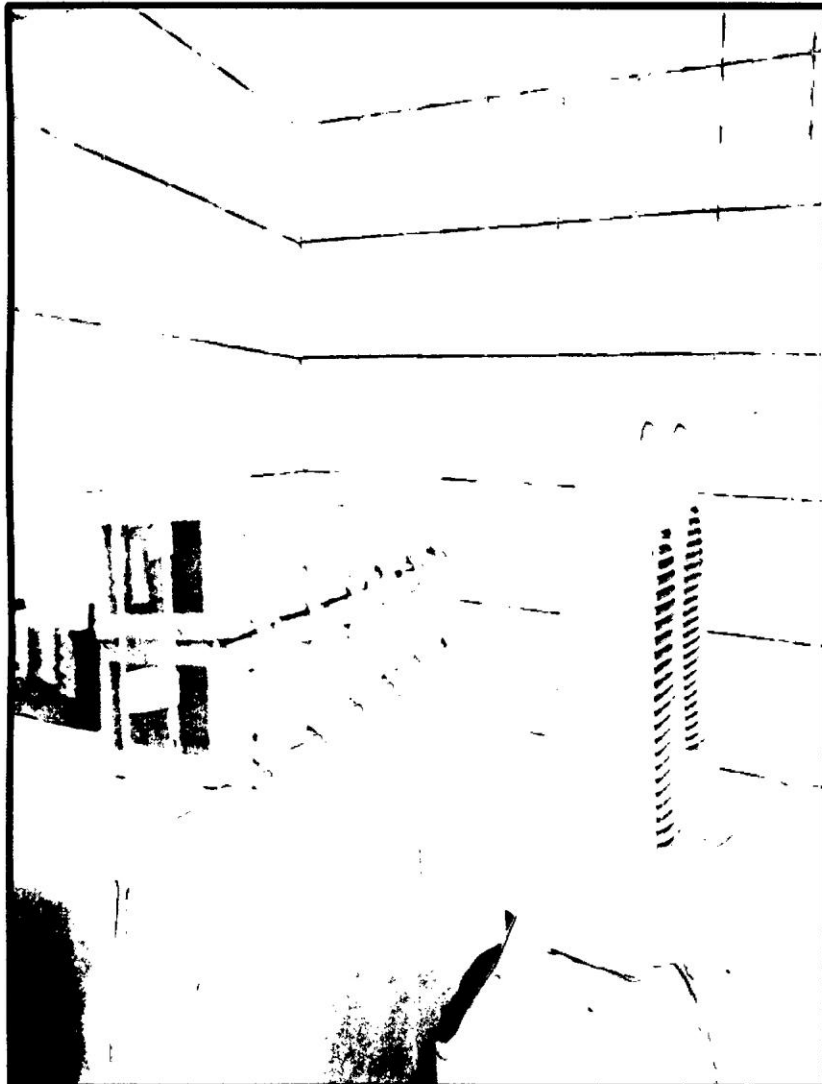
Anexo 7: Adaptación de los animales a temperatura ambiente



Anexo 8: procedimiento de marcaje y separación de animales



Anexo 9: Adaptación de los animales a 30 °C



Anexo 10: Análisis de varianza (ANOVA)

		suma de cuadrados	Df	Media cuadrada	F	Sig.
PS-7	Entre los grupos	26972.18	6	4495.36	2.735	0.028
	Dentro de los grupos	57536.01	35	1643.89		
PD-7	Entre los grupos	20011.99	6	3335.33	3.355	0.010
	Dentro de los grupos	34790.01	35	994		
PM-7	Entre los grupos	21822.19	6	3637.03	3.259	0.012
	Dentro de los grupos	39061.21	35	1116.03		
PS-14	Entre los grupos	22998.14	6	3833.02	4.873	0.001
	Dentro de los grupos	27530.76	35	786.59		
PD-14	Entre los grupos	18246.72	6	3041.12	3.846	0.005
	Dentro de los grupos	27676.21	35	790.75		
PM-14	Entre los grupos	19894.77	6	3315.8	4.542	0.002
	Dentro de los grupos	25553.83	35	730.11		
PS-21	Entre los grupos	32934.1	6	5489.02	3.367	0.010
	Dentro de los grupos	57062.4	35	1630.35		
PD-21	Entre los grupos	35621.5	6	5936.92	3.87	0.005
	Dentro de los grupos	53695.64	35	1534.16		
PM-21	Entre los grupos	35144.42	6	5857.4	3.905	0.004
	Dentro de los grupos	52494.91	35	1499.85		
	Total	87639.33	41			
PS-28	Entre los grupos	45327.87	6	7554.65	4.141	0.003
	Dentro de los grupos	63849.85	35	1824.28		
PD-28	Entre los grupos	23455.55	6	3909.26	3.284	0.011
	Dentro de los grupos	41666.96	35	1190.48		
PM-28	Entre los grupos	29651.55	6	4941.93	3.838	0.005
	Dentro de los grupos	45066.32	35	1287.61		
PS-35	Entre los grupos	45097.22	6	7516.2	5.174	0.001
	Dentro de los grupos	50844.56	35	1452.7		
PD-35	Entre los grupos	32024.11	6	5337.35	5.681	0.001
	Dentro de los grupos	32885.55	35	939.59		
FC-35	Entre los grupos	36204.31	6	6034.05	5.99	0.001
	Dentro de los grupos	35259.52	35	1007.41		
MDA	Entre los grupos	0.01	6	0	10.419	0
	Dentro de los grupos	0.01	35	0		
ON	Entre los grupos	0.04	6	0.01	2.008	0.050
	Dentro de los grupos	0.12	35	0		

Anexo 11: Porcentaje de eficacia antihipertensiva

Porcentaje de efectividad antihipertensiva			
Semana (tratamiento)	Dosis	Presión arterial	(%)
PS-7	Normal	117.53	
PS-7	L-NAME (LN)	193.23	64.41
PS-7	LN + Extracto 25 mg/kg	161.17	16.59
PS-7	LN + Extracto 50 mg/kg	156.17	19.18
PS-7	LN + Extracto 100 mg/kg	143.33	25.82
PS-7	LN + Extracto 200 mg/kg	122.67	36.52
PS-7	LN + Enalapril 25 mg/kg	176	8.92
PD-7	Normal	86.13	
PD-7	L-NAME (LN)	150.77	75.05
PD-7	LN + Extracto 25 mg/kg	113.33	24.83
PD-7	LN + Extracto 50 mg/kg	118.17	21.62
PD-7	LN + Extracto 100 mg/kg	96.83	35.77
PD-7	LN + Extracto 200 mg/kg	95.5	36.65
PD-7	LN + Enalapril 25 mg/kg	137.5	8.8
PM-7	Normal	96.43	
PM-7	L-NAME (LN)	164.54	70.63
PM-7	LN + Extracto 25 mg/kg	129.33	21.4
PM-7	LN + Extracto 50 mg/kg	130.83	20.49
PM-7	LN + Extracto 100 mg/kg	112.33	31.73
PM-7	LN + Extracto 200 mg/kg	104.5	36.49
PM-7	LN + Enalapril 25 mg/kg	150.5	8.53
PS-14	Normal	116.73	
PS-14	L-NAME (LN)	190.78	62.77
PS-14	LN + Extracto 25 mg/kg	180.17	5.56
PS-14	LN + Extracto 50 mg/kg	147	22.95
PS-14	LN + Extracto 100 mg/kg	144.17	24.43
PS-14	LN + Extracto 200 mg/kg	140.5	26.35
PS-14	LN + Enalapril 25 mg/kg	163	14.56
PD-14	Normal	85.13	
PD-14	L-NAME (LN)	149.89	
PD-14	LN + Extracto 25 mg/kg	136.67	8.82
PD-14	LN + Extracto 50 mg/kg	102.67	31.5
PD-14	LN + Extracto 100 mg/kg	112.5	24.94
PD-14	LN + Extracto 200 mg/kg	99.67	33.5
PD-14	LN + Enalapril 25 mg/kg	123.5	17.61
FC-14	Normal	94.78	
FC-14	L-NAME (LN)	163.31	72.3
FC-14	LN + Extracto 25 mg/kg	151.33	7.34
FC-14	LN + Extracto 50 mg/kg	117.5	28.05
FC-14	LN + Extracto 100 mg/kg	123.17	24.58
FC-14	LN + Extracto 200 mg/kg	113.33	30.6
FC-14	LN + Enalapril 25 mg/kg	136.67	16.31
PS-21	Normal	120.3	
PS-21	L-NAME (LN)	189.73	57.71
PS-21	LN + Extracto 25 mg/kg	209.5	-10.42
PS-21	LN + Extracto 50 mg/kg	193.33	-1.9
PS-21	LN + Extracto 100 mg/kg	163.67	13.74
PS-21	LN + Extracto 200 mg/kg	160.17	15.58
PS-21	LN + Enalapril 25 mg/kg	150.27	20.8
PD-21	Normal	85.98	
PD-21	L-NAME (LN)	146.86	70.81
PD-21	LN + Extracto 25 mg/kg	179.17	-22
PD-21	LN + Extracto 50 mg/kg	154.17	-4.98

PD-21	LN + Extracto 100 mg/kg	120.67	17.83
PD-21	LN + Extracto 200 mg/kg	124.33	15.34
PD-21	LN + Enalapril 25 mg/kg	105.5	28.16
PM-21	Normal	96.43	
PM-21	L-NAME (LN)	162.34	68.35
PM-21	LN + Extracto 25 mg/kg	189.17	-16.53
PM-21	LN + Extracto 50 mg/kg	167	-2.87
PM-21	LN + Extracto 100 mg/kg	134.83	16.95
PM-21	LN + Extracto 200 mg/kg	136.17	16.12
PM-21	LN + Enalapril 25 mg/kg	120.67	25.67
PS-27	Normal	120.62	
PS-27	L-NAME (LN)	180.11	
PS-27	LN + Extracto 25 mg/kg	170.33	5.43
PS-27	LN + Extracto 50 mg/kg	159.17	11.63
PS-27	LN + Extracto 100 mg/kg	215.67	-19.74
PS-27	LN + Extracto 200 mg/kg	210	-16.6
PS-27	LN + Enalapril 25 mg/kg	135.2	24.93
PD-27	Normal	85.91	
PD-27	L-NAME (LN)	132.48	54.21
PD-27	LN + Extracto 25 mg/kg	109	17.72
PD-27	LN + Extracto 50 mg/kg	115.17	13.07
PD-27	LN + Extracto 100 mg/kg	138.67	-4.67
PD-27	LN + Extracto 200 mg/kg	160.83	-21.4
PD-27	LN + Enalapril 25 mg/kg	99.23	25.1
PM-27	Normal	97.13	
PM-27	L-NAME (LN)	147.42	51.78
PM-27	LN + Extracto 25 mg/kg	129.5	12.16
PM-27	LN + Extracto 50 mg/kg	129.83	11.93
PM-27	LN + Extracto 100 mg/kg	164.17	-11.36
PM-27	LN + Extracto 200 mg/kg	177.17	-20.18
PM-27	LN + Enalapril 25 mg/kg	108.93	26.11
PS-35	Normal	126.53	
PS-35	L-NAME (LN)	178.02	40.69
PS-35	LN + Extracto 25 mg/kg	176.67	0.76
PS-35	LN + Extracto 50 mg/kg	141.67	20.42
PS-35	LN + Extracto 100 mg/kg	225.5	-26.67
PS-35	LN + Extracto 200 mg/kg	145.67	18.17
PS-35	LN + Enalapril 25 mg/kg	128.97	27.55
PD-35	Normal	88.67	
PD-35	L-NAME (LN)	136.23	53.64
PD-35	LN + Extracto 25 mg/kg	130.33	4.33
PD-35	LN + Extracto 50 mg/kg	105.83	22.32
PD-35	LN + Extracto 100 mg/kg	174.83	-28.33
PD-35	LN + Extracto 200 mg/kg	104.83	23.05
PD-35	LN + Enalapril 25 mg/kg	96.57	29.11
PM-35	Normal	100.87	
PM-35	L-NAME (LN)	149.98	48.69
PM-35	LN + Extracto 25 mg/kg	145.67	2.87
PM-35	LN + Extracto 50 mg/kg	117.67	21.54
PM-35	LN + Extracto 100 mg/kg	191.67	-27.8
PM-35	LN + Extracto 200 mg/kg	118.5	20.99
PM-35	LN + Enalapril 25 mg/kg	107.2	28.52

## Anexo 12: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título: Efecto antihipertensivo del extracto etanólico de las hojas de *Vasconcellea quercifolia* A. St-Hilaire "pati"

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVO	MARCO TEORICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
"Efecto antihipertensivo del extracto etanólico de las hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil "pati"	¿Tendrá efecto antihipertensivo el extracto etanólico de las hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil "pati".	<p><b>Generales:</b> Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto etanólico de las hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil "pati"</p> <p><b>Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil. "pati." a través del tamizaje fitoquímico.</li> <li>- Determinar la dosis con mejor efecto antihipertensivo del extracto etanólico de las hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil. "pati". de las dosis evaluadas.</li> <li>- Comparar el efecto antihipertensivo del extracto etanólico de hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil. "pati". en relación al enalapril.</li> <li>- Realizar el dosaje en el suero de Oxido Nítrico (ON) y Malondialdehído (MDA)</li> </ul>	<p>Estudio de la Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de Maiz morado, (<i>Zea mays</i> L) en ratas con hipertensión arterial inducida por L-NAME: control positivo y tres grupos para las dosis de 250, 500 y 1000 mg/kg, respectivamente. El tratamiento se realizó por vía oral una vez por día durante 25 días. Las mediciones de la presión arterial media (PAM), presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) se realizaron en forma interdiaria.</p> <p>Estudio del efecto antihipertensivo del extracto de <i>Piper aduncum</i> 'matico' sobre la hipertensión inducida por L-NAME en ratones. Se usó el extracto etanólico de las hojas de <i>Piper Aduncum</i>. La eficacia antihipertensiva para enalapril fue 24,1% a 20,6%, respectivamente, seguida por matico, entre 24,9% y 13,7% (p&lt;0.05).</p> <p>Estudio del efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanólico de las hojas de <i>Passiflora edulis</i> (maracuyá), en ratas. El extracto etanólico y el jugo del fruto disminuyeron la presión arterial sistólica (PAS) desde el primer día de tratamiento: 157,2 ± 2,3 y 156,2 ± 2,1 mmHg comparado con 167,7 ± 1,7 mmHg del grupo L-NAME (p &lt; 0,005 y p &lt; 0,001), respectivamente.</p> <p>Estudio del efecto antihipertensivo de la <i>Salvia scutellarioides</i> en un modelo de ratas hipertensas. La administración de <i>S. scutellarioides</i> 2 g/kg produjo una reducción estadísticamente significativa en la tensión arterial media (TAM) y tensión arterial diastólica (TAD) en comparación con el grupo que recibió L-NAME y solución salina</p>	El extracto etanólico de las hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil "pati". posee efecto antihipertensivo en un modelo experimental en ratas hipertensas inducidas por L-NAME	<p><b>V. independiente:</b> Extracto etanólico de las hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil "pati"</p> <p><b>V. dependientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Porcentaje de eficacia antihipertensiva (%EA)</li> <li>•Presión arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Presión Arterial Media.</li> <li>•Concentraciones séricas de Oxido Nítrico (NO).</li> <li>•Concentraciones séricas de Malondialdehído (MDA)</li> </ul>	<p><b>Tipo de investigación</b> Tipo: básico - experimental.</p> <p><b>Población:</b> Extracto etanólico de las hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil "pati"</p> <p><b>Muestra:</b> 300 g de hojas de <i>Vasconcellea quercifolia</i> A. St-Hil "pati".</p> <p><b>Unidad experimental:</b> Ratas albinas, machos, adultos entre 200g-250g de peso</p> <p><b>Análisis de datos:</b> Análisis de varianza</p> <p><b>Método:</b> Los animales serán sometidos dos semanas de adaptación al medio ambiente de trabajo, con ciclo de luz-oscuridad de 12 a 12 a una temperatura ambiental de 23 C°, de igual manera recibirán una dieta balanceada y agua. Pasada las dos semanas los animales serán sometidos a una temperatura de 30 a 35 C° porque el calor induce la vasodilatación de las venas de la cola del animal, permitiendo un mejor registro de presión arterial. Los animales previamente fueron adaptados a pernoctar en el cepo por lo menos 15 minutos dos veces al día. Después del mes de aclimatación, se procederá a medir la presión arterial (basal, D0) en la cola de las ratas, con el medidor de presión arterial LE 5002 Panlab. Enseguida se inducirá hipertensión arterial en 6 grupos (n=6) mediante la administración de L-NAME. El tratamiento con las sustancias de prueba (a dosis de 25, 50, 100, 200 mg/Kg/día) y enalapril 25mg/Kg/día comenzarán 5 días después de haber iniciado la administración de L-NAME (D5) y se continuará hasta el final del experimento. La presión arterial se seguirá midiendo cada 5 días, respectivamente). Se registrarán datos de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM) y frecuencia cardíaca (FC). La presión arterial media PAM (presión de perfusión de los tejidos) se calculará mediante la siguiente fórmula. PAM= PAD +1/3 (PAS-PAD).</p>