

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**



Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de
las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth
"rosa verde" Ayacucho-2015

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

PRESENTADO POR EL:

Bach. Mendoza Soto, Ronal

AYACUCHO -PERÚ

2015

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
R.D.N° 096-FC de la S-UNSCH-2015
Bach. Ronal Mendoza Soto

En la ciudad de Ayacucho siendo las 4:10 pm del día jueves 17 de setiembre del año 2015, en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas, se reunieron los jurados designados por R.D.N° 096-FC de la S-UNSCH-2015, para recepcionar la tesis del Bach. Ronal Mendoza Soto, el jurado calificador está integrado por: Mg. José Manuel Diez Macavilca (presidente), Mg. Enrique Aguilar Felices (Miembro), Blgo. Elbert Hermoza Valdivia (Miembro) y Dr. Edwin Carlos Enciso Roca (Miembro), quien además actúa como secretario docente encargado, para evaluar la sustentación de tesis: Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.

El presidente del jurado dio inicio al acto de sustentación de la tesis haciendo lectura de los documentos correspondientes e indicando al sustentante a que haga uso del tiempo necesario para sustentar su trabajo de tesis.

Terminado el proceso de la exposición del trabajo de tesis, el presidente inlta a los miembros del jurado a fin de que puedan realizar sus observaciones al trabajo presentado así como formular las interrogantes respectivas para que puedan ser absueltas por el sustentante.

Concluida la participación de los miembros del jurado calificador, el presidente inlta al sustentante y al público asistente a abandonar momentáneamente el auditorio a fin de que los miembros del jurado puedan deliberar y realizar la evaluación correspondiente lo que se detalla a continuación:

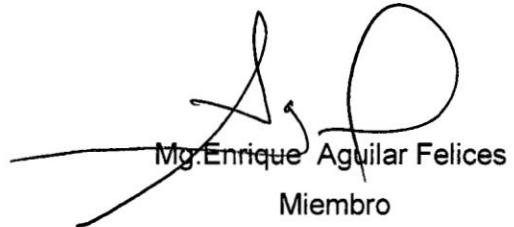
Jurado	Exposición	Rpta a preguntas	Promedio
Mg. José Diez Macavilca	16	16	16
Mg. Enrique Aguilar Felices	16	16	16
Blgo. Elbert Hermoza Valdivia	17	17	17
Dr. Edwin Enciso Roca	16	16	16
Promedio			16

De la evaluación realizada se obtuvo la nota promedio de dieciséis (16), de lo cual dan fe los miembros del jurado estampando su firma al pie de la presente acta.


Siendo las 6: pm se da por culminado el acto de sustentación.



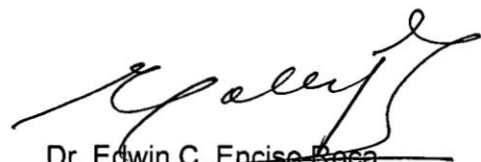
Mg. José Díez Macavilca
Presidente



Mg. Enrique Aguilar Felices
Miembro



Blgo. Elbert Hermoza Valdivia
Miembro



Dr. Edwin C. Enciso Roca
Miembro secretario

Para Julia Soto López y Sixto Mendoza Araujo, seres humanos dignos de ser padres, a Rolando y Yaneth mis hermanos.

AGRADECIMIENTOS

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

Mi sincero gratitud al asesor del presente trabajo de investigación Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo, por su apoyo constante, pese a las dificultades, durante la ejecución de la presente tesis, sin cuyo aliento no hubiese aprendido a superar dificultades.

Al Mg. Q.F Enrique Javier Aguilar Felices, docente de la Escuela de Farmacia y Bioquímica por su valiosa orientación y permanente colaboración.

A docentes y estudiantes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica UNSCH que me brindaron su apoyo y participación en la parte experimental.

Quiero agradecer a mi Madre por toda la fuerza que me ha transmitido y el haber sabido perdonar el poco tiempo que le he podido dedicar en estos meses. Sin ella, sin su comprensión y todo el amor que me han dado, esto no habría sido posible.

Por último y para que nadie se quede fuera de mis reconocimientos, agradecer a todas las personas que, desde el anonimato y también de forma desinteresada, también me han ayudado en la realización de esta tesis.

ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	v
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes del estudio	3
2.2. <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde".	6
2.3. Hipertensión arterial	7
2.4. Óxido nítrico y su papel en la hipertensión arterial	10
2.5. captopril	14
2.6. L-NAME	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Ubicación	17
3.2. Población	17
3.3. Muestra	17
3.4. Animales de experimentación	18
3.5. Diseño metodológico	19
3.6. Diseño experimental	19
3.7. Análisis de datos	20
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	47

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Metabólitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb.& Berth "rosa verde" Ayacucho-2015	22

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Principales puntos de actuación de los medicamentos antihipertensivos. Línea continua: acción facilitadora; línea discontinua: acción inhibidora	13
Figura 2.	Estructura química del captopril.	14
Figura 3.	Estructura química del N ω -nitro-L-arginina metil éster.	15
Figura 4.	Variación de la presión arterial sistólica (mm Hg) en función del tiempo (días) por efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde". Ayacucho-2015.	23
Figura 5.	Variación de la presión arterial sistólica (mm Hg) en función de los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L.) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.	24
Figura 6.	Variación de la presión arterial diastólica (mm Hg) en función del tiempo (días) por efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L.) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.	25
Figura 7.	Variación de la presión arterial diastólica (mm Hg) en función a los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.	26
Figura 8.	Variación de la presión arterial media (mm Hg) en función del tiempo (días), por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.	27
Figura 9.	Área bajo la curva entre los grupos de tratamiento a diferentes dosis del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.	28
Figura 10	Porcentaje de eficacia antihipertensiva a diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de las	

hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb.& Berth "rosa
verde" Ayacucho-2015

29

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Variable dependiente del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.	48
Anexo 2. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.	49
Anexo 3. Análisis de VARIANZA (ANVA) del porcentaje antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde". Ayacucho 2015.	50
Anexo 4. Prueba de Dunnet para comparar el porcentaje de presión arterial del extracto hidroalcohólico de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde" a diferentes concentraciones en comparación al captopril. Ayacucho 2015.	51
Anexo 5. Prueba de Duncan para comparar la concentración más efectiva del extracto hidroalcohólico de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho 2015.	52
Anexo 6. Certificado de identificación taxonómica <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb & Berth "rosa verde".	53
Anexo 7. Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb & Berth "rosa verde". Ayacucho-2015.	54
Anexo 8. <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde".	55
Anexo 9. Rata macho raza holtzman.	56
Anexo 10. Concentración del extracto en el rotavapor de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde"	57
Anexo 11. Escreenig Fitoquímico: Tubos de ensayo con el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde" más reactivos de	

	identificación.	58
Anexo 12.	Frasco de N ω -nitro-L-arginina metil éster.	59
Anexo 13.	Administración oral de la solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth "rosa verde"	60
Anexo 14.	Rata en el cepo con el transductor y el cuuf en la cola de la rata para medir la presión arterial con el Software NIBP Panlab.	61
Anexo 15.	Termo ventilador	62
Anexo 16	Software NIBP Panlab del equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas.	63
Anexo 17.	Matriz de consistencia.	64

RESUMEN

La hipertensión es un trastorno relativamente común que es, probablemente, el problema de salud pública más importante en los países desarrollados. Es común, asintomática, fácilmente detectable, generalmente de fácil manejo y por lo general conduce a complicaciones letales si se deja sin gestionar. Este estudio evalúa las propiedades antihipertensivas de *Aeonium arboreum* (L) Webb.& Berth "rosa verde" mediante la evaluación de los niveles de presión arterial en animales hipertensos tratados con los extractos. El objetivo de este estudio experimental ha sido comprobar el posible efecto antihipertensivo, del extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb.& Berth "rosa verde" Se utilizó ratas machos raza Holtzman de 3 meses de edad con peso entre 200 - 300 g. que se adquirió del bioterio de la Universidad Nacional Agraria la Molina, para la determinación de los efectos, a quienes después de dos meses de adaptación al medio ambiente de trabajo, con ciclo de luz-oscuridad de 12 a 12 a una temperatura ambiental de 38 cº, y con una dieta balanceada, se les midió la presión arterial basal sistólica, diastólica y media. Para la determinación del efecto hipotensor se realizó la inducción con la administración de N-Nitro-L-Arginina Metil Ester (L-NAME) en dosis de 40 mg/kg/día vía oral, durante 10 días. Luego se les midió la presión arterial pos inducción. Se dividió en 06 grupos de 06 animales; grupo control positivo (L-NAME) y control negativo (agua destilada), grupos experimentales a dosis de 100, 200, 400 mg/kg y captopril a dosis de 100 mg/kg. El tratamiento fue durante 10 días midiéndose la presión arterial a partir del tercer día. Los datos obtenidos fueron sometidos al análisis de varianza, con un 95% de confianza. Los resultados del tamizaje fitoquímico indican la presencia de fenoles, taninos, saponinas, glicósidos cardiotónicos, aminoácidos libres, azúcares reductores, flavonoides y catequinas. La dosis con mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva fue de 400 mg/kg con 58.41%, mientras que el grupo de 200 mg/kg con 52.17% y 100 mg/kg con 33.73% respectivamente, con un comportamiento moderadamente antihipertensivo ($p < 0,05$) con respecto al grupo control que recibió captopril 100 mg/kg.

El extracto acuoso de *Aeonium arboreum*. (L) Webb & Berth "rosa verde" presenta efecto antihipertensivo.

Palabras clave: *Aeonium arboreum*. (L) Webb. & Berth "rosa verde", antihipertensivo.

I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es uno de los principales problemas de salud pública debido a su alta prevalencia y asociación con un incrementado riesgo de morbimortalidad por causas cardiovasculares, se estima que en los últimos años había 972 millones de hipertensos en el mundo.¹ Para un tratamiento adecuado, es necesario determinar la causa y el control de la hipertensión arterial el cual conlleva al uso prolongado de fármacos ocasionando diversas reacciones adversas que incluyen sedación, trastornos de la concentración mental, hipotensión, insuficiencia renal aguda, hipercalcemia, tos seca acompañada algunas veces de sibilancia, angioedema.¹

La hipertensión arterial es una enfermedad que afecta la salud de las personas en todas partes del mundo y, por lo tanto, quizás una de las más costosas para el individuo, la familia y el país.¹ Por lo tanto el tratamiento hipotensor constituye la prevención de complicaciones cardiovasculares, cerebro vascular y daño renal. El tratamiento debe incluir el control de los factores de riesgo y de enfermedades asociadas que generen mayor riesgo. En la actualidad existe una diversidad de esquemas de tratamiento pero la mayor parte presentan efectos(s) secundario(s) y los costes del tratamiento determinan que el paciente generalmente no continúe con su terapia.²

Para el tratamiento farmacológico existe una gran variedad de fármacos, con diferentes mecanismos de acción que se han elaborado con el objeto de contrarrestar esta afección. Dentro de los cuales se mencionan a los bloqueadores adrenérgicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, vasodilatadores y diuréticos, los cuales reducen la presión a valores normales. Pero todos estos fármacos tienen efectos colaterales, dependiendo del daño orgánico que presente el paciente, debido a la falta de nuevos descubrimientos

de síntesis química, de moléculas farmacológicamente activas y el cambio de perfil del consumidor, han llevado de nuevo a la humanidad a la búsqueda de la medicina tradicional; es así, que el conocimiento de las plantas medicinales ha vuelto a tener un auge acelerado y cada día se ubica en un destacado lugar como una de las medicinas alternativas del futuro que garantice la eficacia, seguridad y de bajo costo, siempre y cuando sean usados en forma adecuada y asesorado por un personal especializado.³

El Perú, es un país privilegiado al poseer una gran diversidad de flora, por el legado cultural de nuestros pueblos, muchas de las plantas pertenecientes a esta diversidad son utilizadas como un recurso medicinal natural para el tratamiento de las afecciones.³ Muchas de estas plantas utilizadas popularmente con fines medicinales, no cuentan con estudios farmacológicos que validen las actividades terapéuticas atribuidas a las mismas, por lo que es importante realizar dichos estudios para poder contribuir con la población que las utiliza, dando a conocer su potencial terapéutico para que puedan ser utilizadas de forma adecuada y segura. Es así como se ha encontrado la existencia de plantas con efecto antihipertensivo, actividad atribuida también a *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" planta ornamental introducida a Sudamérica. Sin embargo, no existe al presente ningún estudio de *Aeonium arboreum* (L) Webb & Berth "rosa verde" en relación al efecto antihipertensivo.

Por lo expuesto, para la presente investigación farmacológica, se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo General:

Determinar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde"

Objetivos Específicos:

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" a través del tamizaje fitoquímico.
- Determinar la dosis con mejor efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum*.(L) Webb.& Berth "rosa verde"
- Determinar el porcentaje de eficacia Antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum*. (L) Webb. & Berth "rosa verde" en comparación al captopril.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes del estudio

Rojas y cols, (2005), determinaron el efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanolico de las hojas de *Passiflora edulis* (maracuyá) en ratas, en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. El extracto etanolico y el jugo del fruto disminuyeron la presión arterial sistólica (PAS) desde el primer día de tratamiento: $157,2 \pm 2,3$ y $156,2 \pm 2,1$ mm Hg comparado con $167,7 \pm 1,7$ arterial mm Hg del grupo N-nitro-L- Arginina Metil Ester (L-NAME) ($p < 0,005$ y $p < 0,001$), respectivamente; la presión arterial diastólica (PAD) también disminuyo significativamente a partir del primer día.

Ramírez y cols., (2006), estudiaron el efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en modelo de ratas hipertensas, en el departamento de Ciencias Fisiológicas de la Universidad del Valle de Colombia, en el cual la administración de *S. scutellarioides* 2 g/kg produjo una reducción estadísticamente significativa en la presión arterial media (PAM) y presión arterial diastólica (PAD) en comparación con el grupo que recibía L-NAME y solución salina. La reducción producida por *S. scutellarioides* en la PAM y PAD es comparable con el grupo que recibió enalapril 25 mg/kg. La administración de *S. s cutellarioides* 1 g/kg no tuvo efecto en la tensión arterial.

Arroyo y cols., (2005), determinaron la actividad antihipertensiva del extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays*. L “maíz morado” en ratas hipertensas inducidas por L-NAME, en el área de farmacia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos observándose un mayor efecto con 1000 mg/kg, obteniéndose una disminución del 20.1% de la PAM, 20,7% de la PAS y 15,7% de la PAD respectivamente.

Rojas J, (2009) realizó un estudio preclínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis Sims* (maracuyá) en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Los productos de la planta analizados disminuyeron hasta en un 17% la presión arterial sistólica en ratas hipertensas siendo el jugo del de *Passiflora edulis* disminuyo en 6.73 mm Hg y 5.33 mm Hg la presión sistólica y la presión diastólica respectivamente en comparación al grupo placebo.

Arroyo y cols (2012) determinaron la actividad antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de *Piper aduncum* 'matico' sobre la hipertensión inducida por L-NAME en ratones en el área de farmacia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos el efecto reductor de los niveles elevados de la presión arterial posiblemente se explicaría por el alto contenido de flavonoides, estos compuestos inducen relajación de los vasos sanguíneos al favorecer la presencia de algunas moléculas vasodilatadoras, como la acetilcolina, adenosin trifosfato (ATP) y adenosin difosfato (ADP), la sustancia P, bradiquinina, histamina, trombina, serotonina y otras Asimismo, por que los flavonoides han demostrado inhibición de la proteína quinasa C (PKC), inhibición de otras quinasas -como la fosfodiesterasa (PDE), y el bloqueo de la entrada de calcio también, por la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibición de la síntesis de prostanoïdes e inducción de la relajación mediada por bradiquininas, inhibición de la secreción de endotelina 1 (ET-1), potentes vasoconstrictores mucho más que la angiotensina II. Además, siendo el óxido nítrico el mediador de la relajación dependiente del endotelio.

Hisbiscus sabdarifa (HS): esto pasa a ser una de las plantas más ampliamente estudiadas por sus propiedades antihipertensivas. La planta pertenece a la familia botánica Malvaceae. Las hojas; cáliz y corola de esta planta son utilizar tradicionalmente en muchos países de África Occidental para diversos fines medicinales y comestibles. El cáliz se utiliza para hacer sopa de bebida (sobo) y salsas. El efecto antihipertensivo de este extracto de la planta se ha estudiado de diversas maneras, el extracto de HS a dosis de 500 y 1.000 mg/kg por vía oral produjo una reducción dependiente de la dosis de la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas. Una administración intravenosa de 20 mg/kg de un extracto de agua de cáliz HS seco produjo una caída en la presión arterial de ratas hipertensas inducidas experimentalmente. Los efectos antihipertensivos del extracto crudo de HS se ha atribuido a la mediación a través de la acetilcolina y

la histamina como mecanismos dependientes a través de efectos vasodilatadores directos (Obie funa *et al.*). A principios del informe mostró que, el extracto crudo de pétalo misma planta tuvo un efecto relajante directo sobre el músculo liso de aorta de ratas (Obie funa *et al.*). El efecto relajante de la aorta de la planta se ha descubierto recientemente que es mediado a través de la inhibición del óxido nítrico sintetasa.⁴

Dodiana Vitex: se utiliza en la medicina herbaria nigeriana para tratar la disentería, la diarrea y, a veces mezclado con especies para inducir el parto, y la administración oral de este extracto sobre la presión arterial de las ratas. El extracto ejerce efecto hipotensor. Tanto de la presión arterial sistólica y diastólica se redujo significativamente 45 min después de la administración oral del extracto y permanecer así durante los próximos 75 min. La presión arterial comenzó a volver a la normalidad de aproximadamente 2 horas más tarde.⁴

La raíz seca de *Puerarialobata* es utilizado en China como un relajante muscular, antipirético y para el tratamiento de la disentería y la hipertensión. La isoflavona, peurarine en ensayos clínicos con pacientes que sufren de hipertensión o angina de pecho, mostró que cuando se administra por vía intravenosa a un rango de dosis de 100 a 200 mg, se observó una disminución en los niveles de catecolaminas en sangre, la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Zeng *et al.*). Otros estudios del extracto dieron como resultado el aislamiento de alcaloide 3-indol, glicósido, cadambine, dihydrocadambine y isodihydro-Cadambine. Los dos más tarde resultaron ser los principios hipotensores mientras caddambine era inactiva (Endo *et al.*).⁴

Según la teoría china, el apio es eficaz para la hipertensión, ya que actúa sobre el hígado; un tipo de hipertensión está asociada con el hígado. En China continental; El apio fue útil en la reducción de la hipertensión en 14 de 16 pacientes (Somanadhan *et al.*). El jugo se mezcló con la misma cantidad de miel y alrededor de 8 onzas se toma por vía oral tres veces al día durante un máximo de una semana. El jugo de apio fresco puede ser mezclado con vinagre para aliviar el mareo y dolor de cabeza y dolor de hombro asociado con la hipertensión. También se administra en la hipertensión asociada con el embarazo y climaterio.⁴

2.2. *Aeonium arboreum*. (L) Webb. & Berth "rosa verde"

2.2.1 Clasificación Sistemática

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	Magnoliopsida
SUB CLASE	:	Magnolidae
ORDEN	:	Rosales
FAMILIA	:	CRASSULACEAE
GENERO	:	<i>Aeonium</i>
ESPECIE	:	<i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth
SINONIMIA	:	sempervivum arboreum .L
N.V	:	"rosa verde"

(Anexo 6).

2.2.2. Descripción botánica

Características:

Pertenece a la familia Crassulaceae, es una planta monocarpica, no ramificada, alta (de hasta 60 cm) y robusta. Tallo de 2.5-4 cm de diámetro; corteza lisa o ligeramente fisurada longitudinalmente, en especial hacia la base. Rosetas de 20- 30 cm de diámetro, de hojas erectas (péndulas en época de floración). Hojas de 11-20 x 3-4 cm; de espatuladas a elongado - oblanceoladas (sublionares en la roseta florecida), apiculadas, glabras y glaucas (a veces ligeramente teñidas de rojizo, especialmente en el margen y ápice); margen provisto de cilios (tricomas cónicos, unicelulares, de 0,2 – 0,4 mm) muy dispersos y escasos en los ejemplares totalmente desarrollados. Inflorescencia de 27 – 40cm de altura y anchura, piramidal, enteramente pubescente, provista de brácteas, agudas, puberulentas y escasamente ciliadas en el margen; ramas de 15-20 cm, provistas de escamas lanceoladas, agudas, divididas en el tercio apical en 3-4 ramificaciones dicótomas, las cuales presentan 25-30 flores. Pedicelos florales de 4-7(-8) mm, pubescentes. Flores (7)8-9 partidas. Cáliz

pubescente (tricomas multicelulares, ligeramente capitados, de 140-180 x 40um), dividido en el tercio apical en segmentos agudos.

La Familia Crassulaceae comprende cerca de 1500 especies que se distribuyen prácticamente por todo el globo sobretodo en África tropical, aunque son más escasas en Sudamérica. Muchas de estas especies de esta familia se han adaptado a vivir en hábitats extremadamente secos, para lo cual las plantas han desarrollado estructuras que permitan evitar la deshidratación, como pruina, pelos, espinas, sus hojas y tallos además se hicieron carnosos para acumular agua. Para sobrevivir en esas condiciones, han desarrollado asimismo diferentes métodos de reproducción vegetativa, como gémulas, renuevos estériles, hojas enraizantes, tallo condidores, etc. Muchas especies por su capacidad para soportar condiciones extremas, se cultivan con frecuencia en jardinería.

Dentro de los antecedentes reportados no se mencionan estudios realizados con *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth y otras especies del género *Aeonium*.

Finalmente existen múltiples reportes etnobotánicos, las hojas *Aeonium arboreum*. "rosa verde" se usan en infusión, una vez por día para afecciones del corazón. Las hojas frescas, molidas y filtradas se toman en una copita chica por día en ayunas por una semana para afecciones hepáticas. Las hojas verdes crudas se aprietan, para ser utilizado en dolor de oído. Las hojas molidas se utilizan como emplasto para el dolor de cabeza, en el estómago como refrescante y en odontalgias por absceso agudo. Las hojas frescas se exprimen con el dedo, al líquido obtenido se le agrega agua para ser utilizado como antiespasmódico. Las hojas molidas y filtradas se toman antes de acostarse durante dos días para problemas antibronquiales.⁵

2.2.3. Hábitat y Distribución:

Se encuentran en las regiones tropicales y subtropicales, a lo largo de las trochas y alrededores de las chacras, junto con los pastizales. Cultivada en jardines y a veces naturalizada en acantilados marítimos, bordes de caminos y casas. Es cosmopolita es decir se encuentra en varios lugares, se adapta a climas secos.⁵

2.2.4. Metabolitos secundarios presentes en *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde"

El extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" presenta constituyentes químicos como compuestos fenólicos, flavonoides,

catequinas, azúcares reductores, saponinas, glicósidos cardiotónicos y aminoácidos libres. (Tabla 1)

2.3. Hipertensión arterial

Es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias. La presión arterial es la fuerza de la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos. La presión arterial alta (HBP) significa que la presión en las arterias es mayor de lo que debería. La presión arterial alta es una presión sistólica de 140 o superior y/o diastólica de 90 o superior que permanece en tiempos.⁶

2.3.1. Fisiología de la presión arterial

La presión sanguínea es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos sanguíneos cuando es impulsada por el corazón. El mantenimiento de la presión arterial normal se debe a un sistema de control complejo y multifactorial, que involucra en forma integrada, al sistema nervioso central y periférico autónomo, al corazón, al riñón, a la glándula suprarrenal y al propio vaso sanguíneo entre otros de tal manera que las anomalías de la presión arterial ocurren por una alteración funcional de la integración de múltiples vías.³

2.3.2. Epidemiología de la hipertensión arterial

La Hipertensión Arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo modificable de mayor prevalencia en el mundo y es una causa común de visita a los consultorios médicos. En Estados Unidos se estima que un cuarto de su población presenta hipertensión arterial (60 millones). En España entre el 20 y el 25% de los adultos de más de 18 años presentan cifras de presión arterial superiores a 140/90 mm Hg y entre 60% y 70% de las personas en la séptima década de la vida. En nuestro medio la Sociedad Peruana de Cardiología (2005), revela la prevalencia de 27,3% en la costa, 22,1% en la sierra alta y 22,7% en la selva. (6). Es importante tener presente que cuando la HTA es diagnosticada entre los 30 a 50 años la presentación más común es el aumento de la presión arterial diastólica con una presión arterial sistólica normal o un aumento de ambas presiones. Después de los 60 años, se presenta con mayor frecuencia la hipertensión sistólica aislada (presiones >140/90 mm Hg).¹

Antes de los 50 años, la prevalencia de la hipertensión es menor en mujeres que en varones, después de la menopausia la prevalencia de hipertensión incrementa rápidamente en mujeres. Así mismo la raza es un factor de

prevalencia de la enfermedad, en Estados Unidos uno de cada tres afroamericanos presenta hipertensión comparado con uno de cada cuatro o cinco personas de raza blanca americana o mexicano-americano. Sin embargo, en Europa la prevalencia es mayor en la población de raza blanca de muchos países europeos (Finlandia, Alemania y España) que en los afroamericanos.¹

2.3.3. Etiología de la hipertensión arterial

La HTA es una enfermedad muy prevalente donde un 90% de su etiología es desconocida denominándose hipertensión arterial esencial y en un 5 a 10% está la denominada hipertensión secundaria que se debe a causas conocidas. La hipertensión es de origen multifactorial, la resistencia vascular periférica aumentada es el mecanismo patogénico fundamental de la HTA esencial, está claro que en la hipertensión hay cambios vasculares y estas alteraciones aseguran que no haya una hiperperfusión tisular aunque, al mismo tiempo, contribuyen a la elevación de la presión arterial.³

El hallazgo tiende a aparecer con carácter familiar más que individual y es representativo de una colección de enfermedades o síndromes, basados genéticamente en anomalías dependientes de una interacción ambiente genotipo, y en consecuencia con diferentes severidades y tiempos de aparición.³

2.3.4. Fisiopatología de la hipertensión arterial

Muchos mecanismos fisiológicos están implicados en el mantenimiento de la presión arterial y su alteración juega un rol muy importante en el desarrollo de la hipertensión esencial. Existe un gran número de factores que han sido muy estudiados como la relación del aumento de la presión arterial por la ingesta de sal, obesidad, resistencia a la insulina; alteración del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y el Sistema Nervioso Simpático (SNS). El nuevo concepto de que las anomalías funcionales y estructurales, incluyendo la disfunción endotelial, el incremento del estrés oxidativo, la deficiencia de vasodilatadores, tales como la Prostaciclina, el Óxido. Nítrico (NO); la remodelación vascular y la reducción de la complacencia, pueden anteceder a la hipertensión y contribuir a su patogénesis que ha ganado soporte en los últimos años y parece evidente que la hipertensión arterial sería tal vez 'la campana de alarma del síndrome'.⁷

Existe un pequeño número de pacientes (entre 2% a 5%) que tiene una enfermedad renal o suprarrenal como causa del aumento de la presión arterial, es así que existe una frase que indica que "la hipertensión va con el riñón".⁷

Ingesta de sal, obesidad y resistencia a la insulina: La ingesta excesiva de sodio produce aumento del volumen sanguíneo por retención renal de sodio y agua, que como consecuencia incrementa la precarga y produce la elevación de la presión arterial. En la obesidad el mecanismo de producción de la hipertensión es complejo e involucra a múltiples sistemas, como incremento del SRAA, deterioro del SNS y resistencia a la insulina. En suma la obesidad está asociada con un incremento de la reabsorción de sodio y expansión del volumen plasmático.¹³ La insulina favorece la retención renal de sodio por tanto aumento del volumen intravascular, incrementa la actividad del SNS aumentando las resistencias periféricas y el gasto cardíaco. En suma la obesidad está asociada con un incremento de la reabsorción de sodio y expansión del volumen plasmático. La insulina favorece la retención renal de sodio por tanto aumento del volumen intravascular, incrementa la actividad del SNS aumentando las resistencias periféricas y el gasto cardíaco.⁷

Reactividad vascular y estrés: El estrés intermitente se puede traducir en hipertensión sostenida. La adrenalina secretada en la médula suprarrenal induce cambios mucho más importantes estimula los nervios simpáticos y además actúa sobre el receptor beta 2 pre sináptico, para facilitar la liberación de más noradrenalina (NA). Además puede haber una alteración en la receptación neuronal de NA en individuos con hipertensión esencial que dejaría expuestas las células vulnerables a niveles más elevados de NA.³

Angiotensina II y estrés oxidativo: El rol de la Angiotensina II y el mecanismo de estrés en la generación de especies reactivas de oxígeno se inicia en las paredes de los vasos sanguíneos en pacientes con hipertensión; para el inicio de este mecanismo la NADPH oxidasa es activada por varios estímulos fisiopatológicos, incluyendo a la Angiotensina II y la hipertensión para producir radicales de oxígeno y otras especies reactivas de oxígeno, conduciendo así a la formación de peroxinitritos y otros oxidantes; que puede conducir a la destrucción del óxido nítrico a nivel de células endoteliales y del músculo liso vascular por causa de una oxidación del cofactor tetrahidrobiopterina.⁸

Las consecuencias del estrés oxidativo incluye disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio, respuesta inflamatoria y perpetuación de la hipertensión arterial. Últimamente estos procesos que se activa en la hipertensión, confieren una predisposición a la aterosclerosis.⁸

Endotelina: La endotelina (ET) es el vasoconstrictor endógeno más potente conocido a la fecha y posee acción fisiológica prolongada. Existe una familia de tres isopéptidos similares de endotelina-1 (ET-1, -2 y -3), cada uno codificado por genes distintos en los cromosomas 6, 1 y 20, respectivamente. La ET-1 es producida en las células endoteliales y en las células musculares lisas vasculares. La ET-2 es producida predominantemente en el riñón y en el intestino. La secreción de ET-1 ocurre en minutos luego de la exposición a estímulos inductores tales como catecolaminas, angiotensina II, glucocorticoides, citoquinas, radicales libres e hipoxia. Las células vasculares pueden así, rápidamente, ajustar la producción de ET para regular el tono vascular. Los niveles elevados de ET parecen elevar la presión arterial, como ocurre en pacientes que presentan tumores secretores de endotelina.⁸

Óxido nítrico: Es un radical libre gaseoso con múltiples acciones biológicas; entre las mejores definidas se encuentran la regulación del tono vascular, la regulación de la neurotransmisión y la participación en la inmunidad no específica. El óxido nítrico es un radical libre fisiológico producido por el endotelio vascular como un factor de relajación, tiene efectos citoprotectores, es débilmente reactivo, pero bajo ciertas circunstancias genera productos tóxicos fuertemente oxidantes como el peroxinitrito⁹

El ON es enzimáticamente sintetizado a partir de la L-arginina, un proceso que puede ser inhibido por componentes análogos de la L-arginina como la N-Nitro-L-Arginina Metil Ester (L-NAME) quien compite por la ON Sintasa (ONS). La inhibición de la ONS disminuye la producción de ON ocasionando vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.⁹

2.3.5. Tratamiento

2.3.5.1. Tratamiento no farmacológico

Cambios en el estilo de vida

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. 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.¹⁰

Puede destacarse la ausencia, todavía, de una recomendación firme en la relación de café y presión arterial. También, que aunque el ejercicio aeróbico es el más recomendable, puede ser beneficioso el ejercicio de resistencia dinámica (combinar fuerza con movimientos) 2-3 veces por semana. Se recuerda que el tabaco produce un incremento agudo de la PA que puede durar hasta 15 minutos. Reconoce que los programas para promocionar el cese del hábito de fumar sólo son eficaces en el 20-30 % de los casos.¹⁰

2.3.5.2. Tratamiento farmacológico

El objetivo primordial del tratamiento del paciente hipertenso debe ser lograr la máxima reducción en el riesgo global de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, según indica el Protocolo de Tratamiento de la Hipertensión de la OMS-Sociedad Internacional de Hipertensión. 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 objetivo. Además, los principales efectos benéficos del tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la presión arterial en sí y son independientes de los fármacos utilizados.¹¹

Todos los pacientes, bien sean prehipertensos o hipertensos (VII JNC), deben adoptar modificaciones de estilo de vida: suspender el tabaquismo, disminuir de peso, mantener un Índice de Masa Corporal (IMC) entre 18,5 y 24,9; seguir la dieta DASH rica en potasio, calcio, frutas, vegetales, baja en sodio y con bajo porcentaje de grasas saturadas; reducir la ingestión de sal a 6 g por día, realizar actividad física regular aeróbica como caminar 30 minutos al día la mayoría de los días de la semana y, por último, disminuir la ingestión de alcohol a máximo 30 mL de etanol (24 onzas de cerveza, 10 onzas de vino o 3 onzas de whisky). Estas modificaciones en el estilo de vida aumentan la eficacia del tratamiento hipotensor y disminuyen el riesgo cardiovascular. El manejo farmacológico se inicia en los estadios 1 y 2 de HTA según se describe a continuación: en el estadio 1 se recomienda iniciar con diuréticos tiazídicos, los diuréticos aumentan la eficacia antihipertensiva de múltiples regímenes, que pueden ser usados para conseguir el control de presión arterial, y son más asequibles que otros agentes terapéuticos y si no hay control adecuado, adicionar Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II), Beta Bloqueadores (BB) o Calcio Antagonistas (CA),

según criterio del médico tratante. En el estadio 2 se debe utilizar la combinación de dos o más medicamentos antihipertensivos para la mayoría de los pacientes, usualmente tiazidas e IECA, ARA II, BB o CA (3, 30). El antihipertensivo ideal debe: tener un buen perfil hemodinámico, evitar el daño del órgano blanco, tener pocos efectos adversos, ser eficaz en monoterapia, tener índice pico-valle mayor de 0.5, permitir buena adherencia al tratamiento, bajo costo e idealmente duración mayor de horas, que mantenga al paciente protegido si olvida tomar una dosis. En un estudio realizado en un Hospital Nacional se reportó que la monoterapia era utilizada en 55%; dos fármacos, en 38% y tres o más fármacos, en 7%. El fármaco más prescrito en monoterapia fue enalapril (62%); la combinación de dos fármacos más frecuente fue IECA con calcio antagonistas (32%) seguido de IECA con diurético tiazidico (18%); y en tres o más fármacos la combinación más frecuente fue IECA con Calcio Antagonista y diurético tiazidico. Una reciente publicación nacional pone de manifiesto que 45% de los pacientes que reciben fármacos antihipertensivos se encuentran compensados y que el fármaco más utilizado es el enalapril (82%) seguido de calcio antagonista (12%).¹²

Los hipertensos que presentan ciertas patologías asociadas requieren de tratamiento especial que además de controlar la HTA, disminuya el riesgo cardiovascular, cerebro vascular y detenga la aparición o progresión de la enfermedad renal crónica, entre otras. El VII JNC hace algunas recomendaciones mandatorias o imperativas con base en estudios realizados en los últimos años, con fármacos específicos según la enfermedad asociada.¹⁴

Fármacos antihipertensivos:

Diuréticos, disminuyen la presión sanguínea por eliminación de sodio del cuerpo y decremento del volumen sanguíneo y tal vez por otros mecanismos.¹³

Agentes simpaticolíticos, reducen la presión arterial por decremento de la resistencia vascular periférica, inhibición de la función cardíaca y aumento de la acumulación de sangre venosa en vasos de capacitancia (los últimos dos efectos disminuyen el gasto cardíaco). Tales fármacos se subdividen de acuerdo con sus sitios de acción en el acto reflejo simpático.¹³

Vasodilatadores directos, reducen la presión sanguínea por relajación del músculo liso vascular, de tal manera que dilatan así los vasos de resistencia y aumentan también en grados variables la capacitancia.¹³

Fármacos que suprimen la producción o acción de la angiotensina y, por tanto aminoran la resistencia vascular periférica y (potencialmente) el volumen sanguíneo.

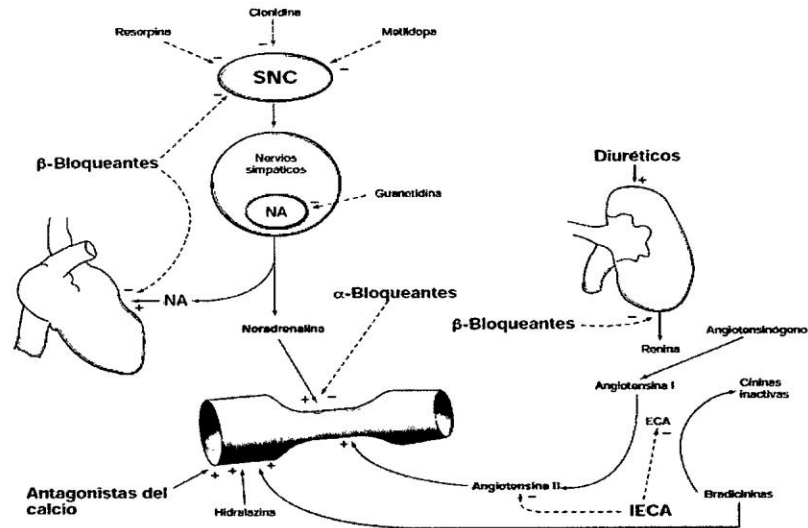


Figura 1. Principales puntos de actuación de los medicamentos antihipertensores. Línea continua: acción facilitadora; línea discontinua: Acción inhibitoria.¹⁵

Captopril (fármaco estándar).

El **captopril** 1-(2(s)-3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina, con estructura química mostrada a continuación.¹⁶

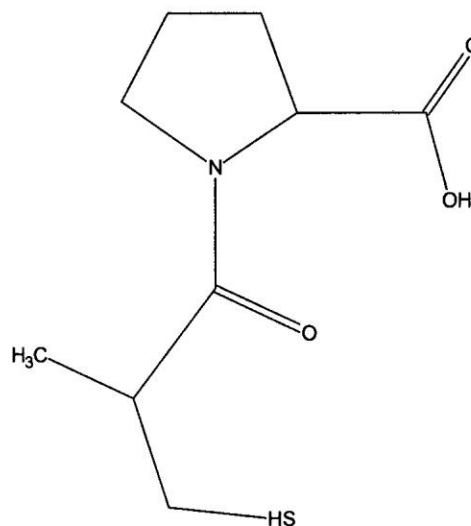


Figura 2: Captopril

Captopril es un potente inhibidor competitivo de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), la enzima responsable de la conversión de angiotensina I (ATI) en angiotensina II (ATII). ATII regula la presión arterial y es un componente clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Captopril se puede utilizar en el tratamiento de la hipertensión.¹⁶

Indicación:

Para el tratamiento de la hipertensión esencial o renovascular (por lo general se administra con otros medicamentos, particularmente de diuréticos tiazídicos). Se puede utilizar para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, glucósidos cardíacos, diuréticos, bloqueadores β -adrenérgicos). Puede mejorar la supervivencia en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio. Puede ser utilizado para tratar la nefropatía, incluyendo nefropatía diabética.¹⁶

Mecanismo de acción:

Hay dos isoformas de ACE: la isoforma somática, que existe como una glicoproteína compuesta de una sola cadena polipeptídica de 1277; y la isoforma testicular, que tiene una masa molecular inferior y se cree que desempeñan un papel en la maduración de los espermatozoides y la unión de los espermatozoides al epitelio del oviducto. ACE somática tiene dos dominios funcionalmente activos, N y C, que surgen de la duplicación de genes tándem. Aunque los dos dominios tienen una alta similitud de secuencia, que desempeñan funciones fisiológicas distintas.¹⁶

L-NAME (NG-nitro-L-arginina metil ester).

L-NAME (NG-nitro-L-arginina metilester) es un inhibidor irreversible de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) encargada de la producción de óxido nítrico, importante mediador intracelular en células vasculares, riñón, glándulas, y sistema nervioso central. El óxido nítrico (NO) es sintetizado a partir de L-arginina por una familia de isoenzimas denominadas óxido nítrico- sintetasas. La síntesis continúa de óxido nítrico por el endotelio (NO) antagoniza la vasoconstricción fisiológica de los mediadores vasoconstrictores de la pared vascular. La inhibición del óxido nítrico-sintetasas NOS disminuye la producción de óxido nítrico (NO) ocasionando vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.¹⁸

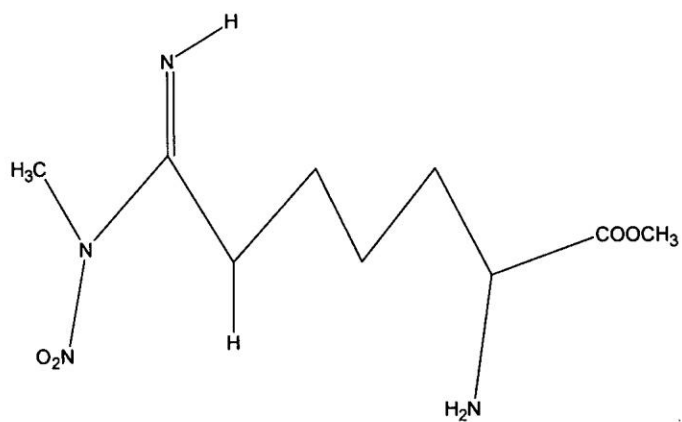


Figura 3: (NG-nitro-L-arginina metil éster).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

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

3.2. Población

Las hojas de *Aeonium arboreum*. (L) Webb. & Berth "rosa verde" que crecen en la localidad de Chilca, provincia de Huancayo del departamento de Junín a 3271 msnm.

3.3. Muestra

800 kg de las hojas de *Aeonium arboreum*. (L) Webb. & Berth "rosa verde" que fueron recolectadas con un muestreo aleatorio simple, en el distrito de Chilca, provincia de Huancayo departamento de Junín. En horas de la mañana y transportadas en bolsas de papel para evitar su descomposición durante el mes de abril y mayo seleccionándose las hojas que presentan buenas condiciones procediendo a su secado durante siete días, previa limpieza de las mismas cuidando extenderlas para evitar su descomposición. Una parte de la planta con hojas y flor fue llevada al Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga para la identificación taxonómica.

3.4. Animales de experimentación

Ratas machos raza Holtzman de 3 meses de edad con peso entre 200 - 300 g. que se adquirió del bioterio de la Universidad Nacional Agraria la Molina ubicado en la Av. la molina 3755 de la ciudad de Lima.

3.5. Diseño metodológico para la redacción de datos

3.6.1. Preparación del Extracto hidroalcohólico

El extracto hidroalcohólico de las hojas fueron preparados según la técnica de Miranda y Cuellar.¹⁹ Se seleccionó la muestra seca y se realizó la molienda en un molino eléctrico hasta obtener una pulverización uniformizada, teniendo cuidado del sobrecalentamiento del molino para evitar la descomposición de algunos constituyentes químicos. Finalmente se procedió al pesado de la muestra obtenida. (Anexo 7), a continuación se preparó 300 g. de pulverizado para disolver en 800 ml alcohol al 96° más 200 ml de agua destilada en un total de 1000 ml (1 litro de solvente hidroalcohólico al 80%), y se dejó macerar por 7 días (removiendo constantemente), pasados estos se filtró y se llevó al rotavapor para concentrar el extracto, finalmente se dividió 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 obtuvo soluciones de diversas concentraciones.¹⁹

3.6.2. Tamizaje fitoquímico

Se realizaron las pruebas pertinentes directamente sobre el extracto de la planta con reacciones simples específicas de coloración y precipitación, según Miranda y Cuellar.¹⁹

3.6.3. Determinación del efecto antihipertensivo.

Se utilizó el modelo de hipertensión por administración crónica de L-NAME, según el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas.²⁰ molécula que actúa como inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa, provocando de esta manera un desbalance entre el óxido nítrico y la angiotensina II, modificándose este balance a favor de la vasoconstricción, induciendo un incremento de la presión arterial, causando daño renal e hipertrofia ventricular a nivel del corazón, disminuyendo la natriuresis.

3.6.4. Procedimiento

- Los animales fueron sometidos a dos meses de adaptación al medio ambiente de trabajo, con ciclo de luz-oscuridad de 12 a 12 a una temperatura ambiental de 38 C⁰, de igual manera recibieron una dieta balanceada.
- Después de dos meses de aclimatación, se procedió a pesar los animales distribuyéndolos en seis grupos (n=6) para medir la presión arterial basal D0 (día cero) en la cola de las ratas (con el medidor de

presión arterial NIBPANLAB, que está equipado con un microprocesador específicamente diseñado para realizar mediciones indirectas de la presión sanguínea en animales de experimentación.

- Enseguida se indujo hipertensión arterial en seis grupos (n=6), mediante la administración de L-NAME del (Laboratorio Sigma) en dosis de 40 mg/kg/día vía oral (v.o) durante 10 días.
- El tratamiento con las sustancias de prueba (a dosis de 100, 200, 400 mg/kg/ por día) y captopril 100 mg/kg por día comenzaron dos días después de haber iniciado la administración de L-NAME D3 (día tres) y se continuó hasta el final del experimento D10 (día diez).
- La medición de la presión arterial se realizó estrictamente en el mismo horario (3.00 pm) ,6 horas después de aplicar cada tratamiento con las sustancias a prueba (a dosis de 100, 200, 400 mg/kg por día) y captopril 100 mg/kg por día para evitar la variación circadiana.
- Para la medición de la presión arterial fue necesario el establecimiento de condiciones estrictas: El laboratorio donde se realizó las mediciones se mantuvo libre de ruidos ambientales que pudieran perturbar la tranquilidad de las ratas, los animales fueron tratados y colocados en el cepo sin traumas para una lectura correcta
- La presión arterial se siguió midiendo en el día (D3, D4, D7, D10 y D11 respectivamente).
- Se registraron datos de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD).
- La presión arterial media PAM (presión de perfusión hacia los tejidos) se calculó mediante la siguiente fórmula:

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

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

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

3.7. Diseño experimental.

- El diseño fue completamente randomizado (DCR). Se prepararon grupos experimentales, seis grupos de seis distribuidos al azar:
- El grupo I recibió agua destilada, con seis animales (n =6).

- El grupo II recibió L-NAME 40 mg/kg por día v.o más agua destilada constituyendo el control negativo, con seis animales (n =6).
- El grupo III recibió L-NAME 40 mg/kg por día v.o más extracto a dosis de 100 mg/kg por día, con seis animales (n =6).
- El grupo IV recibió L-NAME 40 mg/kg por día v.o más extracto a dosis de 200 mg/kg por día, con seis animales (n =6).
- El grupo V recibió L-NAME 40 mg/kg por día v.o más extracto a dosis de 400 mg/kg por día, con seis animales (n =6).
- El grupo VI recibió L-NAME 40 mg/kg por día v.o más captopril 100 mg/kg por día constituyendo el control positivo, con seis animales (n =6).

3.8. Análisis de datos

Los datos obtenidos de presión arterial sistólica, media y diastólica son expresados como media aritmética +/- error estándar porcentajes, figuras, etc. para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se empleó el análisis de varianza (ANOVA) que permitió determinar si existe diferencia estadísticamente significativa. Las diferencias intergrupos e intragrupos se analizaron por la prueba de Tukey, Duncan y Dunnett siendo considerado significativo un $p < 0,05$. Se usó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 19.0 en español y Microsoft Office Excel 2010.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Resultados del análisis fitoquímico cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.

ENSAYO	METABOLITO SECUNDARIO	REACCIÓN	CARACTERÍSTICAS
Cloruro férrico	Taninos y fenoles	+++	Se desarrolla una coloración verde intensa.
Espuma	Saponinas	++	Se desarrolla una considerable cantidad de espuma.
Benedict	azúcares reductores	++	Se observa precipitado rojo-naranja
Dragendorff	Alcaloides	+++	Se observa precipitado.
Mayer	Alcaloides	+++	Se observa precipitado.
Kedde	Glucósidos cardiotónicos	+++	Se desarrolla una coloración violácea.
Ninhidrina	Aminoácidos libres	++	Se desarrolla una coloración azul-violácea.
Shinoda	Flavonoides	+++	Se desarrolla una coloración naranja.
Cloruro férrico	Compuestos fenólicos	+++	Se desarrolla una coloración verde intensa.

(++++) Muy abundante cantidad, (+++) abundante cantidad, (++) regular cantidad, (+) poca cantidad. ²²

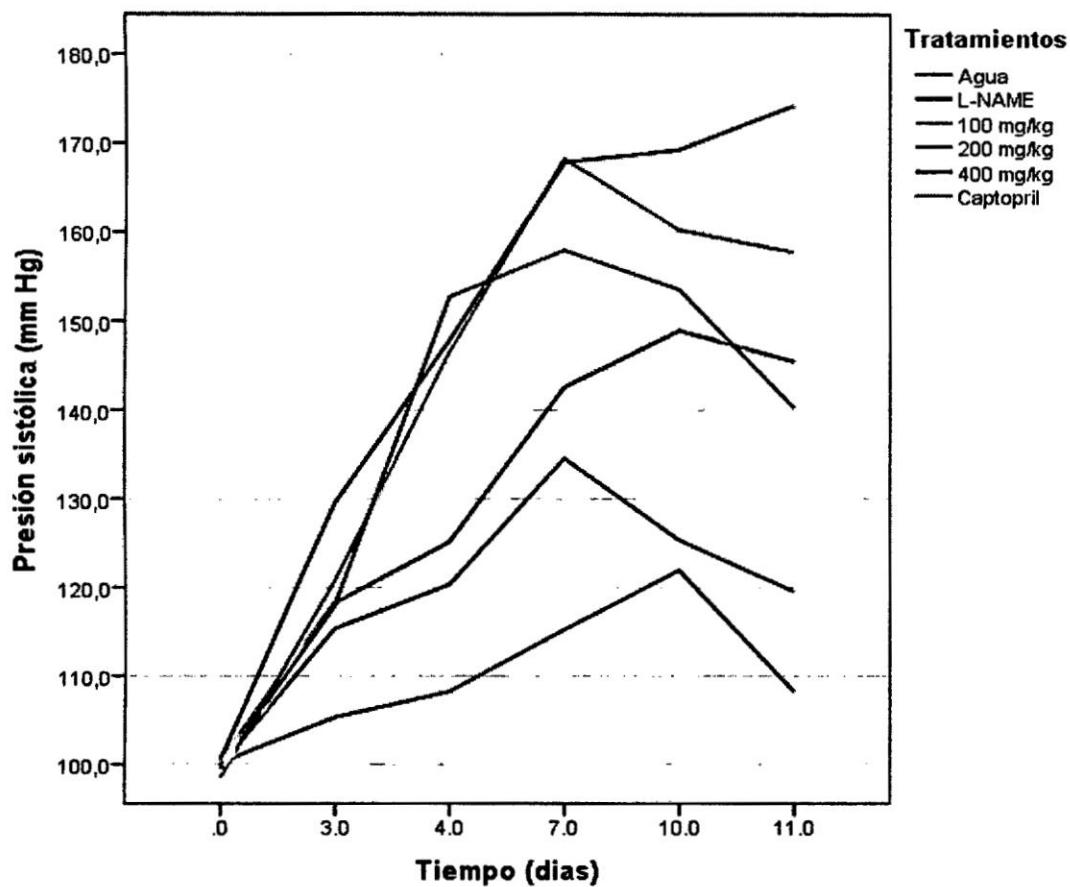


Figura 4. Variación de la presión arterial sistólica, en función del tiempo, por efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth “rosa verde”. Ayacucho-2015.

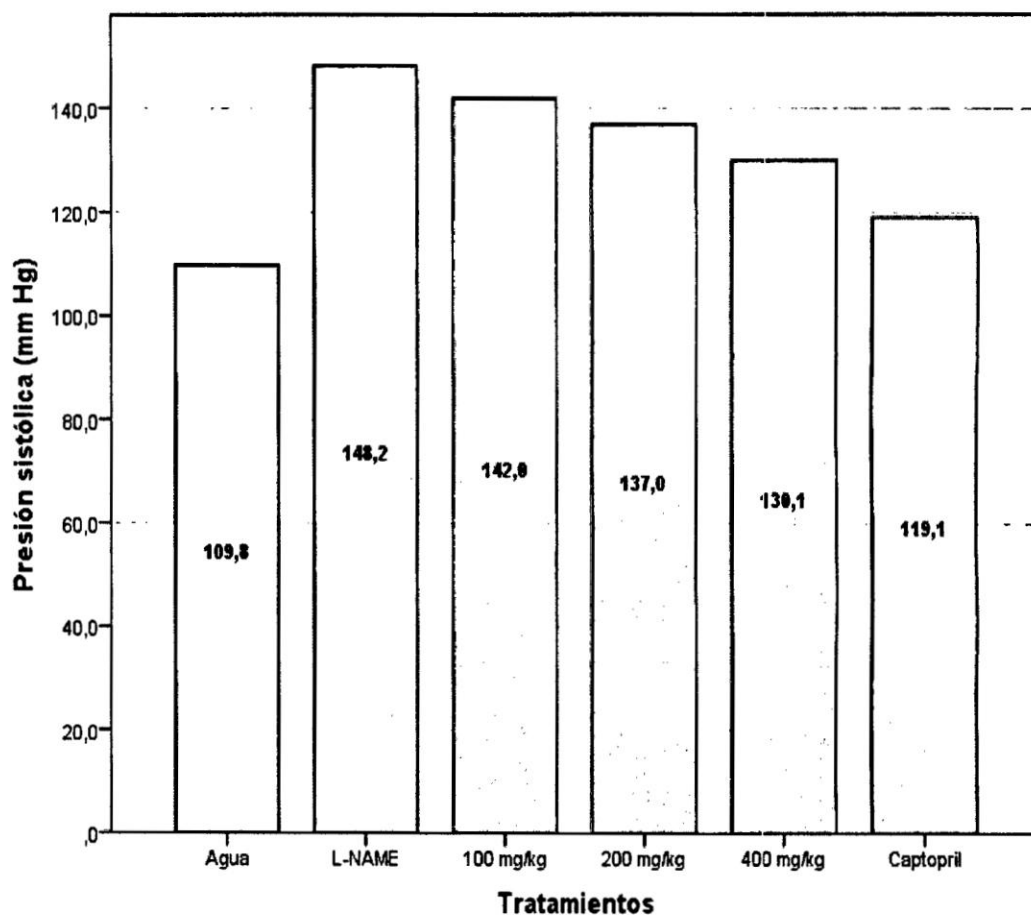


Figura 5. Variación de la presión arterial sistólica, en función a los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.

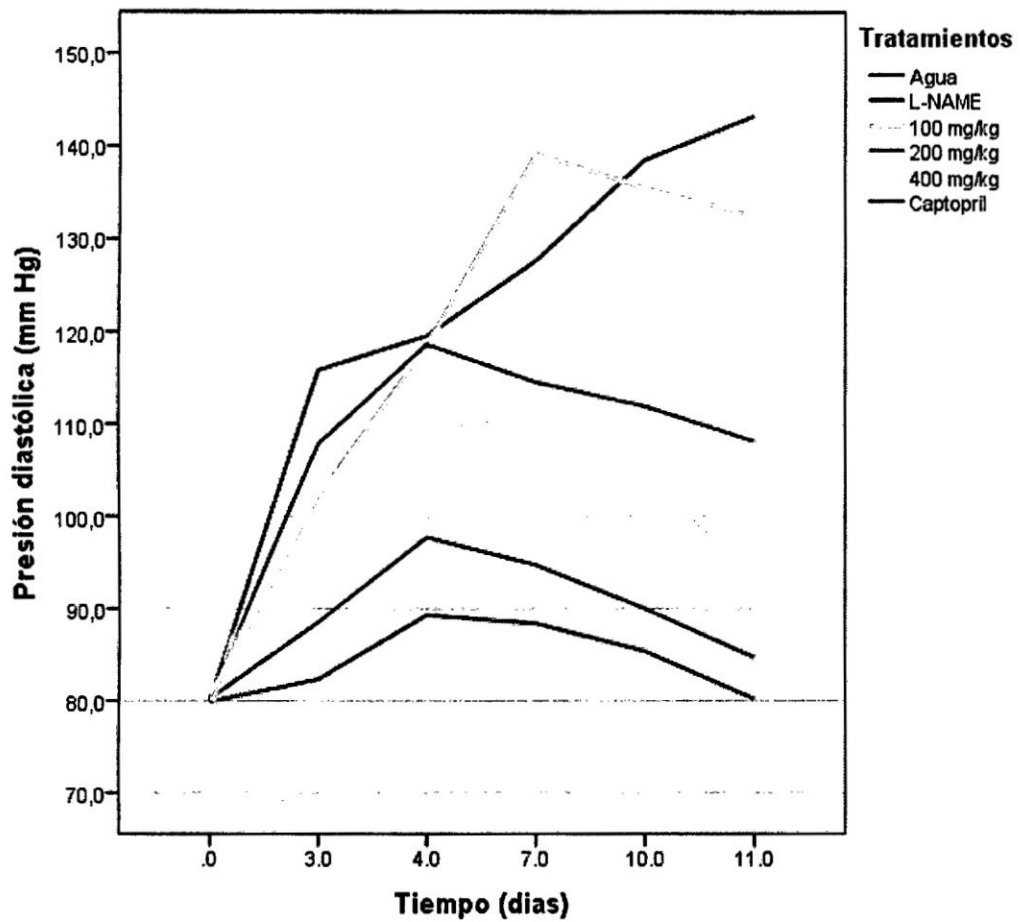


Figura 6. Variación de la presión arterial diastólica, en función del tiempo por efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.

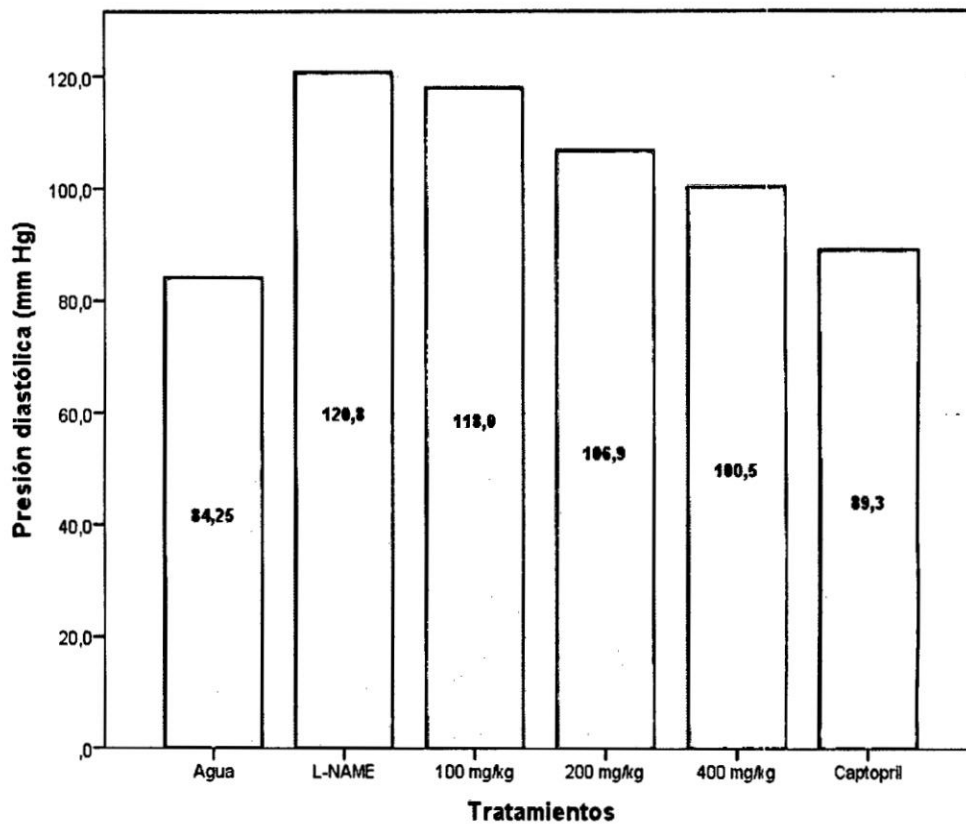


Figura 7. Variación de la presión arterial diastólica, en función a los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho -2015.

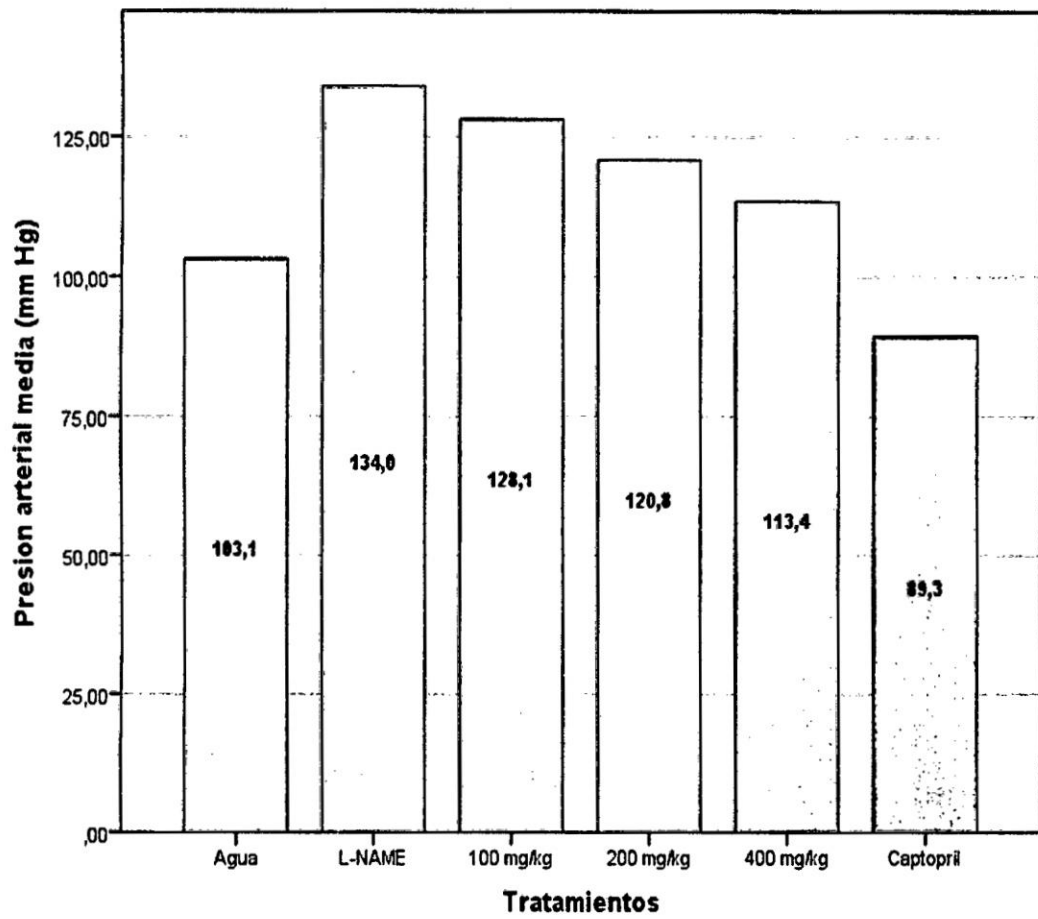


Figura 8. Variación de la presión arterial media en función a los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.

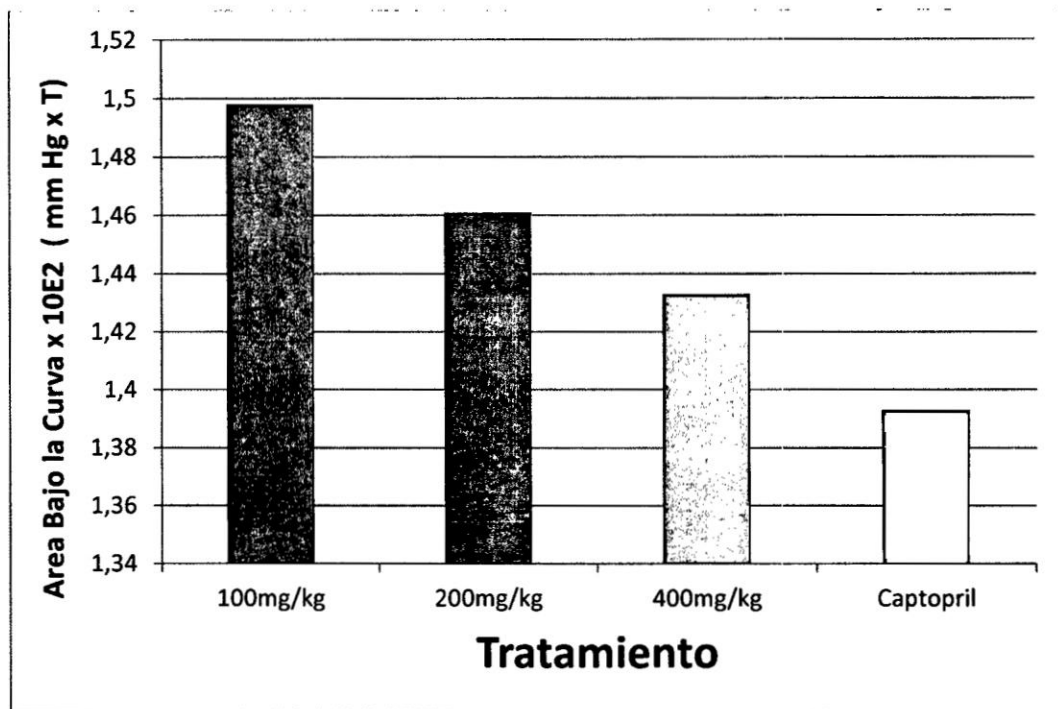


Figura 9. Área bajo la curva entre los grupos de tratamiento a diferentes dosis del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth “rosa verde” Ayacucho-2015.

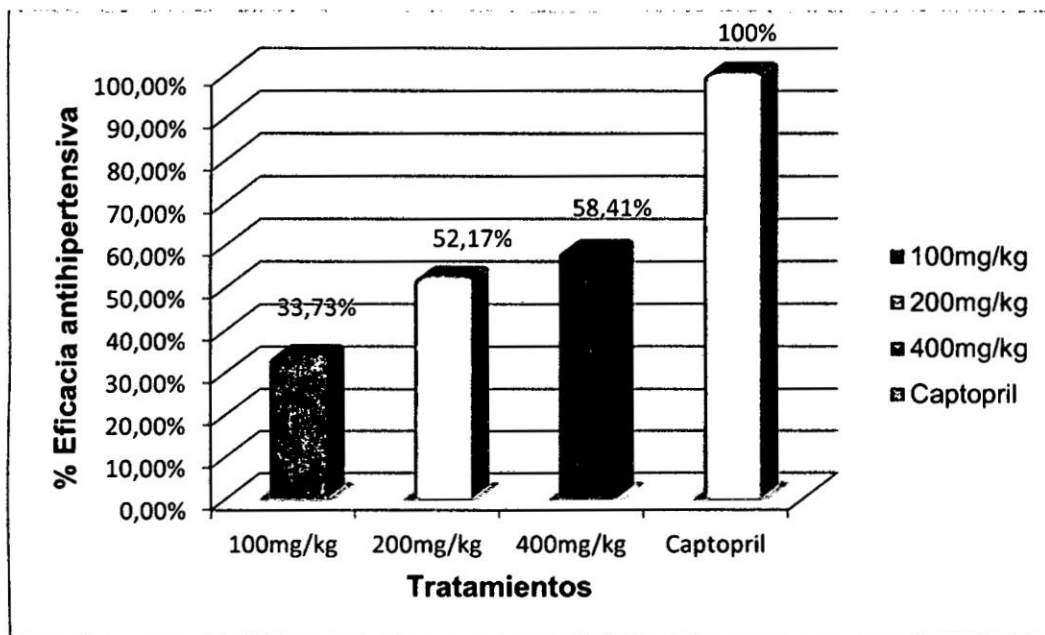


Figura 10. Porcentaje de eficacia antihipertensiva a diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho-2015.

IV. DISCUSIÓN

Los objetivos de este estudio fueron investigar si las ratas hipertensas inducidas por L-NAME podrían reducir los niveles de presión arterial al recibir el extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb & Bert "rosa verde" A continuación se busca explicar los hallazgos encontrados.

Las plantas mediante el proceso de la fotosíntesis producen las sustancias necesarias, por mecanismos bioquímicos, constituyendo verdaderas fábricas químicas de acuerdo a su peculiar especificidad biosintética, cada especie vegetal es una creación original que elabora sustancias denominadas metabolitos secundarios a los que se les ha atribuido diferentes actividades farmacológicas como: antihipertensivas, hipoglucemiantes, cicatrizantes, antiparasitarias, antibacterianas, etc.¹⁹

El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente al pigmento antocianina que es un potente antioxidante y un capturador excepcionalmente potente de radicales libres de oxígeno, los cuales tienen un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.²⁷

La elevación sostenida de la presión arterial requiere la persistencia de por lo menos una de las anormalidades siguientes: aumento del gasto cardíaco, aumento de la resistencia periférica o deterioro renal para la excreción de sodio, agua y los mecanismos más importantes involucrados en ella es el sistema renina angiotensina, este se activa por la estimulación de la secreción de renina en las células yuxtaglomerulares de los riñones, está a partir del sustrato angiotensinógeno produce angiotensina I, la cual es activada y transformada en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) producida por el endotelio de los vasos pulmonares.¹²

La presión arterial presenta una regulación multifactorial, participando factores autocrinos, como el óxido nítrico (NO), que regula procesos hipertensivos en

modelos animales; el L-NAME hace evidente el efecto hipertensor, al inhibir la presencia de NO; La inhibición crónica de NO por L-NAME estimula la producción de tromboxano, al activarse los receptores de tromboxanos prostanoideos (TP), lo que contribuye a la severidad de la hipertensión e hipertrofia cardíaca¹⁸. 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. Además, el L-NAME ocasiona 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.⁹

Se ha buscado validar el efecto hipotensor de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde", utilizando el método de inducción de hipertensión por L-NAME, en donde se demuestra que la administración durante 10 días consecutivos de L-NAME por vía oral produce un aumento de la presión arterial. El L- NAME es un inhibidor irreversible de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) encargada de la producción de óxido nítrico en el endotelio a partir de la L- arginina. La inhibición de la NOS disminuye la producción de óxido nítrico (NO) ocasiona vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.⁹

En el presente estudio, el extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* "rosa verde" reveló contener flavonoides, seguido por alcaloides, saponinas, taninos, y esteroides (tabla 1); ha demostrado un efecto antihipertensivo relativamente efectivo con el extracto, habiéndose realizado mediciones hasta el día 10 de inducción de hipertensión con L-NAME, pero solamente son expresadas las medidas 3, 4, 7, 10 y 11 observándose mayor reducción al usar las dosis de 400 mg/kg de extracto de "rosa verde".

La presencia de alcaloides en el extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb.& Berth "rosa verde" sugiere su capacidad de activar los receptores colinérgicos muscarínicos, lo cual conlleva a un incremento del calcio intracelular de las células endoteliales, favoreciendo la síntesis de NO. Otro de los componentes activos importantes del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth" rosa verde" son los taninos (polifenoles naturales), los cuales poseen una acción inhibitoria sobre la ECA.

La hipertensión arterial experimental en el presente estudio fue inducida utilizando el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas,²⁰ método que usa como

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

El porcentaje de elevación de la presión arterial en relación a la presión basal, se debe indicar que en promedio la presión sistólica se elevó en un 65.25 %, la presión diastólica en un 48.36 % y la presión arterial media en un 85.9 %. Estos resultados no son comparables según lo indicado por Ramírez ²², quién señala que la presión sistólica y diastólica se eleva en un 20 a 40 %. Por otro lado Sharifi *et al*²³, Rodríguez *et al*²⁴, reportan elevaciones de la presión arterial sistólica en un 90 a 100%. Así mismo Ramírez *et al* señala que el L-NAME produce un mayor aumento de la presión diastólica.

Según los resultados de la presente investigación el extracto acuoso de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" en dosis de 100, 200 y 400 mg/kg presentó efecto hipotensor a nivel de presión arterial sistólica, diastólica y media a lo largo del tratamiento durante 10 días, como se indica en la figuras 4, 5, 6, 7, 8 y 9. El efecto hipotensor se hizo sostenible a partir del día 4 de tratamiento a lo largo del experimento. Durante el tratamiento hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los grupos experimentales y el captopril que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II²⁶, indicándonos que los animales expuestos a hipertensión reducirán sus cifras de presión arterial tanto al recibir captopril o el extracto de la planta.

El modelo experimental con ratas se torna interesante al haber empleado el sensor especial en la cola del ratón a fin de obtener la variación de los niveles de presión arterial. Se ha logrado determinar el efecto hipotensor, debido probablemente a la presencia de elementos fitoquímico presentes en el extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde", como alcaloides, compuestos fenólicos, flavonoides y glucósidos cardiotónicos; sin embargo, es necesario realizar futuros estudios que permitan conocer qué compuestos exactamente son los responsables. Se debe señalar que la especie vegetal del presente estudio pertenece a la familia de las Crassulaceae y en esta misma familia se encuentra las especies vegetales de la *S. tectorum* y

Kalanchoe pinnata que en su composición fitoquímica presentan heterósidos cardiotónicos.

El análisis de varianza (ANVA) determino que existe diferencia significativa ($p < 0.05$), entre los tratamientos administrados (figura 5), es decir en todos los casos de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" mostro actividad antihipertensiva ($p < 0.05$). La prueba de tukey determino que las concentraciones de 400 mg/kg y 200mg/kg, muestran significativa actividad antihipertensiva, reportan en la presión sistólica, 137 y 130.1 mm Hg respectivamente comparado con el control positivo que causa una presión sistólica de 119.1mmHg, tal como se observa en nuestros resultados. Por otro lado la prueba de tukey determino que las concentraciones de 400 mg/kg y 200 mg/kg, muestran significativa actividad antihipertensiva, reportan en la presión diastólica, 106.9 y 100.5 mm Hg respectivamente comparado con el control positivo que causa una presión diastólica de 89.3 mm Hg, tal como se observa en nuestros resultados

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamiento con *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" a diferentes dosis y captopril 100 mg/kg y la prueba de Dunnet determino que la dosis de 400 mg/kg *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" tiene mejor actividad antihipertensiva en comparación al captopril 100 mg/kg.

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamiento con *Aeonium arboreum* (L) Webb & Berth "rosa verde" a diferentes dosis y la prueba de Duncan determino que la dosis de 400 y 200 mg/kg *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" tiene mejor actividad antihipertensiva en comparación a la dosis de 100 mg/kg.

Se realizó un análisis comparativo del área bajo la curva entre los grupos de tratamiento con *Aeonium arboreum* (L) Webb & Berth "rosa verde" a diferentes dosis, el área bajo la curva determinó que la dosis de 400mg/kg, presenta una área bajo la curva de 1.433×10^2 mm Hg similar al área bajo la curva del capatopril 100 mg/kg de 1.393×10^2 mm Hg, en comparación al rea bajo la curva de 200 mg/kg y 100mg/kg que presentan un área bajo la curva de 1.461×10^2 mm Hg, 1.498×10^2 mm Hg respectivamente.

En la Figura 4, se observa la variación de la presión arterial sistólica (mm Hg) en función del tiempo (días) por efecto del tratamiento con el extracto hidroalcohólico *Aeonium arboreum* (L) Webb.& Berth "rosa verde" a diferentes concentraciones y el estándar captopril, posiblemente al inhibirse la producción

de óxido nítrico por administración de L-NAME a los grupos de animales (ratas machos) se hizo evidente su papel antihipertensivo a partir del día 4 (D4), en la Figura 4 y 6, se observó que la presión arterial sistólica y diastólica se incrementó rápidamente en el día tres por efecto del tratamiento con L-NAME, desde 128.5 mm Hg día cero hasta 142.2 mm Hg día tres en la sistólica y 102.0 mm Hg día cero hasta 131.7 mm Hg día tres en la diastólica, así mismo se muestra en la figura 8 de la presión arterial media (mm Hg) en función al tratamiento en el día cero antes de la inducción con L-NAME se tiene la presión arterial media 116.3 mm Hg y con la post-inducción con L-NAME día tres 148.1 mm Hg, presentando todas hipertensión arterial de grado II .En la Figura 10, muestra el porcentaje de eficacia antihipertensiva a partir del efecto generado sobre presión arterial sistólica en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, producto de la administración del extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb.& Berth “rosa verde” a diferentes concentraciones, encontrando un mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva a una concentración de 400 mg/kg con 58.41 % seguido por la concentración de 200 mg/kg con 52.17 % y por último el de 100 mg/kg con 33.73 %. Resultados que concuerdan con el estudio realizado por Apaico E.²⁴

Captopril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), el fármaco de referencia, disminuyó la presión arterial de manera más efectiva que *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth “rosa verde”, lo cual se toma como referencia al 100 % de eficacia antihipertensiva. Este resultado confirma la eficiencia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I para prevenir la hipertensión en ratas con deficiencia de óxido nítrico. Es probable que el efecto antihipertensivo de *Aeonium arboreum* “rosa verde” ha demostrado en este estudio a nivel experimental, se deba a las acciones combinadas de sus diferentes constituyentes químicos presentes en las hojas. Antes de realizar los estudios clínicos limitados y controlados en humanos se requiere establecer definitivamente las características toxicológicas de la planta, para comprobar su efectividad como antihipertensivo y establecer los parámetros de uso, dosis, limitaciones y efectos colaterales.

El estudio de las plantas medicinales con efecto hipotensor desarrollado en modelos preclínicos y clínicos muestran constituyentes químicos responsables del efecto hipotensor como son los flavonoides²⁹ y compuestos fenólicos ²⁹, saponinas esteroidales estos metabolitos secundarios se encuentran en

abundante cantidad en la especie vegetal evaluada, determinado en el análisis fitoquímico cualitativo (tabla 1). El mecanismo de acción hipotensor de los 3 compuestos aludidos sería por un efecto vasodilatador³¹ e inhibición del sistema renina angiotensina.

La actividad hipotensora han sido demostrada en otros estudios anteriores por ejemplo el extracto acuoso de *Calceolaria myriophylla* Kraenz en dosis de 50 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg presentó efecto hipotensor a nivel de presión arterial sistólica, diastólica y media a lo largo del tratamiento durante 30 días, efecto hipotensor se hizo sostenible a partir del día 10 de tratamiento a lo largo del experimento. Durante el tratamiento no hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los grupos experimentales y el enalapril. El extracto etanólico de las hojas y el jugo del fruto de *Passiflora edulis* (maracuyá), la presión arterial sistólica y la diastólica disminuyeron significativamente desde el primer día de tratamiento significativamente la PAS hasta 156,2mmHg. El extracto etanólico de matico de *Piper aduncum* reveló contener flavonoides, seguido por alcaloides, saponinas, taninos, aceites esenciales y esteroides observándose mayor reducción al usar las dosis de 50 y 150 mg/kg de extracto de matico. La administración de *Salvia scutellarioides* .*scutellarioides* no produjo alteración de la TAS en ninguna de las dosis estudiadas. El efecto antihipertensivo del grupo de *S. scutellarioides* (2 g/kg) en la TAM y TAD disminuyó en las semanas tercera y cuarta de tratamiento. Y sin duda los efectos antihipertensivos en el presente estudio están entre los principales responsables de la manifestación de dicha actividad. A pesar de los resultados obtenidos no podemos extrapolar estos en su totalidad al ser humano, ni reemplazar la terapia farmacológica, ya que se hacen necesarios estudios posteriores, partiendo por aislar del extracto los componentes involucrados, seguido de aspectos farmacocinéticos y posológicos. Sin embargo, los resultados obtenidos apuntan a reconocer el gran valor de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" y un futuro prometedor en la búsqueda de mejores alternativas para la terapia antihipertensiva.

En el Perú, al igual que en otros países sub desarrollados, en un porcentaje alto de la población recurre, en forma creciente y por diversas causas, a medicamentos herbolarios para el tratamiento de entidades crónicas como la hipertensión arterial. Es por tanto imperativo validar sus usos, conocer los efectos colaterales, toxicología, y los posibles mecanismos de acción.

El presente trabajo de investigación sirvió para demostrar que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" tiene actividad antihipertensiva moderada en condiciones experimentales y podría ser considerada como producto natural de utilidad como coadyuvante en los tratamientos de pacientes que presentan hipertensión arterial.

V. CONCLUSIONES

1. Se identificó la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides, catequinas, azúcares reductores, saponinas, glicósidos cardiotónicos y aminoácidos libres como metabolitos secundarios de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde".
2. Se evaluó y comprobó el efecto antihipertensivo de *Aeonium arboreum* "rosa verde" en ratas hipertensas inducidas por L-NAME, siendo la dosis de 100mg/kg la que produce menor hipotensión.($p < 0.05$)
3. Se demostró que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" tiene efecto antihipertensivo en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, y que la dosis de 400mg/kg es la que evidencia mayor efecto antihipertensivo. ($p < 0.05$)
4. En condiciones experimentales se determinó que *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" muestra significativo efecto antihipertensivo, fue efectivo en la disminución de la presión arterial en ratas hipertensas comparado con el captopril 100mg/kg. ($p < 0.05$)
5. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" presentó un mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva a una dosis de 400mg/kg con un 58.41% EAH PAS en comparación con el fármaco estándar (captopril), como referencia al 100%.

VI. RECOMENDACIONES.

1. Realizar estudios comparativos del extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth “rosa verde” con diferentes estándares como el enalapril, valsartan y metildopa.
2. El consumo tradicional de esta planta medicinal ornamental puede ser beneficioso para la salud de la población, pero a la vez podría resultar en eventos negativos, por lo que se recomienda ampliar los estudios farmacológicos y toxicológicos
3. Hacer futuros ensayos experimentales en otros modelos de hipertensión arterial para evaluar el efecto de esta planta en el desarrollo de lesiones en órgano blanco.
4. Se requiere establecer definitivamente las características toxicológicas de la planta antes de iniciar los estudios clínicos limitados y controlados en humanos, para comprobar su efectividad como antihipertensivo y establecer los parámetros de uso, limitaciones y efectos colaterales.
6. Se requieren futuros estudios in vitro y otros modelos animales de hipertensión para aclarar los mecanismos subyacentes a estos resultados.
7. Difundir los estudios realizados de la presente investigación a la población y promover su uso.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vega T, Lozano. Prevalencia de la hipertensión arterial en la población de Castilla y León. Gaceta Sanitaria. 2008.
2. Rivas J. Tratamiento y costos farmacológicos de la hipertensión arterial no complicada. Rev Soc Peru Med Interna 2007.
3. Centro de fisiología clínica e hipertensión. Edit. Elsevier. , [Revista on-line] 2013 [Consultado 17 noviembre 2014]; 2(103). Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/hipertension-riesgo-vascular-67>
4. UE. Etuk de 2006. Una revisión de las plantas medicinales con Hipotensor o efectos antihipertensivos. [Revista on-line] 2013 [Consultado 25 agosto 2015]; Revista de Ciencias Médicas, 6: 894-900. Disponible en: <http://scialert.net/abstract/?doi=jms.2006.894.900>.
5. Chloris Chilensis Index [Revista on-line] 2015 [Consultado 12 noviembre 2014]; 2(204). Disponible en: [Sede Web] <http://www.chlorischile.cl/> Disponible en: <http://www.chlorischile.cl/pardo/suculentas.htm>.
6. Castells E. Crisis Hipertensiva. Guía clínica de Crisis Hipertensiva. España. Universidad Virgen de la Victoria de Málaga. 2ª ed. Malaga: Ingresa Editores;. 2002.
7. Beevers G, ABC of hypertension. The pathophysiology of hypertension. British Medical Journal. 2001
8. Sowers j. Hypertension, Angiotensin II, and Oxidative Stress. New England Journal of Medicine. 2002; 346 (25): 1999-2001.
9. Rondón S, Cluet de Rodríguez I, Rossell M, Alvarez T. Niveles séricos de óxido nítrico en adolescentes con antecedentes hereditarios de hipertensión arterial sistémica. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría. 2002; 65(4): 159-164.
10. Romayne L, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sembradores J. hipertensión en obesidad. Endocrinol Metab Clin N Am. 2008; 37: 647 a 662.
11. 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 2003. Revista Argentina de Anestesiología. 2003
12. Maicas C, Lázaro E, Alcalá J, Hernández P, Rodríguez L. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Monocardio. 2003; V (3): 141-160.
13. Katzung B. Farmacología básica y clínica. México. Editorial El Manual Moderno. 2001. Pág. 181 – 208.
14. Tajer C, Doval H. Hipertensión arterial en debate. ¿Todos somos/seremos hipertensos?, ¿Las tiazidas son el primer tratamiento para la hipertensión arterial? Revista argentina de cardiología. 2003; 71 (3): 161-163.
15. Flores "Las bases de la farmacología humana".tercera edición. Edit. Impresión: EDIM, S.C.C.L. - Badajoz, 145-147 - Barcelona (1998)
16. drugbank, [Sede Web] <http://www.drugbank.ca/> [actualizado el 08 de diciembre del 2014; acceso el 20 de noviembre del 2014]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00968>

17. Sowers j. Hypertension, Angiotensin II, and Oxidative Stress. New England Journal of Medicine. 2002; 346 (25): 1999-2001.
18. Pfeiffer S, Leopold E, Schmidt K, Brunner F, Mayer B. Inhibición de la síntesis de óxido nítrico por éster metílico de NG-nitro-L-arginina (L-NAME): requisito de bioactivación al ácido libre, NG-nitro-L-arginina. British Journal Of Pharmacology. [revista en internet]. 2013.
19. Miranda M. "Manual de Prácticas de Laboratorio Farmacognosia y Productos Naturales", Universidad De La Habana Instituto De Farmacia Y Alimentos. Cuba. (2000).
20. Rojas J. "Estudio pre-clínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis Sims* (maracuya)". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú. (2009).
21. Rondón S. Niveles séricos de óxido nítrico en adolescentes con antecedentes hereditarios de hipertensión arterial sistémica. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría. 2002.
22. Ramírez J, Palacios M, Gutiérrez O. Estudio del efecto antihipertensivo de la Salvia scutellarioides en un modelo de ratas hipertensas. Colombia Médica. Cali Colombia. 2006; 37 (1): 53 -- 60
23. Sharifi A, Akbarloo N, Darabi R. Investigation of local ACE activity and structural alterations during development of L-NAME induced hypertension. Pharmacological Research. 2005; 52: 438 – 444.
24. Apaico E. Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" (Tesis pregrado). Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas, Escuela de Farmacia y Bioquímica; Ayacucho-2013.
25. Cornejo V "Las Plantas y sus utilidades", Universidad Nacional De San Cristóbal de Huamanga, Departamento Académico De Ciencias Biológicas, Área de Botánica. (1983)
26. Kuklinski C. Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Primera Edición. Barcelona – España. Editorial Omega S.A. 2003. Pág. 32-41
27. Martínez S, González J, Culebras J, Tuñón M. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutrición hospitalaria 2002; XVII (6): 271-278.
28. Gamboa R. Fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Acta Médica Peruana. 2006.
29. Gonzales N., "Consumo de Antihipertensivos en las Farmacias Plantas privadas del distrito de Breña Noviembre – Febrero 2004" Tesis presentada para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional De San Cristóbal De Huamanga. Perú. (2004).
30. Molina R, Martí J. Traducción del Jonit National Committee - 7º Informe. Grupos de HTA de sem FYC y SAMF y C. España. 2003.

31. Plantas Rojas J "Efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanolico de las hojas de *Passiflora edulis* (maracuyá), en ratas". Anales de la facultad de medicina (2005)
32. Sharifi A. Investigation of local ACE activity and structural alterations during development of L-NAME induced hypertension. Pharmacological Research. 2005
33. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica – Métodos en el estudio de Productos Naturales. Lima-Perú. Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú. 1988.
34. Ganong W. Fisiología Médica. 16a Edición. Ciudad de México. El Manual Moderno, SA. 1998.
35. Miranda M, Cuellar A. Manual de Prácticas de Laboratorio-Farmacognosia y Productos Naturales. Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana; 2000.
36. Arroyo J "Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcoholico atomizado de Maiz morado (*Zea mays L*) en ratas". (2005)

ANEXOS

Anexo 1

Variable dependiente del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde". Ayacucho-2015.

Variable dependiente: PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

HSD Tukey

(I) TRATAMIENTO	(J) TRATAMIENTO	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
blanco	L-name	-39,9667*	6,2710	,000	-59,356	-20,577
	captopril	-6,5733	6,2710	,897	-25,963	12,816
	extracto 100mg/kg	-38,7067*	6,2710	,000	-58,096	-19,317
	extracto 200mg/kg	-28,4267*	6,2710	,002	-47,816	-9,037
	extracto 400mg/kg	-20,4133*	6,2710	,035	-39,803	-1,024
L-name	blanco	39,9667*	6,2710	,000	20,577	59,356
	captopril	33,3933*	6,2710	,000	14,004	52,783
	extracto 100mg/kg	1,2600	6,2710	1,000	-18,130	20,650
	extracto 200mg/kg	11,5400	6,2710	,461	-7,850	30,930
	extracto 400mg/kg	19,5533*	6,2710	,047	,164	38,943
captopril	blanco	6,5733	6,2710	,897	-12,816	25,963
	L-name	-33,3933*	6,2710	,000	-52,783	-14,004
	extracto 100mg/kg	-32,1333*	6,2710	,000	-51,523	-12,744
	extracto 200mg/kg	-21,8533*	6,2710	,021	-41,243	-2,464
	extracto 400mg/kg	-13,8400	6,2710	,271	-33,230	5,550
extracto 100mg/kg	blanco	38,7067*	6,2710	,000	19,317	58,096
	L-name	-1,2600	6,2710	1,000	-20,650	18,130
	captopril	32,1333*	6,2710	,000	12,744	51,523
	extracto 200mg/kg	10,2800	6,2710	,582	-9,110	29,670
	extracto 400mg/kg	18,2933	6,2710	,072	-1,096	37,683
extracto 200mg/kg	blanco	28,4267*	6,2710	,002	9,037	47,816
	L-name	-11,5400	6,2710	,461	-30,930	7,850
	captopril	21,8533*	6,2710	,021	2,464	41,243
	extracto 100mg/kg	-10,2800	6,2710	,582	-29,670	9,110
	extracto 400mg/kg	8,0133	6,2710	,794	-11,376	27,403
extracto 400mg/kg	blanco	20,4133*	6,2710	,035	1,024	39,803
	L-name	-19,5533*	6,2710	,047	-38,943	-,164
	captopril	13,8400	6,2710	,271	-5,550	33,230
	extracto 100mg/kg	-18,2933	6,2710	,072	-37,683	1,096
	extracto 200mg/kg	-8,0133	6,2710	,794	-27,403	11,376

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Anexo 2

Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde". Ayacucho-2015.

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

HSD Tukey^a

TRATAMIENTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
blanco	5	94,540			
captopril	5	101,113	101,113		
extracto 400mg/kg	5		114,953	114,953	
extracto 200mg/kg	5			122,967	122,967
extracto 100mg/kg	5			133,247	133,247
L-name	5				134,507
Sig.		,897	,271	,072	,461

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5.000.

Anexo 3

Análisis de VARIANZA (ANVA) del porcentaje antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde". Ayacucho 2015.

ANOVA

presión arterial media

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	840,810	2	420,405	3,783	,053
Dentro de grupos	1333,558	12	111,130		
Total	2174,368	14			

Anexo 4

Prueba de Dunnett para comparar el porcentaje de presión arterial del extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" a diferentes concentraciones en comparación al captopril. Ayacucho 2015.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: presión arterial media

T de Dunnett (bilateral)^a

(I) PRESIÓN	(J) PRESIÓN	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
100	captopril	32,13200*	6,26541	,000	15,8899	48,3741
200	captopril	21,84800*	6,26541	,008	5,6059	38,0901
400	captopril	13,84000	6,26541	,103	-2,4021	30,0821

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

Anexo 5

Prueba de Duncan para comparar la concentración más efectiva del extracto hidroalcohólico de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho 2015.

presión arterial media

Duncan^a

PRESIÓN	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
400	5	114,9540	
200	5	122,9620	122,9620
100	5		133,2460
Sig.		,253	,149

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

Anexo 6

Certificado de identificación taxonómica *Aeonium arboreum* (L.) Webb. & Berth
"rosa verde".



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

C E R T I F I C A

Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica Sr. Ronald, MENDOZA SOTO, ha
solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.
Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación
de Cronquist A. 1988 y es como sigue:

DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	ROSIDAE
ORDEN	ROSALES
FAMILIA	CRASSULACEAE
GENERO	Aeonium
ESPECIE	<i>Aeonium arboreum</i> (L.) Webb. & Berth.
SINONIMIA	<i>Sempervivum arboreum</i> L.
N.V.	"rosa verde"

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

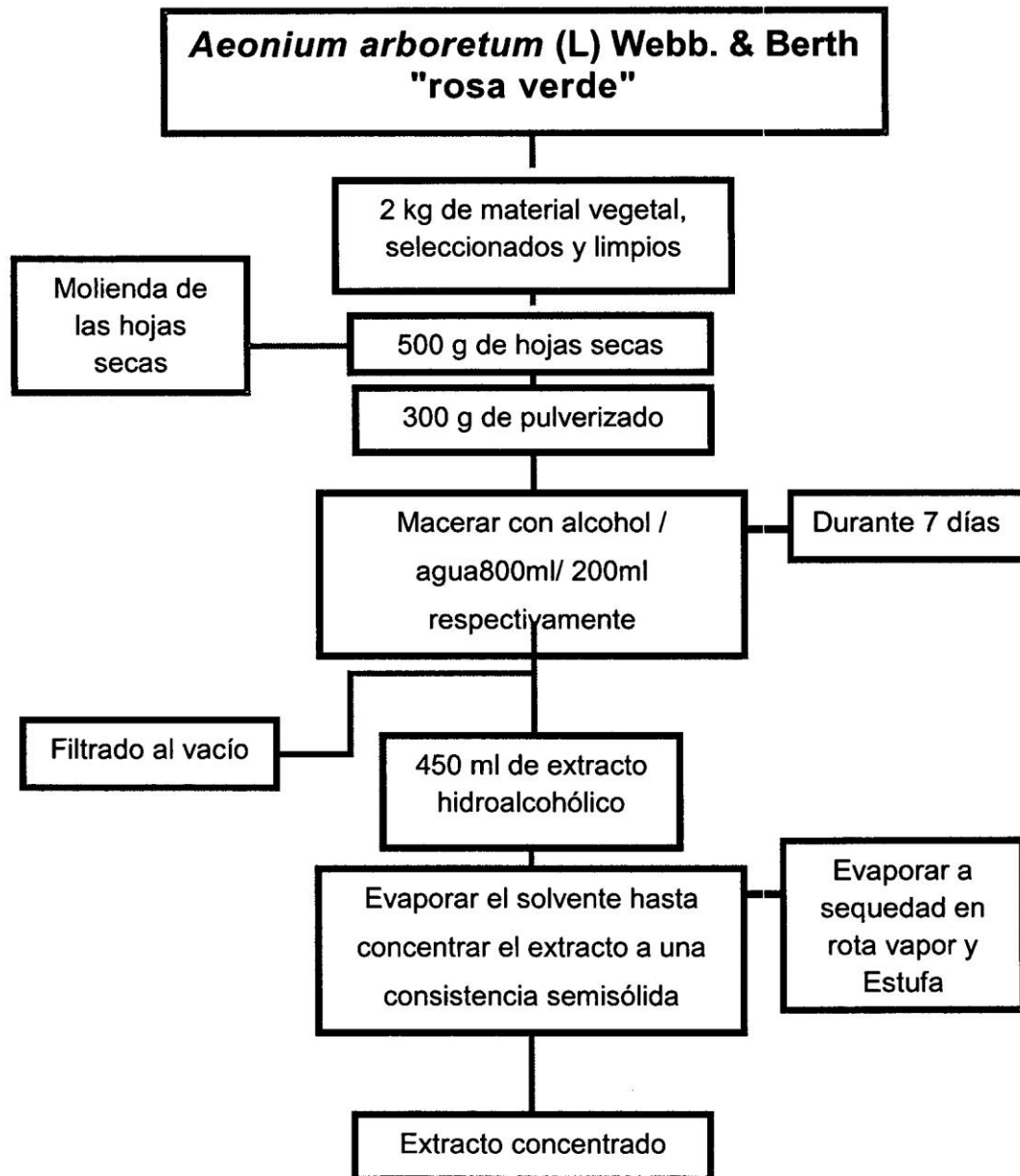
Ayacucho, 26 de Agosto del 2014

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Dña. Laura Juvenal Medina
JEFE

Anexo 7

Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde". Ayacucho-2015.



Anexo 8

Aeonium arboreum (L) Webb. & Berth "rosa verde"



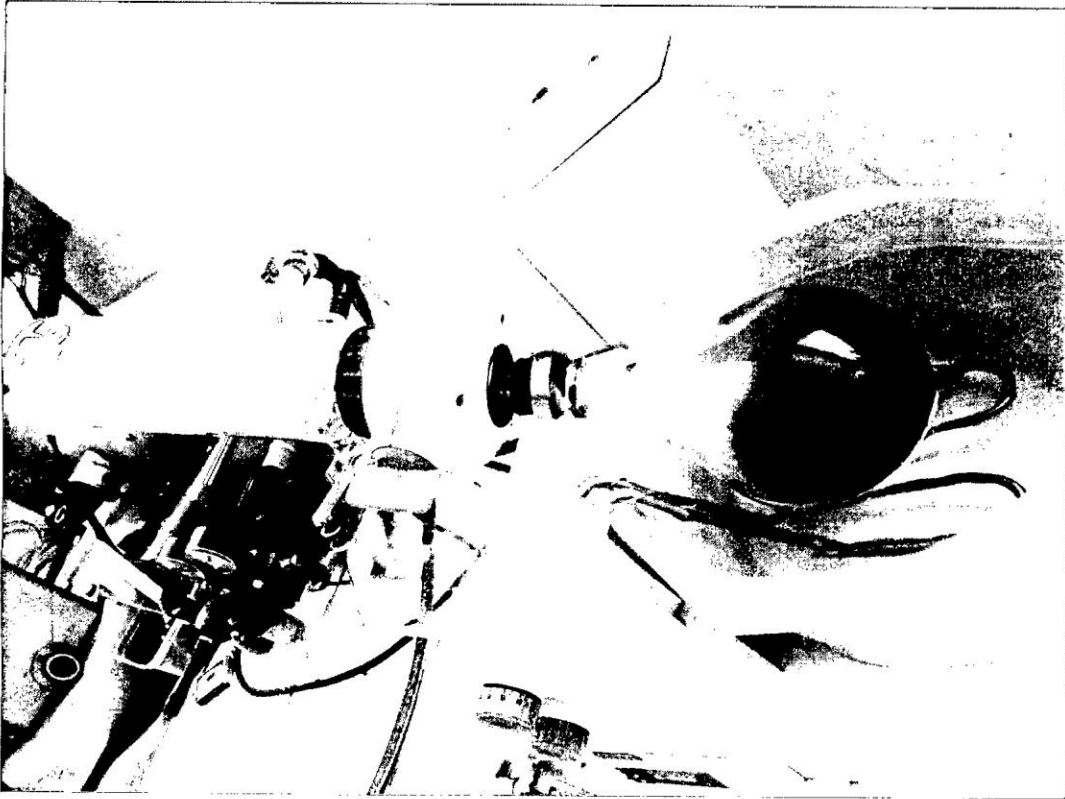
Anexo 9

Rata macho raza "holtzman".



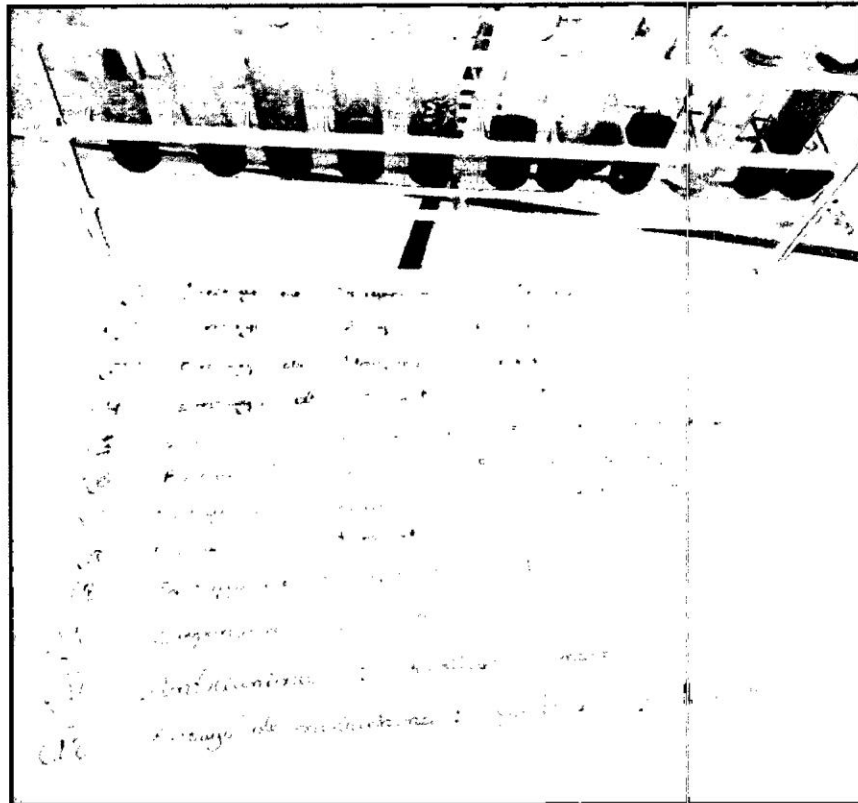
Anexo 10

Concentración del extracto en el rotavapor de las hojas de *Aeonium arboreum*
(L) Webb. & Berth "rosa verde"



Anexo 11

Tamizaje fitoquímico: Tubos de ensayo con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde" más reactivos de identificación.



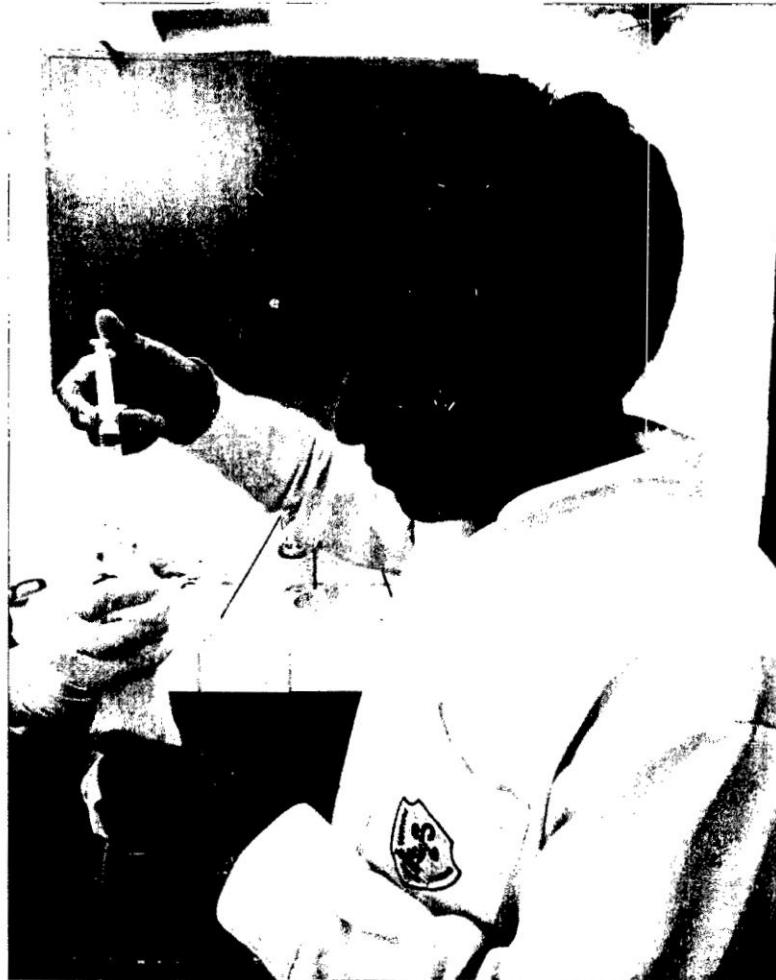
Anexo 12

Frasco de N ω -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME).



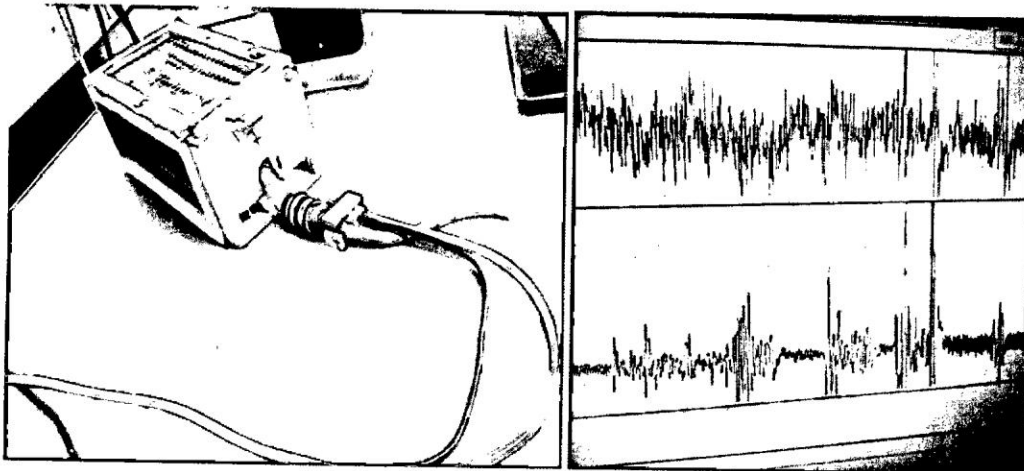
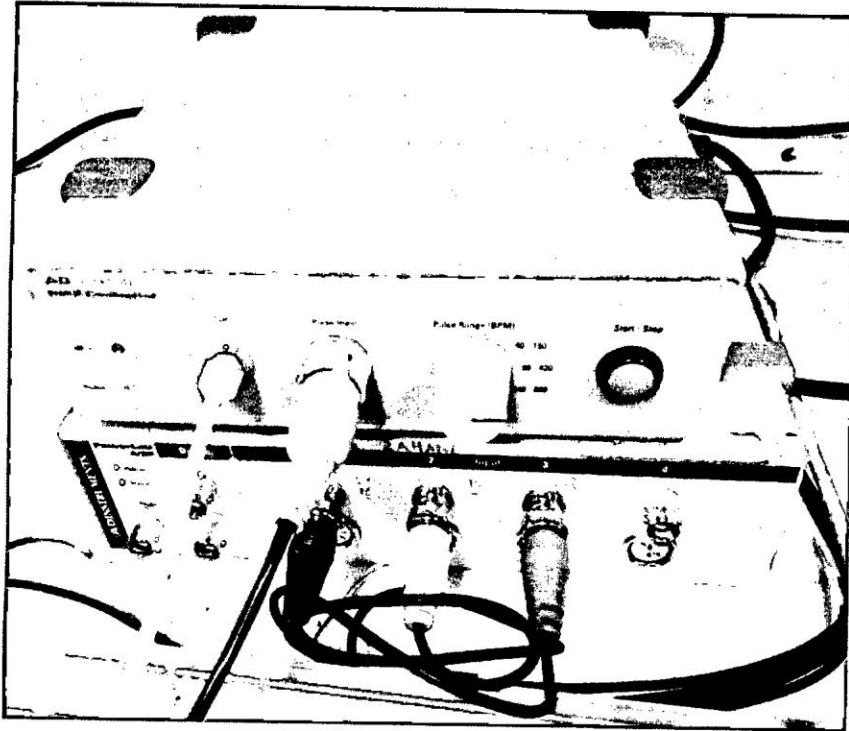
Anexo 13

Administración oral de la solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aeonium arboreum* (L) Webb. & Berth "rosa verde".



Anexo 14

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

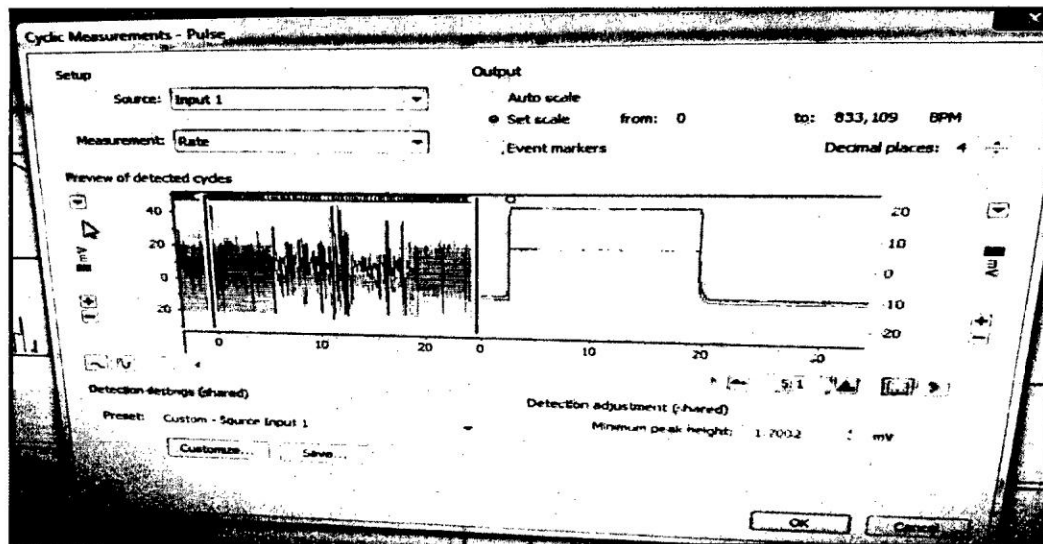
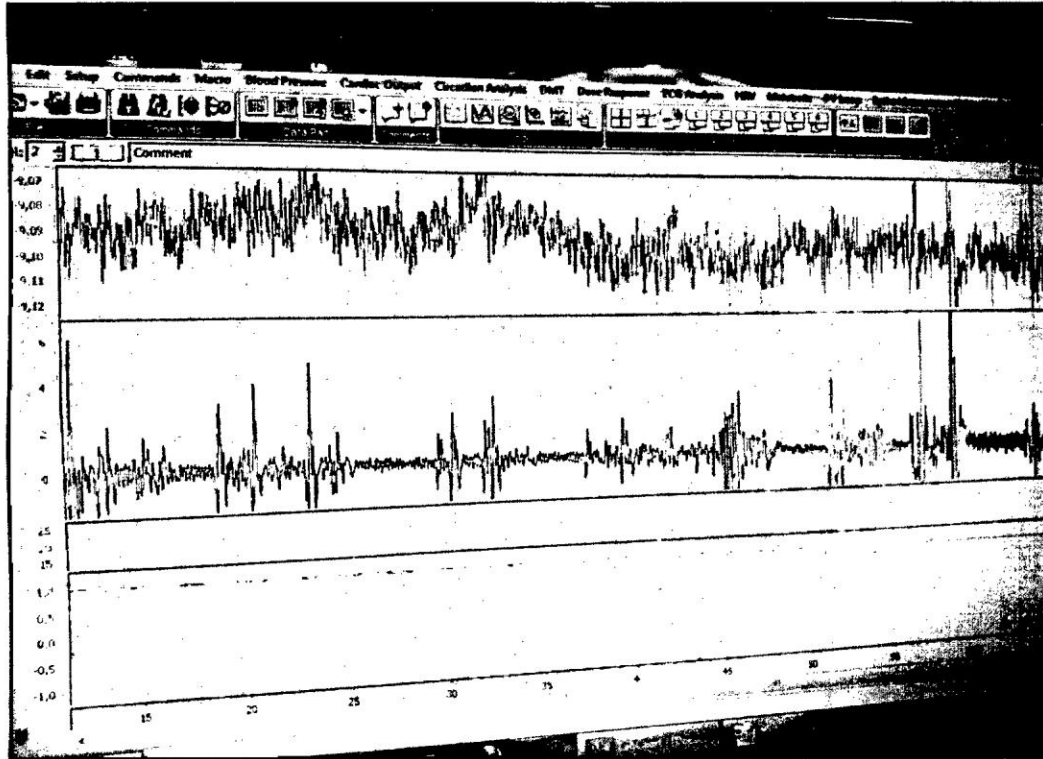


Anexo 15
Termo ventilador



Anexo 16

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



Anexo 17
Matriz de consistencia

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	VARIABLES	HIPÓTESIS	METODOLOGÍA
Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> .(L) Webb. & Berth "rosa verde" Ayacucho - 2015	¿Tendrá efecto antihipertensivo a diferentes concentraciones el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth. "rosa verde" comparación al estándar captopril en ratas Holtzman?	<p>OBJETIVOS GENERAL:</p> <p>Determinar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth. "rosa verde"</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS:</p> <p>Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth. "rosa verde" a través del tamizaje fitoquímico.</p>	<p>El presente trabajo de investigación se fundamenta en las siguientes bases teóricas:</p> <p>Antecedentes del estudio</p> <p>Características de la familia CRASSULACEAS</p> <p>Definición de la hipertensión arterial.</p> <p>Clasificación de la hipertensión arterial.</p> <p>Clasificación de la hipertensión arterial.</p> <p>Hemodinámica y fisiología de la hipertensión arterial.</p> <p>Tratamiento de la hipertensión arterial.</p>	<p>Variables independientes</p> <p>Extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth.. "Rosa verde"</p> <p>Indicador: Concentraciones de 100, 200, 400 mg/kg de extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i> (L) Webb. & Berth. "Rosa verde"</p> <p>Variables dependientes</p> <p>Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i>. (L) Webb. & Berth. "Rosa verde "</p> <p>Indicador: Porcentaje de eficacia antihipertensiva (%EA).</p>	<p>El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aeonium arboreum</i>.(L) Webb. & Berth. "rosa verde" a diferentes concentraciones tiene efecto antihipertensivo en un modelo experimental en ratas hipertensas inducidas por L-NAME en comparación al captopril, y el blanco.</p>	<p>TIPO: experimental</p> <p>Nivel: retrospectivo</p> <p>Población y muestra:</p> <p>Las hojas de la planta de <i>Aeonium arboreum</i>. (L) Webb. & Berth. "Rosa verde" recolectadas en la localidad de Chilca, provincia de Huancayo del departamento de Junín</p> <p>Animales de experimentación:</p> <p>36 Ratas hembra raza Holtzman con peso entre 200 - 300 gr. que se adquirirán del Bioterio Universidad Nacional Agraria la Molina ubicado en la av. la molina 3755de la ciudad de Lima.</p> <p>Método: modelo de hipertensión por administración crónica de L-NAME.</p>