

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



Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas
de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca". Ayacucho 2018.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUIMICO FARMACÉUTICO

Presentado por la:

Bach. ZUÑIGA CUSI, Karen

Ayacucho - Perú

2018

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

AGRADECIMIENTO

A mi *alma mater*, la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por acogerme en sus aulas durante mis estudios universitarios.

A la facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por brindarme sus conocimientos científicos.

A la plana docente que lo conforman, quienes con su esfuerzo hacen posible mi formación profesional.

A mi asesor Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo que accedió a brindarme su apoyo y toda su paciencia y experiencia científica; y a todas las personas por su apoyo incondicional para que se pueda lograr ejecutar este proyecto de investigación.

ÍNDICE

	Página
INDICE DE TABLAS	ix
INDICE DE FIGURAS	xi
INDICE DE ANEXOS	xii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes	3
2.2.Marco conceptual	7
2.2.1 Baccharis salicifolia	7
2.3. Bases Teóricas	9
2.3.1 Hipertension arterial	9
2.3.2 Estructura de la pared vascular	12
2.3.3 Fisiología de la pared vascular	13
2.3.4 Fisiopatología cardiovascular	15
2.3.5 Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial	18
III. MATERIALES Y METODOS	21
3.1 Ubicación	21
3.2 Definición de la población y muestra	21
3.3 Diseño metodológico	22
3.4 Diseño experimental	24
3.5 Análisis estadísticos	24
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	29
VI. CONCLUSIÓN	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
ANEXOS	47

INDICE DE TABLAS

		Pág.
tabla 1	Diseño experimental de la actividad antihipertensiva del extracto hidroalcoholico de las hojas de <i>Baccharis Salicifolia</i> R. & P. "chilca", Ayacucho 2018.	24
tabla 2	Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcoholico de <i>Baccharis Salicifolia</i> R. & P. "chilca" Ayacucho 2018.	26

INDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Regulación de la presión arterial. A. Funciones críticas desempeñadas por el gasto cardíaco y la resistencia periférica en la modulación de la presión arterial. B. Interacción de la renina-angiotensina-aldosterona con el péptido natriurético auricular para mantener la homeostasis de la presión arterial.	11
Figura 2.	Principales puntos de actuación de los medicamentos antihipertensores. Línea continua: acción facilitadora; línea discontinua: acción inhibidora.	19
Figura 3	Alturas producidas por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. "chilca" al 5%,10%,20% y el estándar captopril $1 \times 10^{-5}M$.	27
Figura 4	Porcentaje de eficacia por el efecto del extracto hidroalcohólico de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. "chilca", Ayacucho 2018	28

INDICE DE ANEXOS

ANEXOS		Pág.
ANEXO 01	Certificado de identificación botánica de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. “chilca” Ayacucho 2018.	48
ANEXO 02	Recolección de las hojas y tallos de <i>Baccharis salicifolia</i> R.&P. “chilca” en el pueblo de Quinua provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho en abril 2018.	49
ANEXO 03	Esquema de la obtención del extracto hidroalcoholico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. “chilca” en el pueblo de Quinua provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho	50
ANEXO 04	Extracto hidroalcoholico de las hojas y tallos de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R.&P. “chilca”.maceracion,filtrado,tintura madre, concentración y extracto blando de la muestra.	51
ANEXO 05	Tamizaje fitoquimico del extracto hidroalcoholico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. “chilca”. Ayacucho 2018.	52
ANEXO 06	Composición del medio Krebs-henseleit.	53
ANEXO 07	Quimografo automatizado Panlab Harvar.	54
ANEXO 08	Flujograma del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcoholico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. “chilca”.	55
ANEXO 09	Anillos aórticos aislados de ratas en el baño de órganos	56
ANEXO 10	Análisis de ANOVA de la altura (mm) generada por la contracción de los anillos aórticos aislados de ratas por efecto de los tratamientos.	57
ANEXO 11	Analisis de Duncan de la altura (mm), generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos.	58
ANEXO 12	Análisis T de Dunnett de la altura (mm) generada por la contracción de los anillos aórticos aislados de ratas por efecto de los tratamientos.	59
ANEXO 13	Respuesta gráfica del aumento de la contracción con L-NAME, y la inhibición de contracción inducida con el captopril, en anillos aórticos aislados de ratas.	60

ANEXO 14	Respuesta gráfica del aumento de la contracción con L-NAME, y el posible efecto inhibidor de contracción inducida con el extracto hidroalcoholico de las hojas <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. “chilca” en anillos aórticos asilados de “ratas” al 5%.	61
ANEXO 15	Respuesta gráfica del aumento de la contracción con L-NAME, y el posible efecto inhibidor de contracción inducida con el extracto hidroalcoholico de las hojas <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. “chilca” en anillos aórticos asilados de “ratas” al 10%.	62
ANEXO 16	Respuesta gráfica del aumento de la contracción con L-NAME, y el posible efecto inhibidor de contracción inducida con el extracto hidroalcoholico de las hojas <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. “chilca” en anillos aórticos asilados de “ratas” al 20%.	63
ANEXO 17	Matriz de consistencia	64

RESUMEN

En Perú como en el mundo, las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte entre la población. Actualmente, más de la tercera parte de la población peruana es afectada por esta patología en el que la hipertensión arterial es un factor importante para el desencadenamiento de las mismas; una de las estrategias alternativas para prevenir y/o tratar estas enfermedades consiste en la búsqueda de investigación de plantas medicinales con contenidos químicos adecuados y propiedades farmacológicas comprobables. Es por ello que el objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca" utilizando el método de Furchgott et al y haciendo uso del quimografo del modelo Panlab Harvard, la vasoconstricción fue inducida con L-NAME 100uM y vasoconstricción basal con KCl 120 mM para luego bloquear la presión con el captopril 10^{-5} M , registrándose aumento de las alturas. Los resultados fueron plasmados en la altura de la vasorelajacion, donde el estándar Captopril obtuvo una altura de 5,26mm y con los extractos a las concentraciones de 5%, 10%, 20% fueron fueron: 6.24mm, 5.21mm, 5.78mm respectivamente .El análisis estadístico mostro diferencia significativa en los diferentes tratamientos ($p < 0.05$). Se concluye que el extracto hidroalcohólico de *Baccharis salicifolia* "chilca" tiene efecto antihipertensivo mediante el mecanismo de vasorelajacion mediada por la Óxido nítrico (NO).

Palabras clave: Captopril, *Baccharis salicifolia* "chilca", antihipertensivo, anillos aorticos, órganos aislados.

I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es uno de los problemas de salud pública más importantes, especialmente en países desarrollados, ya que es frecuente, por lo general asintomático, fácil de diagnosticar y de tratar, y tiene complicaciones mortales si no es atendida de manera adecuada.¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de morbilidad y mortalidad en los adultos de los países industrializados y países en vías de desarrollo, responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total. La hipertensión arterial (HTA), en la población adulta, es el factor de riesgo cardiovascular (FRCV) más prevalente y uno de los que motivan un mayor número de solicitud de atención médica, aumenta con la edad y se calcula que más del 55% de los adultos de más de 60 años padecen HTA. Todas las prevalencias de la HTA en el mundo andan cerca del 30% en promedio. Latinoamérica ocupa las tasas más altas de prevalencia y peores controles.²

Se dispone de una variedad de fármacos que, utilizados de manera adecuada, de acuerdo con las características particulares de cada paciente, logran modificar el curso de la enfermedad. Sin embargo, un importante número de pacientes permanece vulnerable a las complicaciones de la hipertensión arterial y a los efectos adversos de la medicación.³

A pesar del importante papel que los productos naturales, particularmente *Baccharis salicifolia*, han tenido en la medicina tradicional peruana, sigue siendo escasa la investigación científica de sus propiedades farmacológicas, entre otros campos, en el de la hipertensión arterial.

En este sentido, nos hemos propuesto demostrar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca", a diferentes dosis, empleando un modelo de hipertensión inducida en anillos aórticos aislados de ratas.

Las alternativas farmacológicas a partir de productos naturales podrían contribuir a reducir el impacto de esta enfermedad. Todavía, más de la mitad de medicamentos disponibles se basan en productos naturales, porcentaje que se incrementa cuando se trata de aquéllos destinados a trastornos cardiovasculares. Su enorme diversidad química, la disponibilidad creciente de técnicas de aislamiento e identificación y la introducción de ensayos farmacológicos que permiten detectar moléculas potencialmente promisorias en un margen de tiempo razonable, son argumentos adicionales en favor de la vigencia de los productos naturales como fuente terapéutica.³

Con este estudio se busca apoyar la hipótesis del efecto antihipertensivo de *Baccharis salicifolia* lo que constituirá una primera aproximación a las bases científicas de su posible efecto antihipertensivo y una potencial alternativa fito farmacéutica para la elaboración de posibles tratamientos antihipertensivos.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Demostrar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *baccharis salisifolia* R. & P. "chilca".

Objetivos específicos

- Caracterizar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca". mediante reacciones químicas de coloración y precipitación.
- Comparar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salisifolia* R. & P. "chilca" con el efecto ejercido por el fármaco de referencia captopril.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Jimenez, A. Evaluó la capacidad antihipertensiva y antioxidante de extractos etanólicos obtenidos de semillas de *Passiflora vitifolia* Kunth y *Passiflora edulis* Sims var. *Edulis*. Evidenció la presencia de metabolitos secundarios mediante pruebas cualitativas y cromatografía de capa delgada (CCD).. Se encontró alta presencia de terpenos, antraquinonas, flavonoides, taninos, fenoles y antocianinas.; en cuanto al potencial antihipertensivo *in vivo*, los extractos presentaron un efecto preventivo de la hipertensión durante las seis semanas de tratamiento ($p < 0,05$) con un comportamiento similar al patrón (enalapril) y al control (rata normotensa). Los resultados obtenidos sugieren que los extractos de semilla de *P. vitifolia* y *P. edulis* var. *edulis*, contienen metabolitos secundarios con potencial antihipertensivo y antioxidante que podrían llegar a ser utilizados como una alternativa en la industria fitofarmacéutica para la elaboración de posibles tratamientos antihipertensivos.⁴

Gómez et al, llevaron a cabo el estudio el Efecto vasorrelajante de una infusión de *Baccharis trimera* en anillos aórticos pre contraídos de rata. El objetivo fue evaluar la capacidad de un extracto de *B. trimera* para relajar los anillos aórticos de rata pre contraídos con noradrenalina. Como la infusión es la forma habitual de ingesta de esta planta, se preparó una infusión de *B. trimera* utilizando 100 g de la planta (hojas) hervidas en agua, congeladas y liofilizadas. Las soluciones de trabajo se prepararon usando diferentes concentraciones del extracto seco diluido en solución de Krebs Henseleit. Se demostró que la infusión relajaba los anillos aórticos de una manera dependiente de la dosis 100 minutos después de agregar el extracto al baño. Considerando como 100% la contracción máxima lograda con noradrenalina, una relajación de $101,1 \pm 2$. Se observó un 3% con la

dosis más alta de la infusión utilizada en estos experimentos (0,32 mg/ml). Mientras que, en los anillos de control, la relajación fue de $12.9 \pm 2.4\%$. En los anillos aórticos desprovistos del endotelio, el porcentaje de vasorrelajación no mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con los anillos intactos. Estos datos apoyan la hipótesis de un efecto vasorrelajante de esta planta y constituyen el primer acercamiento a la base científica de un posible efecto antihipertensivo.⁵

Jimenes et al, Evaluó el efecto vasodilatador de los extractos metanolicos y acuosos del *Struthanthus venetus* "mata palo" en anillos de aorta de rata y de cobayo. Los resultados evidencian que el extracto metanolico produce disminución lenta del tono basal de los anillos de aorta de cobayo sin endotelio pero al ser pre contraídos con norepinefrina (NE), fenilefrina (FE), histamina o 5-hidroxitriptamina(5HT), se produce relajación rápida en dosis dependiente. La diferencia en la respuesta entre anillos aórticos de la rata y anillos aórticos del cobayo, es que en la rata la respuesta es dependiente de endotelio, en tanto que en el cobayo no depende del endotelio. A través de este antecedente se verifica la utilidad del tejido vascular en métodos farmacológicos como en el presente bioensayo.⁶

Mario et al, Identifico la actividad hipotensora del extracto etanolico de *Solanum tuberosum* en ratas. El objetivo fue determinar los efectos hipotensores y vasodilatación del extracto etanolico de la corteza de *Solanum tuberosum* en ratas anestesiadas y en anillos vasculares de aorta. La administración del extracto, vía intravenosa (5-15mg/kg), produjo una disminución de la presión arterial media en función de la dosis, resultando en ratas hipertensas valores de Presión arterial media (PAM) y Frecuencia cardiaca (FC) de 129 ± 6 mmHg y 335 ± 7 ppm respectivamente y en ratas normotensas fueron de 104 ± 4 mmHg y 352 ± 13 ppm.. Adicionalmente el extracto provoco una respuesta vasodilatadora en anillos aislados de aorta obtenidos de ratas wistar, previamente contraídos con KCl 80 mM, la adición acumulativa del extracto provoco relajación con las mayores concentraciones.⁷

Oscar, L, Azael A, Evaluaron el efecto vasodilatador mediado por óxido nítrico del extracto hidroalcoholico de *Zea mays L.* (maíz morado) en anillos aórticos de rata. El objetivo fue determinar si esta respuesta es mediada por óxido nítrico(NO), se utilizó L-NG-Nitroarginina metil ester(L-NAME) para comprobar

que la vasodilatación depende de la oxido nítrico sintetasa(Nos). Luego se comparó la inhibición de la contracción vascular tras la incubación con el extracto de maíz morado y captopril 10^{-5} M. Observando una reducción de la contracción máxima(100%) a $85,25\pm 2,60\%$, $77,76\pm 3,23\%$ y $73,3\pm 4,87\%$, para las dosis de 0,1; 0,5 y 1,0 mg/ml, respectivamente. La vasodilatación fue inhibida por la incubación previa con L-NAME. El extracto de maíz no inhibió la contracción vascular, a diferencia del captopril(reducción a $75,27\pm 8,61\%$). Concluyendo que el extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L produce vasodilatación dependiente de la síntesis de NO⁸

Arroyo et al, Determino la actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L. (maíz morado) 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. La reducción de la presión arterial fue dosis dependiente, observándose un mayor efecto con 1000 mg/kg, obteniéndose en promedio una disminución de 20,1% de la PAM ($p<0,01$), 20,7% de la PAS ($p<0,01$) y 15,7% de la PAD ($p<0,01$) en relación con el grupo control positivo en el día 25. Se encontró una reducción de 53,3% en los niveles de malondialdehído sólo en la dosis de 500 mg/kg. Se concluyó que, en las condiciones experimentales, se demostró la actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L.⁹

Palomino KL, Evaluó el efecto sobre la hiperplasia prostática benigna del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Baccharis genistelloides* (Lam.) Pers."Kimsa chuchu". El tamizaje fitoquímico reporto la presencia de flavonoides, fenoles y/o taninos, azúcares reductores, catequinas, lactonas, cumarinas, triterpenos y/o esteroides y saponinas. Los resultados muestran que dosis de 400mg/kg de extracto redujo el incremento de peso de peso de la próstata en 0,805g al igual que el estándar en 0,842 seguido de la dosis de 200 y 100mg/kg en 0,805g y 0,916g respectivamente ,finalmente el porcentaje de inflamación a dosis de 400mg/kg de extracto presento 40,07%,el estándar con 40,33% las dosis de 100 y 200 mg/kg con 52,64% y 34,22% y el control presento un 85,68% de inflamación. Por lo tanto, la dosis de 200 y 400 mg/kg respectivamente de

extracto tuvo mejor respuesta comparado con el estándar (finasterida); es decir el extracto presenta buena eficacia terapéutica.¹⁰

Valdez RP, Determino el contenido de fenoles totales y flavonoides totales en *Oenothera rosea* ait "yawar suqu", *Baccharis salicifolia* (R&P)"chilca" y *Piper elongatum* vahl"matico", al comparar el contenido de fenoles y flavonoides totales de las tres muestras, en equivalentes de ácido cafeico y quercetina. *Baccharis salicifolia*(R&P) "chilca", presento 12,62%, *Oenothera rosea* Ait."Yawar suqu" 6,42% y *Piper elongatum* vahl."Matico" 3,88% de fenoles totales. El contenido de flavonoides fue *Oenothera rosea* Ait."Yawar suqu" 8,32%, *Piper elongatum* Vahl"matico" 6,21% y *Baccharis salicifolia* (R&P)"chilca" 9,96%. Se concluye que *Baccharis salicifolia* (R&P)" chilca" presento cantidades superiores de fenoles y flavonoides totales frente a *Oenothera rosea* Ait "yawar suqu", y *Piper elongatum* Vahl "matico".¹¹

Aguilar et al, El objetivo fue estudiar tres especies del género *Baccharis* desde el punto de vista etnobotánico, químico y farmacológico utilizadas como plantas medicinales en el departamento de Ayacucho. El estudio etnobotánica, Ensayo fitoquímico, la actividad antiinflamatoria y la actividad antioxidante y el antimicrobiano. Las especies fueron identificadas como: *B. salicifolia* utilizada como analgésico, antiinflamatorio y antirreumático; *B. genistelloides* como antiinflamatorio y en problemas hepáticos; y de *B. glutinosa* no se reportan usos conocidos. Se aislaron flavonoides de tipo flavona y flavanona de las hojas de las tres especies en estudio. *B. salicifolia* demostró tener mejor actividad antiinflamatoria ($p < 0.05$) y antioxidante ($p < 0.05$) que *B. genistelloides* y *B. glutinosa*; mientras que *B. glutinosa* presentó actividad antimicrobiana frente a *Salmonella* sp. y *Shigella sonnei*. Se identificó tres especies: *B. genistelloides*, *B. glutinosa* y *B. salicifolia*; y se realizó el estudio etnobotánico que reportan su uso tradicional. Los flavonoides presentes en las especies son de tipo flavona y flavanona. *B. salicifolia* fue mejor antiinflamatorio y antioxidante; *B. glutinosa* mejor antimicrobiano.¹²

2.2. Marco conceptual

2.2.1. *Baccharis salicifolia* R.& P.

2.2.1.1. Taxonomía

Según el sistema de clasificación de Cronquist.A.1988 y es como sigue:

DIVISION	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	: ASTERIDAE
ORDEN	: ASTERALES
FAMILIA	: ASTERACEAE
GÉNERO	: <i>Baccharis</i>
ESPECIE	: <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P.
SINONIMIA	: <i>Baccharis lanceolata</i> (Kunth.)
N.V	: “chilca”

2.2.1.2. Descripción botánica

Baccharis es uno de los géneros más grandes de la tribu Astereae. Por lo general son arbustos perennes de 50 cm a 4 m de altura, ocasionalmente árboles pequeños y hierbas, casi todos dioicos.^{13,14}

Baccharis salicifolia “chilca” es un arbusto de porte bajo, perennifolio, propio de zonas templadas y templado-frías; de hojas simples alargadas salicifolias de color verde claro, de bordes ligeramente aserrados, alternas, sin estípulas, y de consistencia pegajosa debido a la presencia de abundante resina. Flores pequeñas, tubuladas, agrupadas en inflorescencias típicas en cabezuelas o capítulos. Frutos pequeños aquenios provistos de vilano característico que le sirve como elemento de dispersión.¹⁵

2.2.1.3. Hábitat y distribución

El género *Baccharis* pertenece a la familia Asteraceae, que representa la familia más numerosa de angiospermas con más de 1500 géneros y más de 20000 especies. Las asteráceas ocupan el segundo lugar entre las familias más diversas de la flora peruana. Esta familia es reconocida en el Perú por presentar alrededor de 245 géneros y 1530 especies. El género *Baccharis* es exclusivamente americano y presenta 250 especies, 70 de las cuales están presentes en el Perú y 20 de estas son endémicas.¹⁶

El género *Baccharis* está distribuido principalmente en Brasil, Argentina, Colombia, Chile y México, ocupando las regiones más altas. La alta concentración de especies en Brasil y los Andes indica que una de esas áreas es el probable centro de origen de ese género.¹⁷

En nuestro país, *Baccharis salicifolia* “chilca” se desarrolla en zonas situadas entre los 2600 y 3500 msnm. En estado silvestre, sobre suelos pobres en sales nutrientes, a veces como integrante de la vegetación monte ribereña.¹⁵

2.2.1.4. Usos medicinales

Los usos medicinales tradicionales de especies del género *Baccharis* incluyen el tratamiento de heridas y úlceras, fiebre, enfermedades gastrointestinales, como espasmolíticos, diuréticos y analgésicos, y en el tratamiento de la diabetes y las infecciones bacterianas o fúngicas. La infusión de las hojas y ramas de *Baccharis salicifolia* (R&P). Se aplica externamente como tratamiento antiinflamatorio. La decocción de las hojas y tallos es utilizada en la higiene femenina. También como diaforético, para el dolor de cabeza, para la diarrea, para la disentería, antirreumático y antisifilítico.¹⁸

En la provincia de Jauja, departamento de Junín, los pobladores preparan el cocimiento de hojas y tallos jóvenes y lo beben en ayunas para eliminar los parásitos.¹⁹

También se usa como antiinflamatorio en luxaciones, torceduras, heridas, golpes, inflamaciones articulares y de las vías urinarias. Se ha descrito su uso como analgésicos en la migraña, en dolores corporales y dolores menstruales.²⁰

2.2.1.5. Composición química del género *Baccharis*

La composición química del género *Baccharis* se ha estudiado extensamente desde principios de 1900. A la actualidad, se han aislado e identificado más de 150 compuestos. Los compuestos más significativos son aceites esenciales, diterpenoides, triterpenoides y compuestos fenólicos como flavonoides, cumarinas y derivados fenólicos simples, como ácidos fenólicos.¹⁸

Los flavonoides, junto con diterpenos, son compuestos más frecuentes en el género *Baccharis* y como buenos marcadores químicos para los niveles inferiores de la familia. Se presentan normalmente como agliconas libres y muy raramente en la forma glicosilada, característica de la familia Asteraceae.^{17,21}

2.3. Bases Teóricas

2.3.1. Hipertensión arterial (HTA)

La presión o tensión arterial se puede definir como la presión que ejerce la sangre sobre las arterias. En este sentido, la hipertensión arterial (HTA) representa la elevación de estas presiones por encima de unos límites definidos de forma arbitraria. Los valores normales de presión arterial se han ido reduciendo en las dos últimas décadas debido a que múltiples estudios epidemiológicos han demostrado la relación entre cifras elevadas de presión arterial y aumento de la mortalidad. Actualmente se considera que una persona adulta tiene HTA cuando, de forma repetida, las cifras de presión arterial sistólica son mayores o iguales a 140 mmHg y de presión arterial diastólica mayores o iguales a 90 mmHg.²²

2.3.1.2. Etiología

Desde el punto de vista etiológico, la HTA puede clasificarse en HTA esencial o idiopática (no se conoce la causa) o secundaria (existe una causa identificable que la justifica).²³

a. Hipertensión esencial o idiopática. No se puede identificar ninguna causa, esta situación se denomina hipertensión primaria, en ella están implicados múltiples factores genéticos y ambientales, representa el 95% de los casos de HTA.²³

b. Hipertensión secundaria. Está producida por un mecanismo subyacente, detectable. Existen numerosos estados fisiopatológicos como estenosis de la arteria renal, feocromocitoma y coartación aórtica, que pueden producir hipertensión arterial. En algunos casos, la elevación de la presión arterial es reversible cuando la enfermedad subyacente se trata con éxito.²³

2.3.1.3. Regulación de la presión sanguínea normal

La presión sanguínea es una función del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica (Figura 1A), dos variables hemodinámicas influidas por múltiples factores genéticos, ambientales y demográficos. Los principales aspectos que determinan sus variaciones dentro de una población o entre dos diferentes son la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la alimentación, en

especial el consumo de sodio. El gasto cardíaco depende en gran medida de la volemia, que a su vez se ve muy influida por la homeostasis del sodio.

La resistencia vascular periférica se determina sobre todo a nivel de las arteriolas y se ve supeditada a los factores nerviosos y hormonales. El tono normal de los vasos manifiesta el equilibrio entre los condicionantes humorales vasoconstrictores (como la angiotensina II, las catecolaminas y la endotelina) y vasodilatadores (como las cininas, las prostaglandinas y el NO).²⁴

Los vasos de resistencia también exhiben una autorregulación, a través de la cual el aumento del flujo sanguíneo desencadena una vasoconstricción para proteger contra la hiperperfusión tisular. Otros factores locales como el pH y la hipoxia, así como los sistemas adrenérgicos α y β , cuya acción repercute sobre la frecuencia cardíaca, la contracción del corazón y el tono vascular, también pueden ser importantes para la regulación de la presión arterial. El funcionamiento integrado de todos estos sistemas garantiza una perfusión suficiente para todos los tejidos, pese a las diferencias regionales entre sus demandas. Los riñones cumplen una misión importante en la regulación de la presión arterial sanguínea del modo siguiente (Figura 1 B): A través del sistema de la renina-angiotensina, el riñón actúa sobre la resistencia periférica y sobre la homeostasis del sodio. La renina se segrega en las células yuxtaglomerulares del riñón como respuesta al descenso de la presión sanguínea. Su presencia convierte el angiotensinógeno plasmático en angiotensina I, este en angiotensina II por la enzima convertidora de la angiotensina. Esta angiotensina II eleva la presión sanguínea al incrementar la resistencia periférica (por su acción directa sobre las células musculares lisas de los vasos) y la volemia (al estimular la secreción de aldosterona y aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo distal). El riñón produce toda una serie de sustancias relajantes vasculares o antihipertensivas (como las prostaglandinas y el NO), que se supone que contrarrestan los efectos vasopresores de la angiotensina. Cuando baja la volemia, disminuye la filtración glomerular, lo que potencia la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, mecanismo que sirve para conservar el sodio y ampliar el volumen sanguíneo. Los factores natriuréticos, como los péptidos natriuréticos segregados por el miocardio auricular y ventricular como reacción frente al incremento de la volemia, inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos distales y de este modo aumentan la excreción de sodio y la diuresis. Estos

péptidos también inducen vasodilatación y se puede considerar que representan los inhibidores endógenos del sistema de la renina-angiotensina.²⁵

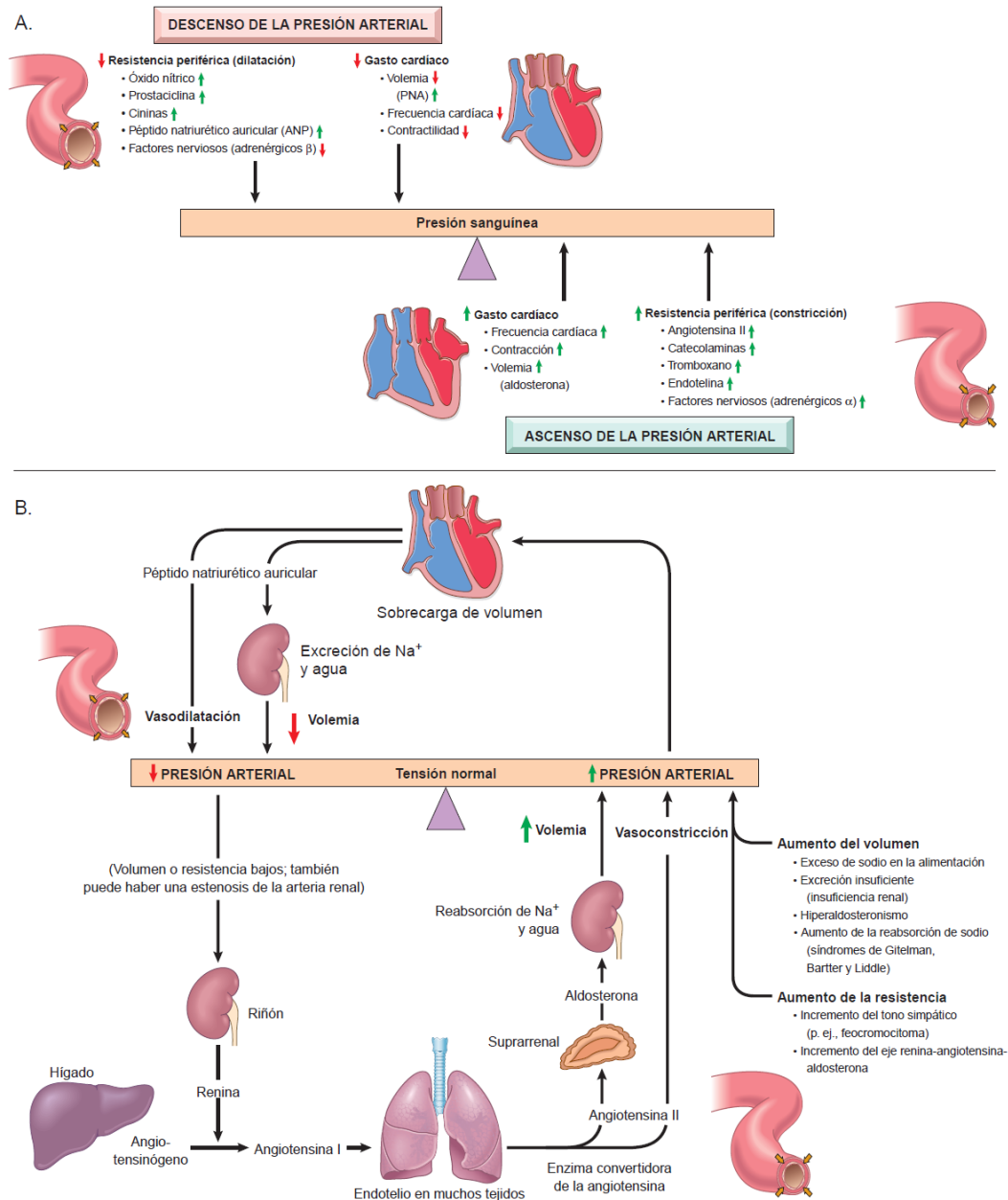


Figura 1. Regulación de la presión arterial. **A.** Funciones críticas desempeñadas por el gasto cardíaco y la resistencia periférica en la modulación de la presión arterial. **B.** Interacción de la renina-angiotensina-aldosterona con el péptido natriurético auricular para mantener la homeostasis de la presión arterial.²⁵

2.3.1.4. Bases anatómicas y fisiológicas de la pared vascular

Los vasos sanguíneos, antes considerados simples conductos para la sangre, hoy son verdaderos órganos con procesos de autorregulación endocrina, atócina y paracrina; donde convergen la acción de múltiples sustancias vasoactivas, tales como catecolaminas, acetilcolina, endoteliales, péptidos, natriureticos, además de factores de crecimiento y proliferación que modulan en su conjunto el tono y la resistencia vascular, el estado de trombosis o antitrombosis, la permeabilidad vascular, los procesos inflamatorios/reparativo, que en su conjunto influyen en la probabilidad para desarrollar enfermedad cardiovascular.²⁶

2.3.2 Estructura de la pared vascular

La pared arterial consta de una capa interna o íntima, una central o media y una externa denominada adventicia.

2.3.2.1. La íntima

Está formada por una monocapa de células endoteliales, que juegan un papel decisivo en el control de la circulación, ya que liberan numerosos compuestos vasoactivos. Los principales agentes vasodilatadores liberados por el endotelio son el factor relajante derivado de endotelio (EDRF), que ha sido identificado como óxido nítrico (NO), la prostaglandina I₂ (PGE₂) o prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado de endotelio (EDHF), cuya identidad es todavía hoy motivo de controversia entre distintos autores. El endotelio también libera sustancias vasoconstrictoras, como el factor contracturante derivado de endotelio, anión superóxido (O₂⁻); tromboxano A₂ (TXA₂) y la endotelina-1 (ET-1), si bien esta última puede comportarse también como vasodilatadora. Las células musculares lisas por una lámina elástica interna de estructuras reticular, que presenta espacios interlaminares, que permiten el paso de sustancias a su través.²⁷

2.3.2.2. La media

Está compuesta principalmente por células musculares lisas vasculares (CMLV), que al ser estimuladas se contraen y reducen el diámetro interno de la pared arterial, y la matriz extracelular, que se une a las CMLV dotándolas de una correcta orientación en la pared vascular. La matriz de la capa media, junto con la adventicia, determina las propiedades mecánicas de la arteria. La elastina y el

colágeno son los componentes proteicos más importantes de la matriz. La elastina dota de elasticidad al vaso y es abundante en arterias de conducción como la aorta, y el colágeno permite a la pared de la media mantener su forma, a pesar de la alta presión intraluminal ejercida por la sangre.²⁷

2.3.2.3. La adventicia

Es la capa más externa de las arterias, y aparece separada de la media por una lámina elástica externa. Esta capa contiene colágeno, fibroblastos y algunas CMLV. En arterias de calibre mediano o grande, la adventicia presenta pequeños vasos sanguíneos (*vasa vasorum*), linfáticos y algunas terminaciones del sistema nervioso autónomo (SNA). En los grandes vasos de conducción, la adventicia es delgada mientras que en pequeñas arterias musculares (arterias de resistencia) es más ancha.²⁶

2.3.3. Fisiología de la pared vascular

2.3.3.1. Endotelio vascular

El endotelio vascular, un órgano estructuralmente simple y funcionalmente complejo, es una capa unicelular que cubre la superficie interna de los vasos sanguíneos y conforma la pared de los capilares. Lejos de ser solo una barrera mecánica entre la sangre y los tejidos, es un órgano activamente comprometido en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos. Debido a su ubicación estratégica detecta cambios en las fuerzas hemodinámicas que actúan sobre la pared vascular, así como señales químicas transportadas por la sangre y responde a ellas liberando sustancias vasoactivas, algunas de las cuales tienen funciones antagónicas como vasodilatadores y vasoconstrictores o hemostáticos y antihemostáticos.²⁸

El tono vascular, factor determinante de la presión arterial, depende directamente de la función del órgano endotelial. Un estado patológico asociado con hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión y estrés oxidativo. En ella, observamos una pérdida de la vasodilatación dependiente del endotelio por la disminución de la actividad del NO en la pared vascular, ya sea por una menor producción, una producción aberrante o una mayor degradación. Es por ello que la prevención de la enfermedad cardiovascular está dirigida fundamentalmente a prevenir la disfunción endotelial y los factores asociados con esta.²⁷

2.3.3.2. Oxido Nitrico (NO)

El óxido nítrico debe ser considerado el nitro vasodilatador endógeno. En el tejido vascular existe una utilización continua de L-arginina que aumenta la producción de ácido nítrico, al mismo tiempo que tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial.²⁹

El óxido nítrico (ON), sintetizado a partir de L-arginina por acción de una sintasa endotelial y de cofactores, difunde a través de las células ocasionando la relajación de las células del músculo liso vascular. Cuando se altera el equilibrio entre los factores vasodilatadores o vasoconstrictores se produce la disfunción endotelial, referida a un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio e implica anomalías en la integridad endotelial y la homeostasis vascular.³⁰

La disfunción endotelial participa en la patogénesis de la hipertensión arterial debido a una pérdida de la bioactividad del óxido nítrico derivado del endotelio, bien por una reducida disponibilidad de ON como consecuencia de una reducción de su producción y/o una mayor degradación del mismo. Aunado a ello, la disminución de la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial está relacionada a polimorfismos genéticos asociado con accidentes coronarios y a un incremento en la tasa de morbi-mortalidad, por lo que ésta alteración genética podría estar implicada en la disfunción endotelial presente en la hipertensión arterial. Estímulos mecánicos como el flujo pulsátil y la tensión en la célula endotelial, y un rígido control de los niveles de ión calcio en el líquido extracelular, constituyen patrones reguladores de la síntesis y liberación de óxido nítrico en el endotelio.³⁰

El calcio activa la sintetasa del oxido nítrico (SON) que transforma la L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico. Este último se difunde al músculo liso vascular y activa a la guanilato ciclasa soluble y aumenta los niveles de GMPc que provoca relajación del tejido muscular. El importante aumento de la presión arterial que se obtiene después de inhibir a la SON con monometil L-arginina (L-MMA), lo que confirma que esta sustancia es el nitrovasodilatador endógeno y sugiere que la reducción en la SON puede contribuir al mecanismo fisiopatológico de la hipertensión arterial, de modo que la liberación basal de óxido nítrico desempeña un papel fundamental en la regulación de la presión arterial.²⁹

2.3.4. Fisiopatología Cardiovascular

2.3.4.1. Enfermedades cardiovasculares

Al mencionar a las enfermedades cardiovasculares, nos solemos referir, a la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebrovascular (ECV), la enfermedad vascular periférica y la cardiopatía reumática, en la que la aterosclerosis es el principal sustrato de las tres primeras, y por lo tanto responsable última de las muertes por esta causa, siendo la causa subyacente del 90% de todos los infartos de miocardio. En ocasiones se mencionan también, bajo este contexto, al más amplio capítulo de enfermedades del sistema circulatorio que incluye a estas y a otras patologías, como la insuficiencia cardíaca, miocarditis, arritmias, etc. Pero sin duda alguna la CI y la ECV son las principales responsables de las muertes.²³

2.3.4.2. Mortalidad cardiovascular

En el 2010 fallecieron algo más de 57 millones de personas en el mundo; 16,7 millones (29,3%) lo hicieron debido a enfermedades cardiovasculares, lo que las sitúa por delante de las enfermedades infecciosas y parasitarias que supone el 26%, si incluimos a las infecciones respiratorias.²⁴

La cardiopatía isquémica fue la responsable directa de la mayoría de defunciones (7,2 millones), un 43% de las causas cardiovasculares (12,7% del total de muertes). Esta y la enfermedad cerebrovascular son las responsables de los 2/3 de las muertes cardiovasculares del planeta. La adopción de los estilos de vida poco saludables por parte de los países en desarrollo, en gran medida importados desde los países desarrollados, y el consiguiente aumento de la prevalencia de los factores de riesgo clásico para la enfermedad cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia), se suma a las dificultades que sus colapsados sistemas sanitarios tienen para establecer medidas de prevención eficaces, no digamos que introducir los costos y eficaces tratamientos ampliamente difundidos en los países desarrollados.²⁵

Aunque medidas no farmacológicas tales como el control de peso, la restricción en el consumo de sodio, la moderación en el consumo de alcohol y el ejercicio ayuda a disminuir la presión arterial, casi todos los pacientes requieren medicación adicional³¹.

2.3.4.3. Cardiopatía isquémica

Bajo el término de cardiopatía isquémica incluimos un conjunto de causas y efectos interrelacionados, con expresiones clínicas y anatomopatológicas no siempre congruentes entre sí. Es una patología multifactorial, resultado de interacciones complejas entre los factores genéticos y ambientales, que se encuentra englobada en el grupo de las llamadas enfermedades cardiovasculares.³²

Constituye un problema de salud pública de primer orden debido a su elevada incidencia y mortalidad. Sus consecuencias suponen en la actualidad la gran mayoría de patologías cardíacas del adulto. Definimos así la cardiopatía isquémica como la afectación miocárdica debida a una desproporción entre el aporte del flujo coronario y los requerimientos miocárdicos, causada por cambios en la circulación coronaria. Comprende estadios agudos, temporales o crónicos y puede ser debida a cambios funcionales o a enfermedad orgánica(excluida la isquemia debida a cambios hemodinámicos, no coronario, como sucede en la estenosis aortica³³.

Origina manifestaciones clínicas ordinariamente a partir de los 45 años de edad, aunque eventualmente pueda presentarse a edades juveniles.

Clínicamente puede manifestarse de las siguientes formas.³³

1. Angina de pecho, es una manifestación clínica caracterizada por dolor torácico, en relación con isquemia miocárdica por déficit temporal de oxigenación. Los pacientes con angina son portadores de estenosis grave u oclusión de alguna arteria coronaria, pero con mínimo daño miocárdico.
2. Infarto de miocardio (IMA), consiste en una necrosis isquémica (necrosis coagulativa), extensa del miocardio producida por una insuficiencia grave del flujo coronario.
3. Insuficiencia cardíaca en la cardiopatía isquémica
4. Arritmias.
5. Paro cardíaco.

2.3.4.4. Anatomía patológica

Los aumentos del consumo de oxígeno miocárdico (MVO_2), tiene que ir seguidos de un aumento de flujo coronario ya que la capacidad de aumento de la utilización de oxígeno es muy limitada en el miocardio. El principal mecanismo regulador del flujo son los cambios producidos en la resistencia vascular. En condiciones normales, el aumento de las demandas metabólicas de oxígeno, va

seguido de una disminución de la resistencia vascular coronaria de modo que, durante el ejercicio intenso, puede disminuir hasta cuatro veces, con un aumento paralelo de flujo coronario. La adaptación se completa por la taquicardia, aumento del tono simpático y de la tensión arterial.²⁴

Cuando existe una estenosis en una arteria coronaria disminuye el flujo a través del vaso, desciende de la presión y se sigue una disminución de las resistencias vasculares, con lo que el flujo aumenta nuevamente. Cuando los aumentos de la resistencia en una arteria son pequeños, se compensa fácilmente con pequeñas disminuciones de la resistencia autoreguladora. Cuando los incrementos son importantes la disminución de la resistencia autoreguladora no es suficiente para compensar el flujo; primero en situaciones de demanda metabólica intensa y después, ante demandas menores. La isquemia en estas condiciones, siempre es primero y más importante en el endocardio que en el epicardio. Ante una estenosis crítica, llega un momento en que no son posibles incrementos del flujo. Por otra parte, ante lesiones obstructivas coronarias, hay que tener en cuenta que, un pequeño aumento en el grado de estenosis, puede originar una intensa caída del flujo, si ha habido un agotamiento de la reserva vasodilatadora autorreguladora. En situaciones de estenosis coronaria importante, con utilización de los factores de autorregulación al máximo, pequeñas reducciones de la presión arterial, tienen una gran importancia y pueden hacer disminuir el flujo coronario distal a la estenosis, de una forma significativa.³⁰

La regulación de la circulación coronaria, depende principalmente de los sistemas de autorregulación mecánicos, metabólicos y neurogenos, actuando sobre el tono muscular coronario, cuya contracción es calcio- dependiente.

La causalidad de la cardiomiopatía isquémica debe centrarse en las lesiones de las arterias coronaria, a su vez motivadas por alteraciones degenerativas, metabólicas, inflamatorias, tumorales, malformativas, etc. Las lesiones de las arterias coronarias, son casi siempre arterioescleróticas.³³

Básicamente la cardiomiopatía isquémica y sus posibles lesiones vasculares puede ser desde clínicamente asintomáticas hasta las causantes de una muerte súbita, con un espectro intermedio en el que se encuadran el ángor, la insuficiencia cardiaca, el cuadro florido del infarto agudo o las arritmias.³²

2.3.4.5. Factores de riesgo

- La obesidad

- La diabetes (la cardiopatía isquémica es, desde luego, la expresión clínica más frecuente de la macroangiopatía diabética y la causa principal de muerte en los diabéticos e la actualidad).
- La hiperuricemia (aumento de la concentración del ácido úrico en sangre).
- Los lípidos de la dieta y del plasma, como factores de riesgo de cardiopatía isquémica.
- El componente trombotico en el patomecanismo de la arteriosclerosis coronaria o de sus complicaciones oclusivas
- El tabaco.
- La hipertensión es probablemente el factor de riesgo más importante en el desarrollo de cardiopatía coronaria y duplica el riesgo existente en una población normal. Los estudios clínicos-epidemiológicos abonan también la afirmación de que la hipertensión incrementa el riesgo de enfermedad coronaria, sobre todo si se suma a otros factores de riesgo como la obesidad, la hipercolesterolemia y el tabaco ⁽³¹⁾. La prevalencia de hipertensión entre los enfermos coronarios es diez veces mayor que en la población general de la misma edad. En los hipertensos de uno y otro sexo, se registra un riesgo considerablemente aumentado de desarrollar cardiopatía coronaria, en todos los grupos de edad entre los treinta y cinco y sesenta y cinco años.³⁴

2.3.5. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial

Existen cinco grandes grupos de fármacos antihipertensores de interés destacado, a saber: diuréticos, bloqueantes b-adrenérgicos, antagonistas del calcio, bloqueantes a-adrenérgicos periféricos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Numerosos fármacos exhiben también propiedades antihipertensoras de interés, pero quedan relegados a una categoría menor desde el punto de vista terapéutico. Todos actúan disminuyendo el gasto cardíaco y/o las resistencias vasculares periféricas por mecanismos de acción no siempre suficientemente conocidos y generalmente de naturaleza multifactorial (Figura 2). Así, por ejemplo, algunos fármacos que actúan sobre el corazón o sistema vascular también pueden ejercer alguna actividad a la altura del SNC o por el sistema endocrino. Otros, por el contrario, ejercen su acción principal sobre el medio interno, equilibrio hidroelectrolítico o metabolismo, y los cambios vasculares o cardíacos son una consecuencia de

dicha acción. Para mayor complejidad, no pocos mecanismos desencadenan fenómenos adaptativos, razón por la cual estos mecanismos y, más aún, los efectos que desencadenan pueden ser diferentes si se consideran a corto o a largo plazo. Este hecho es de gran relevancia para estos fármacos, toda vez que su empleo, generalmente, se supone que ha de ser crónico.³⁵

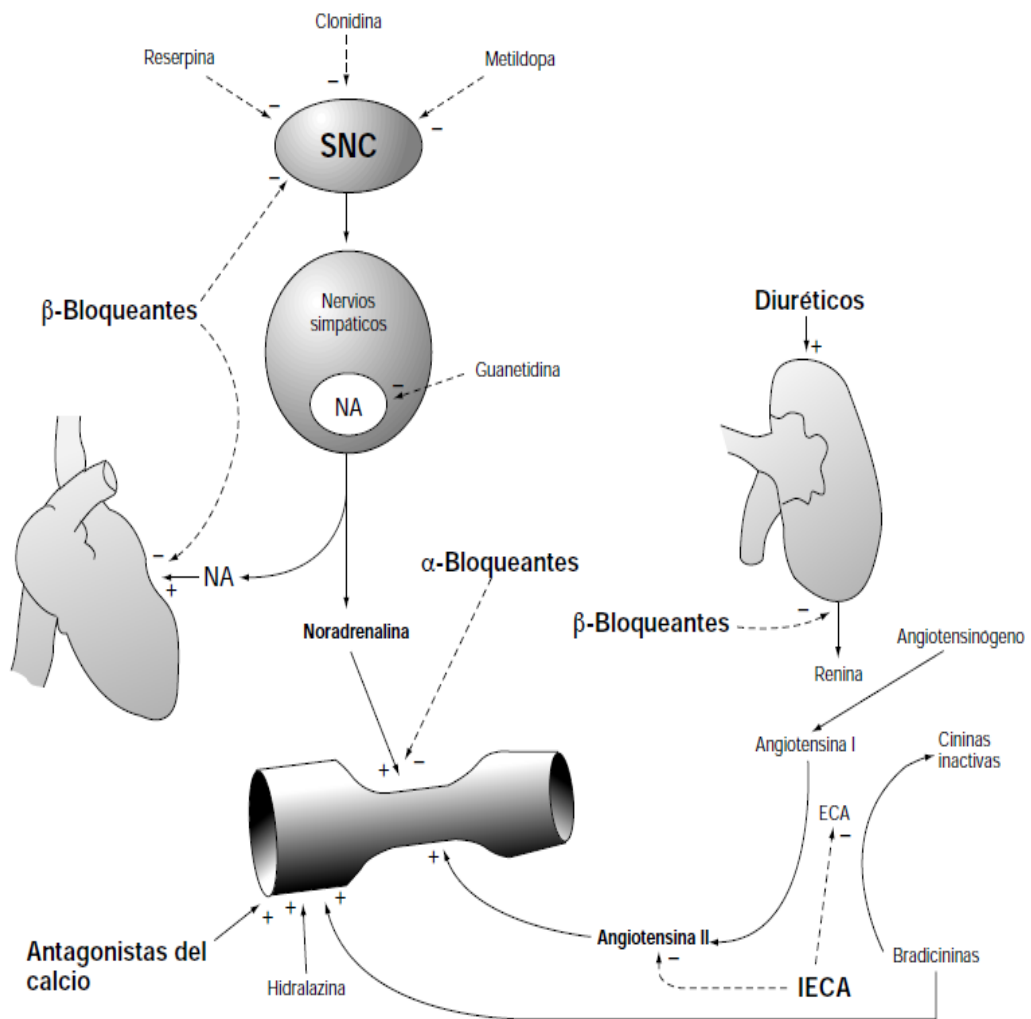


Figura 2. Principales puntos de actuación de los medicamentos antihipertensores. Línea continua: acción facilitadora; línea discontinua: acción inhibitoria.³⁵

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en los ambientes de Farmacología y Toxicología, de la escuela de Formación profesional de farmacia y bioquímica de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho- Perú, durante los meses de abril a setiembre del 2018.

3.2. Definición de la población y muestra

3.2.1. Población

Hojas de *Baccharis salicifolia*, "chilca" recolectadas en el distrito de Quinua, departamento de Ayacucho.

3.2.2. Muestra

2 kg de hojas seca de *baccharis salicifolia* R. & P. "chilca", que fueron recolectadas en el distrito de quinua. El sistema de muestreo fue por conveniencia. Las muestras fueron transportadas en bolsas de papel a los laboratorios de Farmacia y Bioquímica, desecadas a la sombra sobre papel periódico, a temperatura ambiente.

Una muestra de planta entera (parte aérea), sirvió para su identificación y clasificación, que se realizó a través de la Bióloga: Laura Aucasime Medina de la facultad de ciencias biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga.

Una vez disecadas, las muestras de hojas de *baccharis salicifolia* R. & P. “chilca”, fueron pulverizadas utilizando un molino manual y almacenado en frasco ámbar por un periodo de 14 días.

3.2.3 Animales de experimentación

Se extrajo la arteria aorta de 40 “ratas” de la misma edad, sexo (macho), entre 180±10 g, procedente de la Universidad la Agraria, los mismos que fueron previamente acondicionados con alimentación balanceada y agua a libertad en el bioterio del área de Farmacología de los laboratorios de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.3 Diseño metodológico

Básico-experimental.

3.3.1 Procedimiento metodológico para la recolección de datos

Preparación del extracto hidroalcoholico

Para la preparación del extracto hidroalcoholico se siguió el procedimiento descrito por lock de Ugaz O.³⁶

Se procedió a desecar las hojas de *baccharis salicifolia* “chilca” a temperatura ambiente, protegidas de la luz, durante 2 semanas para posterior pulverización y macerarlas. Para el proceso de maceración se agregó etanol al 80% (3:1) y se dejó macerar por 8 días con constante agitación, protegido de la luz en un frasco de color ámbar de boca ancha. El producto que se obtuvo se filtró haciendo uso del papel filtro. Tras separar el residuo vegetal y el líquido extractivo, se procede a la concentración del mismo en el equipo de rotavapor a 37° aproximadamente .Es así que se obtiene un concentrado liquido de color verde oscuro el que se envaso en un frasco de vidrio; el extracto obtenido perfectamente seco es guardado en el congelador hasta su posterior fraccionamiento (ANEXO 05)³⁶

3.3.2 Ensayos fitoquimicos

Los metabolitos secundarios presentes en el extracto serán identificados cualitativamente siguiendo los procedimientos descritos por Miranda y Cuéllar.³⁷

3.3.3. Evaluación del efecto antihipertensivo

Fundamento: La metodología que se empleó para la determinación de la actividad vasodilatadora se basa en el descrito por Furchgott et al.. Consiste en la inducción a la vasoconstricción de los anillos aórticos aislados de cobayos, conservados en líquido nutritivo de Krebs-Henseleit (ANEXO 06), mediada por óxido nítrico (NO)(L-NAME) y la evaluación del efecto vasodilatador del extracto, utilizando como patrón de referencia al captopril.³⁸

Materiales

- L- NG-Nitroarginina metil ester (L-NAME) a una concentración de 100 μ M
- Tabletas de captopril 25 mg , diluidas en líquido de Krebs-Henseleit hasta una concentración de $1 \times 10^{-5} M$.
- Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca" a diferentes concentraciones; 5%, 10%, 20%, diluidas con medio nutritivo de Krebs-Henseleit.

Procedimiento

Se suspendió la alimentación de los animales con 24 horas de anticipación siendo mantenidas con agua a voluntad. Para iniciar el trabajo se encendió y calibró el equipo que en su conjunto conforma el quimógrafo automatizado Panlab Harvad (software LabChart) (anexo 07).

Seguidamente se sacrificó a las ratas por dislocación cervical; la técnica empleada para obtención de la arteria aorta torácica consistió en la realización de una toracotomía media; separando así pulmones y el corazón para visualizar la arteria, se procedió a la disección de la arteria aorta torácica descendente del cayado al diafragma e inmediatamente se colocó en una placa Petri que contenía líquido nutritivo Krebs-Henseleit, de la siguiente composición (mmol/L); NaCl 122; KCl 4,7; NaHCO₃ 15,5; MgSO₄ 1,2; glucosa 11,5; KH₂PO₄ 1,2 Y CaCl₂ 2,5 y burbujeado con carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂) a 37°C y pH 7,4.³⁸

La arteria aorta torácica extraída y aislada en el líquido nutritivo en mención, fue limpiada cuidadosamente de grasa y adherencia, posteriormente se introdujeron dos alambres finos y rígidos de acero inoxidable con el que se fija uno de los extremos de la cadena a la parte inferior del baño, cuyo contenido es de 25 mL de solución Krebs-Henseleit y el otro se situó paralelamente al anterior,

uniéndose así por un extremo a la cámara para órganos aislados y por el otro al transductor. Este a su vez está conectado a un amplificador de señales y este a un sistema de registro de contracciones isométricas desarrolladas por las arterias (ANEXO 08).³⁸

3.4. Diseño Experimental.

Tabla 1. Diseño experimental de la actividad antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis Salicifolia* R. & P. "chilca", Ayacucho 2018.

	KCl 120mM 2,5 mL	L-NAME 100 uM 1mL	Captopril 25 mg 1x10 ⁻⁵ M	Extracto hidroalcohólico 5% 2,5 mL	Extracto hidroalcohólico 10% 2,5 mL	Extracto hidroalcohólico 20% 2,5 mL
GRUPO I	X	X				
GRUPO II	X	X	x			
GRUPO III	X	X		x		
GRUPO IV	X	X			x	
GRUPO V	X	X				x

3.5. Análisis Estadístico

Los datos se presentaron comparativamente en tablas y gráficos estadísticos y del 95%. Se ha tenido en cuenta una $p < 0,05$ para considerar significativos los hallazgos. La significación estadística entre grupos se evaluó mediante el análisis de varianza (ANOVA), Duncan para el análisis de las medias de los grupos en los subconjuntos homogéneos y las pruebas T de Dunnett que trata un grupo como control y comparan todos los demás grupos con este. Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 22; asimismo los programas Word y Excel

IV. RESULTADOS

Tabla 2. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcoholico de *Baccharis Salicifolia* R. & P. “chilca” Ayacucho 2018

Metabolitos secundarios	Ensayos	Resultados	Observaciones
Alcaloides	R. Dragendorf	+	Opalencia
Alcaloides	R. Wagner	+	Opalencia
Fenoles y/o taninos	R. Cloruro férrico	++++	Color azul(taninos del tipo pirogalotánicos)
Flavonoides	R. Shinoda	++++	Coloración anaranjada intenso.
Lactonas y cumarinas	R. Baljet	+++	Precipitado rojo
Azucares reductores	R. Feeling	++++	Aparición de color rojo
Azucares reductores	R. Benedict	++++	Precipitado de color anaranjado.
Resinas	R. Resinas	+++	Aparición de precipitado
Saponinas	R. Saponinas	++	Espuma persiste por más de 2 minutos.

Leyenda

(++++) : Presencia Abundante/ Intenso

(+++) : Presencia Moderada

(++) : Presencia Leve

(+) : Presencia poca o escasa / Ténue

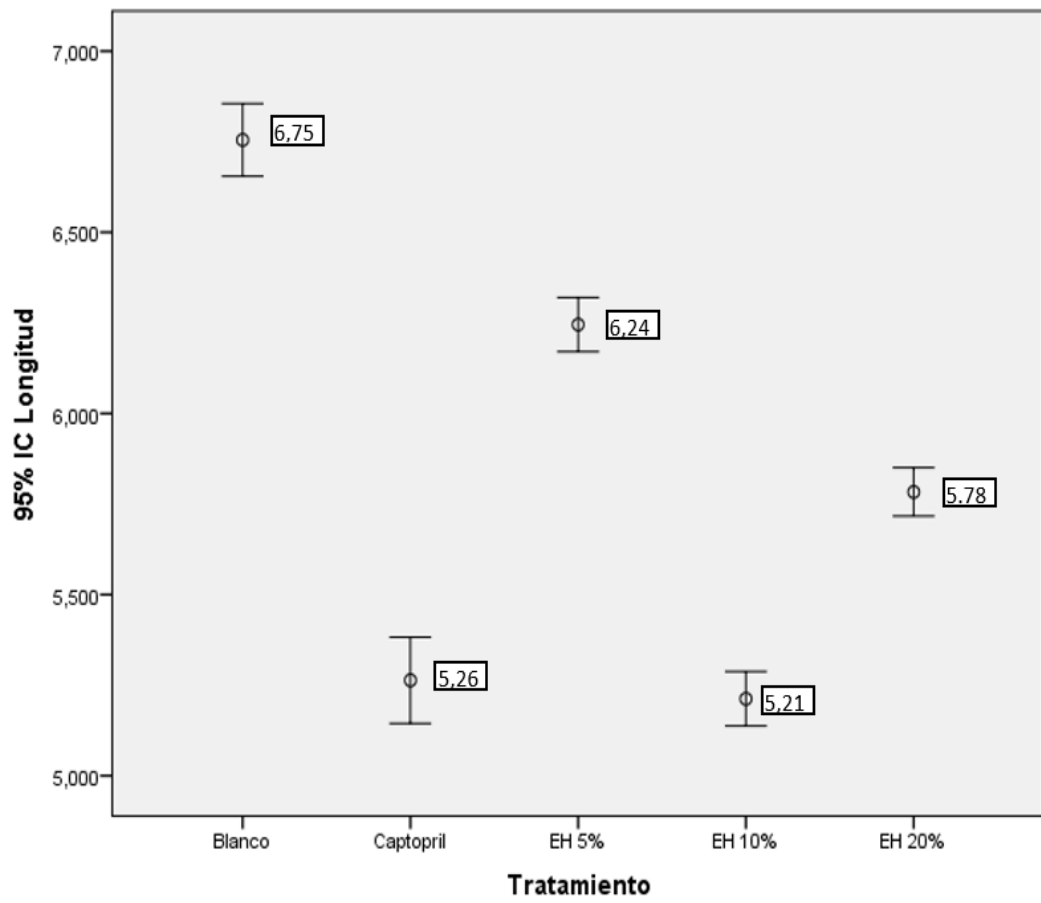


Figura 3: Alturas producidas por efecto del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P."chilca" al 5%,10%,20% y el estándar captopril $1 \times 10^{-5}M$.

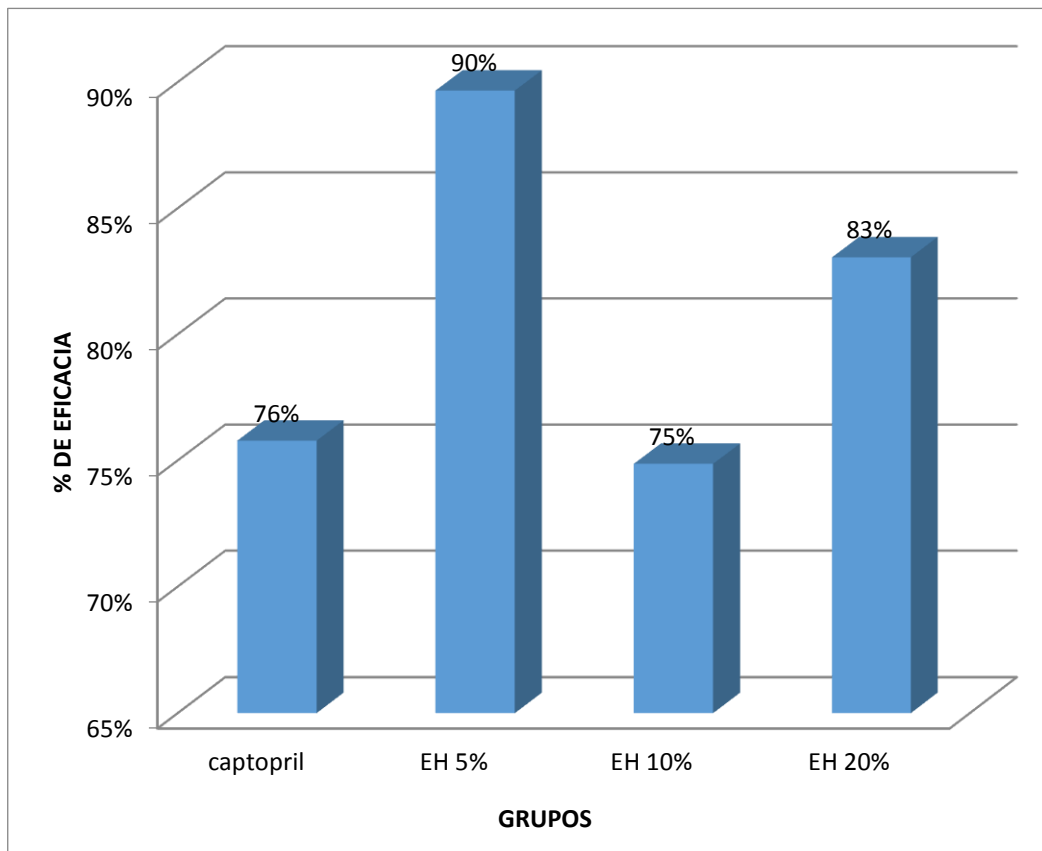


Figura 4. Porcentaje de eficacia por el efecto del extracto hidroalcoholico de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca", Ayacucho 2018.

V. DISCUSIÓN

El importante y poco difundido papel que desarrollan los órganos vegetales como agentes terapéuticos en la medicina alternativa o auxiliar ha ido cobrando relevancia en los últimos años por la comunidad científica. El objetivo primordial es encontrar un tratamiento alternativo para patologías actuales que no presenten los efectos adversos que son inherentes a las medicinas sintéticas. Es con este propósito la obtención de mayores antecedentes en la investigación científica de las propiedades terapéuticas de *Baccharis salicifolia* (R&P) “chilca”

En el siglo actual en la mayoría de seres humanos ha surgido una amplia gama de patologías consecuencia de diversos factores ligados a un régimen sedentario en la que nos consumimos. Una de las principales viene a ser las enfermedades cardiovasculares, que es la causante del mayor número de muertes en el mundo, y en específico la cardiopatía isquémica, las que constituyen el 31% de mortalidad prematura en el Perú.²

El género *Baccharis* es incluido para el tratamiento de heridas y úlceras, fiebre, enfermedades gastrointestinales, como espasmolíticos, diuréticos y analgésicos, y en el tratamiento de la diabetes y las infecciones bacterianas o fúngicas. La infusión de las hojas y ramas de *Baccharis salicifolia* (R&P), se aplica externamente como tratamiento antiinflamatorio. La decocción de las hojas y tallos es utilizada en la higiene femenina. También como diaforético, para el dolor de cabeza, para la diarrea, para la disentería, antirreumático y antisifilítico.¹⁸

A pesar del importante papel que los productos naturales, particularmente *Baccharis salicifolia*, han tenido en la medicina tradicional peruana, sigue siendo escasa la investigación científica de sus propiedades farmacológicas, entre otros campos, en el de la hipertensión arterial, por ello motivación del presente trabajo.

Con el fin de ofrecer un precedente científico se tuvo como objetivo evaluar la propiedad antihipertensiva en la *Baccharis salicifolia* (R& P) "chilca", del que se obtuvieron los siguientes resultados; en el tamizaje fitoquímico se identificó la destacada presencia de flavonoides, fenoles y taninos, azúcares reductores, lactonas y cumarinas y encontrando de forma muy leve la presencia de saponinas y en forma muy leve o escasa la presencia de alcaloides. Confirman la presencia de estos metabolitos secundarios Aguilar E et al quien reporta la presencia de taninos y/o fenoles, flavonoides, esteroides y/o triterpenos, además de sustancias reductoras, lactonas y cumarinas y afirman que químicamente el género *Baccharis salicifolia* contiene los mismos compuestos, pero seguramente difieren en la naturaleza química de mis mismo.¹²

Valdez, RP. Determino el contenido de fenoles totales y flavonoides totales en *Oenothera rosea* ait "yawar suqu", *Baccharis salicifolia* (R&P)"chilca" y *Piper elongatum* vahl"matico", .Resultando que *Baccharis salicifolia*(R&P) "chilca", presento 12,62%, *Oenothera rosea* Ait."Yawar suqu" 6,42% y *Piper elongatum* vahl."Matico" 3,88% de fenoles totales. El contenido de flavonoides fue *Oenothera rosea* Ait."Yawar suqu" 8,32%, *Piper elongatum* Vahl"matico" 6,21% y *Baccharis salicifolia* (R&P)"chilca" 9,96%.Concluyendo que *Baccharis salicifolia* (R&P)" chilca" presento cantidades superiores de fenoles y flavonoides totales frente a *Oenothera rosea* Ait "yawar suqu", y *Piper elongatum* Vahl "matico".¹¹

Respecto al ensayo farmacológico, la preparación de los anillos aórticos y determinación de los patrones de contracción y relajación se desarrollaron en función del método descrito por Furchgott et al quien, a través de esta experiencia descubrió el importante papel ejercido por el oxido nítrico como factor relajante del endotelio vascular.³⁸

Lorenza et al, evaluó el efecto vasodilatador de los extractos metanolicos y acuosos del *Struthanthus venetus* "mata palo" en anillos aorticos de rata y de cobayo. Los resultados evidencian que la diferencia en la respuesta entre anillos aórticos de la rata y anillos aórticos del cobayo, es que en la rata la respuesta es dependiente de endotelio, en tanto que en el cobayo no depende del endotelio. A través de este antecedente se verifica la utilidad del tejido vascular en métodos farmacológicos como en el presente bioensayo.⁶

Los datos obtenidos en la experiencia se reflejaron en la computadora gracias al software (LabChart) en la que se visualizan los registros de contracción y relajación del órgano aislado. La técnica utilizada por este se basa en modificar la tensión mecánica ejercida por las células del músculo liso; esta es convertida en señal eléctrica mediante un transductor de tensión, la señal así resultante es ampliada y registrada para cuantificar los cambios de tensión ejercida por el órgano aislado.

Con los datos obtenidos en nuestro trabajo de investigación se realizó una serie de operaciones. Se obtuvo el promedio de todos los resultados y se construyó tablas para las cuales se obtuvo la prueba de ANOVA, para un diseño completamente aleatorizado, trabajándose a un 95% de nivel de confianza con lo que se obtuvieron los resultados, tales como: .

En el análisis de varianza (ANOVA) del indicador longitud(anexo10) se observa que también existe diferencia significativa($p < 0.05$) al menos en un grupo de entre el grupo control y los tratamientos, además, al aplicar el análisis de Duncan(anexo 11) los extractos al 5% y al 20% resultan tener longitudes diferentes al extracto al 10% que muestra tener menor longitud con respecto a las anteriores. Efectivamente en la figura 3 se verifica que la longitud inicial generada por el blanco(L-NAME) resulta ser 6,75 mm , la que es disminuida por los tratamientos al 5,10 y 20% en 6,24mm; 5,21mm; 5,78 mm, respectivamente. Y generadas por el captopril 5,26mm.

Al ser aplicadas las pruebas T de Dunnett, longitud (anexo 12), que tratan un grupo como un control y comparan todos los demás grupos con este; observamos que en el indicador longitud(mm) de contracción, no existe diferencia significativa entre los tratamientos y el grupo control lo que expresaría una posible similitud respecto del mecanismo de acción, es decir se observa un efecto comparativo de los tratamientos con respecto al captopril. Así mismo Jimenez, al evaluar la capacidad antihipertensiva y antioxidante de extractos etanólicos obtenidos de semillas de *Passiflora vitifolia* Kunth y *Passiflora edulis* Sims var. *Edulis*. Estas presentaron un efecto preventivo de la hipertensión durante las seis semanas de tratamiento ($p < 0,05$) con un comportamiento similar al patrón (enalapril) y al control (rata normotensa).⁴

Ademas, Oscar L, Azael A. Evaluaron el efecto vasodilatador mediado por óxido nítrico del extracto hidroalcoholico de *Zea mays L.* (maíz morado) en anillos aórticos de rata. El objetivo fue determinar si esta respuesta es mediada por óxido nítrico (NO),se utilizó L-NG-Nitroarginina metil ester(L-NAME) para comprobar que la vasodilatación depende de la óxido nítrico sintetasa (Nos). Observando una reducción de la contracción máxima(100%) a $85,25\pm 2,60\%$, $77,76\pm 3,23\%$ y $73,3\pm 4,87\%$, para las dosis de 0,1;0,5 y 1,0 mg/ml, respectivamente y como se muestra en la figura 4 la reducción de la vasodilatación máxima fue: captopril (76%), EH 5%(90%), EH 10%(75%), EH 20%(83%), por lo tanto La vasodilatación fue inhibida por la incubación previa con L-NAME. El extracto inhibió la contracción vascular y produce vasodilatación dependiente de la síntesis de NO.⁸

Nexar HJ y Surco SJ , determinaron el efecto vasodilatador e inhibidor de vasoconstricción del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Olea europea*(olivo) sobre anillos aórticos de ratas, reportando que la contracción máxima de los anillos aórticos con ClCa después de la incubación con extracto hidroalcoholico de las hojas de *Olea europea* al 20% y captopril 10um, se obtuvo un porcentaje de eficacia de 72,0% y 74%.en la figura N°4 podemos observar que el porcentaje de eficacia del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Baccharis salicifolia* “chilca” y el estándar captopril fueron de 75% y 76% respectivamente. Estos resultados confirman la eficacia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para inhibir la vasodilatación producidas por deficiencia de oxido nítrico.³⁹

El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente a las antocianinas 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 ,podemos comparar con otros trabajo realizados sobre antioxidantes. Aguilar E et al, realizando la actividad antioxidante de *Baccharis salicifolia* obtuvo un % de inhibición de 91,57% a una dosis de 300ug/ml, lo cual muestra tener una gran actividad antioxidante superior a *B. Gensitelloides* (79,92%)y *B. Glutinosa*(43,82%), por la cual podríamos deducir que al tener una buena capacidad antioxidante esta también es reflejada en los resultados de vasorelajación con un 75 % de eficacia a una dosis de 10%.¹²

Las antocianinas son el miembro más reconocido del grupo de los flavonoides. El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente al pigmento antocianina el cual según Lila MA y Bell et al. Han demostrado ser 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.^{40,41}

Algunos estudios han sugerido otros mecanismos de acción como responsables de los efectos benéficos de las antocianinas. En el estudio de Xavi JW et al, se manifiesta que la cianidina- 3-glicosido (un pigmento de las antocianinas) induce la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial y un aumento de la liberación de óxido nítrico de manera tiempo y dosisdependiente. Estos efectos mejoran la disfunción endotelial, normalizan la presión arterial y previenen la aterosclerosis a largo plazo.⁴²

La disfunción endotelial participa en la patogénesis de la hipertensión arterial debido a una pérdida de la bioactividad del óxido nítrico derivado del endotelio, bien por una reducida disponibilidad de ON como consecuencia de una reducción de su producción y/o una mayor degradación del mismo. Aunado a ello, se ha determinado que la disminución de la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial está relacionada a polimorfismos genéticos asociado con accidentes coronarios y a un incremento en la tasa de morbi-mortalidad, por lo que ésta alteración genética podría estar implicada en la disfunción endotelial presente en la hipertensión arterial. Estímulos mecánicos como el flujo pulsátil y la tensión en la célula endotelial y un rígido control de los niveles de ión calcio en el líquido extracelular, constituyen patrones reguladores de la síntesis y liberación de óxido nítrico en el endotelio.²⁹

Respecto a lo anterior se podría inferir, además que el posible mecanismo de la acción antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* "chilca", estaría íntimamente relacionado con la presencia de su componente mayoritario, en este caso los flavonoides. La presencia de grupos fenólicos hace suponer un posible efecto antihipertensivo mediada por óxido nítrico(NO) de la planta objetivo, ya que diversos estudios demuestran los

efectos beneficiosos de La familia de esta en estudios de vasodilatación como es el caso de Gómez et al, llevaron a cabo el estudio Efecto vasorrelajante de una infusión de *Baccharis trimera* en anillos aórticos precontraídos de rata, lo cual justifica el efecto causante por esta.⁵

Por otro lado se ha demostrado el efecto sobre la hiperplasia prostática benigna debido a que esta especie tiene efecto antiinflamatorio ya estudiada En el estudio de Palomino, KL evaluó el efecto sobre la hiperplasia prostática benigna del extracto hidroalcoholico de las hojas y tallos de *Baccharis genistelloides* (Lam.) Pers."Kimsa cuchu". Donde menciona los posibles mecanismos de acción, uno de ellos es la presencia de flavonoides que tiene la aptitud de modificar la biosíntesis de eicosanoides (moléculas que intervienes en el proceso de inflamación).¹⁰

Numerosos estudios han evaluado las propiedades biológicas de los flavonoides^(7,8,37,43,44) Estas propiedades son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidates que pueden usualmente justificar sus acciones vasodilatadoras y vasoprotectoras, así como sus acciones antitromboticas,antilipemicas, antiateroscleroticas y antiinflamatorias. La actividad biológica descrita para los flavonoides les hacen compuestos de interés en el campo cardiovascular por su efecto frente al daño oxidante de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y protector del endotelio vascular. Pueden desempeñar además un papel importante en la regulación de la agregación plaquetaria y de la contractilidad del musculo liso vascular. Se ha comprobado la acción relajante de los flavonoides, sobre el musculo liso vascular descrita en experimentos *in vitro* sobre arterias aisladas de animales de experimentación. Los trabajos publicados sobre la acción relajante vascular de los flavonoides se centran en algún compuesto en concreto o en un grupo reducido de ellos. Merece la pena destacar los de Duarte J y Herrera MD. A partir de estos estudios podemos extraer algunas conclusiones sobre los posibles mecanismos farmacológicos implicados. Los mecanismos que puede explicar estos efectos son varios y engloban la acción sobre la proteína cinasa C (PKC) y otras cinasas, la entrada de calcio en la celula y la actividad fosfodiesterasa (PDE).^{45,46}

La inhibición de la respuesta a la liberación del calcio intracelular que se observa con algunos flavonoides puede deberse a la disminución de la sensibilidad a

este ion como resultado de la inhibición de PKC más que el vaciamiento de los depósitos intracelulares. En resumen, los flavonoides, ejercen mayoritariamente un efecto vasodilatador en el músculo liso vascular aislado, de manera dependiente de la estructura del compuesto. El principal mecanismo de esta acción parece relacionado con la inhibición de otras cinasas, de la PDE de nucleótidos cíclicos y el bloqueo de la entrada de calcio, puede contribuir al efecto en mayor o menor medida.⁴⁷

Por lo expuesto se puede inferir que *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca" no tiene un mecanismo específico para responder a su vasodilatación, pero la presencia de flavonoides y otros compuestos fenólicos en el extracto, son los que podrían conferir propiedades terapéuticas. Sin embargo se debe tener en cuenta que no es regla u obligatoriedad que solo un metabolito secundario este implicado en el posible efecto, ya que podría referirse también a un sinergismo de componentes en el extracto, es decir, debe tenerse en cuenta que en muchos casos la acción de la droga no es debida a un principio activo, sino que existe una acción sinérgica entre varias sustancias, o incluso puede existir en la misma droga productos con acciones opuestas, lo que dificultaría la valoración de la acción terapéutica; en otros casos la acción farmacológica de la droga corresponde a un principio activo no conocido⁴⁸

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, seguidos de aspectos farmacocinéticos y posológicos. Sin embargo, los resultados obtenidos apuntan a reconocer el gran valor de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca" y un futuro prometedor en la búsqueda de mejores alternativas para la terapia de las enfermedades cardiovasculares.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca” presenta efecto antihipertensivo, el que se evidencia en la disminución de los valores de longitud de las concentraciones generadas mediadas por la óxido nítrico sintetasa.
2. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca” se identificó los siguientes metabolitos secundarios : flavonoides, fenoles y taninos, azúcares reductores, lactonas y cumarinas, saponinas y en forma muy escasa la presencia de alcaloides.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca” al 10% presenta mayor efecto vasorelajante con un % de efectividad de 75%.
4. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca” al 10% tiene efecto similar al estándar captopril, teniendo como % de efectividad de 75%, 76% respectivamente.

VII. RECOMENDACIONES

1. Aislar y elucidar las estructuras de los flavonoides presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca”.
2. Complementar el estudio in vivo de la actividad antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca”.
3. Evaluar la variación del efecto antihipertensivo encontrado en vasos sanguíneos con disfunción endotelial producida por hipercolesterolemia, diabetes y la aplicación farmacológica que tendría la *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca” frente a dichas entidades.
4. Evaluar el efecto antihipertensivo de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca”, en extractos obtenidos con disolventes de diferente polaridad.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matarama M. Medicina Interna, Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.
2. Herrera Giró ML, Giró MLH, González MA, Herrera AD, Rojas NBA, García RDLN, et al. Prevalencia de la Hipertensión Arterial en trabajadores de una institución de salud. Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 1 de abril de 2017;23(2):322-7. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/697>
3. Guerrero MF. Elementos para la evaluación eficaz de productos naturales con posibles efectos antihipertensivos. Biomédica [Internet]. 1 de diciembre de 2009 [citado 17 de febrero de 2018];29(4):547-57.
4. Jimenez A. Potencial antihipertensivo y antioxidante de extractos etanolicos obtenidos de semillas de *Passiflora vitifolia* kunth y *passiflora edulis* Sims var.*edulis*[Internet][masters].Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogota;2017[citado 17 de febrero de 2018],P.12-16. Disponible en :<http://www.bdigital.unal.edu.co/61217/>.
5. Gómez MA, Miguez I, Caggiana M, Arias X, Laprovitera M, Blanco F, et al. Vasorelaxant Effect of a *Baccharis trimera* Infusion on Precontracted Rat Aortic Rings. US national Library of medicine national institute of health.USA.Nat Prod Commun [Internet]. marzo de 2016 [citado 16 de febrero de 2018];11(3):283-6.
6. Jimenez L, Magos G, Garcia X, Gijon G. *Struthanthus venetus* (injerto o matapalo) planta potencialmente util en terapia cardiovascular. Revista Digital Universitaria. National Autonomous University of México 2009.10(09).
7. Mario F.Guerrero, Rosalia Carron, Maria L.Martin. Identificación de la actividad hipotensora del extracto etanolic de *Solanum tuberosum* en ratas.Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogota; 2003[Internet]. [citado 17 de Marzo de 2018].
8. Oscar L, Azael A. Efecto vasodilatador mediado por oxido nitrico del extracto hidroalcoholico de *Zea mays* L en anillos aorticos de ratas. Rev Peruana de Medicina Experimental y salud Publica.V.27n.4 Lima Oct/Dic.2010

9. Arroyo J, Raez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J, De la Cruz W, et al. Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de Maíz morado (*Zea mays* L.) en ratas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. abril de 2008 [citado 16 de febrero de 2018];25(2):195-9.
10. Palomino, KL. Estudios del efecto sobre la hiperplasia prostática benigna del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Baccharis geistelloides* (Lam.) Pers. "Kimsa cuchu" [tesis]. Ayacucho-Perú; 2014.
11. Valdez RP. Estudios de fenoles totales y flavonoides totales en *Oenothera rosea* Ait "Yawar suqu", *Baccharis salicifolia* R&P "chilca" y *Piper elongatum* vahl "matico" [tesis]. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; Ayacucho-Perú: 2014.
12. Aguilar E, Anaya B, Tinco A. Etnobotánica, fitoquímica y farmacología de especies del género *Baccharis* (Asteraceae) utilizadas como plantas medicinales en el departamento de Ayacucho-Perú; 2006.
13. Freire SE, Urtubey E, Giuliano DA. Epidermal characters of *Baccharis* (Asteraceae) species used in traditional medicine. Bogotá. *Caldasia*: vol 29 n° 01, junio de 2007 [citado 16 de febrero de 2018]; pag: 23-38.
14. Budel JM, Duarte MR, Santos C a. M, Farago PV, Matzenbacher NI. Research progress on the genus *Baccharis*, Asteraceae: I - Botanical studies. *Rev Brasileira, Farmacognosia* vol 15 [Internet]. septiembre de 2005 [citado 16 de febrero de 2018]; 15(3): 268-71.
15. Cornejo V. Las plantas y sus utilidades. Ayacucho: Universidad de San Cristóbal de Huamanga; 1983. (Área de Botánica).
16. Loja Herrera B, Alvarado Yarasca Á, Salazar Granara A, Ramos Yica E, Jurado B. Cribado fitoquímico del *Baccharis latifolia* (R&P.) Pers. (chilca). *Rev Cuba Plantas Med* [Internet]. marzo de 2017 [citado 16 de febrero de 2018]; 22(1): 1-7.
17. Verdi L, Brighente I, Pizzolatti M. The *Baccharis* genus (Asteraceae): chemical, economic and biological aspects. *Quím Nova* [Internet]. febrero de 2005 [citado 16 de febrero de 2018]; 28(1): 85-94.
18. Abad M. *Baccharis* (Compositae): a review update. *Arkivoc* [Internet]. 2007; 7(7): 76-96. Disponible en:
<http://www.arkat-usa.org/get-file/19602/%3E>

19. Salazar W, Cárdenas J, Núñez M, Fernández I, Villegas L, Pacheco L, et al. Estudio fitoquímico y de la actividad antihelmíntica de los extractos de *Euphorbia huanchahana* y *Baccharis salicifolia*. Rev Soc Quím Perú [Internet]. julio de 2007 [citado 16 de febrero de 2018];73(3):150-7.
20. Gonzales Dávalos E, Villca Jiménez T, Loza Almanza R. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de ocho especies del género *Baccharis*: *B. Articulata*, *b. dracunculifolia*, *B. salicifolia*, *B. Ulcina*, *B. latifolia*, *B. pentlandii*, *B. obtusifolia*, *B. subalata*. Rev Boliv Quím [Internet]. 2007 [citado 16 de febrero de 2018];24(1):41-4.
21. Jakupovic J, Schuster A, Ganzer U, Bohlmann F, Boldt PE. Sesqui- and diterpenes from *Baccharis* species. Phytochemistry [Internet]. 1 de enero de 1990;29(7):2217-22. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/003194229083041X>
22. Delgado J, Sánchez G. Fisiopatología y patología general básicas para ciencias de la salud + Studentconsult en español. Elsevier España; 2013. 800 p:24-34.
23. Eva castells bescos, Antonio R, Carlos Garcia, Miguel Sanchez, Fisiología de la hipertension arterial.Pharmacological reviews [Internet]. 1978;p.10-12.
24. Agrest A, Philips K, Sealey J, Mann S: Hipertensión arterial. Buenos Aires. Interamericana,1992. p.235-236
25. Kumar V AK. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 9a Edición. Barcelona: Elsevier; 2015.
26. Gerhard MomM,Roddy MA, Creager SJ, Creager MA.Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistente vessels of humans.Hypertension.PubMed.Abril,1996.
27. Mombouli JV, Vanhoutte PM. "Endothelial dysfunction:From physiology to therapy". J Mol Cell Cardiol. 1999;31(1): p 61-74.
28. Latarjet, M y Ruiz, A. Anatomía Humana. Tercera edición. Vol. 3. Editorial Panamericana.1997. p.125-147.
29. Andrés P, Martin L, Sendon L . El papel de oxido nitrico en la hemodinamica, hemostasia e inflamacion [Internet].2007.Disponible en : <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475071997000200007&script=sc>

30. Amanda Coromoto, Rol del oxido nitrico en la patogenesis de la hipertension arterial [Internet]. Universidad Nacional de Venezuela UCLA;2010. p: 124-126.
31. Marvin M. Effective treatment of hypertension without medication: is it possible. The journal of clinical hypertension.USA. Vol vi, Mayo- 2004 p.219-21.
32. Vidal MA. La cardiopatía isquémica. Aspectos epidemiológicos y clínicos. In. Editorial club Universitario. Rev Española, 1º edición, Setiembre - 2012.p;23-26.
33. Jadraque Martin L, Canella Coma I, Maqueda Gonzales I, Sendon Lopez L. Cardiopatía isquémica. Angina de pecho. Infarto de miocardio. Segunda edición ed. Madrid: Norma.
34. Stamler J. Lifestyles, major risk factors, proof and public policy. circulation. University of Wisconsin press, madison.1978;58(3).
35. Flórez J. Farmacología Humana. 5a Edición. Barcelona: Elsevier; 2010.
36. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica: Metodos en el estudio de productos Naturales. Pontificia Universidad Católica del Perú. 1994.
37. Miranda M CA. Manual de Prácticas de Laboratorio, Farmacognosia y Productos Naturales. La Habana: Instituto de Farmacia y Alimentos; 2000.
38. Furchgott RF. Endothelium derive- derived relaxing and contracting factors. Faseb J. 1989;3(9):p. 2007-18.
39. Nexar HJ, Surco SJ, Efecto vasodilatador e inhibidor de vasoconstricción del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Olea europea*(Olivo) sobre anillos aórticos de ratas[Tesis], Arequipa-Perú,Mayo-2013.
40. Lila MA. Anthocyanins and human health: an in vitro investigative approach. J Biomed Biotechnol. 2004; 2004(5): 306-13.
41. Bell DR, Gochenaur K. Direct vasoactive and vasoprotective properties of anthocyanin-rich extracts. J Appl Physiol. 2006; 100(4): 1164-70.
42. Xavi JW, Ikeda K, Yamori Y. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by cianidin-3-glucoside, a typical anthocyanin pigment. Hypertension. 2004; 44(2): 217-22.
43. Perez- Vizcaino , Duarte J, Jimenez R, Santos- Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effectts of the flavonoid quercetin. Pharmacol Exp Ther. 1953;108:p.129-143.

44. Schroeter H. Epicatechin mediates beneficial effects of flavonol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103:p. 1024-102.
45. Duarte J. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol.* 1993;24:p.857-862.
46. Herrera MD. Effect of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol.* 1996;27:p.273-277.
47. Cambeiro E. Actividad biológica de los flavonoides(II). *Acción cardiovascular y sanguínea.* 1958.
48. Garcia A, Carril Urría Pérez E. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca (Biología) Serie de Fisiología Vegetal.* 2009;2(3): p. 119-145.

ANEXOS

Anexo 01: Certificado de identificación botánica de *Baccharis salicifolia* R. & P.
"chilca" Ayacucho 2018.



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, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta. karen, ZÚÑIGA CUSI, 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	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	ASTERALES
FAMILIA	:	ASTERACEAE
GENERO	:	Baccharis
ESPECIE	:	<i>Baccharis salicifolia</i> R. & P.
SINONIMIA	:	<i>Baccharis lanceolata</i> (Kunth.)
N.V.	:	"chilca"

Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Ayacucho 27 de Agosto del 2017

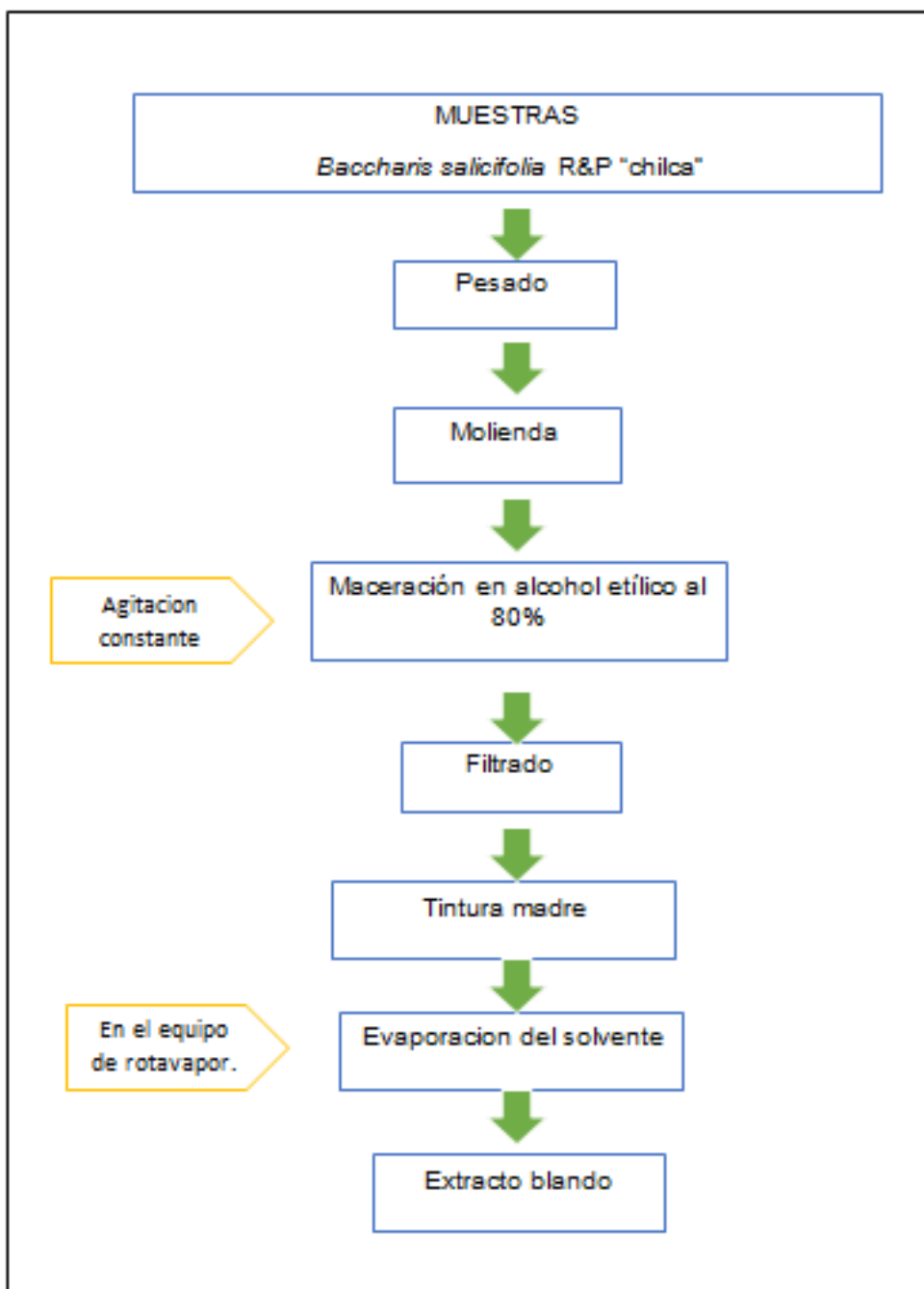
UNIVERSIDAD NACIONAL DE
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
HERBARIUM HUAMANGENSIS

Bla. Lavin Arcasime Medina
JEFE

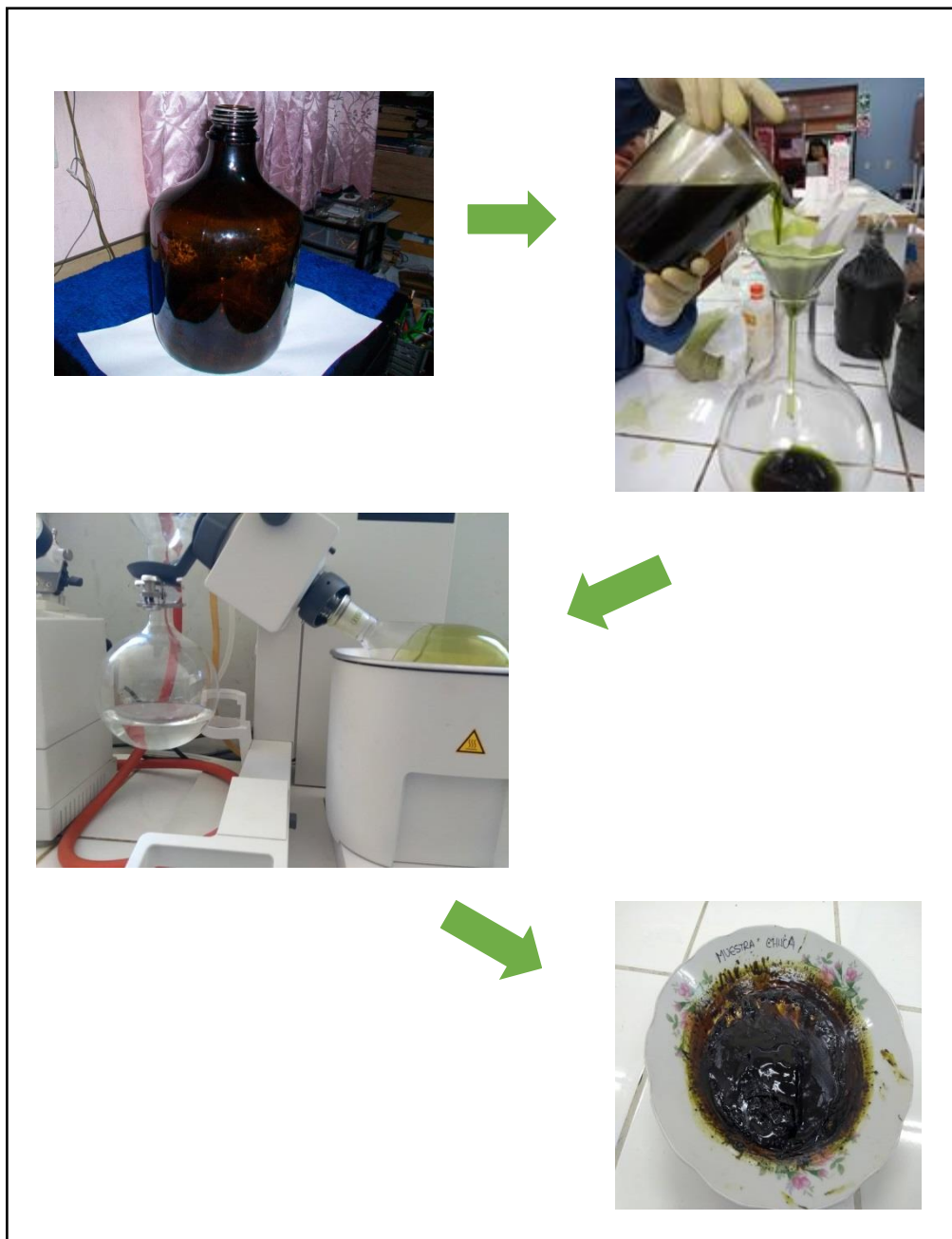
Anexo 02: Recolección de las hojas y tallos de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca” en el pueblo de Quinua provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho en abril 2018.



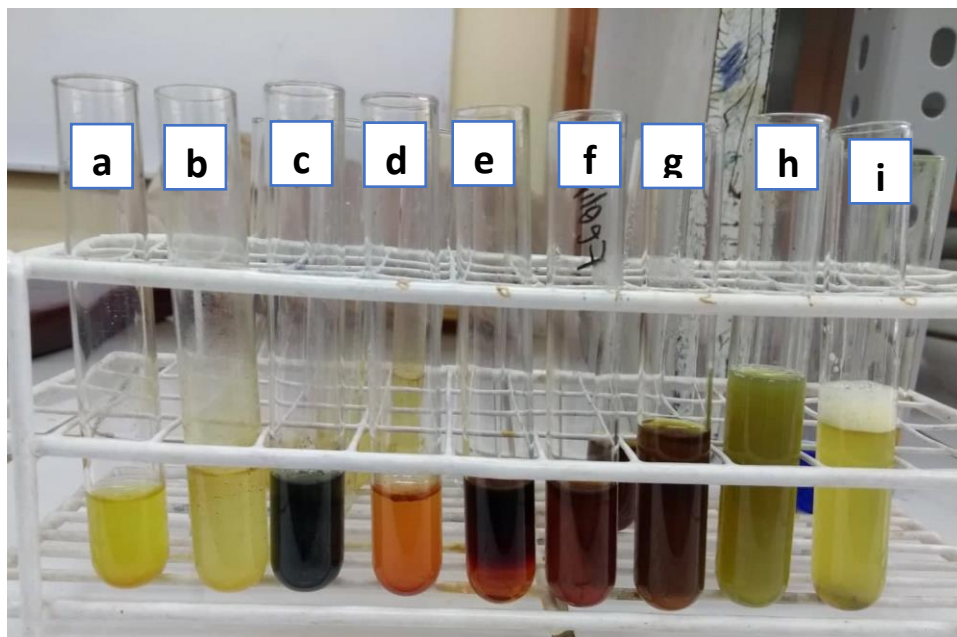
Anexo 03: Esquema de la obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca" en el pueblo de Quinua provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho.



Anexo 4: Extracto hidroalcoholico de las hojas y tallos de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca". maceracion, filtrado, tintura madre, concentración y extracto blando de la muestra.



Anexo 05: Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca". Ayacucho 2018.



a)Reacción de Dragundorf, b) Reacción de Mayer, c)Reacción con cloruro férrico, d)Reacción de shinoda, e) Reacción de Baljet, f) Reacción de Feeling g) Reacción de Benedict, h)Resinas, i)Saponinas.

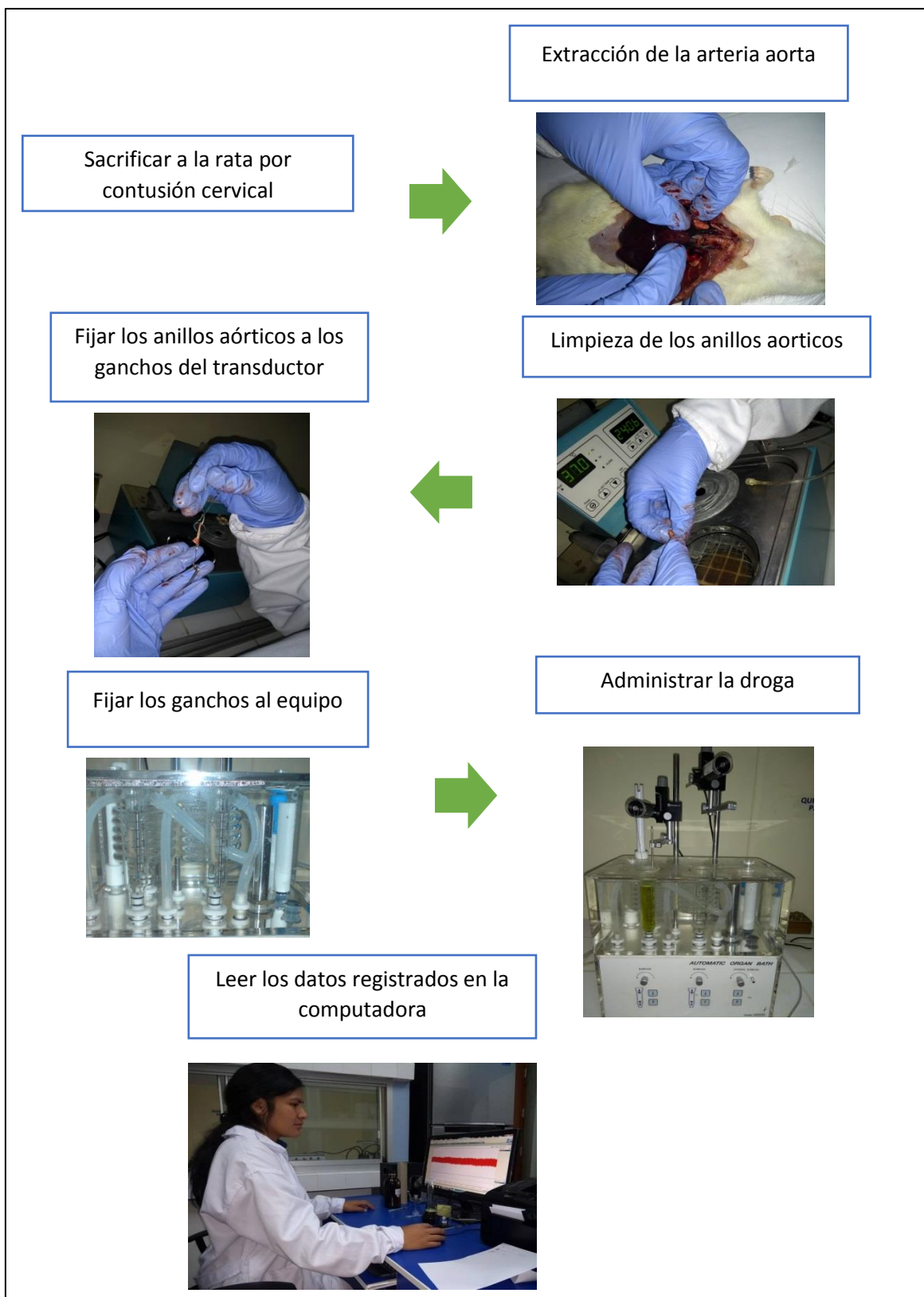
Anexo 06: Composición del medio Krebs-Henseleit, la solución utilizada como líquido nutritivo en los experimentos fue (mM).

Componentes	Cantidad(mM)
NaCl	118
KCl	4.7
CaCl₂	2.0
KH₂PO₄	1.2
MgSO₄	1.2
NaHCO₃	15.5
Glucosa	11.5
H₂O	Csp.1000mL

Anexo 07: Quimografo automatizado Panlab Harvar



Anexo 08: Flujoograma del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca".



Anexo 09. Anillos aórticos aislados de ratas albinas Holtzmann en el baño de órganos.



Anexo 10: Análisis de ANOVA de la altura (mm) generada por la contracción de los anillos aórticos aislados de ratas por efecto de los tratamientos..

ANOVA de un factor

Longitud

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	13,841	4	3,460	302,562	,000
Intra-grupos	,400	35	,011		
Total	14,242	39			

Anexo 11: Analisis de Duncan de la altura(mm), generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos.

Longitud

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
EH 10%	8	5,21225			
Captopril	8	5,26350			
Duncan ^a EH 20%	8		5,78325		
EH 5%	8			6,24525	
Blanco	8				6,75488
Sig.		,344	1,000	1,000	1,000

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

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 8.000.

Anexo 12: Análisis T de Dunnett de la altura (mm) generada por la contracción de los anillos aórticos aislados de ratas por efecto de los tratamientos.

Comparaciones múltiples

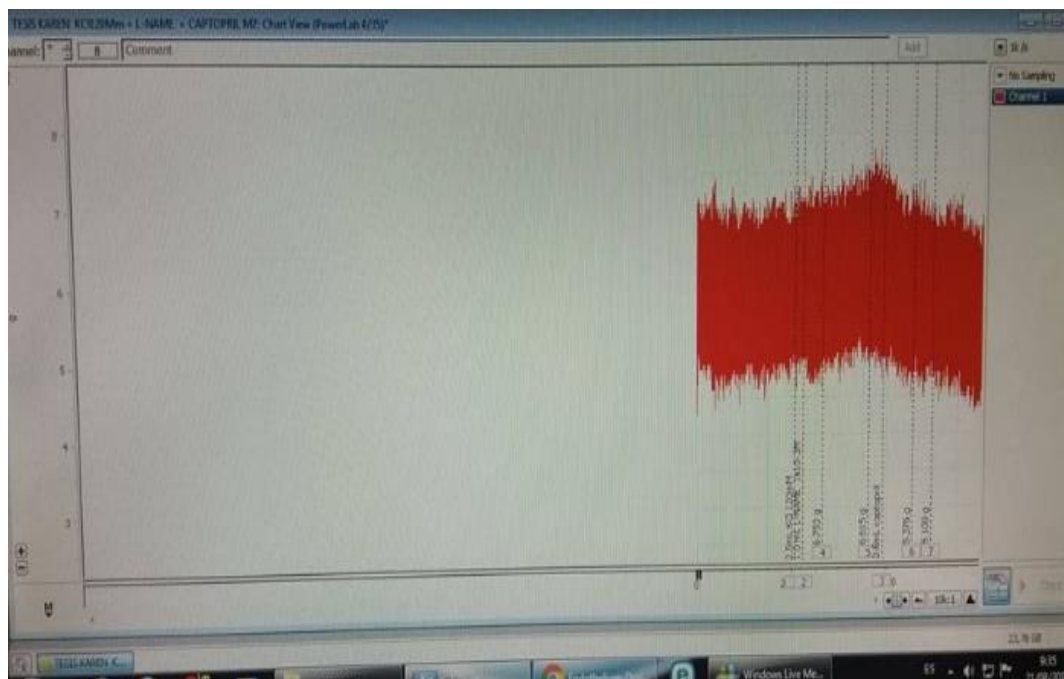
Variable dependiente: Longitud

	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
t de Dunnett (bilateral) ^a	Blanco	Captopril	1,491375*	,053471	,000	1,35460	1,62815
	EH 5%	Captopril	,981750*	,053471	,000	,84498	1,11852
	EH 10%	Captopril	-,051250	,053471	,741	-,18802	,08552
	EH 20%	Captopril	,519750*	,053471	,000	,38298	,65652

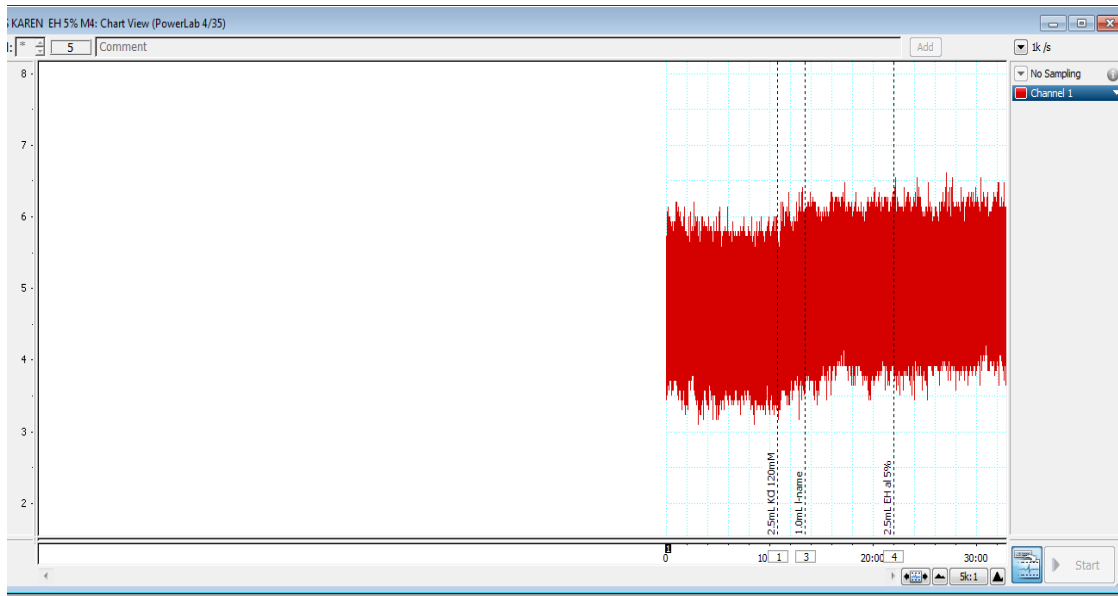
*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

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

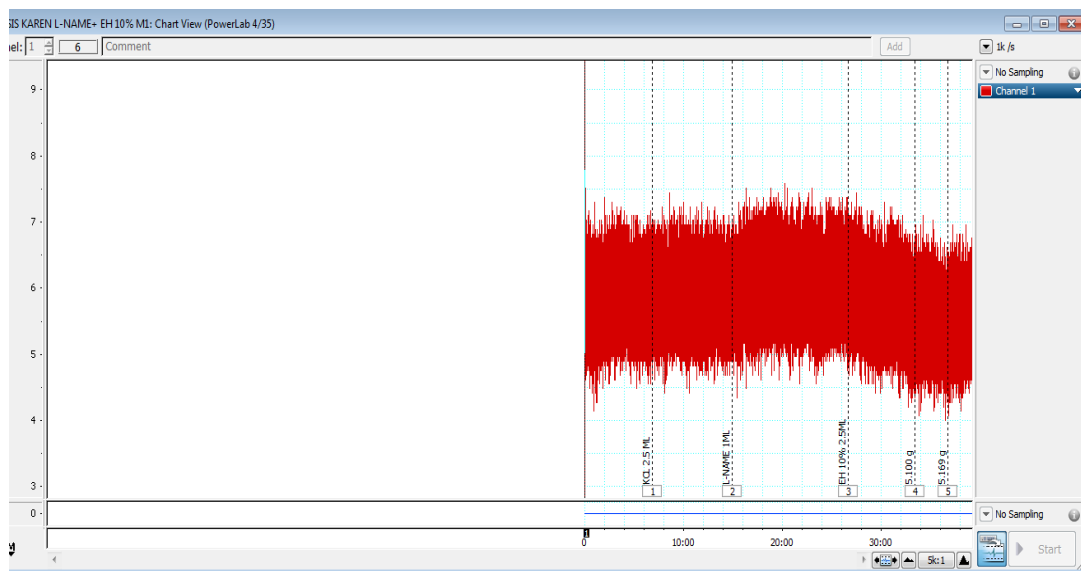
Anexo 13: Respuesta grafica de los anillos aórticos después de la aplicación de L-NAME y captopril.



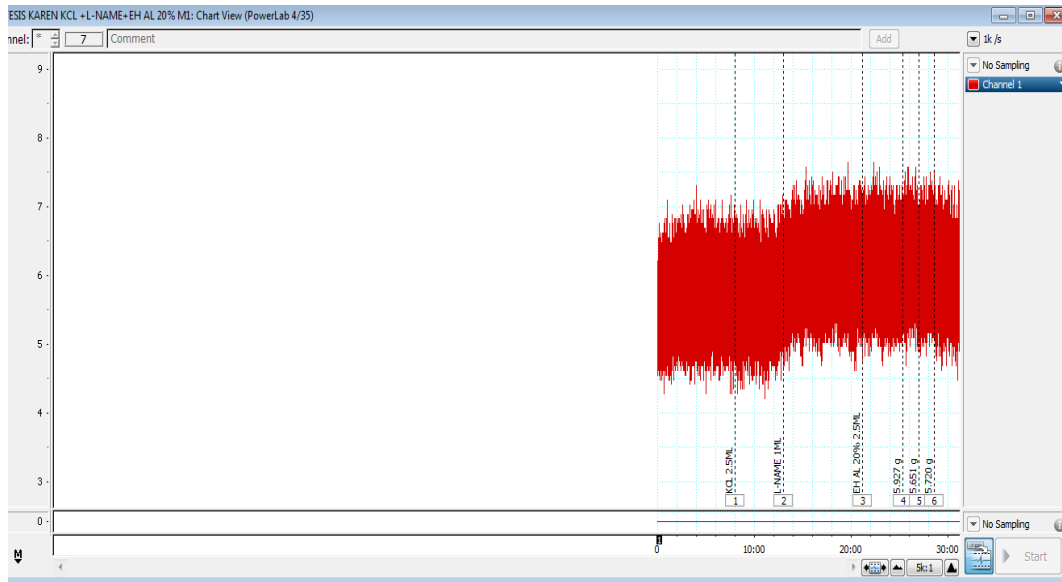
Anexo 14: Respuesta grafica de los anillos aórticos después de la aplicación de L-NAME y extracto hidroalcoholico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R.&P. "chilca" al 5%.



Anexo 15: Respuesta grafica de los anillos aórticos después de la aplicación de L-NAME y extracto hidroalcoholico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca" al 10%.



Anexo 16: Respuesta grafica de los anillos aórticos después de la aplicación de L-NAME y extracto hidroalcoholico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca" al 20%.



Anexo 17. Matriz de consistencia

Titulo	Problema	Objetivo	Marco teórico	Hipótesis	Variables	Metodología
<p>Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R.& P. "chilca". Ayacucho-2018</p>	<p>¿Tendrá efecto antihipertensivo el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. &P. "chilca"? Ayacucho-2018</p>	<p>O.G.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demostrar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R.&P. "chilca" en ratas. <p>O.E.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterizar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. "chilca" mediante reacciones químicas de coloración y precipitación. • Comparar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. "chilca" con el efecto ejercido por el fármaco de referencia captopril. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes del estudio de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. • Taxonomía • Descripción botánica • Hábitat y distribución • Usos medicinales • Composición química del género <i>Baccharis</i> • Hipertensión arterial • Etiología • Regulación de la presión sanguínea normal • Regulación de la presión sanguínea normal • Bases anatómicas y fisiológicas de la pared celular. • Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial 	<p>HI: El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R.& P. "chilca" ejerce efecto antihipertensivo. Ho: El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R.& P. "chilca" no ejerce efecto antihipertensivo.</p>	<p>V.I.: Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R.& P."chilca". Indicador: • Concentracion es 5%, 10%, 20 % del extracto</p> <p>V.D.: Efecto antihipertensivo indicador • Alturas de las contracciones (mm)</p>	<p>Tipo de investigación Experimental Poblacion: Extracto hidroalcoholico de las hojas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. Muestra: 2 Kg de hojas secas de <i>Baccharis salicifolia</i> R. & P. "chilca" Unidad experimental: Se contara con 40 unidades de ratas albinas, edad adulta de peso promedio 180+10g Diseño de investigación: El diseño será con pre-prueba y grupo control este diseño se diagrama de la siguiente manera: $R G_1 \rightarrow O_1 \rightarrow O_2$ $R G_2 \rightarrow O_3 \rightarrow O_4$ Determinacion del efecto antihipertensivo: El efecto será determinado según el método propuesto por Furchgott et al, que consiste en inducción de aumento de presión con L-NAME en anillos aórticos aislados de ratas. Analisis estadístico: Se evaluara la existencia de diferencia significativa de los diferentes tratamientos usando el análisis de varianza seguido de la prueba de Duncan y Dunnett con un nivel de confianza del 95%.</p>