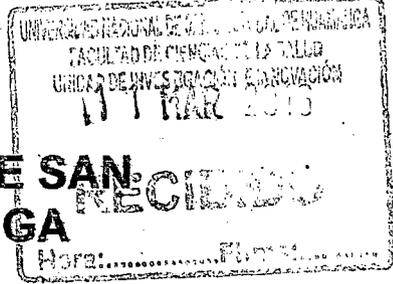


150233



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN EN DESARROLLO DE POTENCIALES ECONÓMICAS Y BONEGOCIOS

ÁREA DE RECURSOS BIOLÓGICOS Y TERAPÉUTICOS



INFORME FINAL DE INVESTIGACION

EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO DEL EXTRACTO

HIDROALCOHOLICO DE LAS HOJAS Y TALLOS DE

***Oenothera rosea* L'Hér. Ex Ait. "yawar soqo". AYACUCHO - 2015**

RESPONSABLE : Dr. Johnny Aldo TENCO JAYO

COLABORADORES : Est. Ever PEREZ MEDINA

Est. Karolayn PALOMINO SALAZAR

Est. Ninfa GARCIA QUISPE

AYACUCHO – PERÚ

2016

ÍNDICE

RESUMEN	3
I. INTRODUCCIÓN	5
II. REVISION DE LITERATURA	8
Antecedentes	8
Clasificación taxonómica	9
Descripción de la especie	10
Composición química	11
Usos tradicionales	12
III. MATERIALES Y METODOS	17
IV. RESULTADOS	19
V. DISCUSIONES	22
VI. CONCLUSIONES	27
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
VIII. ANEXOS	32

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" en ratas con inducción de hipertensión con L-NAME. **Diseño:** Experimental. **Lugar:** Ambientes de Farmacología y Farmacognosia, de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho - Perú. **Material biológico:** Hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" y ratas albinas. **Intervenciones:** Se obtuvo un extracto de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. maceradas durante 8 días en etanol al 70%, y posterior concentración del producto. Se trabajó con tensiometro con un transductor de tensión isométrica. Se produjo contracción basal máxima con captopril 25 mg/kg sobre la cual se determinó el efecto antihipertensivo de tres concentraciones del extracto: 100; 200 y 400 mg/kg. **Principales medidas de resultados:** En la marcha fitoquímica se identificó la presencia moderada de flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas, triterpenoides y/o esteroides. Se observó una reducción de la presión (siendo estos de 144.067 y 149.400 mmHg diferenciándose de 100 mg/kg que presenta 157.833 mmHg así mismo se observa que el L-NAME presenta un valor de 173.767 aumentando significativamente la presión arterial no presenta tal similitud con los otros en cambio la concentración de 400 mg/kg es la que presenta mayor disminución de la presión arterial semejante al del captopril que presenta 114.933 mmHg. Corroborándose así que el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" disminuyen significativamente la presión generada por el L-NAME, respectivamente **Conclusiones:** El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" tiene efecto antihipertensivo. La concentración más eficaz del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos del yawar soqo en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME, es el de 400 mg/kg. El efecto antihipertensivo del extracto de yawar soqo a una concentración de 400 mg/kg tiene similar efecto que el estándar captopril.

Palabras clave: *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo", hipertensión, IECAs .

ABSTRACT

Objective: To evaluate the antihypertensive effect of hydro-alcoholic extract of leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. "Yawar suqu" in rats with induced hypertension with L - Name. **Experimental design.** Location: Environments of Pharmacology and Pharmacognosy, the Vocational School of Pharmacy and Biochemistry of the Faculty of Health Sciences of the National University of San Cristobal de Huamanga, Ayacucho - Peru. **biohazards:** Leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. "Yawar suqu" and albino rats. **Interventions:** an extract from the leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait was obtained. macerated for 8 days in 70% ethanol, and subsequent concentration of the product. We worked with tensiometro with an isometric tension transducer. maximum basal contraction occurred with captopril 25 mg / kg on which the antihypertensive effect of three concentrations of extract was determined: 100; 200 and 400 mg / kg. **Main outcome measures:** In the phytochemical moderate march presence of flavonoids, phenols, tannins and mild form amino acids, quinones, saponins, triterpenoids and / or steroids was identified. reduced pressure was observed (these being 144,067 and 149,400 mmHg differing 100 mg / kg 157 833 mmHg so that it has observed that the L-NAME has a value of 173,767 significantly increasing blood pressure does not have such similarity with others however the concentration of 400 mg / kg is the one with greater decrease in arterial pressure similar to that of captopril which has 114,933 mmHg. thus corroborating the alcoholic extract of the leaves and stems of *Oenothera rosea* "yawar suqu" "decrease significantly the pressure generated by the L - Name, respectively **Conclusions:** the hydroalcoholic extract of the leaves and stems of *Oenothera rosea* "yawar soqo" has antihypertensive effect the most effective concentration of alcohol extract of the leaves and stems of soqo yawar in hypertensive rats induced. experimentally by L-NAME, is 400 mg / kg. the antihypertensive effect yawar soqo extract at a concentration of 400 mg / kg has a similar effect captopril standard.

Key words: *Oenothera rosea* Ait. "Yawar suqu", hypertension,

INTRODUCCIÓN

Los países en desarrollo y en vías de desarrollo tienen un problema que cada vez en aumenta, debido al tipo de alimentación, el estrés y otros problemas relacionados con el tipo de vida y la actividad física, las cuales hacen que las personas consuman muchos medicamentos de por vida, que muchas veces presentan reacciones adversas, por el cual nacen los usos de plantas medicinales usados por la comunidad, los cuales es necesario estudiarlos científicamente.

Oenothera rosea "yawar soqo", es una especie que crece de manera silvestre en los Andes peruanos, siendo utilizado tradicionalmente como planta antiinflamatoria. Estudios previos indican que contienen flavonoides, taninos y cumarinas metabolitos secundarios con actividad vasodilatadora demostrada y que depende de su estructura química. La caracterización química de las cumarinas permitirá validar su actividad vasodilatadora, de tal manera que podrá constituirse en una fuente potencial para su cultivo y extracción con fines comerciales.

En estudios realizados en Estados Unidos se estima que entre los hombres de 40 a 70 años el problema sexual ocurre hasta en un 52%. El grado de disfunción varía desde leve a severo¹. El óxido nítrico está relacionado con descenso de regulación de la expresión o actividad de la NOS neuronal (nNOS), el óxido nítrico es un potente vasodilatador y puede inhibir la agregación plaquetaria². Muchos estudios epidemiológicos apoyan la relación entre el consumo en la dieta de productos alimenticios ricos en flavonoides, compuestos fenólicos que se presentan naturalmente, y una baja incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis y ciertas formas cáncer. Adicionalmente Shetty, ha reportado que los productos alimenticios ricos en compuestos fenólicos poseen propiedades farmacológicas hipotensoras y antioxidantes. Por otro lado, el yawar

soqo tiene gran cantidad de flavonoides, sustancia que ha sido relacionada con efectos antiinflamatorios, analgésicos e hipotensores. En este caso es necesario hacer un estudio de las cumarinas y realizar su estudio vasodilatador, relacionando que la consecuencia de la hipertensión es causada por una vasoconstricción venolar.

La medicina tradicional de nuestro país, tiene numerosas plantas medicinales beneficiosas para la salud humana y animal; conocimiento que deriva de las experiencias empíricas efectuadas por pobladores de la basta riqueza que tiene nuestro país y hoy más que nunca se requiere aportes científicos y experimentales de máximo rigor, descartando usos tradicionales que no tienen sentido, permitiendo a su vez transferir el conocimiento popular al ámbito científico para su análisis, evaluación y aplicación. Es a partir de la conquista española a mediados del siglo XVI que se ha podido tener información documentada sobre los usos de los nativos andinos y amazónicos a las plantas medicinales, gracias a la importante labor de los cronistas de la conquista española. Uno de ellos, el Jesuita Bernabé Cobo escribió en el siglo XVII su libro "Historia del Nuevo Mundo" ha mostrado al mundo diversas plantas y los diferentes usos, muchos de ellos medicinales³.

El aislamiento y conocimiento estructural de compuestos de plantas, podría dar lugar a diseñar reacciones para producir derivados semisintéticos, o pautas para la síntesis. Es entonces de gran importancia localizar y aislar los principios activos de las diferentes partes de las plantas o extractos y probarlos con ensayos biológicos de profundidad. Tenemos el problema del presente trabajo ¿Tendrá efecto antihipertensivo el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" comparado con el captopril y el blanco?

Es así diterpenos como la taxodina aislada de *taxodium distichum*, jatrofona de *jatropha gossypifolia*, la gnidicina de *gnidía lamprahatha* también acción antitumoral, y flavonoides con actividades sobre la fragilidad capilar (biflavonoides del género citrus; rutina y derivados), dilatadoras de coronarias (proantocianidinas de cataguas, árnica y ginkgo), espasmolíticas (glicósidos de apigenina), antihepatotóxicos (silimarina de silibum), fungitoxinas (isoflavonas como lupinus)⁵.

En este sentido, se toma como modelo de estudio a la *Oenothera rosea* "yawar soqo". utilizado por nuestros antepasados para tratar las inflamaciones, analgesias. Por ello se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivos

Objetivo general:

- Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo"

Objetivos específicos:

- Determinar la concentración más eficaz del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos del yawar soqo en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME.
- Comparar el efecto antihipertensivo del extracto de yawar soqo con el enalapril y el blanco.

II.- REVISION DE LITERATURA:

2.1. Marco Teórico

2.3.1. Antecedentes del Problema

Chen y col (2000), investigaron el efecto relajante o vasodilatador sobre la musculatura del cuerpo cavernoso de conejo *in vitro* de una cumarina aislada del *Cnidium monnier* (L.) Cusson llamado ostol. El resultado obtenido fue que el ostol produjo una vasorelajación del cuerpo cavernoso, el cual se atribuye a la liberación del óxido nítrico del endotelio sinusoidal y la potenciación de la señal del GMPc y/o AMPc. Correa y col. (2008), evaluaron el perfil vasodilatador de flavonoides aislados de *Croton schiedeanus* Schlecht, concluyendo que los derivados de la quercetina, la 3-O-metilquercetina y la 3,7-di-O-metilquercetina mostraron un efecto inhibitorio de las sustancias vasoconstrictoras fenilefrina, y L-NAME.⁶

FAMILIA ONAGRACEAE

La familia Onagraceae son plantas herbáceas o algunas veces arbustivas (*Fuchsia*, *Hauya*) o incluso árboles de hasta 30 m, con pelos unicelulares; hojas en disposición diversa, generalmente simples y enteras, a veces lirado-pinatífidas; estípulas presentes o ausentes. Las flores son solitarias y axilares, o e inflorescencias racemosas, hermafroditas o rara vez unisexuales (*Fuchsia*), epíginas, con hipanto más o menos prolongado y nectarífero en la base, no prolongado en *Ludwigia*, a menudo 4-mero o 2-mero (*Circaea*), la mitad de las especies autopolinizadas, las otras polinizadas por pájaros o insectos. El perianto esta formado por sépalos como lóbulos del hipanto; pétalos en mismo número que sépalos, libres, a menudo unguiculados o estipitados, rara vez ausentes. El androceo esta formado por estambres insertos al hipanto o rodeando el disco epígino, generalmente bíclicos. El gineceo tiene tantos carpelos como sépalos o pétalos, unidos, ovario pluriloculado; placentación axial o parietal; estilo capitado o 4-lobulado; primordios seminales numerosos en cada carpelo. El fruto es una

cápsula loculicida o septicida, baya en *Fuchsia*, núcula en *Gaura* y *Circaea*, semillas numerosas, sin endosperma.

La familia *Onagraceae* esta formada 20 géneros y 675 especies. Se distribuye en regiones templadas y subtropicales, especialmente en América, *Ludwigia* y *Fuchsia*, géneros más arcaicos y menos especializados, están concentrados en Sudamérica. Entre los géneros más representativos están *Polibium*, *Fuchsia*, *Ludwigia*, *Clarkia*, *Hauya*, *Lopezia* y *Oenothera*. (Biblioteca Digital de la Universidad de Chile, 2003)

2.3.2. *Oenothera rosea* "yawar soqo" L'Hér. Ex Ait.

Clasificación taxonómica Según el sistema de clasificación de Engler y Prant

Reino	:	Plantae
División	:	Spermatophyta
Subdivisión	:	Angiospermae
Clase	:	Dicotiledóneas
Orden	:	Mirtales
Familia	:	Onagracea
Género	:	Oenothera
Especie	:	<i>Oenothera rosea</i> L'Hér. ex Ait.
Nombre Vulgar	:	"chupasangre"

NOMBRES VERNACULARES

Sanguinaria, chupa sangre, San Juan, yahuar chungá, yahuar chonca, gahuar chunka, yawar soqo, yaguar sua, antañahui, hierba del goipe, rose evening primrose.

SINONIMIA

Hartmannia affinis Spach
Hartmannia gauroides Spach.,
Hartmannia rosea (L'Hér. ex Aiton) G. Don,
Hartmannia virgata (Ruiz & Pav.) Spach,
Oenothera psychrophila Ball,
Oenothera purpurea Lam.,
Oenothera rubra Cav.,
Oenothera virgata Ruiz & Pav., *Xylopleuru*

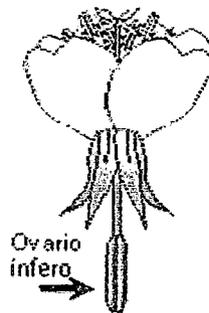
2.3.3. Descripción botánica (Palacios, 1997)

Es una planta herbácea, perenne, de más o menos 30 centímetros de alto, aunque existen arbustos que miden un metro o más, de raíz tuberosa.

Tallo: Herbáceo, erecto o ascendente y uniformemente decumbente delgado, simple o ramificado, coloreado de rojo violáceo, mas intensamente en la base, presenta pelos blanquecinos.⁷

Hojas: Oblongo – lanceoladas, subenteras o groseramente sinuadas, irregularmente dentadas, de dos a cinco centímetros de longitud con pecíolo delgado. Las hojas de la parte superior están reducidas a brácteas verdosas en cuyas axilas nacen las flores. De color verde oscuro en el haz, un poco mas claro en el envés.

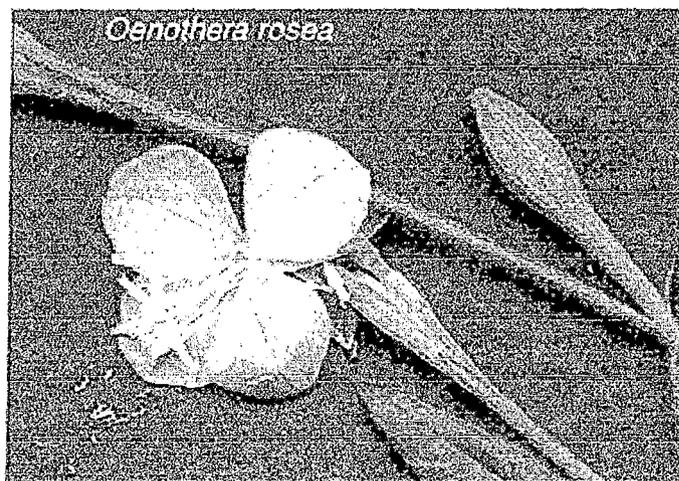
Flores: Agrupadas en inflorescencias racimosas. Son hermafroditas, heteroclamídeas, pedunculadas y períginas; presenta hipanto que encierra al ovario ínfero, cuya parte externa presenta ocho estrías (cuatro mas prominentes). Cáliz tetrámero, gamosépalo, los sépalos son reflexos durante la antesis, pubescente, con lóbulos largos y decumbentes. Corola tetrámera, dialipétala, constituida por cuatro pétalos aovados de color rosado o rojo violeta. Androceo diplostémono constituido por ocho estambres con anteras dorsifijas, alargadas ditésicas, con dehiscencia longitudinal, filamento de color blanco, granos de polen de forma tetraédrica. Gineceo completo, ovario ínfero, tetracarpelar, tetralocular, multiovular, óvulos anátropos, epítropos, péndulos, de placentación central y axial, estilo desarrollado, estigma formado por cuatro ramas estigmáticas coloreadas de rosado.



Semillas



Fruto: Cápsula ovoide de 8 a 10 mm de longitud, extraídos con ocho costillas longitudinales y caras arrugadas, poseen como base un pedúnculo hueco. Semillas de forma oblonga, aovada y asimétrica, de color marrón.



Flor de *Oenothera rosea* "chupasangre"

2.3.4. Composición química

En su trabajo titulado *New Sources of Gamma-Linoleic Acid* determinó la presencia de ácidos grasos insaturados en las semillas de *O. rosea* y los identifica como: ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido oleico.

Palacios (1997) reporta la presencia de sustancias fenólicas: ácido elágico, gálico, cafeico, o-cumárico, m-digálico, neoclorogénico, kaemferol, quercetina, cianidina, delphinidina y glicósidos flavónicos los cuales estuvieron presentes en las hojas.

Averett y Huang (1998), en su trabajo titulado *Flavonoid survey of Oenothera* (Onagraceae), determinó la presencia de flavonoides en las hojas *O. rosea* y los identifica bajo la forma de glucósidos flavónicos.

Tinco (1998), reportó la presencia de taninos, flavonoides, azúcares reductores, saponinas, mucílagos, principios amargos, catequinas, resinas, lactonas, esteroides y triterpenos en los diferentes extractos: etéreo, alcohólico y acuoso.⁹

2.3.5. Estudio biológicos

Rodríguez y col. (1996), estudiaron la especie *Oenothera rosea* Aut. junto a otras especies empleadas para males intestinales y para la inflamación de garganta. Se analizó la parte aérea de la planta, que es la que se emplea para preparar las infusiones, una de las formas de uso. La muestra seca y molida finalmente se sometió a una extracción selectiva con hexano, acetato de etilo y metanol y con los extractos obtenidos se determinaron por un lado, los grupos de metabolitos secundarios que la conforman y, por otro, se midió su actividad antibacteriana y su toxicidad frente a *Artemia salina*. Dentro de los grupos de metabolitos secundarios se determinó presencia de alcaloides, flavonoides, terpenos, esteroides y

glicósidos. Detectaron alcaloides en el extracto hexánico de *Oenothera rosea*. La planta presentó actividad antibacteriana frente a las especies de prueba y toxicidad frente a *Artemia salina*.

Tinco (1998), reportó la presencia de flavonoides, y demostró la actividad antiinflamatoria de extractos acuosos de *O. rosea* encontrándose mayor eficacia antiinflamatoria a 250mg/Kg. de peso en cobayos.⁹

Rojas (2002), en su trabajo de investigación sobre la actividad hepatoprotectora contra el daño producido por el paracetamol; concluye que se obtienen mejores resultados a la dosis de 250mg/Kg del extracto acuoso liofilizado. Asimismo, afirma que los grupos fenólicos y los flavonoides podrían ser los responsables del efecto hepatoprotector. También determina que la DL₅₀ del extracto acuoso liofilizado de *Oenothera rosea*, al ser administrado por vía oral es mayor de 2g/kg. de peso de ratón. No presentando muerte hasta las 72 horas de experimento; y La DL₅₀ por vía intraperitoneal es de 165.2107 mg/Kg. de ratón a las 72 horas de evaluación.¹¹

Espinoza (2002) realiza un estudio sobre la bioactividad y toxicidad de las hojas y tallos en extractos acuosos y etanólicos; concluyendo que los extractos acuosos y alcohólicos de las hojas y tallo, son ligeramente tóxicos. La Concentración Letal 50 (CL50) en *Artemia salina* para el caso de la extracción acuosa de las hojas y del tallo fue de 246.93 ppm y 1141.63 ppm respectivamente. La Concentración Letal 50 (CL50) en *Artemia salina* en el caso de la extracción alcohólica de las hojas fue de 1.49 ppm y para el tallo fue de 5.38 ppm. La Dosis Letal 50 (DL50) en ratones albinos para la extracción acuosa de las hojas fue de 1073.89 mg/Kg. y del tallo fue de 1298.32 mg/Kg. En la extracción alcohólica se obtuvo, para el caso de las hojas, una DL50 de 612.52 mg/Kg. y para el caso del tallo, una DL50 de 877.94 mg/Kg.¹²

Bautista (2011), determinó que el extracto hidroalcohólico de las hojas tiene actividad frente a bacterias gram-positivas como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

2.3.6 Hipertensión arterial

2.3.6.1. Prevalencia

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

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

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

En el Perú, la Sociedad Peruana de Cardiología, desarrolló entre enero y diciembre del 2004, el estudio TORNASOL, en cuyo marco se realizaron encuestas a una población compuesta por 14 826 personas de 26 ciudades distribuidas en todos los departamentos del país: 10 en la costa, 12 en la sierra, 4 en la selva. Gracias a este estudio, se sabe, que según la clasificación del Joint National Committee (JNC-7) la presencia de presión arterial es de 23,7%, es decir, uno de cada cuatro peruanos mayores de 18 años es hipertenso.¹³

2.3.6.2. Presión arterial

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

2.3.6.3. Definición

La hipertensión arterial es una enfermedad sistémica que consiste en la elevación crónica de la presión arterial por encima de los valores normales. Se considera hipertensión arterial (HTA) cuando las cifras de presión arterial sistólica (PAS) son iguales o mayores de 140 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) \geq 90 mmHg.¹⁹

2.3.6.4. Clasificación

La hipertensión arterial se clasifica según su causa en primaria (idiopática o esencial) y secundaria. La hipertensión arterial primaria se produce cuando existe una presión arterial constantemente elevada y una evaluación diagnóstica no logra identificar la causa de la hipertensión arterial constituyendo el 95% de los casos. La hipertensión arterial secundaria se produce por una causa conocida, generalmente una enfermedad que altera las funciones renales y neurohormonales representando el 5% de todos los casos y puede ser revertido tratando la causa original.²⁰

En noviembre de 2003, se reunió el Comité Nacional de expertos de los Institutos Nacionales de Salud (I.N.S.) de los Estados Unidos de América, para dar su último y séptimo informe *Joint National Committee (JNC-7)*,²¹ que fue presentado oficialmente en la reunión anual de la American Heart Association clasificando a la hipertensión según su gravedad en grado 1, 2, 3, cuyos valores se muestran en el Anexo 6.

2.3.6.5. Hemodinámica y fisiopatología

Hay varios mecanismos que se relacionan con la génesis de la hipertensión arterial: La hiperactividad del sistema nervioso simpático, desencadenada por un aumento del estrés psicosocial o de la respuesta individual al mismo; la hiperactividad del sistema renina angiotensina aldosterona; una disminución en la capacidad del riñón para excretar sodio, explicable por varios mecanismos: menor respuesta natriurética al aumento de presión arterial, aumento de un factor inhibidor de la natriuresis similar a la ouabaina (digitálico), existencia de un grupo de nefronas isquémicas con la consiguiente activación del sistema renina angiotensina aldosterona, reducción congénita del número de nefronas; la alteración del transporte de membranas que determina un aumento del calcio intracelular y por tanto, un aumento del tono vascular y de la reactividad vascular a diferentes estímulos vasoconstrictores, desequilibrio entre factores vasoconstrictores (por ejemplo, endotelina) y vasodilatadores (por ejemplo, óxido nítrico).²⁰

2.3.6.6. Factores de predisposición

Edad, sexo, tabaquismo, obesidad, lípidos, diabetes, hiperinsulinemia, hiperglucemia, alcohol, actividad física, enfermedad cardiovascular preexistente, nefropatía, fibrinógeno, tratamiento de reposición hormonal (TRH), origen étnico, la genética, etc.²²

2.3.6.7. Manifestaciones clínicas

La hipertensión leve, sin afectación de órganos diana, suele ser totalmente asintomática y su diagnóstico es casual. Dentro de la sintomatología atribuible la más constante es la cefalea que suele ser fronto-occipital y en ocasiones despierta en las primeras horas de la mañana al paciente. En la hipertensión arterial grave, la cefalea occipital es más constante y uno de los primeros síntomas que alerta al paciente. Otros síntomas como zumbidos de oídos, epistaxis o mareos, no son muy frecuentes. Las repercusiones a nivel sistémico serán las determinantes de la sintomatología en estos pacientes; así a nivel

cardiaco, pueden aparecer síntomas derivados de la hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca congestiva y cardiopatía isquémica. Las complicaciones a nivel del sistema nervioso central pueden ir desde un accidente isquémico transitorio a infarto cerebral que pueden causar una demencia vascular y hemorragia cerebral.²³

2.3.6.8. Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

Reducción de peso, reducción del consumo excesivo de alcohol, abandono del tabaco, reducción del consumo de sal, aumento de la actividad física, ingesta de potasio, dieta, relajación, etc.²⁴

Tratamiento farmacológico

Las seis clases principales de medicamentos utilizados, en todo el mundo, para el tratamiento de reducción de la presión arterial son las siguientes: Diuréticos, β -bloqueantes, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I, antagonistas de los receptores angiotensina II y bloqueantes α -adrenérgicos.²⁴

• Fármacos antihipertensivos:

- 1. Diuréticos:** Hidroclorotiazida, indipamida, bumetamida, furosemida, furosemida, espironolactona, eplerenone.
- 2. α y β -bloqueadores:** Carvedilol, Labetalol.
- 3. β -bloqueantes:** Atenolol, Propranolol, Nebivolol, Bisoprolol.
- 4. Bloqueadores del canal de calcio:** Diltiazem, Amlodipino, Verapamilo, Felodipino, Nifedipino.
- 5. Bloqueadores de receptores de angiotensina (ARA II):** Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Valsartan, Olmesartan, Telmisartan, Losartan.
- 6. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECA):** Captopril, Benazepril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril.
- 7. α -bloqueantes:** Doxazosina, Prazosina, Terazosina.
- 8. Otros:** Metildopa, Minoxidil, Clonidina.

2.4. Captopril (fármaco estándar)

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

Es un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I, con una constante de inhibición (K_i) de 1,7nM es el único inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que contiene una mitad sulfhidrilo, se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad es de alrededor de 75%. Es utilizado para tratar

la insuficiencia cardiaca congestiva y la nefropatía diabética. Captopril evita la conversión de angiotensina I en angiotensina II al inhibir la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).²⁵

2.5. Óxido nítrico y su papel en la hipertensión arterial

El óxido nítrico (ON) es un potente vasodilatador y recuperador muscular que se presenta en el organismo en forma de gas incoloro y poco soluble en agua. La síntesis se realiza por acción de una enzima, la óxido nítrico sintetasa (ONS) a partir del aminoácido L-arginina que produce ON y L-citrulina, requiriendo la presencia de dos cofactores, el oxígeno y el fosfato dinucleótido adenina nicotinamida. La síntesis continúa de óxido nítrico por el endotelio antagoniza la vasoconstricción fisiológica de los mediadores vasoconstrictores de la pared vascular.²⁶



El ON sintetizado por las células endoteliales, cumple la función de factor relajante y es en gran medida el responsable del tono vascular, ejerce importantes efectos en algunos determinantes fisiológicos de la presión arterial incluyendo la regulación central simpática del flujo y la regulación renal del balance de sodio en respuesta a perturbaciones de la tensión arterial o del volumen de fluido extracelular.²⁵ En los nervios periféricos se relaciona con procesos como vasodilatación neurogénica. Así mismo el óxido nítrico inhibe la adhesión y la agregación plaquetaria, participa en la regulación de la actividad cardíaca e interviene en las reacciones inmunológicas.²⁷

El efecto vasodilatador de esta molécula es estimulado por diferentes factores como: hipoxia, flujo sanguíneo, tensión de estiramiento, histamina, noradrenalina, bradikina, y PGI₂; es inhibido a su vez por las endotelinas; es importante recordar que en condiciones fisiológicas el estímulo más importante para su liberación lo constituye el efecto de cizalla sobre las células endoteliales debido a un incremento en el flujo de sangre. Se han identificado además inhibidores de la síntesis de óxido nítrico entre los cuales se destacan: la hemoglobina, el azul de metileno, la N-monometil-L-arginina (L-NMMA) y Nω-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME).²⁶

Una evidencia más del papel fisiológico del óxido nítrico es la observación de que cuando se administran varios derivados de la arginina que inhiben la óxido nítrico sintetasa (ONS), a animales de experimentación, hay un incremento rápido de la presión arterial.²⁸

la insuficiencia cardiaca congestiva y la nefropatía diabética. Captopril evita la conversión de angiotensina I en angiotensina II al inhibir la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).²⁵

2.5. Óxido nítrico y su papel en la hipertensión arterial

El óxido nítrico (ON) es un potente vasodilatador y recuperador muscular que se presenta en el organismo en forma de gas incoloro y poco soluble en agua. La síntesis se realiza por acción de una enzima, la óxido nítrico sintetasa (ONS) a partir del aminoácido L-arginina que produce ON y L-citrulina, requiriendo la presencia de dos cofactores, el oxígeno y el fosfato dinucleótido adenina nicotinamida. La síntesis continúa de óxido nítrico por el endotelio antagoniza la vasoconstricción fisiológica de los mediadores vasoconstrictores de la pared vascular.²⁶



El ON sintetizado por las células endoteliales, cumple la función de factor relajante y es en gran medida el responsable del tono vascular, ejerce importantes efectos en algunos determinantes fisiológicos de la presión arterial incluyendo la regulación central simpática del flujo y la regulación renal del balance de sodio en respuesta a perturbaciones de la tensión arterial o del volumen de fluido extracelular.²⁵ En los nervios periféricos se relaciona con procesos como vasodilatación neurogénica. Así mismo el óxido nítrico inhibe la adhesión y la agregación plaquetaria, participa en la regulación de la actividad cardíaca e interviene en las reacciones inmunológicas.²⁷

El efecto vasodilatador de esta molécula es estimulado por diferentes factores como: hipoxia, flujo sanguíneo, tensión de estiramiento, histamina, noradrenalina, bradikina, y PGI_2 ; es inhibido a su vez por las endotelinas; es importante recordar que en condiciones fisiológicas el estímulo más importante para su liberación lo constituye el efecto de cizalla sobre las células endoteliales debido a un incremento en el flujo de sangre. Se han identificado además inhibidores de la síntesis de óxido nítrico entre los cuales se destacan: la hemoglobina, el azul de metileno, la N-monometil-L-arginina (L-NMMA) y N ω -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME).²⁶

Una evidencia más del papel fisiológico del óxido nítrico es la observación de que cuando se administran varios derivados de la arginina que inhiben la óxido nítrico sintetasa (ONS), a animales de experimentación, hay un incremento rápido de la presión arterial.²⁸

identificar los metabolitos secundarios presente en ambos extractos. Para el ensayo cromatográfico se utilizará Silicagel G250 como soporte, como sistema de solventes Butanol:Ácido acético:Agua (4:1:5) y como revelador Luz UV y vainillina clorhídrica. (Lock de Ugaz, 1994)

3.2.6.- Determinación del efecto antihipertensivo de *Oenothera rosea* "yawar soqo".

La inducción será mediante el método descrito por (Sharifi, 2005) que consistirá en la administración de L-NAME a todos los ratas a una dosis de 40 mg/kg por día por vía peroral, que será controlado diariamente para lograr el incremento de la presión arterial hasta que se mantenga constante. ¹⁴

Procedimiento:

Para la medida de la presión arterial se utilizará el medidor de presión arterial incruenta LETICA 5001 (Panlab), instrumento con memoria basado en un microprocesador específico diseñado para realizar la medición indirecta de la presión sanguínea en animales de experimentación.

Los animales serán mantenidos en jaulas de crianza acondicionados al ambiente de laboratorio con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas a una temperatura ambiente, de igual manera recibirán su alimento y agua ad libitum. El día del ensayo se empezará privando de agua y alimentos 12 horas antes del ensayo experimental para la determinación del efecto hipotensor, se utilizarán 60 ratones divididos al azar en 06 grupos de 10 animales a quienes se les tomará la presión basal antes de la inducción con L-NAME.

Diseño Experimental:

Los animales marcados, pesados y distribuidos al azar se identificarán en los siguientes grupos:

Grupo 1: Agua destilada.

Grupo 2: L-NAME (40 mg/kg) en solución.

Grupo 3: L-NAME (40 mg/kg) + captopril 25 mg/kg.

Grupo 4: L-NAME (40 mg/kg) + Ext hidroalcoholico.100 mg/kg.

Grupo 5: L-NAME (40 mg/kg) + Ext hidroalcoholico.200 mg/kg

Grupo 6: L-NAME (40 mg/kg) + Ext hidroalcoholico.400 mg/kg

Se realizará la medición en la cola del animal con dilatación previa a una temperatura de 35°C, se colocará el sensor que presenta el instrumento y se realizará 5 medidas y el promedio de estos datos será el resultado de la medición. Los datos de presión arterial sistólica y diastólica serán expresados en mm de Hg.

IV.-RESULTADOS:

TABLA N° 01 : Identificación Cualitativa de los Metabolitos Secundarios en el Extracto Hidroalcohólico de *Oenothera rósea* Ait. "Yawar soqo". Ayacucho - 2015

EXTRACTO HIDROALCOHOLICO		
CATEQUINAS ▪ Luz U.V.	+	Color verde carmelita
RESINAS ▪ Con agua destilada	+	Precipitado
AZUCARES REDUCTORES ▪ Ensayo de Fehling	++	Precipitado rojo
LACTONAS ▪ Reactivo de Baljet	+	Color anaranjado
TRITERPENOS Y ESTEROIDES ▪ R. Lieberman Burchard	++	Color verde oscuro
SAPONINAS ▪ Prueba de espuma	++	Presencia de espuma
TANINOS ▪ Reactivo Cloruro férrico	+++	Color rojo vino
AMINOACIDOS ▪ Reactivo de Ninhidrina	++	Color azul violáceo
QUINONAS ▪ Reactivo de Borntrager	+	Color rosado
FLAVONOIDES ▪ Prueba de Shinoda	+++	Color rojo
ALCALOIDES ▪ Reactivo de Dragendorf ▪ Reactivo de Mayer ▪ Reactivo de Wagner ▪ Reactivo de Hager	- - - -	Incoloro Coloración amarilla Coloración marrón Coloración amarillo

LEYENDA:

Escaso : (+)

Moderado : (++) Abundante : (+++)

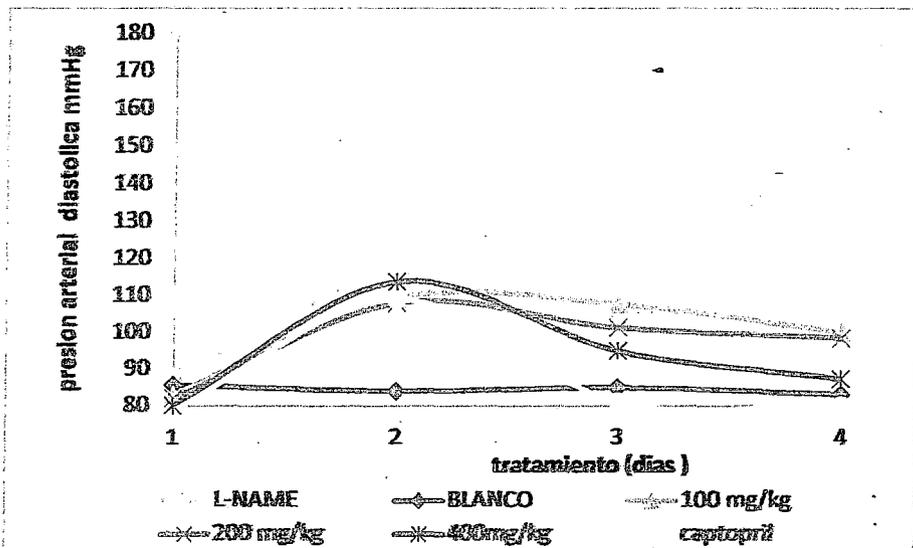


Figura 01: Presión sistólica por acción del Extracto Hidroalcohólico de *Oenothera rósea* Ait. "Yawar soqo". Ayacucho - 2015

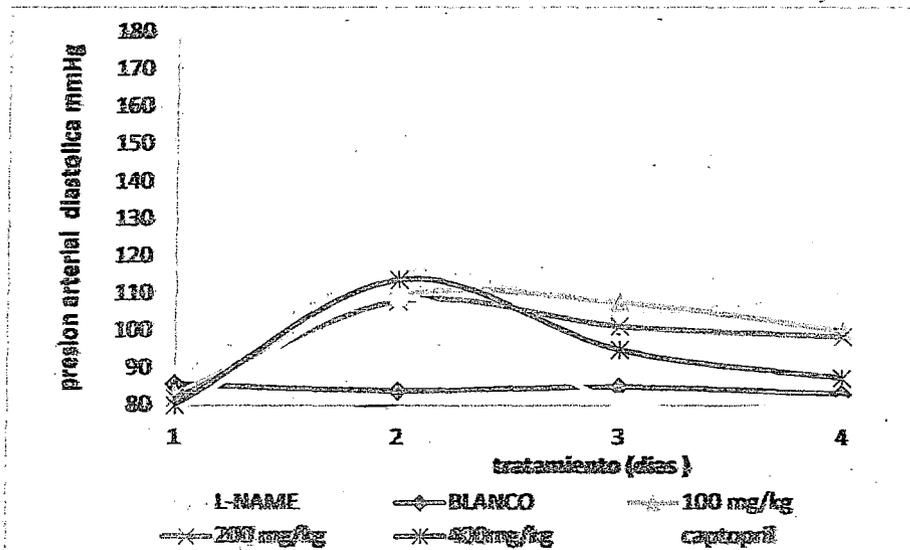


Figura 02: Presión sistólica por acción del Extracto Hidroalcohólico de *Oenothera rósea* Ait. "Yawar soqo". Ayacucho - 2015

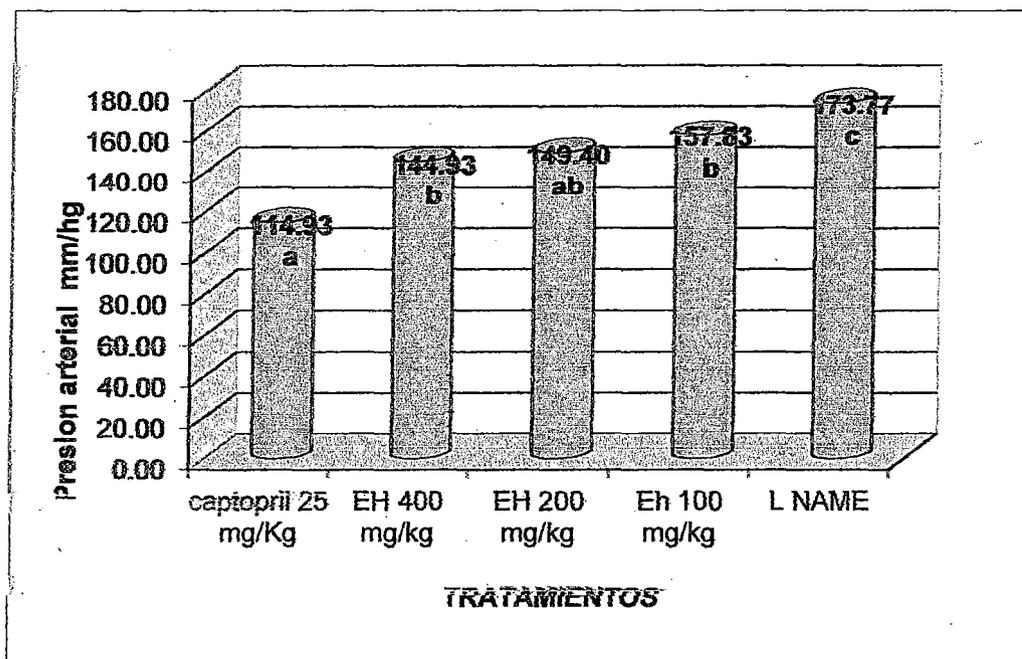


Figura 03: Comparación de las medias de la presión arterial por efecto del Extracto Hidroalcohólico de *Oenothera rósea* Ait. "Yawar soqo". Ayacucho - 2015

V.- DISCUSIONES

En el presente trabajo de investigación se tuvo como problema ¿Tendrá efecto antihipertensivo el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" comparado con el captopril y el blanco?, asimismo los Objetivos fueron Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" y los objetivos es específicos; determinar la concentración más eficaz del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos del yawar soqo en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME., Comparar el efecto antihipertensivo del extracto de yawar soqo con el captopril y el blanco, del extracto hidroalcohólico se obtuvieron los siguientes resultados; en el tamizaje fitoquímico se identificó la presencia moderada de flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas y triterpenoides y/o esteroides. Confirman la presencia de estos metabolitos secundarios Tinco A y Aguilar E *et al*, quienes reportan la presencia de taninos y/o fenoles, flavonoides, esteroides y/o triterpenos, además de lactonas sesquiterpénicas y cumarinas.

La presencia de grupos fenólicos hace suponer un posible efecto vasodilatador de la planta objetivo, ya que diversos estudios demuestran los efectos beneficiosos de los mismos a nivel cardiovascular como los efectos antihipertensivos del flavonoide quercetina demostrado por Pérez *et al*. Además de la propiedad antioxidante de la *Oenothera rosea* Ait. ya comprobada por Aguilar *et al*,¹⁰ que justifican muchos de sus efectos beneficiosos.³⁰

El análisis de los datos experimentales refleja los siguientes resultados; el análisis de varianza (ANOVA) de la variable tensión refleja que la media de los tratamientos experimentales son diferentes por lo que permite aceptar la hipótesis alterna.³¹ En el formato general de la tabla de análisis de la varianza, refiere que la suma de cuadrados entre los grupos es de 0,00 la F se halla en la región de aceptación de la hipótesis alterna, es decir, se acepta la hipótesis alterna de que

las medias aritméticas son significativamente diferentes ($p < 0,05$) al menos en un grupo de entre el grupo control y los tratamientos.³⁵ En el análisis de tuckey, en la que se exponen las medias para los subconjuntos homogéneos respecto de la tensión generada por la presión arterial por efecto de los tratamientos, se observa que tanto el extracto de 400 y 200 mg/kg presentan similitud en sus respuestas, siendo estos de 144.067 y 149.400 mmHg diferenciándose de 100 mg/kg que presenta 157.833 mmHg así mismo se observa que el L- NAME presenta un valor de 173.767 aumentando significativamente la presión arterial no presenta tal similitud con los otros en cambio la concentración de 400 mg/kg es la que presenta mayor disminución de la presión arterial semejante al del captopril que presenta 114.933 mmHg. Corroborándose así que el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar suqu" disminuyen significativamente la presión generada por el L- Name, respectivamente (Figura 3), concluyendo en aceptar la hipótesis de investigación expresando que efectivamente la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" posee efecto antihipertensivo que resulta ser, independiente de la dosis.³⁷

En los análisis respectivos del tiempo en días figuras 1 y 2, se observa que también existe diferencia entre los tratamientos observándose que disminuye la presión en el tiempo por efecto del extracto de 400 mg/kg y el captopril el cual se evidencia en estas figuras al menos en un grupo de entre el grupo control y de tratamiento, además, al aplicar los otros tratamientos sucede lo mismo de la disminución tanto en la presión sistólica y diastólica, respecto del mecanismo de acción. Oscar Moreno et al, evaluó el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. (maíz morado) en donde trabajó con anillos aórticos de rata en cámara de órganos aislados. En los resultados se observó 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.

En otros trabajos realizados en la Universidad de Huamanga al aguaymanto y pájaro bobo también se demostraron que disminuyen la presión arterial usando el tensiómetro validado.³⁹

Los mecanismos responsables del efecto antihipertensivo de los β bloqueantes están dilucidados. Entre ellos se han implicado: aumento de los niveles plasmáticos y excreción urinaria de prostaglandinas (vasodilatador), reducción de la síntesis y liberación de endotelina-1 (potente péptido vasoconstrictor), bloqueo de los receptores β_2 presinápticos, disminución de los niveles de calcio citosólico:

La HTA se caracteriza por un aumento de la concentración intracelular de calcio en la fibra muscular lisa, lo que favorece la vasoconstricción y el aumento de las resistencias vasculares. Se ha demostrado que la reducción de la PA obtenida con β bloqueantes se acompaña de una disminución de los niveles de calcio citosólico en hematíes y plaquetas. Actualmente se acepta que ninguno de los mecanismos expuestos explicaría en forma aislada el efecto hipotensor de los β bloqueantes. Respecto a lo anterior se podría inferir, además, que el posible mecanismo de la acción antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", estaría íntimamente relacionado con la presencia de su componente mayoritario, en este caso los flavonoides.

En el estudio de Márquez *et al*, se mencionan tres posibles mecanismos de acción para explicar la propiedad antiinflamatoria de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", uno de ellos, es la presencia de flavonoides que tiene la aptitud de modificar la biosíntesis de eicosanoides (moléculas que interviene en el proceso de inflamación) y previenen la acumulación de plaquetas.

Numerosos estudios han avalado las propiedades biológicas de los flavonoides. Estas propiedades son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes sobre radicales libres que pueden usualmente justificar sus acciones vasodilatadoras y vasoprotectoras, así como sus acciones antitrombóticas, antilipémicas, antiateroscleróticas y antiinflamatorias. Las actividades biológicas descritas 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 músculo liso vascular. De estos en la Universidad de San Marcos ya se han hecho estudios demostrando que el yawatr es antitrombótica, así como tiene la acción vasorrelajante, de los flavonoides, sobre el músculo 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 *et al* y Herrera *et al*. A partir de estos estudios podemos extraer algunas conclusiones sobre los posibles mecanismos farmacológicos implicados. Los mecanismos que pueden explicar estos efectos son varios y engloban la acción sobre la proteína cinasa C (PKC) y otras cinasas, la entrada de calcio en la célula y la actividad

fosfodiesterasa (PDE), que juegan un papel importante en la teoría de receptores y que por estos se pueden demostrar estos.⁴⁰

El posible mecanismo de acción del propanolol en su efecto vasodilatador, está referido a la disminución de los niveles de calcio citosólico, asociaremos este posible mecanismo con la propiedad demostrada que también tienen los flavonoides para disminuir los niveles de calcio citosólico y así suponer una relación con el efecto vasodilatador del extracto que la contiene. Al menos parte del efecto vasodilatador de los flavonoides se puede atribuir,⁴¹ además, al bloqueo de los canales de calcio activados por voltaje.

En el caso de captopril este pertenece al grupo de fármacos que son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como el enalapril, quinapril, lisinopril y otros que muchas veces producen tos por la liberación de bradicina. 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 la PKC más que al 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.⁴² El principal mecanismo de esta acción parece relacionado con la inhibición de la PKC o con alguno de los procesos activados por ésta, aunque la inhibición de otras cinasas, de las PDE de nucleótidos cíclicos y el bloqueo de la entrada de calcio, puede contribuir al efecto en mayor o menor medida, efecto que también se observa en el caso de vasodilatadores dentro de la función peneana.⁴³

Por lo expuesto se puede inferir que la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" posiblemente tiene un mecanismo específico para responder a su efecto antihipertensivo, y que la presencia de flavonoides y otros compuestos fenólicos, cuya presencia es moderada en el extracto, son los que le podrían conferir propiedades terapéuticas. Sin embargo se debe tener en cuenta que no es regla u obligatoriedad que solo un metabolito secundario esté implicado en el posible efecto, ya que podría referirse también a un sinergismo de los 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,⁴⁴ 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 conocido, el cual sería necesario elucidar con equipos de alta tecnología como el HPLC, los cuales se tiene en la Escuela de Farmacia de la Unsch.

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 y tallos de *Oenothera rosea* Ait "yawar suqu" y un futuro prometedor en la búsqueda de mejores alternativas para la terapia de las enfermedades cardiovasculares por sus antecedentes de otros estudios realizados tanto en la Unsch como en la Universidad de San Marcos.

VI.- CONCLUSIONES

- 1.- El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" tiene efecto antihipertensivo.
- 2.- La concentración más eficaz del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos del yawar soqo en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME, es la de 400 mg/kg.
- 3.- El efecto antihipertensivo del extracto de yawar soqo a una concentración de 400 mg/kg tiene similar efecto que el estándar captopril.

VII.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Oshima M. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on Blood Levels of Estradiol-17 β , Progesterone, Testosterone and the Rate of Embryo Implantation in Mice. University of Medical Science, Japón. (2003).
2. Sharifi A, Akbarloo N, Darabi R. Investigación of local ACE activity and estructural alterations during development of L- NAME induced hypertension. *Pharmacology Research*(2005).. Vol 52(5):438-444.
3. Soukup S. Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana. Lima, Colegio Salesiano. (1970)
4. Averett, J y Huang, S. (1998). Flavonoid survey of *Oenothera* (Onagraceae): *Gaurosis*, *Hartmannia*, *Kneffia*, *Paradoxus*, and *xylopleurum*. University Missouri Department Biology. (Napralert) U. S.
5. Lock, O. Investigación Fitoquímica. Fondo Editorial UCP Lima – Perú. (1998).
6. Chen J. "Effect of plant extract neferine in adenosin monofosfate in rabbits copus cavernosun in vitro.Huazong University of Science and technology Wuhuan- China". (2008).
7. Palacios, J. Plantas Medicinales Nativas del Perú. CONCYTEC. Lima. (1997).
8. Arroyo J, Rojas J. (2002). Investigación Farmacológica Preclínica y Clínica. Primera edición- Asdimor. Pág.:200-205.
9. Tinco, A. Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antiinflamatoria de la *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho-Perú. (1998).
10. Rodríguez, J.; Castillo, R.; Cerón A. Estudio fitoquímico biodirigido de extracto de cuatro plantas medicinales del Municipio de Epazoyucan, Resumen de Ponencias del Primer Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. (1996).
11. Rojas, A. (2002). Evaluación del efecto hepatoprotector de extractos acuosos de *Oenothera rosea* "Yawar soqo". Tesis. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú.
12. Espinoza, I. (2002). Determinación de la toxicidad del tallo y de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú.
13. Bautista R. (2011). Actividad antimicrobiana del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. UNSCH.

14. Sharifi A, Akbarloo N, Darabi R. (2005). Investigación of local ACE activity and estructural alterations during development of L- NAME induced hypertension. *Pharmacological Research*. Vol 52(5):438-444.
15. Tinco A, Arroyo J. (2010). Efecto modulador de la erección por el extracto metabólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg "huanarpo macho" en ratas con inducción de disfunción eréctil. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Tesis de Doctor en Farmacia y Bioquímica.
16. Miranda M, Cuellar A. (2000). Farmacognosia y productos Naturales: Manual de Prácticas de Laboratorio. Universidad de La Habana. Cuba.
17. Bruneton J. (2001). Farmacognosia: Fitoquímica y Plantas Medicinales. Editorial Acribia. Zaragoza – España.
18. Chen J, Chiou W, Chen C, Chen C. 2000. Effect of the Plant – Extract Osthole on the Relaxation of rabbit Corpus Cavernosum Tissue In Vitro. *The Journal of Urology*. Volume 163, Issue 6. Pages 1975-1980.
19. Segura I, Agusti R, Parodi J. Factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares en el Perú (estudio TORNASOL). *Revista Peruana de Cardiología [revista en internet]* 2006. [acceso 28 de agosto 2012]; 32:82-182. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/cardiologia/v32-n2/pdf/a02.pdf>.
20. Bravo L, Marhuenda R. Manual de Farmacoterapia. España: Elsevier; 2005.
21. Castells E, Boscá A, García C, Sánchez M, Hipertensión arterial. Universidad Virgen de La Victoria de Málaga. España. 2002.
22. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA [revista en internet]* 2003. [acceso 16 de noviembre de 2012]; 289:2560-72 Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>.
23. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. Vol. 1. 12º ed. México: Mc. Graw. Hill; 1998.
24. Alvarado J. Apuntes de farmacología. Vol. 4. Lima: Ediciones Apuntes médicos del Perú; 2009.
25. Ruiz H, Segura L, Rodríguez J. Guía de diagnóstico y tratamiento de la presión arterial de la teoría a la práctica. Sociedad Peruana de Cardiología. Lima: Megatrazo S.A.C.; 2011.

26. Goodman y Gilman. Las Bases farmacológicas de la Terapéutica. 10ª ed. Buenos Aires-Argentina: Medicina Panamericana; 2003.
27. Pereira Rodríguez OP. Análisis comparativo del efecto antihipertensivo de los extractos de diferentes especies vegetales en ratas hipertensas y de los métodos L-NAME y Goldblatt utilizados para generar hipertensión. [Tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2010.
28. Cabello Miranda DEJ. Efecto de alcaloides tipo tropano presentes en *schizanthus grahamii* sobre la presión arterial, en ratas normotensas e hipertensas. [Tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2003.
29. Ganong Francis W. Fisiología Médica. 20ª ed. Ciudad de México: El manual moderno; 2006.
30. ADInstruments making science easier. NIBP controller owner guide. 2011.
31. Soukup R. (1982). Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana - Colegio Salesiano Lima - Perú. 1982.
32. Valdizan H, Maldonado A. (1922). La Medicina Popular Peruana. Imprenta Torres Aguirre. Lima - Perú. Tomo II. Pág: 65-85.
33. Correa S, Puebla P, Carrón R, Martín M, San Román L, Guerrero F. Perfil Vasodilatador de compuestos flavonoides y fenilbutanoides aislados de *Croton schiedeianus* Schlecht. *Rev Fac Med Uní Nac Colomb*; 56(4): 291 – 30.
34. Aguilar E, Anaya B, y Diez J. Actividad antioxidante de extractos de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". Libro de resúmenes de FITO. 2000.
35. García A, Carril Urría Pérez E. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca* (Biología) Serie de Fisiología Vegetal. 2009; 2(3): p. 119-145.
36. Kuklinski C. (2000). Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Ediciones Omega. Barcelona –España.
37. Rodríguez, J.; Castillo, R.; Cerón A. *et al.* (1996). Estudio Fitoquímico Biodirigido de Extracto de Cuatro Plantas Medicinales del Municipio de Epazoyucan, Hgo. Resumen de Ponencias del Primer Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México, Tlaxcala, Tlax., 24-30 de junio de 1996, pp: 60-61.
38. Rojas, A. (2002). Evaluación del efecto hepatoprotector de extractos acuosos de *Oenothera rosea* "Yawar soqo". Tesis. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú.

39. Wolf, R. (1983). New Sources of gamma-linolenic Acid. Northern Regional Res. Center Ann (Napier) U.S. -
40. Furchgott RF. Endothelium-derived - derived relaxing and contracting factors. *Faseb J.* 1989; 3(9): p. 2007-18.
41. Schmidt H. Epigallocatechin gallate: beneficial effects of flavan-3-ols on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103: p. 1024-102.
42. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev.* 1998; 56: p. 317-333.
43. Duarte J. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol.* 1993; 24: p. 857-862.
44. Herrera MD. Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: structure-activity relationships. *Gen Pharmacol.* 1995; 27: p. 275-277.

VIII.- ANEXOS

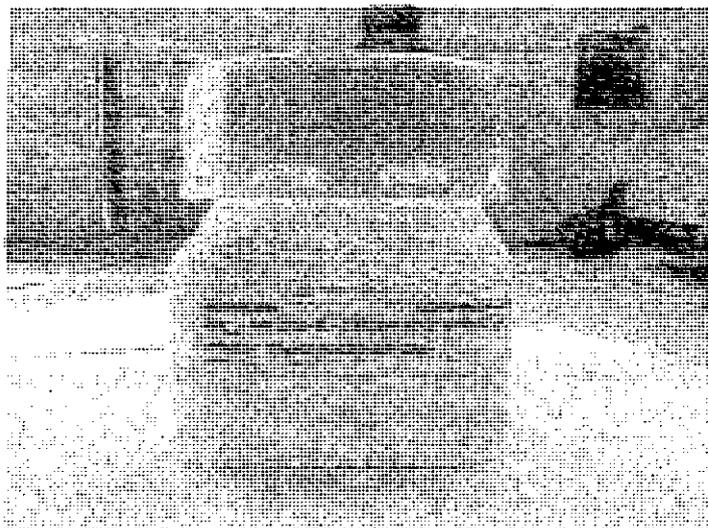


Figura 04. Frasco de Nitro-L-arginina metil éster.



Figura 05. Cepo del tensiómetro para medir la presión arterial en ratas.

Tabla 02. Prueba estadística de Tukey para comparar las medias por efecto del extracto hidroalcohólico de yawar soqo en ratas con inducción de presión arterial por L-NAME.

PA

HSD Tukey

TRATAMIENTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1 ^o	2 ^o	3 ^o	4 ^o
BASAL	3	114.033			
captopril	3	114.933			
400mg/kg	3		144.667		
200mg/kg	3		149.400	149.400	
100mg/kg	3			157.633	
L-NAME	3				173.767
Sig.		1.000	.736	.310	1.000

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

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media aritmética = 3,000.

Tabla 03. Anova para análisis de los datos obtenidos en la presión arterial.

ANOVA

PA

	Suma de cuadrados	gl.	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	8498.689	5	1699.738	76.246	.000
Dentro de grupos	267.513	12	22.293		
Total	8766.203	17			

**TITULO: EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LAS
HOJAS Y TALLOS DE *Oenothera rosea* L'Hér. Ex Ait. "yawar soqo". AYACUCHO - 2015**

RESPONSABLE : Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO

COLABORADORES : Est. Ever PEREZ MEDINA

Est. Karolayn PALOMINO SALAZAR

Est. Ninfa GARCIA QUISPE

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqu" en ratas con inducción de hipertensión con L - Name. **Diseño:** Experimental. **Lugar:** Ambientes de Farmacología y Farmacognosia, de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho - Perú. **Material biológico:** Hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqu" y ratas albinas. **Intervenciones:** Se obtuvo un extracto de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. maceradas durante 8 días en etanol al 70%, y posterior concentración del producto. Se trabajó con tensiometro con un transductor de tensión isométrica. Se produjo contracción basal máxima con captopril 25 mg/kg sobre la cual se determinó el efecto antihipertensivo de tres concentraciones del extracto: 100; 200 y 400 mg/kg. **Principales medidas de resultados:** En la marcha fitoquímica se identificó la presencia moderada de flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas, triterpenoides y/o esteroides. Se observó una reducción de la presión (siendo estos de 144.067 y 149.400 mmHg diferenciándose de 100 mg/kg que presenta 157.833 mmHg así mismo se observa que el L- NAME presenta un valor de 173.767 aumentando significativamente la presión arterial no presenta tal similitud con los otros en cambio la concentración de 400 mg/kg es la que presenta mayor disminución de la presión arterial semejante al del captopril que presenta 114.933 mmHg. Corroborándose así que el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqu" disminuyen significativamente la presión generada por el L - Name, respectivamente **Conclusiones:** El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" tiene efecto antihipertensivo. La concentración más eficaz del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos del yawar soqo en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME, es el de 400 mg/kg. El efecto antihipertensivo del extracto de yawar soqo a una concentración de 400 mg/kg tiene similar efecto que el estándar captopril.

Palabras clave: *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqu", hipertensión, IECAs .

ABSTRACT

Objective: To evaluate the antihypertensive effect of hydro-alcoholic extract of leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. "Yawar soqu" in rats with induced hypertension with L - Name. **Experimental design.** **Location:** Environments of Pharmacology and Pharmacognosy, the Vocational School of Pharmacy and Biochemistry of the Faculty of Health Sciences of the National University of San Cristobal de Huamanga, Ayacucho - Peru. **biohazards:** Leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. "Yawar soqu" and albino rats.

Interventions: an extract from the leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait was obtained. macerated for 8 days in 70% ethanol, and subsequent concentration of the product. We worked with tensiometro with an isometric tension transducer. maximum basal contraction occurred with captopril 25 mg / kg on which the antihypertensive effect of three concentrations of extract was determined: 100; 200 and 400 mg / kg. Main outcome measures: In the phytochemical moderate march presence of flavonoids, phenols, tannins and mild form amino acids, quinones, saponins, triterpenoids and / or steroids was identified. reduced pressure was observed (these being 144,067 and 149,400 mmHg differing 100 mg / kg 157 833 mmHg so that it has observed that the L-NAME has a value of 173,767 significantly increasing blood pressure does not have such similarity with others however the concentration of 400 mg / kg is the one with greater decrease in atrial pressure similar to that of captopril which has 114,933 mmHg. thus corroborating the alcoholic extract of the leaves and stems of *Oenothera rosea* "yawar soqo" "decrease significantly the pressure generated by the L - Name, respectively Conclusions: the hydroalcoholic extract of the leaves and stems of *Oenothera rosea* "yawar soqo" has antihypertensive effect the most effective concentration of alcohol extract of the leaves and stems of soqo yawar in hypertensive rats induced. experimentally by L-NAME, is 400 mg / kg. the antihypertensive effect yawar soqo extract at a concentration of 400 mg / kg has a similar effect captopril standard.

Key words: *Oenothera rosea* Ait. "Yawar soqo", hypertension,

INTRODUCCIÓN

Los países en desarrollo y en vías de desarrollo tienen un problema que cada vez en aumenta, debido al tipo de alimentación, el estrés y otros problemas relacionados con el tipo de vida y la actividad física, las cuales hacen que las personas consuman muchos medicamentos de por vida, que muchas veces presentan reacciones adversas, por el cual nacen los usos de plantas medicinales usados por la comunidad, los cuales es necesario estudiarlos científicamente.

Oenothera rosea "yawar soqo", es una especie que crece de manera silvestre en los Andes peruanos, siendo utilizado tradicionalmente como planta antiinflamatoria. Estudios previos indican que contienen flavonoides, taninos y cumarinas metabolitos secundarios con actividad vasodilatadora demostrada y que depende de su estructura química. La caracterización química de las cumarinas permitirá validar su actividad vasodilatadora, de tal manera que podrá constituirse en una fuente potencial para su cultivo y extracción con fines comerciales.

En estudios realizados en Estados Unidos se estima que entre los hombres de 40 a 70 años el problema sexual ocurre hasta en un 52%. El grado de disfunción varía desde leve a severo¹. El óxido nítrico está relacionado con descenso de regulación de la expresión o actividad de la NOS neuronal (nNOS), el óxido nítrico es un potente vasodilatador y puede inhibir la agregación plaquetaria². Muchos estudios epidemiológicos apoyan la relación entre el consumo en la dieta de productos alimenticios ricos en flavonoides, compuestos fenólicos que se presentan naturalmente, y una baja incidencia de enfermedad

cardiaca coronaria, aterosclerosis y ciertas formas cáncer. Adicionalmente Shetty, ha reportado que los productos alimenticios ricos en compuestos fenólicos poseen propiedades farmacológicas hipotensoras y antioxidantes. Por otro lado, el yawar soqo tiene gran cantidad de flavonoides, sustancia que ha sido relacionada con efectos antiinflamatorios, analgésicos e hipotensores. En este caso es necesario hacer un estudio de las cumarinas y realizar su estudio vasodilatador, relacionando que la consecuencia de la hipertensión es causada por una vasoconstricción venolar.

La medicina tradicional de nuestro país, tiene numerosas plantas medicinales beneficiosas para la salud humana y animal; conocimiento que deriva de las experiencias empíricas efectuadas por pobladores de la vasta riqueza que tiene nuestro país y hoy más que nunca se requiere aportes científicos y experimentales de máximo rigor, descartando usos tradicionales que no tienen sentido, permitiendo a su vez transferir el conocimiento popular al ámbito científico para su análisis, evaluación y aplicación. Es a partir de la conquista española a mediados del siglo XVI que se ha podido tener información documentada sobre los usos de los nativos andinos y amazónicos a las plantas medicinales, gracias a la importante labor de los cronistas de la conquista española. Uno de ellos, el Jesuita Bernabé Cobo escribió en el siglo XVII su libro "Historia del Nuevo Mundo" ha mostrado al mundo diversas plantas y los diferentes usos, muchos de ellos medicinales³. El aislamiento y conocimiento estructural de compuestos de plantas, podría dar lugar a diseñar reacciones para producir derivados semisintéticos, o pautas para la síntesis. Es entonces de gran importancia localizar y aislar los principios activos de las diferentes partes de las plantas o extractos y probarlos con ensayos biológicos de profundidad. Tenemos el problema del presente trabajo ¿Tendrá efecto antihipertensivo el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" comparado con el captopril y el blanco?

Es así diterpenos como la taxodina aislada de *taxodium distichum*, jatrofona de *jatropha gossypifolia*, la gnidicina de *gnidia lamprahatha* también acción antitumoral, y flavonoides con actividades sobre la fragilidad capilar (biflavonoides del género citrus; rutina y derivados), dilatadoras de coronarias (proantocianidinas de cataeguas, árnica y ginkgo), espasmolíticas (glicósidos de apigenina), antihepatotóxicos (silimarina de *silibum*), fungitoxinas (isoflavonas como *lupinus*)⁵.

En este sentido, se toma como modelo de estudio a la *Oenothera rosea* "yawar soqo" utilizado por nuestros antepasados para tratar las inflamaciones, analgesias. Por ello se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivos:

Objetivo general:

- Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo"

Objetivos específicos:

- Determinar la concentración más eficaz del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos del yawar soqo en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME.
- Comparar el efecto antihipertensivo del extracto de yawar soqo con el enalapril y el blanco.

MATERIALES Y METODOS

2.1 Diseño Metodológico.

2.1.1.- Fecha y lugar de ejecución.

El presente trabajo de investigación se desarrollará durante los meses de enero a diciembre del 2015 en los Laboratorios de Farmacognosia y Farmacología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, ubicado en la Ciudad Universitaria a 2761 msnm.

2.2.2.- Definición de la Población y la Muestra.

La población estará constituida por la especie *Oenothera rosea* "yawar soqo", que crece en el valle de Muyurina, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho, a una altitud de 2500 – 2600 msnm. La muestra estará constituida por 1 kg de hojas colectados en buen estado y conservadas en bolsas de tela para su transporte al Laboratorio de Farmacognosia.

2.2.3.- Unidades experimentales.

Se utilizarán 30 ratas Holtzman machos en buen estado de salud con un peso entre 180 a 220 g, adquiridos en el Instituto Nacional de Salud de la ciudad de Lima, con una semana de anticipación para su adecuación a las condiciones de laboratorio, con alimento estándar y agua a voluntad.

2.2.4.- Preparación de los extractos.

Se seguirá el procedimiento descrito por Lock de Ugaz (1994), que consiste en desecar las hojas, pulverizarlas con un mortero de porcelana y macerar 50 g de hojas con 300 mL de metanol y 300 mL de cloroformo respectivamente, por 7 días. Filtrar y evaporar el solvente utilizando un evaporador rotatorio hasta obtener un extracto seco.

2.2.5.- Tamizaje fitoquímico y caracterización de los extractos por cromatografía en capa fina.

Para el tamizaje fitoquímico se utilizará el procedimiento descrito por Miranda y Cuelar (2002),¹⁵ que mediante reacciones de coloración y precipitación permitirá identificar los metabolitos secundarios presente en ambos extractos. Para el ensayo cromatográfico se utilizará Silicagel G250 como soporte, como sistema de solventes Butanol:Ácido acético:Agua (4:1:5) y como revelador Luz UV y vainillina clorhídrica. (Lock de Ugaz, 1994)

2.2.6.- Determinación del efecto antihipertensivo de *Oenothera rosea* "yawar soqo".

La inducción será mediante el método descrito por (Sharifi, 2005) que consistirá en la administración de L-NAME a todos los ratas a una dosis de 40 mg/kg por día por vía peroral, que será controlado diariamente para lograr el incremento de la presión arterial hasta que se mantenga constante.¹⁴

Procedimiento:

Para la medida de la presión arterial se utilizará el medidor de presión arterial incruenta LETICA 5001 (Panlab), instrumento con memoria basado en un microprocesador específico diseñado para realizar la medición indirecta de la presión sanguínea en animales de experimentación.

Los animales serán mantenidos en jaulas de crianza acondicionados al ambiente de laboratorio con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas a una temperatura ambiente, de igual manera recibirán su alimento y agua *ad libitum*. El día del ensayo se empezará privando de agua y alimentos 12 horas antes del ensayo experimental

para la determinación del efecto hipotensor, se utilizarán 60 ratones divididos al azar en 06 grupos de 10 animales a quienes se les tomará la presión basal antes de la inducción con L-NAME.

Diseno experimental

Los animales marcados, pesados y distribuidos al azar se identificarán en los siguientes grupos:

Grupo 1: Agua destilada

Grupo 2: L-NAME (40 mg/kg) en solución.

Grupo 3: L-NAME (40 mg/kg) + captopril 25 mg/kg.

Grupo 4: L-NAME (40 mg/kg) + Ext hidroalcoholico.100 mg/kg.

Grupo 5: L-NAME (40 mg/kg) + Ext hidroalcoholico.200 mg/kg

Grupo 6: L-NAME (40 mg/kg) + Ext hidroalcoholico.400 mg/kg

Se realizará la medición en la cola del animal con dilatación previa a una temperatura de 35°C, se colocará el sensor que presenta el instrumento y se realizará 5 medidas y el promedio de estos datos será el resultado de la medición.

Los datos de presión arterial sistólica y diastólica serán expresados en mm de Hg.

RESULTADOS:

TABLA N° 01 : Identificación Cualitativa de los Metabolitos Secundarios en el Extracto Hidroalcohólico de *Oenothera rósea* Ait. "Yawar soqo". Ayacucho - 2015

EXTRACTO HIDROALCOHOLICO		
CATEQUINAS ▪ Luz U.V.	+	Color verde carmelita
RESINAS ▪ Con agua destilada	+	Precipitado
AZUCARES REDUCTORES ▪ Ensayo de Fehling	++	Precipitado rojo
LACTONAS ▪ Reactivo de Baljet	+	Color anaranjado
TRITERPENOS Y ESTEROIDES ▪ R. Lieberman Burchard	++	Color verde oscuro
SAPONINAS ▪ Prueba de espuma	++	Presencia de espuma
TANINOS ▪ Reactivo Cloruro férrico	+++	Color rojo vino
AMINOACIDOS ▪ Reactivo de Ninhidrina	++	Color azul violáceo
QUINONAS ▪ Reactivo de Borntrager	+	Color rosado
FLAVONOIDES ▪ Prueba de Shinoda	+++	Color rojo
ALCALOIDES ▪ Reactivo de Dragendorf ▪ Reactivo de Mayer ▪ Reactivo de Wagner ▪ Reactivo de Hager	- - - -	Incoloro Coloración amarillo Coloración marrón Coloración amarillo

LEYENDA:

Escaso : (+)
 Moderado : (++) Abundante : (+++)

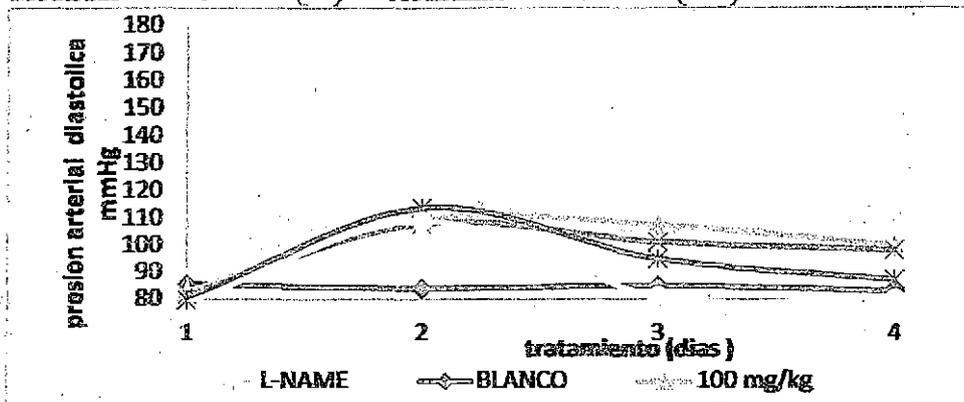


Figura 01: Presión sistólica por acción del Extracto Hidroalcohólico de *Oenothera rósea* Ait. "Yawar soqo".
 Ayacucho - 2015

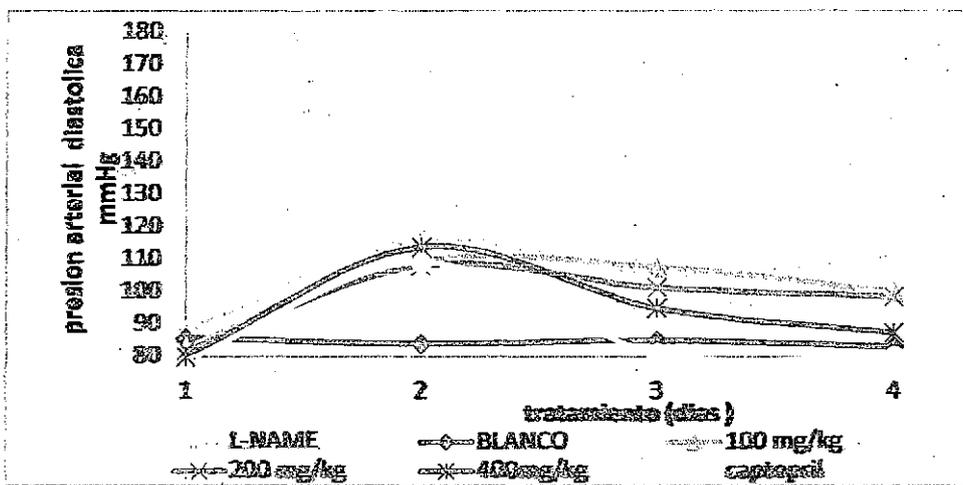


Figura 02: Presión sistólica por acción del Extracto Hidroalcohólico de *Oenothera rósea* Ait. "Yawar soqo".
 Ayacucho - 2015

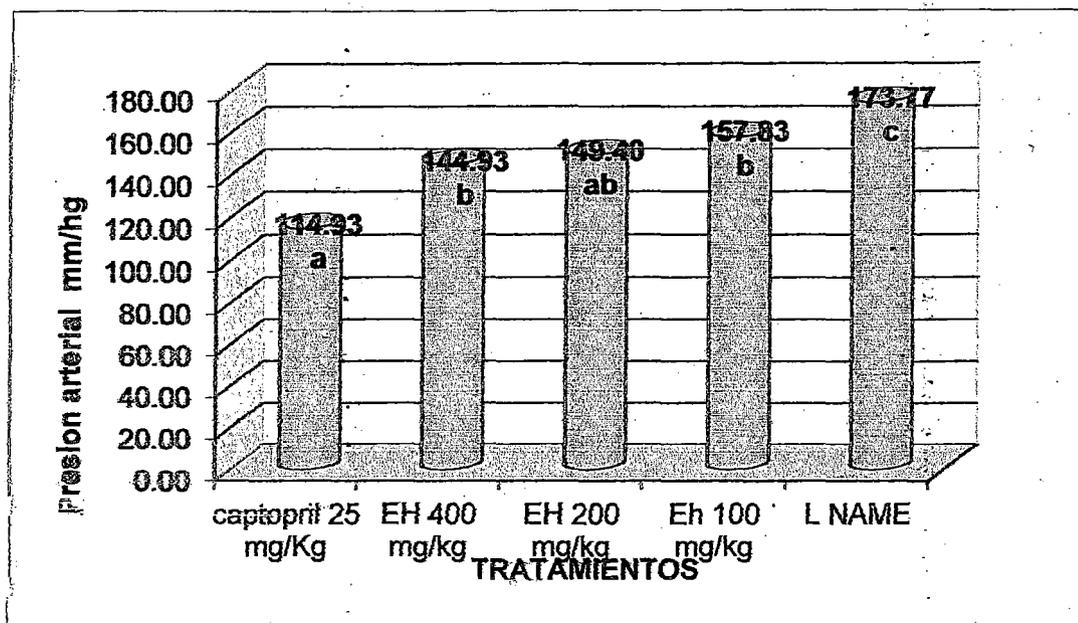


Figura 03: Comparación de las medias de la presión arterial por efecto del Extracto Hidroalcohólico de *Oenothera rósea* Ait. "Yawar soqo". Ayacucho - 2015.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se tuvo como problema ¿Tendrá efecto antihipertensivo el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" comparado con el captopril y el blanco?, asimismo los Objetivos fueron Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" y los objetivos es específicos; determinar la concentración más eficaz del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos del yawar soqo en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME., Comparar el efecto antihipertensivo del extracto de yawar soqo con el captopril y el blanco, del extracto hidroalcohólico se obtuvieron los siguientes resultados; en el tamizaje fitoquímico se identificó la presencia moderada de flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas y triterpenoides y/o esteroides. Confirman la presencia de estos metabolitos secundarios Tinco A y Aguilar E *et al*, quienes reportan la presencia de taninos y/o fenoles, flavonoides, esteroides y/o triterpenos, además de lactonas sesquiterpénicas y cumarinas.

La presencia de grupos fenólicos hace suponer un posible efecto vasodilatador de la planta objetivo, ya que diversos estudios demuestran los efectos beneficiosos de los mismos a nivel cardiovascular como los efectos antihipertensivos del flavonoide quercetina demostrado por Pérez *et al*. Además de la propiedad antioxidante de la *Oenothera rosea* Ait. ya comprobada por Aguilar *et al*,¹⁰ que justifican muchos de sus efectos beneficiosos.³⁰

El análisis de los datos experimentales refleja los siguientes resultados; el análisis de varianza (ANOVA) de la variable tensión refleja que la media de los tratamientos experimentales son diferentes por lo que permite aceptar la hipótesis alterna.³¹ En el formato general de la tabla de análisis de la varianza, refiere que la suma de cuadrados entre los grupos es de 0,00 la F se halla en la región de aceptación de la hipótesis alterna, es

decir, se acepta la hipótesis alterna de que las medias aritméticas son significativamente diferentes ($p < 0,05$) al menos en un grupo de entre el grupo control y los tratamientos.³⁵ En el análisis de tuckey, en la que se exponen las medias para los subconjuntos homogéneos respecto de la tensión generada por la presión arterial por efecto de los tratamientos, se observa

que tanto el extracto de 400 y 200 mg/kg presentan similitud en sus respuestas, siendo estos de 144.067 y 149.400 mmHg diferenciándose de 100 mg/kg que presenta 157.833 mmHg así mismo se observa que el L-NAME presenta un valor de 173.767 aumentando significativamente la presión arterial no presenta tal similitud con los otros en cambio la concentración de 400 mg/kg es la que presenta mayor disminución de la presión arterial semejante al del captopril que presenta 114.933 mmHg. Corroborándose así que el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar suqu" disminuyen significativamente la presión generada por el L - Name, respectivamente (Figura 3), concluyendo en aceptar la hipótesis de investigación expresando que efectivamente la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" posee efecto antihipertensivo que resulta ser, independiente de la dosis.³⁷

En los análisis respectivos del tiempo en días figuras 1 y 2, se observa que también existe diferencia entre los tratamientos observándose que disminuye la presión en el tiempo por efecto del extracto de 400 mg/kg y el captopril el cual se evidencia en estas figuras al menos en un grupo de entre el grupo control y de tratamiento, además, al aplicar los otros tratamientos sucede lo mismo de la disminución tanto en la presión sistólica y diastólica, respecto del mecanismo de acción. Oscar Moreno *et al*, evaluó el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. (maíz morado) en donde trabajó con anillos aórticos de rata en cámara de órganos aislados. En los resultados se observó 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.

En otros trabajos realizados en la Universidad de Huamanga al aguaymanto y pájaro bobo también se demostraron que disminuyen la presión arterial usando el tensiómetro validado.³⁹

Los mecanismos responsables del efecto antihipertensivo de los β bloqueantes están dilucidados. Entre ellos se han implicado: aumento de los niveles plasmáticos y excreción urinaria de prostaglandinas (vasodilatador), reducción de la síntesis y liberación de endotelina-1 (potente péptido vasoconstrictor), bloqueo de los receptores β_2 presinápticos, disminución de los niveles de calcio citosólico: La HTA se caracteriza por un aumento de la concentración intracelular de calcio en la fibra muscular lisa, lo que favorece la vasoconstricción y el aumento de las resistencias vasculares. Se ha demostrado que la reducción de la PA obtenida con β bloqueantes se acompaña de una disminución de los niveles de calcio citosólico en hematíes y plaquetas. Actualmente se acepta que ninguno de los mecanismos expuestos explicaría en forma aislada el efecto hipotensor de los β bloqueantes. Respecto a lo anterior se podría inferir, además, que el posible mecanismo de la acción antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", estaría íntimamente relacionado con la presencia de su componente mayoritario, en este caso los flavonoides.

En el estudio de Márquez *et al*, se mencionan tres posibles mecanismos de acción para explicar la propiedad antiinflamatoria de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", uno de ellos, es la presencia de flavonoides que tiene

la aptitud de modificar la biosíntesis de eicosanoides (moléculas que interviene en el proceso de inflamación) y previenen la acumulación de plaquetas.

Numerosos estudios han avalado las propiedades biológicas de los flavonoides. Estas propiedades son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes sobre radicales libres que pueden usualmente justificar sus acciones vasodilatadoras y vasoprotectoras, así como sus acciones antitrombóticas, antilipémicas, antiateroscleróticas y antiinflamatorias. Las actividades biológicas descritas 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 músculo liso vascular. De estos en la Universidad de San Marcos ya se han hecho estudios demostrando que el yawari es antitrombótica, así como tiene la acción vasorrelajante, de los flavonoides, sobre el músculo 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 *et al* y Herrera *et al*. A partir de estos estudios podemos extraer algunas conclusiones sobre los posibles mecanismos farmacológicos implicados. Los mecanismos que pueden explicar estos efectos son varios y engloban la acción sobre la proteína cinasa C (PKC) y otras cinasas, la entrada de calcio en la célula y la actividad fosfodiesterasa (PDE), que juegan un papel importante en la teoría de receptores y que por estos se pueden demostrar estos.⁴⁰

El posible mecanismo de acción del propranolol en su efecto vasodilatador, está referido a la disminución de los niveles de calcio citosólico, asociaremos este posible mecanismo con la propiedad demostrada que también tienen los flavonoides para disminuir los niveles de calcio citosólico y así suponer una relación con el efecto vasodilatador del extracto que la contiene. Al menos parte del efecto vasodilatador de los flavonoides se puede atribuir,⁴¹ además, al bloqueo de los canales de calcio activados por voltaje.

En el caso de captopril este pertenece al grupo de fármacos que son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como el enalapril, quinapril, lisinopril y otros que muchas veces producen tos por la liberación de bradicina. 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 la PKC más que al 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.⁴² El principal mecanismo de esta acción parece relacionado con la inhibición de la PKC o con alguno de los procesos activados por ésta, aunque la inhibición de otras cinasas, de las PDE de nucleótidos cíclicos y el bloqueo de la entrada de calcio, puede contribuir al efecto en mayor o menor medida, efecto que también se observa en el caso de vasodilatadores dentro de la función peneana.⁴³

Por lo expuesto se puede inferir que la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" posiblemente tiene un mecanismo específico para responder a su efecto antihipertensivo, y que la presencia de flavonoides y otros compuestos fenólicos, cuya presencia es moderada en el extracto, son los que le podrían conferir propiedades terapéuticas. Sin embargo se debe tener en cuenta que no es regla u obligatoriedad que solo un metabolito secundario esté implicado en el posible efecto, ya que podría referirse también a un sinergismo de los 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,⁴⁴ 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 conocido, el cual sería necesario elucidar con equipos de alta tecnología como el HPLC, los cuales se tiene en la Escuela de Farmacia de la Unsch.

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 y tallos de *Oenothera rosea* Ait "yawar soqo" y un futuro prometedor en la búsqueda de mejores alternativas para la terapia de las enfermedades cardiovasculares por sus antecedentes de otros estudios realizados tanto en la Unsch como en la Universidad de San Marcos.

CONCLUSIONES

- 1.- El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar soqo" tiene efecto antihipertensivo.
- 2.- La concentración más eficaz del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos del yawar soqo en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME, es el de 400 mg/kg.
- 3.- El efecto antihipertensivo del extracto de yawar soqo a una concentración de 400 mg/kg tiene similar efecto que el estándar captopril.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Oshima M. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on Blood Levels of Estradiol-17 β , Progesterone, Testosterone and the Rate of Embryo Implantation in Mice. University of Medical Science, Japón. (2003).
2. Sharifi A, Akbarloo N, Darabi R. Investigación of local ACE activity and estructural alterations during development of L- NAME induced hypertension. *Pharmacological Research*(2005).. Vol 52(5):438-444.
3. Soukup S. Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana. Lima, Colegio Salesiano. (1970)
4. Averett, J y Huang, S. (1998). Flavonoid survey of *Oenothera* (Onagraceae): *Gaurosis*, *Hartmannia*, *Kneffia*, *Paradoxus*, and *xylopleurum*. University Missouri Department Biology. (Napralert) U. S.
5. Lock, O. Investigación Fitoquímica. Fondo Editorial UCP Lima – Perú. (1998).
6. Chen J. "Effect of plant extract neferine in adenosin monofosfate in rabbits copus cavernosun in vitro. *Huazong University of Science and technology Wuhuan- China*". (2008).
7. Palacios, J. Plantas Medicinales Nativas del Perú. CONCYTEC. Lima: (1997).
8. Arroyo J, Rojas J. (2002). Investigación Farmacológica Preclínica y Clínica. Primera edición- Asdimor. Pág.:200-205.
9. Tingo, A. Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antiinflamatoria de la *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho-Perú. (1998).

10. Rodríguez, J.; Castillo, R.; Cerón A. Estudio fitoquímico biodirigido de extracto de cuatro plantas medicinales del Municipio de Epazoyucan, Resumen de Ponencias del Primer Congreso Nacional de ~~Fitoterapia y Productos Naturales~~ (1996).
11. Rojas, A. (2002). Evaluación del efecto hepatoprotector de extractos acuosos de *Oenothera rosea* "Yawar soqo". Tesis. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú.
12. Espinoza, I. (2002). Determinación de la toxicidad del tallo y de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú.
13. Bautista R. (2011). Actividad antimicrobiana del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. UNSCH.
14. Shauki A, Alkhalaf N, Dawabi R. (2005). Investigación de la actividad ACE-inhibitory and estructural alterations during development of L- NAME induced hypertension. *Pharmacological Research*. Vol 52(5):438-444.
15. Tinco A, Arroyo J. (2010). Efecto modulador de la erección por el extracto metabólico de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en ratas con inducción de disfunción eréctil. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Tesis de Doctor en Farmacia y Bioquímica.
16. Miranda M, Cuellar A. (2000). Farmacognosia y productos Naturales: Manual de Prácticas de Laboratorio. Universidad de La Habana. Cuba.
17. Bruneton J. (2001). Farmacognosia: Fitoquímica y Plantas Medicinales. Editorial Acribia. Zaragoza – España.
18. Chen J, Chiou W, Chen C, Chen C. 2000. Effect of the Plant – Extract Osthole on the Relaxation of rabbit Corpus Cavernosum Tissue In Vitro. *The Journal of Urology*. Volume 163, Issue 6. Pages 1975-1980.
19. Ganong Francis W. Fisiología Médica. 20a ed. Ciudad de México: El manual moderno; 2006.
20. ADinstruments making science easier. NIBP controller owner guide. 2011.
21. Sotolongo R. (1982). *Vocabulario de las plantas vulgares de la flora peruana* – Colección Salesiano Lima – Perú. 1982.
22. Valdizan H, Maldonado A. (1922). La Medicina Popular Peruana. Imprenta Torres Aguirre. Lima – Perú. Tomo II. Pág: 65-85.
23. Correa S, Puebla P, Carrón R, Martín M, San Román L, Guerrero F. Perfil Vasodilatador de compuestos flavonoides y fenilbutanoides aislados de *Croton schiedeanus* Schlecht. *Rev Fac Med Uni Nac Colomb*; 56(4): 291 – 30.
24. Aguilar E, Amaya B, y Díez J. Actividad antioxidante de extractos de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". Libro de resúmenes de FITO. 2000.
25. García A, Carril Urría Pérez E. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca (Biología) Serie de Fisiología Vegetal*. 2009; 2(3): p. 119-145.
26. Kuklinski C. (2000). Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Ediciones Omega. Barcelona – España.
27. Rodríguez, J.; Castillo, R.; Cerón A. *et al.* (1996). Estudio Fitoquímico Biodirigido de Extracto de Cuatro Plantas Medicinales del Municipio de Epazoyucan, Hgo. Resumen de Ponencias del Primer

Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México, Tlaxcala, Tlax., 24-30 de junio de 1996, pp: 60-61.

28. Rojas A. (2002). *Extracción, efecto hepatoprotector y actividad antiinflamatoria de Semadenia rosea* "Yawar soqo". Tesis. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho—Perú.
29. Wolf R. (1983). *New Sources of gamma- linolenic Acid. Northern Regional Res. Center Ars (Napraer) U.S.*
30. Furchgott RF. Endotheliumderived - derived relaxing and contracting factors. *Faseb J.* 1989; 3(9): p. 2007-13.
31. Schroeter H. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103: p. 1824-1827.
32. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev.* 1998; 56: p. 317-333.
33. Duarte J. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol.* 1993; 24: p. 857-862.
34. Herrera MD. Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: structure-activity relationships. *Gen Pharmacol.* 1996; 27: p. 273-277.