

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA



Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de
las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco"
Ayacucho-2012

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACEÚTICO

PRESENTADO POR:

Bach. RIVEROS LANDEO, ZEYLA

AYACUCHO - PERÚ

2012

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D. N° 063-2013-FCB-D

Bach. Zeyla Riveros Landeo

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día viernes siete de junio del dos mil trece, en el Auditorium del Departamento Académico de la Facultad de Ciencias Biológicas, reunidos los docentes bajo la presidencia del Magister Químico Farmacéutico Enrique Javier Aguilar Felices en representación del Decano y miembros del jurado calificador, con la asistencia de los docentes, Doctor Químico Farmacéutico Johnny Aldo Tinco Jayo en su calidad de asesor, Magister Biólogo Jesús Javier Ñaccha Urbano como cuarto jurado y el Magister Químico Farmacéutico Edgar Cárdenas Landeo quien además actuará como secretario docente por encargo según R.D. N° 063-2013-FCB-D; para recepcionar la tesis titulada "Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012" presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica Zeyla Riveros Landeo; de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica quien pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica.

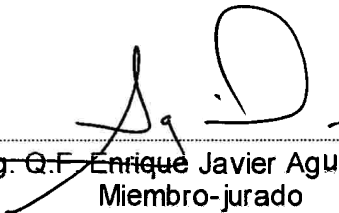
El presidente encargado inicia el acto solicitando al secretario docente encargado para la revisión de los documentos en mesa y la lectura de la R.D. N° 063-2013-FCB-D, luego del cual invitó a la sustentante la exposición de su trabajo de investigación en el tiempo correspondiente para proceder luego a realizar observaciones, preguntas o aclaraciones por parte de los miembros del jurado calificador.

Luego solicita a la sustentante y al público en general para que abandonen el auditorium dejando a los miembros del jurado calificador para que ellos pudieran

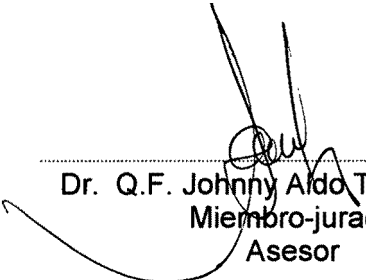
deliberar sobre el trabajo de investigación expuesto y las respuestas de la Bachiller para proceder a la calificación correspondiente como sigue:

Miembros del jurado	Exposición	Respuesta a preguntas	Promedio
Mg. Q.F. Enrique Javier Aguilar Felices	17.0	17.0	17.0
Mg. Q.F. Edgar Cárdenas Landeo	17.0	17.0	17.0
Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo	18.0	18.0	18.0
Mg. Bigo. Jesús Javier Naccha Urbano	17.0	17.0	17.0
	Promedio total:		17.0


De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, la sustentante obtiene la nota promedio de DIECISIETE (17.0) de la cual dan fe los miembros, estampando su firma al pie de la presente. Culmina el acto de sustentación siendo las seis de la tarde.




Mg. Q.F. Enrique Javier Aguilar Felices
Miembro-jurado
Presidente encargado



Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo
Miembro-jurado
Asesor



Mg. Bigo. Jesús Javier Naccha Urbano
Miembro
Cuarto jurado



Mg. Q.F. Edgar Cárdenas Landeo
Miembro-jurado
Secretario encargado

DEDICATORIA

A Dios nuestro señor.

A mis padres Martha y Felipe.

A mis hermanas Jenny, Keyla, Jazminy y Zayda.

AGRADECIMIENTOS

A mi *Alma Mater* La Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por haberme albergado cinco años en sus aulas y haber sido cuna de mi formación profesional.

A la Facultad de Ciencias Biológicas en especial a la muy noble y leal Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica por brindarme las herramientas necesarias para mi desenvolvimiento profesional.

A la plana docente de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica por sus conocimientos compartidos y enseñados.

A mi asesor Dr. Q.F. Johnny Aldo TINCO JAYO y a los miembros del jurado, por su tiempo de enseñanza, su paciencia y por la dirección del presente trabajo.

ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
INDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco"	5
2.3. Hipertensión arterial	10
2.4. Captopril	14
2.5. Oxido nítrico y su papel en la hipertensión arterial	15
2.6. L-NAME	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Ubicación	17
3.2. Población	17
3.3. Muestra	17
3.4. Animales de experimentación	18
3.5. Diseño metodológico	18
3.6. Diseño experimental	20
3.7. Análisis de datos	21
IV. RESULTADOS	22
V. DISCUSIÓN	28
VI. CONCLUSIONES	33
VII. RECOMENDACIONES	34
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS	38

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	23

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química básica de un xanthanólido	7
Figura 2. Interrelaciones biogenéticas entre lactonas sesquiterpenicas	10
Figura 3. Estructura química del captopril	14
Figura 4. Estructura química del N ω -nitro-L-arginina metil éster	16
Figura 5. Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	24
Figura 6. Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	25
Figura 7. Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	26
Figura 8. Porcentaje de eficacia antihipertensiva a diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	27

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Prueba de solubilidad realizada al extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	39
Anexo 2. Niveles de presión arterial de los grupos en los diferentes días de lectura	40
Anexo 3. Análisis de varianza (ANOVA) del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	41
Anexo 4. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	42
Anexo 5. Valores estimados de prevalencia, conocimiento, tratamiento, y control en la hipertensión arterial en algunos países de Latinoamérica	43
Anexo 6. Definiciones y clasificación de los valores de presión arterial	44
Anexo 7. Certificado de identificación taxonómica de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco"	45
Anexo 8. Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" Ayacucho-2012	46
Anexo 9. Hojas y frutos de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco"	47
Anexo 10. Rata hembra del Bioterio	48
Anexo 11. Extracto concentrado de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco"	49
Anexo 12. Tubos de ensayo con el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco"	50
Anexo 13. Frasco de N ω -nitro-L-arginina metil éster	51
Anexo 14. Administración oral de la solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco"	52

Anexo 15.	Rata en el cepo con el transductor y el cuuf en la cola de la rata para medir la presión arterial	53
Anexo 16.	Equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas NIBP Panlab, cepo de rata, transductor y el cuuf	54
Anexo 17.	Software NIBP Panlab del equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas	55
Anexo 18.	Matriz de consistencia	56

RESUMEN

La hipertensión arterial, constituye un problema de salud pública, es el factor de riesgo más importante en las enfermedades coronarias y cerebrovasculares. En la actualidad se ha demostrado que algunas especies de plantas poseen efecto antihipertensivo, efecto que también se le atribuye a *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco", pero no cuenta aún con estudios que la demuestren. El presente trabajo de investigación de tipo básico-experimental, se desarrolló con el propósito de determinar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, el mismo que se desarrolló en los Laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de agosto a diciembre del 2012, utilizando muestras de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" colectadas en el centro poblado de Mollepata, ubicado en la región de Ayacucho.

Los metabolitos secundarios presentes en el extracto se determinaron utilizando la metodología de Miranda y Cuellar,¹ y para determinar el efecto antihipertensivo se usó el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas.² Se utilizaron 30 ratas, distribuidas aleatoriamente en seis grupos, el primer grupo recibió agua destilada, el segundo grupo recibió L-NAME 40 mg/kg; el tercer, cuarto y quinto grupo recibieron L-NAME 40 mg/kg más extracto de 100, 200, 400 mg/kg respectivamente, el sexto grupo recibió L-NAME 40 mg/kg más captopril 100 mg/kg. El tratamiento se realizó por vía oral una vez por día durante 10 días. Los datos obtenidos fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) con un 95% de confianza.

Los resultados indican la presencia de sesquiterpenos, alcaloides, compuestos fenólicos, flavonoides, saponinas, aminoácidos libres y antocianidinas. La dosis con mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva fue de 400 mg/kg con 40,58%, mientras que el grupo de 100 y 200 mg/kg; 33,96% y 28,54% respectivamente, con un comportamiento medianamente antihipertensivo ($p < 0,05$) con respecto al grupo control que recibió captopril 100 mg/kg con una disminución de 99,40%.

Se concluye que en condiciones experimentales el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" ha evidenciado tener moderado efecto antihipertensivo.

Palabras clave: Hipertensión; *Xanthium catharticum* HBK; L-NAME; amor seco.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular se ha convertido en una epidemia no transmisible que genera un preocupante alto costo directo e indirecto. Actualmente, se sabe que diversos factores, como herencia, edad, raza, tabaco, falta de ejercicio, obesidad, estrés crónico y exceso de sal en la dieta,³ pueden conllevar a sufrir de hipertensión arterial, una enfermedad crónica que representa entre el 20 y 50% de las defunciones a nivel mundial.⁴ La hipertensión arterial es un problema único en la terapéutica y la necesidad de estudiar su posible tratamiento ha llevado a desarrollar diversos procedimientos para producir hipertensión sostenida en animales de experimentación; uno de los métodos más usados en la actualidad es la administración de L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil éster).⁵ A pesar del gran desarrollo alcanzado por la síntesis química, en la actualidad las plantas medicinales continúan siendo un valioso arsenal de sustancias o de precursores de la misma, ya sea en forma de medicamento vegetal o de materia prima para la industria farmacéutica. Muchas de estas plantas utilizadas popularmente con fines medicinales, no cuentan con estudios farmacológicos que validen las actividades terapéuticas atribuidas a las mismas, por lo que es importante realizar dichos estudios para poder contribuir con la población que las utiliza, dando a conocer su potencial terapéutico para que puedan ser utilizadas de forma adecuada y segura.⁶ Es así como se ha encontrado la existencia de

plantas con efecto antihipertensivo, actividad atribuida también a *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" planta nativa de Sudamérica.⁷ Sin embargo no existe al presente ningún estudio de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" en relación al efecto antihipertensivo, por lo que se propuso realizar la presente investigación, para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo General:

- Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco".

Objetivos Específicos:

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" mediante tamizaje fitoquímico.
- Determinar la dosis con mayor efecto antihipertensivo entre las dosis evaluadas del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco".

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

El hombre en el decursar de su evolución como ser humano, empleó productos tomados de la naturaleza con el objetivo de curar males que le aquejaban. Muchas de las especies vegetales eran estimadas por sus virtudes curativas entre los antiguos egipcios, griegos y romanos, pasando a formar parte de la farmacopea medieval que más tarde se vio enriquecida por los conocimientos del Medio Oriente y poco después de la vasta tradición fitoterapéutica de los habitantes del Nuevo Mundo. Hoy nos vemos beneficiados con esta experiencia que ha contribuido al desarrollo de la actual fitoterapia. La gran variedad de metabolitos secundarios, farmacológicamente activos están presentes en cientos de miles de plantas muchos de ellos aún no han sido estudiados, en la actualidad existe un grupo de compuestos farmacológicamente activos ya clasificados, producto de estudios y trabajos de investigación realizados a diversas especies de plantas tal es así que: Ramírez *et al.*,⁸ estudiaron el efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en modelo de ratas hipertensas, en donde la administración de *Salvia scutellarioides* a la dosis de 2 g/kg produjo una reducción estadísticamente significativa en la presión arterial media y presión arterial diastólica en comparación con el grupo que recibió L-NAME. La reducción producida por

Salvia scutellarioides en la presión arterial media y la presión arterial sistólica es comparable con el grupo que recibió enalapril 25 mg/kg.

Arroyo *et al.*,⁹ determinaron la actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L. "maíz morado" en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, sus datos demostraron un mayor efecto con 1 g/kg, con una disminución del 20,1% de la presión arterial media; 20,7% de la presión arterial sistólica y 15,7% de la presión arterial diastólica.

Rojas,² realizó un estudio preclínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá), en donde los productos analizados de la planta disminuyeron hasta en 17% la presión arterial sistólica en ratas hipertensas, el jugo del fruto de *Passiflora edulis* Sims disminuyó en 6,73 mmHg y 5,33 mmHg la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica respectivamente en comparación al grupo placebo.

Rojas *et al.*,¹⁰ demostraron el efecto antihipertensivo y DL₅₀ del jugo del fruto y del extracto etanólico de las hojas de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) en ratas. Sus resultados demuestran que el extracto etanólico y el jugo del fruto disminuyeron la presión arterial sistólica desde el primer día de tratamiento: 157,2 ± 2,3 y 156,2 ± 2,1 mmHg comparado con 167,7 ± 1,7 mmHg del grupo L-NAME; la presión arterial diastólica también disminuyó significativamente a partir del primer día.

Pantallani,¹¹ analizó el efecto antihipertensivo del extracto liofilizado de hojas de *Stachytarpheta cayennensis*, sobre ratas con hipertensión inducida con L-NAME. Al analizar sus resultados encontró que el primer día no hubo diferencias entre las series en estudio. En las mediciones de los días 3, 5, y 7 las series tratadas con L-NAME mostraron un aumento significativo de la presión arterial sistólica, comparado con el grupo control, logrando tener al séptimo día del experimento, todas las ratas de las series dos y tres hipertensas. En el período de valoración

del efecto antihipertensivo de la planta, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, entre las series dos y tres en día nueve, pero sí fueron significativas, en los días 11 y 13, siendo más baja la presión arterial sistólica, en la serie tres.

Rojas,⁵ evaluó el efecto de extracto etanólico de *Durvillaea antarctica*, sobre la presión arterial en ratas con hipertensión inducida con L-NAME. El análisis de sus datos mostró que el primer día no hubo diferencias significativas entre las dos series en estudio. El día siete ambas series presentaron un aumento significativo de la presión arterial sistólica. Durante el segundo periodo observó diferencias significativas entre las series uno y dos a partir del día 12 siendo más baja la presión sistólica en la serie dos.

2.2. *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco"

2.2.1. Clasificación taxonómica

La clasificación taxonómica fue determinada con bibliografía especializada y por comparación con ejemplares existentes en el *Herbarium Huamangensis* de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

División : Magnoliophyta
Clase : Magnoliópsida
Sub clase : Asteridae
Orden : Asterales
Familia : Asteraceae
Género : *Xanthium*
Especie : *Xanthium catharticum* HBK.

Nombre vulgar: "amor seco"

Certificado expedido por el Jefe del *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Anexo 7).

2.2.2. Descripción botánica

Es una planta perteneciente a la familia Asteráceae la más numerosa de las plantas con flores en el Perú,¹² es pequeña, espinosa, temporal, monoica, muy conocida con el nombre "amor seco", caracterizada por presentar una altura de 30-80 cm, provista de un tallo erecto con espinas trifurcadas de color amarillo. Las hojas son alternas, lanceoladas, con peciolo cortos, ápice agudo y márgenes enteros o provistos de un par de lóbulos en la base. Los capítulos florales son unisexuados, presentándose los masculinos en forma de espigas terminales, y los femeninos por un involucre cerrado, ovoideo, cubierto de espinas en forma de gancho con dos picos superiores, por donde asoman los estilos de sus dos únicas flores el capítulo femenino se transforma en una infrutescencia espinosa, menor de 13 mm de longitud, cubierta de aguijones y con dos picos en su extremo, crece en las tierras bajas de la región de la sierra en las zonas cálido-templadas de Sudamérica, florece desde principios de verano hasta principios de otoño, creciendo entre los 1800 y 3200 m.s.n.m., especialmente en los suelos modificados, baldíos, potreros, a la vera de caminos, terrenos. Pueden almacenar inulina, un polisacárido, como sustancia de reserva en órganos subterráneos.⁷

2.2.3. Aspectos químicos

2.2.3.1. Composición química

La química del género *Xanthium* se ha estudiado bien, es bastante homogénea, xanthanólidos han sido detectados en todos los casos. Estudios fitoquímicos realizados al *Xanthium catharticum* HBK., encontraron nuevos sesquiterpenos. Un nuevo éster daucane, lasidiol p-metoxibenzoato, y el guayanólido zinilide se aislaron a partir de las raíces de *Xanthium catharticum* HBK.¹³

El extracto metanólico de la parte aérea proporcionó tres xanthanólidos, con actividad citotóxica y antitumoral para xinilide, 11 α ,13-dihidro-8-epi-xanthatin y la

correspondiente $1\beta,5\beta$ - y $1\alpha,5\beta$ -epóxidos, respectivamente, mientras que la extracción metanólica de las raíces y un extracto con cloruro de metilo de las partes aéreas mostraron actividad antibacteriana débil contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y actividad antifúngica contra *Candida albicans*. Estas estructuras fueron dilucidadas por Resonancia Magnética Nuclear.¹³

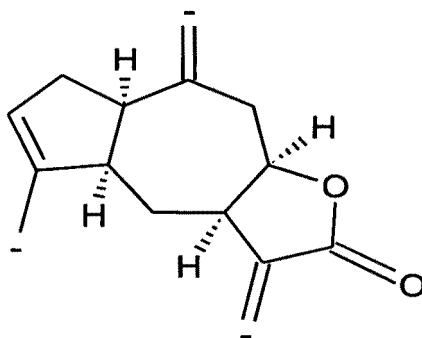


Figura 1. Estructura química básica de un xanthanolido¹³

2.2.4. Usos tradicionales

En la medicina popular local *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" se utiliza como diurético, emético, purgante y contra las enfermedades de la próstata. Se han reportado numerosos datos sobre su uso en nuestro país de hojas, tallos, raíz, frutos. Se preparan mates de las hojas y tallos tiernos como desinflamante, la planta entera como cicatrizante. Un trozo de la raíz machacada en agua fría es un excelente depurador de la sangre y se recomienda tomar como refresco para el mal de hígado, riñones, contra la diarrea, disenteria y enfermedades digestivas. Las semillas demostraron ser una buena fuente de magnesio, lo cual resulta útil en casos de calambres y trastornos musculares. No obstante son muy pocos los estudios científicos llevados a cabo con la misma, destacando especialmente su actividad antiinflamatoria.¹⁴

2.2.5. Metabolitos secundarios con efecto antihipertensivo

A los principios del metabolismo secundario (metabolitos secundarios) se les considera como no esenciales para la vida, aunque pueden ser fundamentales

para que pueda operar una determinada función biológica. Son sin duda alguna, los compuestos de mayor interés farmacológico, los que van a constituir los llamados "principios activos" de la droga.¹⁵

- **Flavonoides**

Las primeras investigaciones farmacológicas sobre los flavonoides se realizaron en 1913, pero no fue hasta 1936 cuando Rusznyák y Szent-Gyorgyi pusieron de manifiesto la capacidad protectora vascular de la "citrina", complejo de naturaleza flavonoide aislada a partir del limón. Los resultados de sus investigaciones hacen pensar que estos compuestos juegan un importante papel en la vida animal, por lo que la proponen con el nombre de vitamina "P" para las sustancias responsables de la acción sobre la permeabilidad vascular. A nivel vascular los flavonoides muestran interesantes actividades sobre la pared de los capilares disminuyendo su permeabilidad y fragilidad aumentando su resistencia, por eso detienen el flujo de proteínas y células de sangre, pero permiten el flujo de oxígeno, dióxido del carbono y otros nutrientes, esto puede ayudar a proteger los vasos sanguíneos contra las infecciones y las enfermedades.¹⁵

Los flavonoides también pueden relajar el músculo liso del sistema cardiovascular, disminuyendo así la presión de la sangre por ejemplo el eugenol produce relajación del músculo liso vascular, esto también mejora la circulación en el propio corazón. Los flavonoides son antioxidantes y también pueden prevenir la oxidación del colesterol LDL, previniendo el aumento de placa arterioesclerótica, tienen la propiedad de barrer radicales libres superóxido.¹⁵

- **Taninos**

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

vino tinto es rico en taninos, esta sustancia es la responsable de la mayoría de los efectos beneficiosos del vino tinto. Consumir vino tinto de forma moderada es beneficioso para la salud cardiovascular, el té (té negro y té verde), el café tienen también taninos. En farmacia solo se cuenta con antidiarreicos, a pesar de las notables actividades como antioxidantes, y otras actividades biológicas, como antitumorales, antivirales e inhibidores de enzimas, agentes hepatoprotectores, vasodilatación dependiente de óxido nítrico, etc.¹⁶

- **Lactonas sesquiterpenos**

A las lactonas sesquiterpénicas se han asociado actividades biológicas tales como: Acción citotóxica, antiinflamatoria, antitumoral, antibacterial, antidermatitis en humanos, venenosa, insecticida, antimicótica, inhibidores del crecimiento de las plantas. La actividad citotóxica de las lactonas sesquiterpénicas ha sido relacionada con el anillo lactónico provisto del grupo exometileno. Por otro lado, la presencia de un grupo carbonilo α,β insaturado ha sido asociada con la acción citoprotectora de algunas lactonas sesquiterpénicas. Se ha estudiado la actividad antitumoral de lactonas sesquiterpénicas relacionadas a la helenalina. La actividad antimicrobiana también ha sido evaluada. Un hecho interesante es que la artemisinina, una lactona sesquiterpénica aislada de varias plantas del género *Artemisia* compuestas, es 50 veces más activa contra el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum*, que la cloroquina, y parece ser que su acción se relaciona con la presencia de una funcionalidad peróxido. Se reportaron la reducción de la artemisinina hasta (+)-deoxoartemisinina, siendo ocho veces más potente contra el parásito *Plasmodium falciparum* en ensayos *in vitro*, han reportado que el 16,17-dihidrobraqicalixólido, de *Vernonia brachycalyx*, es activo *in vitro* contra los parásitos de la malaria y la leishmaniasis. También se ha

reportado la actividad de eudesmanólidos contra el microorganismo causante de la tuberculosis el *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁷

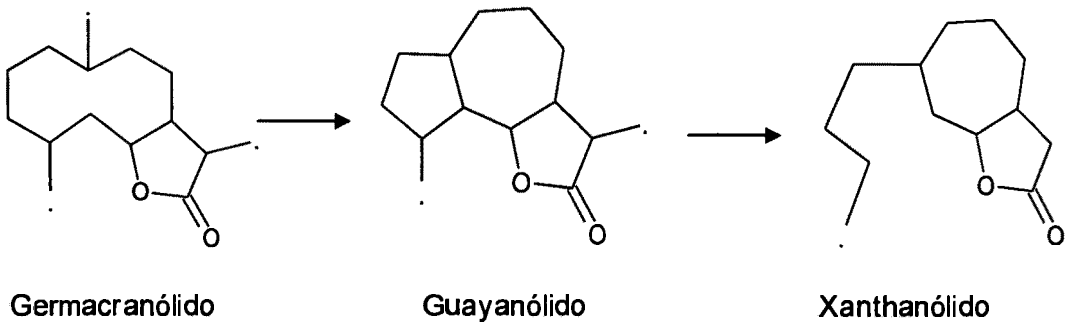


Figura 2. Interrelaciones biogénicas entre varias lactonas sesquiterpénicas¹⁷

- **Alcaloides**

Son compuestos básicos de origen natural que presentan nitrógeno en su estructura así tenemos a la reserpina que actúa como neuroléptico, sedante mayor, interacciona con los receptores de la dopamina y serotonina, es antihipertensiva, disminuye la presión arterial y la frecuencia cardíaca, actúa a nivel del sistema nervioso central sobre el centro motor a nivel del hipotálamo, tiene además acción simpaticomimética aumenta la liberación de noradrenalina, inhibe la receptación, aumenta el metabolismo por parte de las monoaminooxidasas (MAO). Otro alcaloide es la rescinamina que tiene acción similar a la reserpina pero es menos depresora del sistema nervioso central, la ajmalicina es un bloqueador β -adrenérgico produce vasodilatación y es simpaticolítico, se usa en el tratamiento de alteraciones vasculares y cerebrales en geriatría junto con los alcaloides del cornezuelo del centeno. La raupina ha demostrado tener también acción hipotensora.¹⁶

2.3. Hipertensión arterial

2.3.1. Prevalencia

La prevalencia de la hipertensión arterial va en aumento en forma significativa en todas las latitudes. También varían de un lugar a otro, y dicha variabilidad se

relaciona con las particularidades genéticas y ambientales que caracterizan a cada región.¹⁸

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.¹⁸

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.¹⁸

2.3.2. Presión arterial

La presión arterial es la fuerza con la que la sangre circula por el interior de las arterias de nuestro cuerpo. Cuando el corazón se contrae (sístole) la sangre es expulsada al árbol arterial y en este momento la presión es máxima o sistólica y cuando se relaja (diástole) la presión es mínima o diastólica.³

2.3.3. Definición

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

2.3.4. Clasificación

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

2.3.5. 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 inhibitor 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. 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

2.3.7. Manifestaciones clínicas

La hipertensión leve, sin afectación de órganos diana, suele ser totalmente asintomática y su diagnóstico es casual. Dentro de la sintomatología atribuible la más constante es la cefalea que suele ser fronto-occipital y en ocasiones despierta en las primeras horas de la mañana al paciente. En la hipertensión arterial grave, la cefalea occipital es más constante y uno de los primeros síntomas que alerta al paciente. Otros síntomas como zumbidos de oídos, epistaxis o mareos, no son muy frecuentes. Las repercusiones a nivel sistémico serán las determinantes de la sintomatología en estos pacientes; así a nivel cardíaco, pueden aparecer síntomas derivados de la hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica. Las complicaciones a nivel del sistema nervioso central pueden ir desde un accidente isquémico transitorio a infarto cerebral que pueden causar una demencia vascular y hemorragia cerebral.²³

2.3.8. Tratamiento

2.3.8.1. Tratamiento no farmacológico

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

2.3.8.2. Tratamiento farmacológico

Las seis clases principales de medicamentos utilizados, en todo el mundo, para el tratamiento de reducción de la presión arterial son las siguientes: Diuréticos, 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, tarosemida, 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:

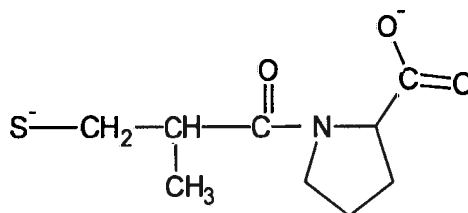


Figura 3. Estructura química del captopril²⁵

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 cardiaca 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, bradikinina, 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

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

L-NAME (Nω-nitro-L-arginina metil éster) estructuralmente es un análogo sintético del aminoácido L-arginina, funcionalmente es un inhibidor irreversible de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) encargada de la producción de óxido nítrico. La inhibición del óxido nítrico sintetasa disminuye la producción de óxido nítrico ocasionando vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.⁸

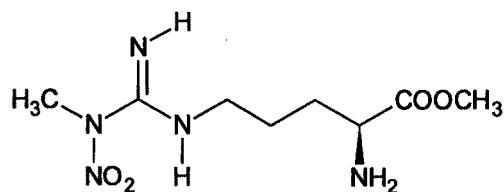


Figura 4. Estructura química del Nω-nitro-L-arginina metil éster⁸

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en los ambientes del Área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga en la provincia de Huamanga, Región Ayacucho.

3.2. Población

Hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco", que crecen en el centro poblado de Mollepata, ubicado en la provincia de Huamanga, Región Ayacucho a 2761 msnm.

3.3. Muestra

Se utilizaron 3 kg de hojas secas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" recolectadas en horas de la mañana, durante el mes de agosto del 2012 y transportadas en bolsas de papel para evitar su descomposición, seleccionándose las hojas que presentan buenas condiciones procediendo a su secado durante siete días, previa limpieza de las mismas cuidando extenderlas para evitar su descomposición. Una parte de la planta con hojas y flor fue llevada al Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga para la identificación taxonómica (Anexo 7).

3.4. Animales de experimentación

Se trabajó con 30 ratas (del mismo sexo) con peso entre 150-200 g que se adquirieron del Bioterio del Instituto Nacional de Salud de la ciudad de Lima (Chorrillos) con dos meses de anticipación, fueron aclimatados a condiciones de laboratorio con alimento balanceado y agua.

3.5. Diseño metodológico

3.5.1. Métodos para la recolección de datos

3.5.1.1. Preparación del extracto hidroalcohólico

El extracto hidroalcohólico de las hojas fueron preparados según la técnica de Miranda y Cuellar.¹ El material seco y pulverizado de las hojas (300 g) fue macerado con 1200 ml de alcohol al 96^o más 300 ml de agua destilada en un total de 1500 ml (1 ¹/₂ litro de solvente hidroalcohólico al 80^o) en un frasco color ámbar durante siete días a temperatura ambiente. Se filtró el concentrado (filtrado al vacío) y el filtrado se concentró a sequedad en un Rotavapor siguiendo el esquema mostrado en el Anexo 8.

3.5.1.2. Tamizaje fitoquímico

Se realizaron las pruebas pertinentes directamente sobre el extracto de la planta con reacciones simples específicas de coloración y precipitación, según Miranda y Cuellar.¹

3.5.1.3. Determinación del efecto antihipertensivo

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

Procedimiento experimental

- Los animales fueron sometidos a dos meses de adaptación al medio ambiente de trabajo, con ciclo de luz-oscuridad de 12 a 12 a una temperatura ambiental de 23 C⁰, de igual manera recibieron una dieta balanceada.
- Después de dos meses de aclimatación, se procedió a pesar los animales distribuyéndolos en seis grupos (n=5) para medir la presión arterial basal D0 (día cero) en la cola de las ratas (con el medidor de presión arterial Nib Panlab, que está equipado con un microprocesador específicamente diseñado para realizar mediciones indirectas de la presión sanguínea en animales de experimentación).²⁹
- Enseguida se indujo hipertensión arterial en cinco grupos (n=5), mediante la administración de L-NAME (Nw-nitro-L-arginina metil éster del Laboratorio Sigma) en dosis de 40 mg/kg/día vía oral (v.o.) durante 10 días, según el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas.²
- El tratamiento con las sustancias de prueba (a dosis de 100, 200, 400 mg/kg/día) y captopril 100 mg/kg/día comenzó dos días después de haber iniciado la administración de L-NAME D3 (día tres) y se continuó hasta el final del experimento D10 (día diez).
- La medición de la presión arterial se realizó estrictamente en el mismo horario (09 h), 30 minutos antes de aplicar cada tratamiento con las sustancias a prueba (a dosis de 100, 200, 400 mg/kg/día) y captopril 100 mg/kg/día para evitar la variación circadiana.
- Para la medición de la presión arterial fue necesario el establecimiento de condiciones estrictas: El laboratorio donde se realizó las mediciones se mantuvo libre de ruidos ambientales que pudieran perturbar la tranquilidad de las ratas,

los animales fueron tratados y colocados en el cepo sin traumas para una lectura correcta.

- La presión arterial se siguió midiendo en el día 3, 4, 7 y 10 (D3, D4, D7 y D10, respectivamente).
- Se registraron datos de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD).
- La presión arterial media PAM (presión de perfusión hacia los tejidos) se calculó mediante la siguiente fórmula:

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

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

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

3.6. Diseño experimental

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

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

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

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

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

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

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

3.7. Análisis de datos

Los datos obtenidos de tensión arterial sistólica, media y diastólica están son expresados como media aritmética \pm error estándar, porcentajes, figuras, etc. donde se grafican: PA versus Tiempo (días), %EAH versus tratamiento. Los resultados fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) que permitió determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas. Las diferencias intergrupos se analizaron por la prueba de Tukey, para el estudio se utilizó un nivel de significancia $P < 0,05$, el software estadístico SPSS versión 17,0 y Microsoft Office Excel 2007.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho - 2012.

Ensayo	Metabolitos	Resultados	Características
Cloruro férrico	Taninos y fenoles	++	Se desarrolla una coloración verde intensa.
Espuma	Saponinas	+	Se desarrolla poca cantidad de espuma.
Dragendorf	Alcaloide	+++	Se observa un precipitado coposo.
Mayer	Alcaloide	+++	Se observa un precipitado coposo.
Wagner	Alcaloide	++	Se observa un precipitado.
Balyet	Lactonas	++	Se observa un ligero precipitado.
Lieberman-Buchard	Triterpenos y/o esteroides	++	Se desarrolla una coloración verde oscuro-negro.
Ninhidrina	Aminoácidos libres	+++	Se desarrolla una coloración azul-violácea.
Shinoda	Flavonoides	+	Se desarrolla una coloración naranja.
Antocianidinas	Antocianidinas	+	Se aprecia cambio en la coloración.

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

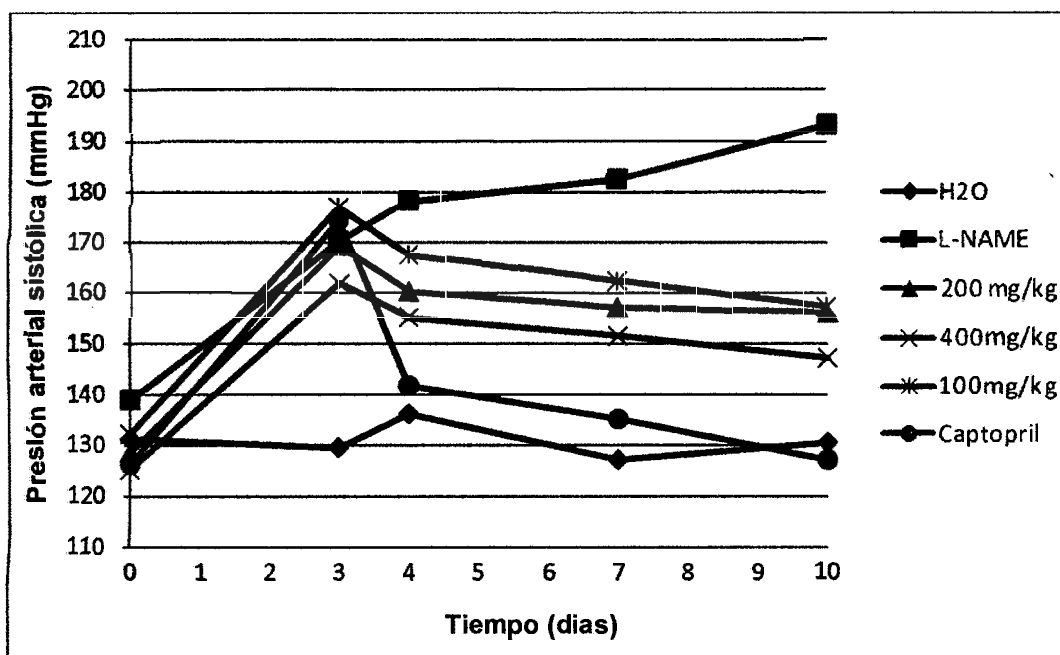


Figura 5. Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho - 2012.

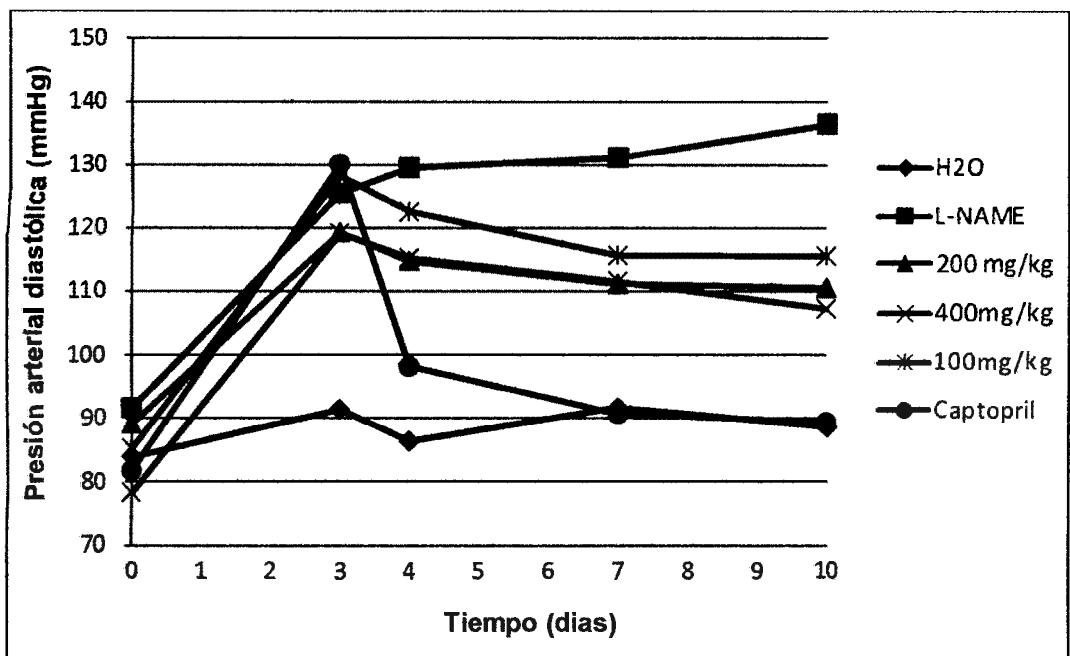


Figura 6. Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho- 2012.

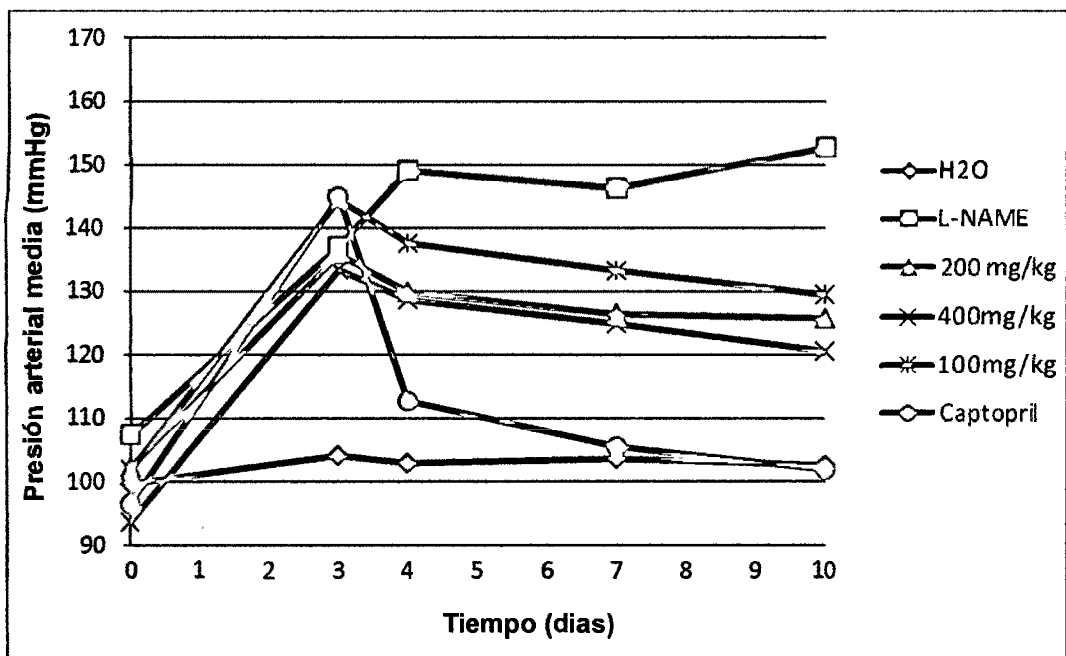


Figura 7. Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho - 2012.

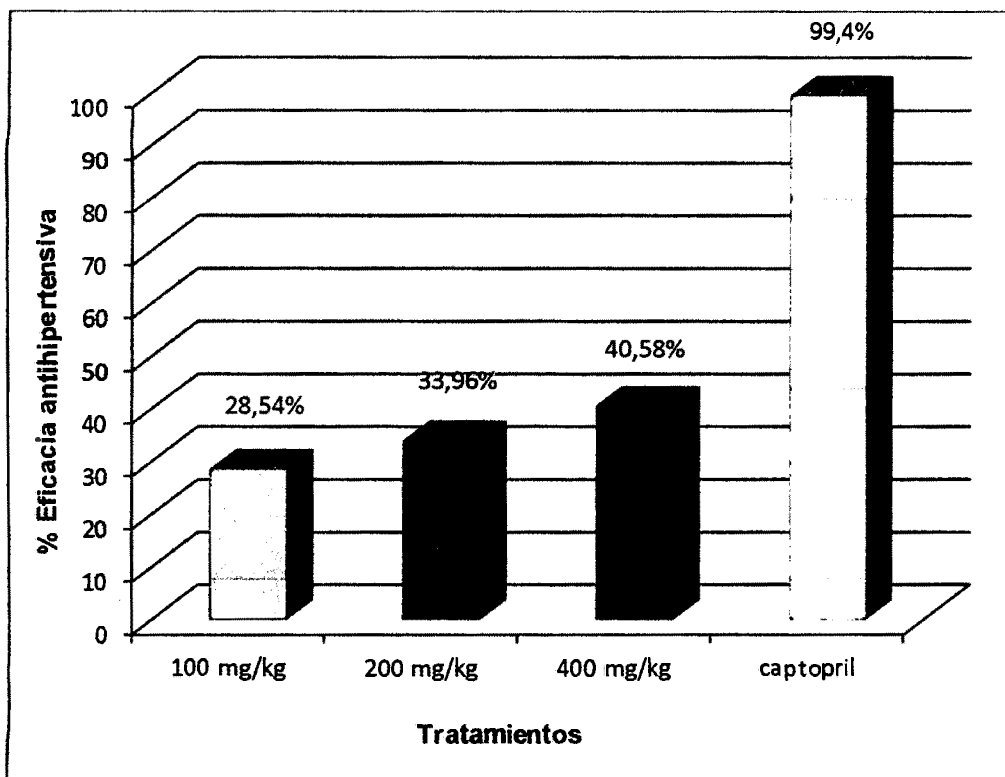


Figura 8. Porcentaje de eficacia antihipertensiva a diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho - 2012.

V. DISCUSIÓN

La presión arterial (PA) es la fuerza ejercida por la sangre sobre la pared de las arterias y representa la energía potencial que impulsa la sangre por el aparato circulatorio,³⁰ es también un parámetro que presenta una regulación multifactorial. En este sentido se ha demostrado la participación de varios mecanismos fisiológicos que intervienen en su control.²⁸

La elevación sostenida de la presión arterial requiere la persistencia de por lo menos una de las anomalías siguientes: aumento del gasto cardíaco, aumento de la resistencia periférica o deterioro renal para la excreción de sodio, agua y los mecanismos más importantes involucrados en ella es el sistema renina angiotensina, este se activa por la estimulación de la secreción de renina en las células yuxtaglomerulares de los riñones, esta a partir del sustrato angiotensinógeno produce angiotensina I, la cual es activada y transformada en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) producida por el endotelio de los vasos pulmonares.³¹

Otra sustancia importante involucrada en el proceso de la hipertensión arterial es el gas inorgánico óxido nítrico (ON); una sustancia vasodilatadora presente en el endotelio, que fisiológicamente es el regulador del tono vascular y actúa en las células musculares lisas produciendo relajación, es así como se ha detectado que una disminución de la liberación ON causa hipertensión.³²

Normalmente existe un equilibrio entre ON y la angiotensina II, estas sustancias interaccionan en el endotelio provocando modificaciones, Adam *et al.*,³³ mencionan que la ECA I está bajo la regulación del ON.

La hipertensión arterial experimental en el presente estudio fue inducida utilizando el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas,² método que usa como inductor al L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil éster), un compuesto capaz de producir la inhibición de la síntesis de óxido nítrico alterando la capacidad renal de excreción de sodio e incrementando a resistencia renovascular. Es un modelo caracterizado por disfunción endotelial, vasoconstricción, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y disminución de la tasa de filtración glomerular, características que también han sido descritas en la hipertensión primaria o esencial de los seres humanos.

A nivel renal, L-NAME elimina la influencia natriurética del óxido nítrico, contribuyendo a la retención de sodio con elevación de la presión sanguínea, además se reduce la tasa de filtración glomerular y se registra un aumento de la actividad de renina plasmática.⁸

En la Figura 5, se observa la variación de la presión arterial sistólica en función del tiempo por efecto del tratamiento con los extractos de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" a diferentes concentraciones y el estándar captopril. Al inhibirse la producción de óxido nítrico por administración de L-NAME a los grupos de animales (ratas) se hizo evidente su papel hipertensor a partir del día 3 (D3) de $139,0 \pm 1,8$ hasta $170,2 \pm 0,6$ (Tabla 3) de presión arterial sistólica, resultados concordantes con los de Rojas,² que encontró una mayor elevación de la presión arterial en el tercer día del experimento desde $129,7 \pm 1,4$ mmHg (D0) hasta $162,7 \pm 1,8$ mmHg (D3) de presión arterial diastólica, corroborado también por la literatura donde se citan valores de presión arterial sistólica para ratas normotensas, con valores que van desde 98 a 184 mmHg.¹¹ Referencias

que nos permiten afirmar que los valores obtenidos de $131,06 \pm 1,62$ mmHg de presión arterial sistólica para ratas al inicio del presente estudio, se encuentran dentro del rango descrito como normal para la especie. Las similitudes y diferencias entre los valores obtenidos y reportados por otros investigadores dependen de diversos factores como la susceptibilidad de la especie, el modo de exposición, la alimentación y al ambiente de trabajo.

La Figura 8, muestra el porcentaje de eficacia antihipertensiva a partir del efecto generado sobre presión arterial sistólica en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, producto de la administración de los extractos hidroalcohólicos de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" a diferentes concentraciones, encontrando un mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva a una concentración de 400 mg/kg con 40,58% seguido por la concentración de 200 mg/kg con 33,96% y por último el de 100 mg/kg con 28,54%. Esto demuestra que los resultados obtenidos en la presión arterial sistólica son dosis dependiente. Captopril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), el fármaco de referencia, disminuyó la presión arterial de manera más efectiva que *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" con un 99,4% de eficacia antihipertensiva. Este resultado confirma la eficiencia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I para prevenir la hipertensión en ratas con deficiencia de óxido nítrico.

Es probable que el efecto antihipertensivo de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" demostrado en este estudio a nivel experimental, se deba a las acciones combinadas de sus diferentes constituyentes químicos presentes en las hojas. En el estudio fitoquímico preliminar realizado al extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" expuesto en la Tabla 1 demuestra la presencia de alcaloides, sesquiterpenos, compuestos fenólicos, flavonoides, saponinas, aminoácidos libres y antocianidinas, corroborando así el

trabajo realizado por Cumanda *et al.*,¹³ sobre la especie en el cual reporta la presencia de sesquiterpenos. Sin embargo la actividad que tratamos de demostrar recaería sobre los flavonoides, antocianidinas, fenoles y taninos que contiene, estos contribuirían a reducir la presión arterial con sus propiedades diuréticas antioxidantes y vasorrelajantes por incremento de la producción de óxido nítrico o por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina I.

Estudios previos de Ojeda *et al.*,³⁴ han demostrado que existe en la naturaleza sustancias que son capaces de inhibir la enzima convertidora de angiotensina I (ECA): taninos, proantocianidinas, flavonoides, xantonas, ácidos grasos, alcaloides y terpenoides; así lo demostró el extracto hidroalcohólico de *Hibiscus sabdariffa* L., rica en antocianinas caracterizadas como delfinidina-3-O-sambubiosido y cianidina-3-sambubiosido, compuestos que inhibieron la enzima convertidora de angiotensina I (ECA).

El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente al pigmento antocianina que es un potente antioxidante y un capturador excepcionalmente potente de radicales libres de oxígeno, los cuales tienen un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.⁹

Varios informes demuestran también que los flavonoides apigenina, luteolina, kaempferol-3-O-galactopiranosido, luteolina-7-O-glucopiranosido, la quercetina glucoronido, quercetina 3-O-(6-galoilo)-galactosido, y quercetina-3-O-cafeoilglucósido-1,2-ramanósido, inhiben la enzima convertidora de angiotensina I (ECA).³³ Por otra parte la inhibición de esta misma enzima por taninos, especialmente por procianidinas oligoméricas está bien establecido para apichatechin flavan-3-ol y su hexámero.³⁴

En otro bioensayo, utilizando enzimas ligadas (ELISA), Barbosa *et al.*,³⁵ verificaron que las hojas y tallos de *Euphorbia mhirta* inhibieron la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) en un 90%.

Algunos autores sugieren que estos compuestos inhiben la actividad de la enzima al competir con el sitio activo, ya que se sabe que la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) es estructuralmente una metalopeptidasa de zinc y funcionalmente una ectoenzima unida a membrana; el sitio activo de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) consta de tres partes: Un carboxilato funcional, una cadena lateral hidrófoba de carbono terminal, residuos de aminoácidos y un ión zinc. Otros autores mencionan que la actividad de los flavonoides y otros polifenoles es debido a la capacidad de quelar y formar complejos con el átomo de zinc. Posiblemente también resulte de la formación de puentes de hidrogeno entre el inhibidor y aminoácidos cerca del sitio activo.³⁴

Otro mecanismo por el cual estos compuestos disminuirían la presión arterial especialmente, los compuestos polifenólicos y flavonoides, podría darse a través del incremento de la producción de óxido nítrico, los flavonoides del jugo de uvas púrpuras incrementaron la liberación de óxido nítrico derivado de plaquetas y disminuyeron la producción de superóxido. Asimismo se ha comunicado que el flavonoide luteolina incrementó la actividad del promotor del óxido nítrico sintetasa (ONS) endotelial, con el consecuente incremento del óxido nítrico.²

Pero es necesario realizar futuros estudios que permitan conocer que compuestos son los que la producen, pues dependiendo del propósito al que se destine, se puede obtener un extracto cuya composición química contiene la mayor parte de los constituyentes químicos de la planta, o uno que contenga sólo constituyentes con una determinada naturaleza.³⁶

Se requiere establecer definitivamente las características toxicológicas de la planta antes de iniciar los estudios clínicos limitados y controlados en humanos, para comprobar su efectividad como antihipertensivo y establecer los parámetros de uso, limitaciones y efectos colaterales.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco", posee moderado efecto antihipertensivo en ratas hipertensas inducidas con L-NAME.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco", contienen los siguientes metabolitos secundarios: Sesquiterpenos, alcaloides, compuestos fenólicos, flavonoides, antocianidinas, saponinas, aminoácidos libres.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" presentó un mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva a una dosis de 400 mg/kg con un 40,58% en comparación con el fármaco estándar (captopril), que obtuvo un 99,40%.

VII. RECOMENDACIONES

1. Proseguir con el estudio del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" empleando otro diseño metodológico y aislando los metabolitos responsables de este efecto.
2. Realizar el estudio en otra época de recolección de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco", en su etapa fenológica de crecimiento.
3. Realizar estudios comparativos del extracto hidroalcohólico de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" con diferentes estándares como el enalapril, losartán, metildopa.
4. Establecer la toxicidad y dosis letal 50 (DL₅₀) del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco".
5. Seguir realizando estudios de actividad antioxidante, cuantificación de los niveles de óxido nítrico y actividad diurética de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" para determinar el mecanismo de acción específica del efecto antihipertensivo.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miranda M, Cuellar A. Manual de Prácticas de Laboratorio-Farmacognosia y Productos Naturales. Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana; 2000.
2. Rojas Armas JP. Estudio pre-clínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá). [tesis doctoral]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2009.
3. Gonzales Yace N. Consumo de Antihipertensivos en las Farmacias Privadas del Distrito de Breña Noviembre-Febrero 2004 [tesis pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2004.
4. Organización Mundial de Salud. Serie de informes Técnicos 844 Ginebra – Suiza, 2008.
5. Rojas Villalobos A. Evaluación del efecto de extracto etanólico de *Durvillaea antarctica*, sobre la presión arterial en ratas con hipertensión inducida con L-NAME. [tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2008.
6. Cáceres A. Plantas Medicinales de Guatemala. Edit. Universitaria de la Universidad San Carlos; Guatemala; 1995.
7. Cornejo Alarcón V. Las Plantas y sus utilidades. Perú: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Departamento Académico de Ciencias Biológicas, Área de Botánica; 1983.
8. Ramírez J, Palacios M, Gutiérrez O. Estudio del efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en modelo de ratas hipertensas. Colombia Médica [revista en internet] 2006. [acceso 22 de agosto de 2012]; 37(1): 53-60. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-9534200600100008&script=sci_arttext.
9. Arroyo J, Ruez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J, De la Cruz W, et al. Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de Maíz morado (*Zea mays L*) en ratas. Rev. per. med. exp. Salud Pública. [revista en internet] 2008. [acceso 17 de agosto 2012]; 25(2):195-99. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pi=S1726-46342008000200007&script=sci_arttext.
10. Rojas J, Ronceros S, Palomino R, Tomás G, Chenguayen J. Efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanólico de las hojas de *Passiflora edulis* (maracuyá), en ratas. An. Fac. Med. [revista en internet] 2006. [acceso 11 de agosto de 2012]; 67(3):206-213. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1025-5593200600030000&script=sci_arttext.
11. Pantanalli Vila M. Valoración del efecto antihipertensivo del extracto liofilizado de hojas de *Stachytarpheta cayennensis*, sobre ratas con hipertensión inducida con L-NAME. [tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2003.
12. Beltrán H, Granda A, León B, Sagastegui A, Sánchez I, Zapata M. Asteraceae endémicas del Perú. Rev. Perú. Biol. [revista en internet] 2006. [acceso 20 de agosto de 2012]; 13(2): 64s-164s. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172799332006000200016&script=sci_arttext.
13. Cumanda J, Marinoni G, De Bernardi M, Vidari G, Finzi P. New Sesquiterpenes from *Xanthium catharticum* HBK. Journal of Natural Products [revista en internet] 1991. [acceso 09 de octubre de 2012];

- 54(2):460-465. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np50074a017>.
14. Romero M, Magallanes C, De la Cruz J, Villegas L. Evaluación de plantas medicinales con propiedades antioxidantes, en los distritos de Ayacucho, Carmen Alto y Quinoa de la provincia de Huamanga-Ayacucho 2006. Perú: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Jornada de Investigación en Ciencias Biológicas y Farmacéuticas; 2006.
 15. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. España: Edit. Síntesis; 1999.
 16. Kuklinski C. Farmacognosia: estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Barcelona-España: Omega S.A.; 2000.
 17. Martínez Martínez A. Sesquiterpenlactonas [revista en internet] 2003. [acceso 06 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/slactonas2001.pdf>.
 18. 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>.
 19. Bravo L, Marhuenda R. Manual de Farmacoterapia. España: Elsevier; 2005.
 20. Castells E, Boscá A, García C, Sánchez M, Hipertensión arterial. Universidad Virgen de La Victoria de Málaga. España. 2002.
 21. 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>.
 22. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, *et al*. Principios de Medicina Interna de Harrison. Vol. 1. 12^o ed. México: Mc. Graw. Hill; 1998.
 23. Alvarado J. Apuntes de farmacología. Vol. 4. Lima: Ediciones Apuntes médicos del Perú; 2009.
 24. 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.
 25. Goodman y Gilman. Las Bases farmacológicas de la Terapéutica. 10^a ed. Buenos Aires- Argentina: Medicina Panamericana; 2003.
 26. Pereira Rodríguez CP. Análisis comparativo del efecto antihipertensivo de los extractos de diferentes especies vegetales en ratas hipertensas y de los métodos L-NAME y Goldblatt utilizados para generar hipertensión. [Tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2010.
 27. 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.
 28. Ganong Francis W. Fisiología Médica. 20^a ed. Ciudad de México: El manual moderno; 2006.
 29. ADinstruments making science easier. NIBP controller owner guide. 2011.
 30. Rojas J, Ronceros S, Palomino R, Salas M, Azañero R, Cruz H, Rojas A, *et al*. Efecto coadyuvante del extracto liofilizado de *Passiflora edulis* (maracuyá) en la reducción de la presión arterial en pacientes tratados con enalapril. An. Fac. Med. [revista en internet] 2009. [acceso 8 de octubre de

- 2012]; 70(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832009000200004&script=sci_arttext.
31. Guyton C, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. España: Mc Graw Hill Interamericana; 2001.
 32. Rodrigo J, Alonso D, Fernández A.P, Serrano J, López J.C, Encinas J.M. Nitric oxide: synthesis, neuroprotection and neurotoxicity". Anales Sis. San Navarra [revista en internet] mayo-agosto 2000. [acceso 16 de marzo de 2013]; 23(2). Disponible en: http://scholar.google.com.pe/scholar?q=El+%C3%B3xido+n%C3%ADtrico%3A+s%C3%ADntesis%2C+neuroprotecci%C3%B3n+y+neurotoxicidad&hl=es&as_sdt=0%2C5&as_vis=1.
 33. Adam A, Raj L. Nitric oxide, angiotensin II axis in renal and cardiovascular injury. Nephrol [revista en internet] 2000. [acceso 02 abril de 2013]; 13:211-220. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/92984>.
 34. Ojeda D, Jiménez E, Zamilpab A, Herrera A, Tortoriello J, Alvareza L, Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins. Journal of Ethnopharmacology [revista en internet] 2010. [acceso 02 de abril de 2012]; 127: 7-10. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874109006382>.
 35. Barbosa J, Martins V, Rabelo L, Moura M, Silva M, Cunha E, et al. Natural products inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE). A review between 1980–2000. Revista Brasileira de Farmacognosia [revista en internet] Jul. /Set. 2006. [acceso 02 de abril 2013]; 16(3): 421-446. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2006000300021&script=sci_arttext.
 36. Herrera Neira MO. 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.

ANEXOS

Anexo 1

Tabla 2. Prueba de solubilidad realizada al extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012.

Muestra	Solubilidad
Agua	(+ + +)
CMC 1%	(+ + +)

Leyenda: (+) Poco soluble
(+ +) Medianamente soluble
(+ + +) Soluble

Anexo 2

Tabla 3. Niveles de presión arterial de los grupos en los diferentes días de lectura.

Grupo	Día	PAS	PAD	PAM	%EA H PAS
Grupo I Agua destilada	D0	131.3 ± 1.4	83.9 ± 1.5	99.7 ± 1.2	---
	D3	129.6 ± 1.8	91.3 ± 0.5	104.1 ± 0.3	---
	D4	136.2 ± 0.6	86.3 ± 0.9	102.9 ± 0.4	---
	D7	127.6 ± 1.5	91.6 ± 2.3	103.6 ± 1.1	---
	D10	130.6 ± 1.3	88.6 ± 1.4	102.6 ± 0.8	---
Grupo II L-NAME 40 mg/kg/día	D0	139.0 ± 1.8	91.6 ± 2.1	107.4 ± 0.9	---
	D3	170.2 ± 0.6	120.5 ± 0.9	137.1 ± 1.1	---
	D4	178.2 ± 0.3	125.6 ± 0.6	149.1 ± 1.0	---
	D7	182.5 ± 1.1	128.2 ± 0.5	146.3 ± 0.5	---
	D10	193.3 ± 2.2	132.5 ± 0.7	152.8 ± 0.8	---
Grupo III Extracto hidroalcohólico 100 mg/kg/día	D0	128.6 ± 1.9	89.1 ± 2.6	102.3 ± 0.7	---
	D3	169.3 ± 0.5	119.3 ± 2.1	135.9 ± 1.4	---
	D4	160.3 ± 1.6	114.8 ± 0.6	129.9 ± 2.1	5.4
	D7	157.2 ± 0.3	111.2 ± 0.6	126.5 ± 0.8	7.1
	D10	156.2 ± 1.2	110.6 ± 0.3	125.8 ± 0.3	7.7
Grupo IV Extracto hidroalcohólico 200 mg/kg/día	D0	125.3 ± 1.3	78.3 ± 3.0	93.7 ± 0.9	---
	D3	161.9 ± 0.4	119.2 ± 0.2	133.4 ± 1.6	---
	D4	155.2 ± 0.3	115.3 ± 0.6	128.7 ± 0.2	4.1
	D7	151.6 ± 0.9	111.6 ± 0.8	124.9 ± 0.5	6.4
	D10	147.3 ± 0.3	107.3 ± 0.6	120.6 ± 1.6	9.2
Grupo V Extracto hidroalcohólico 400mg/kg/día	D0	135.3 ± 0.4	85.2 ± 4.0	101.9 ± 1.9	---
	D3	176.9 ± 0.3	128.3 ± 2.4	144.5 ± 0.1	---
	D4	167.5 ± 0.6	122.6 ± 2.7	137.6 ± 0.8	5.3
	D7	162.4 ± 0.9	118.7 ± 2.1	133.3 ± 2.1	8.2
	D10	157.3 ± 1.6	115.6 ± 0.9	129.5 ± 1.3	11.1
Grupo VI Captopril 100 mg/kg/día	D0	126.3 ± 2.4	81.7 ± 5.1	96.6 ± 5.3	---
	D3	174.3 ± 2.6	130.2 ± 0.3	144.9 ± 1.0	---
	D4	141.8 ± 0.2	98.2 ± 0.5	112.7 ± 2.6	18.7
	D7	135.2 ± 0.5	90.6 ± 0.9	105.5 ± 2.3	22.5
	D10	127.2 ± 0.5	89.3 ± 0.7	101.9 ± 0.3	27.1

Anexo 3

Tabla 4. Análisis de varianza (ANOVA) del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	26476,398	4	6619,099	28703,814	0,000
Intra-grupos	4,612	20	0,231		
Total	26481,010	24			

Anexo 4

Tabla 5. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012.

Tratamiento		N	Subconjunto para alfa= .05					
			2	3	4	5	1	
HSDde	L-NAME	5	0,0000					
Tukey(a)	100 mg/kg	5		28,5400				
	200 mg/kg	5			33,9600			
	400mg/kg	5				40,5800		
	captopril	5					99,4000	
	Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0

Anexo 5

Tabla 6. Valores estimados de prevalencia, conocimiento, tratamiento, y control en la hipertensión arterial en algunos países de Latinoamérica.

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

Anexo 6

Tabla 7. Definiciones y clasificación de los valores de presión arterial

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

Nota:

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

Anexo 7

Tabla 8. Certificado de identificación taxonómica de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco".



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. Zeyla, RIVEROS LANDEO, 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
SUBCLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	ASTERALES
FAMILIA	:	ASTERACEAE
GENERO	:	Xanthium
ESPECIE	:	<i>Xanthium catharticum</i> HBK.
N.V.	:	"amor seco"

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

Ayacucho, 07 de Setiembre del 2012

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

Blgo. Leonor Guzmán Sotomayor
2012

Anexo 8

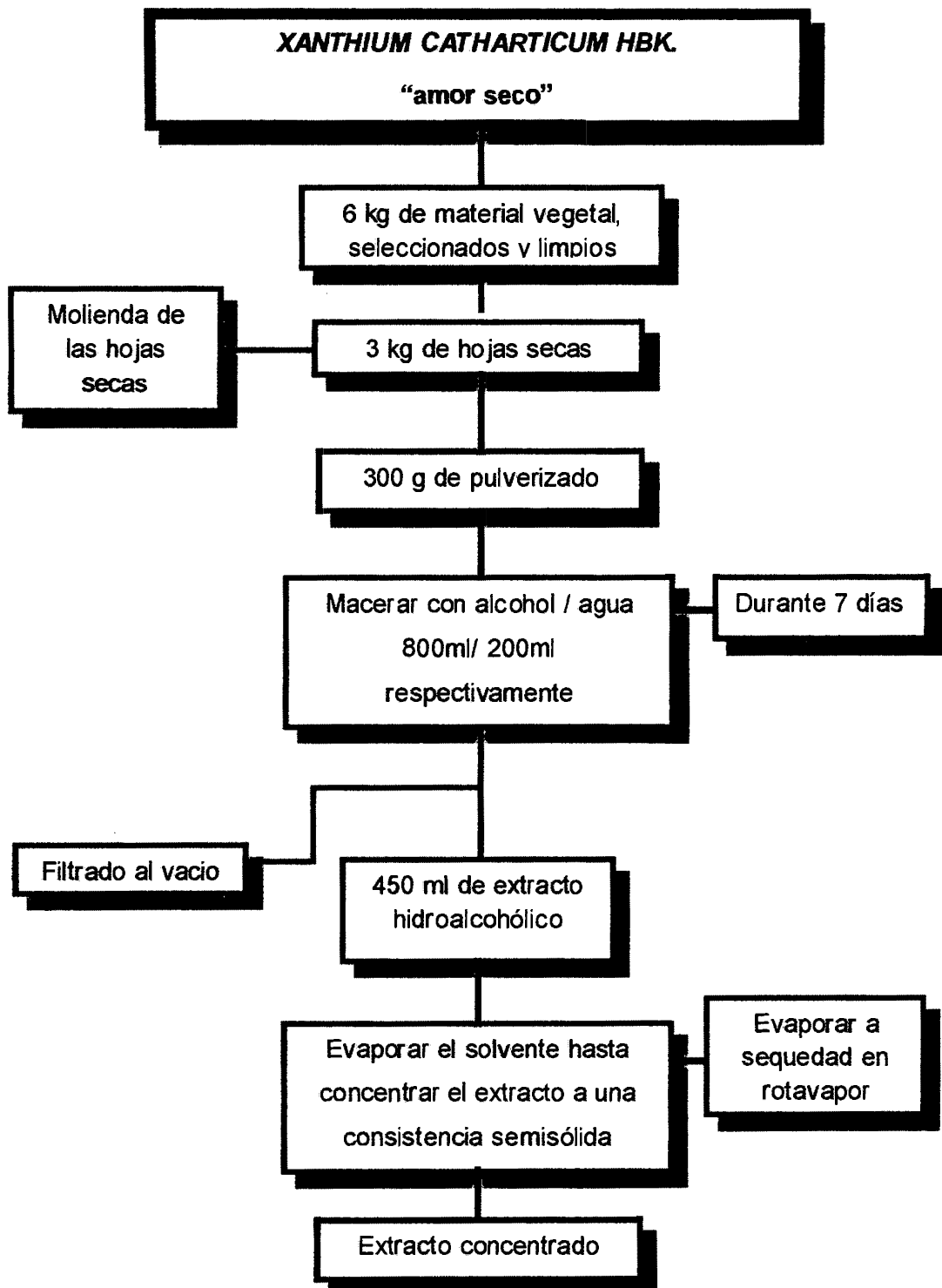


Figura 9. Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012.



Figura 10. Hojas y frutos de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco".

Anexo 10

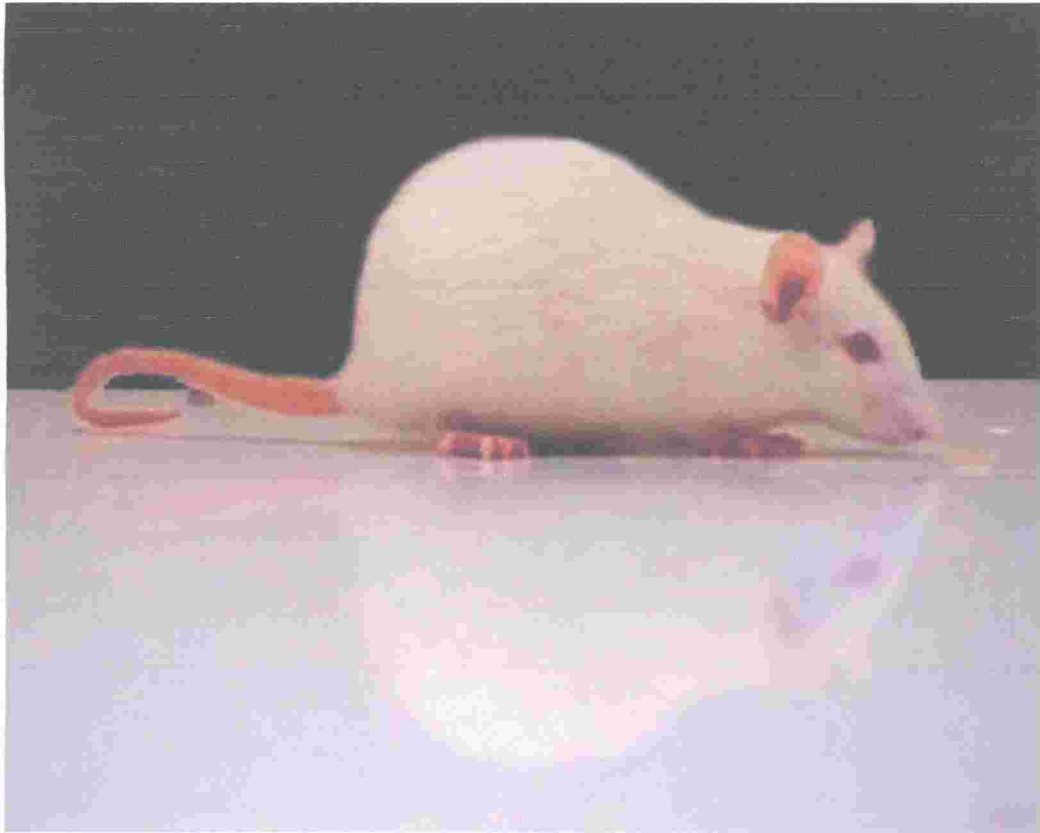


Figura 11. Rata hembra del Bioterio.

Anexo 11

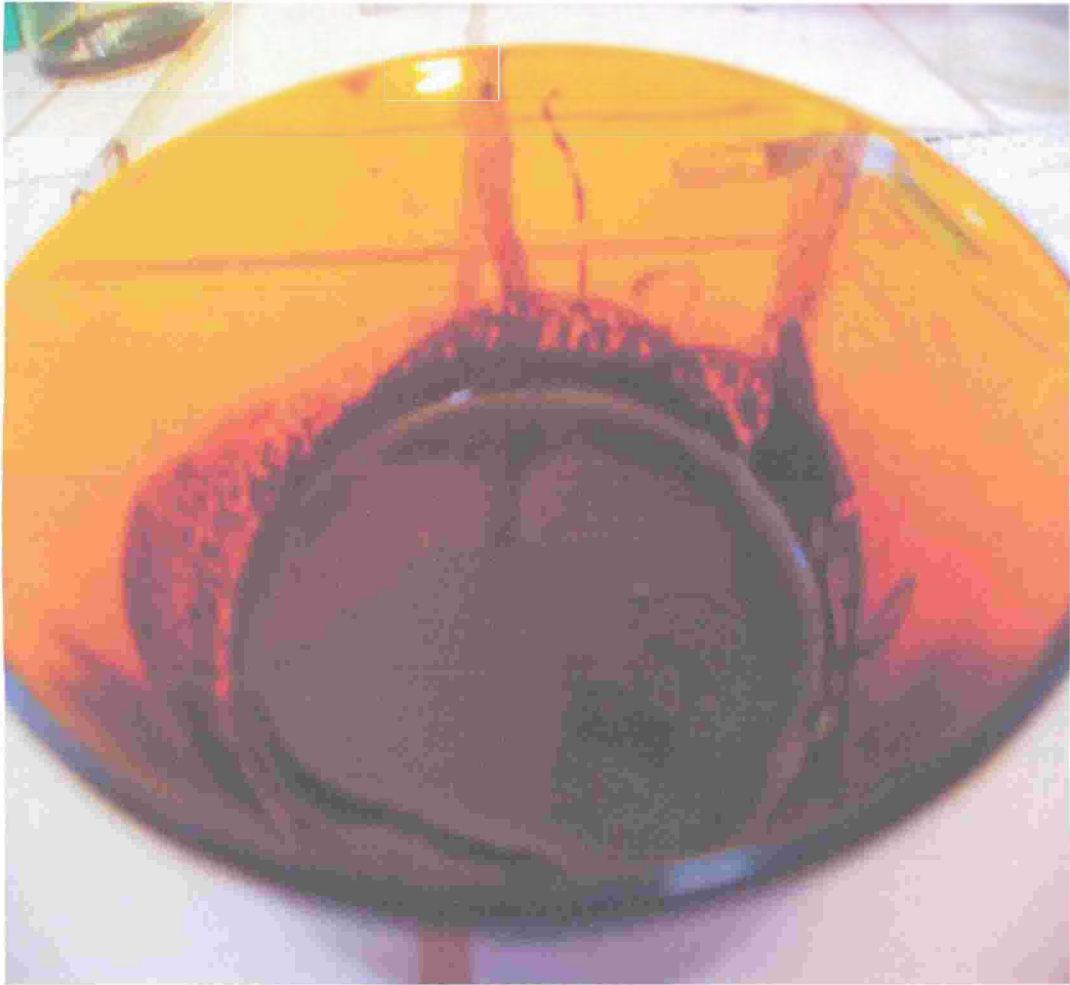


Figura 12. Extracto concentrado de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco".

Anexo 12



Figura 13. Tubos de ensayo con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco".

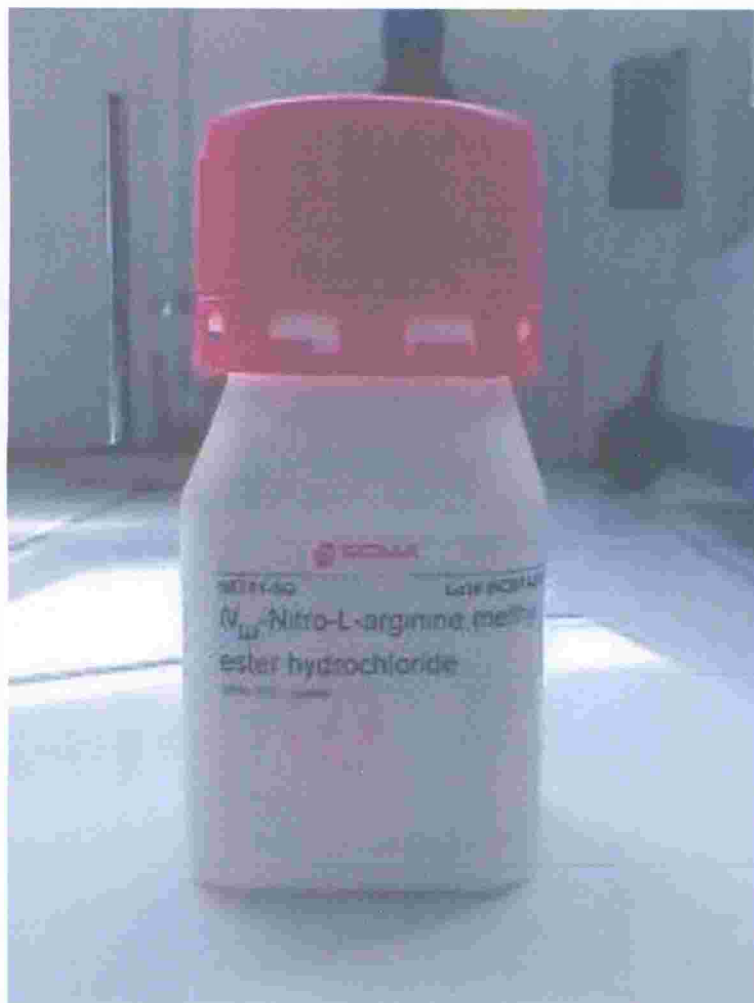


Figura 14. Frasco de Nw-nitro-L-arginina metil éster.



Figura 15. Administración oral de la solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco".

Anexo 15



Figura 16. Rata en el cepo con el transductor y el cuuf en la cola de la rata para medir la presión arterial.



Figura 17. Equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas NIBP Panlab, cepo de rata, transductor y el cuaf.

Anexo 17

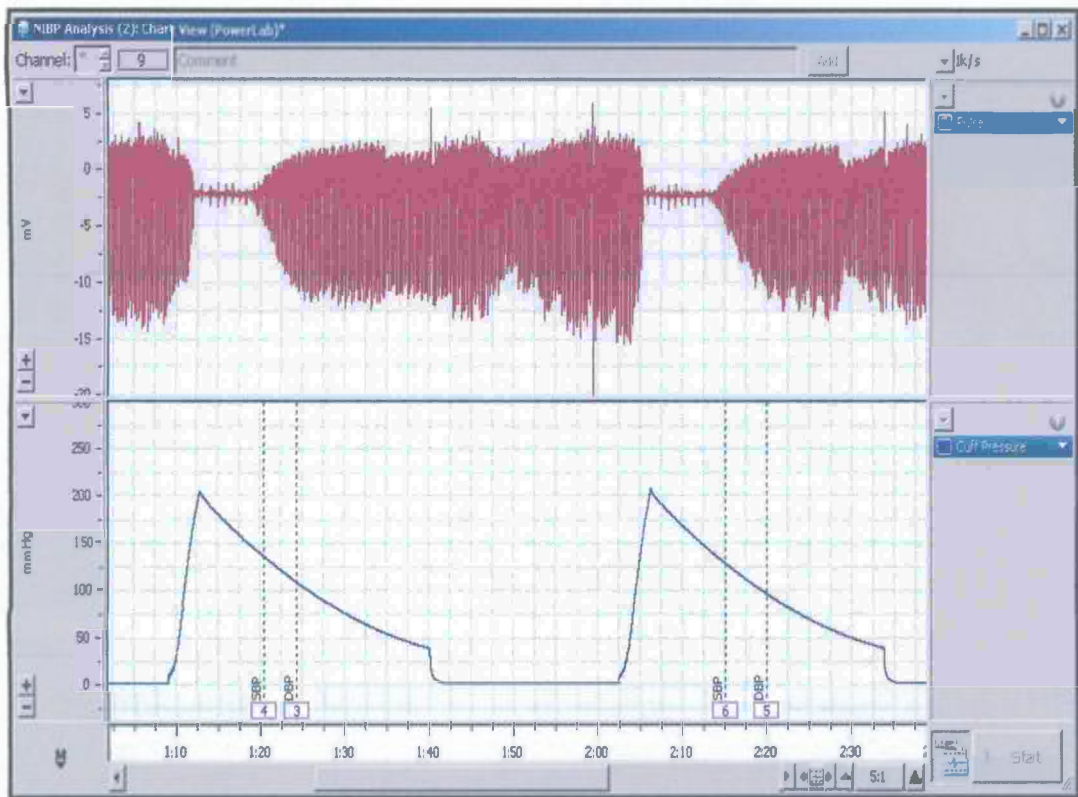


Figura 18. Software NIBP Panlab del equipo no invasivo para medir la presión arterial en ratas.

ANEXO 18

Tabla 9. Matriz de consistencia

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco"	¿Tendrá efecto Antihipertensivo el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco"?	<p>objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco". <p>objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco". - Determinar la dosis con mayor efecto antihipertensivo entre las dosis evaluadas del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco". 	<p>Xanthium catharticum HBK. Es una planta originaria de las zonas cálido-templadas de Sudamérica, conocida con el nombre común de amor seco, arrancamoños, agarramoños.</p> <p>Esta planta se usa en la medicina natural en preparaciones: Los mates de las hojas y tallos tiernos como desinflamante, la planta entera como cicatrizante y diurética. Un trozo de la raíz machacada en agua fría es un excelente depurador de la sangre, flebitis, varices y arterioesclerosis, las semillas demostraron ser una buena fuente de magnesio, lo cual resulta útil en casos de calambres y trastornos musculares.</p> <p>La Hipertensión arterial puede definirse como un valor medio mantenido de la presión arterial sistólica (PAS) igual o superior a 140 mmHg o de valores iguales o superiores a 90 mmHg de presión arterial diastólica (PAD) en los individuos adultos.</p> <p>Tratamiento 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, calcio-antagonistas, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes α-drenérgicos. En algunas partes del mundo se utilizan también con frecuencia la reserpina y la metildopa.</p>	<p>"El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco" tiene efecto antihipertensivo".</p>	<p>variables independientes:</p> <p>Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco". en diferentes concentraciones.</p> <p>Indicadores:</p> <p>Concentraciones de 100, 200, 400 mg/kg de extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco".</p> <p>variables dependientes:</p> <p>Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>xanthium catharticum</i> HBK. "amor seco".</p> <p>Indicadores:</p> <p>Porcentaje de eficacia antihipertensiva (%EAH) en comparación con un fármaco estándar.</p>	<p>Diseño Metodológico hidroalcohólico</p> <p>Las hojas secas serán molidas con un mortero hasta su pulverización, a continuación se pesará 300 g de pulverizado para disolver en 1200 ml de alcohol al 96° + 300 ml H₂O d y dejar macerar por siete días para luego filtrar y concentrar en el rotavapor.</p> <p>EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO</p> <p>Procedimiento:</p> <p>Se utilizarán ratas hembras, Los animales serán distribuidos al azar en 6 grupos. Enseguida se inducirá hipertensión arterial en 4 grupos mediante la administración de L-NAME en dosis de 40 mg/kg/día v.o. durante 10 días, según el método de Pereira et al., citado por Rojas. El 1 grupo recibirá H₂O d; el 2 grupo recibirá L-NAME el 3 grupo L-NAME más extracto hidroalcohólico 100 mg/kg/día; el 4 grupo recibirá L-NAME más extracto hidroalcohólico 200 mg/kg/día, el 5 grupo recibirá L-NAME más extracto hidroalcohólico 400 mg/kg/día, y el 6 grupo recibirá L-NAME más captopril en dosis de 100 mg/kg/día v.o.</p> <p>Análisis de datos Los resultados obtenidos serán organizados en tablas para determinar la media y la desviación estándar y analizar estadísticamente por el Análisis de Varianza (ANOVA) de medidas repetidas, con un nivel de confianza al 95%. Las diferencias entre los grupos se analizarán por la prueba de Tukey.</p>

Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco"

Ayacucho-2012

Zeyla Riveros Landeo,¹ Johnny Aldo Tinco Jayo¹

¹Farmacia y Bioquímica: UNSCH

RESUMEN

La hipertensión arterial, constituye un problema de salud pública, es el factor de riesgo más importante en las enfermedades coronarias y cerebrovasculares. En la actualidad se ha demostrado que algunas especies de plantas poseen efecto antihipertensivo, efecto que también se le atribuye a *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco", pero no cuenta aún con estudios que la demuestren. El presente trabajo de investigación de tipo básico-experimental, se desarrolló con el propósito de determinar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, el mismo que se desarrolló en los Laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de agosto a diciembre del 2012, utilizando muestras de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" colectadas en el centro poblado de Mollepata, ubicado en la región de Ayacucho.

Los metabolitos secundarios presentes en el extracto se determinaron utilizando pruebas de específicas de coloración y precipitación; para determinar el efecto antihipertensivo se usó el método de inducción por administración crónica con L-NAME. Se usaron 30 ratas, distribuidas aleatoriamente en seis grupos, el primer grupo recibió agua destilada, el segundo grupo recibió L-NAME 40 mg/kg; el tercer, cuarto y quinto grupo recibieron L-NAME 40 mg/kg más extracto de 100, 200, 400 mg/kg respectivamente, el sexto grupo recibió L-NAME 40 mg/kg más captopril 100 mg/kg. Los datos fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) con un 95% de confianza.

Los resultados indican la presencia de sesquiterpenos, alcaloides, compuestos fenólicos, flavonoides, saponinas, aminoácidos libres y antocianidinas. La dosis con mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva fue de 400 mg/kg con 40,58%, mientras que el grupo de 100 y 200 mg/kg; 33,96% y 28,54% respectivamente, con un comportamiento medianamente antihipertensivo ($p < 0,05$) con respecto al grupo control que recibió captopril 100 mg/kg con una disminución de 99,40%.

Se concluye que en condiciones experimentales el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" ha evidenciado tener moderado efecto antihipertensivo.

Palabras clave: Hipertensión; *Xanthium catharticum* HBK; L-NAME; amor seco.

SUMMARY

Hypertension constitutes a public health problem, is the most important risk factor in heart disease and stroke. Today has been demonstrated that some plant species possess antihypertensive effect, an effect also attributed to *Xanthium catharticum* HBK. "dry Love", but does not yet have studies that demonstrate adherence. The present research core-experimental type was developed with the purpose of determining the antihypertensive effect of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Xanthium catharticum* HBK. "dry Love" in hypertensive rats induced with L-NAME, the same that was developed in the Laboratory of Pharmacology and Pharmacognosy, Faculty of Biological Sciences, National University of San Cristobal de Huamanga, during the months of August to December 2012 using samples of *Xanthium catharticum* HBK. "dry Love" collected in the town of Mollepata center, located in the Ayacucho region.

Secondary metabolites present in the extract were determined using specific tests coloration and precipitation to determine the antihypertensive effect method was used for chronic administration induction with L-NAME. 30 rats were used, divided randomly into six groups, the first group received distilled water, the second group received L-NAME 40 mg/kg, the third, fourth and fifth group received L-NAME 40 mg/kg plus 100 extract, 200, 400 mg/kg respectively, the sixth group received L-NAME 40 mg/kg captopril plus 100 mg/kg. Data were subjected to analysis of variance (ANOVA) with 95% confidence.

The results indicate the presence of sesquiterpene, alkaloids, phenolics, flavonoids, saponins, amino acids and anthocyanins. The highest percentage of dose antihypertensive efficacy was 400 mg/kg 40,58%, while the group of 100 and 200 mg/kg, 33,96% and 28,54% respectively, with a mildly hypertensive behavior ($p < 0,05$) compared to control group receiving captopril 100 mg/kg with a decrease of 99,40%.

We conclude that under experimental conditions the hydroalcoholic extract of the leaves of *Xanthium catharticum* HBK. "dry Love" has shown to have moderate antihypertensive effect.

Key words: Hypertension, *Xanthium catharticum* HBK, L-NAME; dry love.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular se ha convertido en una epidemia no transmisible que genera un preocupante alto costo directo e indirecto. Actualmente, se sabe que diversos factores, como herencia, edad, raza, tabaco, falta de ejercicio, obesidad, estrés crónico y exceso de sal en la dieta,¹ pueden conllevar a sufrir de hipertensión arterial, una enfermedad crónica que representa entre el 20 y 50% de las defunciones a nivel mundial.² La hipertensión arterial es un problema único en la terapéutica y la necesidad de estudiar su posible tratamiento ha llevado a desarrollar diversos procedimientos para producir hipertensión sostenida en animales de experimentación; uno de los métodos más usados en la actualidad es la administración de L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil éster).³

A pesar del gran desarrollo alcanzado por la síntesis química, en la actualidad las plantas medicinales continúan siendo un valioso arsenal de sustancias o de precursores de la misma, ya sea en forma de medicamento vegetal o de materia prima para la industria farmacéutica. Muchas de estas plantas utilizadas popularmente con fines medicinales, no cuentan con estudios farmacológicos que validen las actividades terapéuticas atribuidas a las mismas, por lo que es importante realizar dichos estudios para poder contribuir con la población que las utiliza, dando a conocer su potencial terapéutico para que puedan ser utilizadas de forma adecuada y segura.⁴ Es así como se ha encontrado la existencia de plantas con efecto antihipertensivo, actividad atribuida también a *Xanthium catharticum* HBK. “amor seco” planta nativa de Sudamérica.⁵ Sin embargo no existe al presente ningún estudio de *Xanthium catharticum* HBK. “amor seco” en relación al efecto antihipertensivo, por lo que se propuso realizar la presente investigación, para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo General:

- Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. “amor seco”.

Objetivos Específicos:

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. “amor seco” mediante tamizaje fitoquímico.
- Determinar la dosis con mayor efecto antihipertensivo entre las dosis evaluadas del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. “amor seco”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población.- Hojas de *Xanthium catharticum* HBK. “amor seco”, que crecen en el centro

poblado de Mollepata, ubicado en la provincia de Huamanga, Región Ayacucho a 2761 msnm.

Muestra.- 300 g de hojas secas de *Xanthium catharticum* HBK. “amor seco” recolectadas durante el mes de agosto del 2012. Una parte de la planta fue llevada al Museo de Historia Natural de la UNSCH para la identificación taxonómica.

Animales de experimentación.- Se trabajó con 30 ratas con peso entre 150-200 g.

Diseño metodológico
Básico-experimental.

Métodos para la recolección de datos

Preparación del Extracto Hidroalcohólico

Se usó la técnica de Miranda y Cuellar.⁶ El material seco y pulverizado de las hojas (300 mg) fue macerado con 1 $\frac{1}{2}$ litro de solvente hidroalcohólico al 80^o en un frasco ámbar por siete días a temperatura ambiente. Se filtró al vacío y este se concentró a sequedad en un Rotavapor.

Tamizaje fitoquímico

Se realizaron las pruebas directamente en el extracto con reacciones específicas de coloración y precipitación, según Miranda y Cuellar.⁶

Determinación del Efecto Antihipertensivo
Procedimiento experimental.

- Después de dos meses de aclimatación, se procedió a pesar los animales distribuyéndolos en seis grupos (n=5) para medir la PA basal D0 (día cero) con el medidor de PA Nib Panlab.⁷
- Enseguida se indujo hipertensión arterial en cinco grupos (n=5), mediante la administración de L-NAME en dosis de 40 mg/kg/día vía oral (v.o.) durante 10 días, según el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas.⁸
- El tratamiento con las sustancias de prueba (a dosis de 100, 200, 400 mg/kg/día) y captopril 100 mg/kg/día comenzó dos días después de haber iniciado la administración de L-NAME D3 (día tres) y se continuó hasta el D10 (día diez).
- La medición de la PA se realizó estrictamente a las 09 h, 30 minutos antes de aplicar cada tratamiento para evitar la variación circadiana.
- La presión arterial se siguió midiendo en el día 3, 4, 7 y 10 (D3, D4, D7 y D10, respectivamente).
- Se registraron datos de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD).
- La presión a media (PAM) se calculó mediante:

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

- Los valores de la PA se obtuvieron en mmHg y para el porcentaje de eficacia antihipertensiva (% EAH) se calculó con la siguiente fórmula:

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

Análisis de datos

Los resultados fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA). Las diferencias intergrupos se analizaron por la prueba de Tukey, se usó un nivel de significancia $P < 0,05$, software estadístico SPSS versión 17,0 y Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS

Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012

Ensayo	Metabolitos	Resultados
Cloruro férrico	Taninos y fenoles	++
Espuma	Saponinas	+
Dragendorf	Alcaloide	+++
Mayer	Alcaloide	+++
Wagner	Alcaloide	++
Balyet	Lactonas	++
Lieberman-	Triterpenos y/o	++
Buchard	esteroides	
Ninhidrina	Aminoácidos libres	+++
Shinoda	Flavonoides	+
Antocianidinas	Antocianidinas	+

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

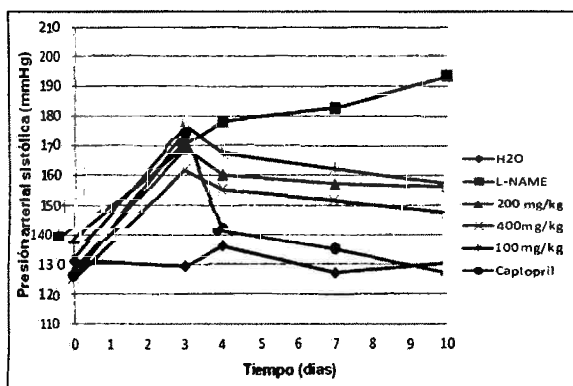


Figura 1. Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012.

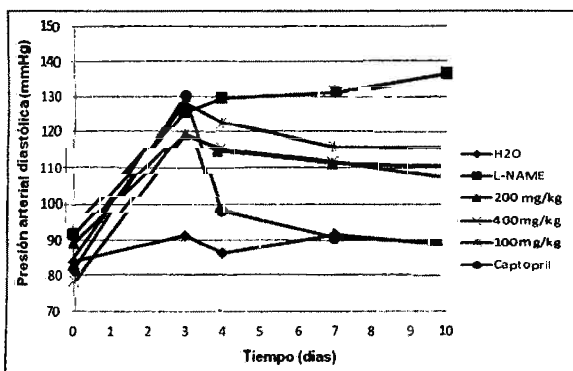


Figura 2. Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012.

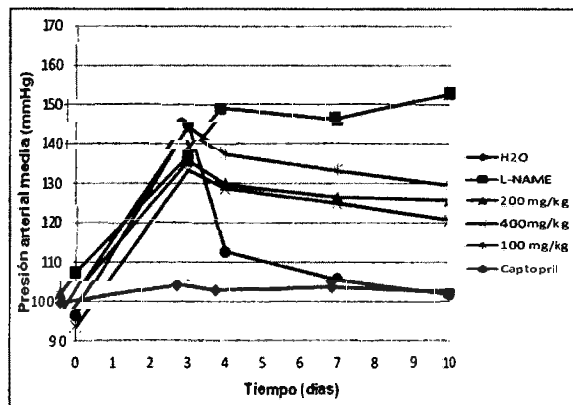


Figura 3. Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012.

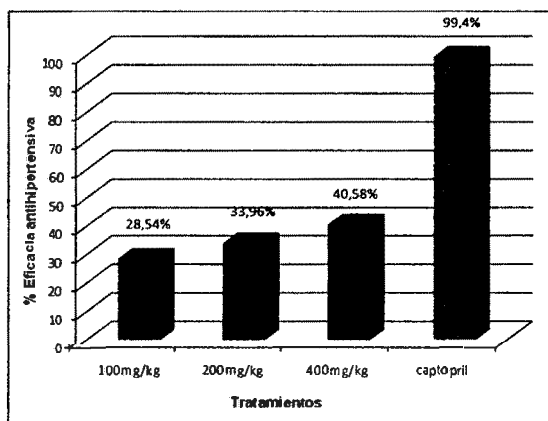


Figura 4. Porcentaje de eficacia antihipertensiva a diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" Ayacucho-2012.

DISCUSIÓN

La presión arterial (PA) es la fuerza ejercida por la sangre sobre la pared de las arterias y representa la energía potencial que impulsa la sangre por el aparato circulatorio,⁹ es también un parámetro que presenta una regulación multifactorial. En este sentido se ha demostrado la participación de varios mecanismos fisiológicos que intervienen en su control.¹⁰

La elevación sostenida de la presión arterial requiere la persistencia de por lo menos una de las anomalías siguientes: aumento del gasto cardiaco, aumento de la resistencia periférica o deterioro renal para la excreción de sodio, agua y los mecanismos más importantes involucrados en ella es el sistema renina angiotensina, este se activa por la estimulación de la secreción de renina en las células yuxtglomerulares de los riñones, esta a partir del sustrato angiotensinógeno produce angiotensina I, la cual es activada y transformada en angiotensina II por la enzima convertidora de

angiotensina (ECA) producida por el endotelio de los vasos pulmonares.¹¹

Otra sustancia importante involucrada en el proceso de la hipertensión arterial es el gas inorgánico óxido nítrico (ON); una sustancia vasodilatadora presente en el endotelio, que fisiológicamente es el regulador del tono vascular y actúa en las células musculares lisas produciendo relajación, es así como se ha detectado que una disminución de la liberación ON causa hipertensión.¹²

Normalmente existe un equilibrio entre ON y la angiotensina II, estas sustancias interaccionan en el endotelio provocando modificaciones, Adan *et al.*,¹³ mencionan que la enzima convertidora de angiotensina está bajo la regulación del ON.

La hipertensión arterial experimental en el presente estudio fue inducida utilizando el método de Pereira *et al.*, citado por Rojas,⁷ método que usa como inductor al L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil éster), un compuesto capaz de producir la inhibición de la síntesis de óxido nítrico alterando la capacidad renal de excreción de sodio e incrementando a resistencia renovascular. Es un modelo caracterizado por disfunción endotelial, vasoconstricción, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y disminución de la tasa de filtración glomerular, características que también han sido descritas en la hipertensión primaria o esencial de los seres humanos.

A nivel renal, L-NAME elimina la influencia natriurética del óxido nítrico, contribuyendo a la retención de sodio con elevación de la presión sanguínea, además se reduce la tasa de filtración glomerular y se registra un aumento de la actividad de renina plasmática.¹⁴

En la Figura 1, se observa la variación de la presión arterial sistólica en función del tiempo por efecto del tratamiento con los extractos de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" a diferentes concentraciones y el estándar captopril. Al inhibirse la producción de óxido nítrico por administración de L-NAME a los grupos de animales (ratas) se hizo evidente su papel hipertensor a partir del día 3 (D3) de $139,0 \pm 1,8$ hasta $170,2 \pm 0,6$ (Figura 1) de presión arterial sistólica, resultados concordantes con los de Rojas,⁷ que encontró una mayor elevación de la presión arterial en el tercer día del experimento desde $129,7 \pm 1,4$ mmHg (D0) hasta $162,7 \pm 1,8$ mmHg (D3) de presión arterial diastólica, corroborado también por la literatura donde se citan valores de presión arterial sistólica para ratas normotensas, con valores que van desde 98 a 184 mmHg.¹⁵ Referencias que nos permiten afirmar que los valores obtenidos de $131,06 \pm 1,62$ mmHg de presión arterial sistólica para ratas al inicio del presente estudio, se encuentran dentro del rango

descrito como normal para la especie. Las similitudes y diferencias entre los valores obtenidos y reportados por otros investigadores dependen de diversos factores como la susceptibilidad de la especie, el modo de exposición, la alimentación y al ambiente de trabajo.

La Figura 4, muestra el porcentaje de eficacia antihipertensiva a partir del efecto generado sobre presión arterial sistólica en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, producto de la administración de los extractos hidroalcohólicos de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" a diferentes concentraciones, encontrando un mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva a una concentración de 400 mg/kg con 40,58% seguido por la concentración de 200 mg/kg con 33,96% y por último el de 100 mg/kg con 28,54%. Esto demuestra que los resultados obtenidos en la presión arterial sistólica son dosis dependiente. Captopril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), el fármaco de referencia, disminuyó la presión arterial de manera más efectiva que *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" con un 99,4% de eficacia antihipertensiva. Este resultado confirma la eficiencia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I para prevenir la hipertensión en ratas con deficiencia de óxido nítrico.

Es probable que el efecto antihipertensivo de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" demostrado en este estudio a nivel experimental, se deba a las acciones combinadas de sus diferentes constituyentes químicos presentes en las hojas. En el estudio fitoquímico preliminar realizado al extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK. "amor seco" expuesto en la Tabla 1 demuestra la presencia de alcaloides, flavonoides, sesquiterpenos, compuestos fenólicos, saponinas, aminoácidos libres y antocianidinas, corroborando así el trabajo realizado por Cumanda *et al.*,¹⁶ sobre la especie en el cual reporta la presencia de sesquiterpenos. Sin embargo la actividad que tratamos de demostrar recaería sobre los flavonoides, antocianidinas, fenoles y taninos que contiene, estos contribuirían a reducir la presión arterial con sus propiedades diuréticas antioxidantes y vasorrelajantes por incremento de la producción de óxido nítrico o por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina I.

Estudios previos de Ojeda *et al.*,¹⁷ han demostrado que existe en la naturaleza sustancias que son capaces de inhibir la enzima convertidora de angiotensina I (ECA): taninos, proantocianidinas, flavonoides, xantonas, ácidos grasos, alcaloides y terpenoides; así lo demostró el extracto

hidroalcohólico de *Hibiscus sabdariffa* L., rica en antocianinas caracterizadas como delfinidina-3-O-sambubiosido y cianidina-3-sambubiosido, compuestos que inhibieron la convertidora de angiotensina I (ECA).

El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente al pigmento antocianina que es un potente antioxidante y un capturador excepcionalmente potente de radicales libres de oxígeno, los cuales tienen un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.¹⁸

Varios informes demuestran también que los flavonoides apigenina, luteolina, kaempferol-3-O-galactopiranosido, luteolina-7-O-glucopiranosido, la quercetina glucoronido, quercetina 3-O-(6-galoilo)-galactosido, y quercetina-3-O-cafeoilglucósido-1,2-ramanósido, inhiben la enzima convertidora de angiotensina I (ECA).¹³ Por otra parte la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) por taninos, especialmente por procianidinas oligoméricas está bien establecido para apichatechin flavan-3-ol y su hexámero.¹⁷

En otro bioensayo, utilizando enzimas ligadas (ELISA), Barbosa *et al.*,¹⁸ verificaron que las hojas y tallos de *Euphorbia mhirta* inhibieron la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) en un 90%.

Algunos autores sugieren que estos compuestos inhiben la actividad de la enzima al competir con el sitio activo, ya que se sabe que la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) es estructuralmente una metalopeptidasa de zinc y funcionalmente una ectoenzima unida a membrana; el sitio activo de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) consta de tres partes: Un carboxilato funcional, una cadena lateral hidrófoba de carbono terminal, residuos de aminoácidos y un ión zinc. Otros autores mencionan que la actividad de los flavonoides y otros polifenoles es debido a la capacidad de quelar y formar complejos con el átomo de zinc. Posiblemente también resulte de la formación de puentes de hidrógeno entre el inhibidor y aminoácidos cerca del sitio activo.¹⁷

Otro mecanismo por el cual estos compuestos disminuirían la presión arterial especialmente, los compuestos polifenólicos y flavonoides, podría darse a través del incremento de la producción de óxido nítrico, los flavonoides del jugo de uvas púrpuras incrementaron la liberación de óxido nítrico derivado de plaquetas y disminuyeron la producción de superóxido. Asimismo se ha comunicado que el flavonoide luteolina incrementó la actividad del promotor del óxido nítrico sintetasa (ONS) endotelial, con el consecuente incremento del óxido nítrico.⁷

Pero es necesario realizar futuros estudios que permitan conocer que compuestos son los que la

producen, pues dependiendo del propósito al que se destine, se puede obtener un extracto cuya composición química contiene la mayor parte de los constituyentes químicos de la planta, o uno que contenga sólo constituyentes con una determinada naturaleza.¹⁹

Se requiere establecer definitivamente las características toxicológicas de la planta antes de iniciar los estudios clínicos limitados y controlados en humanos, para comprobar su efectividad como antihipertensivo y establecer los parámetros de uso, limitaciones y efectos colaterales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gonzales Yace N. Consumo de Antihipertensivos en las Farmacias Privadas del Distrito de Breña Noviembre-Febrero 2004 [tesis pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2004.
2. Organización Mundial de Salud. Serie de informes Técnicos 844 Ginebra – Suiza, 1998.
3. Rojas Villalobos A. Evaluación del efecto de extracto etanólico de *Durvillaea antarctica*, sobre la presión arterial en ratas con hipertensión inducida con L-NAME. [Tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2008.
4. Cáceres A. Plantas Medicinales de Guatemala. Edit. Universitaria de la Universidad San Carlos; Guatemala; 1995.
5. Cornejo Alarcón V. Las Plantas y sus utilidades. Departamento Académico de Ciencias Biológicas, Área de Botánica, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Perú; 1983.
6. Miranda M, Cuellar A. Manual de Prácticas de Laboratorio-Farmacognosia y Productos Naturales. Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana; 2000.
7. ADInstruments making science easier. NIBP controller owner guide. 2011.
8. Rojas Armas JP. Estudio pre-clínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá). [tesis doctoral]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2009.
9. Rojas J, Ronceros S, Palomino R, Salas M, Azañero R, Cruz H, Rojas A, *et al.* Efecto coadyuvante del extracto liofilizado de *Passiflora edulis* (maracuyá) en la reducción de la presión arterial en pacientes tratados con enalapril. An. Fac. Med. [revista en internet] 2009. [acceso 8 de octubre de 2012]; 70(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832009000200004&script=sci_arttext.

10. Ganong Francis W. Fisiología Médica. 20ª ed. Ciudad de México: El manual moderno; 2006.
11. Guyton C, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. España: Mc Graw Hill Interamericana; 2001.
12. Rodrigo J, Alonso D, Fernández A.P, Serrano J, López J.C, Encinas J.M. Nitric oxide: synthesis, neuroprotection and neurotoxicity". Anales Sis. San Navarra [revista en internet] mayo-agosto 2000. [acceso 16 de marzo de 2013]; 23(2). Disponible en: http://scholar.google.com.pe/scholar?q=El+%C3%B3xido+n%C3%ADtrico%3A+s%C3%ADntesis%2C+neuroprotecci%C3%B3n+y+neurotoxicidad&hl=es&as_sdt=0%2C5&as_vis=.
13. Adam A, Raj L. Nitric oxide, angiotensin II axis in renal and cardiovascular injury. Nephrol [revista en internet] 2000. [acceso 02 abril de 2013]; 13:211-220. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/92984>.
14. Ramírez J, Palacios M, Gutiérrez O. Estudio del efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en modelo de ratas hipertensas. Colombia Médica [revista en internet] 2006. [acceso 22 de agosto de 2012]; 37(1): 53-60. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342006000100008&script=sci_artex.
15. Pantanalli Vila M. Valoración del efecto antihipertensivo del extracto liofilizado de hojas de *stachytarpheta cayennensis*, sobre ratas con hiperetensión inducida con L-NAME. [tesis pregrado]. Santiago: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Farmacología; 2003.
16. Cumanda J, Marinoni G, De Bernardi M, Vidari G, Finzi P. New Sesquiterpenes from *Xanthium catharticum* HBK. Journal of Natural Products [revista en internet] 1991. [acceso 09 de octubre de 2012]; 54(2):460-465. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np50074a017> Universidad Austral de Chile; 2001.
17. Ojeda D, Jiménez E, Zamilpab A, Herrera A, Tortoriello J, Alvareza L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins. Journal of Ethnopharmacology [revista en internet] 2010. [acceso 02 de abril de 2012]; 127: 7-10. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874109006382>.
18. Barbosa J, Martins V, Rabelo L, Moura M, Silva M, Cunha E, *et al.* Natural products inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE). A review between 1980–2000. Revista Brasileira de Farmacognosia [revista en internet] Jul. /Set. 2006. [acceso 02 de abril 2013]; 16(3): 421-446. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2006000300021&script=sci_arttext.
19. Herrera Neira MO. 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.