

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS:

**Efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos
de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo
hembra". Ayacucho 2023**

Para optar el título profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

Bach. Ever Teodoro ESCALANTE YUPANQUI

ASESOR:

Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO

AYACUCHO - PERÚ

2024

A Dios quien me ilumina y me guía
A mi Madre Laura y hermanos.
A mis maestros.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, mi *Alma Mater*, donde obtuve mi formación profesional y donde se fomenta el compromiso con el servicio a la sociedad. También, agradezco a la Facultad de Ciencias de la Salud, especialmente a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por proporcionarme las herramientas necesarias para mi crecimiento profesional.

Reconozco y agradezco a los excelentes profesores de la Escuela de Farmacia y Bioquímica por compartir su vasto conocimiento y enseñanzas. Además, quiero extender mi agradecimiento al Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo, mi asesor, y a los miembros del jurado por su valioso asesoramiento y paciencia durante la realización de este trabajo de investigación.

Por último, quiero expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas que me brindaron su apoyo durante este proceso, cuyo esfuerzo y colaboración se ven reflejados en este informe.

ÍNDICE GENERAL

	Página
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE GENERAL	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Antecedentes	7
2.2. <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F. Macbr.	12
2.2.1 Clasificación taxonómica	15
2.2.3 Propiedades farmacológicas	16
2.3. Enfermedad: Hipertensión Arterial	18
2.3.1. Definición	19
2.3.7. Terapia Farmacológica	25
2.4.8. Captopril	26
2.4.9. Losartán	26
2.4. L-NAME (NG-nitro-L-arginina metil éster)	27
2.5. Equipo secador por pulverizador Modelo: OLT-SD8000B	27
III. MATERIALES Y MÉTODOS	28
3.1. Lugar de ejecución	30
3.2. Población y muestra	30
3.3. Métodos para recolección de datos	31
3.4. Determinación de la actividad antihipertensiva	32
3.6. Análisis de datos	36
IV.RESULTADOS	38
V. DISCUSIÓN	40
VI. CONCLUSIONES	42
VII.RECOMENDACIONES	45
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
IX. ANEXOS	52

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Distribución de la unidad experimental en grupos para determinar el efecto sobre la fertilidad del extracto atomizado de hojas y tallos	36
Tabla 2. Metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra"	38
Tabla 3. Clasificación de los valores de presión arterial	62
Tabla 4. Niveles de presión arterial de los grupos en los diferentes días de lectura	95

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química del Kaempferol	11
Figura 2. Estructura química de Quercetina	11
Figura 3. Estructura química de Captopril	18
Figura 4. Estructura química del Losartán	20
Figura 5. Estructura química del N ω -nitro-L-arginina metil éster	22
Figura 6. Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento	35
Figura 7. Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento	36
Figura 8. Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento	37
Figura 9. Presión arterial media (PAM) por efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra" en diferentes tratamientos	38
Figura 10. Presión arterial sistólica (PAS) por efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra" en diferentes tratamientos	39
Figura 11. Presión arterial diastólica (PAD) por efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra" en diferentes tratamientos	40
Figura 12. Eficacia antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra" en diferentes tratamientos	41

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Certificado de identificación de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.	56
Anexo 2. Hojas y Tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.	57
Anexo 3. Secado de las hojas y tallos del <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.	58
Anexo 4. Evaluación farmacológica de las hojas y tallos del <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.	59
Anexo 5. Flujograma de obtención del extracto atomizado de las hojas y tallos de las hojas de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F. “huanarpo hembra”.	60
Anexo 6. Extracto hidroalcohólico concentrado y separación del extracto de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J. F.Macbr. “huanarpo hembra” en el laboratorio Farmacología.	61
Anexo 7. Equipo secador por pulverizador de laboratorio Modelo: OLT-SD8000B a) Extracto atomizado de hojas, b) Extracto atomizado de tallos.	62
Anexo 8. Tubos con las reacciones de identificación de los metabolitos secundarios.	63
Anexo 9. Identificación de metabolitos secundarios de hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.	64
Anexo 10. Identificación de catequinas en <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”, revelados con luz ultra violeta (UV) en el laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho-2024.	65
Anexo 11. Preparación de la solución de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra” para la administración de los tratamientos. Ayacucho 2023.	66
Anexo 12. Preparación de los estándares (Captopril y Losartán), para la administración de los tratamientos correspondientes durante 10 días. Ayacucho 2023.	67

Anexo 13.	Frasco de N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride. Preparación del inductor L-NAME, para la administración de los tratamientos correspondientes durante 10 días. Ayacucho 2023.	68
Anexo 14.	Clasificación de los valores de presión arterial	
Anexo 15.	Selección de grupos y adaptación de ratas machos Holtzman en cepos de madera por 1 mes	69
Anexo 16.	Pesos de ratas machos Holtzman.	70
Anexo 17.	Administración oral de L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil éster) y del extracto atomizado de hojas y tallos de <i>Cnidioscolus diacanthus</i> (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.	71
Anexo 18.	Equipo no invasivo tensiómetro marca PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001, A) transductor y el manguito, B) cepo de la rata	72
Anexo 19.	Colocación de la rata al cepo	73
Anexo 20.	Conectando el equipo no invasivo tensiómetro marca PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001	74
Anexo 21.	Observando los resultados de la presión arterial	75
Anexo 22.	Señales del pulso, presión arterial sistólica y diastólica en el equipo no invasivo tensiómetro marca PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001	79
Anexo 23.	Niveles de presión arterial de los grupos en los diferentes días de lectura	80
Anexo 24.	Prueba de normalidad Shapiro-Wilk del área bajo la curva (ABC).	81
Anexo 25.	Análisis de varianza (ANOVA) del área bajo la curva (ABC).	82
Anexo 26.	Prueba de Tukey del área bajo la curva (ABC) de la presión arterial media.	83
Anexo 27.	Prueba de Tukey del área bajo la curva (ABC) de la presión arterial sistólica.	84
Anexo 28.	Prueba de Tukey del área bajo la curva (ABC) de la presión arterial diastólica.	85
Anexo 29.	Matriz de consistencia	86

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo de investigación fue determinar la actividad antihipertensiva del extracto atomizado de la planta medicinal. *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra". Este estudio se realizó en los laboratorios de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud. El método empleado fue la inducción de hipertensión con L-NAME al 95 %. Los animales fueron agrupados aleatoriamente en diez grupos: (I) agua destilada 2 mL/kg, (II) L-NAME 2 mL, (III al VIII): extracto atomizado de hojas y tallos a las dosis de 50, 100 y 200 mg/kg, (IX) L-NAME + captopril 25 mg/kg, (X) L-NAME + losartán 50 mg/kg. Los bioactivos presentes en los extractos atomizados fueron flavonoides, taninos, fenoles, catequinas, alcaloides, saponinas, lactonas, cumarinas, cardenólidos y azúcares reductores. Los resultados del estudio mostraron que tanto el extracto atomizado de hojas a dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg, como el extracto atomizado de tallos a dosis de 100 mg/kg, produjeron la mayor reducción en los niveles de presión arterial, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En cuanto a la eficacia antihipertensiva, se encontró que las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg del extracto atomizado de hojas exhibieron una eficacia del 99,5 % y 99,44 %, respectivamente, mientras que la dosis de 100 mg/kg del extracto atomizado de tallos mostró una eficacia del 90,04 % respectivamente ($p < 0,05$). En conclusión, los extractos atomizados de hojas y tallos, poseen actividad antihipertensiva.

Palabras clave. *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F. Macbr "huanarpo hembra", Extracto atomizado, efecto antihipertensivo.

I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial se destaca como un importante desafío de salud pública, dado su alto índice de incidencia y su estrecha relación con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, lo que puede llevar a consecuencias graves e incluso mortales. Se estima que en años recientes, casi mil millones de personas en todo el mundo han sido diagnosticadas con esta condición, subrayando su considerable impacto a nivel global.¹ La presión arterial elevada está asociada con una alta incidencia de enfermedades del corazón, un aumento drástico en las tasas de mortalidad y complicaciones, así como con la generación de discapacidad y enfermedades crónicas que afectan tanto a los individuos en edad laboral como a los mayores de 60 años, incrementando su riesgo de muerte prematura y reduciendo su esperanza y calidad de vida.²

Es por tal motivo que en diversos foros internacionales, como la OMS, la Declaración de Chiang Mai, el Convenio Mundial sobre la Diversidad Biológica y el Plan de Acción de la FAO, se enfatizó la urgente necesidad de conservar los recursos biológicos y su respectivo conocimiento sobre los mismos.²

Se han desarrollado varios métodos experimentales para inducir hipertensión arterial (HTA), y actualmente uno de los más utilizados es la administración de L-NAME (éster metílico de L ω -nitroarginina). Esta sustancia actúa como inhibidor del óxido nítrico sintasa, provocando un desequilibrio entre el óxido nítrico (ON) y la angiotensina II, favoreciendo así la vasoconstricción.³

Existe una amplia gama de fármacos disponibles para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, los cuales actúan mediante diferentes mecanismos para combatir esta condición. Estos medicamentos incluyen agentes bloqueadores adrenérgicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, vasodilatadores y diuréticos, todos los cuales están diseñados para reducir la presión arterial a niveles normales. Sin embargo, estos medicamentos pueden tener efectos secundarios, que varían según el estado de salud del paciente. La falta de nuevos avances en la

síntesis química de moléculas farmacológicamente activas, junto con los cambios en el perfil del consumidor, ha renovado el interés en la medicina tradicional. Como resultado, el conocimiento sobre el uso de plantas medicinales está experimentando un resurgimiento significativo y se está posicionando como una alternativa prometedora para el futuro, ofreciendo eficacia, seguridad y costos reducidos. Sin embargo, es crucial destacar que su uso debe ser adecuado y supervisado por profesionales especializados.⁴

Para asegurar un tratamiento eficaz, es esencial identificar la causa subyacente y gestionar el control de la hipertensión arterial. Sin embargo, el uso prolongado de medicamentos puede conllevar una serie de efectos secundarios no deseados. Estos pueden incluir sedación, dificultades en la concentración mental, disminución de la presión arterial, riesgo de insuficiencia renal aguda, aumento del calcio en sangre, así como tos seca y, en ocasiones, episodios de sibilancias y angioedema.⁵ El presente estudio beneficiará a la región de Ayacucho para que la gente aprecie los productos regionales como la *Cnidioscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”, está siendo estudiada en los últimos años por sus múltiples propiedades medicinales ya que se está demostrando que los campos de aplicación de los antihipertensivos son muy diversos. Es fundamental llevar a cabo estudios farmacológicos que respalden las propiedades terapéuticas atribuidas a las plantas medicinales utilizadas tradicionalmente. Estos estudios son necesarios para proporcionar información precisa sobre el potencial terapéutico de estas plantas, lo que garantizaría su uso adecuado y seguro por parte de la población. De esta manera, se podría contribuir significativamente a mejorar la salud y el bienestar de quienes las utilizan.⁶

La HTA en Perú alcanza el 22,1 % (JNC-7) y el 42,0 % (AHA), vinculada a problemas cardíacos y al envejecimiento.⁷

El precio es alto para asistir por diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el país para tratar enfermedades como hipertensión arterial, obesidad e hipertensión con obesidad. En el Perú en 2017, La incidencia de hipertensión arterial fue del 7,8 %, mientras que la obesidad afectó al 19,7 %. La prevalencia de hipertensión en individuos obesos fue del 18,9 %, y la de hipertensión con obesidad fue del 3,7 %. El costo anual por paciente hipertenso para el SIS fue aproximadamente S/.330,4.⁸ Es crucial identificar y prevenir la hipertensión y la obesidad a través de estrategias comunitarias que aborden culturalmente las enfermedades crónicas, considerando sus determinantes sociales y ambientales compartidos.⁹

Es esencial para nuestra región estudiar la familia Euphorbiaceae, con 50 especies ricas en alcaloides y terpenoides. El género *Cnidoscolus*, nuevo en esta familia, presenta arbustos con pelos urticantes. Tradicionalmente utilizados para tratar la diabetes, como la chaya (*C. chayamansa* Mc Vaugh) y la sangre de grado (*J. dioica*), demostraron efectos hipoglucemiantes en estudios in vivo, con reducciones significativas en la presión arterial en animales hipertensos. Además, muchas especies de *Cnidoscolus* son valoradas tanto por su nutrición como por sus propiedades medicinales.¹⁰

Se han identificado plantas con propiedades antihipertensivas, como el "huanarpo macho" *Jatropha macrantha* Müll. Arg.¹⁵, "lengua de perro" *Buddleja americana* L.¹⁶, *Physalis peruviana* L.¹⁷ y *Baccharis salicifolia* R. & P.²⁰

Por tanto, se produjo una evaluación antihipertensiva de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra", planteando el siguiente objetivo general:

Evaluar la actividad antihipertensiva de extractos atomizados de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra".

Al mismo instante nos hemos sugerido mencionar los siguientes objetivos específicos:

-) Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto atomizado de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" de las hojas y tallos.
-) Contrastar la actividad antihipertensiva del extracto atomizado de las hojas y tallos con los ejemplos farmacológicos captopril y losartán.
-) Calcular el porcentaje de efectividad antihipertensiva del extracto atomizado de las hojas y tallos en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

García-Rodríguez *et al.*¹¹, investigaron la capacidad cardioprotectora del extracto EtOH de las hojas de *Cnidoscolus chayamansa* Mc Vaugh en un modelo de choque isquémico cardíaco inducido por reperusión en ratas macho Wistar. Evaluaron el extracto EtOH a 500 mg/kg y L-NAME a 20 mg/kg como control positivo, ambos administrados por vía oral. Observaron una reducción significativa del área infartada en las ratas tratadas con el extracto en comparación con las no tratadas, mostrando una disminución del 39 % al 10 %. Esto sugiere un efecto cardioprotector del extracto, similar al observado con el tratamiento de L-NAME, un inhibidor del óxido nítrico sintasa (NOS). Como resultado el extracto de EtOH mostró un fuerte efecto cardioprotector a 500 mg/kg cuando se administra por vía oral. Su uso terapéutico en la medicina tradicional mexicana y destaca su potencial cardioprotector.

Emelike y Unegbu¹², evaluaron el efecto de la administración oral del extracto de hoja de *Cnidoscolus aconitifolius* (té de chaya) sobre biomarcadores del sistema cardiovascular de ratas Wistar Albinas, tuvieron como objetivo evaluar los efectos de la administración oral del extracto de hojas sobre biomarcadores del sistema cardiovascular de ratas. Utilizaron 30 ratas albinas agrupadas en seis grupos (A, B, C, D, E y F). Los resultados de este estudio mostraron que las ratas albinas alimentadas con extracto hervido y crudo tienen cambios en biomarcador del sistema cardiovascular aumento de la actividad de la creatina quinasa, aumento significativo en el lactato actividad deshidrogenasa después de la administración del extracto crudo puede deberse a glucósidos cianhídricos que probablemente conducen a la degradación de los tejidos. Los pesos del órgano (corazón) no mostraron cambios significativos diferencia ($p > 0,05$). No se observó ninguna variación marcada en los pesos en comparación con los controles. La presión arterial (sistólica y diastólica) y la frecuencia del pulso no mostraron diferencia estadísticamente significativa cuando se compara con los controles, etc.

Manzanilla *et al.*¹³, evaluaron el efecto antidiabético e hipotensor de extractos de hojas de *Cnidoscolus aconitifolius* (Mill) IM Johnst en ratas Wistar *in vitro*, cuyo objetivo fue evaluar el efecto hipotensor e hipoglucemiante de seis extractos de hojas de chaya. La maceración durante 48 h fue la técnica seleccionada para el proceso de extracción, con una proporción de 1:10 (p/v) y los siguientes solventes: agua destilada, etanol, acetona, acetato de etilo, éter dietílico y hexano. Evaluaron el efecto hipotensor, la curva de tolerancia a la glucosa y el efecto hipoglucemiante en ratas inducidas a obesidad, hiperglucemia e hipertensión. Los extractos que presentaron el menor valor de concentración inhibitoria del 50 % (IC 50) para ACE, α -amilasa y α -glucosidasa fueron acetona (12,61 μ g/mL), acetato de etilo (22,97 μ g/mL) y acetato de etilo (3,20 μ g/mL), respectivamente. El extracto acuoso tuvo el mayor efecto hipotensor al disminuir la presión arterial (PA) sistólica (15,3 %) y diastólica (23,4 %) y el extracto de hexano tuvo el mayor efecto hipoglucemiante al disminuir la glucosa hasta en un 22,88 %. Los resultados mostraron que todos los extractos de chaya exhibieron un efecto inhibidor enzimático, hipotensor e hipoglucemiante.

Alawode *et al.*¹⁴, realizaron el efecto del extracto de hoja de etanol de *Cnidoscolus aconitifolius* sobre las funciones cardiorrenales en hipertensos y ratas Wistar macho normotensas, el objetivo fue evaluar a diferentes dosis en cardiorrenal función en ratas. Métodos: Utilizaron 42 ratas machos (120 - 150 g) se clasificaron en dos grupos. Normotensos fue el grupo 1 recibir alimentos y agua; mientras que los grupos normotensos 2 y 3 recibieron alimentos y agua junto con 200 mg y 800 mg para 4 semanas. El grupo 1 de hipertensos recibió solo dieta alta en sal (HSD) y agua y los grupos 2 y 3 de hipertensos recibieron HSD y agua junto con 200 mg y 800 mg, respectivamente para 4 semanas después de la confirmación de la hipertensión. Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical y se recolectó muestra de sangre, y se tomó suero decantado para ensayos; mientras que el corazón y el riñón se recolectaron para análisis histológicos investigación. Como resultado hubo reducciones significativas en la presión sistólica, diastólica y media. La presión sanguínea arterial en animales hipertensos; mientras no era diferente en animales normotensos.

Tinco¹⁵, investigó el impacto antihipertensivo del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" en ratones con hipertensión inducida por L-NAME. Se evaluaron también sus efectos hipotensores, diuréticos y antioxidantes. Utilizando 48 ratones albinos machos, se distribuyeron en seis

grupos y se registró su presión arterial basal. Posteriormente, todos excepto el grupo control recibieron L-NAME por vía oral durante cinco días, tras lo cual se midió su presión arterial nuevamente. Los tratamientos se administraron oralmente durante 30 días y se evaluó la presión arterial cada cinco días. Se observó diuresis en ratas normotensas con diferentes tratamientos. La actividad antioxidante del extracto también se evaluó. Se encontró que el extracto metanólico a una dosis de 300 mg/kg, junto con enalapril, mostró una significativa reducción de la presión arterial sistólica, diastólica y media en comparación con el grupo de control. Se concluyó que el extracto demostró efecto hipotensor en ratones hipertensos.

Apaico¹⁶, estudió el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de *Buddleja americana* L "lengua de perro" en ratas hipertensas inducidas por L-NAME. Treinta ratas se dividieron en 6 grupos y recibieron diferentes tratamientos durante 10 días. Se midieron la presión arterial sistólica y diastólica y se calculó el porcentaje de efecto antihipertensivo. Se observaron tasas de eficacia del 41,0 %, 41,3 % y 63,8 % con 100 mg/kg, 200 mg/kg y 300 mg/kg, respectivamente, mientras que el captopril tuvo una eficacia del 99,3 %. Los resultados mostraron que el mejor efecto reductor de la presión arterial se produjo cuando la dosis de extracto fue de 300 mg/kg."

Martínez¹⁷, examinó el impacto antihipertensivo del extracto etanólico de *Physalis peruviana* L. "aguaymanto" a diferentes concentraciones. Se empleó el método de Miranda y Cuellar en ratas hembra Holtzman inducidas con L-NAME. Se dividieron en ocho grupos y se administraron tratamientos durante 10 días. Evaluó la presión arterial sistólica y diastólica con un equipo de medición no invasivo. Los porcentajes de eficacia antihipertensiva fueron del "30,3 %, 31 %, 48,5 % y 18,4 % para dosis de 100, 200, 400 y 600 mg/kg respectivamente, mientras que el captopril alcanzó un 98,2 % y losartán un 99,7 %. Se concluyó que el extracto etanólico de "aguaymanto" posee efecto antihipertensivo"

Riveros y Carhuapoma¹⁸, investigaron "el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK "amor seco" en ratas con hipertensión inducida por L-NAME". Treinta ratas divididas aleatoriamente en seis grupos y se administraron diferentes tratamientos durante un período. El grupo control recibió agua destilada, mientras que otros grupos recibieron L-NAME junto con diferentes dosis del extracto o captopril. Se observó que la dosis de 400 mg/kg mostró el mayor porcentaje de eficacia antihipertensiva (40,58 %), le siguieron las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg con 33,96 % y 28,54 %, respectivamente, aunque

el efecto fue moderado en comparación con el grupo de captopril. Concluyeron que el extracto hidroalcohólico de las hojas de "amor seco" posee un efecto antihipertensivo moderado.

Tinco y Pérez¹⁹, examinaron el "efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* L'her. ex ait. "yawar soqo" en ratas con hipertensión inducida por L-NAME". Se evaluó el efecto antihipertensivo de tres dosis diferentes del extracto (100, 200 y 400 mg/kg) en relación con captopril. Observaron una reducción significativa de la presión arterial con las concentraciones más altas del extracto, siendo la de 400 mg/kg la más efectiva, similar al efecto del captopril. La conclusión fue que el extracto tiene un efecto antihipertensivo comparable al del captopril.

Zúñiga²⁰, investigó el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. "chilca" utilizando el método de Furchgott et al. Indujo a vasoconstricción con L-NAME 100 uM y se bloqueó con captopril 10-5 M, registrando la altura de la vasorelajación. Los resultados mostraron una significativa vasorelajación con el extracto en concentraciones del 5 %, 10 % y 20 %, comparables al estándar captopril. Concluyó que el extracto de "chilca" posee efecto antihipertensivo a través de la vasorelajación mediada por óxido nítrico (NO).

2.2. *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F. Macbr. "Huanarpo hembra"

2.2.1. Clasificación taxonómica

La clasificación taxonómica se estableció mediante la consulta de literatura especializada y la comparación con especímenes disponibles en el "Herbario Huamangensis de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga".

División	:Magnoliophyta
Clase	:Magnoliopsida
Subclase	:Rosidae
Orden	:Euphorbiales
Familia	:Euphorbiaceae
Género	:Cnidoscolus
Especie	: <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr.
Nombres vulgar	:“huanarpo hembra”

Fuente. El certificado fue expedido por la Bióloga Laura Aucasime Medina, docente en taxonomía. (Anexo 1).

2.2.2. Historia

El uso de plantas medicinales por parte de los seres humanos se remonta a épocas muy antiguas; en la actualidad toma interés los estudios sobre la eficacia en el tratamiento de las enfermedades, así como los efectos farmacológicos y tóxicos, realizados en los diferentes centros de investigación.⁶

La medicina tradicional, arraigada desde tiempos antiguos, persiste en zonas rurales y entre comunidades étnicas, a menudo como un recurso para quienes carecen de acceso a la atención médica moderna. Este conocimiento ha dado lugar a la etnofarmacología, que estudia las medicinas indígenas.^{6,21}

El secreto de muchas plantas medicinales, está siendo descifrado por la ciencia, el impacto y los beneficios se podrá notar a nivel del avance del conocimiento científico se tenga sobre esta planta.²¹

2.2.3. Importancia del estudio para la ciencia y para el pueblo

Es evidente que la medicina convencional no ha resuelto los problemas de salud, como lo demuestra la persistencia de altas tasas de mortalidad y la creciente resistencia microbiana a los fármacos sintéticos. Integrar la medicina tradicional y el uso eficaz de plantas medicinales podría ser una solución.^{6,22}

Los avances son limitados en asegurar que los beneficios de este recurso impacten positivamente en el desarrollo de las comunidades de origen. Un aprovechamiento justo y sostenible es esencial, especialmente al usarlo en su forma natural.^{23,24}

Hoy en día, el uso de plantas medicinales es común, especialmente en áreas suburbanas y rurales de la costa y sierra del norte peruano. El conocimiento sobre las propiedades curativas fue transmitido por aborígenes y botánicos.^{25,26}

2.2.4. Filosofía del estudio

Desde tiempos remotos hasta el presente, el ser humano ha mantenido una estrecha conexión con la naturaleza, especialmente con las plantas. Ha dependido de ellas para alimentarse, obtener medicinas y confeccionar prendas de vestir.^{22,27}

La creciente atención mundial se centra en aprovechar los beneficios de la biodiversidad como recurso biológico. La búsqueda y aplicación de los componentes activos de las plantas medicinales, ya sea en forma pura o combinada, es un objetivo crucial para prevenir y tratar enfermedades.^{22,26}

2.2.5. Descripción botánica

La familia *Euphorbiaceae*, que incluye alrededor de 8100 especies, es una de las más diversas de *Magnoliophytas*, después de *Orchidaceae*, *Asteraceae*, *Fabaceae*,

Poaceae y *Rubiaceae*. La mayoría de estas especies son nativas de las regiones tropicales y subtropicales del mundo.²⁸

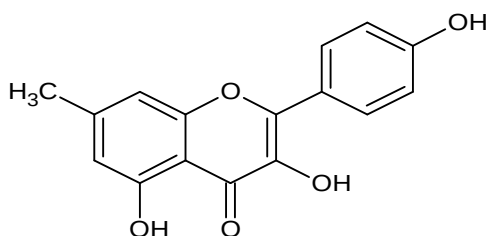
Cnidoscolus diacanthus (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”, Se trata de un arbusto nativo, con características monoicas y tallos que se vuelven más gruesos hacia la base. Las hojas son alternas, con pecíolos largos y generalmente presentan pelos urticantes. Las flores son blancas, sin pétalos, con disco, y los frutos son cápsulas elípticas divididas en tres partes con semillas lisas.²⁸

2.2.6. Composición química:

Se han identificado en las hojas alcaloides, cumarinas, lignanos, flavonoides, glicósidos, saponinas, taninos, esteroides y triterpenos, compuestos que poseen diversas propiedades medicinales y bioactivas.

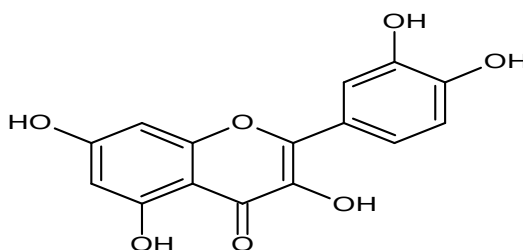
Cnidoscolus chayamansa Mc Vaugh, perteneciente a la familia Euphorbiaceae, originaria del sur de México y cultivada en Centroamérica, comúnmente conocida como “chaya” por su valor nutricional y medicinal, se utiliza en cáncer, gangrena, hipertensión, heridas, diabetes, como diurético, reumatismo, en casos de enfermedades del tracto gastrointestinal y procesos inflamatorios.¹¹

Otras especies como *Cnidoscolus*, reporta, y metabolitos secundarios altamente tóxicos, incluidos glucósidos y flavonoides cianogénicos, quercetina, rutina y kaempferol.²⁹



3,5,7-Trihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4H-1-benzopirano-4-ona

Figura 1. Estructura química del kaempferol²⁹



2-(3,4-dihidroxifenilo)-3,5,7-trihidroxicromen-4-ona

Figura 2. Estructura química de Quercetina²⁹

2.2.7. Estudios farmacológicos

Taboada³⁰, realizó la actividad antioxidante de extractos atomizados de hojas y tallos de salvia y sus efectos sobre *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr. en ratas. Además, observó que "una dosis de 100 mg/kg de extracto atomizado aumentaba el nivel de hormonas como la testosterona en ratas macho". Por otro lado, Saccsara³¹, examinó el efecto hipoglucemiante del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F.Macbr el mejor efecto hipoglucemiante lo mostraron los tallos a una dosis de 50 mg/kg en la diabetes experimental, aunque menor que los estándares utilizados".

Janampa³², investigó el efecto diurético de las hojas y los tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F.Macbr, encontrando que tanto el extracto atomizado de hojas como el de tallos exhibieron actividad diurética en comparación con los estándares utilizados.

2.2.8. Usos tradicionales

Las hojas de ciertas variedades del género *Cnidoscolus* son comestibles y se utilizan para tratar diversas dolencias, como cálculos renales y trastornos circulatorios. *Cnidoscolus spp* se utiliza en remedios a base de hierbas para aliviar el dolor, la inflamación, las infecciones, las enfermedades renales e incluso las enfermedades oncológicas. En revisión de artículos bibliográficos las cualidades medicinales y nutricionales de *Cnidoscolus chayamansa*, incluyen propiedades antioxidantes, hipoglucemiantes, anticancerígenas, antiinflamatorias, hepatoprotectoras, cardioprotectoras y beneficios para el sistema inmunológico.^{33,34}

C. multilobus se emplea por su látex para tratar diversas dolencias. Por ejemplo, dolor de muelas, mal aliento, mordeduras de perro, infecciones vaginales y enfermedades de transmisión sexual, sarampión, erisipela, etc., así como para propósitos antirreumáticos y antihemorrágicos. Por otro lado, *C. urens*, conocida como "mala mujer", se utiliza para tratar infecciones de transmisión sexual, lumbalgia, picaduras de escorpiones, estimular la producción de leche materna durante la lactancia, reducir el nivel de grasa en la sangre, combatir el alcoholismo, y tiene propiedades laxantes y diuréticas".³⁵

En la comunidad donde se recolectó *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra" se utiliza tradicionalmente por sus supuestas propiedades afrodisíacas y como un poderoso revitalizador sexual.³⁶

2.2.9. Metabolitos secundarios

Flavonoides

Los flavonoides, diversos en su oxidación del anillo pirano, se clasifican según su ubicación en el anillo de benceno como aurona, catequina, flavanona, flavononol, flavona y flavonoles. Con una estructura básica de difenilpiranos ($C_6-C_3-C_6$), consisten en anillos fenilo (A y B) conectados por un anillo pirano (C).³⁸

Triterpenos y esteroides

Los triterpenos, derivados del escualeno, presentan un esqueleto de carbono compuesto por seis unidades de isopropeno. Tienen una estructura compleja, usualmente tetracíclica o pentacíclica, y pueden contener diversos grupos funcionales como hidroxilos, cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos. Son importantes en la industria farmacéutica como precursores de sapogeninas y fitoesteroides como el citosterol y el estigmasterol.³⁹

Taninos

Los taninos, derivados de polifenoles, se hallan en plantas, liberando ácido gálico mediante hidrólisis. Los taninos son útiles en la curación de heridas debido a su acción protectora e inhibidora sobre las secreciones y exudaciones. Se absorben fácilmente a través de la piel, por lo que se aprovechan en el tratamiento de afecciones cutáneas como úlceras, escaras y grietas. Además, su acción astringente provoca la retracción de la piel Y provoca vasoconstricción en los pequeños vasos sanguíneos superficiales. Se dice que los taninos también tienen propiedades antimicrobianas y antifúngicas al precipitar las proteínas.^{39,40}

2.3. Farmacología de la hipertensión arterial

2.3.1. Hipertensión arterial

La hipertensión, también denominada como presión arterial alta o elevada, es un trastorno caracterizado por la persistente elevación de la presión en los vasos sanguíneos, lo que puede causarles daño. Cada vez que el corazón se contrae, impulsa la sangre a través de los vasos sanguíneos, los cuales la distribuyen por todo el cuerpo. La presión arterial se refiere a la fuerza que la sangre ejerce sobre las paredes de las arterias mientras es bombeada por el corazón. Cuando esta presión es elevada, el corazón debe esforzarse más para bombear la sangre. En la mayoría de los casos, la hipertensión no presenta síntomas evidentes, aunque ocasionalmente puede manifestarse con síntomas como dolor de cabeza, falta de aire, mareos, dolor en el pecho, palpitaciones y sangrado nasal, aunque esto no siempre sucede. Si no se controla, la hipertensión puede desencadenar complicaciones graves como un infarto de miocardio, agrandamiento del corazón y,

a largo plazo, insuficiencia cardíaca. Estos riesgos han sido identificados por la OMS.⁴¹

La hipertensión (HTA) se define clínicamente como un aumento prolongado de la presión arterial por encima de lo normal.⁴²

Se caracteriza por un aumento en la presión arterial y sus implicaciones. Solo un pequeño porcentaje, alrededor del 5 %, de los casos tienen una causa identificable (HTA secundaria), mientras que en la mayoría no se puede determinar una causa específica (HTA primaria). Sin embargo, cada vez se reconoce más que varios procesos, posiblemente de origen genético y aún no completamente comprendidos, contribuyen a la elevación de la presión arterial.⁴³

2.3.2. Presión arterial sistólica

Es el máximo nivel de presión arterial durante la sístole, cuando el corazón se contrae y bombea sangre hacia los vasos sanguíneos.⁴⁴

2.3.3. Presión arterial diastólica

Es el nivel más bajo de la presión arterial, que se registra durante la diástole, es decir, el periodo entre los latidos cardíacos.⁴⁴

2.3.4. Presión arterial media

Representa la presión de perfusión de los órganos del cuerpo. Si está por encima de 60 mmHg es adecuada para garantizar la perfusión de los órganos en un individuo promedio.⁴⁴

2.3.5. Clasificación de hipertensión arterial

El Joint National Committee (JNC), emitió su primer informe sobre la clasificación de la hipertensión arterial y ha continuado publicando seis informes adicionales". Finalmente, presentó su último y séptimo informe en una reunión de la American Heart Association.⁴⁵ (Anexo 14).

La causa de la hipertensión es menos común y puede ser diversa, solo detectable mediante estudios especializados. Incluye trastornos en la función renal, obstrucción de las arterias renales, problemas glandulares suprarrenales y aldosteronismo primario, que resulta en una retención excesiva de sal y agua, lo que eleva la presión arterial. También pueden ocurrir alteraciones en la función de las glándulas tiroides.⁴²

2.3.6. Prevalencia

La hipertensión arterial es un factor de riesgo común y modificable para enfermedades cardiovasculares y complicaciones graves como derrame cerebral y enfermedades renales.⁴¹

Epidemiología de la hipertensión arterial ha sido un tema constante en el Perú por parte de investigadores locales, quienes han realizado numerosos estudios en diversas localidades. Sin embargo, los resultados han sido variables y, en ocasiones, contradictorios debido a diferencias en lugares, poblaciones, metodologías y criterios de definición. La hipertensión arterial representa un desafío importante para la salud pública, y comprender su prevalencia y tratamiento es fundamental para implementar medidas de prevención efectivas.⁴³

2.3.7. Fisiopatología de la hipertensión arterial

La hipertensión es el resultado de una interacción compleja de varios factores fisiopatológicos, como el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y la hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estos factores estimulan el corazón, los vasos periféricos y los riñones, lo que produce un aumento del gasto cardíaco, la resistencia vascular y la retención de líquidos. Además, la dieta rica en sal afecta negativamente el sistema cardiovascular y renal mediante diversos mecanismos. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es crucial en esta patología.⁴⁴

2.3.8. Manifestación clínica (signos y síntomas)

La hipertensión arterial generalmente no presenta síntomas evidentes. Suele detectarse cuando se desarrollan complicaciones crónicas como insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda o problemas neurológicos.⁴⁶

Durante una crisis hipertensiva, pueden aparecer síntomas como dolor de cabeza, mareos y visión borrosa. El deterioro cognitivo indica la presencia de complicaciones graves.⁴⁶

Los síntomas como dolor de cabeza, mareos, palpitaciones y zumbido de oídos pueden asociarse a hipertensión, aunque también tienen otras causas. La hipertensión suele ser asintomática, lo que la hace conocida como "el asesino silencioso", ya que sus complicaciones pueden ser irreversibles.⁴⁷

2.3.9. Diagnóstico

Tradicionalmente, el diagnóstico de hipertensión se realiza mediante la medición de la presión arterial en la consulta médica. Un paciente se considera hipertenso si repetidamente tiene valores de 140/90 mmHg o más. Las guías internacionales recomiendan múltiples mediciones en diferentes días

-) Determinar los niveles de presión arterial.
-) Buscar potenciales causas secundarias

-) Determinar el riesgo cardiovascular global según factores de riesgo y daño de órgano blanco clínico o subclínico.⁴⁶

Por ejemplo, el informe JNC VI de EE.UU. recomienda que el diagnóstico de hipertensión se base en un promedio de lecturas tomadas en al menos dos visitas tras una visita inicial, y que se tomen lecturas adicionales si las primeras dos difieren en más de 5 mmHg. Las guías de la OMS/ISH sugieren múltiples mediciones en diferentes días sin especificar cuántas visitas. En contraste, las guías NICE del Reino Unido recomiendan dos o más mediciones en cada visita, hasta en cuatro ocasiones diferentes, ya que los modelos matemáticos indican que esto maximiza la sensibilidad y especificidad.⁴⁸

2.3.10. Tratamiento de la hipertensión arterial

2.3.10.1. Tratamiento no farmacológico

A todos los pacientes con hipertensión se les debe aconsejar cambios en su estilo de vida, como reducir el consumo de sal y alcohol, alcanzar un peso saludable, hacer ejercicio aeróbico y aumentar el consumo de frutas, verduras y lácteos bajos en grasa. Este artículo adapta dichas recomendaciones dietéticas a la realidad de nuestro país.⁴⁹

2.3.10.2. Tratamiento farmacológico

Actualmente, el tratamiento de la hipertensión arterial abarca el uso de diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II y bloqueadores alfaadrenérgicos.⁴

Un número significativo de pacientes con hipertensión no logra controlar su PA con dos medicamentos, requiriendo un tercer fármaco. Existen combinaciones fijas de tres antihipertensivos (ARA II, HCTZ y amlodipino) que constituyen la triple terapia, actuando en diferentes niveles para mejorar la eficacia antihipertensiva, logrando una reducción sostenida de la PA durante 24 horas con un buen perfil de seguridad.⁴⁹

2.4. Clasificación de los antihipertensivos

Se clasifican de acuerdo con su mecanismo de acción de la siguiente manera.⁴

-) **Diuréticos:** hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, furosemida, bumetamida, tarosemida, espironolactona, triamtereno, amilorida.
-) **Bloqueadores beta adrenérgicos:** acebutolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, penbutolol, pindolol, propanolol.

-) **Antagonistas del calcio:** amlodipino, lercanidipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, nitrandipino, diltiazem, verapamilo.
-) ****Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)**:** benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril.
-) **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** candesartan, eprosartan, irbesartán, losartán, telmisartan, valsartán.
-) **Bloqueantes alfa 1 adrenérgicos:** doxazosina, prazosina, terazosina.
-) **Inhibidores alfa y beta bloqueantes combinado:** labetalol, carvedilol.
-) **Hipotensores centrales:** metildopa, clonidina.

2.5. Captopril

El 1-(2(s)-3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina, con estructura química:⁵⁰

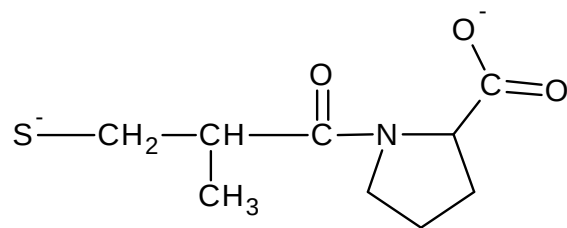


Figura 3. Estructura química del Captopril

2.5.1. Mecanismo de acción

Es un inhibidor eficaz de la enzima convertidora de angiotensina I, que bloquea la peptidasa en su sitio activo, imitando los últimos residuos peptídicos de la angiotensina I. Es el único inhibidor de la ECA con un grupo sulfhidrido, se absorbe rápidamente y tiene una biodisponibilidad del 75 %. Se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva y la nefropatía diabética mediante la inhibición de la ECA para prevenir la conversión de angiotensina I en angiotensina II.⁵⁰

2.5.2. Farmacocinética

Absorción: Al administrar una dosis oral, se absorbe entre el 60-75 %. Los efectos comienzan en 15 - 30 minutos, alcanzan su pico en 60 - 90 minutos y pueden durar de 2 a 6 horas, llegando hasta 12 horas en algunos pacientes con dosis altas. **Los alimentos pueden reducir la biodisponibilidad oral entre un 30-55 %.** **Distribución:** Baja unión a proteínas plasmáticas (25 - 30 %), atraviesa la barrera placentaria. **Metabolismo:** Se metaboliza parcialmente en el hígado, produciendo metabolitos disulfurados inactivos. **Eliminación:** Principalmente en orina (95 %) a las 24 horas,

con 40 – 50 % como captopril inalterado. Semivida de eliminación de 2-3 horas, metabolitos 9-12 horas.⁵⁰

2.5.3. Reacciones adversas medicamentosas

Pérdida de apetito; insomnio; cambios en el sentido del gusto; mareos, dolor de cabeza, sensación de hormigueo; tos seca persistente; náuseas; vómitos; malestar estomacal; dolor abdominal; diarrea; estreñimiento; boca seca, úlcera estomacal; picazón (con o sin erupción); erupciones cutáneas y pérdida de cabello.⁵¹

2.5.4. Interacciones

Los niveles de potasio en sangre pueden aumentar con diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que lo contengan. Potencia toxicidad con aliskireno. Aumentan efecto antihipertensivo. La nitroglicerina y los nitratos pueden aumentar la hipotensión. Mayor toxicidad del litio. Efectos hipertensivos de los antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos. Existe riesgo de leucopenia cuando se utilizan alopurinol, procainamida, agentes citostáticos o inmunosupresores. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (uso prolongado) y los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto antihipertensivo. Aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina y los agentes hipoglucemiantes orales.⁵¹

2.6. Losartán

El (2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenil-4-il]metil]-1H-imidazol-5-il)metanol, con estructura química:⁵²

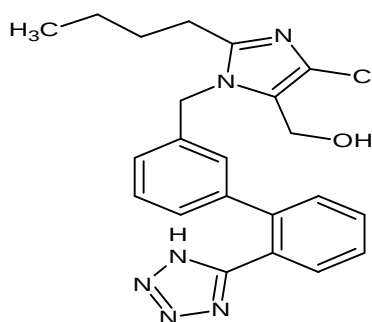


Figura 4. Estructura química de losartán.

2.6.1. Mecanismo de acción

Es un agente antihipertensivo que pertenece a la clase de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). Su principal metabolito activo es el ácido 5-carboxílico, que bloquea los receptores de angiotensina II, provocando vasodilatación y, por ende, una disminución de la resistencia periférica.⁵²

2.6.2. Farmacocinética

Absorción: El losartán se absorbe bien tras la administración oral y sufre un primer paso hepático, produciendo un metabolito carboxílico activo. La biodisponibilidad es del 25-35%. Distribución: Alta unión a proteínas (99 %), principalmente albúmina. Metabolismo: Transformado parcialmente en el hígado por CYP3A4 y CYP2C9. Eliminación: Excretado en heces (58 %) y orina (35 %).⁵²

2.6.3. Reacciones adversas medicamentosas

Bajo nivel de glóbulos rojos; sensación de mareo, desequilibrio; presión arterial baja; problemas renales; debilidad, cansancio; aumento de potasio en sangre; bajada de azúcar en sangre.⁵³

2.6.4. Interacciones

Riesgo elevado de potasio con: diuréticos ahorradores de potasio, heparina, trimetoprim, suplementos de potasio o sustitutos de la sal. Mayor riesgo de hipotensión con: antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina. Posible aumento de toxicidad de: litio. Reducción de efecto antihipertensivo con: AINE. Precaución especial, especialmente en ancianos.⁵³

2.7. Óxido nítrico

El óxido nítrico, esencial para la función celular, se produce en el cuerpo a partir de L-arginina mediante el óxido nítrico sintetasa. Actúa como vasodilatador, contrarrestando la vasoconstricción, y es fundamental en diversos sistemas corporales, incluyendo el cardiovascular y el nervioso central.⁵⁴

El óxido nítrico se ve favorecido por diversos factores como la hipoxia, el flujo sanguíneo, la histamina, la noradrenalina, la bradicinina y el PGI₂, pero es contrarrestado por las endotelinas. El endotelio incrementa su liberación en respuesta a estímulos como acetilcolina, bradicinina, difosfato de adenosina e histamina, siendo el aumento del flujo sanguíneo el estímulo principal. Se han identificado inhibidores de su síntesis como hemoglobina, azul de metileno y L-NMMA.⁵⁴

Otra evidencia del papel fisiológico del óxido nítrico es la observación de que la administración de diversos derivados de arginina, que inhiben el óxido nítrico sintasa, a animales de experimentación provoca un rápido aumento de la presión arterial. Esto sugiere que la liberación sostenida de óxido nítrico es esencial para mantener la presión arterial normal.⁵⁵

2.8. L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil ester)

L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil ester) “es un inhibidor irreversible de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS), responsable de la síntesis de óxido nítrico”. La

inhibición de esta enzima disminuye la producción de óxido nítrico, lo que conduce a vasoconstricción, aumento en la liberación de renina y desarrollo de hipertensión arterial.⁵⁶

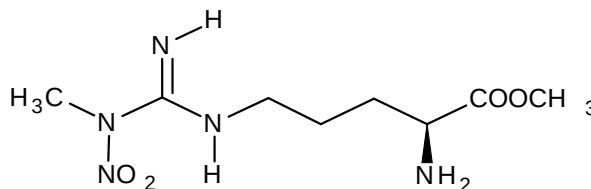


Figura 5. Estructura química del Nω-nitro-L-arginina metil ester

2.9. Equipo secador por pulverizador de laboratorio Modelo: OLT-SD8000B

Describe una tecnología no invasiva y escalable para convertir líquidos en polvos: la tecnología de secado por aspersión utiliza calor y aire para lograrlo.⁵⁷

La bomba peristáltica autocebante extrae líquido del tanque y lo dirige a través de la boquilla hacia la cámara principal. Al mismo tiempo, el compresor inyecta aire en el tubo exterior de la boquilla para rociar el líquido. El aire caliente evapora el líquido, dejando partículas sólidas que se separan mediante un separador ciclónico.⁵⁷

2.9.1. Características de la técnica de secado por pulverización

La solución, pulpa o suspensión se introduce en una boquilla de líquido que crea gotas pequeñas y uniformes que aumentan su área de contacto con el aire caliente. A pesar del corto tiempo de transporte, la muestra se seca eficazmente mientras está rodeada de vapor de disolvente. Aunque la temperatura de contacto puede ser alta, la muestra en sí permanece a una temperatura segura. Este método evita la contaminación y permite controlar el tamaño, forma y contenido de agua de las partículas ajustando los parámetros de la boquilla.⁵⁷

2.9.2. Microencapsulación

En diversas industrias, como la alimentaria y la farmacéutica, la técnica de encapsulación se combina con el secado por pulverización. Se homogeniza una sustancia (la carga) con un portador anfipático, como almidón o dextrina, formando una suspensión acuosa. Esta se inyecta al secador por pulverización, donde el portador envuelve la carga, protegiéndola.⁵⁷

2.9.3. Sistemas de secado por pulverización.

Los componentes esenciales de un secador por pulverización, como el atomizador, el sistema de dispensación de aire, la cámara de secado y la gestión del aire expulsado, están integrados para garantizar la seguridad del operador, la protección

del medio ambiente y el control del polvo. La mayoría de los secadores industriales de este tipo manejan soluciones acuosas de alimentos y pueden utilizar calefacción directa o indirecta del aire.⁵⁷

2.9.4. Áreas de aplicación

El secado por pulverización se aplica en diversas industrias, como la farmacéutica, alimentaria, láctea, agrícola, química, cosmética y otras.⁵⁷

2.9.5. Técnicas de secado por pulverización

a) Pulverización de soluciones (agua, solvente o mezclas de agua y solvente), b) Microencapsulación y recubrimiento c) Cambio de estructura del polvo d) Secado en aerosol de soluciones suspendidas e) Aglomeración f) Secado por aspersión de cristales (Cristalización), h) Secado por enfriamiento con pulverización (por ejemplo, par, cera, etc.).⁵⁷

2.9.6. Ventajas del secado por pulverización

La calidad del polvo permanece igual durante todo el proceso de secado cuando los parámetros se fijan y se mantienen constantes (por ejemplo, polvos con estructura esférica y producción precisa de dimensiones específicas (micras), interfaz simple y uso intuitivo, rápido y fácil de instalar y mantener, adecuado para materiales sensibles al calor y resistentes al calor, flexible para aglomerarse, rentable en comparación con la liofilización, pero menos duradero.⁵⁷

2.9.7. Desventajas del secado por pulverización

-) Los materiales sólidos no se pueden secar.
-) Equipo costoso y voluminoso.
-) La limpieza lleva mucho tiempo.
-) Desperdicio de mucho calor.⁵⁸

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

La investigación se llevó a cabo utilizando muestras vegetales recolectadas en el centro poblado de Ninabamba, ubicado en el distrito de Ocros, dentro del departamento de Ayacucho. El estudio se desarrolló en los Laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante el periodo comprendido entre mayo y octubre del año 2023.

3.2. Materiales

3.2.1. Población

Se obtuvo muestras de hojas y tallos de la planta *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr., conocida como "huanarpo hembra", en el distrito de Ocros, específicamente en el centro poblado de Ninabamba, a una altitud de 2073 metros sobre el nivel del mar, en la región de Ayacucho.

3.2.2. Muestra vegetal

Se recolectó tres kilogramos de hojas y tallos de la planta *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr., conocida como "huanarpo hembra", durante el mes de mayo de 2022 en el distrito de Ocros, específicamente en el centro poblado de Ninabamba, a una altitud de 2073 metros sobre el nivel del mar, en la región de Ayacucho. El muestreo se realizó de manera conveniente.

3.2.3. Animales de experimentación

Se empleó 40 ratas Holtzman machos adultos del mismo sexo, con un peso de entre 180 g y 220 g, obtenidas del Bioterio del Instituto Nacional de Salud ubicado en Lima - Chorrillos. Se adquirieron con una semana de anticipación y se adaptaron a las condiciones del laboratorio, donde se le proporcionó alimento balanceado y agua a discreción.

3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos

3.3.1. Recolección, identificación y selección de la muestra

Las muestras de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr., conocido como "huanarpo hembra", recolectadas en Ocros, fueron llevadas al laboratorio de farmacología. Su identificación botánica se realizó en el Herbario San Marcos (USM) de la UNMSM, con el registro N.º 021-USM-MHN-2022, bajo la supervisión del Mag. Hamilton Beltrán Santiago y la Blga. Laura Aucasime Medina, utilizando el sistema de clasificación taxonómica de Cronquist y colaboradores.⁵⁹ (Anexo 1).

3.3.2. Selección y preparación de la muestra

Se escogió con cuidado hojas y tallos de "huanarpo hembra" en óptimas condiciones para secar. Las hojas se pusieron sobre bolsas de papel crepado durante 15 días, mientras que los tallos se dejaron secar durante 30 días (consultar Anexo 3), todo esto a temperatura ambiente y protegidos de la luz solar. Durante el proceso, se intercambiaron periódicamente las bolsas de papel crepado y se movieron las muestras para asegurar un secado uniforme y prevenir la descomposición, el cual se guardó en frascos ámbar a temperatura ambiente. (Anexo 2).

3.3.3. Procedimiento de obtención de los extractos atomizados

Se sumergió 500 gramos de tallos (2 litros) y 400 gramos de hojas (1,5 litros) en alcohol etílico al 70 % durante 20 días. Se agitaban los frascos diariamente durante 10 minutos para mezclar uniformemente. Después, se filtró la solución, se concentró en el rotavapor y se secó en una estufa a 40 °C durante 48 - 72 horas. Luego se mezcló con maltodextrina al 15 % y agua, y se procesó en el equipo de atomización OLT-SD8000B para obtener un extracto en polvo.

El atomizador del laboratorio de la Escuela de Farmacia emplea un sistema de secado rápido con aire caliente. La muestra diluida de "huanarpo hembra" se almacenó en un recipiente de un litro y se colocó sobre el atomizador. La temperatura inicial del controlador estuvo en un rango de 50 - 300 °C, con el aire a una temperatura de salida de 80 - 90 °C. La solución acuosa, previamente filtrada, se mantuvo a temperatura ambiente para facilitar su atomización. El transporte de la muestra fue sin problemas mediante el inyector incorporado, y se almacenó en el balón de recepción del atomizador después de ser pulverizada, eliminando el aire húmedo mediante un ciclón. El polvo seco resultante, de color marrón, se guardó en frascos de color ámbar para su uso farmacológico.

3.3.4. Identificación de los metabolitos secundarios

En este proceso, se diluyó 1 gramo de muestras de hojas y tallos individualmente en 50 mL de alcohol etílico al 70 %. Posteriormente, se rotularon y dividieron en

porciones de 2 mL, distribuidas en 13 tubos de ensayo. Se realizaron ensayos de precipitación, coloración, formación de espuma y liberación de gases utilizando el método descrito por Miranda y Cuéllar.⁶⁰ (Anexo 4 y 5)

3.3.5. Tamizaje Fitoquímico

Se realizó según lo descrito por Miranda y Cuellar.⁶⁰

- a. La presencia de catequinas se confirmó que al aplicar una solución del extracto al 1 % sobre papel filtro y carbonato de sodio al 5 %, mostrando una coloración verde carmelita bajo exposición a luz UV.
- b. Las resinas se detectaron al agregar 2 mL del extracto a 5 mL de agua destilada, observándose la formación de un precipitado.
- c. Los azúcares reductores se identificaron mediante los ensayos de Benedict y Fehling, donde la aparición de un precipitado rojo indicó un resultado positivo.
- d. Las saponinas se reconocieron al observar la formación de espuma por más de 2 minutos al mezclar 2 mL de muestra con 2 mL de agua.
- e. Los triterpenos y/o esteroides se detectaron con el ensayo de Lieberman-Burchard, mostrando un cambio rápido de coloración a verde oscura al agregar cloroformo y anhídrido acético al extracto.
- f. Los aminoácidos libres se identificaron mediante el ensayo de ninhidrina, donde un cambio de coloración a azul violáceo indicó un resultado positivo.
- g. Las cumarinas se determinaron con el ensayo de Baljet, mostrando una coloración o precipitado rojo como indicador de presencia.
- h. Los fenoles y/o taninos se reconocieron al observar un cambio de color a verde intenso o azul al agregar cloruro férrico al 5 % al extracto.
- i. Las quinonas se identificaron al añadir NaOH a una alícuota de la muestra, donde una coloración rosada a roja en la fase acuosa alcalina indicó presencia.
- j. Los flavonoides se detectaron con el ensayo de Shinoda, observándose una aparición de color naranja o rojo intenso al agregar HCl (c) y magnesio metálico tiras al extracto.
- k. Los alcaloides se identificaron mediante el ensayo de Wagner, mostrando un cambio de coloración a rojo, naranja o marrón al agregar el reactivo al extracto.
- l. El ensayo de Kedde se utilizó para identificar los glicósidos cardiotónicos, donde una coloración violácea persistente después de 10 minutos de reposo fue considerada como positiva.

3.3.6. Determinación del efecto antihipertensivo

Preparación de la muestra

Se preparó una solución madre de 5 mg de extracto atomizado de hoja y tallo de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "Huanarpo Hembra" está disponible en frascos color ámbar de 75 ml. Las dosis específicas son 50, 100 y 200 mg/kg para asegurar una dosificación adecuada

Preparación del L-NAME

Se preparó una solución al 2 % de (N ω -nitro-L-arginina metil éster) utilizando 50 mL de agua destilada. Se administraron dosis de 40 mg/kg de peso corporal de la solución madre.

Preparación de la solución estándar

Se utilizó Losartán en forma de tableta de 50 mg, genérico del laboratorio Sanofi-aventis del Perú S.A, N° de lote 05075, a una dosis de 5 mg/kg. Se trituró una tableta y se diluyó en 50 mililitros de agua destilada, logrando una concentración de [50 mg/mL].

Para Captopril, se empleó una tableta de 25 mg, genérico del laboratorio Portugal, N° de lote 2015040. Después de triturar la tableta, se transfirió a un frasco de 25 mL y se diluyó con agua destilada, obteniendo una concentración de [25 mg/mL].

Procedimiento experimental

Fundamento. Se utilizó un modelo de hipertensión inducida por la administración prolongada de L-NAME.^{16,17,18,19}

La presión arterial basal (presión arterial sistólica y diastólica) en la cola de la rata se registró utilizando un esfigmomanómetro PANLAB/HARVARD modelo LE5001, conectado a una computadora con software de Microsoft para el registro de datos. Se utilizaron 10 grupos de ratas con un peso promedio de 180 a 220 g, las cuales fueron sometidas a un ayuno de 10 a 11 horas antes del experimento y fueron numeradas del 1 al 40, divididas de forma aleatoria.

3.3.7. Procedimiento experimental

) Se sometió a las ratas a un período de aclimatación de dos meses en un ambiente de laboratorio con cada ciclo de luz y oscuridad de 12 horas y una temperatura constante de 23 °C, además de alimentarlas con una dieta balanceada (ver anexo 15).

) Luego de esta adaptación, los animales fueron pesados y divididos aleatoriamente en 10 grupos de cuatro ratas cada uno (ver anexo 16).

-) La hipertensión arterial fue inducida en las ratas administrándoles L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil éster) a una dosis de 40 mg/kg por vía oral durante 10 días, entre las 8:30 y las 9:00 horas (ver Anexo 17).
-) Se tomó la presión arterial basal (día 0) en la base de la cola de las ratas el primer día del experimento, utilizando un tensiómetro PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001 para ratas (ver Anexo 18). Este dispositivo, equipado con un manguito para ocluir el flujo sanguíneo, un transductor para registrar el pulso y una interfaz para registrar los datos de la presión arterial sistólica, diastólica, media y el pulso (ver Anexo 19).
-) Las mediciones se realizaron pulsando el botón de inicio/parada en el equipo, inflando el manguito hasta que se detectara el pulso, lo que indicaba la presión arterial sistólica (ver Anexo 20). Luego, el manguito se desinflaba hasta que la presión alcanzaba el 80 % de la presión arterial basal, correspondiente a la presión arterial diastólica, también registrada automáticamente (ver Anexo 21)
-) Las dosis del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra", así como de captopril y losartán, se administraron dos días después de comenzar la administración de L-NAME (día 3) y continuaron hasta el décimo día, que marcó el final del experimento (ver Anexo 17).
-) Las mediciones de la presión arterial se realizó a las 9:30 horas , antes de cada tratamiento, para evitar la variación circadiana.
-) El laboratorio se mantuvo libre de ruidos para no perturbar a las ratas durante las mediciones, y los animales fueron tratados y colocados en el dispositivo sin causarles traumas (ver Anexo 19).
-) Se registro datos de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y la presión arterial media (PAM) respectivamente los días 0,3, 4, 7 y 10 respectivamente, en mmHg (ver Anexo 22).
-) Presión arterial media (PAM), es decir, la presión de perfusión del órgano se calcula utilizando la fórmula adecuada:

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

-) Se calculó el porcentaje de eficacia antihipertensiva (% EAH) con la siguiente formula:

$$\% \text{ Eficacia antihipertensiva} = \frac{P_{II} - P_{I}}{P_{II}} \times 100$$

3.4. Diseño experimental

El diseño utilizado fue únicamente para grupos de control y posprueba. El diseño se expresa de la siguiente manera:

$$\begin{matrix} R_n & X_n & O_n \\ R_c & - & O_c \end{matrix}$$

Donde:

RG: Representantes a los grupos experimentales organizados aleatoriamente.

X_n : El tratamiento.

O_n : La observación.

- : Ausencia del estímulo.

Después del período de aclimatación, las ratas fueron pesadas, codificadas y asignadas aleatoriamente a diez grupos de cuatro ratas cada uno, siguiendo el esquema que se detalla a continuación

Tabla 1. Distribución de la unidad experimental en grupos para determinar el efecto antihipertensivo del extracto atomizado de hojas y tallos.

Grupo	Tratamiento	Cantidad	Sexo	Dosis	Via
I	Agua destilada	4	Machos	2 ml/Kg	Oral
II	L-NAME	4	Machos	40 mg/Kg	Oral
III	L-N/EAH	4	Machos	50 mg/Kg	Oral
IV	L-N/EAH	4	Machos	100 mg/Kg	Oral
V	L-N/EAH	4	Machos	200 mg/Kg	Oral
VI	L-N/EAT	4	Machos	50 mg/Kg	Oral
VII	L-N/EAT	4	Machos	100 mg/Kg	Oral
VIII	L-N/EAT	4	Machos	200 mg/Kg	Oral
IX	L-N/Captopril	4	Machos	25mg/Kg	Oral
X	L-N/Losartán	4	Machos	50 mg/Kg	Oral

Leyenda:

L-N :L-NAME ;EAH :Extracto atomizado de hojas; EAT :Extracto atomizado de Tallos

La medición se efectuó en la cola del animal con dilatación. Se colocó el sensor del tensiómetro PANLAB/HARVARD Modelo LE5001 para ratas y se realizaron cinco mediciones, cuyo promedio se utilizó como resultado final. Los datos de presión arterial sistólica, diastólica y media se expresaron en mmHg.

3.5. Análisis de datos

Los datos se presentaron como media $\pm$ desviación estándar y se representaron en tablas, curvas dosis-respuesta y figuras mostrando la relación entre la presión arterial y el tiempo. Se utilizó Microsoft Office Excel 2016 y SIMFIT versión 5.7.2. Las diferencias estadísticas se analizaron con SPSS versión 29.0.

IV. RESULTADOS

Tabla 2. Metabolitos secundarios presentes en el extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra"

Metabolito secundario	Ensayo	Observación	Resultado	
			Hojas	Tallos
Fenoles,taninos	FeCl ₃	Color azul negruzco intenso	++	+++
Lactonas ,cumarinas	Baljet	Coloración vino	+	++
Flavonoides	Shinoda	Coloración naranja rojizo	+	+++
Triterpenos, esteroides	Lieberman B.	Coloración verde petróleo-negro	+++	+++
Aminoácidos	Ninhidrina	Coloración violeta intenso	+++	+++
Azúcares reductores	Benedict	Precipitado rojo	+	++
Saponinas	Espuma	Presencia de espuma	++	++
Catequinas	catequinas	Fluorescencia verde carmelita	+++	++
Glucósidos cardiotónicos	Kedde	Coloración violeta	++	++
Alcaloides	Wagner	Precipitado rojizo	+	++
	Mayer	Precipitado blanquecino	+	+
	Dragendorff	Precipitado naranja intenso	+++	+++

Leyenda

+:Poca o escasa/ Ténue ;++ :Leve Moderada ;+++ Abundante /Intenso

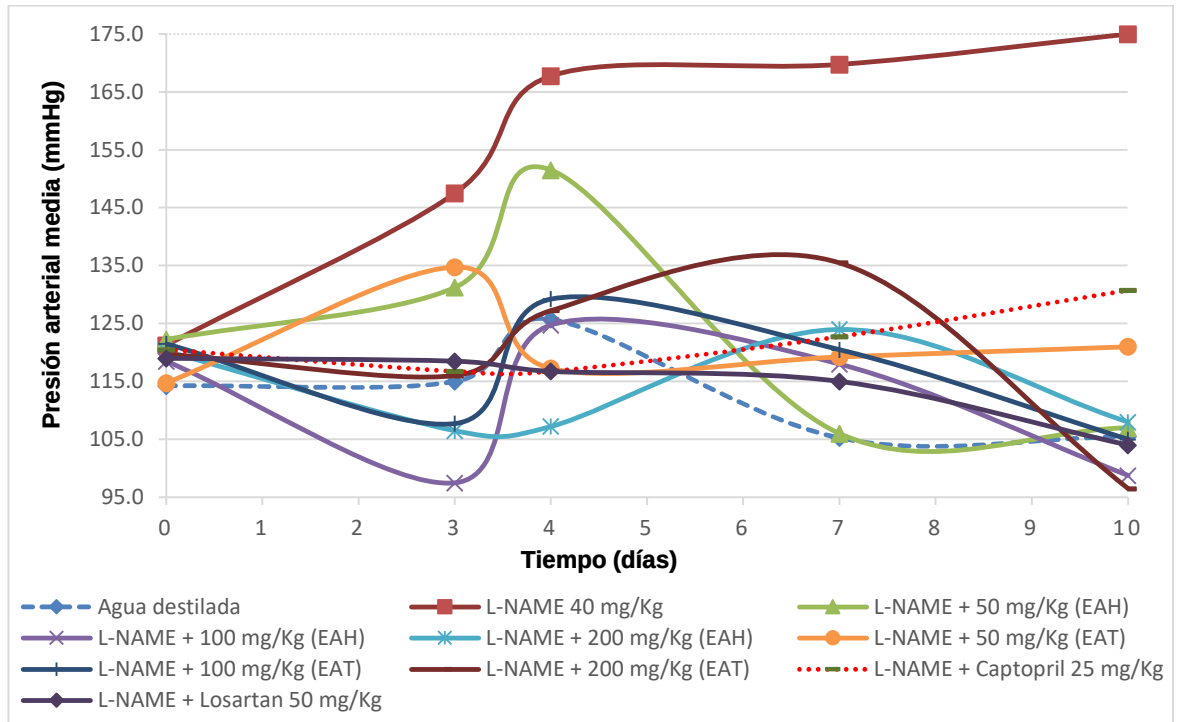


Figura 6. Variación de la presión arterial media (mmHg) a lo largo del tiempo debido al efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho - 2024

Leyenda:

L-NAME: N ω -nitro-L-arginina metil éster; EAH: Extracto atomizado de hojas; EAT: Extracto atomizado de tallos

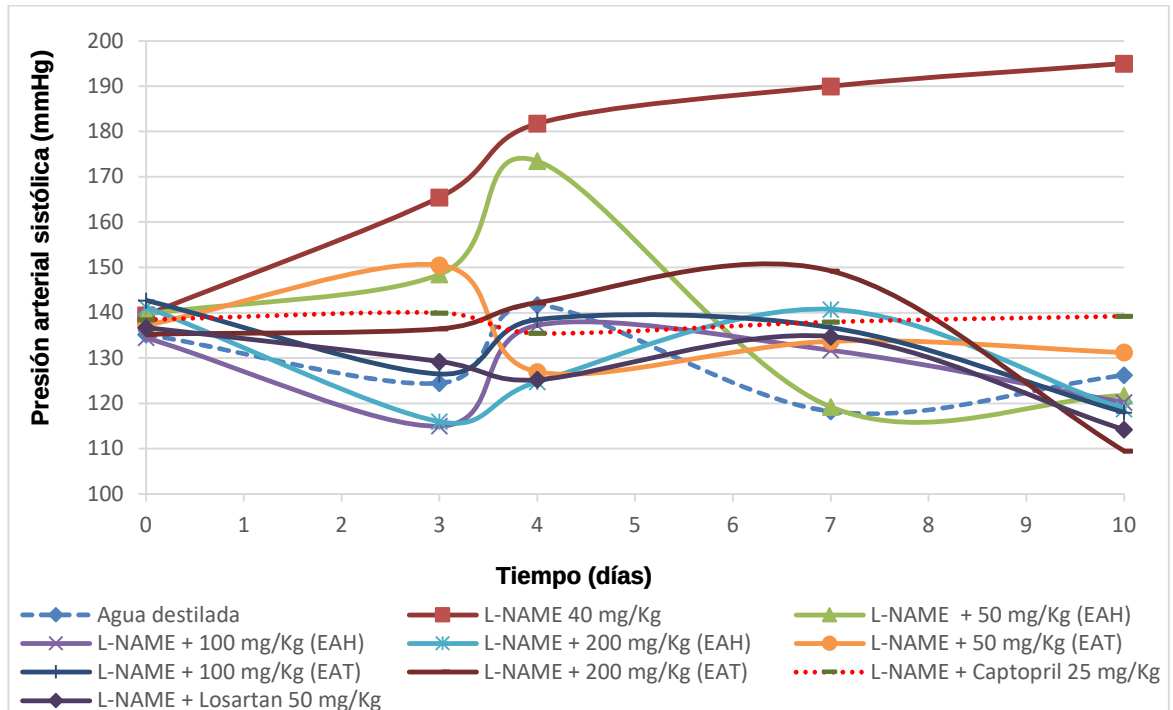


Figura 7. Cambios en la presión arterial sistólica (mmHg) a lo largo del tiempo bajo el efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho - 2024.

Leyenda:

L-NAME: N ω -nitro-L-arginina metil éster; EAH: Extracto atomizado de hojas; EAT: Extracto atomizado de tallos

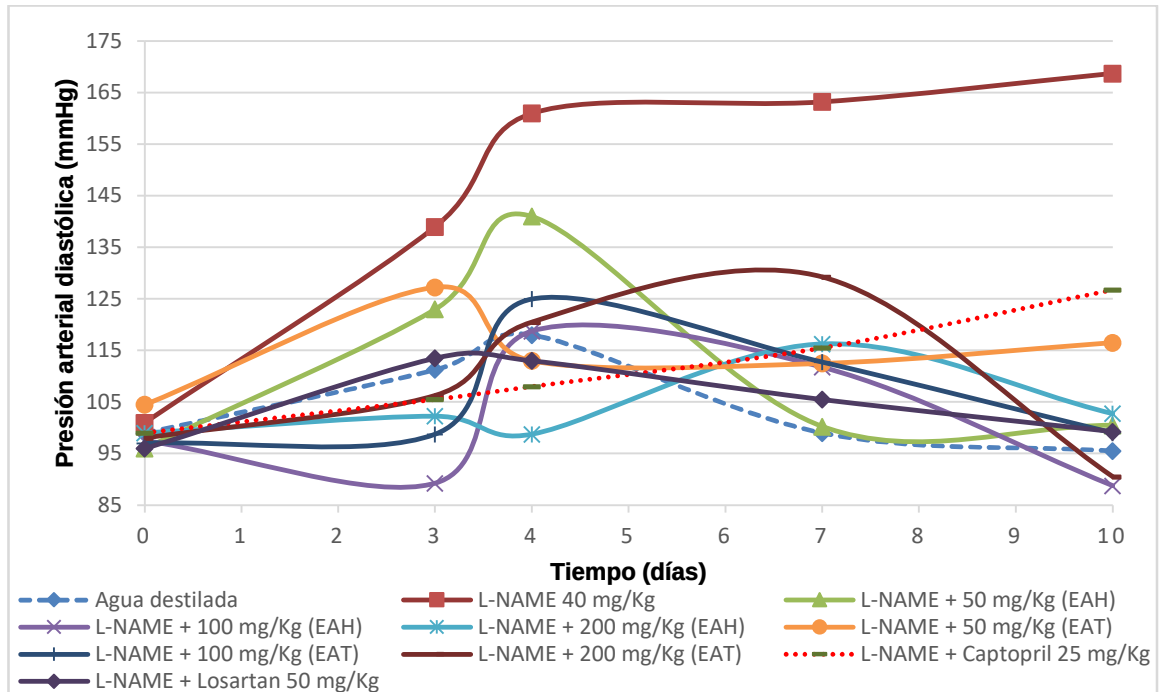
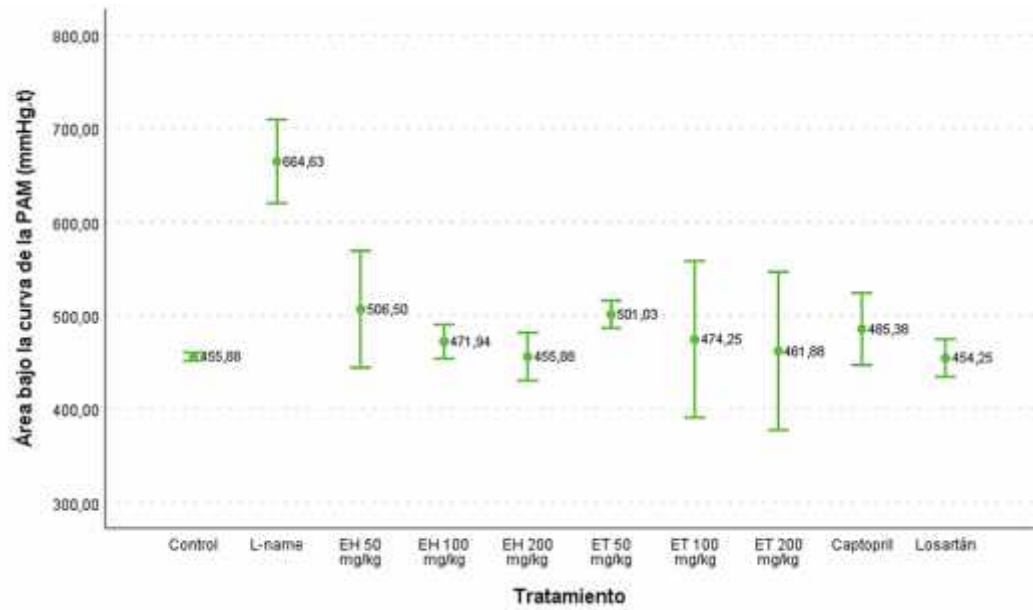


Figura 8. Cambios en la presión arterial diastólica (mmHg) a lo largo del tiempo bajo el efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho - 2024.

Leyenda:

L-NAME: N ω -nitro-L-arginina metil éster; EAH: Extracto atomizado de hojas; EAT: Extracto atomizado de tallos



ANOVA $p=0,0001$

Figura 9. Presión arterial media (PAM) por efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra". Ayacucho – 2024.

Leyenda:

L-NAME: N ω -nitro-L-arginina metil éster; EAH: Extracto atomizado de hojas; EAT: Extracto atomizado de tallos

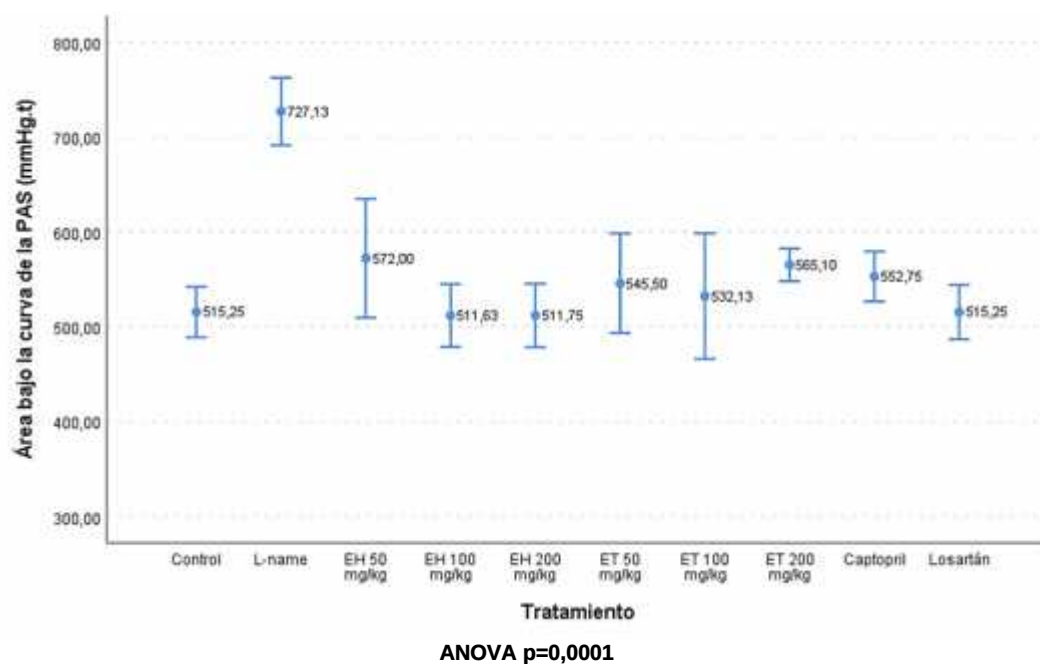
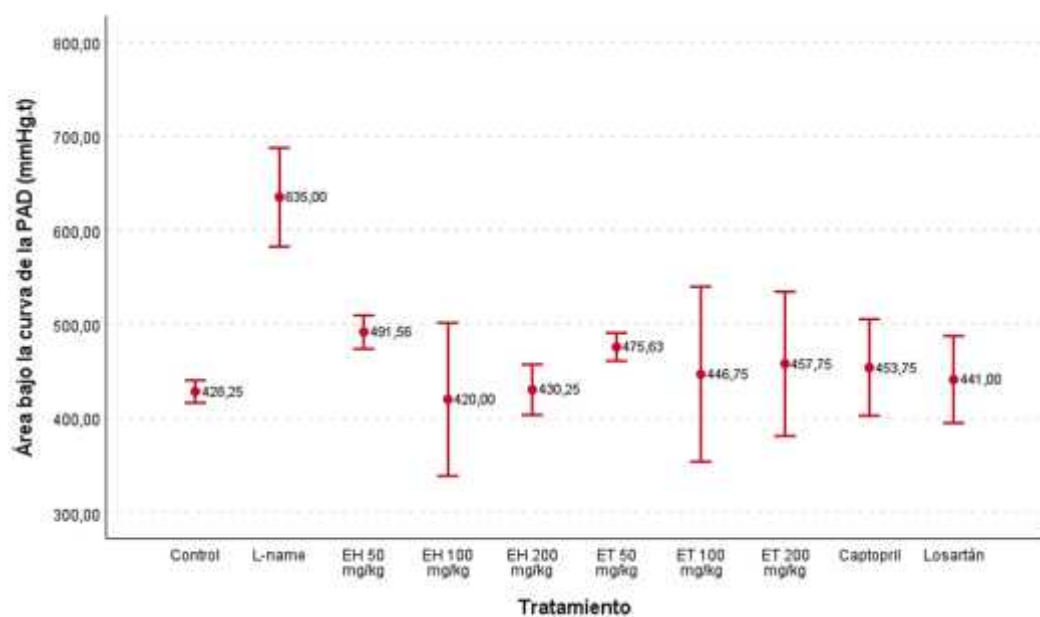


Figura 10. Presión arterial sistólica (PAS) por efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”. Ayacucho -2024.

Legenda:

L-Name :N ω -nitro-L-arginina metil éster; EAH: Extracto atomizado de hojas ; EAT: Extracto atomizado de tallos



ANOVA $p=0,0001$

Figura 11. Presión arterial diastólica (PAD) por efecto del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”, Ayacucho -2024.

Leyenda:

L-Name :N ω -nitro-L-arginina metil éster; EAH: Extracto atomizado de hojas ; EAT: Extracto atomizado de tallos

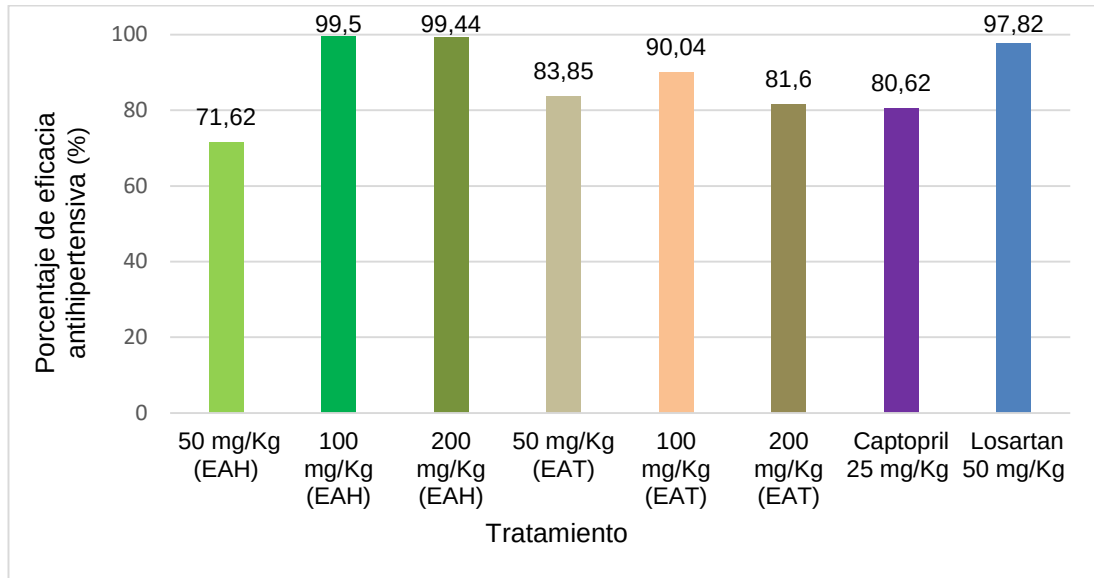


Figura 12. Eficacia en la reducción de la presión arterial del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" en comparación con los tratamientos de losartán y captopril. Ayacucho - 2024.

Leyenda:

EAH: Extracto atomizado de hojas; EAT: Extracto atomizado

V. DISCUSIÓN

Esta investigación reviste una importancia significativa, ya que podría marcar el punto de partida para el desarrollo de un nuevo fitofármaco destinado al tratamiento de la hipertensión arterial. Aunque "*Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr, es una especie poco estudiada en términos fitoquímicos y farmacológicos, sus congéneres han mostrado un gran potencial en la reducción de la hipertensión arterial en modelos animales. Dado que las especies de "*Cnidoscolus*" comparten metabolitos secundarios similares desde una perspectiva quimiotaxonómica, existe la posibilidad de que exhiban efectos antihipertensivos comparables. El objetivo de este estudio fue investigar la actividad antihipertensiva del extracto atomizado de hojas y tallos de "*Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, empleando una serie de métodos y procedimientos. Se realizaron ensayos preliminares cualitativos de coloración y precipitación para identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto atomizado de las hojas y los tallos. En resumen, los resultados de los ensayos cualitativos confirmaron la presencia de metabolitos secundarios de interés, como flavonoides y catequinas, en el extracto, respaldando así su potencial aplicación como agente antihipertensivo.⁶³

El análisis fitoquímico realizado al extracto atomizado de "*Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" reveló la presencia de diversos metabolitos secundarios en las hojas y tallos, destacando "fenoles, taninos, flavonoides, triterpenos, esteroides, lactonas y/o cumarinas, saponinas, catequinas, glucósidos cardiotónicos, aminoácidos libres, azúcares reductores, alcaloides y saponinas". Se observó un mayor contenido de estos metabolitos en los tallos en comparación con las hojas, según se muestra en la (Tabla 2).

Investigaciones previas relacionadas con la especie *Cnidoscolus* han señalado la presencia de "triterpenos y/o esteroides, taninos, fenoles, saponinas, flavonoides y ácidos grasos". Por ejemplo, en hojas de *Cnidoscolus chayamansa* Mc Vaugh

(chaya), estudios realizados por García-Rodríguez et al. han corroborado la existencia de estos componentes fitoquímicos.¹¹ El análisis del extracto etéreo reveló la presencia de ácidos grasos, mientras que el extracto etanólico mostró la presencia de triterpenos y/o esteroides, fenoles y/o taninos, flavonoides y aminoácidos. Por otro lado, en el extracto acuoso se encontraron flavonoides y saponinas.

Por su lado, Emelike y Unegbu.¹², el extracto acuoso de las hojas de "*Cnidoscolus aconitifolius*" (té de chaya) mostró una mayor proporción de glucósidos cianogénicos, además de fenoles, taninos, saponinas y azúcares reductores. Por otro lado, investigaciones realizadas por Manzanilla et al.¹³, indicaron que los extractos de acetona contenían compuestos fenólicos como flavonoides, fenoles, cumarina y taninos. Varios estudios han señalado la relación entre la estructura y la actividad de los flavonoides para inhibir la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), como mencionan Chavés y Oriz.⁶¹, el análisis del extracto etanólico de las hojas y los pelos urticantes (tricomos) de "*Cnidoscolus urens*" (L.) Arthur, que fueron previamente liofilizados, reveló la presencia de diversos metabolitos secundarios. Se observó la existencia de glucósidos cardiotónicos y cianogénicos en los pelos urticantes, mientras que en las hojas se encontró una mayor concentración de triterpenos y esteroides.

Los tricomas presentes en toda la planta de la especie *Cnidoscolus* son estructuras especializadas que albergan células metabólicas, capaces de sintetizar una amplia variedad de metabolitos secundarios. Estas células secretoras desempeñan funciones vitales en la comunicación química, defensa contra depredadores y adaptación a diferentes condiciones ambientales, las cuales pueden variar según la ubicación geográfica, las condiciones fisiológicas y la edad de la planta.²⁹ Es importante destacar que, a partir de nuestras observaciones y la intensidad de las reacciones cualitativas observadas, es posible que la presencia de los metabolitos secundarios identificados tenga una relevancia cuantitativa significativa. Por lo tanto, se considera necesario llevar a cabo su cuantificación en estudios futuros.

Se llevó a cabo la inducción experimental de hipertensión en ratas mediante la administración oral en ayunas de L-NAME, N ω -nitro-L-arginina metil éster, que actúa como agente inductor. Este compuesto inhibe la síntesis de óxido nítrico, lo que altera la capacidad renal para excretar sodio y aumenta la resistencia renovascular. Este modelo se caracteriza por la "disfunción endotelial, vasoconstricción y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así

como por la disminución en la tasa de filtración glomerular, características que se asemejan a la hipertensión primaria o esencial en los humanos. Se sugiere que, a nivel renal, el L-NAME suprime la influencia natriurética del óxido nítrico, lo que contribuye a la retención de sodio y al aumento de la presión arterial. Además, se observa una reducción en la tasa de filtración glomerular y un aumento en la actividad de la renina plasmática.⁶²

El método utilizado implica el uso de L-NAME como agente inductor. Este compuesto tiene la capacidad de inhibir la síntesis de óxido nítrico, lo que resulta en una alteración en la capacidad renal para excretar sodio y un aumento en la resistencia renovascular. La administración de L-NAME a una dosis de 40 mg/kg el tercer día (D3) del experimento condujo a un aumento notable en la presión arterial. Estas cifras elevadas indican una hipertensión de grado tres. Este fenómeno puede explicarse por el mecanismo de acción del L-NAME, que afecta la síntesis de óxido nítrico y contribuye a la retención de sodio, así como al aumento en la resistencia en los vasos sanguíneos renales.¹⁷ En el estudio llevado a cabo en la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga se investigó el efecto antihipertensivo de las hojas y tallos de la planta *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr., conocida como "huanarpo hembra".

Se llevó a cabo la medición de la presión arterial basal de las ratas en el día cero (D0) utilizando el tensiómetro no invasivo marca PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001. Se encontraron valores de $134,5 \pm 142,75$ mmHg en la presión arterial sistólica (PAS), indicando que las ratas estaban normotensas en este aspecto. Asimismo, se registraron valores de $95,5 \pm 99$ mmHg en la presión arterial diastólica (PAD), confirmando que las ratas estaban normotensas en cuanto a la diastólica. Respecto a la presión arterial media (PAM), se obtuvieron valores de $114,25 \pm 122,2$ mmHg. Posteriormente, se procedió a administrar L-NAME durante diez días consecutivos, desde el día uno (D1) hasta el día diez (D10). Después de un período de 24 horas desde la administración inicial, se realizaron mediciones de la presión arterial utilizando el tensiómetro marca PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001, con el fin de observar los niveles de presión arterial en el día uno (D1) tras la intervención. Se observaron distintos grupos, incluyendo el grupo de control, los "grupos de referencia y las diferentes dosis (50, 100 y 200 mg/kg) del extracto atomizado de las hojas y tallos de "*Cnidoscolus diacanthus*" (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra", durante el periodo de tratamiento de diez días.

En la Figura 6, se observa la variación de la presión arterial media en función del tiempo, en donde losartán disminuyó significativamente la presión arterial media (PAM) en 115 mmHg (D7) seguido de la dosis del captopril (PAM) en 116.75 mmHg (D3) los demás tratamientos de 50 mg/kg hojas disminuyó (PAM) en 151,5 mmHg (D4), mientras 100 mg/kg hojas empezó reducir 124,75 mmHg (D4) y 200 mg/kg de hojas (PAM) 124 mmHg (D7), de 50 mg/kg tallos disminuyó (PAM) de 134,75 mmHg (D3), mientras 100 mg/kg tallos empezó reducir 129,25 mmHg (D4) y 200 mg/kg de tallos (PAM) 135,5 mmHg (D7). La presión arterial media es una presión que permanece constante en el tiempo, produce los mismos fenómenos o produce los mismos efectos que la presión real y la presión variable. Nunca es un valor "promedio". Por definición, la media es diferente de la media. Este valor siempre está más cerca de la presión arterial diastólica. Otra definición es un valor de presión arterial constante que, dada la misma resistencia periférica, produce el mismo caudal (gasto cardíaco por minuto), lo que resulta en una presión arterial variable (sistólica y diastólica).⁶⁴ Manzanilla *et al.*¹³, las ratas Wistar hipertensas presentaron una media de PAS/PAD de 126,8/103,3 mmHg. Alawode *et al.*¹⁴, en el estudio sobre el efecto del extracto etanólico de hoja de *Cnidioscolus aconitifolius* en las funciones cardiorrenales de ratas hipertensas y normotensas, se registraron los siguientes valores de presión arterial sistólica: En ratas normotensas: Grupo control negativo (solo alimento y agua): $89 \pm 4,38$ mmHg. Con dieta normal y 200 mg de extracto etanólico de hojas $82.3 \pm 2,56$ mmHg. Con dieta normal y 800 mg de extracto etanólico de hojas: $89.5 \pm 3,28$ mmHg.

En la figura 7, se aprecia un rápido incremento en la presión arterial sistólica (PAS) en el día tres (D3) debido al tratamiento con L-NAME, que pasa de 139,5 mmHg en el día cero a 165,5 mmHg en todos los tratamientos con los extractos en general. El losartán muestra una rápida reducción de la PAS en el día cuatro (D4) alcanzando los 125,25 mmHg, mientras que el captopril tiene una reducción leve en el día siete (D7) llegando a 138 mmHg. En los tratamientos de 50 y 100 mg/kg de hojas, la PAS comienza a reducirse a partir del día cuatro (D4) con valores de 173,5 mmHg y 135,5 mmHg respectivamente, mientras que el tratamiento de 200 mg/kg de hojas muestra una reducción a partir del día siete (D7) con una PAS de 140,75 mmHg. En cuanto al tratamiento de 50 mg/kg de tallos, se observa una reducción en el día tres (D3) con una PAS de 150,5 mmHg, y el tratamiento de 100 mg/kg de tallos muestra una reducción a partir del día cuatro (D4) con una PAS de 138,5 mmHg. Finalmente, el tratamiento de 200 mg/kg de tallos presenta una reducción a

partir del día siete (D7) con una PAS de 149,25 mmHg. Estos resultados son consistentes con el estudio realizado por García-Rodríguez *et al.*¹¹, donde el extracto crudo y hervido de *Cnidoscolus chayamansa* Mc Vaugh (chaya) administrado en ratas machos por vía oral durante 14 días, mostró una presión arterial media (PAM) de $128,8 \pm 1,94$ en el grupo de control, $126,8 \pm 2,08$ en el grupo con chaya hervida y $126,2 \pm 1,37$ en el grupo con chaya cruda, Manzanilla *et al.*¹³, los extractos acuosos, etanólicos y acetónicos de *Cnidoscolus aconitifolius* (Mill) IM Johnst mostraron una disminución significativa de la presión arterial sistólica (PAS) en general. La mayor reducción de la PAS se observó con el extracto acuoso, que pasó de $129,7 \pm 17,7$ mmHg a $98,3 \pm 16,4$ mmHg, mostrando una diferencia estadísticamente significativa con el captopril ($p < 0,05$). Por otro lado, el extracto de acetato de etilo fue el único que no redujo la PAS a los 30 minutos. En contraste, el extracto de hexano disminuyó la PAS de $138,7 \pm 13,4$ mmHg a $121,1 \pm 23,2$ mmHg, y el dietiléter de chaya continuó disminuyendo la PAS de $137,7 \pm 16,7$ mmHg a $93,2 \pm 92,4$ mmHg durante todo el experimento. Este comportamiento es relevante ya que algunos medicamentos para la hipertensión pueden perder su efectividad después de 30 minutos. Alawode *et al.*¹⁴, se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto del extracto etanólico de hojas de *Cnidoscolus aconitifolius* en las funciones cardiorrenales de ratas Wistar macho normotensas e hipertensas. En ratas normotensas, la presión arterial sistólica fue de $117 \pm 3,0$ mmHg en el grupo de control (solo alimento y agua), $112 \pm 2,59$ mmHg con una dieta normal junto con 200 mg de extracto etanólico de hojas, y $109 \pm 2,29$ mmHg con una dieta normal con 800 mg del mismo extracto. Por otro lado, en ratas hipertensas, la presión arterial sistólica fue de $156 \pm 1,25$ mmHg en el grupo de control (dieta alta en sal y solo agua), $135 \pm 2,92$ mmHg con una dieta alta en sal junto con 200 mg de extracto etanólico de hojas y $128 \pm 2,16$ mmHg con una dieta alta en sal con 800 mg del extracto etanólico de hojas.

En la Figura 8, se observa la variación de la presión arterial diastólica a lo largo del tiempo, donde al inicio del estudio, las ratas presentaban valores de presión arterial diastólica dentro del rango considerado normal para la especie. Las diferencias y similitudes entre los valores obtenidos y los reportados por otros investigadores pueden deberse a una variedad de factores, como la susceptibilidad específica de la especie, el método de exposición, la dieta y las condiciones ambientales. Se observa que el losartán redujo significativamente la presión arterial diastólica en el día tres, con un valor de 113,5 mmHg (D3) y el captopril también mostró una ligera

disminución en el día tres. Respecto a los demás tratamientos, se observó que el extracto de hojas a 50 mg/kg redujo la PAD a partir del día siete, alcanzando 100,25 mmHg (D7), mientras que la dosis de 100 mg/kg de hojas empezó a reducirse en el día siete con 112,75 mmHg (D7), y la dosis de 200 mg/kg de hojas mostró una disminución significativa en el día tres con una PAD de 102,25 mmHg (D3). Por otro lado, el extracto de tallos a 50 mg/kg redujo la PAD desde el día tres, alcanzando 127,25 mmHg (D3), mientras que la dosis de 100 mg/kg de tallos comenzó a reducirse en el día cuatro con 125 mmHg (D4), y la dosis de 200 mg/kg de tallos mostró una PAD de 129,25 mmHg (D3). Se destaca que, a pesar de la persistencia del inductor de hipertensión en el organismo, la dosis de 200 mg/kg de hojas mostró ser la más efectiva en la reducción de la PAD. Estos resultados fueron comparados con el estudio realizado por Manzanilla *et al.*¹³, mediante el uso de extractos acuosos, etanólicos y acetónicos de *Cnidioscolus aconitifolius* (Mill) IM Johnst, se observó que la mayor disminución de la presión arterial diastólica (PAD) ocurrió con el extracto acuoso, reduciendo los valores de $108,3 \pm 16,2$ mmHg a $74,0 \pm 11,1$ mmHg, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al Captopril ($p < 0,05$). Por otro lado, el hexano redujo la PAD de $114,1 \pm 10,3$ mmHg a $92,4 \pm 20,7$ mmHg, mientras que el dietiléter de chaya continuó disminuyendo la PAD de $112,4 \pm 13,4$ mmHg a $93,2 \pm 9,2$ mmHg a lo largo de todo el experimento. Es importante destacar que el extracto acuoso de chaya mostró un efecto hipotensor al reducir la PAD después de 2 horas de su administración. Alawode *et al.*¹⁴, se llevó a cabo un estudio sobre el efecto del extracto etanólico de hoja de *Cnidioscolus aconitifolius* en las funciones cardiorrenales de ratas Wistar macho hipertensas y normotensas. En ratas normotensas, la presión arterial diastólica fue de 75.5 ± 4.35 mmHg en el grupo de control negativo (solo alimento y agua), 68 ± 3.24 mmHg con una dieta normal complementada con 200 mg de extracto etanólico de hojas de *C. aconitifolius*, y 80 ± 3.56 mmHg con una dieta normal complementada con 800 mg de extracto etanólico de hojas de *C. aconitifolius*. En ratas hipertensas, la presión arterial diastólica fue de 147 ± 2.36 mmHg en el grupo de control positivo (dieta alta en sal y solo agua), 89.8 ± 2.17 mmHg con una dieta alta en sal complementada con 200 mg de extracto etanólico de hojas de *C. aconitifolius*, y 108 ± 1.03 mmHg con una dieta alta en sal complementada con 800 mg de extracto etanólico de hojas de *C. aconitifolius*.

En el estudio experimental, se investigó el potencial antihipertensivo de los extractos atomizados de hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.)

J.F.Macbr. en un modelo de hipertensión arterial inducido por L-NAME en ratas. Se observó que la administración diaria y oral de L-NAME (40 mg/kg), el agente inductor, provocó un rápido y continuo aumento de la presión arterial, como se muestra en las Figuras 6, 7 y 8. Esto se reflejó en el área bajo la curva (ABC) de la presión arterial media (PAM) al final del experimento, que alcanzó un valor de $ABC_{PAM}=664,63$ mmHg.t. Además, se registraron incrementos significativos en las áreas bajo la curva de la presión arterial sistólica (PAS) ($ABC_{PAS}=727,13$ mmHg.t) y la presión arterial diastólica (PAD) ($ABC_{PAD}=635$ mmHg.t), como se muestra en las Figuras 10 y 11, respectivamente. Estos hallazgos están en línea con los mecanismos de acción conocidos del agente inductor. La administración subcrónica de L-NAME en roedores inhibe la enzima óxido nítrico sintasa endotelial, lo que resulta en un aumento de la presión arterial, lo que lo convierte en un modelo útil para estudiar la hipertensión arterial.⁶⁵

Nuestros hallazgos destacan que los extractos atomizados de hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr. mostraron una notable actividad al reducir de manera significativa los niveles de PAM, PAS y PAD. Los análisis post hoc utilizando la prueba de comparaciones múltiples HSD de Tukey revelaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) en comparación con el grupo control (tratado solo con L-NAME) y similitudes ($p>0,05$) con el grupo normotenso.

El extracto atomizado de hojas exhibió una respuesta ligeramente dependiente de la dosis, con una tendencia a la disminución de la PA a medida que se aumentaban las dosis. Los valores del área bajo la curva (ABC) reflejaron esta variación a lo largo del tiempo. Por ejemplo, con dosis de 50 mg/kg, se registró un ABC_{PAM} de 506,50 mmHg.t, mientras que con dosis de 200 mg/kg, se observó un ABC_{PAM} de 506,50 mmHg.t. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas significativas ($p>0,05$) entre los niveles de PA al comparar las dosis experimentales. El extracto atomizado de tallos mostró una respuesta farmacológica también dependiente de la dosis, aunque similar entre las diferentes dosis y al grupo normotenso. Los valores del ABC de la PA variaron, pero no hubo diferencias estadísticas significativas entre las dosis experimentales. La dosis de 200 mg/kg mostró el mayor efecto antihipertensivo y estuvo más cerca de los valores normales de PA.

Como se ha podido notar, la respuesta antihipertensiva frente a la PAS y PAD, tanto del extracto atomizado de hojas como de tallos, a la dosis de 100 mg/kg, llama

particularmente la atención y es que a esta dosis los niveles de PA fueron menores que el grupo normotenso, en tanto que a 200 mg/kg tienden a elevarse. Esta diferencia, aunque no significativa ($p>0,05$), podría deberse a que, a partir de dosis superiores a 200 mg/kg comenzarían a saturarse los sitios de acción (receptores específicos) de los fitoconstituyentes e inhibirse sus mecanismos de acción gradualmente, como explicó Mathey *et al.*⁶⁶

Estudios previos del género *Cnidoscolus* han asociado sus efectos farmacológicos a los terpenoides, alcaloides, cumarinas, flavonoides y otros compuestos fenólicos presentes.⁶⁷ En relación con nuestros hallazgos, Manzanilla *et al.*¹³, quienes evaluaron el efecto hipotensor de las hojas de *Cnidoscolus aconitifolius* (Mill) en ratas obesas, reportaron que la mayor disminución de la PAS se observó con el extracto acuoso (15,3 %) y etanólico (15,3 %) administrados a dosis de 5mg/kg vía intraperitoneal, y no hubo diferencia estadística significativa comparado con captopril ($p>0,05$). En este caso, los autores atribuyeron a los compuestos fenólicos y terpenos como posibles implicados en el efecto hipotensor. En otro estudio, Alawode *et al.*¹⁴, lograron reducir significativamente la PAS y PAD a dosis de 200 mg/kg de extracto etanólico de hojas de *Cnidoscolus aconitifolius* en ratas alimentadas con una dieta alta en sodio (8 %) durante cuatro semanas, contribuyendo de manera importante a mejorar la PAM. Por su parte, Emelike y Unegbu, reportaron el efecto hipotensor de las hojas de *C. aconitifolius*, que redujo la PAS de 128,8 a 126,2 mmHg, lo que representó una reducción del 2,01 %, pero sin disminución de la PAD, en ratas con hipertensión leve.¹²

Diversos mecanismos oxidativos están involucrados en la disfunción endotelial y la hipertensión arterial, en este sentido, los compuestos fenólicos, principalmente los flavonoides, podrían mejorar la función del endotelio vascular al promover la biodisponibilidad del óxido nítrico, vasodilatación y la preservación de la homeostasis vascular, como aseveró Harahap *et al.*⁶⁸ De hecho, todas las especies del género *Cnidoscolus* comparten compuestos bioactivos como polifenoles (ácido clorogénico), ácidos fenólicos (ácido protocatéquico), flavonoides (quercetina, kaempferol, mentoflavona, astragalina, naringenina, rutina, catequina y dihidromiricetina), cumarinas, polímeros fenólicos (taninos y lignina), además de saponinas y glucósidos cianogénicos (linamarina).²⁹

Los flavonoides también modulan los factores vasoactivos implicados en la regulación de la PA, como la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y la

endotelina-1. Además, presentan efectos antiinflamatorios, atenuando la hipertensión mediada por la inflamación,⁶⁸ reduciendo el estrés oxidativo de las células endoteliales o modulando la actividad de los canales iónicos vasculares.⁶⁹ La fracción de acetato de etilo de *C. aconitifolius* que mostró un alto contenido de ácido cumárico, amentoflavona, hesperidina, ácido protocatéquico, kaempferol, dihidromiricetina, quercetina y rutina, logró inhibir, entre otras enzimas, a la enzima convertidora de angiotensina-I y estimuló la actividad de Na⁺/K⁺-ATPasa *in vitro*.⁷⁰ En un estudio más reciente de acoplamiento *in sílico* se ha demostrado la relación estructural de los flavonoides quercetina, rutina y kaempferol con el sitio de acción de la ECA.¹³

Diversos derivados cumarínicos también han mostrado ser activos como antihipertensivos al modular las vías de señalización que afectan varios procesos celulares involucrados, donde sus usos terapéuticos están determinados por su patrón de sustitución estructural.^{71,72} Se ha postulado que las cumarinas naturales bloquean la entrada de calcio y abren los canales de potasio implicados en las enfermedades cardiovasculares, disminuyendo así la sobrecarga de Ca⁺² citoplasmático, manteniendo el equilibrio del calcio intracelular y extracelular y la estabilidad mitocondrial, lo que finalmente produce efectos antihipertensivos, antiarrítmicos, inotrópicos negativos y otros efectos biológicos.⁷³

Las saponinas también han mostrado ser activas frente a la hipertensión arterial.⁷⁴ Un estudio reportó la reducción de la PAM cinco días después del tratamiento en 36 ± 3 y 51 ± 4 mmHg, a las dosis de 27 mg/kg y 108 mg/kg, respectivamente, en ratas espontáneamente hipertensas, efecto antihipertensivo que, según los investigadores, fue el resultado del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona circulante y tisular.⁷⁵ Así mismo, los terpenos podrían actuar como coadyuvantes en el tratamiento de las enfermedades cardiometabólicas.⁷⁶ Por ejemplo, se ha demostrado que el borneol, un terpeno natural, proporcionó un efecto antihipertensivo y antioxidante significativo en ratas hipertensas inducidas por L-NAME.⁷⁷

Evidentemente, el efecto antihipertensivo observado se debió, y con mucha probabilidad, a la acción sinérgica de los metabolitos secundarios presentes en los extractos atomizados para los que se han propuesto diversos mecanismos de acción; de ahí los altos porcentajes de eficacia antihipertensiva respecto a la PAS

(Figura 4). Los extractos atomizados de hojas a dosis de 100 y 200 mg/kg mostraron una eficacia antihipertensiva del 99,5 y 99,44 % al mantener la PAS en los niveles normales, lo mismo que losartán, que también mostró una eficacia del 97,8 % ($ABC_{PAS}=515,25 \text{ mmHg.t}$). En tanto que el extracto atomizado de los tallos a la dosis de 100 mg/kg mostró la mejor eficacia, alcanzando un 90,04 %, seguido de la dosis de 50 mg/kg, con 83,85 %, siendo, en todos los casos, superiores al captopril, cuya eficacia fue de 80,62 %.

Respecto a la eficacia del losartán, se ha evidenciado que la interrupción del sistema renina angiotensina II a nivel de los receptores AT-1 mediante el uso de este fármaco es una forma eficaz de suprimir la hipertensión inducida por la administración crónica de L-NAME, donde el tratamiento simultáneo con losartán inhibió casi por completo cualquier aumento de la presión arterial en ratas.⁷⁸

Finalmente, a la luz de nuestros hallazgos, podríamos afirmar que, efectivamente, *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr tiene efecto antihipertensivo y se muestra como un recurso natural prometedor en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, por lo que se debería investigar más a fondo los mecanismos de acción específicos para cada uno de sus metabolitos secundarios aislados, principalmente de los terpenos que, como se ha dicho, podrían ser únicos de esta especie, así como establecer la seguridad y determinar la dosis terapéutica efectiva de los extractos.

Un estudio realizado en la UNSCH-Ayacucho investigó el efecto antihipertensivo del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* M. Arg, "huanarpo macho", en ratones con hipertensión inducida por L-NAME. Se administraron diferentes dosis junto con enalapril, y se registró la presión arterial basal. Después de la inducción de hipertensión, se evaluó la presión arterial durante 30 días. Los resultados mostraron una reducción significativa en la presión arterial con el extracto a 300 mg/kg y enalapril en comparación con el grupo control. Específicamente, se observó una reducción del 23,66 % y 18,18 % en la presión sistólica, del 31,20 % y 26,52 % en la presión diastólica, del 19,66 % y 25,37 % en la presión media, respectivamente.¹⁵ Así también en otras investigaciones, Martínez.¹⁷ Se observa que el extracto etanólico de *Physalis peruviana* "aguaymanto" demostró una significativa reducción de la hipertensión arterial a una dosis de 400 mg/kg, con una disminución del 48,5 %, en comparación con los estándares de captopril y losartán, que mostraron reducciones del 98,2 % y 99,7 % respectivamente. El estudio de Riveros y Carhuapoma¹⁸, demostró que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium*

catharticum HBK, llamado "amor seco", tuvo una eficacia antihipertensiva del 40,58 % a 400 mg/kg, en comparación con el captopril estándar, que alcanzó el 99,40 %.

Además, el análisis fitoquímico del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr., conocido como "huanarpo hembra", mostró la presencia de varios compuestos como flavonoides, taninos, fenoles, alcaloides, saponinas, lactonas, cumarinas, cardenólidos y azúcares reductores, como se detalla en la Tabla 1. Estos resultados coinciden con los hallazgos reportados por García - Rodríguez *et al.*⁹, en un estudio, donde se obtuvieron cumarinas: escopoletina y flavonoides: quercetina, kaempferol se han informado para *Cnidoscolus spp* presencia de saponinas esteroides. Emelike y Unegbu¹⁰, identificaron los siguientes metabolitos secundarios: glucósidos cianhídricos de la especie *Cnidoscolus aconitifolius* (té de Chaya). Manzanilla *et al.*³⁰ Se identificaron flavonoides, fenoles, cumarina y taninos en el *Cnidoscolus aconitifolius*. Estudios previos han destacado la capacidad de los flavonoides para inhibir la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Compuestos como quercetina, rutina y kaempferol se han encontrado en esta especie. La estructura química de los flavonoides, incluyendo características como el doble enlace entre los carbonos 2 y 3 en el anillo C, así como la presencia de un grupo cetona en el carbono 4 del mismo anillo, son cruciales para su capacidad inhibitoria sobre la ECA. Estos compuestos también se han detectado en el extracto acetónico de *C. aconitifolius*, según reportes de otros investigadores. Además, estudios sugieren que los flavonoides poseen propiedades antioxidantes que antagonizan el sistema de vasoconstricción inducido por Ang-II, estimulando la producción de óxido nítrico, un vasodilatador potente. Componentes como ácido cumárico, amentoflavona, dihidromiricetina, ácido protocatequico, kaempferol, hesperidina, quercetina y rutina, presentes en el extracto de acetato de etilo de *Cnidoscolus aconitifolius*, han mostrado actividad hipotensora. Se ha atribuido el efecto vasoprotector de los flavonoides, en particular, al pigmento antocianina, que actúa como un antioxidante potente y capturador eficaz de radicales libres de oxígeno, que desempeñan un papel crucial en la enfermedad cardiovascular.

Además, se ha señalado en algunos informes que los flavonoides como 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, tienen la capacidad de inhibir la enzima

convertidora de angiotensina tienen la capacidad de inhibir la enzima convertidora de angiotensina (ECA).³⁰

El efecto antihipertensivo de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K. Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra" demostrado en el estudio experimental, es posible que se deba a los compuestos químicos que presenta como son flavonoides, taninos, glicósidos cardenólidos, alcaloides, esto se podría explicar que la especie activa las respuestas fisiológicas compensatorias como el sistema renina angiotensina – aldosterona, aumento de las concentraciones de adrenalina y vasopresina, lo cual compensaría una disminución farmacológica de la presión arterial.⁸

Por otro lado se demostraría el efecto antihipertensivo al aumentar la excreción de sodio, reducir el volumen de plasma, el volumen extracelular y el gasto cardíaco, disminuiría la presión arterial, también la disminución de la resistencia periférica lo cual mejorarían los efectos hemodinámicos de la hipertensión.¹⁵, este mecanismo se demostró en estudio realizado a la especie donde por la presencia de flavonoides el cual también demostraría el efecto antihipertensivo de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr "huanarpo hembra".

Antes de avanzar hacia estudios clínicos en humanos, es esencial establecer las características toxicológicas de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr "huanarpo hembra". Esto permitirá verificar su eficacia antihipertensiva, definir parámetros de uso, dosificación, limitaciones y efectos secundarios. El estudio actual demostró su actividad antihipertensiva en condiciones experimentales, sugiriendo su potencial como complemento en el tratamiento de la hipertensión arterial.

VI. CONCLUSIONES

1. Los extractos atomizados de las hojas y tallos de "*Cnidoscolus diacanthus*" (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr "huanarpo hembra", presenta propiedades antihipertensivas en ratas con hipertensión inducida por L-NAME.
2. Los metabolitos secundarios hallados en los extractos atomizados de las hojas y tallos fueron: flavonoides, taninos, compuestos fenólicos, catequinas, alcaloides, saponinas, lactonas, cumarinas, cardenólidos y azúcares reductores.
3. El extracto atomizado de las hojas y tallos a la dosis 100 mg/kg y 200 mg/kg de hojas presentan efecto antihipertensivo estadísticamente similar al losartán y captopril.
4. El porcentaje del efecto antihipertensivo en la dosis de 100 mg/kg de hojas, con un 99,5 %, seguido por la concentración de 200 mg/kg de hojas, con un 99,44 %. La dosis de 100 mg/kg de tallos, con un 90,04 %.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar investigando sobre la actividad antihipertensiva del extracto atomizado de las hojas y tallos de "*Cnidoscolus diacanthus*" (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr., a diferentes concentraciones, utilizando otros diseños metodológicos y aislando los metabolitos secundarios responsables del efecto estudiado.
2. Realizar estudios comparativos del extracto atomizado de las hojas y tallos de "*Cnidoscolus diacanthus*" (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr con diferentes estándares de la clasificación de fármacos antihipertensivos como la espironolactona, atenolol, amlodipino, losartán y enalapril.
3. Realizar estudios pre – clínicos de la actividad antihipertensiva del extracto atomizado de las hojas y tallos de "*Cnidoscolus diacanthus*" (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr para poder obtener formas farmacéuticas que puedan comercializarse.
4. Aumentar la dosis del extracto atomizado de las hojas y tallos de "*Cnidoscolus diacanthus*" (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr, para poder obtener mejores resultados.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P. Global burden of hypertension: analysis of data from around the world. Lancet - Medline [internet]. 2005 January 15 to 21. [accessed March 3, 2023]; 365(9455): 217-23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15652604/>
2. Cairo G, Batista N, Pérez L, Muñiz II, Pino M. Mortality due to arterial hypertension in the health area of «Marta Abreu» University Polyclinic. Electronic Medicenter [Internet]. 2017.
3. Rojas 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: Instituto de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile; 2008. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2008/fvr741e/doc/fvr741e.pdf>.
4. Castells E, Boscá A, García C, Sánchez M. Hypertensive Crisis: Clinical guide to Hypertensive Crisis. Spain. Virgen de la Victoria University of Malaga. 2002. Available from: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/htaurg.pdf>.
5. Rojas J. 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. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/15652604?report=abstract>.
6. Cabieses F. Apuntes de Medicina Tradicional. Segunda Edición. I,II. Ed. Edilselpesa. Lima.1993.
7. Alvarez-Arias P, Huanca-Yufra F, Caira Brenda, Zafra-Tanaka J, Moreno-Loaiza O. Prevalencia de hipertensión arterial en Perú según las nuevas recomendaciones de la guía AHA 2017: Análisis secundario de Endes 2016. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2019.
8. López S. Hipertensión arterial en personas con obesidad y su impacto económico en el Perú en el año 2017. Tesis para optar el Título de Médico Cirujano presentado por la bachiller Mg,md lima, Perú .2019.
9. Romero C, Zavaleta C, Cabrera L, Gilman R, Miranda J. Jaime. Hipertensión arterial y obesidad en indígenas asháninkas de la región Junín, Perú. Rev. Perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2014
10. Brum R., Honda N., Hess S., Cavalheiro A., Delle Monachef F. 1998. Phytochemistry. 49: 1127 - 1128.
11. García-Rodríguez RV, Gutiérrez-Rebolledo GA, Méndez-Bolaina E, Sánchez-Medina A, Maldonado-Saavedra O, Domínguez-Ortiz MÁ, et al. *Cnidioscolus chayamansa* Mc Vaugh, an important antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective plant used in Mexico. J Ethnopharmacol. 2014 Feb 3;151(2):937–43.

- 12.** Emelike CU, Unegbu GO. Effects of Oral Administration of *Cnidoscopus aconitifolius* Leaf Extract (Chaya Tea) on Biomarkers of Cardiovascular System of Wistar Albino Rats. *Adv Biol Res (Rennes)*. 2015 Dec;9(3):182–8.
- 13.** Manzanilla Valdez ML, Acevedo Fernández JJ, Segura Campos MR. Antidiabetic and hypotensive effect of *Cnidoscopus aconitifolius* (Mill) I.M Johnst leaves extracts. *J Food Meas Charact* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 4];15(6):5245–55. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11694-021-01093-4>.
- 14.** Alawode D, Asiwe J, Moke E, Okonofua D, Sanusi K, Adagbada E, et al. The Effect of Ethanol Leaf Extract of *Cnidoscopus Aconitifolius* on Cardiorenal Functions in Hypertensive and Normotensive Male Wistar Rats. 2021.
- 15.** Tinco, A. Efecto antihipertensivo del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. huanarpo macho sobre la hipertensión inducida por L-NAME en ratones. [Para optar el Grado Académico de Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental]. [Lima - Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012.
- 16.** Apaico, E. Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. lengua de perro [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2013.
- 17.** Martínez, E. Efecto antihipertensivo del extracto etanólico de los frutos de *Physalis peruviana* L. aguaymanto. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2014.
- 18.** Riveros Z, Carhuapoma M, Tinco A, López, S. Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Xanthium catharticum* HBK amor seco [Lima - Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; [revista en la Internet] 2015.
- 19.** Tinco A, Pérez E, Palomino K, García N. Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* l'hér. ex ait. yawar soqo. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; [revista en la Internet] 2015.
- 20.** Zuñiga K, Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. chilca. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2018.
- 21.** Portilla, A. Amenazas a la Diversidad Biológica. en: el Medio Ambiente en el Perú. Año 2001. Editorial e Imprenta DESA S.A. Lima - Perú.2002.
- 22.** Estrella, E. Plantas Medicinales Amazónicas: Realidad y Perspectivas. Tratado de Cooperación Amazónicas.1995.
- 23.** Angulo, H.P. La Medicina Tradicional en el desarrollo de fitomedicamentos. Ed. 1ª Edit. De Mar EIRL-Lima Perú p.14-53.1997.

24. Brack, A. Biodiversidad y Biocomercio: Situación Actual y Potencial. Edit. CONAM - UNCTAD.2002.
25. Aldave A, Mostacero J. Botánica Farmacéutica. Edit. Libertad E.I.R.L. Trujillo – Perú.1988.
26. Valdizan M, Maldonado.A. La Medicina Popular Peruana Edit. Imprenta Torres Aguirre. Lima – Perú.1945.
27. Palacios, C. Características Edafo-Climáticas y Fitogeográficas de las plantas medicinales de la región Piura – Perú. Tesis para optar el grado de Master en Ciencias. Mención en Gestión Ambiental. Universidad Nacional de Trujillo. Escuela de Postgrado. Trujillo – Perú.2009.
28. Bautista W. Determinación de los metabolitos secundarios de *Cnidoscolus basiacanthus* y *Jatropha macrantha* para su validación y uso en el Perú. [Tesis para optar el Grado de Doctor en Ciencias Ambientales]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de Trujillo; 2009.
29. Pérez-González MZ, Gutiérrez-Rebolledo GA, Jiménez-Arellanes MA, Cruz-Sosa F. The chemical constituents and biological activities of *Cnidoscolus chayamansa* McVaugh, a Mexican medicinal species, and plant cell cultures for the production of bioactive secondary metabolites. Stud Nat Prod Chem. 2021 Jan 1;68:317–46.
30. Taboada D. Efecto antioxidante y sobre la fertilidad del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. “huanarpo hembra”. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2022.
31. Saccsara F. Efecto hipoglicemiante del extracto atomizado de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K. Hoffm.) J. F. Macbr. “huanarpo hembra” en ratas con diabetes mellitus experimental. Ayacucho 2022. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2022.
32. Janampa F. Actividad diurética del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. “huanarpo hembra” en ratas Holtzman. Ayacucho 2022. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2023.
33. Escobar K. Anatomía foliar y del pecíolo de especies del género *Cnidoscolus* Pohl. (Euphorbiaceae) en el estado de Puebla [Tesis]. [Puebla-Mexico]: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2021.
34. Brush C. Estudio del procesamiento tecnológico para la elaboración de un té a partir de la *Cnidoscolus aconitifolius* (chaya). [Tesis]. [Guayaquil-Ecuador]: Universidad de Guayaquil; 2006.

- 35.** Jiménez M, García I, Rojas S. Potencial biológico de especies medicinales del género *Cnidoscolus* (Euphorbiaceae). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2014;45(4).
- 36.** Murillo J, Berry P, Arbeláez MV. Una especie nueva de *Crotón* (Euphorbiaceae) *Novon* 9:64-66.
- 37.** Hernández S., Marino L., Isern D., Coria I., Irurzun I. Flavonoides: aplicaciones medicinales e industriales. *Invenio*. 2019. [Acceso el 17 abril del 2022]. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/113738/Documento_complet_o.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 38.** Martínez S., Gonzáles J., Culebras J.; Tuñón M. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr. Hosp.* 17(6). 2002. [Acceso el 17 de abril del 2022]. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3338.pdf>
- 39.** Aguilar R. Efecto Broncodilatador del extracto metanólico de hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Mull. Arg. “huanarpo macho” en cobayos. [Tesis para obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Ayacucho: UNSCH; 2015.
- 40.** Trejo RS. Efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. molle. [Tesis pregrado]. Ayacucho: UNSCH; 2015. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/4248>
- 41.** Organización Mundial de la Salud: Hipertensión Arterial.
- 42.** Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Hipertensión Arterial. Manual de Formación. Washington: OPS; 2002.
- 43.** Antonio B, Carlota G, Miguel S. Universidad de Málaga. Hipertensión arterial. 2017. Pág. 6.
- 44.** Black H, Elliott W. Hypertension. [CD-ROM]. 2 ed. Filadelfia: Elsevier; 2013.
- 45.** 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; 289: 2560-72 Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>.
- 46.** Wasserman D. Hipertensión Arterial, Epidemiología fisiopatología y clínica 2013.
- 47.** Mancia G, Fagard R, Narkiewicz, K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, ESH/ESC Guidelines for the treatment of high blood pressure: the Working Group on the treatment of high blood pressure of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; 31: 1281-357 and *Eur Heart J* 2013; 34:2159-219.
- 48.** Escobar C, Barrios V. Combined therapy in the treatment of hypertension. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010; 24: 3-8.

49. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Department of Epidemiology, Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, 1430 Tulane Avenue SL18, New Orleans, LA 70112, USA 2005.
50. Goodman y Gilman. Las Bases farmacológicas de la Terapéutica". 10 ed. Buenos Aires: Medicina Panamericana; 2003.
51. Rodríguez-Carranza R. Captoprilo: Antihipertensivos. Vademécum Académico de Medicamentos. AccessMedicina. McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90368155>
52. Alvarado J. Apuntes de farmacología. Vol. 4. Lima: Ediciones Apuntes médicos del Perú; 2009.
53. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. N Engl J Med. 2008;358(26):2787-95.
54. Pereira C. 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: Instituto de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile; 2010.
55. Ganong W. Fisiología Médica. 20a ed. Ciudad de México: El manual moderno; 2006.
56. Pfeiffer S, Leopold E, Schmidt K, Brunner F, Mayer B. Inhibición de la síntesis de óxido nítrico por éster metílico de NG-nitro-L-arginina (L-NAME): requisito de bioactivación al ácido libre, NG-nitro-L-arginina. British Journal Of Pharmacology. [revista en internet]. 1996 julio. [acceso 25 de mayo del 2013]; 118(6). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1909689/>
57. Chiou D, Langrish TAG. Crystallization of Amorphous Components in Spray-Dried Powders. Drying Technology. 5 de septiembre de 2007;25(9):1427-35.
58. Poozesh S, Lu K, Marsac PJ. On the particle formation in spray drying process for bio-pharmaceutical applications: Interrogating a new model via computational fluid dynamics. International Journal of Heat and Mass Transfer. 1 de julio de 2018;122:863-76.
59. Cronquist A. An integrated system of classification of flowering plants. New York: Columbia University Press; 1981. 1262 p.
60. Miranda M, Cuéllar A. Manual de prácticas de laboratorio. Farmacognosia y productos naturales. 1. a ed. La Habana-Cuba: Empresa Editorial Poligráfica Félix Varela; 2014.
61. Cháves G, Ortiz L. Phytochemical study of *Cnidioscolus urens* (L.) Arthur from Cucutá's region (Colombia). Información Tecnológica. 2022; 33(6):21-30.

62. Adam A, Raij L. Nitric oxide, angiotensin II axis in renal and cardiovascular injury. *Nephrol [revista en internet]* 2000; 13:211-220. Available from: <http://www.karger.com/Article/Abstract/92984>.
63. Lock O. Investigación fitoquímica. 2a ed. Lima: Fondo Editorial PUCP; 1994. [Online].
64. Zheng L, Sun Z, Li J, Zhang R, Zhang X, Liu S, et al. Pulse Pressure and Mean Arterial Pressure in Relation to Ischemic Stroke Among Patients With Uncontrolled Hypertension in Rural Areas of China. *Stroke*. julio de 2008;39(7):1932-7.
65. Ntchapda F, Bonabe C, Atsamo AD, Kemeta Azambou DR, Bekono Fouda Y, Imar Djibrine S, et al. Effect of Aqueous Extract of *Adansonia digitata* Stem Bark on the Development of Hypertension in L-NAME-Induced Hypertensive Rat Model. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2020;2020.
66. Mathey LIP, Aguilar EJ, Lara SDL, Espinoza JL, Aguilera JR, Aguilar CEY. Actividad antiproliferativa y estrogénica de un extracto de *Ginkgo biloba* L. en ratas con hiperplasia prostática benigna. *Rev Cuba Plantas Med [Internet]*. 2017 Mar 4 [cited 2024 May 6];22(3). Available from: <https://revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/577/269>
67. Moura LFWG, da Silva Neto JX, Lopes TDP, Benjamin SR, Brito FCR, Magalhães FEA, et al. Ethnobotanic, phytochemical uses and ethnopharmacological profile of genus *Cnidocolus spp.* (Euphorbiaceae): A comprehensive overview. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jan 1;109:1670–9
68. Harahap U, Syahputra RA, Ahmed A, Nasution A, Wisely W, Sirait ML, et al. Current insights and future perspectives of flavonoids: A promising antihypertensive approach. *Phyther Res [Internet]*. 2024 [cited 2024 May 4]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ptr.8199>
69. Maaliki D, Shaito AA, Pintus G, El-Yazbi A, Eid AH. Flavonoids in hypertension: a brief review of the underlying mechanisms. *Curr Opin Pharmacol*. 2019 Apr 1;45:57–65.
70. Ajiboye BO, Ojo OA, Okesola MA, Oyinloye BE, Abidemi &, Kappo P, et al. Ethyl acetate leaf fraction of *Cnidocolus aconitifolius* (Mill.) I. M. Johnst: antioxidant potential, inhibitory activities of key enzymes on carbohydrate metabolism, cholinergic, monoaminergic, purinergic, and chemical fingerprinting. *Int J Food Prop [Internet]*. 2018 Jan 1 [cited 2024 May 6];21(1):1697–715. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10942912.2018.1504787>
71. Flores-Morales V, Villasana-Ruíz AP, Garza-Veloz I, González-Delgado S, Martínez-Fierro ML. Therapeutic Effects of Coumarins with Different Substitution Patterns. *Molecules [Internet]*. 2023 Mar 1 [cited 2024 May 6];28(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810005/>
72. Pharm IJ, Jebir RM, Mustafa YF. Natural Coumarin-Lead Compounds: A Review of Their Medicinal Potentials. *Iraqi J Pharm [Internet]*. 2022 Jan 10 [cited

2024 May 6];18(2):139–61. Available from: https://iphhr.mosuljournals.com/article_170404.html

- 73.** Zhu JJ, Jiang JG. Pharmacological and Nutritional Effects of Natural Coumarins and Their Structure–Activity Relationships. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 May 6];62(14):1701073. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.201701073>
- 74.** Heeke PR. Toxicants of Plant Origin: Glycosides: Volume II. *Toxicants Plant Orig Glycosides Vol II*. 2023 Jan 1;1–277.
- 75.** Ming Chen, Zijiang Long, Yajuan Wang, Jinlin Liu, Hai Pian, Liang Wang, *et al*. Experimental and Therapeutic Medicine. 2012 [cited 2024 May 10]. p. 429–32 Protective effects of saponin on a hypertension target organ in spontaneously hypertensive rats. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/etm/5/2/429>
- 76.** Oliveira JR, Ribeiro GHM, Rezende LF, Fraga-Silva RA. Plant Terpenes on Treating Cardiovascular and Metabolic Disease: A Review. *Protein Pept Lett* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2024 May 10];28(7):750–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511924/>
- 77.** Murugesan Saravana Kumar, Subramaniyan Kumar, Boobalan Raja. Antihypertensive and Antioxidant Potential of Borneol-A Natural Terpene in L-NAME – Induced Hypertensive Rats. *Int J Pharm Biol Arch* . 2010 Jul 7;1(3):271–9.
- 78.** Khattab M, Ahmad M, Al-Shabanah OA, Raza M. Effects of losartan on blood pressure, oxidative stress, and nitrate/nitrite levels in the nitric oxide deficient hypertensive rats. *Recept Channels* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 6];10(5–6):147–57. Available from: https://www.researchgate.net/publication/7755121_Effects_of_Losartan_on_Blood_Pressure_Oxidative_Stress_and_NitrateNitrite_Levels_in_the_Nitric_Oxide_Deficient_Hypertensive_Rats

ANEXOS

Anexo 1. Constancia de identificación de la especie *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "Huanarpo hembra".

CONSTANCIA

LA BIOLOGA LAURA AUCASIME MEDINA ESPECIALISTA EN TAXONOMIA Y SISTEMÁTICA DE PLANTAS DEJA CONSTANCIA:

Que el Bachiller en Farmacia y Bioquímica, Sr. Evar Teodoro, ESCALANTE YUPANQUI, 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. 1985, siendo su taxonomía la siguiente:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	EUPHORBIALES
FAMILIA	:	EUPHORBIACEAE
GÉNERO	:	Cnidoscolus
ESPECIE	:	<i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & K. Hoffm.) J. F. Macbr.
N. V.	:	"huanarpo hembra".

Se expide la presente constancia a solicitud del interesado para los fines que estime convenientes.

Ayacucho, 14 de Diciembre del 2022


LAURA AUCASIME MEDINA
BIOLOGA
Dg. 002. N° 98168-XIII



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

CONSTANCIA N°021-USM-MHN-2022

EL JEFE (e) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (ramas fincas) recibida del QF. Johnny Aldo TINCO JAYO. Docente principal de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga-Ayacucho; ha sido estudiada y clasificada como: *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr., y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de APG IV (2016):

ORDEN: EUPHORBIALES

FAMILIA: EUPHORBIACEAE

GÉNERO: Cnidoscolus

ESPECIE: Cnidoscolus diacanthus (Pax. & Hoffm.) Macbr.

Nombre vulgar: huanarpo hembra

Determinado por: Mag. Hamilton Beltrán Santiago

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime convenientes.

Lima, 07 de abril de 2022


Dr. Hamilton Cano Echevarría
JEFE(e) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

ACE/ale

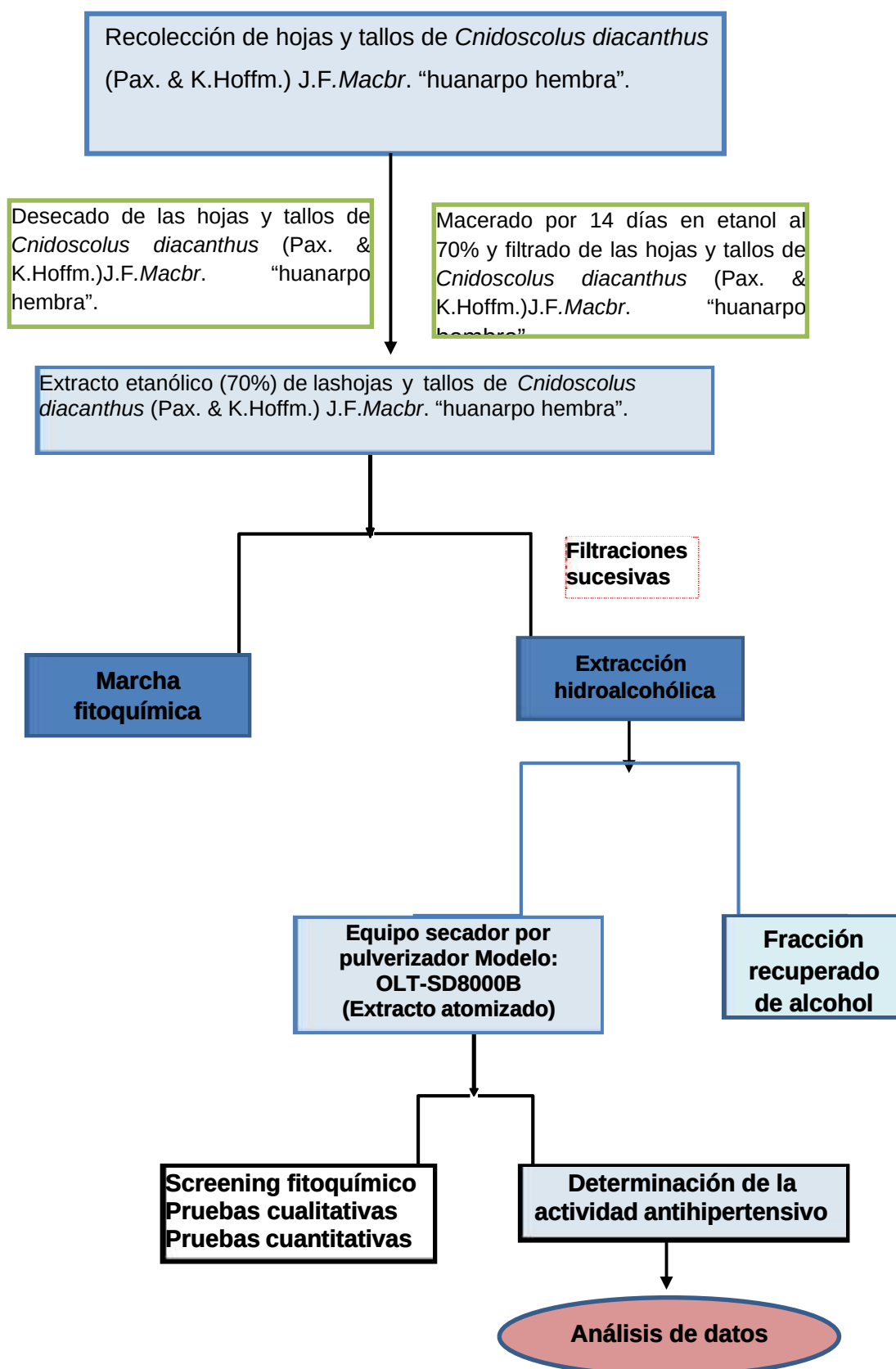
Anexo 2 Hojas y frutos del *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr.
“huanarpo hembra”.



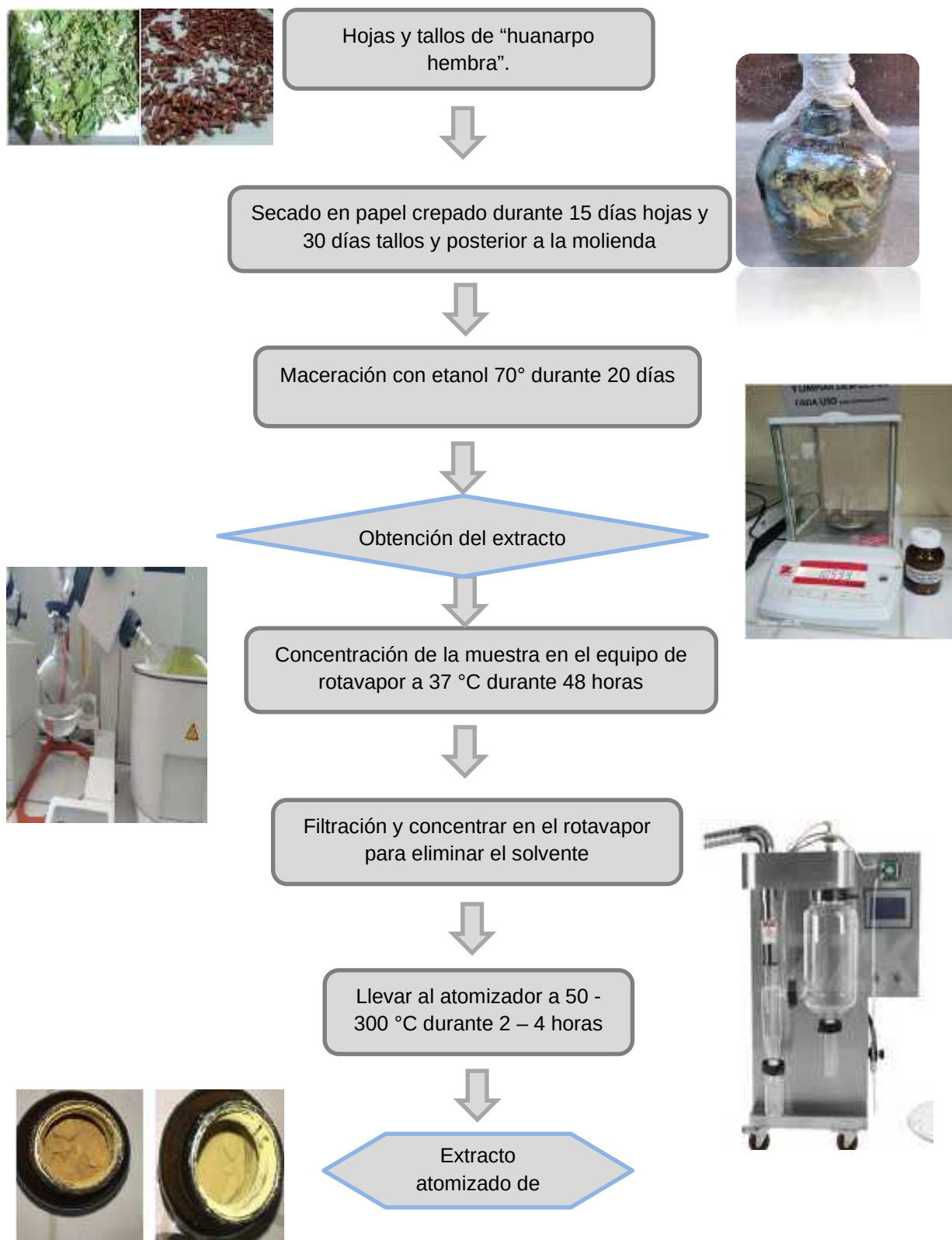
Anexo 3. Secado de las hojas y tallos del *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.)
J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.



Anexo 4. Evaluación farmacológica de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.



Anexo 5. Flujograma de obtención del extracto atomizado de las hojas y tallos de las hojas de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”.



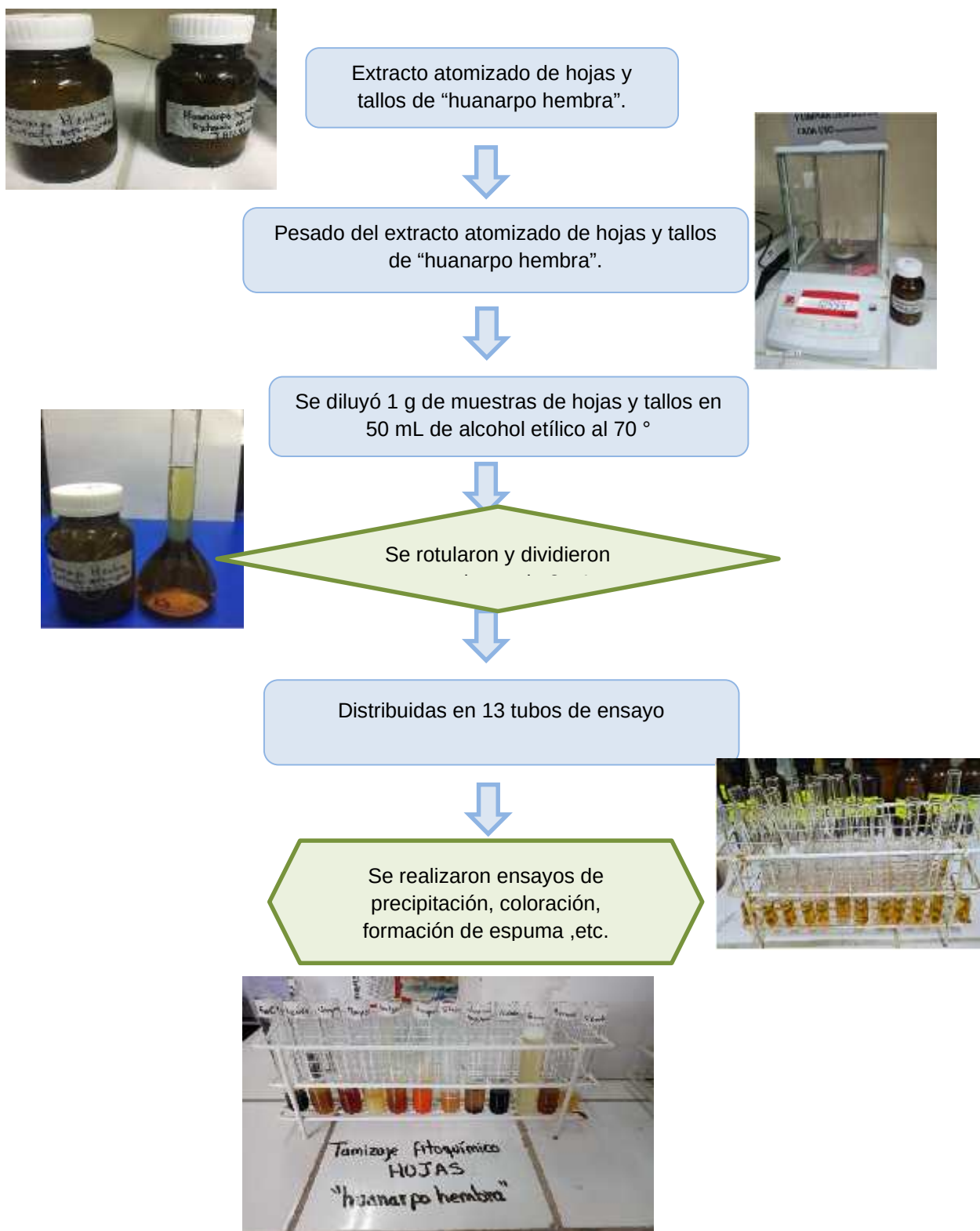
Anexo 6. Extracto hidroalcohólico concentrado y separación del extracto de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax. & K. Hoffm.) J. F. Macbr. "huanarpo hembra" en el laboratorio Farmacología y Farmacognosia.



Anexo 7. Equipo secador por pulverizador de laboratorio Modelo: OLT-SD8000B a) Extracto atomizado de hojas, b) Extracto atomizado de tallos



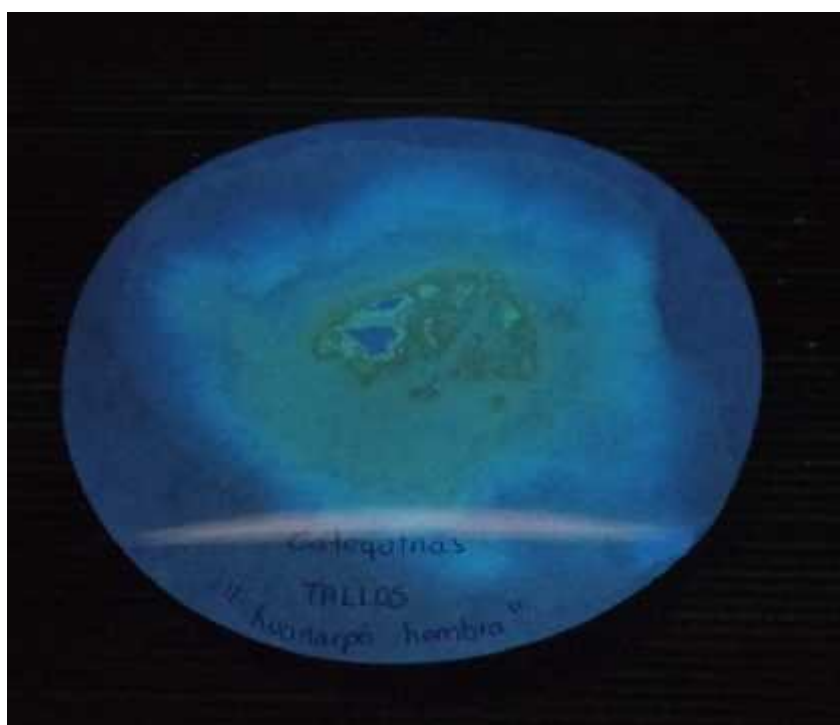
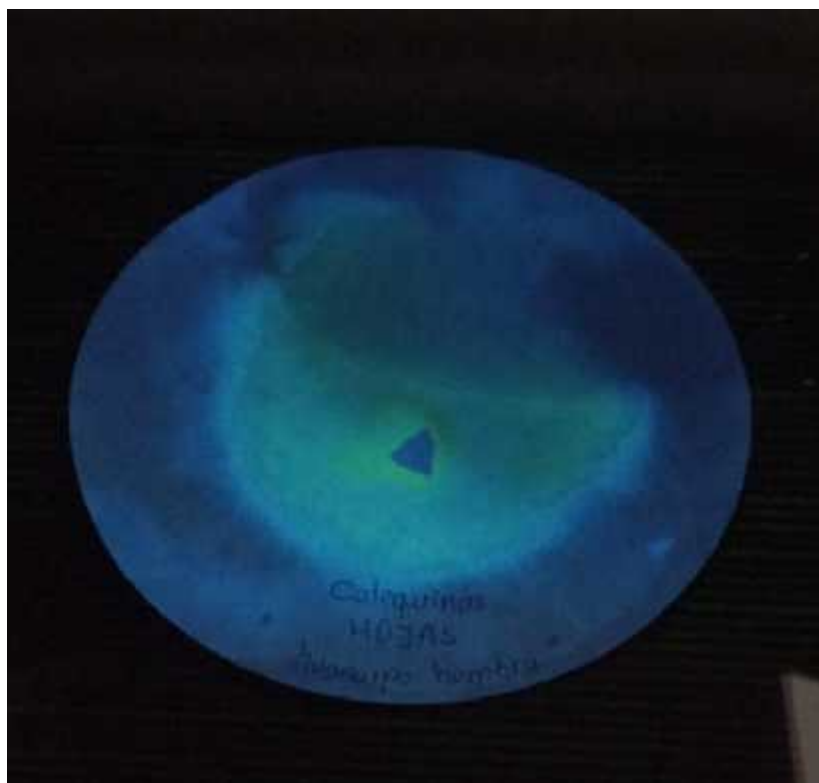
Anexo 8. Identificación de metabolitos secundarios de hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra".



Anexo 9. Tubos con las reacciones de identificación de los metabolitos secundarios de hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra" en el laboratorio Farmacognosia.



Anexo 10. Identificación de catequinas en *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra", revelados con luz ultra violeta (UV) en el laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho-2023



Anexo 11. Preparación de la solución de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra” para la administración de los tratamientos, Ayacucho 2023.



Anexo 12. Preparación de los estándares (Captopril y Losartán), para la administración de los tratamientos correspondientes durante 10 días. Ayacucho 2023.



Anexo 13. Frasco de N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride. Preparación del inductor L-NAME, para la administración de los tratamientos correspondientes durante 10 días. Ayacucho 2023.



Anexo 14. Clasificación de los valores de presión arterial.

Categoría	PA Sistólica (mmHg)	PA Diastólica (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pre Hipertensión	120 - 139	80 - 89
Hipertensión de Estadio I	140 - 159	90 - 99
Hipertensión de Estadio II	≥ 160	≥ 100

Fuente: Castells *et al.*⁴

Anexo 15. Selección de grupos y adaptación de ratas machos Holtzman en cepos de madera por 1 mes.



Anexo 16. Selección de grupos y pesos de ratas machos Holtzman.



Anexo 17. Administración oral de L-NAME (N ω -nitro-L-arginina metil éster) y del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & K.Hoffm.) J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.



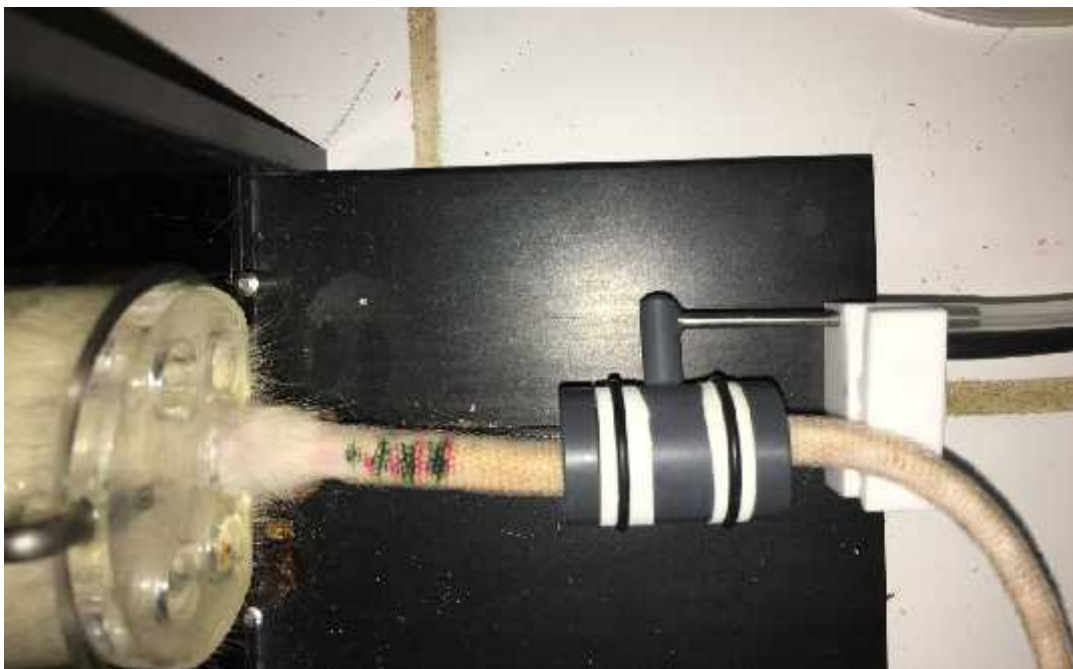
Anexo 18. Equipo no invasivo tensiómetro marca PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001, A) transductor y el manguito, B) cepo de la rata.



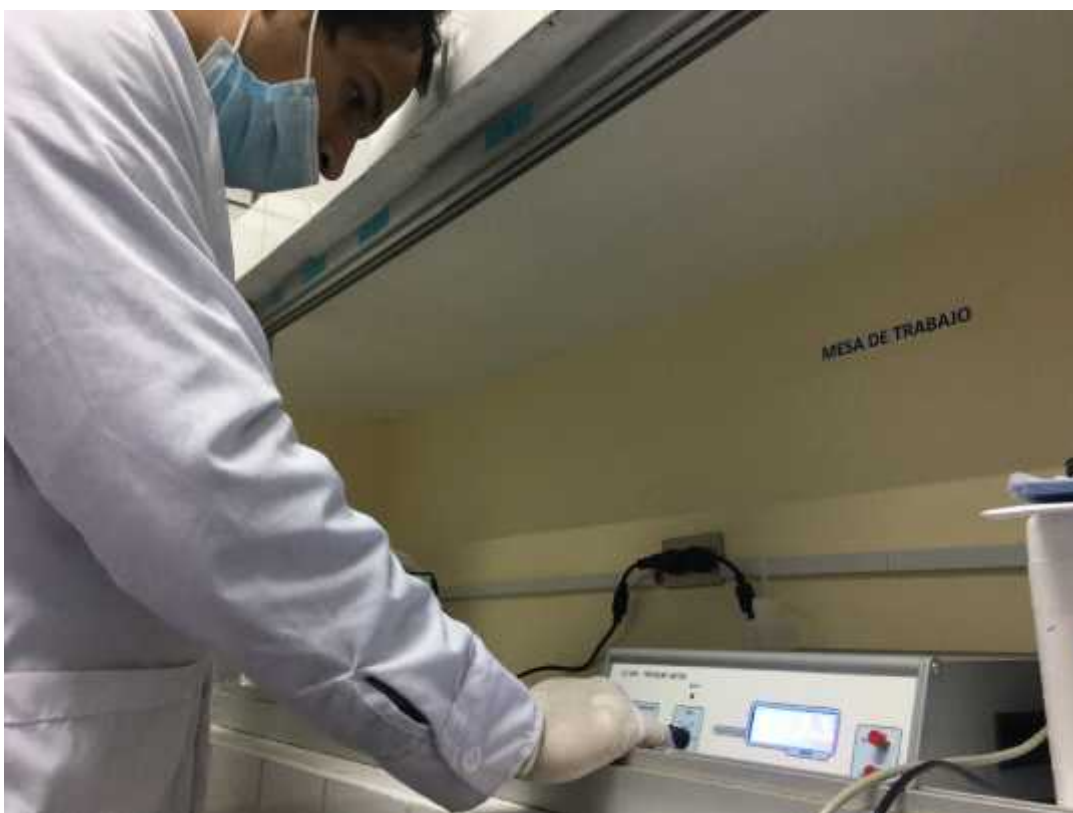
Anexo 19. Colocación de la rata en el cepo.



Anexo 20. Conectando el equipo no invasivo tensiómetro marca PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001.



Anexo 21. Observando los resultados de la presión arterial.



Anexo 22. Señales del pulso, presión arterial sistólica y diastólica en el equipo no invasivo tensiómetro marca PANLAB/HARVARD Modelo: LE5001



Anexo 23. Niveles de presión arterial de los grupos en los diferentes días de lectura.

GRUPO	DÍA	PAS ± DE	PAD ± DE	PAM ± DE
Lote I Agua destilada	0	135,3 ± 14,8	99,0 ± 19,4	114,3 ± 17,5
	3	124,5 ± 15,6	111,3 ± 16,1	115,0 ± 15,9
	4	141,8 ± 25,5	118,0 ± 16,9	125,8 ± 17,8
	7	118,3 ± 12,7	99,0 ± 9,6	105,3 ± 9,5
	10	126,3 ± 5,9	95,5 ± 18,5	105,5 ± 12,9
Lote II L-NAME 40 mg/kg + Agua destilada	0	139,5 ± 20,0	101,0 ± 15,6	121,3 ± 17,1
	3	165,5 ± 3,7	139,0 ± 14,2	147,5 ± 10,0
	4	181,8 ± 4,3	161,0 ± 13,5	167,8 ± 10,1
	7	190,0 ± 10,2	163,3 ± 20,9	169,8 ± 17,2
	10	195,0 ± 15,3	168,8 ± 10,1	175,0 ± 11,6
Lote III L-NAME 40 mg/kg + Extracto Atomizado Hojas 50 mg/kg	0	139,8±9,0	96,0±12,8	122,3±11,1
	3	148,5±20,5	123,0±25,9	131,3±23,1
	4	173,5±24,7	141,0±29,6	151,5±26,5
	7	119,3±16,2	100,3±13,1	106,0±13,2
	10	121,8±12,8	100,5±24,6	107,0±20,6
Lote IV L-NAME 40 mg/kg + Extracto Atomizado Hojas 100 mg/kg	0	134,5±27,1	97,5±41,0	118,5±35,3
	3	115,0±15,0	89,3±23,0	97,5±20,0
	4	137,3±5,9	118,8±8,9	124,8±7,5
	7	131,8±4,6	111,8±17,4	118,0±12,5
	10	120,3±9,2	88,8±19,0	98,8±14,4
Lote V L-NAME 40 mg/kg + Extracto Atomizado Hojas 200 mg/kg	0	141,3±21,9	99,0±19,3	120,3±20,1
	3	116,0±1,6	102,3±4,9	106,5±3,4
	4	124,8±15,5	98,8±24,3	107,3±19,3
	7	140,8±6,4	116,3±12,8	124,0±9,5
	10	118,8±10,4	102,8±9,6	108,0±9,8
Lote VI L-NAME 40 mg/kg + Extracto Atomizado Tallos 50 mg/kg	0	137,3±19,3	104,5±29,4	114,8±25,8
	3	150,5±22,4	127,3±21,9	134,8±21,5
	4	127,0±16,8	113,0±11,6	117,3±13,2
	7	133,8±16,7	112,5±13,8	119,3±14,0
	10	131,3±12,2	116,5±8,7	121,0±9,8
Lote VII L-NAME 40 mg/kg + Extracto Atomizado Tallos 100 mg/kg	0	142,8±24,6	97,0±37,1	121,5±32,8
	3	126,5±17,1	98,8±25,4	107,8±22,2
	4	138,5±12,9	125,0±9,1	129,3±10,5
	7	136,8±18,8	112,8±30,4	120,5±26,4
	10	118,0±8,0	99,0±3,3	105,0±3,7
Lote VIII L-NAME 40 mg/kg + Extracto Atomizado Tallos 200 mg/kg	0	135,3±17,4	98,0±19,2	119,8±18,0
	3	136,5±11,1	106,3±24,4	116,0±18,1
	4	142,3±17,5	120,5±27,0	127,3±23,5
	7	149,3±20,8	129,3±23,5	135,5±22,6
	10	109,5±5,2	90,5±14,2	96,5±10,2
Lote IX L-NAME 40 mg/kg + Captopril 25mg/kg	0	138,5±21,4	99,0±25,1	120,5±23,7
	3	140,0±12,0	105,5±19,7	116,8±15,3
	4	135,5±14,8	108,0±22,1	116,8±18,9
	7	138,0±19,0	115,5±24,0	122,8±21,7
	10	139,3±12,0	126,8±9,9	130,8±10,4
Lote X L-NAME 40 mg/kg + Losartan 50 mg/kg	0	136,8±20,7	96,0±17,9	119,0±18,4
	3	129,3±11,4	113,5±15,3	118,5±14,0
	4	125,3±13,7	113,0±11,3	116,8±12,2
	7	134,8±13,3	105,5±19,2	115,0±16,6
	10	114,3±14,6	99,3±12,4	104,0±12,8

Anexo 24. Prueba de normalidad Shapiro-Wilk del área bajo la curva (ABC).

Variable	Tratamiento	Estadístico	gl	Sig.
presión arterial sistólica	Control	0,946	4	0,690
	L-name	0,960	4	0,780
	EH 50 mg/kg	0,910	4	0,484
	EH 100 mg/kg	0,959	4	0,774
	EH 200 mg/kg	0,993	4	0,973
	ET 50 mg/kg	0,865	4	0,277
	ET 100 mg/kg	0,953	4	0,732
	ET 200 mg/kg	0,950	4	0,714
	Captopril	0,880	4	0,337
	Losartán	0,852	4	0,231
presión arterial diastólica	Control	0,926	4	0,569
	L-name	0,954	4	0,742
	EH 50 mg/kg	0,945	4	0,686
	EH 100 mg/kg	0,905	4	0,458
	EH 200 mg/kg	0,997	4	0,990
	ET 50 mg/kg	0,918	4	0,525
	ET 100 mg/kg	0,910	4	0,481
	ET 200 mg/kg	0,921	4	0,541
	Captopril	0,871	4	0,301
	Losartán	0,857	4	0,250
presión arterial media	Control	0,825	4	0,155
	L-name	0,901	4	0,437
	EH 50 mg/kg	0,800	4	0,103
	EH 100 mg/kg	0,887	4	0,369
	EH 200 mg/kg	0,864	4	0,275
	ET 50 mg/kg	0,985	4	0,932
	ET 100 mg/kg	0,923	4	0,556
	ET 200 mg/kg	0,884	4	0,355
	Captopril	0,952	4	0,730
	Losartán	0,922	4	0,549

Anexo 25. Análisis de varianza (ANOVA) del área bajo la curva (ABC).

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Presión arterial sistólica	Entre grupos	150193,387	9	16688,154	24,732	0,0001
	Dentro de grupos	20242,771	30	674,759		
	Total	170436,158	39			
Presión arterial diastólica	Entre grupos	141200,577	9	15688,953	13,200	0,0001
	Dentro de grupos	35655,734	30	1188,524		
	Total	176856,311	39			
Presión arterial media	Entre grupos	143127,395	9	15903,044	17,391	0,0001
	Dentro de grupos	27433,877	30	914,463		
	Total	170561,272	39			

Anexo 26. Prueba de Tukey del área bajo la curva (ABC) de la presión arterial media.

presión arterial media			
HSD Tukey ^a			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0,05	
		a	b
Losartán	4	454,2500	
Control	4	455,8750	
EAH 200 mg/kg	4	455,8750	
EAT 200 mg/kg	4	461,8750	
EAH 100 mg/kg	4	471,9375	
EAT 100 mg/kg	4	474,2500	
Captopril	4	485,3750	
EAT 50 mg/kg	4	501,0325	
EAH 50 mg/kg	4	506,5000	
L-name	4		664,6250
Sig.		0,337	1,000

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

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000.

Anexo 27. Prueba de Tukey del área bajo la curva (ABC) de la presión arterial sistólica.

presión arterial sistólica			
HSD Tukey ^a			
		Subconjunto para alfa = 0,05	
Tratamiento	N	a	b
EAH 100 mg/kg	4	511,6250	
EAH 200 mg/kg	4	511,7500	
Control	4	515,2500	
Losartán	4	515,2500	
EAT 100 mg/kg	4	532,1250	
EAT 50 mg/kg	4	545,5000	
Captopril	4	552,7500	
EAT 200 mg/kg	4	565,0950	
EAH 50 mg/kg	4	572,0000	
L-name	4		727,1250
Sig.		0,066	1,000

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

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000.

Anexo 28. Prueba de Tukey del área bajo la curva (ABC) de la presión arterial diastólica.

presión arterial diastólica			
HSD Tukey ^a			
Subconjunto para alfa = 0,05			
Tratamiento	N	a	b
EAH 100 mg/kg	4	420,0000	
Control	4	428,2500	
EAH 200 mg/kg	4	430,2500	
Losartán	4	441,0000	
EAT 100 mg/kg	4	446,7500	
Captopril	4	453,7500	
EAT 200 mg/kg	4	457,7500	
EAT 50 mg/kg	4	475,6250	
EAH 50 mg/kg	4	491,5625	
L-name	4		635,0000
Sig.		0,140	1,000

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

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000.

Anexo 29. Matriz de consistencia

Título	Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Marco teórico	Metodología
Efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra". Ayacucho 2022..	¿Tendrá efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra"?	Objetivo General Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra". Objetivos específicos Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" mediante tamizaje fitoquímico. Comparar el efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" con captopril y losartán. Determinar el porcentaje de eficacia antihipertensiva del del extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" en ratas hipertensas inducidas experimentalmente por L-NAME.	Hi: El extracto atomizado de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" posee efecto antihipertensivo en ratas Ho: El extracto atomizado de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" no posee efecto antihipertensivo en ratas.	Variable Independiente Extracto atomizado de hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra". Indicador Concentraciones de 50 ,100 y 200 mg/Kg del extracto atomizado de hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" Variable dependiente Efecto antihipertensivo Indicador Efecto antihipertensivo •Presión arterial en mmHg	Clasificación taxonómica de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" Características de la familia Euphorbiaceae)/ Distribución)/ Descripción botánica)/ Propiedades farmacológicas)/ Usos tradicionales)/ Enfermedad: Hipertensión Arterial)/ Definición Hipertensión Arterial)/ Clasificación de la hipertensión arterial según la OMS)/ Prevalencia)/ Fisiopatología)/ Manifestación clínica (signos y síntomas))/ Diagnóstico)/ Terapia Farmacológica de la Hipertensión Arterial)/ Captopril)/ Losartán)/ L-NAME (NG-nitro-L-arginina metil éster))/ Atomizador (Secado por aspersión)	Nivel de investigación: Básico – experimental Población: <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "Huanarpo hembra". Muestra: Se tomará 3 kilos de extracto de hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr.. "Huanarpo hembra". Los extractos atomizados serán obtenidos por maceración, previo molido de tallos y hojas según metodología de Miranda y Lock de Ugaz (1994). MÉTODO Los animales marcados, pesados y distribuidos al azar se identificarán en los siguientes grupos: Lote 1: agua destilada. Lote 2: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más agua destilada. Lote 3: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más extracto (hojas) a dosis de 50 mg/kg/día. Lote 4: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más extracto (hojas) a dosis de 100 mg/kg/día. Lote 5: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más extracto (hojas) a dosis de 200 mg/kg/día. Lote 6: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más extracto (tallos) a dosis de 50 mg/kg/día. Lote 7: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más extracto (tallos) a dosis de 100 mg/kg/día. Lote 8: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más extracto (tallos) a dosis de 200 mg/kg/día. Lote 9: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más captopril de 25 mg/kg. Lote 10: L-NAME 40 mg/kg/día v.o más losartán de 50 mg/kg. Los datos de presión arterial sistólica y diastólica serán expresados en mm de Hg. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Los datos registrados de la presión arterial sistólica y diastólica serán determinados en AUC empleando programa estadístico SIMFIT versión 5.7.2 y posteriormente se determinarán las pruebas de Tukey, Dunett, Anova con un nivel de confianza de 95%, empleando el programa estadístico SPSS, versión 29.0 y Microsoft Office Excel 2016

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RESOLUCIÓN DECANAL N° 1169–2024-UNSCH-FCSA-D

BACHILLER: Ever Teodoro ESCALANTE YUPANQUI

En la ciudad de Ayacucho, siendo las nueve de la mañana del día catorce de noviembre de dos mil veinticuatro, se reunieron en el Auditorio de la Facultad de Ciencias de la Salud los docentes miembros del jurado evaluador de sustentación, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **Efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra". Ayacucho 2023** presentado por el bachiller Ever Teodoro Escalante Yupanqui para optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

El Jurado evaluador de sustentación está conformado por:

Presidente : Prof. José Alejandro YARLEQUÉ MUJICA

Miembros : Prof. José Alejandro YARLEQUÉ MUJICA
: Prof. Edwin Carlos ENCISO ROCA

4to jurado : Prof. Pablo Williams COMÚN VENTURA

Asesor : Prof. Johnny Aldo TINCO JAYO

Secretaria Docente: Liselly Elvira CHAUCA RETAMOZO

Con el quorum de reglamento se dio por inicio la sustentación de tesis, el presidente de la comisión pide a la secretaria docente dar lectura a los documentos presentados por la recurrente, y da algunas indicaciones al sustentante.

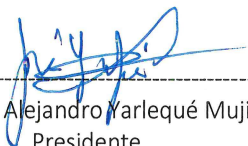
Da inicio la exposición el Bachiller: Ever Teodoro ESCALANTE YUPANQUI; y, una vez concluida la exposición, el presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas. Acto seguido, después de realizar algunas observaciones, da pase al asesor de tesis profesor Johnny Aldo Tinco Jayo para que pueda realizar algunas aclaraciones y comentarios.

Concluida la ronda de preguntas, el presidente invita al sustentante para abandonar el auditorio y se pueda proceder con la calificación.

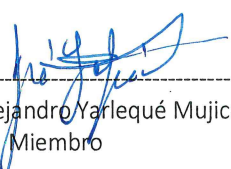
RESULTADO DE LA EVALUACIÓN FINAL

JURADOS	TEXTO	EXPOSICIÓN	PREGUNTAS	P. FINAL
Prof. José Alejandro Yarlequé Mujica	16	17	17	17
Prof. Edwin Carlos Enciso Roca	17	17	17	17
Prof. Pablo Williams Común Ventura	17	17	17	17
PROMEDIO FINAL:			17	

De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar al Bachiller **Ever Teodoro ESCALANTE YUPANQUI**, quien obtuvo la nota final de **Diecisiete (17)**, para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente. Siendo las 11:00 h del día, se da por concluido el presente acto académico.



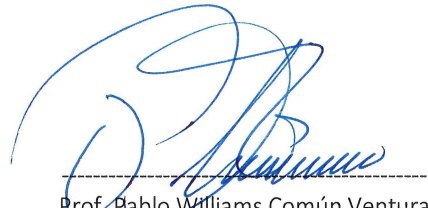
Prof. José Alejandro Yarlequé Mujica
Presidente



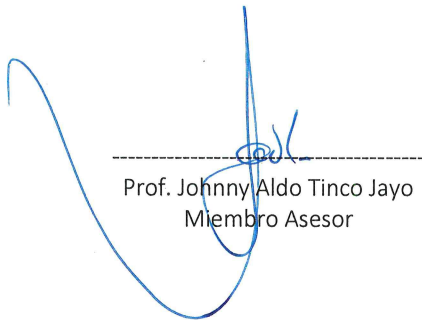
Prof. José Alejandro Yarlequé Mujica
Miembro



Prof. Edwin Carlos Enciso Roca
Miembro



Prof. Pablo Williams Común Ventura
Miembro



Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo
Miembro Asesor



Prof. Liselly Elvira Chauca Retamozo
Secretaria Docente



UNSCH

FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD SEGUNDA INSTANCIA:
TESIS DE PREGRADO

(C°40-2024-EPFB-UNSCH)

La que suscribe, directora de escuela y docente instructor en segunda instancia de Tesis de Pregrado, luego de verificar la originalidad de la tesis de la Escuela profesional de Farmacia y bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en representación de la decana y delegada por Resolución Decanal N° 077-2021-UNSCH-FCSA/D, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:

Efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.) J.F.Macbr. "huanarpo hembra". Ayacucho 2023

Presentado por: Bach. Ever Teodoro Escalante Yupanqui

Ha sido sometido al análisis mediante el sistema TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **29% de índice de similitud.**

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13° del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de pregrado de la UNSCH. Por tanto, **ES PROCEDENTE** conceder la Constancia de originalidad en segunda instancia.

Ayacucho, 07 de octubre del 2024



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Mg. Maricela López Sierralta
DIRECTORA
Docente. Instructor
Segunda instancia

cc.
Archivo.

Efecto antihipertensivo del
extracto atomizado de las hojas
y tallos de *Cnidoscolus*
diacanthus (Pax & K.Hoffm.)
J.F.Macbr. “huanarpo hembra”.
Ayacucho 2023

por EVER TEODORO ESCALANTE YUPANQUI

Fecha de entrega: 07-oct-2024 12:48a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2477602078

Nombre del archivo: TESIS_EVER_ESCALANTE_YUPANQUI.pdf (1.2M)

Total de palabras: 21161

Total de caracteres: 112529

Efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K.Hoffm.)

J.F.Macbr."huanarpo hembra". Ayacucho 2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

29%

INDICE DE SIMILITUD

29%

FUENTES DE INTERNET

14%

PUBLICACIONES

15%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.unsch.edu.pe

Fuente de Internet

13%

2

Submitted to Universidad Nacional de San
Cristóbal de Huamanga

Trabajo del estudiante

11%

3

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

4

Submitted to University of Mauritius

Trabajo del estudiante

<1%

5

someicca.com.mx

Fuente de Internet

<1%

6

Subramanian Kumar, Pichavaram
Prahalathan, Boobalan Raja. "Syringic acid
ameliorates L-NAME-induced hypertension by
reducing oxidative stress", Naunyn-
Schmiedeberg's Archives of Pharmacology,
2012

Publicación

<1%

7	repositorio.unac.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
8	www.ingquimica.uady.mx Fuente de Internet	<1 %
9	docs.bvsalud.org Fuente de Internet	<1 %
10	revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
11	epdf.pub Fuente de Internet	<1 %
12	ebin.pub Fuente de Internet	<1 %
13	Submitted to Universidad Mariano Gálvez de Guatemala Trabajo del estudiante	<1 %
14	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
15	dokumen.pub Fuente de Internet	<1 %
16	es.wikipedia.org Fuente de Internet	<1 %
17	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1 %
18	oldri.ues.edu.sv Fuente de Internet	<1 %

<1 %

19

cybertesis.uach.cl

Fuente de Internet

<1 %

20

secardiologia.es

Fuente de Internet

<1 %

21

Submitted to uniandesec

Trabajo del estudiante

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo