

**UNIVERSIDAD NACIONAL SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**



**Efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las
hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" en
anillos aórticos aislados de cobayos, Ayacucho-2013.**

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

Presentado por la:

Bach. PARIONA MINA, Fiorella Del Pilar

AYACUCHO – PERÚ

2015

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Bach. Fiorella Del Pilar PARIONA MINA

RD. N° 012-FC de la S-UNSCH-2015

En la ciudad de Ayacucho, siendo las 4:20 p.m. del día diecisiete de julio del dos mil quince, en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, se reunieron los miembros del jurado calificador presidido por el MS. Elmer Alcides Ávalos Pérez, en calidad de presidente encargado con Memorando N° 041-FC de la S-UNSCH-2015, y como miembro el Dr. Edwin Carlos Enciso Roca, el Mg. Jesús Javier Ñaccha Urbano y el Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo como asesor, además la docente Mg. Q.F. Nancy Victoria Castilla Torres, secretaria encargada de la Facultad de Ciencias de la Salud, con la finalidad de recepcionar el acta de sustentación de la Tesis titulada Efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de la *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de cobayos, Ayacucho-2013, presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica Fiorella Del Pilar Pariona Mina, quien aspira optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica en la reciente Facultad de Ciencias de la Salud.

El presidente MS. Elmer Alcides Ávalos Pérez inicia el acto de sustentación solicitando a la secretaria Mg. Q.F. Nancy Victoria Castilla Torres que de lectura a la Resolución Decanal N° 012-FC de la S-UNSCH-2015 de fecha 08 de julio de dos mil quince; para luego solicitar a la sustentante que inicie la exposición de su trabajo de exposición en el tiempo correspondiente.

Concluida con la sustentación el presidente encargado invita a los miembros del jurado a realizar las preguntas y observaciones pertinentes.

Finalizada las preguntas y respuestas de los miembros del jurado y la sustentante, respectivamente, el presidente encargado solicita a la sustentante y público en general abandonen el auditorio, para que los miembros del jurado deliberen y procedan a la calificación, el cual se detalla en los siguientes aspectos:

Miembros del jurado	Exposición	Rpta. a preguntas	Promedio
MS. Elmer Alcides Ávalos Pérez	16	15	16
Mg. Jesús Javier Ñaccha Urbano	17	17	17
Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo	18	18	18
Dr. Edwin Carlos Enciso Roca	17	17	17
		Promedio Total	17

De la evaluación realizada la sustentante obtiene el promedio final de Diecisiete (17).

A continuación se solicita el ingreso de la sustentante y al público para comunicar la nota que resultó de la evaluación de los miembros del jurado, y se tome la juramentación respectiva.

Siendo las 6 p.m. se da por finalizada el acta de sustentación y para dar fe de lo actuado lo miembros del jurado estampan su firma al pie de la presente acta como constancia del acto.



.....
Dr. Edwin Carlos ENCISO ROCA
Miembro



.....
Mg. Jesús Javier NACCHA URBANO
Miembro



.....
Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO
Asesor



.....
MS. Elmer Alcides ÁVALOS PÉREZ
Presidente

*A DIOS por ser mi fortaleza.
A mis padres Bertha y José,
por su apoyo siempre incondicional.
A mis hermanos José, Victoria y Pilar.*

AGRADECIMIENTOS

A mi *Alma Mater Studiorum*, la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, por haberme acogido durante mi formación profesional.

A los docentes, que imparten sus conocimientos teóricos y prácticos en la búsqueda de una enseñanza integral en la formación del alumno, y en especial a los profesores de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica.

A mi asesor, el Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo por el tiempo y la enseñanza brindada.

A todas aquellas personas involucradas directa e indirectamente en el desarrollo de este trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes	3
2.2 Marco conceptual	6
2.2.1 Familia Onagraceae	6
2.2.2 <i>Oenothera rosea</i> Ait. "yawar suqu"	6
2.2.3 Distribución y hábitat	6
2.2.4 Clasificación taxonómica de la <i>Oenothera rosea</i> Ait. "yawar suqu"	7
2.2.5 Descripción botánica	7
2.2.6 Composición Química	8
2.2.7 Nombres populares	8
2.2.8 Descripción del uso tradicional de la planta	8
2.3 Bases teóricas	9
2.3.1 Medicina tradicional	9
2.3.2 Metabolitos primarios y secundarios de las plantas	9
2.3.3 Bases anatómicas y fisiológicas de la pared vascular	11
III. MATERIALES Y MÉTODOS	29
3.1 Ubicación	29
3.2 Materiales	29
3.2.1 Población	29
3.2.2 Muestra 29	
3.2.3 Animales de experimentación	30
3.3 Diseño metodológico	30
3.3.1 Procedimiento metodológico para la recolección de datos	30
3.4 Diseño Experimental	35
3.5 Análisis de datos	35
IV. RESULTADOS	37
V. DISCUSIÓN	41
VI. CONCLUSIONES	47
VII. RECOMENDACIONES	49
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS	52

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Tensión (g) de las contracciones en los anillos aórticos aislados de cobayos en respuesta a los tratamientos.	39
Figura 2. Longitud (mm) de las contracciones de los anillos aórticos aislados de cobayos en respuesta a los tratamientos.	40

ÍNDICE DE ANEXOS

	Páginas
ANEXOS	53
ANEXOS 01	54
ANEXO 02	55
ANEXO 03	56
ANEXO 04	57
ANEXO 05	58
ANEXO 06	59
ANEXO 07	60
ANEXO 08	61
ANEXO 09	62
ANEXO 10	63
ANEXO 11	64
ANEXO 12	65
ANEXO 13	66

	por la contracción de los anillos aórticos aislados de cobayos por efecto de los tratamientos.	
ANEXO 14		67
	Análisis de Duncan de la longitud (mm) generada por la contracción de los anillos aórticos aislados de cobayos por efecto de los tratamientos.	
ANEXO 15		68
	Análisis T de Dunnett de la longitud (mm) generada por la contracción de los anillos aórticos aislados de cobayos por efecto de los tratamientos.	
ANEXO 16		69
	Respuesta gráfica de la vasoconstricción inducida con la adrenalina, y la vasodilatación inducida con el propanolol, en anillos aórticos aislados de cobayos.	
ANEXO 17		70
	Respuesta gráfica de la vasoconstricción, inducida con adrenalina y el posible efecto vasodilatador, inducida con el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea</i> Ait. "yawar suqu" al 5%.	
ANEXO 18		71
	Respuesta gráfica de los anillos aórticos aislados de cobayos después de la aplicación de adrenalina y extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea</i> Ait. "yawar suqu" al 10%.	
ANEXO 19		72
	Respuesta gráfica de los anillos aórticos después de la aplicación de adrenalina y extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea</i> Ait. "yawar suqu" al 20%.	
ANEXO 20		73
	Matriz de consistencia.	

RESUMEN

En Perú como en el mundo, las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte entre la población. Actualmente, más de la tercera parte de la población peruana es afectada por esta patología, en el que la hipertensión arterial es un factor importante para el desencadenamiento de las mismas; una de las estrategias alternativas para prevenir y/o tratar estas enfermedades consiste en la búsqueda e investigación de plantas medicinales con contenidos químicos adecuados y propiedades farmacológicas comprobables. Es por ello que, apoyados en la medicina tradicional, nos enfocamos en la investigación, de tipo experimental, de la *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu", tan popular en nuestro ámbito andino. El objetivo de la presente investigación es evaluar el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de "cobayos". Para la preparación del extracto hidroalcohólico se recolectó hojas y tallos de la *Oenothera rosea Ait.* en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, en el mes de abril del 2013. En la marcha fitoquímica se identificó la presencia moderada de flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas, triterpenoides y/o esteroides. En el ensayo experimental farmacológico (efecto) se utilizaron 30 unidades de análisis, *Cavia porcellus* "cobayos", quienes después de una previa privación de alimentos, 24 horas, fueron sacrificados por desnucamiento para luego extraer, aislar y proceder a la limpieza y segmentación de los anillos aórticos. La preparación y determinación de los patrones de contracción y relajación de los anillos aórticos aislados, en cada prueba, se basó en el método descrito por Furchgott *et al*; se indujo a su contracción con un agonista α adrenérgico (adrenalina $1 \times 10^{-3} M$), para después estimular a su relajación con el propanolol ($1 \times 10^{-6} M$) y así comprobar el estado funcional de cada anillo. Para el ensayo se dividieron las unidades de análisis en 05 grupos de 05 animales; siendo el grupo I la adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ (blanco), grupo II el propanolol $1 \times 10^{-6} M$ (control) y los grupos experimentales III, IV y V las concentraciones al 5,10 y 20% del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu". Se evidencia en los resultados el efecto vasodilatador del extracto sobre los anillos aórticos aislados de "cobayos"; al vislumbrar la disminución significativa de la tensión generada por la adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ (blanco) de 1,38 hasta 1,24; 1,14; 1,28 g para los extractos al 5,10 y 20%, respectivamente, observándose que la mayor disminución de la tensión es generada por la concentración al 10%. Con respecto al indicador longitud, se evidencia que la longitud inicial de 6,85 mm; generada por el blanco, es disminuida por los tratamientos al 5,10 y 20% en 6,15; 5,72; 6,37 mm; observándose que la mayor disminución de éste indicador es generada por la concentración al 10%. Al ser comparados los tratamientos con el grupo control, a través de la prueba de Dunnett, se observa que existe diferencia significativa entre el tratamiento al 10% respecto al control, lo que propiciaría un posible efecto similar al ejercido por el estándar. Se concluye que el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar suqu", presentan efecto vasodilatador, que resulta ser independiente de la dosis.

Palabras clave: *Oenothera rosea* "yawar suqu", vasodilatación, aorta, órgano aislado.

I. INTRODUCCIÓN

Hoy en día para muchas personas resulta viable, cómodo y eficaz tomarse una pastilla para aliviarse, sin embargo, para la mayoría de ellas esa pastilla es aún inaccesible. A lo largo de su existencia, el hombre ha desarrollado grados de adaptación para las patologías y se ha valido de los recursos que la naturaleza le proporciona, siendo las plantas, por su amplia distribución y accesibilidad, la principal fuente de uso para el alivio de las enfermedades.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la importancia de las plantas medicinales en el tratamiento y prevención de múltiples enfermedades, como también la relevancia a nivel económico al ser una fuente de descubrimiento de nuevas drogas que en algunos casos tiene un costo muy inferior a la síntesis de nuevos fármacos.¹

El Perú es considerado uno de los países más mega diversos del planeta, ya que cuenta con numerosas zonas de vida que permiten la supervivencia de más de cinco mil especies de plantas, las cuales aún no han sido investigadas en su totalidad. La *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" constituye una de esas especies, parte de la riqueza de nuestro país.

En el contexto de las enfermedades que afectan a la mayor parte de la población y la incidencia de estas, mencionamos que los trastornos cardiovasculares constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad en países industrializados y la hipertensión arterial es su principal factor de riesgo. En el Perú, de acuerdo a un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares representa un 16%, y de éstas la enfermedad isquémica del corazón representa el 31%, estudio realizado en el 2010.²

El propósito fundamental de la presente investigación es el aporte de antecedentes científicos en la búsqueda de propiedades terapéuticas de la *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu", que puedan sentar bases para su uso ulterior como tratamiento alternativo de las enfermedades cardiovasculares. La confirmación, a nivel experimental, de los efectos antiinflamatorio, antioxidante, antiagregante plaquetario y fibrinolítico han sentado las bases para suponer un posible efecto vasodilatador de esta especie vegetal.

Por estas consideraciones, los objetivos del presente trabajo de investigación fueron los siguientes.

Objetivo general:

- Evaluar el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de "cobayos".

Objetivos específicos:

- Identificar la presencia de metabolitos secundarios en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" a través del tamizaje fitoquímico.
- Determinar la concentración con mayor efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu".
- Comparar el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" con el estándar propranolol en anillos aórticos aislados "cobayos".

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Las plantas son una fuente importante de productos naturales biológicamente activos, muchos de los cuales además constituyen modelos para la síntesis de un gran número de fármacos. Estos compuestos de la naturaleza revelan ser de una gran diversidad en términos de estructura química y de propiedades físico-químicas además de sus propiedades biológicas.

A pesar del aumento en los estudios, los datos disponibles señalan que apenas el 15% han sido estudiadas en su potencial medicinal, y solamente para un efecto específico, de un aproximado considerado entre 250 a 500 mil especies existentes en el planeta; asimismo, se estima que el 20% de las prescripciones médicas contienen productos de planta.³

La combinación apropiada de las tradiciones populares con las evidencias obtenidas en las investigaciones científicas propicia la obtención de fármacos de origen natural que cumplan las expectativas terapéuticas.

La *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", especie del género *Oenothera*, crece de manera silvestre en los andes peruanos; tiene uso terapéutico tradicional como planta antiinflamatoria, lo cual se confirma con los estudios farmacológicos; así mismo, presenta efectos analgésicos y relajantes, lo cual explica su uso tradicional para calmar dolores; generalmente es empleada en forma de cataplasma para el tratamiento de heridas, golpes y hematomas.^{4,5}

Dentro de los antecedentes encontramos los siguientes estudios realizados:

Márquez *et al*, en el 2009, evaluó el efecto antiinflamatorio de los extractos acuoso y metanólico de la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", en concentraciones de 250 y 500 mg/ Kg del extracto acuoso, y de 100 mg/ Kg del metanólico, administradas por vía oral en un modelo de granuloma en ratas. Los

resultados demostraron que ambos extractos presentan acción antiinflamatoria sin producir daños gastrointestinales.⁶

En el 2007, Betalleluz A, estudia la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de la *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" y concluye que se muestra mayor efecto hipoglucemiante a la dosis de 300 mg/kg, afirmando que la propiedad hipoglucemiante es atribuida a los flavonoides, taninos, triterpenos y esteroides.⁷

En el 2004, Meckes *et al*, evaluó la acción antiinflamatoria de 14 especies de la flora medicinal de México en el modelo *in vivo* de edema plantar inducido por carragenina en ratas. Los resultados demostraron que todos los extractos de la parte aérea de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" (hexánico, clorofórmico y metanólico) a una concentración de 400 mg/Kg, presentaron acción inhibitoria del edema, tanto en fase temprana (una hora después de la inyección de carragenina), como en fase tardía (tres horas después de la inyección).⁸

En el 2002, Espinoza I, realizó un estudio sobre la bioactividad y toxicidad de las hojas y tallos de la *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" en extractos acuosos y etanólicos; concluyendo que los extractos acuosos y alcohólicos de las hojas y tallo son ligeramente tóxicos.⁹

En el 2000, Aguilar E *et al*, evaluó la actividad antioxidante de los extractos de acetato de etilo, acetónico, clorofórmico y metanólico de las hojas de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu", encontrando en el extracto clorofórmico mayor actividad antioxidante y al evaluar la actividad fibrinolítica del extracto acuoso liofilizado de las hojas de la especie, reportan una actividad fibrinolítica dependiente de la concentración.¹⁰

En 1998, Tinco A, evalúa la actividad antiinflamatoria del extracto acuoso de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu", encontrando una mayor eficacia antiinflamatoria a la dosis de 250 mg/Kg reportando, además, la presencia de flavonoides.¹¹

En una investigación realizada sobre los componentes fenólicos de la *Oenothera rosea Ait.* y *Oenothera multicaulis* con el objetivo de que validen científicamente sus propiedades farmacológicas. Se observó en las pruebas fitoquímicas desarrolladas, que los componentes mayoritarios presentes en ambas especies son los flavonoides. A través de métodos cualitativos como la cromatografía se pudo elucidar la estructura del flavonoide aislado y se reporta para *Oenothera rosea Ait.* la presencia de un flavonoide glicosídico denominado

quercetina, mientras que *Oenothera multicaulis* no reporta resultados cuantitativos por espectroscopia. Finalmente los resultados determinan que los compuestos fenólicos en lo que respecta a flavonoides no son parecidos en ambas especies.¹²

Las enfermedades cardiovasculares constituyen y posiblemente constituirán la mayor y más duradera "epidemia" que ha sufrido la humanidad en términos de mortalidad, morbilidad, coste humano y económico. Aunque las tendencias descendentes en la mortalidad por algunas de las integrantes de este amplio grupo de enfermedades, en los países desarrollados, hacen vislumbrar un horizonte esperanzador, conforme los países más empobrecidos aumenten su esperanza de vida, debido fundamentalmente a un mejor control de las enfermedades infecciosas, acometerá su particular transición epidemiológica, pero seguramente en peores condiciones que las de los países desarrollados. Esto sin lugar a dudas, acrecentará la amenaza que estas suponen a nivel mundial.¹³

En la búsqueda de una alternativa terapéutica, como agente vasodilatador, mencionamos antecedentes científicos que dan base al estudio:

Muchos estudios epidemiológicos apoyan la relación entre el consumo en la dieta de productos alimenticios ricos en flavonoides, compuestos fenólicos que se presentan naturalmente, y una baja incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis y ciertas formas de cáncer,¹⁴ adicionalmente Shetty, ha reportado que los productos alimenticios ricos en compuestos fenólicos poseen propiedades farmacológicas hipotensoras y antioxidantes.¹⁵ Por otro lado, la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", posee una representativa presencia de flavonoides, sustancia que ha sido relacionada con sus efectos antiinflamatorios, analgésicos e hipotensores.

Job Nexar *et al*, en el 2013 evaluó el efecto vasodilatador e inhibición de la vasoconstricción del extracto hidroalcohólico de hojas de *Olea europaea* (olivo), sobre anillos aórticos de ratas. Los resultados demuestran que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Olea europea*, a una dosis de 100 mg/mL, tiene efecto vasodilatador sobre anillos aórticos de ratas, mediado por el bloqueo de canales de calcio; además, posee efecto inhibitorio de la vasoconstricción.¹⁶

Oscar Moreno *et al*, en el 2010, evaluó el efecto vasodilatador mediado por óxido nítrico del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. (maíz morado) en anillos aórticos de rata. En los resultados se observa una reducción de la contracción

máxima (100%) a $85,25 \pm 2,60\%$, $77,76 \pm 3,23\%$ y $73,3 \pm 4,87\%$, para las dosis de 0,1; 0,5 y 1,0 mg/mL, respectivamente. La vasodilatación fue inhibida por la incubación previa con L-NAME. El extracto de maíz morado no inhibió la contracción vascular, a diferencia del captopril (reducción a $75,27 \pm 8,61\%$). Se concluye que el extracto hidroalcohólico de *Zea mays L.* produce vasodilatación dependiente de la síntesis de NO.¹⁷

Chaves-Torres M *et al*, en el 2012, evaluó la vasodilatación inducida por el extracto etanólico de *Croton schiedeanus* Schlecht vinculada con la ruta metabólica de guanilato ciclasa. Los resultados evidencian la relajación de los anillos vasculares de la aorta de rata Wistar contraídos con fenilefrina (10^{-6} M), encontrándose en él un efecto mayor al ejercido sobre anillos contraídos con KCl (6×10^{-2} M) y se reduce, pero no se suprime en anillos vasculares sin endotelio. Los hallazgos sugieren que *C.Schiedeanus* ejerce efectos vasodilatadores vinculados especialmente con la ruta metabólica de guanilato ciclasa.¹⁸

Marco conceptual

2.1.1 Familia Onagraceae

Las onagráceas se presentan como hierbas o arbustos; generalmente son herbáceas raramente árboles, perennes, bienales o anuales. Están constituidas por 24 géneros y 650 especies.

Su hábitat es cosmopolita, pero están mejor representadas en el norte y sur de América, su distribución es especialmente en regiones frías, templadas y subtropicales de América. Entre los géneros más representativos están; *Polibium*, *Fucsia*, *Ludwigia*, *Clarkia*, *Hauya*, *Lopezia* y *Oenothera*.¹⁹

2.1.2 *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu"

La *Oenothera rosea* Ait., "yawar suqu", es una especie botánica de planta herbácea bienal, perteneciente a la familia de la *Onagraceae*.

"Yawar suqu", es un término quechua, cuya traducción al castellano es chupa sangre.

2.1.3 Distribución y Hábitat

La *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" crece en forma silvestre en las orillas de acequias y en el contorno de terrenos cultivados de climas templados o subtropicales, así como en zonas alto andinas entre 1,500 a 4,000 m.s.n.m., con mayor frecuencia crecen en valles interandinos de: Cuzco, Puno, Apurímac, Cajamarca, Amazonas Junín y Huánuco; ésta especie se extiende desde el

sudoeste de Estados Unidos, México, Costa Rica, Bolivia, registrándose una menor cantidad en Centro América, también se puede encontrar en la India.

2.1.4 Clasificación taxonómica de la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu".²⁰

DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE	: ROSIDAE
ORDEN	: MYRTALES
FAMILIA	: ONAGRACEAE
GÉNERO	: <i>Oenothera</i>
ESPECIE	: <i>Oenothera rosea</i> Ait.
N.V.	: "yawar suqu", "chupa sangre"

Certificado emitido por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga (anexo 01).

2.1.5 Descripción botánica

Es una hierba, perenne, que mide entre 15 y 45 cm de altura. Tiene las hojas en forma de lanza con la parte media ancha, de borde entero o poco ondulada y con nervadura muy marcada. Sus flores son solitarias y de pétalos anchos que las hacen verse casi cuadradas, de color rosa o violeta.

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

Hojas: Oblongo-lanceoladas, sub enteras o groseramente sinuosas, irregularmente dentadas, de dos a cinco cm de longitud con pecíolo delgado. Las hojas de la parte superior están reducidas a brácteas verdosas en cuyas axilas nacen las flores, de color verde oscuro en el haz, un poco más claro en el envés.

Flores: Agrupadas en inflorescencias racemosas, son hermafroditas, heteroclamídeas, pedunculadas y períginas; presenta hipanto que encierra al ovario ínfero, cuya parte externa presenta ocho estrías (cuatro más prominentes). Cáliz tetrámero, gamosépalo, los sépalos son reflexos durante la antesis, pubescente, con lóbulos largos y decumbentes. Corola tetrámera, dialipétala, constituida por cuatro pétalos aovados de color rosado o rojo violeta. Androceo diplostémono constituido por ocho estambres con anteras dorsifijas,

alargadas ditésicas, con dehiscencia longitudinal, filamento de color blanco, granos de polen de forma tetraédrica. Gineceo completo, ovario ínfero, tetracarpelar, tetralocular, multiovular, óvulos anátropos, epítropos, péndulos, de placentación central y axial, estilo desarrollado, estigma formado por cuatro ramas estigmáticas coloreadas de rosado.

Fruto: Cápsula ovoide de 8 a 10 mm de longitud, extraídos con ocho costillas longitudinales y caras arrugadas, poseen como base un pedúnculo hueco. Semillas de forma oblonga, aovada y asimétrica, de color marrón.¹⁹

2.1.6 Composición Química

Wolf R, en el trabajo titulado *New Sources of Gamma-Linoleico Acid en las semillas de *Oenothera rósea Ait* "yawar suqu"*, determinó la presencia de ácidos grasos insaturados como el ácido linoleico, linolénico, palmítico y oleico.²¹

Palacios J, reporta la presencia de sustancias fenólicas: ácido elágico, gálico, cafeico, o-cumárico, m-digálico, neoclorogénico, kaemferol, quercetina, cianidina, delfinidina y glicósidos flavónicos mayormente presentes en las hojas de *Oenothera rósea Ait*. "yawar suqu".¹⁹

Averett, J. *et al*, en el trabajo titulado: *Flavonoid survey of Oenothera (Onagraceae)*, determinó la presencia de flavonoides en las hojas de *Oenothera rósea Ait*. "yawar suqu", identificándolos como glucósidos flavónicos.²²

Tinco A, reportó la presencia de taninos, flavonoides, azúcares reductores, saponinas, mucílagos, principios amargos, catequinas, resinas, lactonas, esteroides y triterpenos en los diferentes extractos: etéreo, alcohólico y acuoso de *Oenothera rósea Ait*. "yawar suqu".¹¹

2.1.7 Nombres populares

Sanguinaria, chupa sangre, san Juan, yawar chungá, yawar chonca, gahuar chunka, yawar suqu, antañahui, hierba del golpe.

2.1.8 Descripción del uso tradicional de la planta

En la literatura consultada se encontró que de 98 registros, el uso terapéutico más frecuentemente mencionado es para golpes, heridas e inflamaciones (49% de los registros), seguido del uso para enfermedades gastrointestinales, como bilis, cólicos estomacales, dolor de estómago, diarrea, infecciones e inflamaciones estomacales y disenteria (22.4%). También se menciona su uso para el dolor general, muscular, de muelas y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con partos y padecimientos de la mujer, como matriz inflamada, infertilidad, irregularidad en la menstruación y dismenorrea.

De acuerdo con la información revisada, para el uso terapéutico de esta especie normalmente se utiliza toda la planta (58% de los registros), aunque en ellos no se especifica si se incluye la raíz o si solo se emplea la parte aérea; la siguiente parte vegetal más utilizada son las ramas con un 22% de los registros. También, la vía tópica y la oral son igualmente utilizadas con porcentajes de 42 y 46%, respectivamente. La preparación de la planta normalmente es como decocción (47%), aunque también se prepara en infusión (20%) o simplemente se muele (10%).

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Medicina tradicional

De acuerdo con la OMS, la medicina tradicional se define como "la suma completa de conocimientos, técnicas y prácticas fundamentadas en las teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas y que se utilizan para mantener la salud y prevenir, diagnosticar, mejorar o tratar trastornos físicos o mentales".²³ Dentro de la medicina tradicional, las plantas son una fuente importante de recursos curativos. Actualmente, las plantas son un recurso valioso dentro de los sistemas de salud, principalmente para los países en vías de crecimiento. La OMS estima que alrededor del 80% de la población mundial, asentada en regiones con desarrollo bajo e ingresos limitados, hace uso de la medicina tradicional como alternativa de atención primaria de varios problemas de salud, utilizando procedimientos que involucran el uso de plantas.^{24,25}

Las plantas utilizadas dentro de la medicina tradicional son aquellas que poseen propiedades terapéuticas gracias a los metabolitos que contienen, los cuales en su mayoría son una mezcla de compuestos que actúan de forma individual o en conjunto en el cuerpo humano para prevenir enfermedades, o para devolver o mantener la salud.

Se ha comprobado que extractos hechos a base de solventes orgánicos a partir de diferentes partes de la planta como tallos, hojas, frutos, corteza, raíces, etc., contienen una mezcla de metabolitos secundarios que poseen propiedades medicinales, por lo que los científicos se han dado a la tarea de validar su uso.

2.2.2 Metabolitos primarios y secundarios de las plantas

Los principios del metabolismo primario (metabolitos primarios) se encuentran en todas las plantas y desempeñan funciones vitales para el desarrollo del vegetal, como la obtención de energía, la morfogénesis o la reproducción. Aquí se incluyen bases nitrogenadas, ácidos grasos, aminoácidos y osas, así como sus

respectivos productos derivados finales: ácidos nucleicos, lípidos, proteínas y glúcidos. La mayoría carecen *per se* de interés como fármacos, si bien existen excepciones (algunos aceites, enzimas, polisacáridos, etc.).^{26,28}

A los principios del metabolismo secundario (metabolitos secundarios) se les considera como no esenciales para la vida, aunque pueden ser fundamentales para que pueda operar una determinada función biológica, según Bullock, el metabolismo secundario sirve para mantener el metabolismo básico en aquellas circunstancias en las que los sustratos normales no pueden ser utilizados para el desarrollo normal de la célula, por falta de nutrientes, otras funciones están relacionadas con mecanismos de defensa frente a animales y/o insectos, como atrayentes de polinizadores, brindan protección frente a estrés por factores abióticos como la temperatura, humedad y presión, entre otros, mantienen la integridad estructural de la planta; regulan el crecimiento y desarrollo, etc.²⁶ Son, sin duda alguna, los compuestos de mayor interés farmacológico, los que van a constituir los llamados "principios activos" de la droga, estos se clasifican de acuerdo a su significado biológico y función en la planta. Ejemplo de estos compuestos son los flavonoides, quinonas, taninos, cumarinas, terpenoides, alcaloides, entre otros.

Existe una gran dispersión de estructuras cuya presencia a lo largo de los taxones botánicos varía enormemente. Así existen familias especialmente ricas en taninos (*Rosaceae*), otras con abundancia en lactonas sesquiterpénicas (*Compositae*) y otras muchas cuya singularidad química es manifiesta.

En la composición química de una especie vegetal influyen varios factores, tanto externos, como internos, entre los cuales se encuentran: el clima, el cual siempre incluye la temperatura, régimen de lluvias, luz, humedad, latitud, altitud, el suelo, entre otros; además la humedad, que depende de la altitud y del régimen de precipitaciones, puede producir pérdidas de sustancias solubles de hojas y raíces,²⁷ en particular glicósidos y aceites esenciales.

Las rutas biosintéticas que dan lugar a metabolitos de uno y otro grupo están entrelazadas, dado que productos del catabolismo de un tipo de principios pueden ser inicio de la génesis de otro. Además, un compuesto determinado puede dirigirse hacia el metabolismo primario o secundario dependiendo no ya de la especie que se considere, sino también de la etapa vegetativa o del entorno medioambiental.²⁸

2.2.3 Bases anatómicas y fisiológicas de la pared vascular

Los vasos sanguíneos, antes considerados simples conductos para la sangre, hoy son verdaderos órganos con procesos de autorregulación endocrina, autocrina y paracrina; donde convergen la acción de múltiples sustancias vasoactivas, tales como catecolaminas, acetilcolina, endotelinas, péptidos natriuréticos, además de factores de crecimiento y proliferación que modulan en su conjunto el tono y la resistencia vascular, el estado de trombosis o antitrombosis, la permeabilidad vascular, los procesos de proliferación y fibrosis e incluso gran variedad de pasos del proceso inflamatorio/reparrativo, que en su conjunto influyen en la probabilidad para desarrollar enfermedad cardiovascular.²⁹

Estructura de la pared vascular

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

La íntima

Está formada por una monocapa de células endoteliales, que juegan un papel decisivo en el control de la circulación, ya que liberan numerosos compuestos vasoactivos. Los principales agentes vasodilatadores liberados por el endotelio son el factor relajante derivado de endotelio (EDRF), que ha sido identificado como óxido nítrico (NO), la prostaglandina I₂ (PGE₂) o prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado de endotelio (EDHF), cuya identidad es todavía hoy motivo de controversia entre distintos autores.³⁰ El endotelio también libera sustancias vasoconstrictoras, como el factor contracturante derivado de endotelio, anión superóxido (O₂⁻), tromboxano A₂ (TXA₂) y la endotelina-1 (ET-1), si bien esta última puede comportarse también como vasodilatadora. Las células endoteliales descansan sobre una membrana basal, separada de las células musculares lisas por una lámina elástica interna de estructura reticular, que presenta espacios interlaminares, que permiten el paso de sustancias a su través.

La media

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

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

La adventicia

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

Fisiología de la pared vascular

Endotelio vascular

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

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

Regulación del tono del músculo liso vascular

El aumento y la reducción de la concentración de calcio libre intracelular ($[Ca_2^+]_i$), son los principales mecanismos que provocan la contracción y la relajación del músculo liso vascular. El aumento de la ($[Ca_2^+]_i$) es el resultado de la entrada de Ca_2^+ extracelular a través de canales de la membrana celular y/o de su liberación desde sus depósitos intracelulares, fundamentalmente del retículo sarcoplásmico (RS). Cuando aumenta la $[Ca_2^+]_i$, este se fija a la calmodulina (CaM) (se unen 4 iones Ca_2^+ por cada molécula de CaM), formándose el complejo Ca_2^+ - calmodulina (Ca_2^+ - CaM), el cual se une a la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), dando lugar al complejo activo Ca_2^+ - CaMMLCK.³¹ Una vez activada, la MLCK induce la fosforilación de la serina en posición 19 de la cadena ligera (20 kD) de la miosina (MLC). Esta fosforilación permite la unión de la actina y la activación de la ATPasa de la miosina, lo que facilita el establecimiento de los puentes cruzados entre ambas proteínas y el desarrollo de fuerza o acortamiento del músculo liso vascular.³¹

Acoplamiento excitación-contracción

El acoplamiento excitación-contracción implica una cadena de procesos en la que el aumento de Ca_2^+ juega un papel primordial. Se han descrito dos tipos de acoplamiento excitación-contracción dependiendo de si el estímulo es la despolarización de la membrana (acoplamiento electromecánico) o la acción de agonistas (acoplamiento farmacomecánico).³¹

El acoplamiento electromecánico, implica cambios en el potencial de membrana de la célula del músculo liso vascular (CMLV). El potencial de reposo de estas células varía entre -50 y -60 mV; cuando estos valores se vuelven menos negativos (despolarización), se activan (abren) los canales de Ca_2^+ dependientes de voltaje (VOC), produciéndose la entrada de calcio y la consiguiente vasoconstricción.³¹ De los dos principales canales VOC, el tipo L y el tipo T, el primero tanto por su alta conductancia (18-24 pS) como por su umbral de activación (-40 mV), parece ser el principal responsable de la entrada de Ca_2^+ durante el acoplamiento electromecánico. La entrada de calcio a través de los canales tipo L parece ser asimismo la responsable del componente tónico de la contracción durante una despolarización mantenida de la membrana celular (p.ej. tras aumentar la concentración de K^+ extracelular). La corriente de entrada de calcio activada durante la despolarización puede poner en marcha el mecanismo que se conoce como liberación de Ca_2^+ inducida por Ca_2^+ , que

consiste en la activación por parte del Ca_2^+ de los receptores de rianodina del retículo sarcoplásmico (RS) y la consiguiente liberación de Ca_2^+ del RS. Aunque este mecanismo juega un importante papel en el músculo liso cardíaco, su existencia en el músculo liso vascular es todavía motivo de controversia.

Los cambios del potencial de membrana hacia valores más negativos (hiperpolarización), producen el cierre de los canales de calcio tipo VOC y disminuyen la concentración de Ca_2^+ intracelular produciendo vasodilatación. La apertura de canales de potasio y la activación de la ATPasa Na^+/K^+ , son dos de los principales mecanismos responsables de la hiperpolarización de la membrana de las células musculares lisas.

El acoplamiento farmacomecánico engloba una serie de mecanismos de señalización celular, que pueden estimular la contracción o la relajación vascular sin modificar el potencial de membrana de las CMLV.³¹ Este acoplamiento también se asocia a un aumento de la concentración de Ca_2^+ intracelular procedente en parte del medio extracelular pero, fundamentalmente del RS. El RS es el principal depósito intracelular de calcio en las CMLV. Presenta en su membrana receptores para el inositol-1, 4,5-trifosfato (IP_3) que, al activarse, permiten la salida masiva de Ca_2^+ . El IP_3 se genera por distintos agonistas, tales como acetilcolina (ACh), angiotensina II (AII), catecolaminas y TXA_2 y NA, que actúan sobre sus receptores específicos de la membrana celular, que están acoplados a fosfolipasa C a través de las subunidades α de las proteínas Gq.^{31,32} La fosfolipasa C hidroliza el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP_2), siendo el IP_3 uno de los productos de la reacción. Van Breemen *et al*, en 1995 sugirió que el RS se comporta como una barrera amortiguadora (buffer barrier) del Ca_2^+ que entra en la célula. Según estos autores, el Ca_2^+ que entra en la célula se acumularía en un espacio submembranoso restringido, donde sería parcialmente secuestrado por el RS, lo que impediría su paso al espacio citoplasmático central, que alberga los elementos contráctiles responsables de la contracción. Este proceso puede ser modulado por distintos agentes. Los vasodilatadores, que aumentan los niveles de nucleótidos cíclicos, incrementarían la capacidad amortiguadora del RS y disminuirían el paso de calcio al espacio citoplasmático central, mientras que los vasoconstrictores aumentarían los niveles de IP_3 y reducirían la barrera amortiguadora aumentando el paso de Ca_2^+ al espacio citoplasmático central. Este aumento de IP_3 sería de especial importancia a nivel del denominado "junction space", o zona donde el RS y la membrana plasmática

están más íntimamente acoplados. A este nivel el IP_3 activaría sus receptores específicos localizados en la superficie del RS; el resultado es un incremento de la concentración de calcio intracelular a nivel de las proteínas contráctiles y un aumento del tono vascular. Los agonistas pueden, además, inducir la entrada de Ca_2^+ desde el medio extracelular a través de la activación de los canales de Ca_2^+ tipo L,³³ o de los canales dependientes de la activación de receptor (ROC).³⁴ Los canales ROC también parecen activarse por el estiramiento mecánico.

Las características de la respuesta contráctil dependen, por tanto, del tipo de estímulo (despolarización o agonista) y de la fuente responsable del aumento de la concentración de Ca_2^+ intracelular, así, altas concentraciones de K^+ extracelular producen despolarización de la membrana, aumentan la entrada de Ca_2^+ a través de los canales tipo L y producen una contracción mantenida, que puede suprimirse por los bloqueantes de los canales de calcio tipo L.³² Por el contrario, agonistas como la noradrenalina (NA) por un lado estimulan la liberación de Ca_2^+ desde el RS, lo que produce una respuesta contráctil transitoria, ya que la cantidad de Ca_2^+ del RS es limitada, y por otro aumentan la entrada de Ca_2^+ a través de los canales de Ca_2^+ tipo L y tipo ROC, produciendo una contracción mantenida.³²

Mecanismo de la relajación del músculo liso vascular

La relajación de la CMLV tiene lugar cuando disminuye la $[Ca_2^+]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles. Esta disminución conlleva la disociación del complejo Ca_2^+ -CaMMLCK y la regeneración de la apoenzima kinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK) inactiva, lo que permite la defosforilación de la cadena ligera de miosina (MLC) a través de la fosfatasa de la MLC (MLCP), produciéndose vasodilatación.³¹ La reducción de la $[Ca_2^+]_i$ es el resultado del intercambiador Na^+/Ca_2^+ y de la activación de dos ATPasas activadas por el Ca_2^+ , localizadas en la membrana celular (PMCA) y en el RS (SERCA). Estas dos ATPasas pueden ser reguladas mediante la fosforilación inducida por las proteínas kinasas C (PKC), A (PKA) y G (PKG); además, la PMCA se activa por la CaM, mientras que la SERCA se regula por el grado de fosforilación de una proteína denominada fosfolambano. El intercambiador Na^+/Ca_2^+ presenta una baja afinidad por el Ca_2^+ y su acción parece estar limitada a aumentos locales de la $[Ca_2^+]_i$ a nivel submembranoso.

Trasmisión adrenérgica

La adrenalina y la noradrenalina son aminas vasoactivas que se encuentran en cantidad significativa en sangre, la adrenalina es liberada por la médula suprarrenal y la noradrenalina por las terminaciones nerviosas, estimulando los receptores α y β -adrenérgicos.

Los receptores adrenérgicos son estructuras moleculares glucoproteicas que responden a estas catecolaminas, transformándola en una respuesta celular específica. Los estudios de fijación de radioligando agonistas o antagonistas demuestran que en un mismo órgano coexisten varios subtipos de receptores adrenérgicos, en proporciones distintas, como ocurre en la pared vascular.³⁵ A partir de las respuestas obtenidas en diversos órganos a las catecolaminas naturales adrenalina y noradrenalina, y a la sintética isoprenalina, Ahlquist en 1948 clasificó los receptores adrenérgicos en dos clases, α y β . Esto fue confirmado con la aparición de fármacos antagonistas que bloquean de una manera selectiva las acciones α (ergotamina y fenoxibenzamina) y β (dicloroisoprenalina y propanolol).^{35, 36} Los receptores α son estimulados en orden de potencia; adrenalina, noradrenalina e isoprenalina. Se asocian a una actividad contráctil de la musculatura lisa vascular.³⁵ Se dividieron inicialmente en dos grupos, α_1 y α_2 . Esto se comprobó en diversos órganos donde la adrenalina, la noradrenalina y otros agonistas con acción α , eran capaces de inhibir la liberación de noradrenalina provocada por la estimulación de receptores en fibras noradrenérgicas, designando a los receptores presinápticos α_2 -adrenoceptores, teniendo un efecto de retroalimentación negativa. Por otro lado, los agonistas α tienen la capacidad de contraer fibra muscular lisa, denominándose receptores postsinápticos α_1 -adrenoceptores.³⁵

Se ha comparado, *in vivo* e *in vitro*, las acciones farmacológicas de noradrenalina y adrenalina, ambos son agonistas directos y sus acciones difieren sobre todo en su eficacia para estimular a los receptores α y β_2 . En esencia, son equipotentes para estimular los receptores β_1 . La noradrenalina es un agonista potente de los receptores α , y tiene poca acción en los receptores β_2 .

En algunos mamíferos, la contracción del músculo liso vascular es mediada por α -adrenoceptores. En arterias aisladas de perro (aorta, femoral, mesentérica, yeyunal, renal y esplénica) la contracción es mediada por α_1 -adrenoceptores. También estos receptores predominan en arteria carótida, mesentérica, renal y arterias coccígeas de rata, y en arterias humanas. En la vena safena de perros y

humanos, predominan α_2 -adrenoreceptores, mediando la contracción. En el músculo liso de aorta de rata predominan α_1 -adrenoreceptores, mediando la contracción *in vivo* e *in vitro* del órgano aislado.³⁶ Los receptores β son estimulados en orden de potencia isoprenalina, adrenalina y noradrenalina; se les asocia a una actividad relajadora de la musculatura vascular.³⁵

Los receptores β se dividen en β_1 , que predominan en el miocardio; β_2 ubicados especialmente en músculo liso y β_3 presentes en el tejido adiposo.³⁵

Es bien conocido que los α_1 -adrenoreceptores asociados a la proteína Gq, actúan estimulando la fosfolipasa C que hidroliza el fosfoinositol, resultando en la formación de los segundos mensajeros inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG), los que llevan a un aumento del calcio intracelular.^{34,35,36} La respuesta molecular de la activación α_2 -adrenoreceptores se caracteriza por su capacidad de asociarse a proteína Gi, inhibir la adenilciclase y reducir la concentración del segundo mensajero adenosinmonofosfato (AMPc),³⁵ produciendo actividad en los canales de potasio y de calcio.³⁶ La activación de los β -adrenoreceptores por un agonista β adrenérgicos, estimula la enzima adenilciclase mediante la interacción con una proteína Gs, lo que estimula un aumento de AMPc. En los vasos, la relajación del músculo liso por activación β -adrenérgica, puede deberse a un aumento de la permeabilidad para el potasio con la consiguiente hiperpolarización de la membrana.³⁵

Los efectos clínicos de la activación de los receptores α adrenérgicos en el músculo liso vascular, resultan en un incremento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Aunque es limitada la utilidad clínica de estos compuestos, pueden tenerla para tratar algunos pacientes con hipotensión o choque. Fenilefrina y metoxamina son vasoconstrictores de acción directa y son activadores selectivos de los receptores α_1 . Mefentermina y metaraminol actúan de manera directa como indirecta, es decir, una parte de sus efectos es mediada por liberación de noradrenalina endógena. Los antagonistas α adrenérgicos tienen un espectro amplio de especificidades farmacológicas, inhiben la vasoconstricción inducida por las catecolaminas endógenas; causando vasodilatación tanto en los vasos de resistencia arteriolar como en las venas. Algunos de estos fármacos poseen afinidades notablemente diferentes por los receptores α_1 y α_2 .

Fisiopatología

Enfermedades cardiovasculares

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

Mortalidad cardiovascular

En el 2003 fallecieron algo más de 57 millones de personas en el mundo; 16,7 millones (29,3%) lo hicieron debido a enfermedades cardiovasculares, lo que las sitúa por delante de las enfermedades infecciosas y parasitarias que suponen el 26%, si incluimos a las infecciones respiratorias.

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

Aunque medidas no farmacológicas tales como el control de peso, la restricción en el consumo de sodio, la moderación en el consumo de alcohol y el ejercicio ayudan a disminuir la presión arterial, casi todos los pacientes requieren medicación adicional.³⁷

Cardiopatía isquémica

Bajo el término de cardiopatía isquémica incluimos un conjunto de causas y efectos interrelacionados, con expresiones clínicas y anatomopatológicas no

siempre congruentes entre sí. Es una patología multifactorial, resultado de interacciones complejas entre los factores genéticos y ambientales, que se encuentra englobada en el grupo de las llamadas enfermedades cardiovasculares.

Constituye un problema de salud pública de primer orden debido a su elevada incidencia y mortalidad.³⁸ Sus consecuencias suponen en la actualidad la gran mayoría de la patología cardíaca del adulto.

Definimos así la cardiopatía isquémica como la afectación miocárdica debida a una desproporción entre el aporte del flujo sanguíneo coronario y los requerimientos miocárdicos, causada por cambios en la circulación coronaria. Comprende estadios agudos, temporales o crónicos y puede ser debida a cambios funcionales o a enfermedad orgánica (excluida la isquemia debida a cambio hemodinámicos, no coronario, como sucede en la estenosis aortica). Origina manifestaciones clínicas ordinariamente a partir de los 45 años de edad, aunque eventualmente pueda presentarse a edades juveniles.

Clínicamente puede manifestarse de las siguientes formas:

1. Angina de pecho, es una entidad clínica caracterizada por dolor torácico, en relación con isquemia miocárdica por déficit temporal de oxigenación. Los pacientes con angina son portadores de estenosis graves u oclusión de alguna arteria coronaria, pero con mínimo daño miocárdico.³⁹
2. Infarto de miocardio (IMA), consiste en una necrosis isquémica (necrosis coagulativa), extensa del miocardio producida por una insuficiencia grave del flujo coronario.
3. Insuficiencia cardíaca en la cardiopatía isquémica.
4. Arritmias.
5. Paro cardíaco.

Anatomía patológica

Los aumentos del consumo de oxígeno miocárdico (MVO_2), tienen que ir seguidos de un aumento del flujo coronario ya que la capacidad de aumento de la utilización de oxígeno es muy limitada en el miocardio. El principal mecanismo regulador del flujo son los cambios producidos en la resistencia vascular. En condiciones normales, el aumento de las demandas metabólicas de oxígeno, va seguido de una disminución de la resistencia vascular coronaria, de modo que, durante el ejercicio intenso, puede disminuir hasta cuatro veces, con un aumento

paralelo de flujo coronario. La adaptación se completa por la taquicardia, aumento del tono simpático y de la tensión arterial.

Cuando existe una estenosis en una arteria coronaria, disminuye el flujo a través del vaso, desciende la presión y se sigue una disminución de las resistencias vasculares, con lo que el flujo aumenta nuevamente. Cuando los aumentos de la resistencia en una arteria son pequeños, se compensan fácilmente con pequeñas disminuciones de la resistencia autorreguladora. Cuando los incrementos son importantes la disminución de la resistencia autorreguladora no es suficiente para compensar el flujo; primero en situaciones de demanda metabólica intensa, y después, ante demandas menores. La isquemia en estas condiciones, siempre es primero y más importante en el endocardio que en el epicardio. Ante una estenosis crítica, llega un momento en que no son posibles incrementos del flujo.

Por otra parte, ante lesiones obstructivas coronarias, hay que tener en cuenta que, un pequeño aumento en el grado de estenosis, puede originar una intensa caída del flujo, si ha habido un agotamiento de la reserva vasodilatadora autorreguladora. En situaciones de estenosis coronaria importante, con utilización de los factores de autorregulación al máximo, pequeñas reducciones de la presión arterial, tienen una gran importancia y pueden hacer disminuir el flujo coronario distal a la estenosis, de una forma significativa.

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

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

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

Factores de riesgo

- La obesidad.

- La diabetes (La cardiopatía isquémica es, desde luego, la expresión clínica más frecuente de la macroangiopatía diabética y la causa principal de muerte en los diabéticos en la actualidad).
- La hiperuricemia (aumento de la concentración del ácido úrico en sangre).
- Los lípidos de la dieta y del plasma, como factores de riesgo de cardiopatía isquémica.
- El componente trombótico en el patomecanismo de la arteriosclerosis coronaria o de sus complicaciones oclusivas.
- El tabaco
- La hipertensión es probablemente el factor de riesgo más importante en el desarrollo de cardiopatía coronaria y duplica el riesgo existente en una población normal. Los estudios clínicos - epidemiológicos abonan también la afirmación de que la hipertensión incrementa el riesgo de enfermedad coronaria, sobre todo si se suma a otros factores de riesgo como la obesidad, la hipercolesterolemia y el tabaco.⁴⁰ La prevalencia de hipertensión entre los enfermos coronarios es diez veces mayor que en la población general de la misma edad. En los hipertensos de uno y otro sexo, se registra un riesgo considerablemente aumentado de desarrollar cardiopatía coronaria, en todos los grupos de edad entre los treinta y cinco y los sesenta y cinco años.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la cardiopatía isquémica ha avanzado en paralelo al conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad. La demostración de la trombosis coronaria como causa inmediata del infarto agudo de miocardio, el papel de la activación de la angiotensina en el remodelado miocárdico, la importancia del sistema adrenérgico en la función ventricular y el valor del control de las concentraciones de colesterol han sido los cuatro pilares fundamentales sobre los que se han desarrollado las estrategias terapéuticas que se utilizan en la actualidad.

Atendiendo el factor de riesgo predisponente se orienta el tratamiento farmacológico.

1. Inhibidores agregación plaquetaria.
2. Anticoagulantes.
3. Inhibidores de la angiotensina.

4. Bloqueadores β adrenérgicos.
5. Antagonistas del calcio.
6. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)
7. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)
8. Estatinas

Antagonistas β - Adrenérgicos

Los β -bloqueantes son drogas que inhiben competitivamente a los receptores β -adrenérgicos, modulando la actividad del sistema nervioso simpático, estos son normalmente clasificados en base a su selectividad por los receptores β . Los β -bloqueantes no selectivos como propanolol, pindolol, nadolol, timolol y labetalol antagonizan los receptores β_1 y β_2 . Los β -bloqueantes selectivos, como el metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol tienen mayor afinidad por los receptores β_1 . Los β -bloqueantes selectivos están indicados en pacientes en quienes el bloqueo β_2 puede asociar un aumento en el riesgo de efectos adversos, como en pacientes asmáticos o diabéticos, así como en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad de Raynaud. Algunos β -bloqueantes tienen actividad agonista parcial (actividad simpático mimética intrínseca). Los β -bloqueantes, como monoterapia o combinados con otras drogas han probado que tienen efectividad en la reducción de síntomas de angina de pecho y reducción de la morbi-mortalidad después del infarto al miocardio. Además son las drogas de elección en pacientes con hipertensión arterial e infarto al miocardio o angina. Muchos β -bloqueantes son comúnmente usados en el tratamiento de pacientes con migraña recurrente, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, ansiedad aguda y en casos de glaucoma.

Existen muchos tipos de fármacos que interfieren con la función del sistema nervioso simpático y por lo tanto, tienen efectos profundos sobre la fisiología de los órganos con inervación simpática, tal es el caso de los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, los cuales inhiben la interacción de la noradrenalina, la adrenalina y otras drogas simpaticomiméticas con los receptores β -adrenérgicos, teniendo importantes aplicaciones clínicas. Los β -bloqueantes son fármacos que han sido ampliamente utilizados en la práctica médica como antiarrítmicos y antianginosos, comprobándose posteriormente su efecto antihipertensivo.⁴²

Agentes β – bloqueantes

En el corazón predominan los receptores β_1 , que tienen efectos cronotrópico, inotrópico, dromotrópico y batmotrópico positivos. En los vasos predominan los β_2 que tienen efecto vasodilatador, y en los bronquios los β_2 con efecto broncodilatador. Estos fármacos actúan por antagonismo competitivo de los receptores β -adrenérgicos fundamentalmente en el corazón. Algunos producen solamente bloqueo β_1 , en tanto que otros como el propranolol muestran una inhibición tanto β_1 como β_2 , otros producen bloqueo de los receptores α y β como el labetalol. Así mismo algunos fármacos combinan bloqueo β con una estimulación simpaticomimética, tal es el caso de pindolol, no obstante todos actúan fundamentalmente por bloqueo β . Los β -bloqueantes una vez administrados reducen la presión arterial en pacientes hipertensos, pero no en sujetos normotensos.⁴³ Además atenúan la respuesta presora inducida por el ejercicio dinámico pero no por el ejercicio isométrico, las acciones farmacológicas que producen este efecto incluyen efectos sobre los vasos sanguíneos, el corazón, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y muy probablemente sobre el sistema nervioso central. Hoy en día estos fármacos constituyen herramienta de elección en el manejo del paciente hipertenso con ansiedad intensa, con hipertensión hiperkinética y con cardiopatía isquémica coexistente. Los β -bloqueantes son considerados fármacos de primera línea, por su efectividad probada, en la reducción de los síntomas de la angina de pecho y en la reducción de la morbilidad y mortalidad después del infarto al miocardio, como en la reducción de su recurrencia,⁴⁴ recomendándose para este fin aquellos β -bloqueantes sin actividad simpático mimética intrínseca. Según el VI informe del comité nacional conjunto sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial (JNC VI) de los EEUU, se concluyó que los diuréticos y los β -bloqueantes son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no presenten contraindicaciones para su uso.⁴⁵ Los β -bloqueantes han demostrado ampliamente su eficacia, tanto en monoterapia como asociados, en el tratamiento de la hipertensión arterial ligera-moderada, así como en la prevención de sus complicaciones cardio-vasculares. Estudios han informado que los bloqueantes β producen un mejoramiento sintomático en pacientes con insuficiencia cardiaca, incremento de la fracción de eyección, disminución de internaciones por descompensación y disminución en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada.⁴⁶

Mecanismo de acción

Los mecanismos responsables del efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes no está del todo dilucidado. Entre ellos se han implicado:

1) Reducción del gasto cardiaco, la reducción de la contractilidad del miocardio contribuye a disminuir el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno de estos tejidos. Inicialmente esta reducción no se acompaña de una reducción paralela de la presión arterial, ya que el efecto de los β -bloqueantes sobre los vasos sanguíneos impide la vasodilatación mediada por los receptores β_2 , evidenciándose un aumento reflejo de la resistencia vascular periférica inicialmente. El descenso de la presión arterial se produce tras varios días de tratamiento, cuando las resistencias vasculares vuelven a los valores basales y se mantiene el gasto cardíaco disminuido.

2) Inhibición de la actividad de la renina plasmática (ARP), los β -bloqueantes antagonizan la liberación de renina mediada a través de la activación de receptores β_1 ubicados en las células yuxtglomerulares renales. Algunas evidencias apuntan a que esta inhibición jugaría un papel importante en su efecto hipotensor,⁴⁷ sin embargo el efecto hipotensor de estos fármacos no puede atribuirse únicamente a este mecanismo. En primer lugar, no existe correlación entre el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes y los niveles de ARP, además las dosis necesarias para inhibir la ARP son inferiores a las dosis precisas para obtener un efecto hipotensor.

3) Aumento de los niveles plasmáticos y excreción urinaria de prostaglandinas: Se ha observado que el tratamiento prolongado con β -bloqueantes produce un incremento de los niveles plasmáticos y de la excreción urinaria de prostaciclina y PGE_2 , las cuales poseen conocido efecto vasodilatador. Por otra parte, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, que inhiben la síntesis de prostaglandinas, atenúa el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes.

4) Reducción de la síntesis y liberación de endotelina-1 en células endoteliales humanas: La endotelina-1 es un potente péptido vasoconstrictor producido y liberado por células endoteliales; numerosos estudios relacionan los niveles plasmáticos de endotelina-1 con la severidad de varias patologías cardiovasculares. El efecto de los β -bloqueante sobre la producción de endotelina-1 puede explicar parcialmente la eficacia de los β -bloqueantes en el tratamiento de patologías como son la falla cardiaca avanzada, hipertensión esencial y los síndromes coronarios agudos.⁴⁸ La disfunción endotelial se

encuentra implicada en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. β -bloqueantes como nebivolol y carvedilol pueden mejorar la función endotelial en pacientes con hipertensión.

5) Efecto sobre el sistema nervioso central: Se ha postulado que los β -bloqueantes podrían ejercer su efecto hipotensor a nivel del SNC, ya que en animales de experimentación se ha demostrado reducción del tono simpático y descenso de la presión arterial tras su infusión intraventricular. Sin embargo, los β -bloqueantes hidrofílicos, que atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica, tienen un efecto hipotensor similar a los liposolubles.

6) Disminución de los niveles de calcio citosólico: La HTA se caracteriza por un aumento de la concentración intracelular de calcio en la fibra muscular lisa, lo que favorece la vasoconstricción y el aumento de las resistencias vasculares. Se ha demostrado que la reducción de la PA obtenida con β -bloqueantes se acompaña de una disminución de los niveles de calcio citosólico en hematíes y plaquetas.

7) Bloqueo de los receptores β_2 presinápticos: Estos receptores facilitan la liberación de noradrenalina por la terminal nerviosa simpática, por lo que su bloqueo reduciría el tono α -adrenérgico vascular favoreciendo la vasodilatación. Este mecanismo explicaría el descenso de las resistencias vasculares que se produce al cabo de algunos días de tratamiento con β -bloqueantes.

Actualmente se acepta que ninguno de los mecanismos expuestos explicaría en forma aislada el efecto hipotensor de los β -bloqueantes, por lo que se considera que hay varios mecanismos implicados teniendo mayor o menor importancia según el tipo de β -bloqueante.

Los efectos que producen estos fármacos en el organismo los podemos clasificar en:

1) Efectos Cardiovasculares: Reducen la frecuencia cardíaca al actuar sobre el nodo sinusal. Disminuyen la contractilidad del miocardio, la velocidad de expulsión sistólica y la velocidad de elevación de la presión intraventricular. Por todo ello reducen el gasto cardíaco con independencia de la disminución de la frecuencia cardíaca. La reducción de la frecuencia y de la contractilidad miocárdica contribuye a disminuir el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno miocárdico. El bloqueo β supone, además una reducción en la velocidad de conducción en el nodo AV, por lo que aumenta el espacio PR del EKG. Elevan la

resistencia vascular periférica inicialmente, lográndose su disminución tras la administración crónica de estos fármacos.

2) Efectos Respiratorios: Los β -bloqueantes disminuyen el tono broncodilatador que normalmente equilibra el diámetro bronquial por bloqueo de los receptores β_2 bronquiales, por lo que predomina el tono bronco constrictor en especial el mediado por el sistema colinérgico, el resultado es un aumento en la resistencia bronquial que puede ser peligroso en pacientes con enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente obstructivo reversible. De utilizarse en estos individuos deben prescribirse β -bloqueantes cardioselectivos, estos en pacientes con enfermedad reversible leve a moderada de las vías aéreas no producen clínica significativa, no produciendo efectos respiratorios adversos en el corto tiempo; ⁴⁹ sin embargo, debe estrecharse la vigilancia en caso de ser necesario su uso.

3) Efectos sobre la Función Renal: Provocan en general una reducción del flujo plasmático renal y de la velocidad de filtración glomerular, esto se observa durante el uso agudo de estos fármacos. Durante su uso crónico se observan cambios poco importantes de estas funciones renales; aunque cabe señalar que por lo general estos efectos carecen de trascendencia clínica.

4) Efectos Metabólicos y Hormonales: Se ha demostrado una disminución de la lipólisis mediada por la actividad simpática así como una reducción de la tolerancia a la glucosa en los diabéticos. Los β -bloqueantes deben administrarse con cautela a enfermos con Diabetes Mellitus, dado que pueden bloquear la descarga catecolamínica que se produce en las hipoglucemias, agravándolas y enmascarando su clínica. Además, en estudios recientes se ha sugerido que en pacientes hipertensos tratados durante largos periodos con β -bloqueantes existe un mayor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2, en contraposición con el resto de fármacos. A pesar de ello, el tratamiento con β -bloqueantes es capaz de prevenir las complicaciones micro y macro vasculares de la diabetes de forma similar a los IECA.

El uso prolongado de estos medicamentos conlleva a un aumento de los triacilglicéridos, aumento del VLDL colesterol y disminución de las HDL sin alterar el colesterol total; lo que podría empeorar el perfil aterogénico de algunos pacientes. Estos cambios en los lípidos son menores con los bloqueadores β_1 selectivos, como el atenolol y el metoprolol, que con los antagonistas no

selectivos como el propanolol. De los β -bloqueantes podemos considerar al labetalol y acebutolol como los menos nocivos para el perfil lipídico y podrían considerarse como los β -bloqueantes de elección en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con anomalías previas de los lípidos plasmáticos.

5) Otras Acciones Farmacológicas: Otro efecto importante de los β -bloqueantes como el Timolol, está relacionado con la disminución de la presión intraocular, siendo útiles en el tratamiento del glaucoma debido a que disminuyen la producción del humor acuoso.

Se ha demostrado que los β -bloqueantes pueden actuar como anestésicos locales, esto se explica por la capacidad de inhibir los canales de sodio en las membranas nerviosas y cardíacas. La aplicación terapéutica de este efecto no ha sido bien valorada. Poseen acción disminuyendo el temblor esencial y otros signos autonómicos asociados a cuadros de ansiedad.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en los ambientes de Farmacología y Farmacognosia, de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho - Perú, durante los meses de abril a diciembre del 2013.

3.2 Materiales

3.2.1 Población

Hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" que crece en el distrito de Huamanguilla ubicado a 3 276 m.s.n.m., provincia de Huanta, departamento de Ayacucho.

3.2.2 Muestra

La muestra consiste en 1 kg de hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", que fueron recolectados en la localidad de Huamanguilla. El sistema de muestreo fue por conveniencia.

Las muestras fueron transportadas en bolsas de papel a los laboratorios de Farmacia y Bioquímica, desecadas a la sombra sobre papel periódico, a temperatura ambiente.

Una muestra de planta entera (parte aérea), sirvió para su identificación y clasificación, que se realizó a través del jefe del *Herbarium Huamangensis*, en los laboratorios de botánica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga.

Una vez disecadas, las muestras de hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", fueron pulverizadas utilizando un molino manual y almacenado en frasco ámbar por un período de 14 días.

3.2.3 Animales de experimentación

Se extrajo la arteria aorta de 30 "cobayos" de la misma edad, sexo (macho) entre 600 +/- 50 g, procedentes del Instituto Nacional de Innovación Agraria-Ayacucho (INIA), los mismos que fueron previamente acondicionados con alimentación balanceada y agua a libertad en el bioterio del área de Farmacología de los laboratorios de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.3 Diseño metodológico

Básico – experimental.

3.3.1 Procedimiento metodológico para la recolección de datos

Preparación del extracto hidroalcohólico

Para la preparación del extracto hidroalcohólico se siguió el procedimiento descrito por Lock de Ugaz O.⁵⁰

Se procedió a desecar las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu", a temperatura ambiente, protegidas de la luz, durante 3 semanas para posteriormente pulverizarlas y macerarlas. Para el proceso de maceración se agregó etanol al 70% en una proporción de 150 mL de alcohol más 50 mL de agua por cada 100 g de pulverizado y se dejó macerar por ocho días con constante agitación, protegido de la luz en un frasco de color ámbar de boca ancha. El producto que se obtuvo se filtró haciendo uso del papel filtro. Tras separar el residuo vegetal y el líquido extractivo, se procede a la concentración del mismo mediante el método de baño maría, a 37°C aproximadamente. Es así que se obtiene un concentrado líquido de color verde oscuro el que se envasó en un frasco de vidrio herméticamente cerrado (anexo 04); el extracto obtenido perfectamente seco es guardado en el congelador hasta su posterior fraccionamiento.

Tamizaje fitoquímico de la especie *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu".

Se realizó el análisis químico por medio de técnicas colorimétricas; las que se basan en la reacción de los principios activos presentes en cada especie ante un determinado reactivo de identificación mediante la formación de precipitados o coloraciones. La valoración se aplicó según la concentración del principio activo establecida por la Federal Drug Administration (FDA) la cual instaure valores cualitativos según la siguiente descripción; utilizando un patrón positivo de comparación (FDA), basada en la intensidad del color.

Abundante	(++++)	Presencia Abundante
Moderado	(+++)	Presencia Moderada
Leve	(++)	Presencia Leve
Escaso	(+)	Presencia Escasa
Nulo	(-)	No existe presencia

Para el análisis se utilizaron reactivos específicos de identificación de grupos funcionales (formación de coloración y/o precipitación) tales como reactivo de Dragendorff, Mayer, Wagner, Liebermann – Burchard, cloruro férrico, Shinoda, Börntrager y Baljet.

Las reacciones de identificación de los diferentes metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" se realizó siguiendo los procedimientos propuestos por Miranda y Cuellar.⁵¹

- Prueba de identificación de resinas, para detectar este tipo de compuesto se adiciona 2 mL de solución hidroalcohólica en 10 mL de agua destilada. La aparición de un precipitado indica un ensayo positivo.
- Prueba de identificación de lactonas, se pone en contacto 2 mL del extracto más unas 3 ó 4 gotas del reactivo de Baljet, donde se nota una coloración anaranjada.
- Prueba de identificación de triterpenos y esteroides, se evapora el solvente en un baño de agua, el residuo se redisuelve en 1 mL de cloroformo, se adiciona 1 mL de anhídrido acético se mezcla bien, por la pared del tubo de ensayo se deja resbalar unas gotas de ácido sulfúrico concentrado, se tiene cambio de coloración lo cual va desde azul a verde oscuro.
- Prueba de identificación de saponinas, ensayo de espuma, permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas tanto del tipo esteroidal como del tipo triterpénico. De modo que si la alícuota se encuentra en el alcohol, se diluye con cinco veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5 a 10 minutos, el ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2 mm de altura y persiste por más de 2 minutos.
- Prueba de identificación de fenoles y taninos:

1. Ensayo de cloruro férrico: Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal, si el extracto de la planta se encuentra en alcohol, el ensayo determina tanto fenoles como taninos. A una alícuota de extracto se le adiciona 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica.

- La formación de una coloración rojo-vino, indica compuestos fenólicos en general.
- La formación de una coloración verde intensa, indica taninos del tipo pirocatecólicos.
- La formación de una coloración azul, indica la presencia de taninos del tipo pirogalotánicos.

2. Con Bicromato potásico al 5%, forma precipitado pardo amarillento o pardo oscuro.

3. Con acetato de cobre al 5% da precipitado rojo debido al ácido protocatéquico.

4. En presencia de ferrocianuro de potasio y amoníaco, los taninos dan color rojo intenso, adicionando 1 mL de hidróxido de amonio.

- Prueba de identificación de quinonas: Con el reactivo de Börntrager, se toma 1 mL de extracto, al cual se le añadió benceno, hidróxido de sodio al 5% acuoso, observándose la aparición de una coloración rosada a rojo en la capa acuosa, lo cual indica la presencia de antraquinonas.

- Prueba de identificación de flavonoides, se disolvió 0,5 mL del extracto en 2 mL de etanol puro y se dividió en tres tubos. El tercero se empleó como testigo.

1) Reacción de Shinoda, se adicionaron 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado, si se obtiene una coloración roja indica la presencia de auronas o chalconas. Se colocó un trozo de magnesio metálico, si se forma una coloración naranja a rojo, indica la presencia de flavonas; si es rojo flavonoles y si es magenta flavononas.

2) Reacción de hidróxido de sodio al 10%, se adicionó 3 gotas de hidróxido de sodio, si se forma una coloración de amarillo a rojo, indica la presencia de xantonas y flavonas; de café a naranja de flavonoles; de púrpura a rojizo de chalconas y azul de antocianinas.

- Prueba de identificación de alcaloides, se tomó una porción del extracto y se adiciono entre 5 mL de ácido clorhídrico al 10%, se calentó a ebullición por

cinco minutos, se enfrió y se filtró. Posteriormente se dividió el filtrado en 3 tubos de ensayo, uno de los cuales sirvió como testigo. Tubo 1, se adicionó una gota del reactivo Dragendorff, la prueba se considera positiva si se forma un precipitado rojo anaranjado amorfo. Tubo 2, se adiciono una gota del reactivo Mayer la prueba se considera positiva si se forma un precipitado amarillo amorfo o cristalino.

Fármaco de referencia

Cien tabletas de fármaco propranolol de 40 mg, fabricado por Laboratorios Medrock S.A.C., N° de lote 108312.

Determinación de la actividad vasodilatadora

Fundamento: La metodología que se empleó para la determinación de la actividad vasodilatadora se basa en el descrito por Furchgott *et al.*⁵² Consiste en la inducción a la vasoconstricción de los anillos aórticos aislados de cobayos, conservados en líquido nutritivo de Krebs-Henseleit (anexo 06), a través de un agonista α adrenérgico (adrenalina) y la evaluación del efecto vasodilatador del extracto, utilizando como patrón de referencia al propranolol.

Materiales

- Adrenalina a una concentración de $1 \times 10^{-3} M$.
- Cien tabletas de propranolol 40 mg, diluidas en líquido nutritivo de Krebs-Henseleit hasta una concentración de $1 \times 10^{-6} M$.
- Extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rósea Ait.* "yawar suqu" a diferentes concentraciones; 5, 10 y 20%, diluidas con medio nutritivo de Krebs-Henseleit.

Procedimiento

Se suspendió la alimentación de los animales con 24 horas de anticipación siendo mantenidas con agua a voluntad.

Para iniciar el trabajo inicialmente se encendió y calibró el equipo que en su conjunto conforman el quimógrafo automatizado Panlab Harvad (software LabChart) (anexo 07).

Seguidamente se sacrificó a los cobayos por dislocación cervical, la técnica empleada para la obtención de la arteria aorta torácica consistió en la realización de una toracotomía media, separando así los pulmones y el corazón para visualizar la arteria, se procedió a la disección de la arteria aorta torácica descendente desde el cayado al diafragma e inmediatamente se colocó en una

placa Petri que contenía líquido nutritivo Krebs-Henseleit, de la siguiente composición (mmol/l): NaCl 122, KCl 4,7; NaHCO₃ 15,5; MgSO₄ 1,2; glucosa 11,5; KH₂PO₄ 1,2 y CaCl₂ 2,5 y burbujeado con carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂), a 37°C y pH 7,4.

La arteria aorta torácica extraída y aislada en el líquido nutritivo en mención, fue limpiada cuidadosamente de grasas y adherencias, posteriormente fue seccionada en anillos de 3-5 mm de longitud aproximadamente. Estos anillos se enlazaron por su parte fibrosa y muscular, de modo que formen una cadena con sus partes musculares alternamente opuestas. Seguidamente, se introdujeron dos alambres finos y rígidos de acero inoxidable con el que se fija uno de los extremos de la cadena a la parte inferior del baño, cuyo contenido es 25 mL de solución Krebs-Henseleit (anexo 06), y el otro se situó paralelamente al anterior, uniéndose así por un extremo a la cámara para órgano aislado y por el otro al transductor. El transductor de fuerza-desplazamiento está conectado a su vez a un amplificador de señales y este a un sistema de registro en el que se registran los cambios de tensión condicionados por las contracciones isométricas desarrolladas por las arterias.

Inicialmente el montaje se dejó reposar por 60 minutos aproximadamente, con recambio de la solución Krebs-Henseleit cada 10 minutos, para lograr la estabilización del equipo.

Las pruebas experimentales se inician a los 4 minutos aproximadamente, luego de iniciada la corrida, se adicionó adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ y se dejó en observación por 20 minutos aproximadamente, Grupo I (anexo 08).

Para el caso de los Grupos experimentales II, III IV y V, se hizo un registro control durante 4 minutos, aproximadamente, seguidamente se administró la adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ al baño que permaneció en contacto con los anillos aórticos durante 4 min., aproximadamente, posteriormente se inyectó 2,5mL de propanolol $1 \times 10^{-6} M$, extracto al 5%, 10% y 20% respectivamente para cada grupo y se dejó en observación durante 20 minutos más. Todos los cambios y movimientos fueron captados por un transductor y registrados en la computadora (anexo 16, 17, 18, 19).

Para cada uno de los grupos experimentales se utilizaron tejidos recién obtenidos y se acondicionaron aproximadamente por 10 min.

Se realizaron cinco repeticiones por grupo, la dosis óptima de adrenalina y de propanolol se determinaron en experiencias previas.

3.4 Diseño Experimental

Las diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" fueron sometidas a la evaluación del efecto vasodilatador.

Los animales de experimentación se dividieron utilizando un diseño completamente aleatorizado en cinco grupos de cinco repeticiones cada una; procediéndose de la siguiente manera:

Los animales marcados, pesados y distribuidos al azar se identificaron en grupos:

Grupo 01: Adrenalina $1 \times 10^{-3} M$; blanco.

Grupo 02: Adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ + Propanolol $1 \times 10^{-6} M$, en solución; control.

Grupo 03: Adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ + Extracto "yawar suqu" 5%

Grupo 04: Adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ + Extracto "yawar suqu" 10%

Grupo 05: Adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ + Extracto "yawar suqu" 20%

3.5 Análisis de datos

Los datos se presentaron comparativamente en tablas y gráficos estadísticos y se expresaron en valores medios \pm error estándar, en un intervalo de confianza del 95%. Se ha tenido en cuenta una $p < 0,05$ para considerar significativos los hallazgos. La significación estadística entre los grupos se evaluó mediante el análisis de varianza (ANOVA), Duncan para el análisis de las medias de los grupos en los subconjuntos homogéneos y las pruebas T de Dunnett que trata un grupo como un control y comparan todos los demás grupos con este. Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 22, año 2013; asimismo, los programas Word y Excel 2010.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" recolectado en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, 2013.

Metabolitos secundarios	Ensayo	Resultado	Observación
Fenoles y/o taninos	R. Cloruro de fierro (III)	+++	Coloración rojo vino
Aminoácidos y grupos aminos	R. Ninhidrina	++	Coloración azul violáceo
Flavonoides	R. Shinoda	+++	Coloración rojo
Quinonas	R. Borntrager	++	Coloración rosado
Saponinas	• Prueba de espuma	++	Presencia de espumas
Triterpenos y/o esteroides	R. Lieberman Burchardt	++	Coloración verde intenso
Lactonas	R. Baljet	+	Coloración anaranjada
Resinas	Resinas	+	Precipitado

Abundante (++++) Presencia Abundante
 Moderado (+++) Presencia Moderada
 Leve (++) Presencia Leve
 Escaso (+) Presencia Escasa

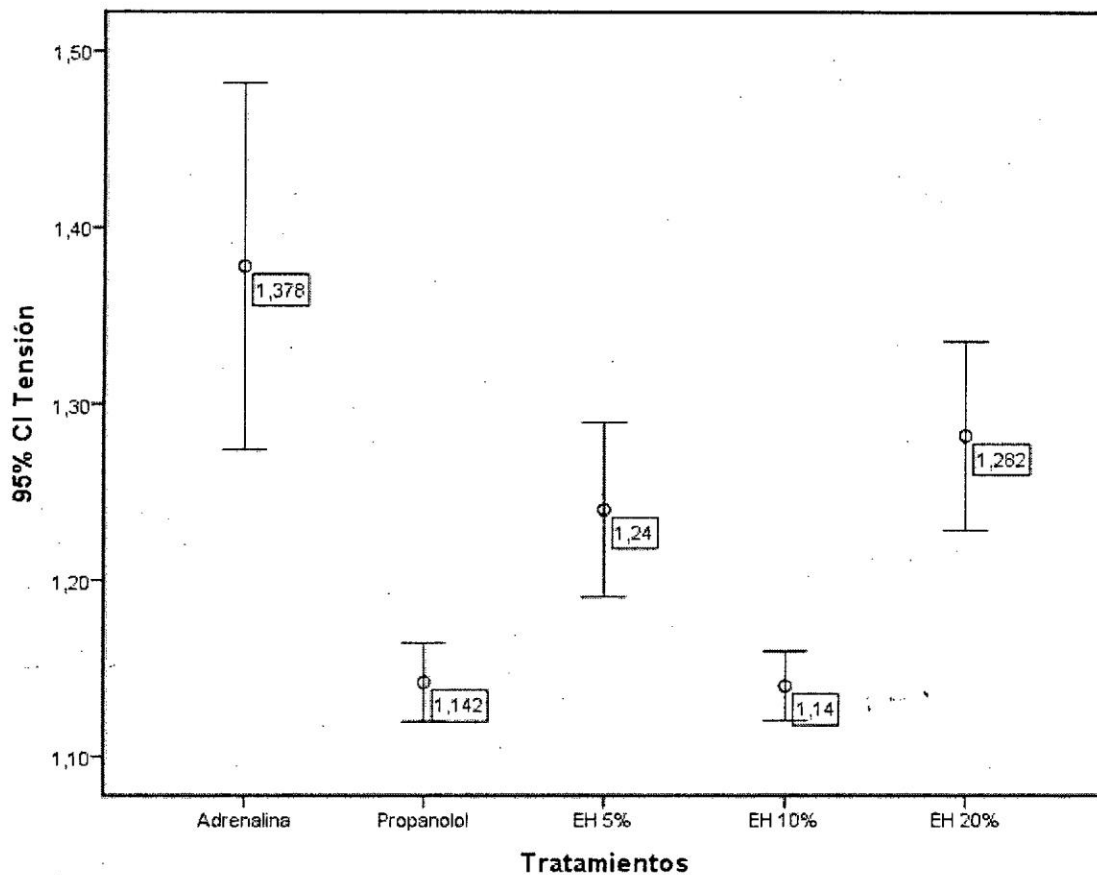


Figura 1. Tensión (g) de la contracción en los anillos aórticos aislados de cobayos inducidas por el blanco, adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ e inhibidas por el control, propanolol $1 \times 10^{-6} M$ y los tratamientos, extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" al 5,10 y 20%.

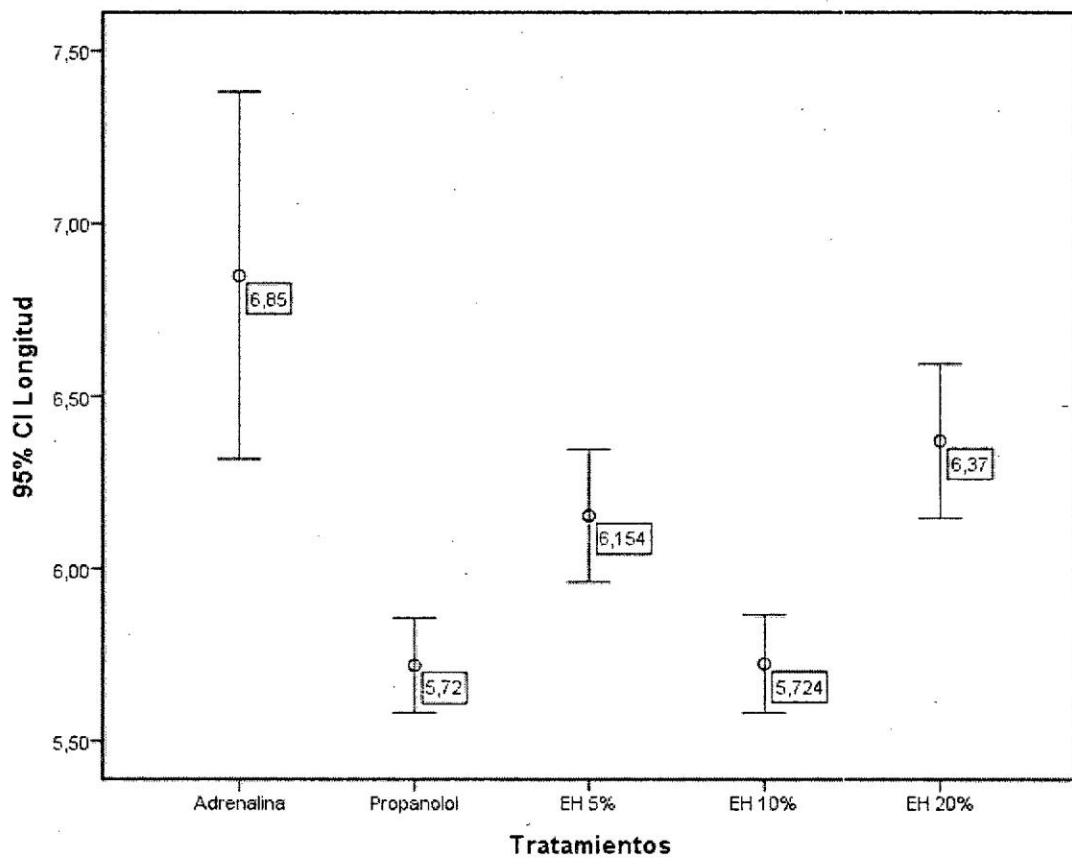


Figura 2. Longitud (mm) de las contracciones en los anillos aórticos aislados de cobayos inducidas por el blanco, adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ e inhibidas por el control, propanolol $1 \times 10^{-6} M$ y los tratamientos, extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" al 5,10 y 20%.

V. DISCUSIÓN

El importante y poco difundido papel que desarrollan los organismos vegetales como agentes terapéuticos en la medicina alternativa o auxiliar ha ido cobrando relevancia en los últimos años por la comunidad científica. El objetivo primordial es encontrar un tratamiento alternativo para patologías actuales que no presenten los efectos adversos que son inherentes a las medicinas sintéticas. Es con este objetivo que se desarrolla la presente investigación teniendo como principal propósito la obtención de mayores antecedentes en la investigación científica de las propiedades terapéuticas de la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu".

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

Con el fin de ofrecer un precedente científico se tuvo como objetivo evaluar la propiedad vasodilatadora en la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", del que se obtuvieron los siguientes resultados; en el tamizaje fitoquímico se identificó la presencia moderada de flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas y triterpenoides y/o esteroides. Confirman la presencia de estos metabolitos secundarios Tinco A¹¹ y Aguilar E *et al*¹⁰, quienes reportan la presencia de taninos y/o fenoles, flavonoides, esteroides y/o triterpenos, además de lactonas sesquiterpénicas y cumarinas.

La presencia de grupos fenólicos hace suponer un posible efecto vasodilatador de la planta objetivo, ya que diversos estudios demuestran los efectos beneficiosos de los mismos a nivel cardiovascular como los efectos

antihipertensivos del flavonoide quercetina demostrado por Pérez *et al.*⁵² Además de la propiedad antioxidante de la *Oenothera rosea Ait.* ya comprobada por Aguilar *et al.*,¹⁰ que justifican muchos de sus efectos beneficiosos.

Respecto al ensayo farmacológico, la preparación de los anillos aórticos y determinación de los patrones de contracción y relajación se desarrollaron en función del método descrito por Furchgott *et al.*,⁵³ quien, a través de esta experiencia descubrió el importante papel ejercido por el óxido nítrico como factor relajante del endotelio vascular.

Lorenzana Marte *et al.*,⁵⁴ evaluó el efecto vasodilatador de los extractos metanólico y acuoso del *Struthanthus venetus* "mata palo" en anillos de aorta de rata y de cobayo. Los resultados evidencian que el extracto metanólico produce disminución lenta del tono basal de los anillos de aorta de cobayo sin endotelio pero al ser pre contraídos con norepinefrina (NE), fenilefrina (FE), histamina o 5-hidroxitriptamina (5HT), se produce relajación rápida en dosis dependiente. La diferencia en la respuesta entre anillos aórticos de la rata y anillos aórticos del cobayo, es que en la rata la respuesta es dependiente de endotelio, en tanto que en el cobayo no depende del endotelio. A través de este antecedente se verifica la utilidad del tejido vascular en métodos farmacológicos como el presente bioensayo.

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

En la presente investigación se tuvieron como variables dependientes la tensión, expresada en gramos y la longitud de la contracción, expresada en milímetros; en un estudio similar Job Nexar *et al.*,¹⁶ evaluó el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de hojas de *Olea europaea* (olivo), sobre anillos aórticos en ratas, teniendo como variables dependientes la tensión y altura de las contracciones.

El análisis de los datos refleja los siguientes resultados; el análisis de varianza (ANOVA) de la variable tensión (anexo 10) refleja que las medias de los

tratamientos experimentales son diferentes, por lo que permite aceptar la hipótesis alterna. En el formato general de la tabla de análisis de la varianza (anexo 10), refiere que la suma de cuadrados entre los grupos es de 0,202 y dentro de los grupos es de 0,044; la suma total es de 0,246. Respecto al número de grados de libertad se refiere es 4 (K-1; K, es el n° de situaciones que se contrastan), en el caso de entre grupos y dentro de los grupo es 20 (N-K; N, es el n° total de observaciones). F (la función de prueba o función pivotal) es el contraste entre la media cuadrática entre grupos; 0,050, y la media cuadrática dentro de los grupos; 0,002; la F es de 25 .Por lo tanto para un valor crítico de 22,800 con grados de libertad de 4 (entre grupos) y 20 (dentro de grupo); la F se halla en la región de aceptación de la hipótesis alterna ,es decir, se acepta la hipótesis alterna de que las medias aritméticas son significativamente diferentes ($p < 0,05$) al menos en un grupo de entre el grupo control y los tratamientos. En el análisis de Duncan (anexo11) en la que se exponen las medias para los subconjuntos homogéneos respecto de la tensión generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos, se observa que tanto el extracto al 5 y 20% presentan similitud en respuestas, más la concentración del 10% no presenta tal similitud y es justamente a esta última concentración en la que se detecta mayor disminución de la tensión. Corroborándose así que el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar suqu" disminuyen significativamente la tensión generada por la adrenalina (blanco) de 1,38 hasta 1,24; 1,14; 1,28 g para los extractos al 5,10 y 20%, respectivamente (Figura 1), concluyendo en aceptar la hipótesis de investigación, expresando que efectivamente la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" posee efecto vasodilatador que resulta ser, independiente de la dosis.

En el análisis de varianza (ANOVA) del indicador longitud (anexo 13) se observa que también existe diferencia significativa ($p < 0,05$) al menos en un grupo de entre el grupo control y los tratamientos, además, al aplicar el análisis de Duncan (anexo 14) los extractos al 5 y 20% resultan tener longitudes similares a diferencia del extracto al 10% que muestra tener menor longitud con respecto a las anteriores. Efectivamente en la Figura 2 se verifica que la longitud inicial generada por el blanco (adrenalina) resulta ser 6,85 mm la que es disminuida por los tratamientos al 5,10 y 20% en 6,15; 5,72; 6,37 mm, respectivamente.

Al ser aplicada las pruebas T de Dunnett, tensión (anexo12) y longitud (anexo 15), que tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos

con este; observamos que, tanto en el indicador tensión como en la longitud de contracción, no existe diferencia significativa entre los tratamientos y el grupo control lo que expresaría una posible similitud respecto del mecanismo de acción, es decir, se observa un efecto comparativo de los tratamientos con respecto al propanolol. Job Nexar *et al*, determinó el efecto vasodilatador e inhibidor de vasoconstricción del extracto hidroalcohólico de hojas de *Olea europaea* (olivo) sobre anillos aórticos de ratas, reportando valores de tensión de $7,20 \pm 1,49\%$; $9,84 \pm 1,42\%$ y $12,31 \pm 1,16\%$ para el extracto fluido al 2,5; 5 y 10%, respectivamente, siendo significativa con la concentración al 10%.

Además, Oscar Moreno *et al*, evaluó el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de *Zea mays L.* (maíz morado) en donde trabajó con anillos aórticos de rata en cámara de órganos aislados. En los resultados se observó una reducción de la contracción máxima (100%) a $85,25 \pm 2,60\%$, $77,76 \pm 3,23\%$ y $73,3 \pm 4,87\%$, para las dosis de 0,1; 0,5 y 1,0 mg/mL, respectivamente.

Los mecanismos responsables del efecto vasodilatador de los β bloqueantes no están del todo dilucidados. Entre ellos se han implicado: aumento de los niveles plasmáticos y excreción urinaria de prostaglandinas (vasodilatador), reducción de la síntesis y liberación de endotelina-1 (potente péptido vasoconstrictor), bloqueo de los receptores β_2 presinápticos, disminución de los niveles de calcio citosólico: La HTA se caracteriza por un aumento de la concentración intracelular de calcio en la fibra muscular lisa, lo que favorece la vasoconstricción y el aumento de las resistencias vasculares. Se ha demostrado que la reducción de la PA obtenida con β bloqueantes se acompaña de una disminución de los niveles de calcio citosólico en hematíes y plaquetas. Actualmente se acepta que ninguno de los mecanismos expuestos explicaría en forma aislada el efecto hipotensor de los β bloqueantes.

Respecto a lo anterior se podría inferir, además, que el posible mecanismo de la acción vasodilatadora del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu", estaría íntimamente relacionado con la presencia de su componente mayoritario, en este caso los flavonoides.

En el estudio de Márquez *et al*, se mencionan tres posibles mecanismos de acción para explicar la propiedad antiinflamatoria de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu", uno de ellos, es la presencia de flavonoides que tiene la aptitud de modificar la biosíntesis de eicosanoides (moléculas que interviene en el proceso de inflamación) y previenen la acumulación de plaquetas.⁶

Numerosos estudios han avalado las propiedades biológicas de los flavonoides.^{52,55,56,59} Estas propiedades son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes que pueden usualmente justificar sus acciones vasodilatadoras y vasoprotectoras, así como sus acciones antitrombóticas, antilipémicas, antiateroscleróticas y antiinflamatorias. Las actividades biológicas descritas para los flavonoides les hacen compuestos de interés en el campo cardiovascular por su efecto frente al daño oxidante de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y protector del endotelio vascular. Pueden desempeñar además un papel importante en la regulación de la agregación plaquetaria y de la contractilidad del músculo liso vascular. Se ha comprobado la acción relajante, de los flavonoides, sobre el músculo liso vascular, descrita en experimentos *in vitro* sobre arterias aisladas de animales de experimentación. Los trabajos publicados sobre la acción relajante vascular de los flavonoides se centran en algún compuesto en concreto o en un grupo reducido de ellos. Merece la pena destacar los de Duarte *et al*⁵⁷ y Herrera *et al*.⁵⁸ A partir de estos estudios podemos extraer algunas conclusiones sobre los posibles mecanismos farmacológicos implicados. Los mecanismos que pueden explicar estos efectos son varios y engloban la acción sobre la proteína cinasa C (PKC) y otras cinasas, la entrada de calcio en la célula y la actividad fosfodiesterasa (PDE).

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

La inhibición de la respuesta a la liberación del calcio intracelular que se observa con algunos flavonoides puede deberse a la disminución de la sensibilidad a este ion como resultado de la inhibición de la PKC más que al vaciamiento de los depósitos intracelulares. En resumen, los flavonoides, ejercen mayoritariamente un efecto vasodilatador en el músculo liso vascular aislado, de manera dependiente de la estructura del compuesto. El principal mecanismo de esta acción parece relacionado con la inhibición de la PKC o con alguno de los procesos activados por ésta, aunque la inhibición de otras cinasas, de las PDE

de nucleótidos cíclicos y el bloqueo de la entrada de calcio, puede contribuir al efecto en mayor o menor medida.⁵⁹

Por lo expuesto se puede inferir que la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" no tiene un mecanismo específico para responder a su vasodilatador, pero la presencia de flavonoides y otros compuestos fenólicos, cuya presencia es moderada en el extracto, son los que le podrían conferir propiedades terapéuticas. Sin embargo se debe tener en cuenta que no es regla u obligatoriedad que solo un metabolito secundario esté implicado en el posible efecto, ya que podría referirse también a un sinergismo de los componentes en el extracto, es decir, debe tenerse en cuenta que en muchos casos la acción de la droga no es debida a un principio activo, sino que existe una acción sinérgica entre varias sustancias, o incluso puede existir en la misma droga productos con acciones opuestas, lo que dificultaría la valoración de la acción terapéutica; en otros casos la acción farmacológica de la droga corresponde a un principio activo no conocido.²⁶

A pesar de los resultados obtenidos no podemos extrapolar estos en su totalidad al ser humano, ni reemplazar la terapia farmacológica, ya que se hacen necesarios estudios posteriores, partiendo por aislar del extracto los componentes involucrados, seguido de aspectos farmacocinéticos y posológicos. Sin embargo, los resultados obtenidos apuntan a reconocer el gran valor de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait "yawar suqu" y un futuro prometedor en la búsqueda de mejores alternativas para la terapia de las enfermedades cardiovasculares.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" presenta efecto vasodilatador, el que se evidencia en la disminución de los valores de tensión y longitud de las contracciones generadas tras la administración de adrenalina.
2. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" son flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas y triterpenoides y/o esteroides.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" al 10% presenta mayor efecto vasodilatador.
4. El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar suqu" al 10% tiene efecto similar al estándar propanolol.

VII. RECOMENDACIONES

1. Aislar y elucidar las estructuras de los flavonoides presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu".
2. Complementar el estudio toxicológico de la actividad vasodilatadora del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu".
3. Evaluar la variación del efecto vasodilatador encontrado en vasos sanguíneos con disfunción endotelial producida por hipercolesterolemia, diabetes y la aplicación farmacológica que tendría la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" frente a dichas entidades.
4. Evaluar el efecto vasodilatador de la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", en extractos obtenidos con disolventes de diferente polaridad.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. Rev Med Chile [Revista on-line]. 2010. 138 (10). Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n10/art%2014.pdf>
2. OPS/OMS Sistema de información regional de mortalidad 2014. Perú: Perfil de Enfermedades Cardiovasculares.[Internet]. Disponible en file:///C:/Users/pc/Downloads/PERU-PERFIL-ECV-2014%20(5).pdf
3. Yunes A, Calixto B. Plantas Medicinales desde la perspectiva de la química moderna. Chapecó-SC: Argos Editora Universitaria; 2001. 523pp.
4. Brack A. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. PNUD. Cusco: Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé de las Casas (CBC); 1999.
5. Zabria de Alarco A. Perú, el libro de las plantas mágicas. 2ed. Lima: CONCYTEC; 2000.
6. Márquez-Flores Y, Montellano-Rosales H, Campos E, Meléndez-Camargo E. Actividad antiinflamatoria de los extractos acuoso y metanólico de *Oenothera rosea* L'Her ex Ait. en la rata. Rev Mex Cienc Farm. 2009; 40(3):11-16.
7. Betalleluz A. Actividad hipoglucemiante de extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* "yawar soqo". [Tesis]. Ayacucho – Perú: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2007.
8. Meckes M, David-Rivera AD, Nava-Aguilar V, Jimenez A. Activity of some Mexican medicinal plant extracts on carrageenan - induced rata paw edema. Phytomedicine. 2004; 11(5): 446-451.
9. Espinoza I. Determinación de la toxicidad del tallo y de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". [Tesis]. Ayacucho Perú: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2002.
10. Aguilar E, Anaya B, y Diez J. Actividad antioxidante de extractos de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". Libro de resúmenes de FITO. 2000.
11. Tinco A. Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antiinflamatoria de la *Oenothera rosea* "yawar soqo". [Tesis]. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho- Perú; 1998.
12. Gonzáles J, Lechuga A, Serrano C. Estudio fitoquímico comparativo de *Oenothera rosea* y *Oenothera multicaulis* (Yawar chonq'a). Rev. Situa. 2000; 9(17): 66-76.
13. Hernández E. La mortalidad y carga de enfermedad por cardiopatía isquémica en el mundo. Factores de riesgo en la cardiopatía isquémica. Madrid: Dykinson; 2005.
14. Quinones M, Miguel M y Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. Nutr. Hosp. 2012; 27(1):76-89.
15. Shetty K. Biotechnology to harness the benefits of dietary phenolics: focus on Lamiaceae. Asia Pac J Clin Nutr. 1997; 6(3): 162-71.
16. Nexar HJ, Surco SJ. Efecto vasodilatador e inhibidor de vasoconstricción del extracto hidroalcohólico de hojas de *Olea europaea* (olivo) sobre anillos aórticos de ratas. [Tesis]. Arequipa-Perú. Mayo 2013.
17. Moreno-Loaiza O, Paz- Aliaga A. Efecto vasodilatador mediado por óxido nítrico del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. (maíz morado) en anillos aórticos de rata. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2010; 27(4): 527-531.

18. Chaves –Torres M, Puebla-Ibáñez P, Guerrero- Pabón M. Vasodilatación inducida por *Croton schiedeanus* Schlecht vinculada con la ruta metabólica de guanilato ciclasa. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* ; 2012. 41(1). 36-49.
19. Palacios J. Plantas Medicinales Nativas del Perú. CONCYTEC. 1997.
20. Cronquist A. An Integrated System of Classification of Flowering Plants. Columbia University. 1988.
21. Wolf R. New sources of gamma Linolenic acid. Northern Reginalres Center Ars. 1983.
22. Averett J, Huang S. Flavonoid survey of *Oenothera* (onogracea). *Gaurosis, hart mannia, kroffia, paradexus, and xylopleurum*. University Missouri Departament Biology. 1998.
23. Organización Mundial de la Salud. *Medicina tradicional*.2008 [Internet]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/es/index.html>. Consultado en abril de 2014.
24. Bermúdez A, Oliveira M, Velázquez D. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia*.2005; 30(008).453-459.
25. Schlaepfer L, Mendoza-Espinoza J. Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.2010;41(4): 18-27.
26. García A, Carril Urría Pérez E. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca (Biología) Serie de Fisiología Vegetal*. 2009; 2(3): p. 119-145.
27. Martínez MM, Cuellar CA. *Farmacognosia y Química de La Habana*: Editorial Félix Varela; 2001.
28. Del Villar Fresno. *Farmacognosia General*. Madrid: Editorial Síntesis, S.A. p. 81.
29. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, Creager MA. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension*. PubMed. Abril, 1996l.
30. Mombouli JV, Vanhoutte PM. "Endothelial dysfunction: From physiology to therapy". *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31(1): p. 61-74.
31. Himpens B, Matthijs G, Somlyo AP. Desensitization to cytoplasmic Ca₂⁺ and Ca₂⁺ sensitivities of guinea-pig ileum and rabbit pulmonary artery smooth muscle. *The journal of physiology*. 1989; 413: p. 489–503.
32. Karaki H, Hiroshi O, Masatoshi H, Mitsui-Saito M *et al*. Calcium Movements, distribution and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev*. 1997; 49(2): p. 157-230.
33. Ohya Y, Sperelakis N. Fast Na⁺ and slow Ca₂⁺ channels in single uterine muscle cells from pregnant rats. *Am J Physiol*. 1989; 257: p. C408–C412.
34. Benham CD, Tsien RW. A novel receptor-operated Ca₂⁺-permeable channel activated by ATP in smooth muscle. *Nature*. 1987; 328: p. 275-278.
35. Flórez J. *Farmacología humana*. 4th ed. España: Masson; 2004.
36. Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev*. 2001; 53(2): p. 319-356.
37. Marvin M. Effective treatment of hypertension without medication: is it possible? *J Clin Hypertens*. 2004: p. 219-21.
38. Vidal MA. La cardiopatía isquémica. Aspectos epidemiológicos y clínicos. In: Editorial Club Universitario.
39. Jadraque Martin L, Canella Coma I, Maqueda González I, Sendón López L. Cardiopatía isquémica. Angina de pecho. Infarto de miocardio. Segunda edición ed. Madrid: Norma.
40. Stamler J. Lifestyles, major risk factors, proof and public policy. *circulation*. 1978; 58(3).

41. Vázquez J. Cadiopatía isquémica. Angina de pecho, infarto de miocardio.. Etiopatogenia de la arterioesclerosis. Segunda edición ed. Madrid: Norma.
42. Velasco M, Romero B, Betancourt M *et al.* Uso de los Antagonistas Beta-Adrenérgicos en la Hipertensión Arterial. AVFT .2002; 21(2): p. 139-147.
43. Coca A. Hipertensión Arterial guía de tratamiento.In. Barcelona, España: Editorial JIMS. S.L; 2001.
44. Phillips K, Shlipak M, Coxson P *et al.* and economic benefits of increased beta blockers use following myocardial infarction. JAMA. 2000; 284.
45. Committee J. The six Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). Arch. Intern Med. 1997; 157: p. 2413-2446.
46. Packers M, Michael R, Bristow M *et al.*The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. NEJM. 1996; 334: p. 1349-55.
47. Blumenfeld J, Sealey JE, Mann SJ *et al.* Beta- adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the rennin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. Am-J-Hypertension. 1999; 12(5): p. 451-9.
48. Garlichs C, Zhang H, Mugge A, *et al.* Beta-blockers reduce the release and syntesis of endothelin â I in human endothelial cells. European Journal of clinical investigation. 1999; 29(1): p. 12-16.
49. Salpeter S. Cardioselective beta-blockers use in patients with reversible airway disease. Cochrane-Database-Syst-Rev. 2001; 2.
50. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica: Métodos en el estudio de Productos Naturales. Pontificia Universidad Católica del Perú. 1994.
51. Miranda M. Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. Cuba: Universidad La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos; 2000.
52. Furchgott RF. Endothelium derived - derived relaxing and contracting factors. Faseb J. 1989; 3(9): p. 2007-18.
53. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jiménez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. Pharmacol Rep. 2009; 61: p. 67-75.
54. Furchgott RF. Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropyl-aterenol, sodium nitrite and other drugs. J Pharmacol ExpTher. 1953;108: p. 129-143.
55. Lorenzana-Jiménez M, Magos G, García X, Gijón G. *Struthanthus venetus* (injerto o matapalo) planta potencialmente útil en terapéutica cardiovascular. Revista Digital Universitaria. 2009.10 (09).
56. Schroeter H. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. Proc Natl Acad Sci. 2006; 103: p. 1024-102.
57. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. Nutr Rev. 1998; 56: p. 317-333.
58. Duarte J. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. Gen Pharmacol. 1993; 24: p. 857-862.
59. Herrera MD. Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: structure-activity relationships. Gen Pharmacol. 1996; 27: p. 273-277.
60. Cambeiro E. Actividad biológica de los flavonoides (II).Acción cardiovascular y sanguínea.

ANEXOS

ANEXO 06

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

Componentes	Cantidad
NaCl	118
KCl	4.7
CaCl ₂	2.0
KH ₂ PO ₄	1.2
MgSO ₄	1.2
NaHCO ₃	15.5
Glucosa	11.5
H ₂ O	Csp. 1000 mL

ANEXO 01

Identificación y clasificación de la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", en los laboratorios de botánica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.



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

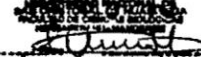
C E R T I F I C A

Que, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta. Fiorella Del Pilar, PARIONA MINA, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis. Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. y es como sigue:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	MYRTALES
FAMILIA	:	ONAGRACEAE
GENERO	:	<i>Oenothera</i>
ESPECIE	:	<i>Oenothera rosea</i> Ait.
N.V.	:	"yawar suqu", "chupa sangre"

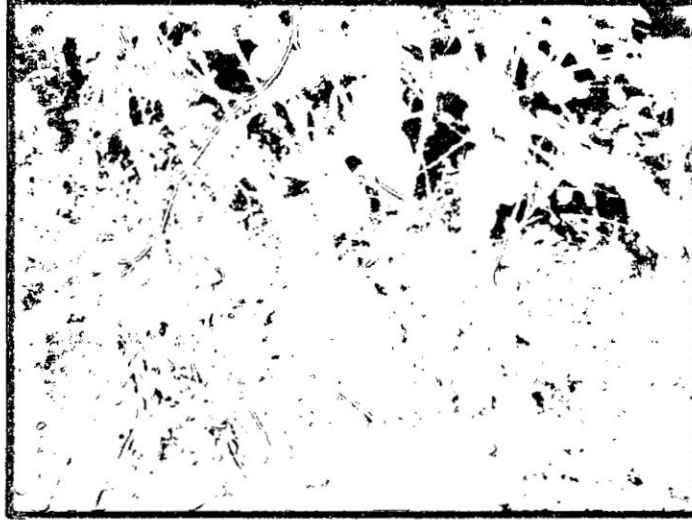
Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 24 de Marzo del 2014


Dña. Laura Alcántara Medina
Jefe

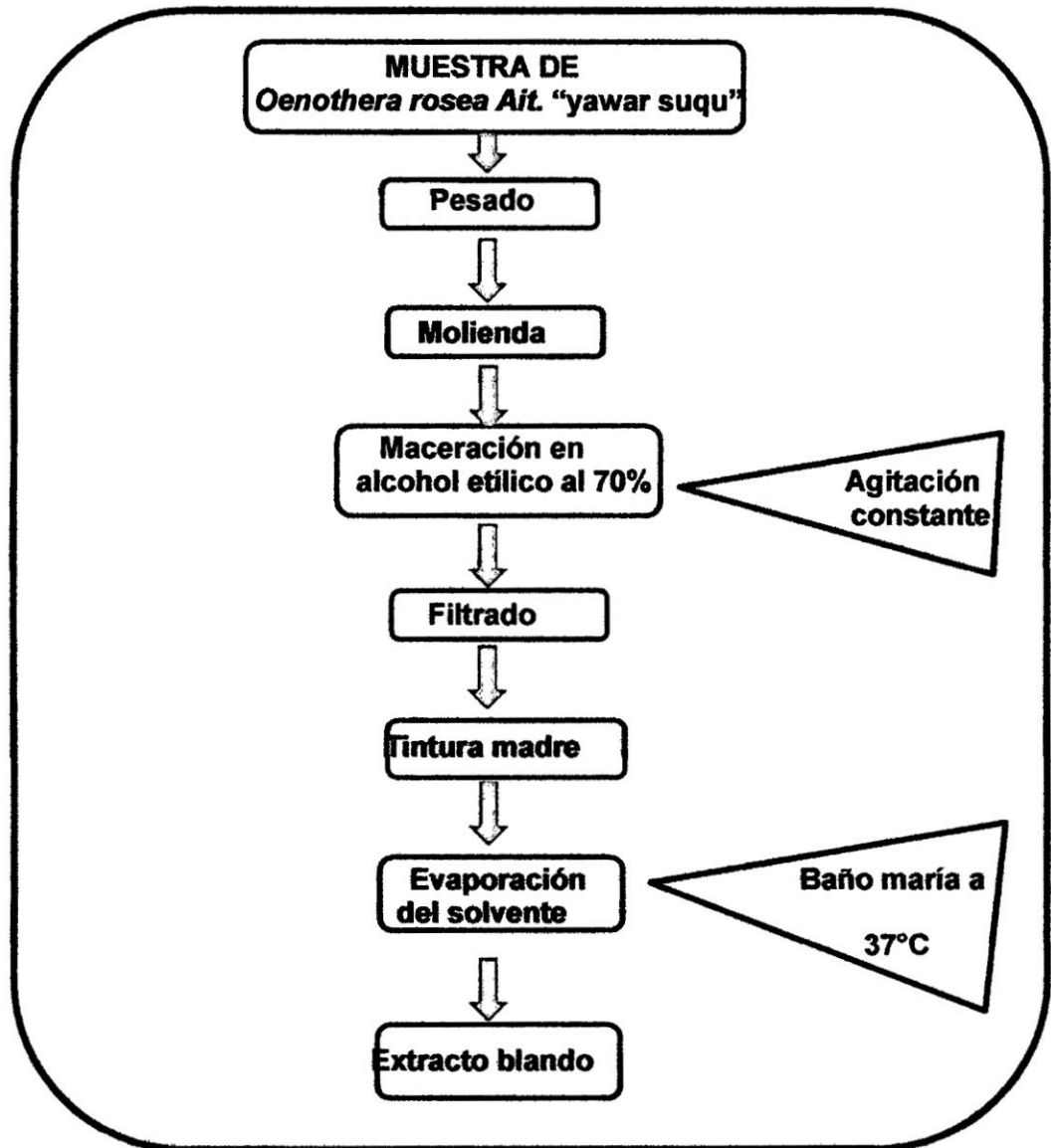
ANEXO 02

Recolección de las hojas y tallos de la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" en el distrito de Huamanguilla provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, abril del 2013.



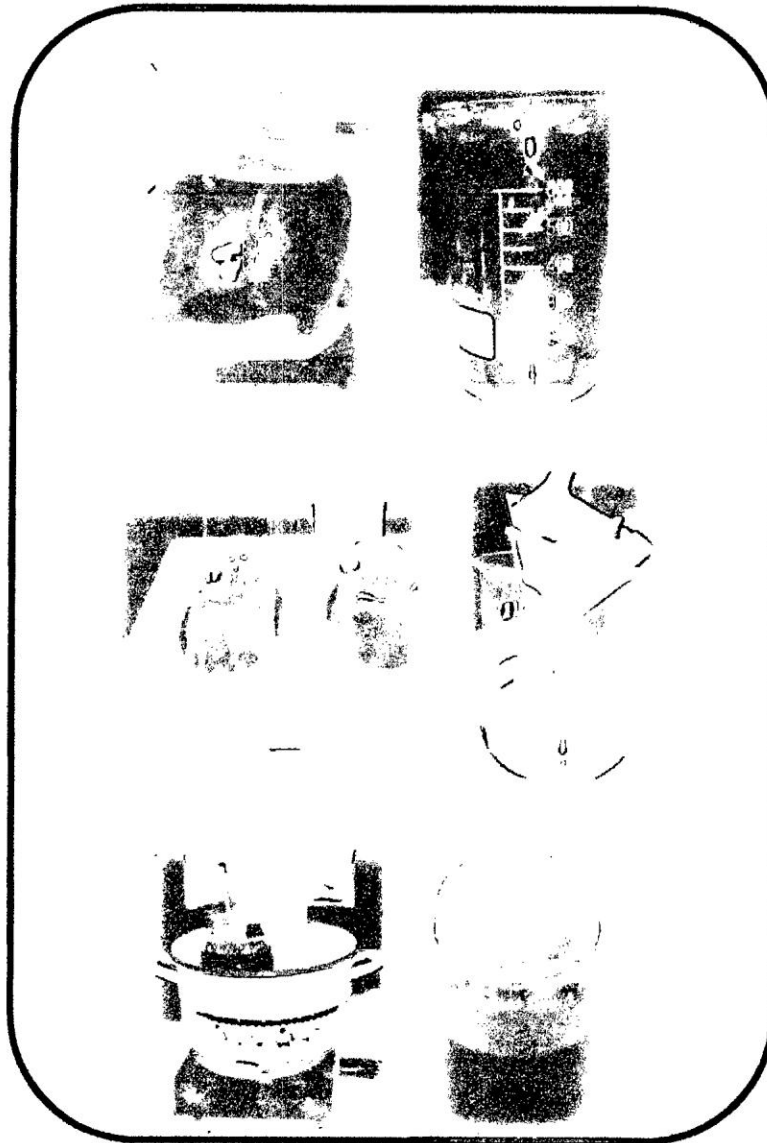
ANEXOS 03

Esquema de la obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" del distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho.



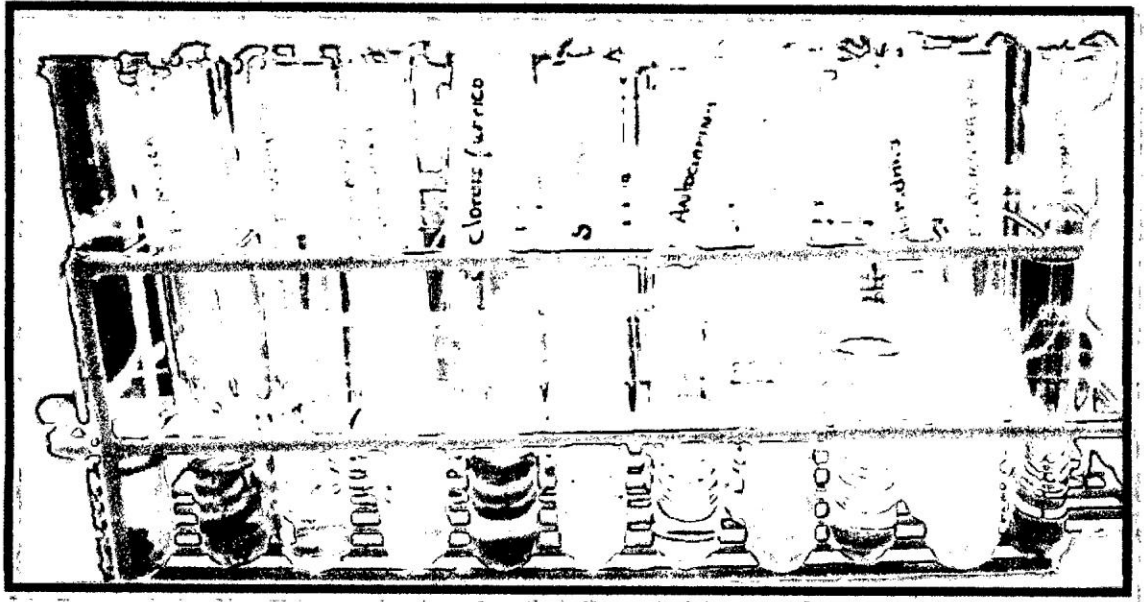
ANEXO 04

Extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", maceración, filtrado, tintura madre, concentración y extracto blando de la muestra



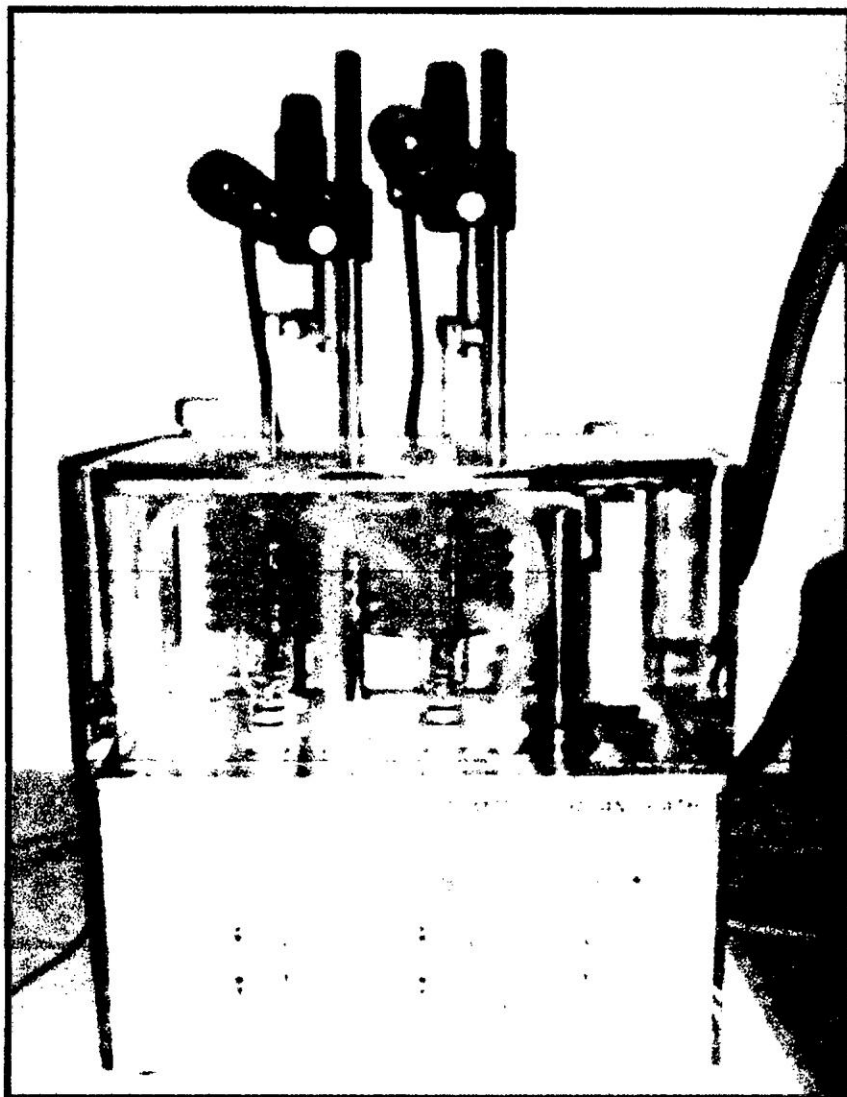
ANEXO 05

Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu".



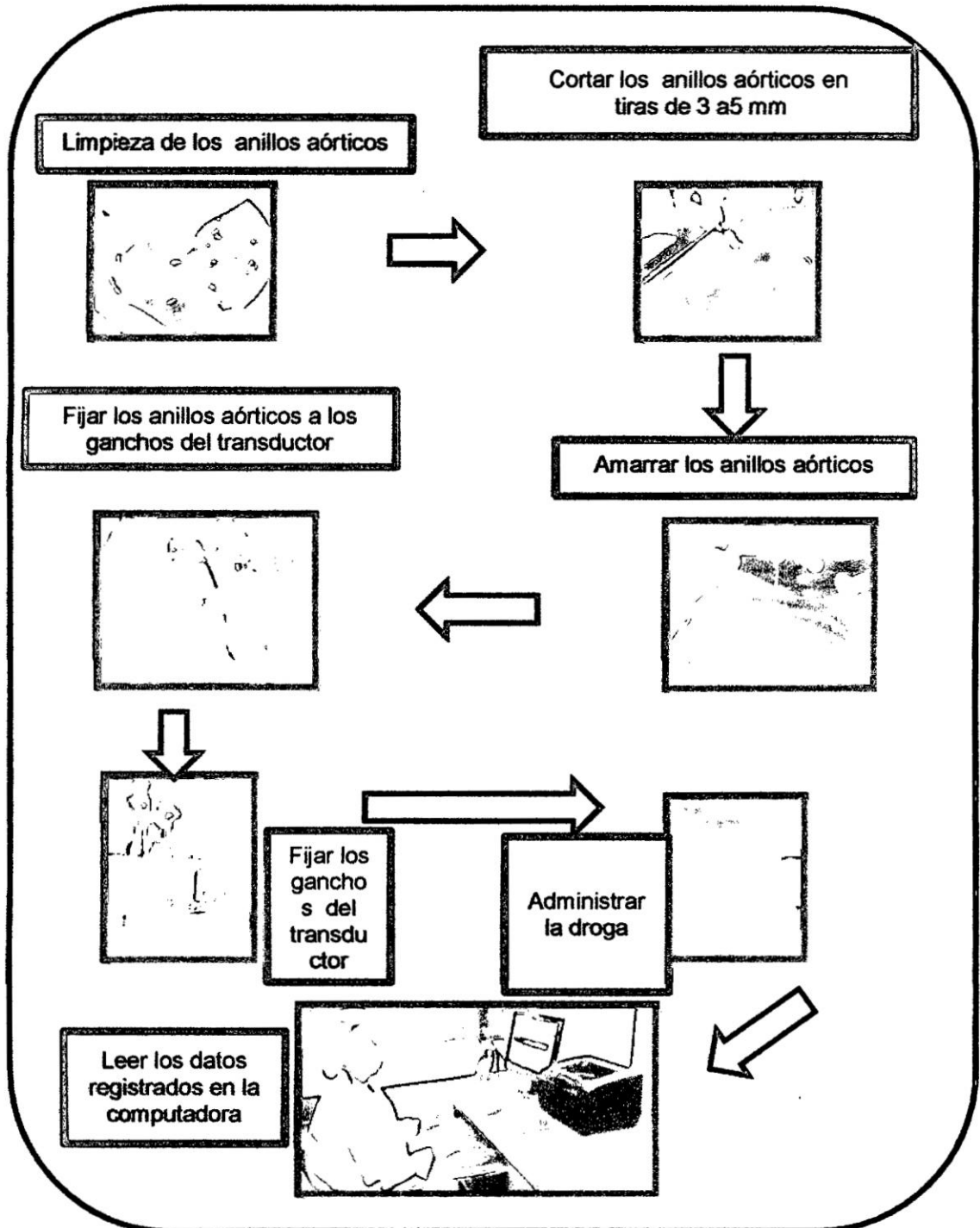
ANEXO 07

Quimógrafo automatizado Panlab Harvar



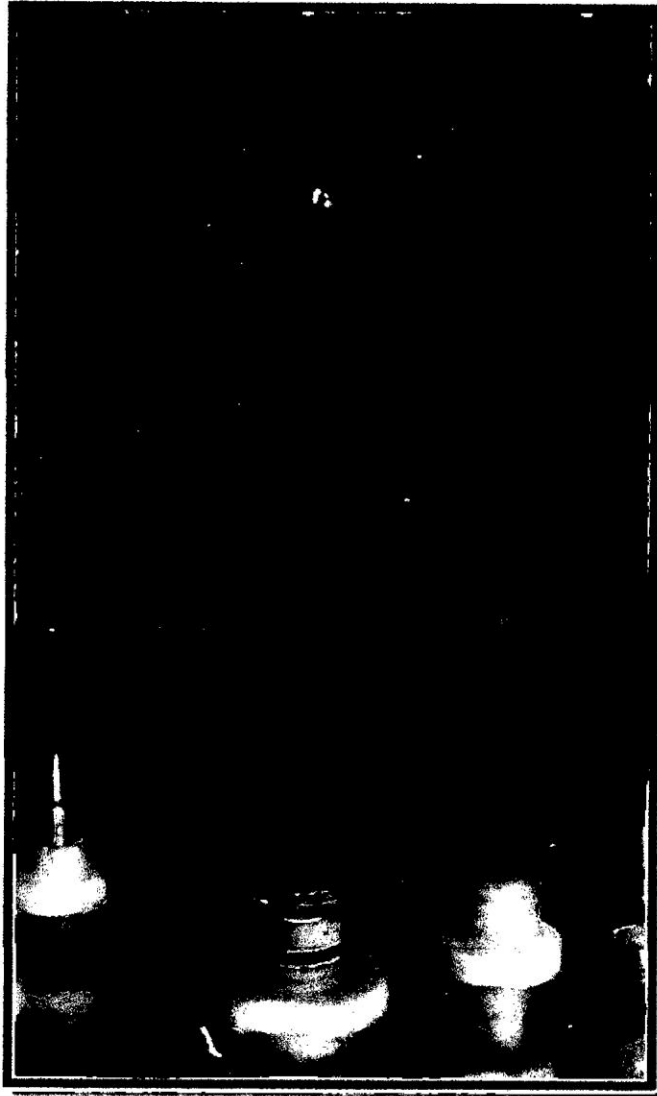
ANEXO 08

Flujograma del efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de "cobayos"



ANEXO 09

Anillos aórticos aislados de cobayo en el baño de órganos



ANEXO 10

Análisis de ANOVA de un factor de la tensión (g) generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos.

ANOVA

Tensión

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,202	4	,050	22,800	,000
Dentro de grupos	,044	20	,002		
Total	,246	24			

ANEXO 11

Análisis de Duncan de la tensión (g) generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos.

Tensión

Duncan^a

Tratamientos	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
EH 10%	5	1,1400		
Propanolol	5	1,1420		
EH 5%	5		1,2400	
EH 20%	5		1,2820	
Adrenalina	5			1,3780
Sig.		,947	,173	1,000

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

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

ANEXO 12

Análisis T de Dunnett de la tensión (g) generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Tensión

T de Dunnett (bilateral)^a

(I) Tratamientos	(J) Tratamientos	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Adrenalina	Propanolol	,23600*	,02975	,000	,1571	,3149
EH 5%	Propanolol	,09800*	,02975	,013	,0191	,1769
EH 10%	Propanolol	,00200	,02975	1,000	-,0809	,0769
EH 20%	Propanolol	,14000*	,02975	,000	,0611	,2189

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

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

ANEXO 13

Análisis ANOVA de la longitud (mm) generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos.

ANOVA

Longitud

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	4,519	4	1,130	21,289	,000
Dentro de grupos	1,061	20	,053		
Total	5,581	24			

ANEXO 14

Análisis de Duncan de la longitud(mm) generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos.

Longitud

Duncan^a

Tratamientos	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Propanolol	5	5,7200		
EH 10%	5	5,7240		
EH 5%	5		6,1540	
EH 20%	5		6,3700	
Adrenalina	5			6,8500
Sig.		,978	,154	1,000

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

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

ANEXO 15

Análisis T de Dunnett de la longitud (mm) generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Longitud

T de Dunnett (bilateral)^a

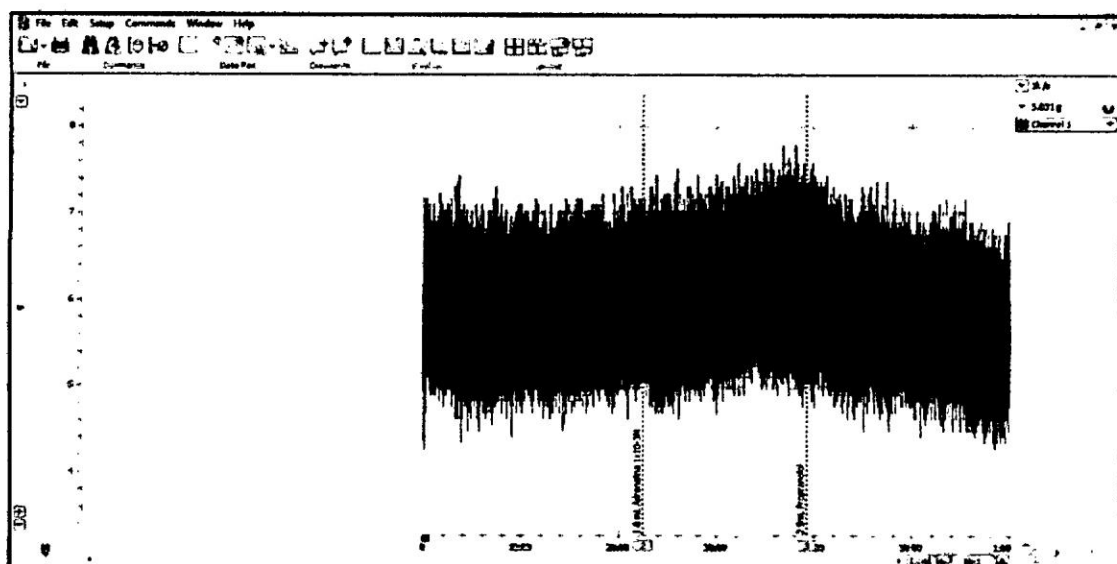
(I) Tratamientos	(J) Tratamientos	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Adrenalina	Propanolol	1,13000*	,14570	,000	,7437	1,5163
EH 5%	Propanolol	,43400*	,14570	,025	,0477	,8203
EH 10%	Propanolol	,00400	,14570	1,000	-,3823	,3903
EH 20%	Propanolol	,65000*	,14570	,001	,2637	1,0363

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,001.

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

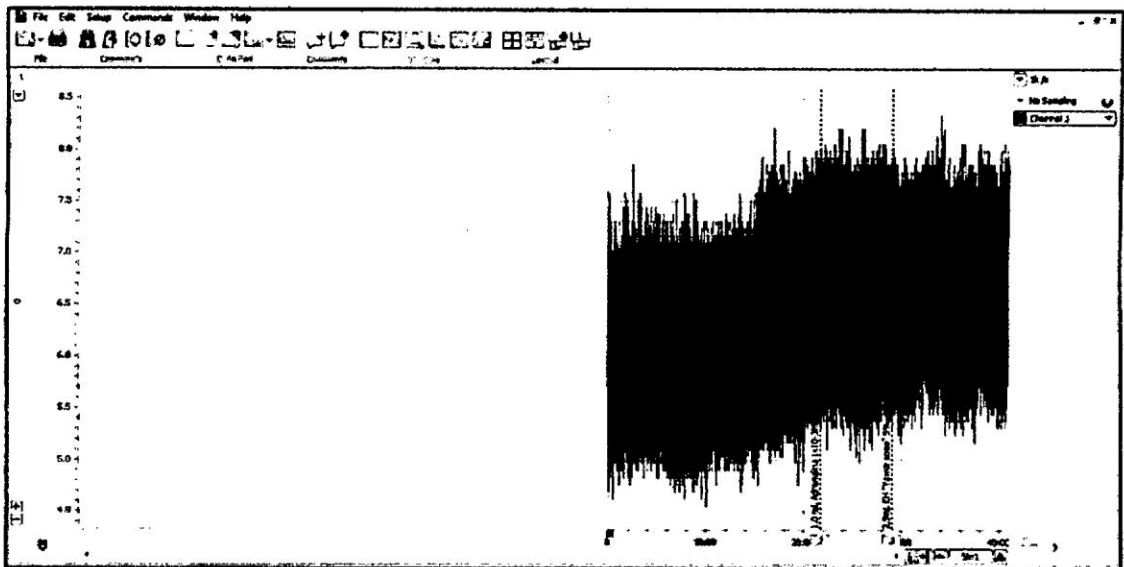
ANEXO 16

Respuesta gráfica de los anillos aórticos después de la aplicación de adrenalina y propranolol.



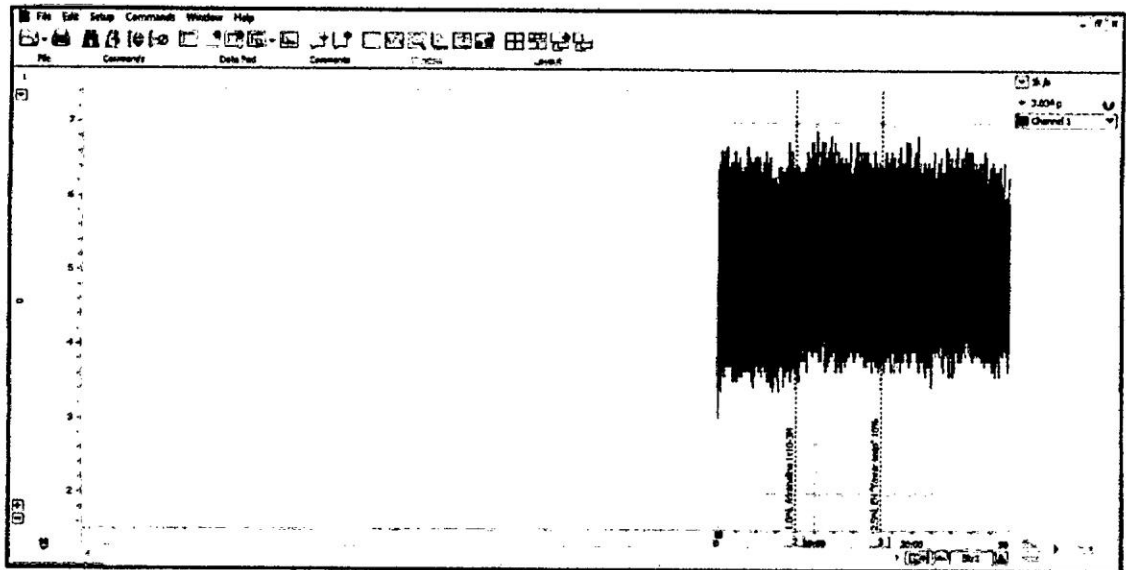
ANEXO 17

Respuesta gráfica de los anillos aórticos después de la aplicación de adrenalina y extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" al 5%.



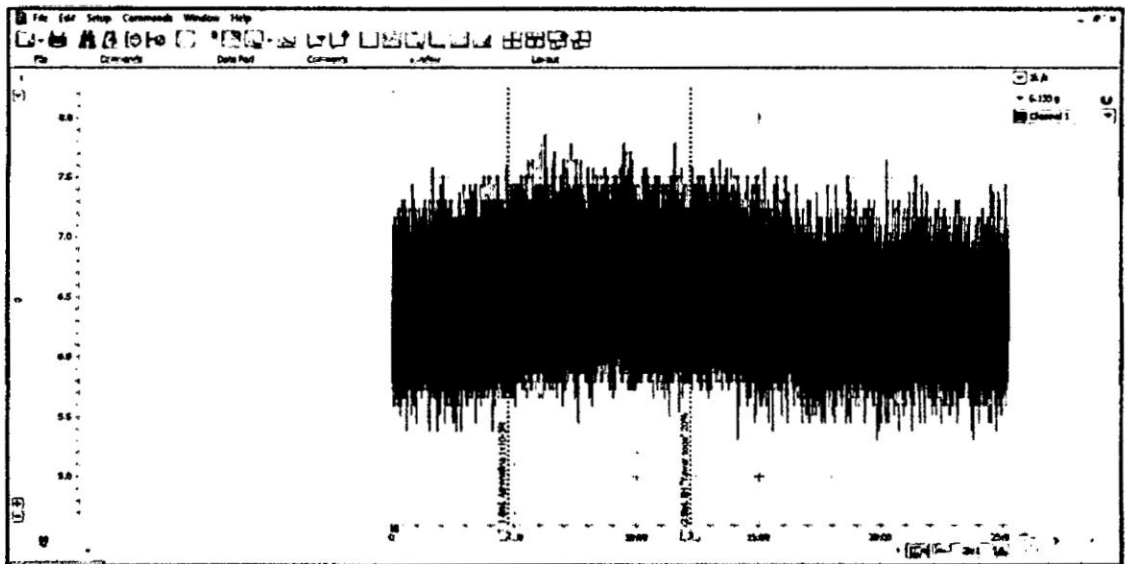
ANEXO 18

Respuesta gráfica de los anillos aórticos después de la aplicación de adrenalina y extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" al 10%.



ANEXO 19

Respuesta gráfica de los anillos aórticos después de la aplicación de adrenalina y extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" al 20%.



Anexo 20

Matriz de consistencia.

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	MARCO TEÓRICO	METODOLOGÍA
<p>Efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de "cobayos". Ayacucho-2013.</p>	<p>¿Tendrá efecto vasodilatador el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de "cobayos"?</p>	<p>Objetivo general Evaluar el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de "cobayos".</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar la presencia de metabolitos secundarios por medio del tamizaje fitoquímico de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu". • Determinar la concentración con mayor efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu". • Comparar el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu" con el estándar propanolol en anillos aórticos aislados de "cobayos". 	<p>El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu" tiene efecto vasodilatador en anillos aórticos aislados de "cobayos".</p>	<p>Variable independiente Extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu"</p> <p>Indicadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones 5%, 10% y 20% del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu". <p>Variable dependiente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efecto vasodilatador. <p>Indicadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tensión de las contracciones. • Longitud de las contracciones. 	<p><i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu" La <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu", es una especie botánica de planta herbácea bienal, perteneciente a la familia de las Onagraceae.</p> <p>En la literatura consultada se encontró que de 98 registros, el uso terapéutico más frecuentemente mencionado es para golpes, heridas e inflamaciones (49% de los registros), seguido del uso para enfermedades gastrointestinales, como bilis, cólicos estomacales, dolor de estómago, diarrea, infecciones e inflamaciones estomacales y disentería (22.4%). también se menciona su uso para el dolor general, muscular y de muelas; y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con partos y padecimientos de la mujer, como matriz inflamada, infertilidad, irregularidad en la menstruación y dismenorrea.</p> <p>Enfermedades cardiovasculares Al mencionar a las enfermedades cardiovasculares, nos solemos referir, a la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebrovascular (ECV), la enfermedad vascular periférica y la cardiopatía reumática, en los que la aterosclerosis es el principal sustrato de las tres primeras, y por lo tanto responsable última de las muertes por esta causa, siendo la causa subyacente del 90% de todos los infartos de miocardio.</p> <p>Cardiopatía isquémica Definimos así la cardiopatía isquémica como la afectación miocárdica debida a una desproporción entre el aporte del flujo sanguíneo coronario y los requerimientos miocárdicos, causada por cambios en la circulación coronaria.</p> <p>Antagonistas Beta-Adrenérgicos Los Betabloqueantes son drogas que inhiben competitivamente a los receptores β-adrenérgicos, modulando la actividad del sistema nervioso simpático. Estos son normalmente clasificados en base a su selectividad por los receptores β.</p>	<p>Tipo de investigación: Experimental.</p> <p>Población: <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu" que se produce en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta del departamento de Ayacucho.</p> <p>Muestra: 1kg de <i>Oenothera rosea Ait.</i> "yawar suqu" (en bruto).</p> <p>Animales de experimentación: 30 "cobayos" <i>Cavia Porcellus</i>, machos de 600 +/- 50 g de peso.</p> <p>Determinación del efecto vasodilatador El efecto vasodilatador será determinado según el método propuesto por Furchgott <i>et al</i>,⁵³ que consiste en inducción de contracciones con adrenalina en anillos aórticos aislados de cobayo.</p> <p>Análisis estadístico Se evaluará la existencia de diferencias significativas de los diferentes tratamientos usando el análisis de varianza seguido de la prueba de Duncan y Dunnett con un nivel de confianza del 95%.</p>

Efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de cobayos, Ayacucho-2013.

Vasodilator effect of alcoholic extract of the leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" in isolated aortic rings of guinea pigs, Ayacucho, 2013.

Fiorella Pariona-Mina^{1,a}, Johnny Tinco-Jayo^{1,b}

1 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho, Perú.

a Estudiante de Farmacia y Bioquímica, b Químico Farmacéutico, Mg. en Farmacología experimental, Mg. Salud Pública, Dr. Farmacia y Bioquímica

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" en anillos aórticos aislados de "cobayos". **Diseño:** Experimental. **Lugar:** Ambientes de Farmacología y Farmacognosia, de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho - Perú. **Material biológico:** Hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" y anillos aórticos de *Cavia porcellus* "cobayos". **Intervenciones:** Se obtuvo un extracto de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. maceradas durante 8 días en etanol al 70%, y posterior concentración del producto. Se trabajó con anillos aórticos de cobayos en cámara de órganos aislados bañada con solución Krebs-Hensleit (K-H) y se registró la actividad vasomotora con un transductor de tensión isométrica. Se produjo contracción basal máxima con adrenalina (α adrenérgico) $1 \times 10^{-3} M$ sobre la cual se determinó el efecto vasodilatador de tres concentraciones del extracto: 5; 10 y 20%. Se comparó la inhibición de la vasoconstricción tras la incubación durante 30 minutos con extracto al 5, 10 y 20 % y con propanolol $1 \times 10^{-6} M$, se utilizó este β bloqueante como estándar de comparación. **Principales medidas de resultados:** Tensión (g) y longitud (mm) de vasodilatación y de vasoconstricción. **Resultados:** En la marcha fitoquímica se identificó la presencia moderada de flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas, triterpenoides y/o esteroides. Se observó una reducción de la tensión (contracción máxima) de 1,38g hasta 1,24; 1,14; 1,28 g, para las concentraciones de 5; 10 y 20%, respectivamente. Así como reducción de la longitud (mm) de 6,85 hasta 6,15; 5,72; 6,37mm para las concentraciones 5,10 y 20%. **Conclusiones:** El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" produce vasodilatación, cuyo mayor efecto es observado a la concentración del 10%; y al ser comparado con el estándar propanolol se observa similitud en la magnitud de la vasodilatación producida.

Palabras clave: *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", vasodilatación, aorta, órgano aislado.

ABSTRACT

Objectives: Evaluating the vasodilating effect of alcoholic extract of the leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" in isolated aortic rings of "guinea pigs". **Design:** Experimental. **Location :** Environments of Pharmacology and Pharmacognosy, School of Vocational Training of Pharmacy and Biochemistry of the Faculty of Health Sciences of the National University of San Cristobal de Huamanga, Ayacucho - Peru. **Biological material:** Leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" and aortic rings Cavys "guinea pigs". **Interventions:** An extract of the leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. was obtained. macerated for 8 days in 70% ethanol, and subsequent concentration of the product. We worked with aortic rings of guinea pigs in camera isolated organs bathed with Krebs - Hensleit (KH) solution and vasomotor activity was recorded with an isometric tension transducer. Maximum basal contraction occurred with adrenaline (adrenergic α) $1 \times 10^{-3} M$ on which the vasodilator effect of three concentrations of the extract was determined: 5; 10 and 20%. Inhibiting vasoconstriction compared after incubation for 30 minutes extract 5, 10 and 20 % and propanolol $1 \times 10^{-6} M$, β -blocker as the standard of comparison was used. **Main outcome measures:** Tension (g) and height (mm) of vasodilation and vasoconstriction. **Results:** In the phytochemical march moderate presence of flavonoids, phenols, tannins and mild form amino acids, quinones, saponins, triterpenoids and/or steroids he was identified. A reduced pressure (maximum contraction) of 1.24 was observed to 1,38g; 1.14; 1.28, concentrations of 5; 10 and 20%, respectively. And reduced height (mm) of 6.85 to 6.15; 5.72; 6.37 mm for 5, 10 and 20% concentrations. **Conclusions:** The alcoholic extract of the leaves and stems of *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" produces vasodilation, whose greatest effect is observed at a concentration of 10%; and compared with standard propranolol similarity observed in the magnitude of vasodilation produced.

Keywords: *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" vasodilation, aorta, isolated organ.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de su existencia, el hombre ha desarrollado grados de adaptación para las patologías y se ha valido de los recursos que la naturaleza le proporciona, siendo las plantas, por su amplia distribución y accesibilidad, la principal fuente de uso para el alivio de las enfermedades.

El Perú es considerado uno de los países más mega diversos del planeta, ya que cuenta con numerosas zonas de vida que permiten la supervivencia de más de cinco mil especies de plantas, las cuales aún no han sido investigadas en su totalidad. La *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" constituye una de esas especies, parte de la riqueza de nuestro país.

En el contexto de las enfermedades que afectan a la mayor parte de la población y la incidencia de estas, mencionamos que los trastornos cardiovasculares constituyen la primera causa de morbimortalidad en países industrializados y la hipertensión arterial es su principal factor de riesgo. En el Perú, de acuerdo a un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares representa un 16%, y de éstas la enfermedad isquémica del corazón representa el 31%, estudio realizado en el 2010.²

El propósito fundamental de la presente investigación es el aporte de antecedentes científicos en la búsqueda de propiedades terapéuticas de la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", que puedan sentar bases para su uso ulterior como tratamiento alternativo de las enfermedades cardiovasculares. La confirmación, a nivel experimental, de los efectos antiinflamatorio, antioxidante, antiagregante plaquetario y fibrinolítico han sentado las bases para suponer un posible efecto vasodilatador de esta especie vegetal.

MATERIALES Y MÉTODOS

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO

Para la preparación del extracto hidroalcohólico se siguió el procedimiento descrito por Lock de Ugaz O.⁵⁰

Se usó hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", que fueron recolectados en la localidad de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, Perú. Se procedió a desecar las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", a temperatura ambiente, protegidas de la luz, durante 3 semanas para posteriormente pulverizarlas y macerarlas. Para el proceso de maceración se agregó etanol al 70% en una proporción de 150 mL de alcohol más 50 mL de agua por cada 100 g de pulverizado y se dejó macerar por 8 días con constante agitación, protegido de la luz en un frasco de color ámbar de boca ancha. El producto que se obtuvo se filtró haciendo uso del papel filtro. Tras separar el residuo vegetal y el líquido extractivo, se procede a la concentración del mismo mediante el método de baño maría, a 37°C aproximadamente. Es así que se obtiene un concentrado líquido de color verde oscuro el que se envasó en un frasco de vidrio herméticamente cerrado; el extracto obtenido perfectamente seco es guardado en el congelador hasta su posterior fraccionamiento.

OBTENCIÓN DE LOS ANILLOS AÓRTICOS

Se extrajo la arteria aorta de 30 "cobayos" de la misma edad, sexo (macho) entre 600 +/- 50 g, procedentes del Instituto Nacional de Innovación Agraria-Ayacucho (INIA), los mismos que fueron previamente acondicionados: con alimentación balanceada y agua a libertad en el bioterio del área de Farmacología de los laboratorios de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

DETERMINACIÓN DE LA VASOMOTILIDAD

La metodología que se empleó para la determinación de la actividad vasodilatadora se basa en el descrito por Furchgott y *et al.*⁵² Consiste en la inducción a la vasoconstricción de los anillos aórticos aislados de cobayos, conservados en líquido nutritivo de Krebs-Henseleit, a través de un agonista α adrenérgico (adrenalina) y la evaluación del efecto vasodilatador del extracto, utilizando como patrón de referencia al propranolol.

Procedimiento

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

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

La arteria aorta torácica extraída y aislada en el líquido nutritivo en mención, fue limpiada cuidadosamente de grasas y adherencias, posteriormente fue seccionada en anillos de 3-5 mm de longitud aproximadamente. Estos anillos se enlazaron por su parte fibrosa y muscular, de modo que formen una cadena con sus partes musculares alternamente opuestas. Seguidamente, se introdujeron dos alambres finos y rígidos de acero inoxidable con el que se fija uno de los extremos de la cadena a la parte inferior del baño, cuyo contenido es 25 mL de solución Krebs-Henseleit, y el otro se situó paralelamente al anterior, uniéndose así por un extremo a la cámara para órgano aislado y por el otro al transductor. El transductor de fuerza-desplazamiento está conectado a su vez a un amplificador de señales y este a un sistema de registro en el que se registran los cambios de tensión condicionados por las contracciones isométricas desarrolladas por las arterias.

Inicialmente el montaje se dejó reposar por 60 minutos aproximadamente, con recambio de la solución Krebs-Henseleit cada 10 minutos, para lograr la estabilización del equipo.

Las pruebas experimentales se inician a los 4 minutos aproximadamente, luego de iniciada la corrida, se adicionó adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ y se dejó en observación por 20 minutos aproximadamente (Grupo I).

Para el caso de los Grupos experimentales II, III IV y V, se hizo un registro control durante cuatro

minutos, aproximadamente, seguidamente se administró la adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ al baño que permaneció en contacto con los anillos aórticos durante cuatro min., aproximadamente, posteriormente se inyectó 2,5mL de propanolol $1 \times 10^{-6} M$, extracto al 5%, 10% y 20% respectivamente para cada grupo y se dejó en observación durante 20 minutos más. Todos los cambios y movimientos fueron captados por un transductor y registrados en la computadora. Para cada uno de los grupos experimentales se utilizaron tejidos recién obtenidos y se acondicionaron aproximadamente por 10 min. Se realizaron cinco repeticiones por grupo, la dosis óptima de adrenalina y de propanolol se determinaron en experiencias previas.

Análisis de datos

Los datos se presentaron comparativamente en tablas y gráficos estadísticos y se expresaron en valores medios \pm error estándar, en un intervalo de confianza del 95%. Se ha tenido en cuenta una $p < 0,05$ para considerar significativos los hallazgos. La significación estadística entre los grupos se evaluó mediante el análisis de varianza (ANOVA), Duncan para el análisis de las medias de los grupos en los subconjuntos homogéneos y las pruebas T de Dunnett que trata un grupo como un control y comparan todos los demás grupos con este. Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 22, año 2013; asimismo, los programas Word y Excel 2010.

RESULTADOS

Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" recolectado en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, 2013.

Metabolitos secundarios	Ensayo	Resultado	Observación
Fenoles y/o taninos	R. Cloruro de fierro (III)	+++	Coloración rojo vino
Aminoácidos y grupos aminas	R. Ninhidrina	++	Coloración azul violáceo
Flavonoides	R. Shinoda	+++	Coloración rojo
Quinonas	R. Borntrager	++	Coloración rosado
Saponinas	• Prueba de espuma	++	Presencia de espumas
Triterpenos y/o esteroides	R. Lieberman Burchardt	++	Coloración verde intenso
Lactonas	R. Baljet	+	Coloración anaranjada
Resinas	Resinas	+	Precipitado

Abundante (++++)	Presencia Abundante
Moderado (+++)	Presencia Moderada
Leve (++)	Presencia Leve
Escaso (+)	Presencia Escasa

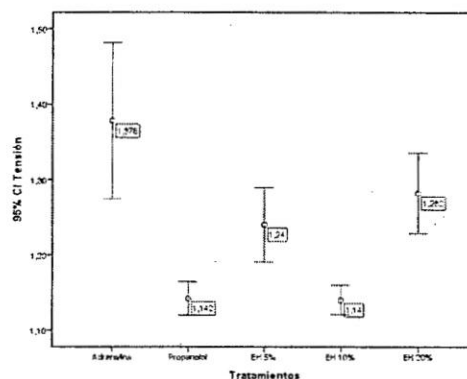


Figura 1. Tensión (g) de la contracción en los anillos aórticos aislados de cobayos inducidas por el blanco, adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ e inhibidas por el control, propanolol $1 \times 10^{-6} M$ y los tratamientos, extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" al 5,10 y 20%.

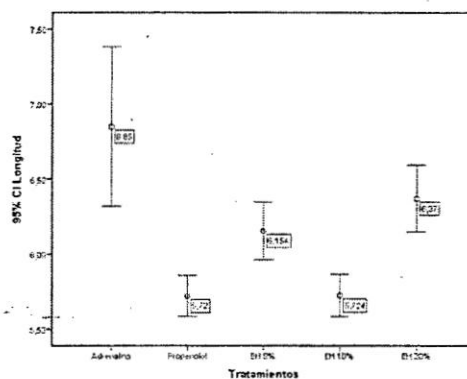


Figura 2. Longitud (mm) de las contracciones en los anillos aórticos aislados de cobayos inducidas por el blanco, adrenalina $1 \times 10^{-3} M$ e inhibidas por el control, propanolol $1 \times 10^{-6} M$ y los tratamientos, extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" al 5,10 y 20%.

DISCUSIÓN

Con el fin de ofrecer un precedente científico se tuvo como objetivo evaluar la propiedad vasodilatadora en la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", del que se obtuvieron los siguientes resultados; en el tamizaje fitoquímico se identificó la presencia moderada de flavonoides, fenoles, taninos y de forma leve aminoácidos, quinonas, saponinas y triterpenoides y/o esteroides. Confirman la presencia de estos metabolitos secundarios Tinco A¹¹ y Aguilar E *et al*¹⁰, quienes reportan la presencia de taninos y/o fenoles, flavonoides, esteroides y/o triterpenos, además de lactonas sesquiterpénicas y cumarinas.

La presencia de grupos fenólicos hace suponer un posible efecto vasodilatador de la planta objetivo, ya que diversos estudios demuestran los efectos beneficiosos de los mismos a nivel cardiovascular como los efectos antihipertensivos del flavonoide quercetina demostrado por Pérez *et al.*⁵² Además de la propiedad antioxidante de la *Oenothera rosea*

Ait. ya comprobada por Aguilar *et al.*,¹⁰ que justifican muchos de sus efectos beneficiosos.

El análisis de los datos experimentales refleja los siguientes resultados; el análisis de varianza (ANOVA) de la variable tensión refleja que la media de los tratamientos experimentales son diferentes por lo que permite aceptar la hipótesis alterna. En el formato general de la tabla de análisis de la varianza, refiere que la suma de cuadrados entre los grupos es de 0,202 y dentro de los grupos es de 0,044; la suma total es de 0,246. Respecto al número de grados de libertad se refiere es 4 (K-1; K, es el n° de situaciones que se contrastan), en el caso de entre grupos y dentro de los grupo es 20 (N-K; N, es el n° total de observaciones). F (la función de prueba o función pivotal) es el contraste entre la media cuadrática entre grupos; 0,050, y la media cuadrática dentro de los grupos; 0,002; la F es de 25. Por lo tanto para un valor crítico de 22,800 con grados de libertad de 4 (entre grupos) y 20 (dentro de grupo); la F se halla en la región de aceptación de la hipótesis alterna, es decir, se acepta la hipótesis alterna de que las medias aritméticas son significativamente diferentes ($p < 0,05$) al menos en un grupo de entre el grupo control y los tratamientos. En el análisis de Duncan, en la que se exponen las medias para los subconjuntos homogéneos respecto de la tensión generada por la contracción de los anillos aórticos por efecto de los tratamientos, se observa que tanto el extracto al 5 y 20% presentan similitud en respuestas, más la concentración del 10% no presenta tal similitud y es justamente a esta última concentración en la que se detecta mayor disminución de la tensión. Corroborándose así que el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* "yawar suqu" disminuyen significativamente la tensión generada por la adrenalina (blanco) de 1,38 hasta 1,24; 1,14; 1,28g para los extractos al 5, 10 y 20%, respectivamente (Figura 1), concluyendo en aceptar la hipótesis de investigación expresando que efectivamente la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" posee efecto vasodilatador que resulta ser, independiente de la dosis.

En el análisis de varianza (ANOVA) de la variable longitud, se observa que también existe diferencia significativa ($p < 0,05$) al menos en un grupo de entre el grupo control y de tratamiento, además, al aplicar el análisis de Duncan, los extractos al 5 y 20% resultan tener longitudes similares a diferencia del extracto al 10% que muestra tener menor longitud con respecto a las anteriores. Efectivamente en la Figura 2 se verifica que la longitud inicial generada por el blanco (adrenalina) resulta ser 6,85 mm la que es disminuida por los tratamientos al 5, 10 y 20% en 6,15; 5,72; 6,37 mm, respectivamente. Al ser aplicada las pruebas T de Dunnett en las variables tensión y longitud, que tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este; observamos que, tanto en la variable tensión como en la longitud de contracción, existe diferencia significativa entre el tratamiento al 10% y el grupo control lo que expresaría una posible similitud respecto del mecanismo de acción. Oscar Moreno *et al.*, evaluó el efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. (maíz morado) en donde trabajó con anillos aórticos de rata en cámara de órganos aislados. En los resultados se observó una reducción de la contracción máxima (100%) a $85,25 \pm 2,60\%$, $77,76 \pm 3,23\%$ y $73,3 \pm 4,87\%$, para las dosis de 0,1; 0,5 y 1,0 mg/mL, respectivamente.

Los mecanismos responsables del efecto vasodilatador de los β bloqueantes no están del todo dilucidados. Entre ellos se han implicado: aumento de los niveles plasmáticos y excreción urinaria de prostaglandinas (vasodilatador), reducción de la síntesis y liberación de endotelina-1 (potente péptido vasoconstrictor), bloqueo de los receptores β_2 presinápticos, disminución de los niveles de calcio citosólico. La HTA se caracteriza por un aumento de la concentración intracelular de calcio en la fibra muscular lisa, lo que favorece la vasoconstricción y el aumento de las resistencias vasculares. Se ha demostrado que la reducción de la PA obtenida con β bloqueantes se acompaña de una disminución de los niveles de calcio citosólico en hematies y plaquetas. Actualmente se acepta que ninguno de los mecanismos expuestos explicaría en forma aislada el efecto hipotensor de los β bloqueantes. Respecto a lo anterior se podría inferir, además, que el posible mecanismo de la acción vasodilatadora del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", estaría íntimamente relacionado con la presencia de su componente mayoritario, en este caso los flavonoides.

En el estudio de Márquez *et al.*, se mencionan tres posibles mecanismos de acción para explicar la propiedad antiinflamatoria de *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu", uno de ellos, es la presencia de flavonoides que tiene la aptitud de modificar la biosíntesis de eicosanoides (moléculas que intervienen en el proceso de inflamación) y previenen la acumulación de plaquetas.⁵

Numerosos estudios han avalado las propiedades biológicas de los flavonoides.^{52,55,56,59} Estas propiedades son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes que pueden usualmente justificar sus acciones vasodilatadoras y vasoprotectoras, así como sus acciones antitrombóticas, antilipémicas, antiateroscleróticas y antiinflamatorias. Las actividades biológicas descritas para los flavonoides les hacen compuestos de interés en el campo cardiovascular por su efecto frente al daño oxidante de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y protector del endotelio vascular. Pueden desempeñar además un papel importante en la regulación de la agregación plaquetaria y de la contractilidad del músculo liso vascular. Se ha comprobado la acción relajante, de los flavonoides, sobre el músculo liso vascular, descrita en experimentos *in vitro* sobre arterias aisladas de animales de experimentación. Los trabajos publicados sobre la acción relajante vascular de los flavonoides se centran en algún compuesto en concreto o en un grupo reducido de ellos. Merece la pena destacar los de Duarte *et al.*⁵⁷ y Herrera *et al.*⁵⁸ A partir de estos estudios podemos extraer algunas conclusiones sobre los posibles mecanismos farmacológicos implicados. Los mecanismos que pueden explicar estos efectos son varios y engloban la acción sobre la proteína cinasa C (PKC) y otras cinasas, la entrada de calcio en la célula y la actividad fosfodiesterasa (PDE).

El posible mecanismo de acción del propanolol en su efecto vasodilatador, está referido a la disminución de los niveles de calcio citosólico, asociáremos este posible mecanismo con la propiedad demostrada que también tienen los flavonoides para disminuir los niveles de calcio citosólico y así suponer una relación con el efecto vasodilatador del extracto que la contiene. Al menos parte del efecto vasodilatador de los

flavonoides se puede atribuir, además, al bloqueo de los canales de calcio activados por voltaje.

La inhibición de la respuesta a la liberación del calcio intracelular que se observa con algunos flavonoides puede deberse a la disminución de la sensibilidad a este ion como resultado de la inhibición de la PKC más que al vaciamiento de los depósitos intracelulares. En resumen, los flavonoides, ejercen mayoritariamente un efecto vasodilatador en el músculo liso vascular aislado, de manera dependiente de la estructura del compuesto. El principal mecanismo de esta acción parece relacionado con la inhibición de la PKC o con alguno de los procesos activados por ésta, aunque la inhibición de otras cinasas, de las PDE de nucleótidos cíclicos y el bloqueo de la entrada de calcio, puede contribuir al efecto en mayor o menor medida.⁵⁹

Por lo expuesto se puede inferir que la *Oenothera rosea* Ait. "yawar suqu" no tiene un mecanismo específico para responder a su vasodilatador, pero la presencia de flavonoides y otros compuestos fenólicos, cuya presencia es moderada en el extracto, son los que le podrían conferir propiedades terapéuticas. Sin embargo se debe tener en cuenta que no es regla u obligatoriedad que solo un metabolito secundario esté implicado en el posible efecto, ya que podría referirse también a un sinergismo de los componentes en el extracto, es decir, debe tenerse en cuenta que en muchos casos la acción de la droga no es debida a un principio activo, sino que existe una acción sinérgica entre varias sustancias, o incluso puede existir en la misma droga productos con acciones opuestas, lo que dificultaría la valoración de la acción terapéutica; en otros casos la acción farmacológica de la droga corresponde a un principio activo no conocido.²⁶

A pesar de los resultados obtenidos no podemos extrapolar estos en su totalidad al ser humano, ni reemplazar la terapia farmacológica, ya que se hacen necesarios estudios posteriores, partiendo por aislar del extracto los componentes involucrados, seguido de aspectos farmacocinéticos y posológicos. Sin embargo, los resultados obtenidos apuntan a reconocer el gran valor de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait "yawar suqu" y un futuro prometedor en la búsqueda de mejores alternativas para la terapia de las enfermedades cardiovasculares.

Financiamiento

Estudio autofinanciado.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés al ejecutar o publicar este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. Rev Med Chile [Revista on-line]. 2010. 138 (10). Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n10/art%2014.pdf>
2. OPS/OMS Sistema de información regional de mortalidad 2014. PERÚ: PERFIL DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.[Internet]. Disponible en [file:///C:/Users/pc/Downloads/PERU-PERFIL-ECV-2014%20\(5\).pdf](file:///C:/Users/pc/Downloads/PERU-PERFIL-ECV-2014%20(5).pdf)
3. Yunes A, Calixto B. Plantas Medicinales desde la perspectiva de la química moderna. Chapecó-SC: Argos Editora Universitaria; 2001. 523pp.
4. Brack A. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. PNUD. Cusco: Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé de las Casas (CBC); 1999.
5. Zabria de Alarco A. Perú, el libro de las plantas mágicas. 2ed. Lima: CONCYTEC; 2000.
6. Márquez-Flores Y, Montellano-Rosales H, Campos E, Meléndez-Camargo E. Actividad antiinflamatoria de los extractos acuoso y metanólico de *Oenothera rosea* L'Her ex Ait. en la rata. Rev Mex Cienc Farm. 2009; 40(3):11-16.
7. Betalleguz A. Actividad hipoglucemiante de extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* "yawar soqu". [Tesis]. Ayacucho – Perú: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2007.
8. Meckes M, David-Rivera AD, Nava-Aguilar V, Jimenez A. Activity of some Mexican medicinal plant extracts on carrageenan - induced rat paw edema. Phytomedicine. 2004; 11(5): 446-451.
9. Espinoza I. Determinación de la toxicidad del tallo y de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqu". [Tesis]. Ayacucho-Perú: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2002.
10. Aguilar E, Anaya B, y Diez J. Actividad antioxidante de extractos de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqu". Libro de resúmenes de FITO. 2000.
11. Tinco A. Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antiinflamatoria de la *Oenothera rosea* "yawar soqu". [Tesis]. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho-Perú; 1998.
12. Gonzáles J, Lechuga A, Serrano C. Estudio fitoquímico comparativo de *Oenothera rosea* y *Oenothera multicaulis* (Yawar chonq'a). Rev. Situa. 2000; 9(17): 66-76.
13. Hernández E. La mortalidad y carga de enfermedad por cardiopatía isquémica en el mundo. Factores de riesgo en la cardiopatía isquémica. Madrid: Dykinson; 2005.
14. Quinones M, Miguel M y Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. Nutr. Hosp. 2012; 27(1):76-89.
15. Shetty K. Biotechnology to harness the benefits of dietary phenolics: focus on Lamiaceae. Asia Pac J Clin Nutr. 1997; 6(3): 162-71.
16. Nexar QHJ, Surco SJ. Efecto vasodilatador e inhibidor de vasoconstricción del extracto hidroalcohólico de hojas de *Olea europaea* (olivo) sobre anillos aórticos de ratas. [Tesis]. Arequipa-Perú. Mayo 2013.
17. Moreno-Loaiza O, Paz- Aliaga A. Efecto vasodilatador mediado por óxido nítrico del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. (maíz morado) en anillos aórticos de rata. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2010; 27(4): 527-531.
18. Chaves –Torres M, Puebla-Ibáñez P, Guerrero- Pabón M. Vasodilatación inducida por *Croton schiedeanus* Schlecht vinculada con la ruta metabólica de

- guanilato ciclasa. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* ; 2012. 41(1). 36-49.
19. Palacios J. Plantas Medicinales Nativas del Perú. CONCYTEC. 1997.
 20. Cronquist A. An Integrated System of Classification of Flowering Plants. Columbia University. 1988.
 21. Wolf R. New sources of gamma Linolenic acid. Northern Reginalres Center Ars. 1983.
 22. Averett J, Huang S. Flavonoid survey of *Oenothera* (onogracea). Gaurosis, hart mannia, kroffia, paradexus, and xylopleurum. University Missouri Departament Biology. 1998.
 23. Organización Mundial de la Salud. *Medicina tradicional*.2008 [Internet]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/es/index.html>. Consultado en abril de 2014.
 24. Bermúdez A, Oliveira M, Velázquez D. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia*.2005; 30(008).453-459.
 25. Schlaepfer L,Mendoza-Espinoza J. Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.2010;41(4): 18-27.
 26. García A,Carril Urría Pérez E. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca (Biología) Serie de Fisiología Vegetal*. 2009; 2(3): p. 119-145.
 27. Martínez MM, Cuellar CA. *Farmacognosia y Química de La Habana*: Editorial Félix Varela; 2001.
 28. Del Villar Fresno. *Farmacognosia General*. Madrid: Editorial Síntesis, S.A. p. 81.
 29. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, Creager MA. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension*. PubMed. Abril, 1996l.
 30. Mombouli JV, Vanhoutte PM. "Endothelial dysfunction: From physiology to therapy". *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31(1): p. 61-74.
 31. Himpens B, Matthijs G, Somlyo AP. Desensitization to cytoplasmic Ca₂⁺ and Ca₂⁺ sensitivities of guinea-pig ileum and rabbit pulmonary artery smooth muscle. *The journal of physiology*. 1989; 413: p. 489-503.
 32. Karaki H,Hiroshi O,Masatoshi H, Mitsui-Saito M *et al*. Calcium Movements, distribution and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev*. 1997; 49(2): p. 157-230.
 33. Ohya Y, Sperelakis N. Fast Na⁺ and slow Ca₂⁺channels in single uterine muscle cells from pregnant rats. *Am J Physiol*. 1989; 257: p. C408-C412.
 34. Benham CD, Tsien RW. A novel receptor-operated Ca₂⁺-permeable channel activated by ATP in smooth muscle. *Nature*. 1987; 328: p. 275-278.
 35. Flórez J. *Farmacología humana*. 4th ed. España: Masson; 2004.
 36. Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev*. 2001; 53(2): p. 319-356.
 37. Marvin M. Effective treatment of hypertension without medication: is it possible? *J Clin Hypertens*. 2004: p. 219-21.
 38. Vidal MA. La cardiopatía isquémica. Aspectos epidemiológicos y clínicos. In: Editorial Club Universitario.
 39. Jdraque Martín L, Canella Coma I, Maqueda González I, Sendón López L. *Cardiopatía isquémica*. Angina de pecho. Infarto de miocardio. Segunda edición ed. Madrid: Norma.
 40. Stamler J. Lifestyles, major risk factors, proof and public policy.circulation. 1978; 58(3).
 41. Vázquez J. *Cadiopatía isquémica*. Angina de pecho, infarto de miocardio. Etiopatogenia de la arterioesclerosis. Segunda edición ed. Madrid: Norma.
 42. Velasco M, Romero B, Betancourt M *et al*. Uso de los Antagonistas Beta-Adrenérgicos en la Hipertensión Arterial. *AVFT* .2002; 21(2): p. 139-147.
 43. Coca A DISA. *Hipertensión Arterial guía de tratamiento*.In. Barcelona, España: Editorial JIMS. S.L; 2001.
 44. Phillips K, Shlipak M, Coxson P *et al*. and economic benefits of increased beta blockers use following myocardial infarction. *JAMA*. 2000; 284.
 45. Committee JN. The six Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch. Intern Med*. 1997; 157: p. 2413-2446.
 46. Packers M, Michael R, Bristow M *et al*.The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *NEJM*. 1996; 334: p. 349-55.
 47. Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ *et al*. Beta- adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the rennin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am-J-Hypertension*. 1999; 12(5): p. 451-9.
 48. Garlichs C, Zhang H, Mugge A, *et al*. Beta-blockers reduce the release and syntesis of endothelin ã I in human endothelial cells. *European Journal of clinical investigation*. 1999; 29(1): p. 12-16.
 49. Salpeter S. Cardioselective beta-blockers use in patients with reversible airway disease. *Cochrane-Database-Syst-Rev*. 2001; 2.
 50. Lock de Ugaz O. *Investigación Fitoquímica: Métodos en el estudio de Productos Naturales*. Pontificia Universidad Católica del Perú. 1994.
 51. Miranda M. *Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales*. Cuba: Universidad La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos; 2000.
 52. Furchgott RF. Endotheliumderived - derived relaxing and contracting factors. *Faseb J*. 1989; 3(9): p. 2007-18.
 53. Perez-Vizcaino F, Djarte J, Jiménez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep*. 2009; 61: p. 67-75.
 54. Furchgott RF. Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropyl-aterenol, sodium nitrite and other drugs. *J Pharmacol ExpTher*. 1953;108: p. 129-143.
 55. Lorenzana-Jiménez M, Magos G, García X, Gijón G. *Struthanthus venetus* (injerto o matapalo) planta potencialmente útil en

terapéutica cardiovascular. Revista Digital Universitaria. 2009,10 (09).

56. Schroeter H. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2006; 103: p. 1024-102.
57. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998; 56: p. 317-333.
58. Duarte J. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol*. 1993; 24: p. 857-862.
59. Herrera MD. Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: structure-activity relationships. *Gen Pharmacol*. 1996; 27: p. 273-277.