

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

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



**Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico  
de las hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de  
perro” Ayacucho-2013**

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

**PRESENTADO POR**

**Bach. APAICO ROMERO, EVELYN**

**AYACUCHO-PERÚ**

**2013**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE  
HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Acta de Sustentación de Tesis**

**R.D. N 151-2013-FCB**

**Bach. Evelyn APAICO ROMERO**

En la ciudad de Ayacucho a los veintidós del mes de setiembre del año dos mil trece, siendo las cuatro y diez de la tarde, se reunieron en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas, los miembros del jurado calificador bajo la presidencia del Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES (presidente encargado); Mg. Jesús DE LA CRUZ ARANGO y Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO (secretario encargado), se reunieron para la sustentación de la tesis titulada "Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" Ayacucho - 2013. Presentado por la por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica Evelyn APAICO ROMERO, quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutica. Como primer acto el presidente encargado da permiso al secretario para la lectura de la documentación correspondiente que obra en mesa, luego del cual invitó a la sustentante a dar inicio con la exposición respectiva debiendo estar en el tiempo reglamentario y evitando la lectura. Terminando la exposición el presidente invitó a los miembros del jurado a realizar las preguntas, aclaraciones y observaciones correspondientes; actuando en el siguiente orden Mg. Jesús DE LA CRUZ ARANGO; Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES y finalmente el Asesor Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO. Al término de las preguntas el presidente del jurado invitó a la señorita sustentante y al público presente abandonar momentáneamente para la deliberación correspondiente; obteniéndose la siguiente calificación:

Jurado Calificador	Exposición	Respuesta a Preguntas	Promedio
Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES	17.0	17.0	17.0
Mg. Jesús DE LA CRUZ ARANGO	17.0	17.0	17.0
Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO	17.0	17.0	17.0
Promedio Total =			17.0

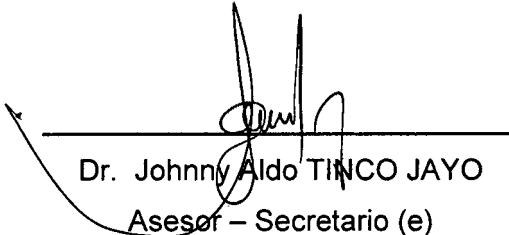
De la evaluación realizada a la sustentante se obtuvo la nota promedio de DIESCISIETE (17); de la cual dan fé los miembros del Jurado Calificador, estampando su firma al pie en la presente acta, culminando el acto de sustentación siendo las seis de la tarde.



Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES  
Miembro – Presidente (e)



Mg. Jesús DE LA CRUZ ARANGO  
Miembro



Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO  
Asesor – Secretario (e)

## **DEDICATORIA**

A Dios quien me ilumina y me guía.

A mis padres Luz Haydeé y Arístides.

A mis hermanos y abuelos.

A mis maestros.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi *Alma Mater* la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por haber sido cuna de mi formación profesional y forjar profesionales al servicio de la sociedad.

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

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

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

A la Q.F. Doris Pizarro Morales, por sus recomendaciones y apoyo incondicional durante la ejecución y culminación del presente trabajo.

## ÍNDICE GENERAL

	<b>Página</b>
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro"	5
2.3. Farmacología de la hipertensión arterial	8
2.4. Captopril	11
2.5. Óxido nítrico	12
2.6. L-NAME (N $\omega$ -nitro-L-arginina metil ester)	13
III. MATERIALES Y MÉTODOS	14
3.1. Lugar de ejecución	14
3.2. Materiales	14
3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos	15
3.4. Diseño experimental	17
3.5. Análisis de datos	18
IV. RESULTADOS	19
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	36

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
Tabla 1. Metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro"	20

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Página</b>
Figura 1. Estructura química del Verbascosido	7
Figura 2. Estructura química de Linarina	7
Figura 3. Estructura química del Captopril	11
Figura 4. Estructura química del N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster	13
Figura 5. Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento	21
Figura 6. Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento	22
Figura 7. Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento	23
Figura 8. Área bajo la curva de los promedios de los niveles de presión arterial en función a los tratamientos	24
Figura 9. Eficacia antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro" en diferentes tratamientos	25

## ÍNDICE DE ANEXOS

	<b>Página</b>
Anexo 1. Certificado de identificación de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro"	37
Anexo 2. Hojas y frutos de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro"	38
Anexo 3. Clasificación de los valores de la presión arterial	39
Anexo 4. Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico	40
Anexo 5. Extracto hidroalcohólico concentrado	41
Anexo 6. Identificación de metabolitos secundarios.	42
Anexo 7. Tubos con reacciones de identificación de los metabolitos secundarios	43
Anexo 8. Administración oral del extracto hidroalcohólico.	44
Anexo 9. Colocación de la rata al cepo	45
Anexo 10. Equipo no invasivo Nibp Panlab, transductor y el manguito y el cepo de la rata	46
Anexo 11. Conectando el equipo no invasivo Nibp Panlab al computador	47
Anexo 12. Observando los resultados de la presión arterial	48
Anexo 13. Frasco de Nw-nitro-L-arginina metil éster (Sigma)	49
Anexo 14. Señales de pulso, presión arterial sistólica y diastólica en el LabChar	50
Anexo 15. Niveles de presión arterial de los grupos en los diferentes días de lectura	51
Anexo 16. Estadísticos descriptivos del % de eficacia antihipertensiva	52
Anexo 17. Análisis de varianza (ANOVA) del % de eficacia antihipertensiva	53
Anexo 18. Prueba de Tukey del % de eficacia antihipertensiva	54
Anexo 19. Estadísticos descriptivos del área bajo la curva (ABC).	55
Anexo 20. Análisis de varianza (ANOVA) del área bajo la curva (ABC)	56
Anexo 21. Prueba de Tukey del área bajo la curva (ABC)	57
Anexo 22. Matriz de consistencia	58

## RESUMEN

La hipertensión arterial es una de las enfermedades no infecciosas ampliamente distribuidas en el mundo y es una de las principales causas de muerte entre la población, asociada a diversos factores. *Buddleja americana* L. “lengua de perro” es una especie que tradicionalmente es utilizada para la hipertensión y otros problemas de salud. Por eso se planteo la siguiente investigación con el objetivo de determinar su actividad en ratas utilizando un extracto hidroalcohólico, realizado en los laboratorios del Área de Farmacia, de la Facultad de Ciencias Biológicas, de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de enero a junio del 2013, con muestras recolectadas en la localidad de Ccentabamba – Machente, distrito de Ayna, provincia de La Mar, departamento de Ayacucho.

Los metabolitos secundarios se determinaron mediante reacciones de coloración y precipitación; se indujo hipertensión con L-NAME en 30 ratas divididas en seis grupos de cinco cada uno: el Grupo I fue el blanco, Grupo II recibió 40 mg/kg/día de L- NAME y el Grupo III, IV y V recibieron el extracto a 100 mg/kg/día, 200 mg/kg/día, 300 mg/kg/día respectivamente; y el grupo VI recibió captopril, todos los tratamientos se administraron por 10 días; midiéndose la presión arterial sistólica y diastólica con un equipo de medición indirecta no invasivo (Nibp Panlab) calculándose el porcentaje de eficacia antihipertensiva y las diferencias entre los tratamientos se realizo mediante la prueba de ANOVA al 95 % de confianza.

El extracto presento flavonoides, taninos, fenoles, catequinas, alcaloides, saponinas, lactonas y/o cumarinas, cardenolidos y azúcares reductores. Los porcentajes de eficacia antihipertensiva fueron de 41,0 %, 41,3 % y 63,8 % a la dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 300 mg/kg respectivamente, mientras que el captopril fue de 99,3 % de eficacia ( $p < 0,05$ ).

Se concluye que a dosis de 300 mg/kg del extracto se logro una mejor eficacia antihipertensiva.

Palabras clave. Hipertensión, *Buddleja americana* L., L-NAME, lengua de perro.

## I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es uno de los principales problemas de salud pública debido a su alta prevalencia y asociación con un incrementado riesgo de morbimortalidad por causas cardiovasculares, se estima que en los últimos años había 972 millones de hipertensos en el mundo.<sup>1</sup> Para un tratamiento adecuado, es necesario determinar la causa y el control de la hipertensión arterial el cual conlleva al uso prolongado de fármacos ocasionando diversas reacciones adversas que incluyen sedación, trastornos de la concentración mental, hipotensión, insuficiencia renal aguda, hipercalcemia, tos seca acompañada alguna veces de sibilancia, angioedema.<sup>2</sup>

Se han desarrollado diversos métodos experimentales para generar la hipertensión arterial (HTA), uno de los métodos más ampliamente usados en la actualidad es la administración de L-NAME (Lw-nitroarginina metil éster), molécula que actúa como inhibidor de la enzima óxido nítrico sintasa, provocando de esta manera un desbalance entre el óxido nítrico (ON) y angiotensina II modificándose este balance a favor de la vasoconstricción.<sup>3</sup>

Para el tratamiento farmacológico existe una gran variedad de fármacos, con diferentes mecanismos de acción que se han elaborado con el objeto de contrarrestar esta afección.<sup>4</sup> Dentro de los cuales se mencionan a los bloqueadores adrenérgicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina,

vasodilatadores y diuréticos, los cuales reducen la presión a valores normales. Pero todos estos fármacos tienen efectos colaterales, dependiendo del daño orgánico que presente el paciente, debido a la falta de nuevos descubrimientos de síntesis química, de moléculas farmacológicamente activas y el cambio de perfil del consumidor, han llevado de nuevo a la humanidad a la búsqueda de la medicina tradicional; es así, que el conocimiento de las plantas medicinales ha vuelto a tener un auge acelerado y cada día se ubica en un destacado lugar como una de las medicinas alternativas del futuro que garantice la eficacia, seguridad y de bajo costos, siempre y cuando sean usados en forma adecuada y asesorado por un personal especializado.<sup>4</sup>

El Perú, es un país privilegiado al poseer una gran diversidad de flora, por el legado cultural de nuestros pueblos, muchas de las plantas pertenecientes a esta diversidad son utilizadas como un recurso medicinal natural para el tratamiento de las afecciones.<sup>5</sup> Muchas de estas plantas utilizadas popularmente con fines medicinales, no cuentan con estudios farmacológicos que validen las actividades terapéuticas atribuidas a las mismas, por lo que es importante realizar dichos estudios para poder contribuir con la población que las utiliza, dando a conocer su potencial terapéutico para que puedan ser utilizadas de forma adecuada y segura.<sup>6</sup>

Se han encontrado la existencia de plantas con actividad antihipertensiva como la "maracuyá" *Passiflora edulis* Sims,<sup>2</sup> "maíz morado" *Zea mays* L.,<sup>7</sup> *Durvillaea antarctica*<sup>3</sup> y *Salvia scutellarioide*.<sup>8</sup> Por este motivo se evaluó el efecto antihipertensivo de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" planta a la cual se le atribuyen numerosas actividades ya probadas y estudiadas y se plantearon los siguientes objetivos:

### **Objetivo General**

Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro".

### **Objetivos Específicos**

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro".
- Determinar la dosis con mejor efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" de las dosis evaluadas.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

Ramírez, Palacios y Gutierrez<sup>8</sup> determinaron el efecto antihipertensivo del extracto acuoso de tallos y hojas de *Salvia scutellarioides* en un modelo de ratas hipertensas inducidas con L-NAME, demostrando que a dosis de 2 g/kg produjo una reducción significativa de la presión arterial media (PAM) y de la presión arterial diastólica (PAD), comparable con el enalapril. Pantanalli<sup>9</sup> evaluó el efecto antihipertensivo del extracto liofilizado de las hojas de *Stachytarpheta cayennensis* en un modelo de ratas hipertensas inducidas con L-NAME, durante 17 días y en tres periodos de inducción y valoración, demostrando que a 200 mg/kg disminuye la presión arterial sistólica (PAS) durante los días 11 y 13. Rojas<sup>3</sup> estudio el efecto antihipertensivo del extracto etanólico de *Durvillaea antarctica*, en ratas hipertensas inducidas con L-NAME por 14 días divididas en tres periodos de inducción, evaluación y valoración, demostrando que a 40 mg/kg disminuye la presión arterial sistólica a partir del día 12 manteniendo la disminución hasta el día 14.

Por otro lado, Rojas<sup>2</sup> y Rojas *et al.*<sup>10</sup> han realizado estudios del efecto antihipertensivo en *Passiflora edulis* Sims, con extracto etanólico de las hojas, liofilizado del jugo del fruto, fracción metanólica del jugo del fruto, en un periodo de 10 días comparable con el captopril, demostrando que *Passiflora edulis* Sims

a 500 mg/kg y 100 mg/kg de los extractos respectivos redujo la presión arterial sistólica en 41,1 y 16,8 %.

Arrollo *et al.*<sup>7</sup> investigó la actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L. en un modelo de ratas hipertensas inducidas con L-NAME por 25 días, demostrando que a dosis de 1000 mg/kg tuvo mayor efecto antihipertensivo, obteniéndose una disminución de 20,1 % de la presión arterial media (PAM), 20,7 % de la presión arterial sistólica (PAS) y 15,7 % de la presión arterial diastólica (PAD).

## **2.2. *Buddleja americana* L “lengua de perro”**

### **2.2.1. Clasificación taxonómica**

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

División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Subclase	:	Asteridae
Orden	:	Scrophulariales
Familia	:	Buddlejaceae
Género	:	<i>Buddleja</i>
Especie	:	<i>Buddleja americana</i> L.
Nombres vulgar	:	“lengua de perro”

**Fuente.** *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas (Anexo 1).

### **2.2.2. Descripción botánica**

Es un arbusto o árbol pequeño funcionalmente hermafrodita de 1 a 5 m de alto, presenta las ramas cuadradas de color café; las hojas subsesiles opuestas de forma lanceoladas, elípticas, ovals, algunas veces finamente dentadas, en el reverso de

color verde oscuro y cubiertas con una lanilla blanca o amarillenta que tiene olor alcanforado; flores dispuestas en cimulas sésiles miden de 0,7 a 1,2 mm de diámetro, cáliz acampanado tomentoso, glandular en forma de embudo de color blanco o amarillento; con inflorescencia espiciforme, terminal y en las axilas de las hojas de la parte apical de las ramas; semillas cilíndricas u ovoides<sup>6,11</sup> (Anexo 2).

### **2.2.3. Composición química**

En las hojas se ha determinado la presencia de alcaloides, flavonoides, glicósidos, saponínicos, taninos, esteroides y triterpenos. La raíz contiene materia grasa, aceite esencial, resina ácida, ácido cinámico, alcaloides, glucosa, taninos y sales.<sup>6</sup>

Según estudios realizados se encontraron que *Buddleja americana* L. presenta el compuesto químico aucubina.<sup>11</sup> En la hoja se han detectado los lignanos, martinósido y verbascosido, el flavonoide linarina y el monoterpeno negrósido. Se indica la presencia de alcaloides no identificados en hojas, corteza de tronco, tallo, y raíz. Además en la raíz se ha detectado un aceite esencial, resina, taninos y flavofenos, estos últimos componentes presentes también en las hojas.<sup>12</sup> Se realizó el estudio de los glicósidos del extracto acuoso de las hojas donde se reporta el aislamiento de un nuevo glicósido iridoide como la aucubina, negrósido (IV), junto con martinósido (I), acteósido (II) y linarina (III). La estructura de negrósido se determinó que era 6-O-(4-O-cinamoil-alfa-L-ramnopiranosil).<sup>13</sup>

Otras especies como *Buddleja cordata*, reporta el aislamiento de metabolitos secundarios del tipo fenilpropanoides principalmente como los ácidos hidroxicinámicos: p-cumárico, caféico, ferúlico y sináptico, un fenilpropanoide conjugado, conocido como verbáscosido o acteósido y el flavonoide linarina.<sup>14</sup>

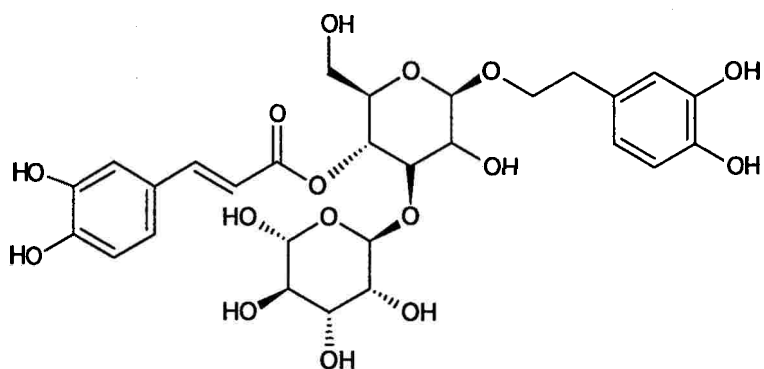


Figura 1. Estructura química del Verbascosido

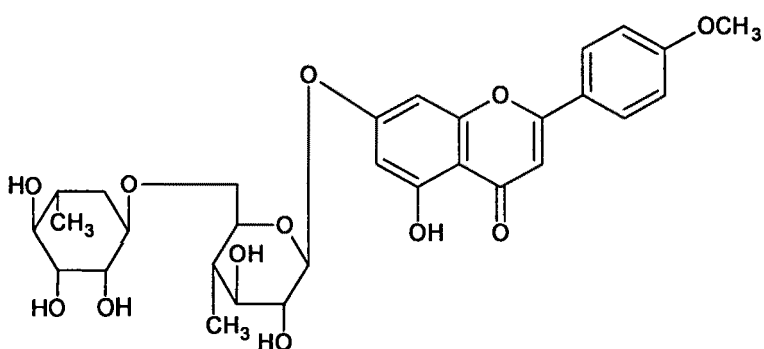


Figura 2. Estructura química de Linarina

#### 2.2.4. Estudios farmacológicos

Ramos<sup>15</sup> realizó la evaluación de la actividad diurética del extracto acuoso de las hojas de *Buddleja americana* L. en cobayos, demostró que los extractos acuosos de 200 mg/kg y 400 mg/kg presentaron actividad diurética. Velasquez<sup>16</sup> realizó estudios de *Buddleja americana* L. donde demostró su actividad diurética.

Por otro lado Badilla *et al.*<sup>17</sup> estudiaron el extracto acuoso de las hojas de *Buddleja americana* L., donde evaluaron la capacidad para neutralizar la acción hemorrágica y proteolítica causada por el veneno de la serpiente *Bothrops asper*, demostraron que el extracto no presentó actividad antihemorrágica y no fue capaz de inhibir la actividad proteolítica del veneno de *Bothrops Asper*.

Estudios antimicrobianos demuestran que el extracto etanólico de *Buddleja americana* L., es activo contra *Staphylococcus aureus*; la tintura tiene ligera

actividad contra *Salmonella typhi*. Por el método *in vitro*, *Buddleja americana* L. "salvia santa" presenta actividad antiespasmódica.<sup>16</sup> Ore<sup>18</sup> determinó el efecto antiinflamatorio de las hojas en los extractos acuoso y alcohólico, donde tuvo mayor actividad antiinflamatoria el extracto acuoso a mientras que con el alcohólico sólo se obtuvo a dosis de 100 mg/kg.

### **2.2.5. Usos tradicionales**

La decocción de hojas se usa por vía oral para tratar afecciones gastrointestinales (cólico, diarrea, disentería, dolor de estómago, gastritis) y respiratorias (amigdalitis, asma, bronquitis, fiebre), cirrosis, golpes, úlceras, laceraciones, inflamaciones, alergias, edema, epilepsia e infección urinaria. La infusión de hojas se usa contra el reumatismo; una preparación de hojas se usa para aliviar la leucorrea, cefalea y erisipela.<sup>6</sup> Las hojas machacadas se aplican tópicamente como cataplasma en heridas, quemaduras y raspones; el emplasto se aplica en tumores y tintura en fricciones contra reumatismo. Se le atribuye propiedades antisépticas, antiinflamatoria, depurativas, diuréticas, emenagoga, espasmolítico, eupépticas, febrífuga, hemostáticas, hipnótica, sedante, sudorífica y tónica.<sup>14</sup>

## **2.3. Farmacología de la hipertensión arterial**

### **2.3.1. Hipertensión arterial**

La Hipertensión arterial es la constante elevación fisiológica de la presión arterial sistémica, donde actualmente se define que las cifras de presión arterial sistólica (PAS) son iguales o mayores de 140 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg.<sup>19</sup>

### **2.3.2. Presión arterial sistólica**

Es el valor máximo de la presión arterial en la sístole (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos.<sup>19</sup>

### **2.3.3. Presión arterial diastólica**

Es el valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en la diástole o entre latidos cardíacos.<sup>19</sup>

### **2.3.4. Presión arterial media**

La presión arterial media (PAM) es la presión de perfusión de los órganos corporales, una presión arterial media (PAM) mayor a 60 mmHg es suficiente para mantener los órganos de la persona promedio.<sup>19</sup>

### **2.3.2. Clasificación de hipertensión arterial**

La Joint National Committee (JNC) por primera vez publica el primer informe de la clasificación de hipertensión arterial en 1977 y se ha seguido publicando seis informes posteriores en 1980, 1984, 1988, 1993, 1997 y el 2003 donde se reúne el comité Nacional de expertos de los Institutos de las Naciones de Salud de EE.UU. para publicar el último y séptimo informe que fue presentado oficialmente en la reunión de la American Heart Association<sup>20</sup> (Anexo 3).

### **2.3.3. Fisiopatología de la hipertensión arterial**

La génesis de la hipertensión arterial es una interacción compleja de diversos factores fisiopatológicos: El aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, desencadenado por la elevación del estrés psicosocial o de la respuesta individual, la hiperactividad del sistema renina angiotensina aldosterona, la estimulación del corazón, la vasculatura periférica y riñones, causando el aumento del gasto cardíaco, el aumento de la resistencia vascular y la retención de líquidos. El exceso de sal en la dieta produce efectos adversos sobre el sistema cardiovascular y los riñones, explicable por varios mecanismos. La sobreproducción de hormonas produce la retención de sodio; la ingesta inadecuada de potasio y calcio; el aumento de la secreción de renina con la producción resultante de la angiotensina II (Ang II) y la aldosterona; las deficiencias de vasodilatadores, como la prostaciclina, el óxido nítrico (NO), los

péptidos natriuréticos y una variedad de otros péptidos vasodilatadores; afectan el tono vascular y control de la sal renal. El sistema renina – angiotensina - aldosterona (RAAS), juega un papel crucial en la patogénesis de la hipertensión arterial, la renina es un aspartil proteasa que es secretada por las células granulares del aparato yuxtaglomerular, localizadas en la arteria aferente esta enzima cataliza la conversión del angiotensinógeno (proteína secretada del hígado) en angiotensina I que por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA, secretada por las células endoteliales de los pulmones y de los riñones), se convierte en angiotensina II, dando la liberación de aldosterona. Es importante destacar que el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) contribuye a los cambios agudos en presión arterial (PA) y la homeostasis del volumen es mediante la regulación de la renina.<sup>19</sup>

#### **2.3.4. Tratamiento de la hipertensión arterial**

**2.3.4.1. Tratamiento no farmacológico:** Abandono del tabaco, aumento de la actividad física, reducción de peso, moderación en el consumo excesivo de alcohol, reducción del consumo de sal, ingesta de potasio.<sup>4</sup>

**2.3.4.2. Tratamiento farmacológico.** En la actualidad en el tratamiento de la hipertensión arterial se utilizan: diuréticos, betabloqueantes, calcio antagonistas, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes alfa adrenérgicos.<sup>4</sup>

#### **2.3.5. Clasificación de los antihipertensivos**

Se clasifican según el mecanismo de acción de la siguiente manera:<sup>4</sup>

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

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

## 2.4. Captopril

El 1-(2(s)-3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina, con estructura química: <sup>21</sup>

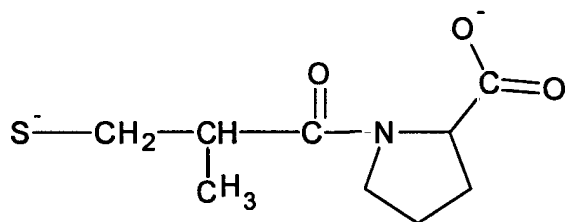


Figura 3. Estructura química del Captopril

### 2.4.1. Mecanismo de acción

Es un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I, que actúa bloqueando la proteína peptidasa del centro activo de la misma, mimetiza la forma de los dos últimos restos peptídicos de la angiotensina I, es el único inhibidor de la ECA que contiene una mitad de sulfhidrilo, se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad es de alrededor de 75 %. Es utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva y la nefropatía diabética. Captopril evita la conversión de angiotensina I en angiotensina II al inhibir la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).<sup>21</sup>

## 2.5. Óxido nítrico

El óxido nítrico es un importante mediador intracelular en células vasculares, riñón, glándulas, y sistema nervioso central; es un potente vasodilatador y recuperador muscular que se presenta en el organismo en forma de gas incoloro y poco soluble en agua. El cuerpo humano produce pequeñas cantidades de óxido nítrico a partir del aminoácido L-arginina. La síntesis de óxido nítrico (ON) se realiza por acción de una enzima, la óxido nítrico sintetasa (ONS) a partir del aminoácido L-arginina que produce óxido nítrico (ON) y L-citrulina, requiriendo la presencia de dos cofactores, el oxígeno y el fosfato dinucleótido adenina nicotinamida. La síntesis continúa de óxido nítrico por el endotelio (ON) antagoniza la vasoconstricción fisiológica de los mediadores vasoconstrictores de la pared vascular.<sup>22</sup>

El efecto vasodilatador de esta molécula es estimulado por diferentes factores como: hipoxia, flujo sanguíneo, tensión de estiramiento, histamina, noradrenalina, bradikinina, y PGI<sub>2</sub>; es inhibido a su vez por las endotelinas. El óxido nítrico (ON) es liberado continuamente en condiciones basales, pero el endotelio incrementa su liberación en respuesta al estímulo de sustancias como acetilcolina, bradikinina, difosfato de adenosina e histamina; es importante recordar que en condiciones fisiológicas el estímulo más importante para su liberación lo constituye el efecto de cizalla sobre las células endoteliales debido a un incremento en el flujo de sangre. Se han identificado además inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (ON) entre los cuales se destacan: la hemoglobina, el azul de metileno y la N-monometil-L-arginina (L-NMMA).<sup>22</sup>

Una evidencia más del papel fisiológico del óxido nítrico (ON) es la observación de que cuando se administran varios derivados de la arginina que inhiben la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS), a animales de experimentación, hay un

incremento rápido de la presión arterial. Esto sugiere que la liberación tónica del ON es necesaria para mantener la presión arterial normal.<sup>23</sup>

## 2.6. L-NAME (N $\omega$ -nitro-L-arginina metil ester)

L-NAME (N $\omega$ -nitro-L-arginina metil ester) es un inhibidor irreversible de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) encargada de la producción de óxido nítrico. La inhibición del óxido nítrico-sintetasa (ONS) disminuye la producción de óxido nítrico (ON) ocasionando vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.<sup>24</sup>

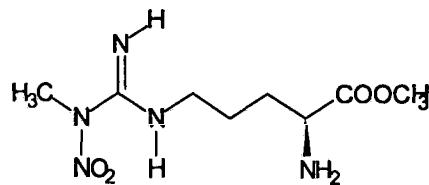


Figura 4. Estructura química del N $\omega$ -nitro-L-arginina metil ester

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Lugar de ejecución**

El presente trabajo de investigación se realizó con muestra vegetal de la localidad de Ccentabamba – Machente, distrito de Ayna, provincia de La Mar del departamento de Ayacucho en los Laboratorios de Farmacología y Farmacognosia del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de enero a junio del 2013.

#### **3.2. Materiales**

##### **3.2.1. Población**

Hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de perro”, recolectadas de la localidad de Ccentabamba – Machente, distrito de Ayna, provincia de La Mar del departamento de Ayacucho.

##### **3.2.2. Muestra vegetal**

3 kg de hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de perro”, que fueron recolectadas durante los meses de octubre – diciembre del 2012 en la localidad de Ccentabamba – Machente, distrito de Ayna, provincia de La Mar del departamento de Ayacucho.

### **3.2.3. Animales de experimentación**

Se utilizaron 30 ratas del mismo sexo, con peso entre 150 - 200 g. que se adquirieron del Bioterio del Instituto Nacional de Salud de la ciudad de Lima - Chorrillos, con una semana de anticipación a las condiciones de laboratorio con alimento balanceado y agua.

### **3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos**

#### **3.3.1. Recolección, identificación y selección de la muestra**

La muestra fue recolectada y transportada en bolsas a los Laboratorios del Área de Farmacia, donde se seleccionó las hojas y fueron secadas a medio ambiente durante siete días. Una parte de la planta con hojas y flor fue llevada al Museo de Historia Natural de la UNSCH para la identificación taxonómica (Anexo 1).

#### **3.3.2. Preparación del extracto hidroalcohólico**

300 mg de muestra seca y pulverizada fue macerado en 1200 ml de alcohol al 96 % más 300 ml de agua destilada haciendo un total de 1500 ml que equivale a 1<sup>1/2</sup> litro de solvente hidroalcohólico al 80 %, se dejó en un frasco color ámbar durante siete días a temperatura ambiente. Se filtró el concentrado y el filtrado se concentró a sequedad en un Rotavapor BUCHI 3000 para la eliminación del solvente (Anexo 4, Anexo 5).

#### **3.3.3. Tamizaje fitoquímico**

La identificación cualitativa de los principales grupos de metabolitos secundarios, se realizó con las reacciones de coloración y precipitación<sup>25</sup> (Anexo 6).

#### **3.3.4. Determinación del efecto antihipertensivo**

**Fundamento.** Se utilizó el modelo de hipertensión por administración crónica de L-NAME, induciendo un incremento de la presión arterial.<sup>2</sup>

### 3.3.5. Procedimiento experimental

- Las ratas fueron sometidas a dos meses de adaptación al medio ambiente de trabajo, con ciclo de luz - oscuridad de 12 a 12 a una temperatura ambiental de 23 °C, de igual manera recibieron una dieta balanceada.
- Después de dos meses de aclimatación, se procedió a pesar los animales distribuyéndolos en 6 grupos de cinco ratas cada uno al azar.
- Enseguida se indujo la hipertensión arterial en las ratas, mediante la administración de L-NAME (N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster), en dosis de 40 mg/kg/día v.o. durante 10 días<sup>2</sup> (Anexo 7).
- Se midió la presión arterial basal en el extremo proximal de la cola de la rata el primer día del experimento, con el microprocesador Nibp Panlab, que está equipado con un manguito que sirve para ocluir el paso de la sangre, un transductor que sirve para seguir la evolución del pulso a lo largo de la medición, un cepo para colocar al animal, una fuente de poder y el software LabChar que sirve para registrar los datos de la presión arterial sistólica, diastólica y el pulso en animales de experimentación<sup>26</sup> (Anexo 9).
- Para realizar las mediciones con el mouse se pulsa el botón start/stop que aparece en el software de la pantalla del ordenador, esto produce que el manguito se infle con aire ejerciendo presión hasta que desaparezca el registro de pulso, esta presión corresponde a la presión arterial sistólica (PAS), la misma que es registrado por el software en la pantalla del ordenador. Instantáneamente, comienza a desinflarse el manguito hasta una señal que indica que se recupera el 80 % de la presión arterial basal, esta presión corresponde a la presión arterial diastólica (PAD), también registrada de la misma manera que la PAS (Anexo 13).

- Las dosis de 100, 200, 300 mg/kg/día y captopril 100 mg/kg/día se administró a los dos días después de haber iniciado la administración de L-NAME continuándose hasta el décimo día, fecha en que concluye el experimento.
- La medición de la presión arterial se realizó estrictamente en el mismo horario 9.00 am, 30 minutos antes de aplicar cada tratamiento. para evitar la variación circadiana.
- El laboratorio donde se realizó las mediciones se mantuvo libre de ruidos ambientales que pudieran perturbar la tranquilidad de las ratas, los animales fueron tratados y colocados en el cepo sin traumas.
- Se registraron datos de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) los días 3, 4, 7 y 10 respectivamente, en mmHg.
- La presión arterial media (PAM) presión de perfusión de los órganos, se calculó mediante la siguiente fórmula:

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

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

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

### 3.4. Diseño experimental

Los animales fueron distribuidos al azar en seis grupos de cinco animales cada uno, de acuerdo al siguiente esquema:

**GRUPO I:** recibió agua destilada, las cinco ratas del grupo.

**GRUPO II:** recibió L-NAME 40 mg/kg/día v.o. más agua destilada constituyendo el control negativo, las cinco ratas del grupo.

**GRUPO III:** recibió L-NAME 40 mg/kg/día v.o. más extracto a dosis de 100 mg/kg/día, las cinco ratas del grupo.

**GRUPO IV:** recibió L-NAME 40 mg/kg/día v.o. más extracto a dosis de 200 mg/kg/día, las cinco ratas del grupo.

**GRUPO V:** recibió L-NAME 40 mg/kg/día v.o. más extracto a dosis de 300 mg/kg/día, las cinco ratas del grupo.

**GRUPO VI:** recibió L-NAME 40 mg/kg/día v.o. más captopril 100 mg/kg/día constituyendo el control positivo, las cinco ratas del grupo.

### **3.5. Análisis de datos**

Los datos obtenidos son expresados como media aritmética  $\pm$  desviación estándar y fueron representados en forma de tablas y en figuras que muestran la relación entre PAS, PAD, PAM y el porcentaje de eficacia antihipertensiva en relación al tiempo, para el cual se utilizó Microsoft Office Excel 2007. Para expresar la variación de PAS en función del tiempo se calculó el área bajo la curva (ABC) por el método de los trapecios, utilizando el software Simulation Fiting Statistic and Plotting (SIMFIT) versión 5.6.25. Las diferencias estadísticas entre el porcentaje de eficacia antihipertensiva y el ABC fueron contrastados mediante el análisis de varianza y la prueba complementaria de diferencia de grupos de Tukey, con un nivel de confianza del 95 %, usando el paquete estadístico SPSS versión 15 en entorno Windows.

#### **IV. RESULTADOS**

Tabla 01. Metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro".

Metabolito Secundario	Ensayo	Resultado	Observación
Flavonoides	Shinoda	++	Coloración roja en fase amílica
Taninos y fenoles	Cloruro férrico	+++	Coloración negruzca
Catequinas	Catequinas	+++	Verde carmelita enUV
Alcaloides	Dragendorff	+	Hay formación de
	Mayer	+	precipitado
Saponinas	Wagner	+	
	Espuma	+++	Formación de espuma
Lactonas y Cumarinas	Baljet	+++	Coloración roja
		+++	Precipitado rojo
Cardenólidos	Kedde	++	Coloración violácea
Azúcares reductores	Fehling	+++	Precitado rojo ladrillo

**Leyenda:**

Reacción: Rx.

Positivo: (+)

Leve:(+)

Moderado:(++)

Abundante: (+++)

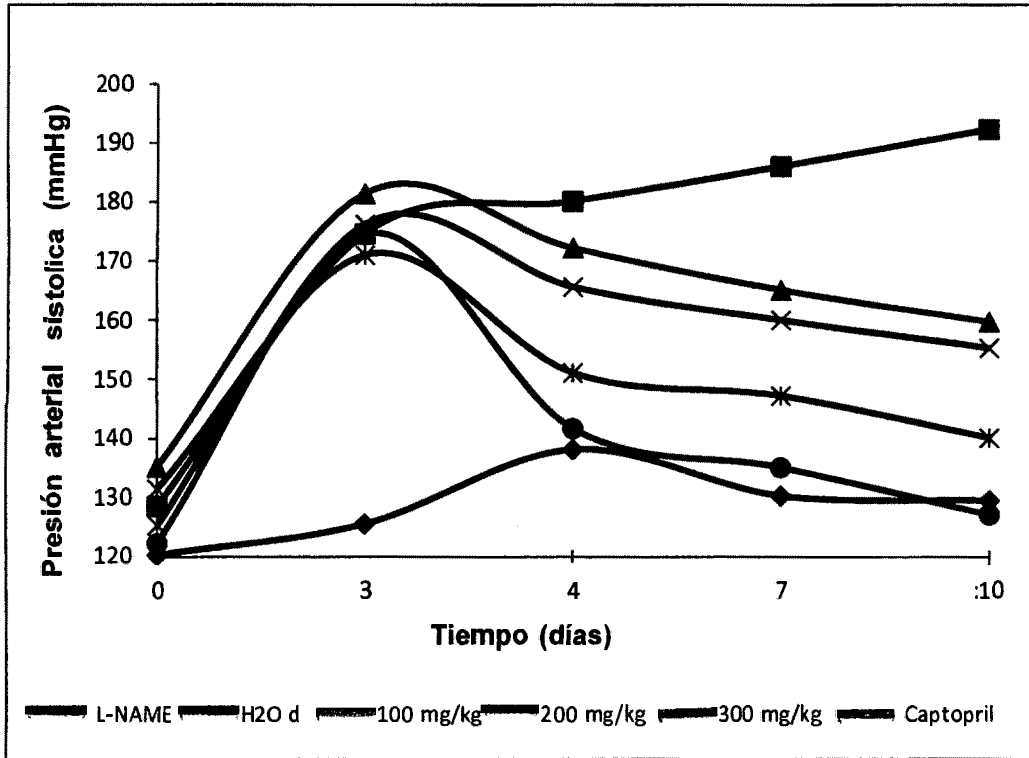


Figura 5. Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento.

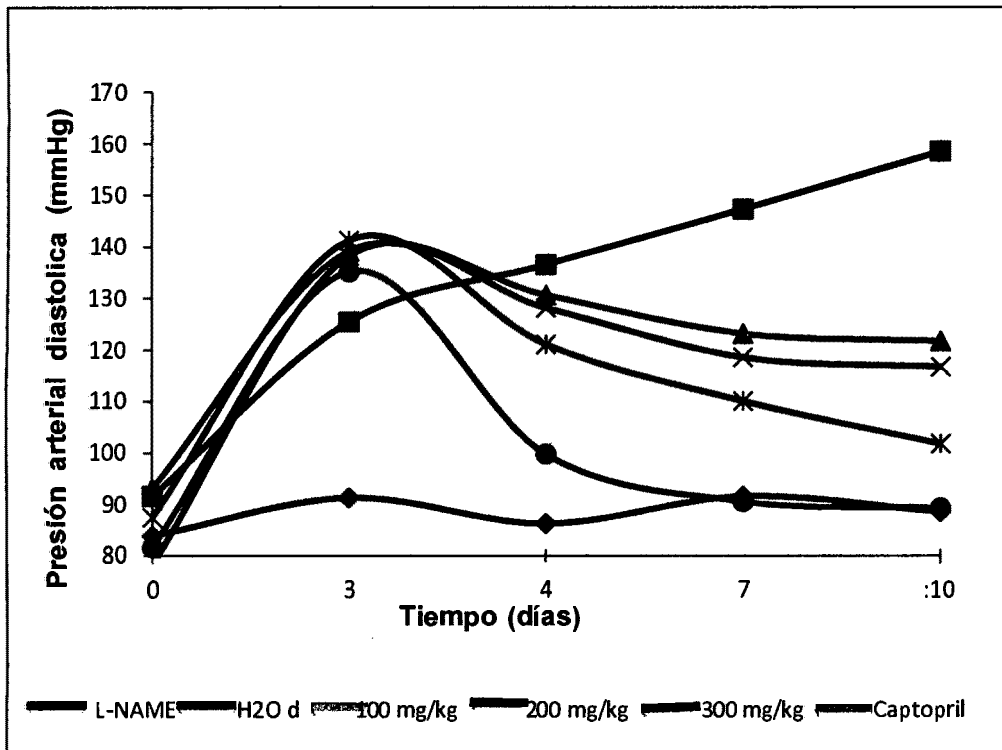


Figura 6. Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento.

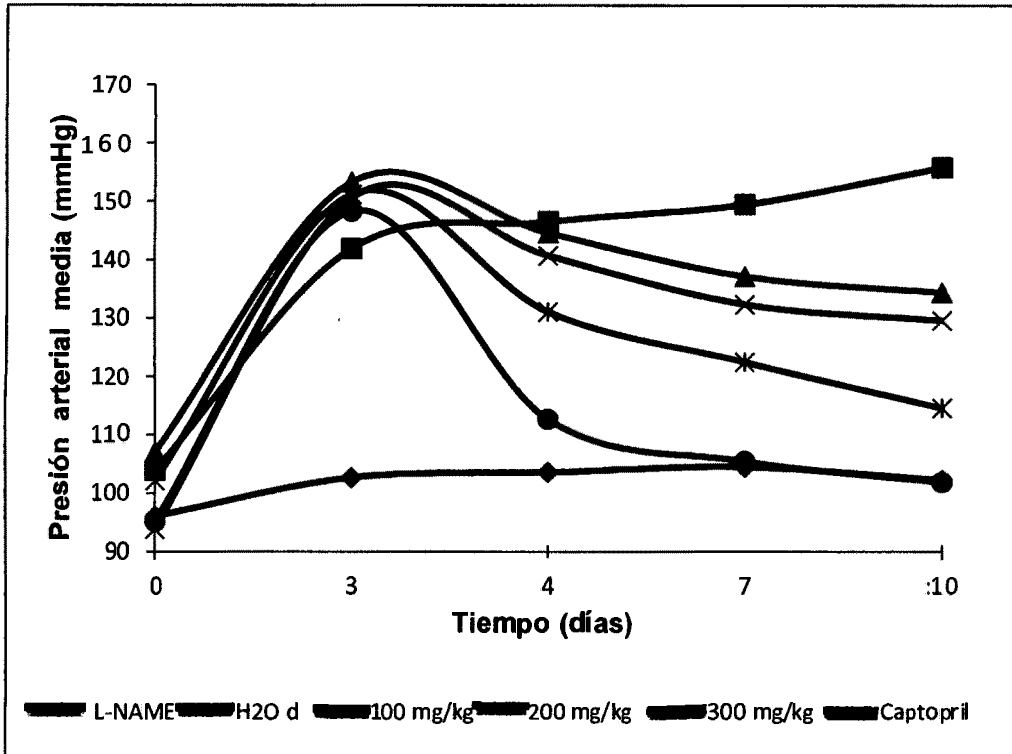


Figura 7. Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento.

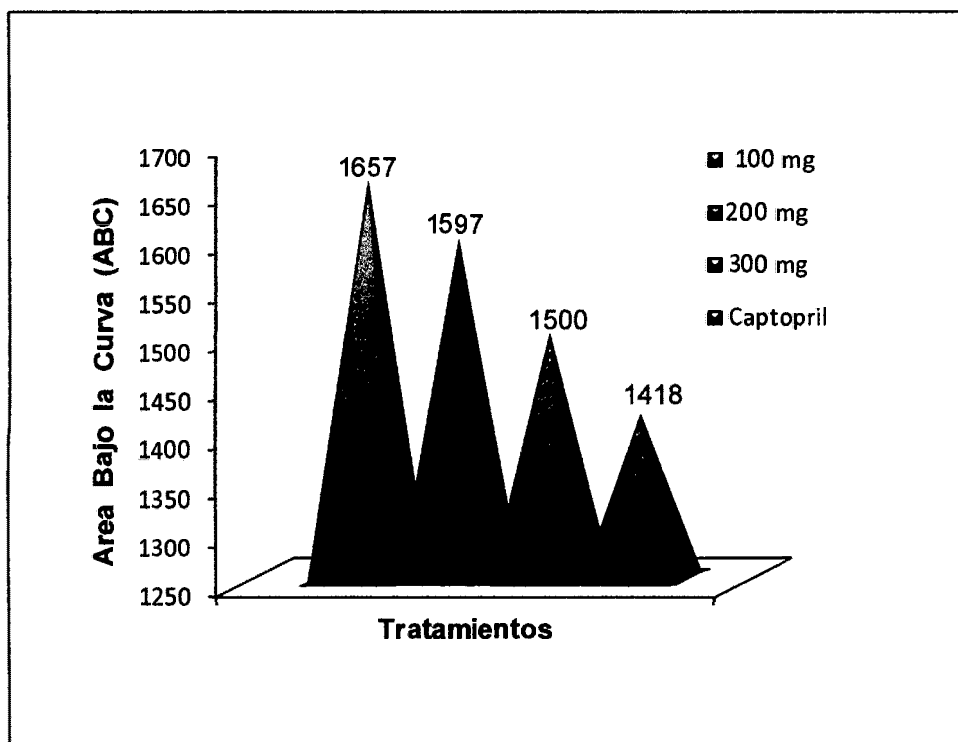
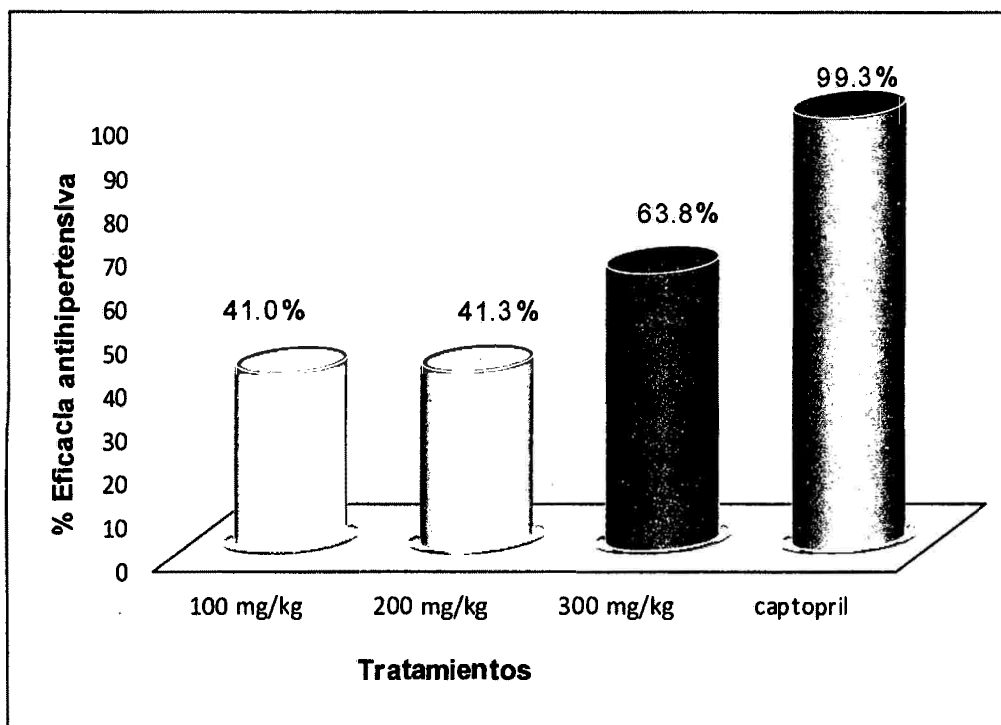


Figura 8. Área bajo la curva de los promedios de los niveles de presión arterial en función a los tratamientos.



**Figura 9.** Eficacia antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" en diferentes tratamientos.

## V. DISCUSIÓN

Las plantas mediante el proceso de la fotosíntesis producen las sustancias necesarias, por mecanismos bioquímicos, constituyendo verdaderas fábricas químicas de acuerdo a su peculiar especificidad biosintética, cada especie vegetal es una creación original que elabora sustancias denominadas metabolitos secundarios a los que se les ha atribuido diferentes actividades farmacológicas como: antihipertensivas, hipoglucemiantes, cicatrizantes, antiparasitarias, antibacterianas.<sup>27</sup>

Hoy en día las enfermedades crónicas están sufriendo un aumento significativo en todas las latitudes, la hipertensión es la enfermedad crónica reconocida como principal causa de mortalidad en los países desarrollados y el uso de las plantas medicinales suponen una manera natural de prevenir e incluso curarla, también puede constituir una ayuda que refuerce los medicamentos, los metabolitos secundarios estrechamente vinculados con esta actividad son los flavonoides, taninos, fenoles como se demostró en un estudio realizado a los fenoles del vino tinto,<sup>9</sup> los flavonoides de *Buddleja crispa*<sup>28</sup> también mostraron esta actividad.

En la Tabla 3, se observó que la presión arterial sistólica y diastólica se incrementó rápidamente en el día tres por efecto del tratamiento con L-name, desde 128,6 mmHg  $\pm$  1,8 día cero hasta 174,7 mmHg  $\pm$  0,6 día tres, presentado todas hipertensión arterial de estadio II, un efecto similar se observó en los

demás grupos, debido que el L-name inhibe la producción de óxido nítrico, además reduce la tasa de filtración glomerular disminuyendo la excreción de sodio urinario y aumentando la actividad de renina plasmática ocasionando vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.<sup>24</sup> Resultados concordaron con el estudio realizado por Rojas *et al.*<sup>10</sup> a *Durvillaea antarctica*, utilizando el esfigmomanómetro y un equipo de ultrasonido Doppler por un período de 17 días, donde se encontró una mayor elevación de la presión arterial sistólica en el séptimo día del experimento desde el día cero 128,6 mmHg  $\pm$  4,25 hasta 154,5 mmHg  $\pm$  4,83 el día siete. *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) reporta la elevación de la presión arterial sistólica en el tercer día del experimento desde 129,7 mmHg  $\pm$  1,4 del día cero hasta 162,7 mmHg  $\pm$  1,8 del día tres, utilizando el aparato LE 5002 Letica por un periodo de 10 días, el cual se asemeja a nuestros resultados obtenidos.

En la Figura 5, el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" disminuyó significativamente la presión arterial sistólica (PAS) en función del tiempo, observándose el tratamiento desde el primer día 4, 7 hasta el 10, para cada dosis de 100, 200 y 300 mg/kg, notándose claramente la disminución de la presión arterial sistólica (PAS) en el extracto de 300 mg/kg a 140,2 mmHg  $\pm$  2,3 del día 10, presentando hipertensión arterial de estadio I. En la Figura 6, la presión arterial diastólica (PAD), también disminuyó significativamente en todos los grupos, a partir del día 4 se notó una mayor diferencia significativa hasta el día 10 del tratamiento con la dosis de 300 mg/kg obteniendo 121,1 mmHg  $\pm$  2,2 hasta 101,8 mmHg  $\pm$  2,0. Llegando a disminuir la presión arterial sistólica (PAS) en un promedio de 24,9 % y la presión arterial diastólica en 30 % para 300 mg/kg.

Estos resultados fueron comparados con el estudio realizado por Arroyo *et al.*<sup>7</sup>a la especie *Zea maíz* L. "maíz morado" por un periodo de 25 días, se tomó de

manera indirecta la presión arterial en el equipo Nibp Panlab LE 5002. donde reporta un mayor efecto con la dosis de 1000 mg/kg, obteniéndose en promedio 20,7 % de reducción de la PAS y 15,7 % de reducción de la presión arterial diastólica (PAD), posiblemente sería por la presencia de flavonoides (antocianinas), estos inducen la expresión de óxido nítrico sintetasa y aumentan la liberación de óxido nítrico a dosis dependiente, lo cual mejora la disfunción endotelial y normaliza la presión arterial. Rojas<sup>3</sup> evaluó el extracto etanólico de *Durvillaea antarctica* donde disminuye significativamente la presión arterial sistólica (PAS), sería debido de que la alga contiene alginato, el cual posee alta afinidad para unirse a calcio, por ende serviría como captador de calcio intracelular con lo cual disminuirían los niveles de dicho ion disminuyendo la presión arterial. Rojas<sup>2</sup> realiza un estudio de *Passiflora edulis* Sims, donde reportó que la presión arterial sistólica (PAS) disminuyó significativamente en 14,1 %, 17,0 %, 16,8 % y 26,4 % para el extracto de hojas, jugo, fracción metanólica y captopril, se ha demostrado que la disminución de presión arterial por los IECAS se acompaña de un aumento de óxido nítrico por las células endoteliales lo que explicaría el efecto antihipertensivo de *Passiflora edulis*.

En la Figura 9, se observa el porcentaje de eficacia antihipertensiva a partir del efecto generado sobre presión arterial sistólica en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, producto de la administración de los extractos hidroalcohólico de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" a diferentes concentraciones, encontrando un mayor porcentaje de efecto antihipertensivo en la de 300 mg/kg con 63,8 % seguido por la concentración de 200 mg/kg con 41,3 % y el último de 100 mg/kg con 41,04 %. Se observa también que el captopril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), disminuyó la presión arterial de manera más efectiva que *Buddleja americana* L. "lengua de perro" con un 99,3 % de eficacia antihipertensiva. Este resultado confirma la eficiencia del tratamiento con

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para prevenir la hipertensión en ratas con deficiencia de óxido nítrico. En el estudio realizado al extracto crudo de la especie *Buddleja crispa* se evaluó la actividad antihipertensiva en el aislamiento de la aorta del conejo, donde el porcentaje de disminución de la presión arterial media (PAM) de las concentraciones de 3; y 10 mg/kg fueron 17,0 %; 23,3 % y 30 % esto explica por la presencia de compuestos puros que presenta la especie Bdl-2, Bdl-H3 y BH-3 glicósidos cardiotónicos que incrementan la fuerza de contracción del corazón.<sup>28</sup>

Los resultados del estudio fitoquímico realizado al extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro", en la Tabla 01 demuestra la presencia de flavonoides, taninos, fenoles, alcaloides, saponinas, lactonas, cumarinas, cardenólidos y azúcares reductores, el cual fue corroborado por Hernández *et al.*<sup>29</sup> en un estudio, donde se obtuvieron flavonoides: linarina y pectolarina; iridoide aucubina. Ramos<sup>15</sup>, Velasquez<sup>19</sup> y Ore<sup>18</sup> identificaron los siguientes metabolitos secundarios: flavonoides, taninos, triterpenos, esteroides, compuestos fenólicos, quinonas, resinas, lactonas, cumarinas glicósidos cardiotónicos y azúcares reductores de la especie *Buddleja americana* L. Ojeda *et al.*<sup>30</sup> demostraron en estudios realizados que existe en la naturaleza sustancias que son capaces de inhibir la ECA: taninos, proantocianidinas, flavonoides, xantonas, ácidos grasos, alcaloides y terpenoides; así lo demostró el extracto hidroalcohólico de *Hibisco sabdariffa*, rica en antocianinas caracterizadas como delfinidina - 3 - O - sambubiosido y cianidina - 3 - sambubiosido, estos compuestos inhibieron la ECA. El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente al pigmento antocianina que es un potente antioxidante y un capturador excepcionalmente potente de radicales libres de oxígeno, los cuales tienen un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.<sup>7</sup> En algunos informes también reporta que los

flavonoides apigenina, luteolina, kaempferol-3-O- galactopiranosido, luteolina – 7 – O - glucopiranosido, la quercetina glucoronido, quercetina 3-O-(6-galoilo)-galactosido, y quercetina-3-O-cafeoilglucósido-1,2-ramanósido, inhiben la ECA.<sup>30</sup> El efecto antihipertensivo de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" demostrado en el estudio experimental, es posible que se deba a los compuestos químicos que presenta como son flavonoides, taninos, glicósidos cardenólidos, alcaloides, esto se podría explicar que la especie activa las respuestas fisiológicas compensatorias como el sistema renina angiotensina – aldosterona, aumento de las concentraciones de adrenalina y vasopresina, lo cual compensaría una disminución farmacológica de la presión arterial.<sup>8</sup>

Por otro lado se demostraría el efecto antihipertensivo al aumentar la excreción de sodio, reducir el volumen de plasma, el volumen extracelular y el gasto cardíaco, disminuiría la presión arterial, también la disminución de la resistencia periférica lo cual mejorarían los efectos hemodinámicos de la hipertensión, este mecanismo se demostró en estudio realizado a la especie donde por la presencia de flavonoides el cual también demostraría el efecto antihipertensivo de *Buddleja americana* L. "lengua de perro".<sup>15</sup>

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

La presente investigación sirvió para demostrar que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" tiene actividad antihipertensiva en condiciones experimentales y podría ser considerada como producto natural de utilidad como coadyuvante en los tratamientos de pacientes que presentan hipertensión arterial.

## VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" posee efecto antihipertensivo en ratas hipertensas inducidas por L-NAME.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro", presentan metabolitos secundarios: flavonoides, taninos, compuestos fenólicos, catequinas, alcaloides, saponinas, lactonas, cumarinas, cardenólidos, azúcares reductores.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" a la dosis de 300 mg/kg presentó mejor efecto antihipertensivo con un 63,8 % mientras que la de 200 mg/kg y 100 mg/kg con 41,03 y 41,3 % respectivamente.

## VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar investigando sobre la actividad antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro", a diferentes concentraciones, utilizando otros diseños metodológicos y aislando los metabolitos secundarios responsables del efecto estudiado.
2. Realizar estudios comparativos del extracto hidroalcohólico de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" con diferentes estándares de la clasificación de fármacos antihipertensivos como la espironolactona, atenolol, amlodipino, losartán y enalapril.
3. Realizar estudios pre – clínicos de la actividad antihipertensiva de *Buddleja americana* L. "lengua de perro", para poder obtener formas farmacéuticas que puedan comercializarse.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, EL J. Carga mundial de la hipertensión: análisis de datos en todo el mundo. *Lancet - Medline* [internet]. 2005 enero 15 al 21. [acceso 03 de marzo del 2013]; 365(9455): 217-23. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652604?report=abstract>.
2. Rojas J. Estudio pre-clínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá). [Tesis doctoral]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009. Disponible en  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/15652604?report=abstract>.
3. Rojas A. Evaluación del efecto de extracto etanólico de *Durvillaea antarctica*, sobre la presión arterial en ratas con hipertensión inducida con L-NAME. [Tesis pregrado]. Santiago: Instituto de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile; 2008. Disponible en  
<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2008/fvr741e/doc/fvr741e.pdf>.
4. Castells E, Boscá A, García C, Sánchez M. Crisis Hipertensiva: Guía clínica de Crisis Hipertensiva. España. Universidad Virgen de la Victoria de Málaga. 2002. Disponible en  
<http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/htaurg.pdf>.
5. Brack A. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. Centro de Estudios Regionales Andinos: Bartolomé de las Casas. Cuzco-Perú; 1999.
6. Cáceres A. Plantas de Uso Medicinales de Guatemala. Edit. Universitaria de la Universidad San Carlos. Guatemala: 1995.
7. Arroyo J, Raez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J, De la Cruz W, et al. Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de "maíz morado" *Zea mays* L.) en ratas. *Rev. per. med. exp. Salud Pública*. [revista en internet] 2008. [acceso 01 de octubre 2012]; 25(2):195-99. Disponible en [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pi=S1726-46342008000200007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pi=S1726-46342008000200007&script=sci_arttext).
8. Ramírez J, Palacios M, Gutiérrez O. Estudio del efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en modelo de ratas hipertensas. *Colombia Médica*. [revista en internet] 2006. [acceso 08 de enero de 2013]; 37(1): 53-60. Disponible en  
<http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/412/1098>.
9. Pantanalli M. Valoración del efecto antihipertensivo del extracto liofilizado de hojas de *stachytarpheta cayennensis*, sobre ratas con hipertensión inducida con L-NAME. [Tesis pregrado]. Santiago: Instituto de farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile; 2001. Disponible en  
<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2001/fvp197v/doc/fvp197v.pdf>.
10. Rojas J, Ronceros S, Palomino R, Tomás G, Chenguayen J. Efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanólico de las hojas de *Passiflora edulis* (maracuyá), en ratas. *An. Fac. Med.* [revista en internet] 2006. [acceso 15 de diciembre de 2012]; 67(3):206-213. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1025593200600030000&script=ci.arttext>.
11. Deneb M, Hernández S, Morfin L. Tepozán (*Buddleia cordata*). Proyecto Papime Fesc – UNAM. [revista en internet] 2009. [acceso 18 de enero de 2013]; 67(3):206-213 Disponible en  
<http://www.xa.yimg.com/kq/groups/70922569/1909955540//149+Tepozan.pdf>

12. Martínez E. Guía ilustrada de Plantas Medicinales existentes en México para preparar tinturas: Tepozán (*Buddleja americana*). México. 2009.
13. Miyagoshi M, Takeda T, Nakamura T, Ogihara Y. Studies on the Glycosides from *Buddleja americana* L. The Japanese Journal of Pharmacognosy [revista en internet] 1900 setiembre. [acceso 26 de diciembre de 2013]; 44(3):167-170. Disponible en: <http://ci.nii.ac.jp/naid/110008908239>.
14. Estrada M. Producción de fenilpropanoides en cultivos celulares y rizogénicos de *Buddleja cordata*, planta empleada en la Medicina Tradicional Mexicana. [Tesis doctoral]. México: Posgrado en Biotecnología, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa; 2010. Disponible en <http://148.206.53.231/UAMI15565.pdf>
15. Ramos G. Evaluación de la actividad diurética del extracto acuoso de las Hojas de *Buddleja americana* L. (lengua de perro). [Tesis pregrado]. Lima: Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2010.
16. Velásquez E. Validación farmacológica de la actividad antiinflamatoria de las infusiones acuosas de las hojas de *Buddleja americana* L. (salvia santa), hojas de *Eupatorium semialatum* (bacché), y hojas de *Psidium guajava* L. (guayaba) en ratas hembras albinas. [Tesis de pregrado]. Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. 2008. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2638.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2638.pdf).
17. Badilla B, Chaves F, Poveda L, Jiménez S, Rodríguez G. Efecto de plantas usadas etnomedicamente sobre la actividad hemorrágica y proteolítica inducida por *Bothrops asper*. Rev. Cub. Plant. Med. [revista en internet] 2006. [acceso 27 de febrero de 2013]; 11(1). Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962006000100005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962006000100005)
18. Ore L. Estudio Fitoquímico y determinación del efecto antiinflamatorio de las Hojas de *Buddleja americana* L. (lengua de perro). [Tesis pregrado]. Lima: Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. 1999.
19. Black H, Elliott W. Hipertension. [CD-ROM]. 2<sup>da</sup> ed. Filadelfia: Elsevier; 2013.
20. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* [revista en internet] 2003. [acceso 23 de diciembre de 2012]; 289:2560-72 Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>.
21. Goodman y Gilman. Las Bases farmacológicas de la Terapéutica". 10 ed. Buenos Aires: Medicina Panamericana; 2003.
22. Pereira C. Análisis comparativo del efecto antihipertensivo de los extractos de diferentes especies vegetales en ratas hipertensas y de los métodos L-NAME y Goldblatt utilizados para generar hipertensión. [Tesis pregrado]. Santiago: Instituto de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile; 2010.
23. Ganong W. Fisiología Médica. 20<sup>a</sup> ed. Ciudad de México: El manual moderno; 2006.
24. Pfeiffer S, Leopold E, Schmidt K, Brunner F, Mayer B. Inhibición de la síntesis de óxido nítrico por éster metílico de NG-nitro-L-arginina (L-NAME): requisito de bioactivación al ácido libre, NG-nitro-L-arginina. *British Journal Of Pharmacology*. [revista en internet]. 1996 julio. [acceso 25 de mayo del 2013]; 118(6). Disponible en

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1909689/>
25. Miranda M. Manual de Prácticas de Laboratorio-Farmacognosia y Productos Naturales, Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana; 2000.
  26. ADinstruments making science easier. Nibp controller owner guide. 2011.
  27. Martínez A. Flavonoides. Medellín. Universidad de Antioquia. 2005.
  28. Gilani A, Bukhari I, Khan R, Shah, Ahmad I, Malik A. Presence of Blood Pressure Lowering and Spasmolytic Constituents in *Buddleja crispa*. Phytotherapy Research. [revista en internet]. 2009 [acceso el 23 de diciembre del 2012]; 23(4): 492-497. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2659/abstract>
  29. Hernández G, Romero J, Ramírez T, Martínez M. Inhibición de la proliferación de algunas líneas de cáncer humano por el acetato de aucubina aislada de *Buddleja americana* L. Ins. Quim. UNAM. . [revista en internet]. 2011. [acceso 11 de diciembre de 2012]; México. Disponible en: [http://cbs.izt.uam.mx/ciencias\\_salud/XVISimposioCS/MEMORIASXVISIMPOSIO2011.pdf](http://cbs.izt.uam.mx/ciencias_salud/XVISimposioCS/MEMORIASXVISIMPOSIO2011.pdf).
  30. Ojeda D, Jiménez E, Zamilpab A, Herrera A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the. Journal of Ethnopharmacology [revista en internet]. 2010 [acceso el 15 de noviembre del 2012;]. 127: 7-10. Disponible en [http://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icap/LI\\_NutrMinRum/Deya\\_Ojeda/1.pdf](http://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icap/LI_NutrMinRum/Deya_Ojeda/1.pdf).

## **ANEXOS**

## Anexo 1

Tabla 02. Certificado de identificación de *Buddleja americana* L. "lengua de perro".



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. Evelyn, APAICO ROMERO, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. y es como sigue:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	SCROPHULARIALES
FAMILIA	:	BUDDLEJACEAE
GENERO	:	Buddleja
ESPECIE	:	<i>Buddleja americana</i> L.
N.V.	:	"lengua de perro"

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

Ayacucho, 03 de Octubre del 2012

UNIVERSIDAD NACIONAL DE  
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
HERBARIUM HUAMANGENSIS  
*Srta. Laura Susanna Medina*  
JEFE

Anexo 2



Figura 10. Hojas y frutos de *Buddleja americana* L. "lengua de perro".

### Anexo 3

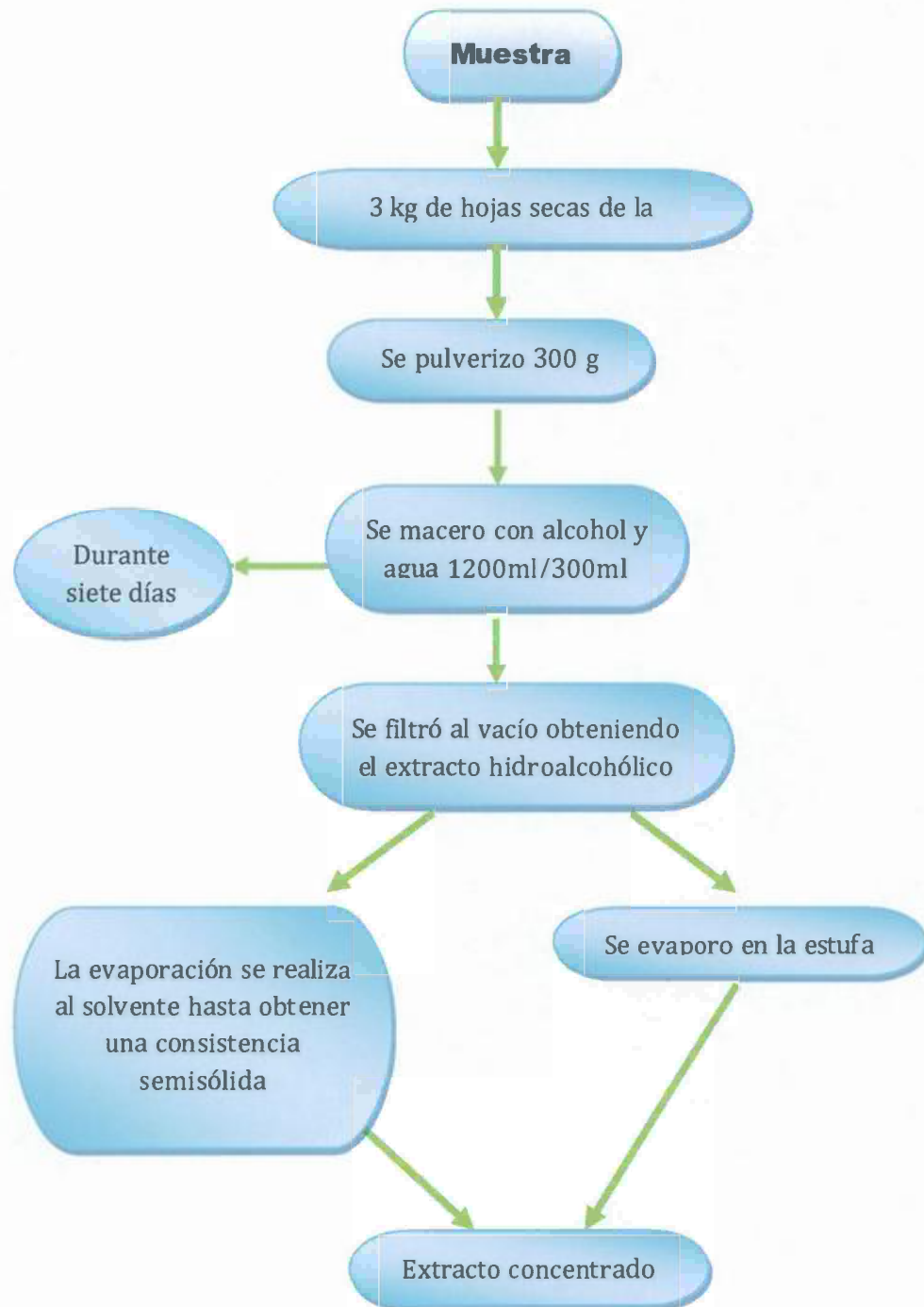
Tabla 03. Clasificación de los valores de presión arterial.

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

Fuente: Castells *et al.*<sup>4</sup>

#### Anexo 4

Tabla 04. Flujoograma de obtención del extracto hidroalcohólico.



Anexo 5



Figura 11. Extracto hidroalcohólico concentrado.

## Anexo 6

Tabla 05. Identificación de metabolitos secundarios.

Metabolito	Ensayo	Resultados
Secundario		
Flavonoides	Shinoda	Coloración amarillo, naranja, carmelita o rojo.
Taninos y fenoles	Cloruro férrico	Coloración rojo vino, verde intensa y azul.
Catequinas	Catequinas	Verde carmelita a la luz UV.
	Dragendorff	Hay formación
Alcaloides	Mayer	de
	Wagner	precipitado
Saponinas	Espuma	Formación de espuma
Lactonas y Cumarinas	Baljet	Coloración o precipitado rojo
		Coloración roja
Cardenólidos	Kedde	Coloración violácea
Azúcares reductores	Fehling	Coloración rojo o precipitado rojo ladrillo

Fuente. Miranda<sup>25</sup>

## Anexo 7



Figura 12. Tubos con las reacciones de identificación de los metabolitos secundarios.

## Anexo 8



Figura 13. Administración oral del extracto hidroalcohólico.

## Anexo 9

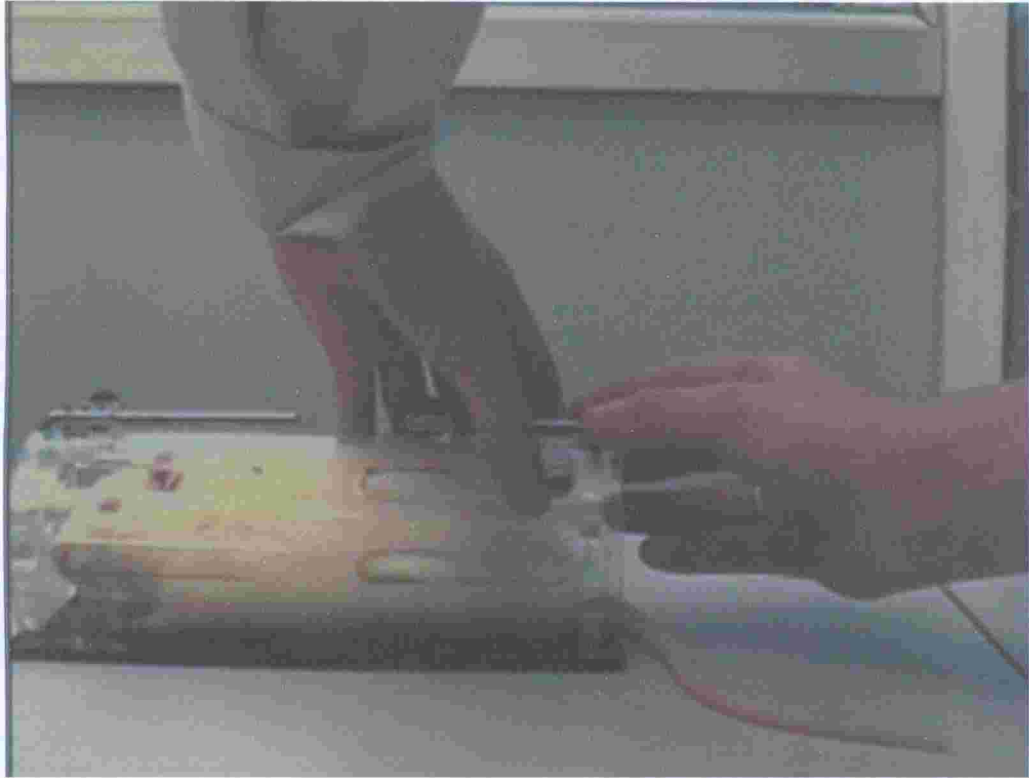


Figura 14. Colocación de la rata en el cepo.

## Anexo 10



Figura 15. Equipo no invasivo Nibp Panlab, transductor y el manguito, y cepo de la rata.

## Anexo 11



Figura 16. Conectando el equipo Nibp Panlab al computador.

## Anexo 12



Figura 17. Observando los resultados de la presión arterial.

## Anexo 13



Figura 18. Frasco de N $\omega$ -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (Sigma).

## Anexo 14

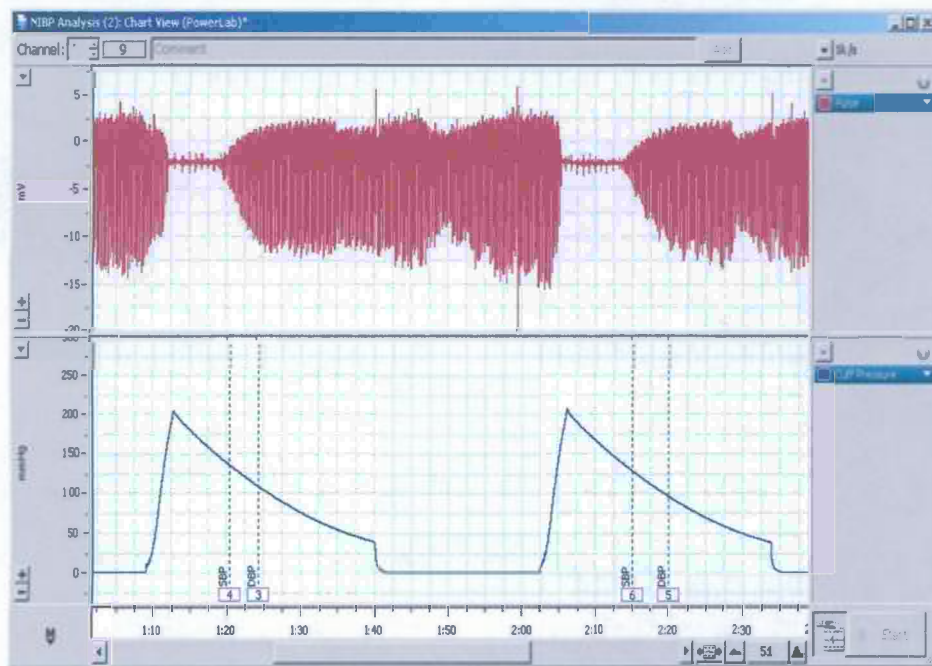
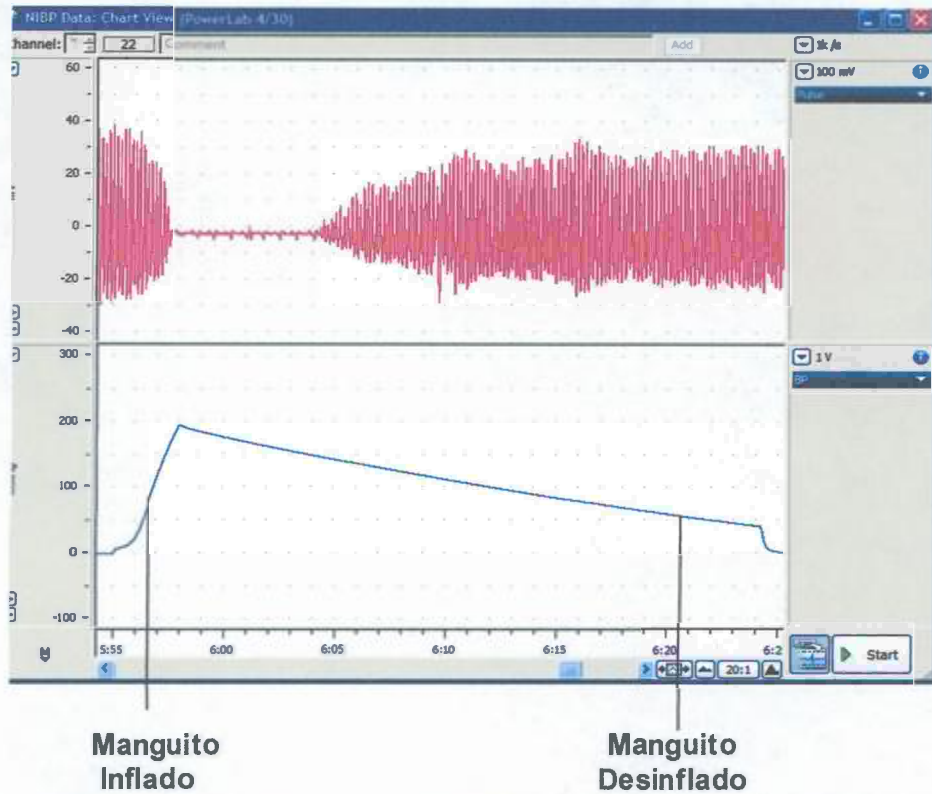


Figura 19. Señales del pulso, presión arterial sistólica y diastólica en el Software LabChar.

### Anexo 15

Tabla 6. Niveles de presión arterial de los grupos en los diferentes días de lectura.

GRUPO	DÍA	PAS	PAD	PAM	%EAH PAS
Grupo I Agua destilada	0	120,3 ± 1,4	83,9 ± 1,5	96,1 ± 1,2	-
	3	125,6 ± 1,8	91,3 ± 0,5	102,7 ± 0,3	-
	4	138,2 ± 0,6	86,3 ± 0,9	103,6 ± 0,4	-
	7	130,4 ± 1,5	91,6 ± 2,3	104,5 ± 1,1	-
	10	129,6 ± 1,3	88,6 ± 1,4	102,3 ± 0,8	-
Grupo II L-NAME 40 mg/kg/día	0	128,6 ± 1,8	91,6 ± 2,1	103,9 ± 0,9	-
	3	174,7 ± 0,6	125,5 ± 0,9	141,9 ± 1,1	-
	4	180,2 ± 0,3	129,6 ± 0,6	146,5 ± 1,0	-
	7	186,1 ± 1,1	131,2 ± 0,5	149,5 ± 0,5	-
	10	194,4 ± 2,2	136,5 ± 0,7	155,8 ± 0,8	-
Grupo III Extracto hidroalcohólico 100 mg/kg/día	0	135,2 ± 2,1	93,1 ± 6,8	107,1 ± 4,5	-
	3	181,5 ± 4,6	139,2 ± 5,8	153,3 ± 5,2	-
	4	172,3 ± 4,3	130,7 ± 6,3	144,6 ± 5,3	5,1
	7	165,2 ± 9,9	123,2 ± 10,4	137,2 ± 10,2	8,9
	10	159,8 ± 4,2	121,7 ± 7,8	134,4 ± 6,0	12,1
Grupo IV Extracto hidroalcohólico 200 mg/kg/día	0	125,3 ± 1,3	78,3 ± 3,0	93,9 ± 2,2	-
	3	176,3 ± 12,1	138,3 ± 9,0	150,6 ± 10,4	-
	4	165,7 ± 3,8	128,2 ± 5,8	140,7 ± 9,6	6,1
	7	160,1 ± 6,1	118,6 ± 11,5	132,4 ± 8,8	9,2
	10	155,4 ± 5,9	116,7 ± 7,3	129,6 ± 6,6	11,9
Grupo V Extracto hidroalcohólico 300mg/kg/día	0	131,5 ± 6,9	87,5 ± 7,9	102,2 ± 7,4	-
	3	171,1 ± 15,1	141,3 ± 10,1	151,2 ± 11,6	-
	4	151,2 ± 0,1	121,1 ± 2,2	131,1 ± 1,3	11,6
	7	147,3 ± 8,4	110,1 ± 1,3	122,5 ± 4,9	13,9
	10	140,2 ± 2,3	101,8 ± 2,0	114,6 ± 2,2	18,1
Grupo VI Captopril 100 mg/kg/día	0	122,3 ± 2,4	81,7 ± 5,1	95,2 ± 5,3	-
	3	174,6 ± 2,6	130,2 ± 0,3	144,9 ± 1,0	-
	4	141,8 ± 0,2	98,2 ± 0,5	112,7 ± 2,6	18,8
	7	135,2 ± 0,5	90,6 ± 0,9	105,5 ± 2,3	22,6
	10	127,2 ± 0,5	89,3 ± 0,7	101,9 ± 0,3	27,1

## Anexo 16

Tabla 7. Estadísticos descriptivos del% de eficacia antihipertensiva.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínim o	Máximo
		Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
L-NAME	5	0,0000	0,00000	0,0000	0,0000	,0000	0,00	0,00
Extracto de 100mg/kg	5	41,2680	2,72949	1,2206	37,8789	44,6571	38,50	44,64
Extracto de 200mg/kg	5	41,0400	1,95908	,87613	38,6075	43,4725	39,10	43,90
Extracto de 300mg/kg	5	63,8200	3,06545	1,3709	60,0137	67,6263	60,30	67,10
Captopril	5	99,3040	,78299	,35017	98,3318	100,276	98,12	100,00
Total	25	49,0864	33,20163	6,6403	35,3814	62,7914	,00	100,00

## Anexo 17

Tabla 8. Análisis de varianza (ANOVA) del% de eficacia antihipertensiva.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter- grupos	26371,165 85,193	4 20	6592,791 4,260	1547,734	0,000
Intra- grupos	26456,357	24			
Total					

### Anexo 18

Tabla 9. Prueba de Tukey del % de eficacia antihipertensiva.

Tratamiento	N	Sub conjunto para alfa = .05				
		1	2	3	4	5
L-NAME	5		0,0000			
Extracto de 100 mg/kg	5			41,04		
Extracto de 200 mg/kg	5			41,26		
Extracto de 300 mg/kg	5				63,82	
Captopril	5					99,30
Sig.			1,000	1,000	1,000	1,000

## Anexo 19

Tabla 10. Estadísticos descriptivos del área bajo la curva (ABC).

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
		Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Extracto de 100 mg/kg	5	1655,200	3,56371	1,5937	1650,775	1659,624	1651,00	1659,0
Extracto de 200 mg/kg	5	1595,400	1,51658	,67823	1593,516	1597,283	1593,00	1597,0
Extracto de 300 mg/kg	5	1498,800	1,30384	,58310	1497,181	1500,418	1497,00	1500,0
Captopril	5	1417,600	1,34164	,60000	1415,934	1419,265	1416,00	1419,0
Total	20	1541,750	93,2201	20,844	1498,121	1585,378	1416,00	1659,0

## Anexo 20

Tabla 11. Análisis de varianza (ANOVA) del área bajo la curva (ABC).

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
	1				
Inter-grupos	65035,750	3	55011,917	11894,468	,000
Intra-grupos	74,000	16	4,625		
Total	165109,750	19			

## Anexo 21

Tabla 12. Prueba de Tukey del área bajo la curva (ABC).

Tratamiento	N	Sub conjunto para alfa =0.5				
		1	2	3	4	1
Captopril	5	1417,6000				
Extracto de 300 mg/kg	5		1498,8000			
Extracto de 200 mg/kg	5			1595,4000		
Extracto de 100 mg/kg	5				1655,200	
Sig.	5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Anexo 22

Tabla 13. Matriz de consistencia

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro" de Ayacucho-2012.</p>	<p>¿Tendrá efecto antihipertensivo el extracto hidroalcohólico de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro"?</p>	<p>Objetivo General:                      Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro".</p> <p>Objetivos Específicos:                      - Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro", a través del tamizaje fitoquímico.</p> <p>- Determinar la dosis con mayor efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro".</p>	<p><i>Buddleja americana</i> L. Es una planta nativa del continente americano, se encuentra en la cuenca del caribe y desde el centro de México hasta Centro y América del Sur, en cálidos-templadas, conocida con el nombre vulgar de lengua de perro, salvia santa, hierba de la mosca, tabaco silvestre.</p> <p>La planta es usada para diversas enfermedades como: el cocimiento de hojas, corteza y raíz se usa para tratar hidropesía. Las hojas machacadas se aplican tópicamente como cataplasma en heridas, quemaduras y raspones. Por su actividad antiséptica y antiinflamatoria, su aplicación tópica está indicada en diversas afecciones dermatomucosas como alergia, llagas, raspones y úlceras. Por su actividad diurética y hepatoprotectora puede combinarse con Apacín, Cebada, Cúrcuma, Hierba del cáncer, jengibre y timboco.<sup>6</sup></p> <p>La Hipertensión arterial puede definirse como un valor medio mantenido de la presión arterial sistólica (PAS) igual o superior a 140 mmHg o de valores iguales o superiores a 90 mmHg de presión arterial diastólica (PAD) en los individuos adultos.<sup>23</sup></p> <p>Tratamiento Las seis clases principales de medicamentos utilizados, en todo el mundo, para el tratamiento de reducción de la presión arterial son las siguientes: diuréticos, betabloqueantes, calcio-antagonistas, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes alfaadrenérgicos. En algunas partes del mundo se utilizan también con frecuencia la reserpina y la metildopa.<sup>4</sup></p>	<p>El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro" tiene efecto antihipertensivo</p>	<p>Variables dependientes:                      Extracto hidroalcohólico en concentraciones de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro".</p> <p>Indicadores:                      Concentraciones de 100, 200, 300 mg/kg de extracto hidroalcohólico de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro".</p> <p>Variables dependientes:                      Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de <i>Buddleja americana</i> L. "lengua de perro".</p> <p>Indicadores:                      Porcentaje de eficacia antihipertensiva (%EA) en comparación con un fármaco estándar.</p>	<p>Diseño Metodológico                      Preparación del extracto hidroalcohólico                      Las hojas secas serán molidas con un mortero hasta su pulverización, a continuación se pesará 300 gr. de pulverizado para disolver en 800 ml. de alcohol al 96° + 200 ml destilada, y dejar macerar por 7 días para luego concentrar en el Rotavapor BUCHI 3000.</p> <p>EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO</p> <p>Procedimiento:                      Se utilizarán ratas macho raza Hartman, Los animales serán distribuidos al azar en 5 grupos. Enseguida se inducirá hipertensión arterial en 4 grupos mediante la administración de L-NAME en dosis de 50 mg/kg/día v.o. durante 10 días, según el método de Pereira, 2004. El 1 grupo recibirá L-NAME más agua destilada; el 2 grupo recibirá L-NAME más extracto hidroalcohólico 100 mg/kg/día; el 3 grupo recibirá L-NAME más extracto hidroalcohólico 200 mg/kg/día, el 4 grupo recibirá L-NAME más extracto hidroalcohólico 300 mg/kg/día, y el 5 grupo recibirá L-NAME más captopril en dosis de 100 mg/kg/día v.o.</p> <p>Análisis de datos:                      Los resultados obtenido serán organizadas en tablas para determinar la media y la desviación estándar y analizar estadísticamente por el Análisis de Varianza (ANOVA) de medidas repetidas, con un nivel de confianza al 95%. Las diferencias entre los grupos se analizarán por la prueba de Tukey.</p>

# Efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de perro”

## Ayacucho-2013

Evelyn Apaico Romero,<sup>1</sup> Johnny Aldo Tinco Jayo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmacia y Bioquímica: UNSCH

### RESUMEN

La hipertensión arterial es una de las enfermedades no infecciosas ampliamente distribuidas en el mundo y es una de las principales causas de muerte entre la población, asociada a diversos factores. *Buddleja americana* L. “lengua de perro” es una especie que tradicionalmente es utilizada para la hipertensión y otros problemas de salud. Por eso se planteó la siguiente investigación con el objetivo de determinar su actividad en ratas utilizando un extracto hidroalcohólico, realizado en los laboratorios del Área de Farmacia, de la Facultad de Ciencias Biológicas, de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de enero a junio del 2013, con muestras recolectadas en la localidad de Ccentabamba – Machente, distrito de Ayna, provincia de La Mar, departamento de Ayacucho.

Los metabolitos secundarios se determinaron mediante reacciones de coloración y precipitación; se indujo hipertensión con L-NAME en 30 ratas divididas en seis grupos de cinco cada uno: el Grupo I fue el blanco, Grupo II recibió 40 mg/kg/día de L-NAME y el Grupo III, IV y V recibieron el extracto a 100 mg/kg/día, 200 mg/kg/día, 300 mg/kg/día respectivamente; y el grupo VI recibió captopril, todos los tratamientos se administraron por 10 días; midiéndose la presión arterial sistólica y diastólica con un equipo de medición indirecta no invasivo (Nibp Panlal) calculándose el porcentaje de eficacia antihipertensiva y las diferencias entre los tratamientos se realizó mediante la prueba de ANOVA al 95 % de confianza.

El extracto presento flavonoides, taninos, fenoles, catequinas, alcaloides, saponinas, lactonas y/o cumarinas, cardenolidos y azúcares reductores. Los porcentajes de eficacia antihipertensiva fueron de 41,0 %, 41,3 % y 63,8 % a la dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 300 mg/kg respectivamente, mientras que el captopril fue de 99,3% de eficacia. ( $p < 0,05$ ).

Se concluye que a dosis de 300 mg/kg del extracto se logró una mejor eficacia antihipertensiva.

Palabras clave: Hipertensión; *Buddleja americana* L.; L-NAME; lengua de perro.

### SUMMARY

Hypertension is one of the widely distributed non-infectious diseases in the world and is one of the leading causes of death among the population, associated with several factors. *Buddleja americana* L. "Dog language" is a species that is traditionally used for hypertension and other health problems. So they raised the following research with the aim of determining its activity in rats using a hydroalcoholic extract, made in the laboratories of the Department of Pharmacy, Faculty of Biological Sciences, National University of San Cristobal de Huamanga during the months of January to June 2013, with samples collected in the town of Ccentabamba - Machente, Ayna district, province of La Mar, Ayacucho departamento.

Secondary metabolites were determined by coloration and precipitation reactions, with hypertension induced by L-NAME 30 rats divided into six groups of five each: Group I was the target, Group II received 40 mg/kg /day L- NAME and Group III , IV and V received the extract at 100 mg/kg/day, 200 mg/kg/day, 300 mg/kg/day respectively, and the sixth group received captopril, all treatments were administered for 10 days, measuring the systolic and diastolic blood pressure with a measuring indirect noninvasive (Nib Panlal) calculated the percentage of antihypertensive efficacy and differences between treatments were performed using ANOVA test at 95 % confidence.

The present extract flavonoids, tannins, phenols, catechins, alkaloids, saponins, lactones and coumarins, cardenolides and reducing sugars. Antihypertensive efficacy percentages were 41,0 %, 41,3 % and 63,8 % at the dose of 100 mg/kg, 200 mg/kg and 300 mg/kg respectively, whereas captopril was 99,3 % efficiency ( $p < 0,05$ ).

It is concluded that adose of 300 mg/kg of the extract was achieving better antihypertensive efficacy.

Key words. Hypertension, *Buddleja americana* L., L-NAME; dog tongue

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es uno de los principales problemas de salud pública debido a su alta prevalencia y asociación con un incrementado riesgo de morbimortalidad por causas cardiovasculares, se estima que en los últimos años había 972 millones de hipertensos en el mundo.<sup>1</sup> Para un tratamiento adecuado, es necesario determinar la causa y el control de la hipertensión arterial el cual conlleva al uso prolongado de fármacos ocasionando diversas reacciones adversas que incluyen sedación, trastornos de la concentración mental, hipotensión, insuficiencia renal aguda, hipercalcemia, tos seca acompañada alguna veces de sibilancia, angioedema.<sup>2</sup>

Se han desarrollado diversos métodos experimentales para generar la hipertensión arterial (HTA), uno de los métodos más ampliamente usados en la actualidad es la administración de L-NAME (L- $\omega$ -nitroarginina metil éster), molécula que actúa como inhibidor de la enzima óxido nítrico sintasa, provocando de esta manera un desbalance entre el óxido nítrico (ON) y angiotensina II modificándose este balance a favor de la vasoconstricción.<sup>3</sup>

Para el tratamiento farmacológico existe una gran variedad de fármacos, con diferentes mecanismos de acción que se han elaborado con el objeto de contrarrestar esta afección.<sup>4</sup> Dentro de los cuales se mencionan a los bloqueadores adrenérgicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, vasodilatadores y diuréticos, los cuales reducen la presión a valores normales. Pero todos estos fármacos tienen efectos colaterales, dependiendo del daño orgánico que presente el paciente, debido a la falta de nuevos descubrimientos de síntesis química, de moléculas farmacológicamente activas y el cambio de perfil del consumidor, han llevado de nuevo a la humanidad a la búsqueda de la medicina tradicional; es así, que el conocimiento de las plantas medicinales ha vuelto a tener un auge acelerado y cada día se ubica en un destacado lugar como una de las medicinas alternativas del futuro que garantice la eficacia, seguridad y de bajo costos, siempre y cuando sean usados en forma adecuada y asesorado por un personal especializado.<sup>4</sup>

El Perú, es un país privilegiado al poseer una gran diversidad de flora, por el legado cultural de nuestros pueblos, muchas de las plantas pertenecientes a esta diversidad son utilizadas como un recurso medicinal natural para el tratamiento de las afecciones.<sup>5</sup> Muchas de estas plantas utilizadas popularmente con fines medicinales, no cuentan con estudios farmacológicos que validen las actividades terapéuticas atribuidas a las mismas, por lo que es importante realizar dichos estudios para poder contribuir con la población que las utiliza, dando a conocer su potencial terapéutico

para que puedan ser utilizadas de forma adecuada y segura.<sup>6</sup>

Se han encontrado la existencia de plantas con actividad antihipertensiva como la “maracuyá” *Passiflora edulis* Sims,<sup>2</sup> “maíz morado” *Zea mays* L.,<sup>7</sup> *Durvillaea antarctica*<sup>3</sup> y *Salvia scutellarioide*.<sup>8</sup> Por este motivo se evaluó el efecto antihipertensivo de *Buddleja americana* L. “lengua de perro” planta a la cual se le atribuyen numerosas actividades ya probadas y estudiadas y se plantearon los siguientes objetivos:

### Objetivo General

Evaluar el efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de perro”.

### Objetivos Específicos

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de perro”.
- Determinar la dosis con mejor efecto antihipertensivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de perro” de las dosis evaluadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Población.-** Hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de perro”, que fueron recolectadas de la localidad de Ccentabamba – Machente, distrito de Ayna, provincia de La Mar del departamento de Ayacucho.

**Muestra.-** 3 kg de hojas de *Buddleja americana* L. “lengua de perro”, que fueron recolectadas durante los meses de octubre – diciembre del 2012 en la localidad de Ccentabamba – Machente, distrito de Ayna, provincia de La Mar del departamento de Ayacucho.

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

**Diseño metodológico**

Básico-experimental.

**Diseño metodológico para la recolección de datos**

**Preparación del Extracto Hidroalcohólico**

300 mg de muestra seca y pulverizada fue macerado en 1200 ml de alcohol al 96 % más 300 ml de agua destilada haciendo un total de 1500 ml que equivale a 1 $\frac{1}{2}$  litro de solvente hidroalcohólico al 80 %, se dejó en un frasco color ámbar durante siete días a temperatura ambiente. Se filtró el concentrado y el filtrado se concentró a sequedad en un Rotavapor BUCHI 3000 para la eliminación del solvente.

**Tamizaje fitoquímico**

La identificación cualitativa de los principales grupos de metabolitos secundarios, se realizó con las reacciones de coloración y precipitación.<sup>9</sup>

## Determinación del Efecto Antihipertensivo

### Procedimiento experimental.

- Las ratas fueron sometidas a dos meses de adaptación al medio ambiente de trabajo, con ciclo de luz - oscuridad de 12 a 12 a una temperatura ambiental de 23 °C, de igual manera recibieron una dieta balanceada.
- Después de dos meses de aclimatación, se procedió a pesar los animales distribuyéndolos en 6 grupos de cinco ratas cada uno al azar.
- Enseguida se indujo la hipertensión arterial en las ratas, mediante la administración de L-NAME (N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster), en dosis de 40 mg/kg/día v.o. durante 10 días.<sup>2</sup>
- Se midió la presión arterial basal en el extremo proximal de la cola de la rata el primer día del experimento, con el microprocesador Nibp Panlab, que está equipado con un manguito que sirve para ocluir el paso de la sangre, un transductor que sirve para seguir la evolución del pulso a lo largo de la medición, un cepo para colocar al animal, una fuente de poder y el software LabChar que sirve para registrar los datos de la presión arterial sistólica, diastólica y el pulso en animales de experimentación.<sup>10</sup>
- Para realizar las mediciones con el mouse se pulsa el botón start/stop que aparece en el software de la pantalla del ordenador, esto produce que el manguito se infle con aire ejerciendo presión hasta que desaparezca el registro de pulso, esta presión corresponde a la presión arterial sistólica (PAS), la misma que es registrado por el software en la pantalla del ordenador. Instantáneamente, comienza a desinflarse el manguito hasta una señal que indica que se recupera el 80 % de la presión arterial basal, esta presión corresponde a la presión arterial diastólica (PAD), también registrada de la misma manera que la PAS.
- Las dosis de 100, 200, 300 mg/kg/día y captopril 100 mg/kg/día se administró a los dos días después de haber iniciado la administración de L-NAME continuándose hasta el décimo día, fecha en que concluye el experimento.
- La medición de la presión arterial se realizó estrictamente en el mismo horario 9.00 am, 30 minutos antes de aplicar cada tratamiento. para evitar la variación circadiana.
- El laboratorio donde se realizó las mediciones se mantuvo libre de ruidos ambientales que pudieran perturbar la tranquilidad de las ratas, los animales fueron tratados y colocados en el cepo sin traumas.
- Se registraron datos de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) los días 3, 4, 7 y 10 respectivamente, en mmHg.

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

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

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

### Análisis de datos

Los datos obtenidos son expresados como media aritmética  $\pm$  desviación estándar y fueron representados en forma de tablas y en figuras que muestran la relación entre PAS, PAD, PAM y el porcentaje de eficacia antihipertensiva en relación al tiempo, para el cual se utilizó Microsoft Office Excel 2007. Para expresar la variación de PAS en función del tiempo se calculó el área bajo la curva (ABC) por el método de los trapecios, utilizando el software Simulation Fiting Statistic and Plotting (SIMFIT) versión 5.6.25. Las diferencias estadísticas entre el porcentaje de eficacia antihipertensiva y el ABC fueron contrastados mediante el análisis de varianza y la prueba complementaria de diferencia de grupos de Tukey, con un nivel de confianza del 95%, usando el paquete estadístico SPSS versión 15 en entorno Windows.

## RESULTADOS

Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de Perro".

Ensayo	Metabolitos	Resultados
Flavonoides	Shinoda	++
Taninos y fenoles	Cloruro férrico	+++
Catequinas	Catequinas	+++
Alcaloide	Dragendorf	+
Alcaloide	Mayer	+
Alcaloide	Wagner	+
Saponinas	Espuma	+++
Lactonas y cumarinas	Baljet	+++
Cardenolidos	Kedde	++
Azucares reductores	Fehling	+++

### Leyenda:

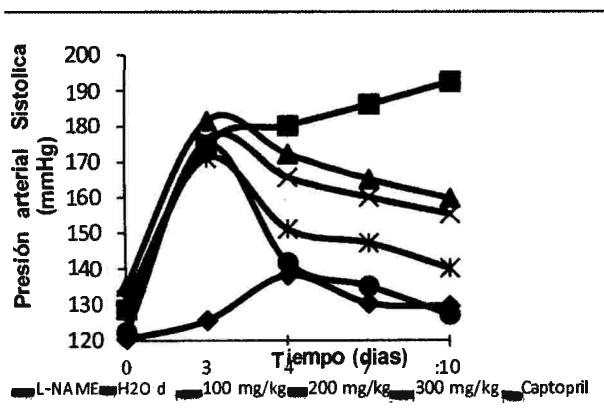
Abundante (+++)

Moderada (++)

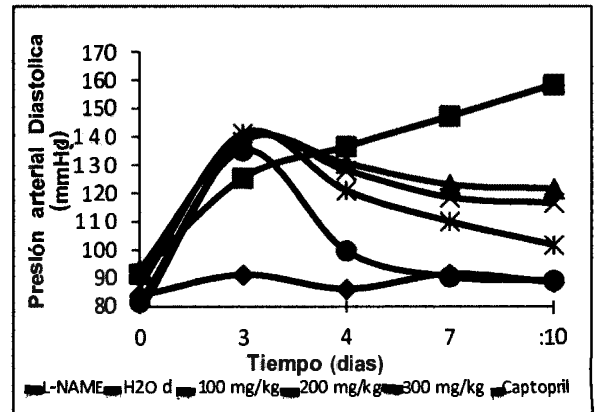
Leve(+)

**Tabla 2.** Niveles de presión arterial de los grupos en los diferentes días de lectura.

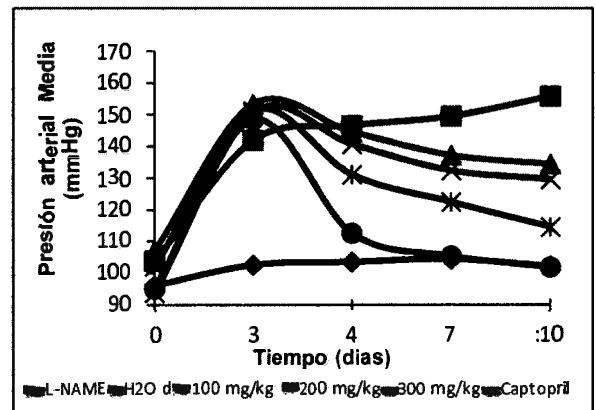
Grupo	Día	PAS	PAD	PAM	% Eah PAS
Grupo 0	0	120,3 ± 1,4	83,9 ± 1,5	96,1 ± 1,2	-
I	3	125,6 ± 1,8	91,3 ± 0,5	102,7 ± 0,3	-
Agua	4	138,2 ± 0,6	86,3 ± 0,9	103,6 ± 0,4	-
destila	7	130,4 ± 1,5	91,6 ± 2,3	104,5 ± 1,1	-
da	10	129,6 ± 1,3	88,6 ± 1,4	102,3 ± 0,8	-
Grupo II	0	128,6 ± 1,8	91,6 ± 2,1	103,9 ± 0,9	-
L-	3	174,7 ± 0,6	125,5 ± 0,9	141,9 ± 1,1	-
Name	4	180,2 ± 0,3	129,6 ± 0,6	146,5 ± 1,0	-
40mg/	7	186,1 ± 1,1	131,2 ± 0,5	149,5 ± 0,5	-
	10	194,4 ± 2,2	136,5 ± 0,7	155,8 ± 0,8	-
Grupo III	0	135,2 ± 2,1	93,1 ± 6,8	107,1 ± 4,5	-
Extrae	3	181,5 ± 4,6	139,2 ± 5,8	153,3 ± 5,2	-
to	4	172,3 ± 4,3	130,7 ± 6,3	144,6 ± 5,3	5,1
100	7	165,2 ± 9,9	123,2 ± 10,4	137,2 ± 10,2	8,9
mg	10	159,8 ± 4,2	121,7 ± 7,8	134,4 ± 6,0	12,1
Grupo IV	0	125,3 ± 1,3	78,3 ± 3,0	93,9 ± 2,2	-
Extrac	3	176,3 ± 12,1	138,3 ± 9,0	150,6 ± 10,4	-
to	4	165,7 ± 3,8	128,2 ± 5,8	140,7 ± 9,6	6,1
200	7	160,1 ± 6,1	118,6 ± 11,5	132,4 ± 8,8	9,2
mg	10	155,4 ± 5,9	116,7 ± 7,3	129,6 ± 6,6	11,9
Grupo V	0	131,5 ± 6,9	87,5 ± 7,9	102,2 ± 7,4	-
Extrae	3	171,1 ± 15,1	141,3 ± 10,1	151,2 ± 11,6	-
to	4	151,2 ± 0,1	121,1 ± 2,2	131,1 ± 1,3	11,6
300mg	7	147,3 ± 8,4	110,1 ± 1,3	122,5 ± 4,9	13,9
	10	140,2 ± 2,3	101,8 ± 2,0	114,6 ± 2,2	18,1
Grupo VI	0	122,3 ± 2,4	81,7 ± 5,1	95,2 ± 5,3	-
Capto	3	174,6 ± 2,6	130,2 ± 0,3	144,9 ± 1,0	-
pril	4	141,8 ± 0,2	98,2 ± 0,5	112,7 ± 2,6	18,8
100	7	135,2 ± 0,5	90,6 ± 0,9	105,5 ± 2,3	22,6
mg	10	127,2 ± 0,5	89,3 ± 0,7	101,9 ± 0,3	27,1



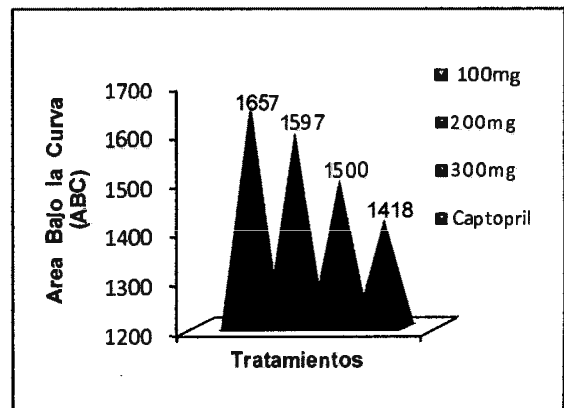
**Figura 1.** Variación de la presión arterial sistólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento.



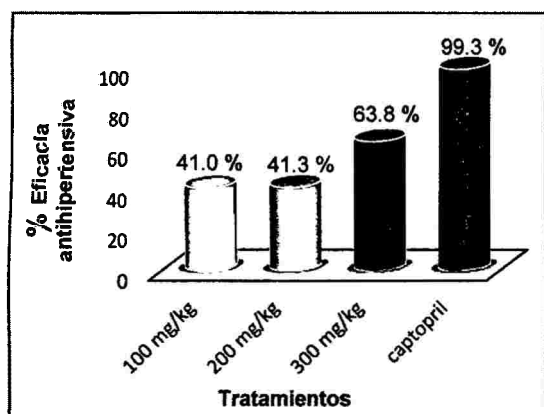
**Figura 2.** Variación de la presión arterial diastólica (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento.



**Figura 3.** Variación de la presión arterial media (mmHg) en función del tiempo por efecto del tratamiento.



**Figura 4.** Área bajo la curva de los promedios de los niveles de presión arterial en función a los tratamientos.



**Figura 5.** Eficacia antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" en diferentes tratamientos.

## DISCUSIÓN

Las plantas mediante el proceso de la fotosíntesis producen las sustancias necesarias, por mecanismos bioquímicos, constituyendo verdaderas fábricas químicas de acuerdo a su peculiar especificidad biosintética, cada especie vegetal es una creación original que elabora sustancias denominadas metabolitos secundarios a los que se les ha atribuido diferentes actividades farmacológicas como: antihipertensivas, hipoglucemiantes, cicatrizantes, antiparasitarias, antibacterianas.<sup>11</sup>

Hoy en día las enfermedades crónicas están sufriendo un aumento significativo en todas las latitudes, la hipertensión es la enfermedad crónica reconocida como principal causa de mortalidad en los países desarrollados y el uso de las plantas medicinales suponen una manera natural de prevenir e incluso curarla, también puede constituir una ayuda que refuerce los medicamentos, los metabolitos secundarios estrechamente vinculados con esta actividad son los flavonoides, taninos, fenoles como se demostró en un estudio realizado a los fenoles del vino tinto,<sup>12</sup> los flavonoides de *Buddleja crispa*<sup>13</sup> también mostraron esta actividad. En la Tabla 3 se observó que la presión arterial sistólica y diastólica se incrementó rápidamente en el día tres por efecto del tratamiento con L-name, desde 128,6 mmHg  $\pm$  1,8 día cero hasta 174,7 mmHg  $\pm$  0,6 día tres, presentado todas hipertensión arterial de estadio II, un efecto similar se observó en los demás grupos, debido que el L-name inhibe la producción de óxido nítrico, además reduce la tasa de filtración glomerular disminuyendo la excreción de sodio urinario y aumentando la actividad de renina plasmática ocasionando vasoconstricción, aumento de la liberación de renina e hipertensión arterial.<sup>14</sup> Resultados concordaron con el estudio realizado por Rojas *et al.*<sup>15</sup> a *Durvillaea antarctica*, utilizando el esfigmomanómetro y un equipo de ultrasonido Doppler por un período de 17 días, donde se

encontró una mayor elevación de la presión arterial sistólica en el séptimo día del experimento desde el día cero 128,6 mmHg  $\pm$  4,25 hasta 154,5 mmHg  $\pm$  4,83 el día siete. *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) reporta la elevación de la presión arterial sistólica en el tercer día del experimento desde 129,7 mmHg  $\pm$  1,4 del día cero hasta 162,7 mmHg  $\pm$  1,8 del día tres, utilizando el aparato LE 5002 Letica por un periodo de 10 días, el cual se asemeja a nuestros resultados obtenidos.

En la Figura 5, el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" disminuyó significativamente la presión arterial sistólica (PAS) en función del tiempo, observándose el tratamiento desde el primer día 4, 7 hasta el 10, para cada dosis de 100, 200 y 300 mg/kg, notándose claramente la disminución de la presión arterial sistólica (PAS) en el extracto de 300 mg/kg a 140,2 mmHg  $\pm$  2,3 del día 10, presentando hipertensión arterial de estadio I. En la Figura 6, la presión arterial diastólica (PAD), también disminuyó significativamente en todos los grupos, a partir del día 4 se notó una mayor diferencia significativa hasta el día 10 del tratamiento con la dosis de 300 mg/kg obteniendo 121,1 mmHg  $\pm$  2,2 hasta 101,8 mmHg  $\pm$  2,0. Llegando a disminuir la presión arterial sistólica (PAS) en un promedio de 24,9 % y la presión arterial diastólica en 30 % para 300 mg/kg.

Estos resultados fueron comparados con el estudio realizado por Arroyo *et al.*<sup>7</sup> a la especie *Zea maíz* L. "maíz morado" por un periodo de 25 días, se tomó de manera indirecta la presión arterial en el equipo Nibp Panlab LE 5002., donde reporta un mayor efecto con la dosis de 1000 mg/kg, obteniéndose en promedio 20,7 % de reducción de la PAS y 15,7 % de reducción de la presión arterial diastólica (PAD), posiblemente sería por la presencia de flavonoides (antocianinas), estos inducen la expresión de óxido nítrico sintetasa y aumentan la liberación de óxido nítrico a dosis dependiente, lo cual mejora la disfunción endotelial y normaliza la presión arterial. Rojas<sup>3</sup> evaluó el extracto etanólico de *Durvillaea antarctica* donde disminuye significativamente la presión arterial sistólica (PAS), sería debido de que la alga contiene alginato, el cual posee alta afinidad para unirse a calcio, por ende serviría como captador de calcio intracelular con lo cual disminuirían los niveles de dicho ion disminuyendo la presión arterial. Rojas<sup>2</sup> realiza un estudio de *Passiflora edulis* Sims, donde reportó que la presión arterial sistólica (PAS) disminuyó significativamente en 14,1 %, 17,0 %, 16,8 % y 26,4 % para el extracto de hojas, jugo, fracción metanólica y captopril, se ha demostrado que la disminución de presión arterial por los IECAS se acompaña de un aumento de óxido nítrico por las células endoteliales lo que explicaría el efecto antihipertensivo de *Passiflora edulis*.

En la Figura 9, se observa el porcentaje de eficacia antihipertensiva a partir del efecto generado sobre presión arterial sistólica en ratas hipertensas inducidas con L-NAME, producto de la administración de los extractos hidroalcohólico de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" a diferentes concentraciones, encontrando un mayor porcentaje de efecto antihipertensivo en la de 300 mg/kg con 63,8 % seguido por la concentración de 200 mg/kg con 41,3 % y el último de 100 mg/kg con 41,04 %. Se observa también que el captopril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), disminuyó la presión arterial de manera más efectiva que *Buddleja americana* L. "lengua de perro" con un 99,3 % de eficacia antihipertensiva. Este resultado confirma la eficiencia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para prevenir la hipertensión en ratas con deficiencia de óxido nítrico. En el estudio realizado al extracto crudo de la especie *Buddleja crispa* se evaluó la actividad antihipertensiva en el aislamiento de la aorta del conejo, donde el porcentaje de disminución de la presión arterial media (PAM) de las concentraciones de 3; y 10 mg/kg fueron 17,0 %; 23,3 % y 30 % esto explica por la presencia de compuestos puros que presenta la especie Bdl-2, Bdl-H3 y BH-3 glicósidos cardiotónicos que incrementan la fuerza de contracción del corazón.<sup>13</sup> Los resultados del estudio fitoquímico realizado al extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro", en la Tabla 01 demuestra la presencia de flavonoides, taninos, fenoles, alcaloides, saponinas, lactonas, cumarinas, cardenólidos y azúcares reductores, el cual fue corroborado por Hernández *et al.*<sup>16</sup> en un estudio, donde se obtuvieron flavonoides: linarina y pectolarina; iridoide aucubina. Ramos<sup>17</sup>, Velasquez<sup>18</sup> y Ore<sup>19</sup> identificaron los siguientes metabolitos secundarios: flavonoides, taninos, triterpenos, esteroides, compuestos fenólicos, quinonas, resinas, lactonas, cumarinas glicósidos cardiotónicos y azúcares reductores de la especie *Buddleja americana* L. Ojeda *et al.*<sup>20</sup> demostraron en estudios realizados que existe en la naturaleza sustancias que son capaces de inhibir la ECA: taninos, proantocianidinas, flavonoides, xantonas, ácidos grasos, alcaloides y terpenoides; así lo demostró el extracto hidroalcohólico de *Hibisco sabdariffa*, rica en antocianinas caracterizadas como delphinidina - 3 - O - sambubiosido y cianidina - 3 - sambubiosido, estos compuestos inhibieron la ECA. El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente al pigmento antocianina que es un potente antioxidante y un capturador excepcionalmente potente de radicales libres de oxígeno, los cuales tienen un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.<sup>7</sup> En algunos informes

también reporta que los flavonoides apigenina, luteolina, kaempferol-3-O-galactopiranosido, luteolina - 7 - O - glucopiranosido, la quercetina glucuronido, quercetina 3-O-(6-galoilo)-galactosido, y quercetina-3-O-cafeoilglucósido-1,2-ramanosido, inhiben la ECA.<sup>20</sup>

El efecto antihipertensivo de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" demostrado en el estudio experimental, es posible que se deba a los compuestos químicos que presenta como son flavonoides, taninos, glicósidos cardenólidos, alcaloides, esto se podría explicar que la especie activa las respuestas fisiológicas compensatorias como el sistema renina angiotensina - aldosterona, aumento de las concentraciones de adrenalina y vasopresina, lo cual compensaría una disminución farmacológica de la presión arterial.<sup>8</sup>

Por otro lado se demostraría el efecto antihipertensivo al aumentar la excreción de sodio, reducir el volumen de plasma, el volumen extracelular y el gasto cardíaco, disminuiría la presión arterial, también la disminución de la resistencia periférica lo cual mejorarían los efectos hemodinámicos de la hipertensión, este mecanismo se demostró en estudio realizado a la especie donde por la presencia de flavonoides el cual también demostraría el efecto antihipertensivo de *Buddleja americana* L. "lengua de perro".<sup>17</sup>

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

La presente investigación sirvió para demostrar que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buddleja americana* L. "lengua de perro" tiene actividad antihipertensiva en condiciones experimentales y podría ser considerada como producto natural de utilidad como coadyuvante en los tratamientos de pacientes que presentan hipertensión arterial

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, EL J. Carga mundial de la hipertensión: análisis de datos en todo el mundo. Lancet - Medline [internet]. 2005 enero 15 al 21. [acceso 03 de marzo del 2013]; 365(9455): 217-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652604?report=abstract>
2. Rojas J. Estudio pre-clínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá). [Tesis doctoral]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/15652604?report=abstract>.

3. Rojas A. Evaluación del efecto de extracto etanólico de *Durvillaea antarctica*, sobre la presión arterial en ratas con hipertensión inducida con L-NAME. [Tesis pregrado]. Santiago: Instituto de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile; 2008. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2008/fvr741e/doc/fvr741e.pdf>
4. Castells E, Boscá A, García C, Sánchez M. Crisis Hipertensiva: Guía clínica de Crisis Hipertensiva. España. Universidad Virgen de la Victoria de Málaga. 2002. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/htaurg.pdf>
5. Brack A. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. Centro de Estudios Regionales Andinos: Bartolomé de las Casas. Cuzco-Perú; 1999.
6. Cáceres A. Plantas de Uso Medicinales de Guatemala. Edit. Universitaria de la Universidad San Carlos. Guatemala: 1995.
7. Arroyo J, Ruez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J, De la Cruz W, et al. Actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de Maíz morado (*Zea mays L*) en ratas. Rev. per. med. exp. Salud Pública. [revista en internet] 2008. [acceso 01 de octubre 2012]; 25(2):195-99. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/sciselo.php?pi=S1726-46342008000200007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/sciselo.php?pi=S1726-46342008000200007&script=sci_arttext).
8. Ramírez J, Palacios M, Gutiérrez O. Estudio del efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en modelo de ratas hipertensas. Colombia Médica. [revista en internet] 2006. [acceso 08 de enero de 2013]; 37(1): 53-60. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/412/10>
9. Miranda M. Manual de Prácticas de Laboratorio-Farmacognosia y Productos Naturales, Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana; 2000.
10. ADInstruments making science easier. Nibp controller owner guide. 2011.
11. Martínez A. Flavonoides. Medellín. Universidad de Antioquia. 2005.
12. Pantanalli M. Valoración del efecto antihipertensivo del extracto liofilizado de hojas de *stachytarpheta cayennensis*, sobre ratas con hipertensión inducida con L-NAME. [Tesis pregrado]. Santiago: Instituto de farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile; 2001. Disponible en <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2001/fvp197v/doc/fvp197v.pdf>.
13. Gilani A, Bukhari I, Khan R, Shah, Ahmad I, Malik A. Presence of Blood Pressure Lowering and Spasmolytic Constituents in *Buddleja crispa*. Phytotherapy Research. [revista en internet]. 2009 [acceso el 23 de diciembre del 2012]; 23(4): 492-497. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2659/abstract>
14. Pfeiffer S, Leopold E, Schmidt K, Brunner F, Mayer B. Inhibición de la síntesis de óxido nítrico por éster metílico de NG-nitro-L-arginina (L-NAME): requisito de bioactivación al ácido libre, NG-nitro-L-arginina. British Journal Of Pharmacology. [revista en internet]. 1996 julio. [acceso 25 de mayo del 2013]; 118(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1909689/>.
15. Rojas J, Ronceros S, Palomino R, Tomás G, Chenguayen J. Efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanólico de las hojas de *Passiflora edulis* (maracuyá), en ratas. An. Fac. Med. [revista en internet] 2006. [acceso 15 de diciembre de 2012]; 67(3): 206-213. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1025593200600030000&script=ci.arttext>.
16. Hernández G, Romero J, Ramírez T, Martínez M. Inhibición de la proliferación de algunas líneas de cáncer humano por el acetato de aucubina aislada de *Buddleja americana* L. Ins. Quim. UNAM. [revista en internet]. 2011. [acceso 11 de diciembre de 2012]; México. disponible en: [http://cbs.izt.uam.mx/ciencias\\_salud/xvisimposiocs/memoriasxvisimposio2011.pdf](http://cbs.izt.uam.mx/ciencias_salud/xvisimposiocs/memoriasxvisimposio2011.pdf)
17. Ramos G. Evaluación de la actividad diurética del extracto acuoso de las Hojas de *Buddleja americana* L. (lengua de perro). [Tesis pregrado]. Lima: Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2010.
18. Velásquez E. Validación farmacológica de la actividad antiinflamatoria de las infusiones acuosas de las hojas de *Buddleja americana* L. (salvia santa), hojas de *Eupatorium semialatum* (bacché), y hojas de *Psidium guajava* L. (guayaba) en ratas hembras albinas. [Tesis pregrado]. Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. 2008. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2638.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2638.pdf)
19. Ore L. Estudio Fitoquímico y determinación del efecto antiinflamatorio de las Hojas de *Buddleja americana* L. (lengua de perro). [Tesis pregrado]. Lima: Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. 1999.
20. Ojeda D, Jiménez E, Zamilpab A, Herrera A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the. Journal of Ethnopharmacology [revista en internet]. 2010 [acceso el 15 de noviembre del 2012];. 127: 7-10.