

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

“ESTUDIO DE PLANTAS MEDICINALES
MEXICANAS CON ACTIVIDAD
ANTIHIPERTENSIVA Y/O
VASODILATADORA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE :

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGÍA EXPERIMENTAL)

P R E S E N T A:

ELNA PÁEZ SÁNCHEZ

DIRECTOR DE TESIS: Dr. GIL ALFONSO MAGOS GUERRERO

MÉXICO, D.F.

AGOSTO, 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Isidro Ávila Martínez
Director General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día 4 de Agosto de 2008, se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS (BIOLOGÍA EXPERIMENTAL) de la alumna ELNA PÁEZ SÁNCHEZ con número de cuenta 89242515 con la tesis titulada "Estudio de plantas medicinales mexicanas con actividad antihipertensiva y/o vasodilatadora", realizada bajo la dirección del DR. GIL ALFONSO MAGOS GUERRERO:

Presidente:	DR. DIETER HERMANN MASCHER GRAMLICH
Vocal:	DR. ALFONSO EFRAÍN CAMPOS SEPÚLVEDA
Secretario:	DR. GIL ALFONSO MAGOS GUERRERO
Suplente:	DRA. ALICIA ENRIQUETA BRECHU FRANCO
Suplente:	DR. ADOLFO ANDRADE CETTO

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cd. Universitaria, D.F., 21 de Noviembre de 2008.


Dr. Juan Núñez Farfán
Coordinador del Programa

c.c.p. Expediente de la interesada.

Agradecimientos

Agradezco al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM por permitirme la superación académica.

Agradezco a Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento brindado para la realización de la presente tesis.

Agradezco a la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP) por el financiamiento brindado para la realización de la presente tesis.

Agradezco a los miembros del Comité Tutorial: Dr. Dieter Mascher Gramlich, Dr. Efraín Campos Sepúlveda, Dr. Gil Alfonso Magos Guerrero, Dra. Alicia Enriqueta Brechu Franco y Dr. Adolfo Andrade Cetto por sus comentarios y sugerencias en la presente tesis.

Agradecimiento

Especialmente al Dr. Gil Alfonso Magos Guerrero por su apoyo académico y personal.
Por ser el mejor maestro que he tenido.

A todos los compañeros y alumnos que han estado en el laboratorio.

A Bety por el apoyo personal y técnico durante la fase experimental.

Dedicatoria

A mis padres Margarita Sánchez Venancio e Hipólito Páez Zamora

A mi esposo Jorge Canuto

A mis hijas Andrea y Sofia

Gracias

Por que son las personas más importantes en mi vida, por su apoyo incondicional, por todas las alegrías y tristezas compartidas, así como por los sacrificios que hicieron posible la realización y culminación de este trabajo.

La presente tesis

Estudio de plantas medicinales mexicanas con actividad antihipertensiva
y/o vasodilatadora.

Se realizó en el Laboratorio de Fitofarmacología N° 4. Departamento de
Farmacología de la Facultad de Medicina, UNAM.

Bajo la dirección de: Dr. Gil Alfonso Magos Guerrero y la asesoría de:
Dr. Dieter Mascher Gramlich y Dr. Adolfo Andrade Cetto

TABLA DE CONTENIDO

Abreviaturas	i
Lista de Figuras	ii
Lista de Tablas	iv
Resumen	v
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES TEÓRICOS.....	4
2.1 Hipertensión arterial sistémica (HAS).....	4
2.2 Definición y clasificación de la HAS.....	4
2.3 Epidemiología.....	5
2.4 Sintomatología.....	7
2.5 Tratamiento	8
2.5.1 Fármacos útiles en la HAS	10
2.5.1.1 Diuréticos	10
2.5.1.2 Inhibidores del sistema nervioso simpático	11
2.5.1.3 Vasodilatadores arteriales directos.....	13
2.5.1.4 Bloqueadores de canales de calcio.....	13
2.5.1.5 Inhibidores del sistema renina - angiotensina	14
2.6 Modelos animales de HAS	17
2.6.1 Genético	18
2.6.1.1 Ratas Espontáneamente Hipertensas	18
2.6.2 Quirúrgico	18
2.6.2.1 Coartación aórtica	18
2.6.2.2 Riñón 5/6.....	18
2.6.2.3 Modelos 2K-1C, 1K-1C.....	18
2.6.3 Farmacológicos	19
2.6.3.1 Administración de L-NAME	19
2.6.3.2 Administración de endotelina	20
2.6.3.3 Administración de angiotensina II.....	20
2.6.3.4 Administración de alcohol.....	20
2.6.4 Metabólicos.....	21
2.6.4.1 Doca + sal	21
2.6.4.2 Hipertrigliceridemia.....	21
2.7 Características de <i>Argemone mexicana</i> Linn	23
2.7.1 Taxonomía.....	23
2.7.2 Nombres	23
2.7.3 Aspectos botánicos.....	23
2.7.3.1 Distribución y hábitat	23
2.7.3.2 Morfología	24
2.7.4 Historia.....	25
2.7.5 Usos etnomédicos	26
2.7.6 Estudios químicos.....	27

2.7.7	Estudios farmacológicos sobre el sistema cardiovascular	29
2.8	Características de <i>Bursera simaruba</i> (L.) Sarg.....	30
2.8.1	Taxonomía.....	30
2.8.2	Nombres	30
2.8.3	Aspectos botánicos.....	30
2.8.3.1	Distribución y hábitat	30
2.8.3.2	Morfología	31
2.8.4	Historia.....	32
2.8.5	Usos etnomédicos	32
2.8.6	Estudios químicos.....	33
2.8.7	Estudios farmacológicos sobre el sistema cardiovascular	34
2.9	Características de <i>Selaginella lepidophylla</i> Spring.....	35
2.9.1.	Taxonomía.....	35
2.9.2.	Nombres	35
2.9.3.	Aspectos botánicos.....	35
2.9.3.1	Distribución y hábitat	35
2.9.3.2	Morfología	36
2.9.4	Historia.....	36
2.9.5	Usos etnomédicos	36
2.9.6	Estudios químicos.....	37
2.9.7	Estudios farmacológicos sobre el sistema cardiovascular	39
2.10	Características de <i>Justicia spicigera</i> Schlechtendal	39
2.10.1	Taxonomía.....	39
2.10.2	Nombres	39
2.10.3	Aspectos botánicos.....	39
2.10.3.1	Distribución y hábitat	39
2.10.3.2	Morfología	40
2.10.4	Historia.....	40
2.10.5	Usos etnomédicos	40
2.10.6	Estudios químicos.....	41
2.10.7	Estudios farmacológicos sobre el sistema cardiovascular	42
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
4.	HIPÓTESIS	44
5.	OBJETIVOS	45
5.1.	General.....	45
5.2.	Específicos	45
5.3.	Metodológicos	46
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	47
6.1	Reactivos.....	47
6.2	Preparación de soluciones	47
6.3	Recolección y comprobación taxonómica de las plantas	47
6.4	Preparación de los extractos metanólicos	48
6.5	Preparación del modelo experimental para registro de la PA y FC de la rata despierta	48

6.6	Preparación del modelo experimental para registro de la PA y FC de la rata anestesiada.....	49
6.7	Preparación del modelo experimental para registro de la tensión vascular en AAAR.....	50
6.8	Análisis estadístico.....	52
7.	RESULTADOS.....	54
7.1.	Obtención e identificación de cuatro plantas mexicanas.....	54
7.2.	Rendimiento de los EMeOHs.....	54
7.3.	Valores iniciales de PAS y FC en ratas despiertas.....	55
7.3.1	Dosis única.....	55
7.3.2	Dosis diaria.....	55
7.4.	Valores iniciales de PAM y FC en ratas anestesiadas.....	57
7.5.	Valores iniciales de la tensión producida por NA en AAAR.....	57
7.6.	Efectos del EMeOH de <i>Argemone mexicana</i>	59
7.6.1	Ratas despiertas (dosis única).....	59
7.6.2	Ratas despiertas (dosis diaria).....	61
7.6.3	Ratas anestesiadas.....	63
7.6.4	AAAR.....	65
7.7	Efectos del EMeOH de <i>Bursera simaruba</i>	66
7.7.1	Ratas despiertas (dosis única).....	66
7.7.2	Ratas despiertas (dosis diaria).....	68
7.7.3	Ratas anestesiadas.....	70
7.7.4	AAAR.....	72
7.8	Efectos del EMeOH de <i>Selaginella lepidophylla</i>	73
7.8.1	Ratas despiertas (dosis única).....	73
7.8.2	Ratas despiertas (dosis diaria).....	74
7.8.3	Ratas anestesiadas.....	76
7.8.4	AAAR.....	78
7.9	Efectos del EMeOH de <i>Justicia spicigera</i>	79
7.9.1	Ratas despiertas (dosis única).....	79
7.9.2	Ratas despiertas (dosis diaria).....	80
7.9.3	Ratas anestesiadas.....	82
7.9.4	AAAR.....	84
7.10	DE ₅₀ s obtenidas en ratas anestesiadas.....	84
7.11	CE ₅₀ s obtenidas en AAAR.....	85
8.	DISCUSIÓN.....	87
9.	CONCLUSIONES.....	98
10.	REFERENCIAS.....	100

Abreviaturas

%	Por ciento
μ	Micro
AAAR	Anillos Aislados de Aorta de Rata
ANOVA	Análisis de varianza
ARA II	Receptores de Angiotensina II
CE ₅₀	Concentración Efectiva 50
DE ₅₀	Dosis Efectiva 50
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
EE	Error Estándar
EMeOH	Extracto Metabólico.
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FC	Frecuencia cardiaca
g	Gramos
h	Hora
HA	Hipertensión Arterial
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
i.p.	Intraperitoneal
i.v.	Intravenosa
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
JNC	Joint National Committee
KH	Krebs Heinseleit
L-NAME	Nitro-L- arginina-metil éster
M	Molaridad
MeOH	Metanol
min	Minutos
NA	Noradrenalina.
NAPRALERT	Natural Product Alert
°C	Grado centígrado
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Óxido Nítrico
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistémica
RAA	Renina-Angiotensina-Aldosterona
RW	Rauwheal
Ss	Solución salina
v.o.	vía oral

Lista de Figuras

Figura 1. Principales grupos de fármacos antihipertensivos.....	9
Figura 2. <i>Argemone mexicana</i>	24
Figura 3. Fruto y tallo de <i>Argemone mexicana</i>	24
Figura 4. Flor de <i>Argemone mexicana</i>	25
Figura 5. Estados de la República Mexicana que utilizan <i>Argemone mexicana</i> en la medicina popular.....	27
Figura 6. Compuestos químicos aislados de <i>Argemone mexicana</i>	28
Figura 7. Árbol de <i>Bursera simaruba</i>	31
Figura 8. Detalles de la corteza y hojas de <i>Bursera simaruba</i>	32
Figura 9. Estados de la República Mexicana que utilizan <i>Bursera simaruba</i> en la medicina popular.....	33
Figura 10. Compuestos químicos aislados de <i>Bursera simaruba</i>	34
Figura 11. <i>Selaginella lepidophylla</i>	36
Figura 12. Estados de la República Mexicana que utilizan <i>Selaginella lepidophylla</i> en la medicina popular.....	37
Figura 13. Compuestos químicos aislados de <i>Selaginella lepidophylla</i>	38
Figura 14. <i>Justicia spicigera</i>	40
Figura 15. Estados de la República Mexicana que utilizan <i>Justicia spicigera</i> en la medicina popular.....	41
Figura 16. Compuestos químicos aislados de <i>Justicia spicigera</i>	42
Figura 17. Registro indirecto de PAS.....	56
Figura 18. Imagen digitalizada de los efectos obtenidos en AAAR.....	59
Figura 19. Efectos sobre la PAS producidos por el EMeOH de <i>Argemone mexicana</i> (dosis única).....	60
Figura 20. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Argemone mexicana</i> (dosis única).....	61
Figura 21. Efectos sobre la PAS producidos por el EMeOH de <i>Argemone mexicana</i> (dosis diaria).....	62
Figura 22. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Argemone mexicana</i> (dosis diaria).....	63
Figura 23. Efectos sobre la PAM producidos por el EMeOH de <i>Argemone mexicana</i>	64
Figura 24. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Argemone mexicana</i>	64
Figura 25. Efecto relajante del EMeOH de <i>Argemone mexicana</i> en AAAR.....	65
Figura 26. Efecto contráctil del EMeOH de <i>Argemone mexicana</i> en AAAR.....	66
Figura 27. Efectos sobre la PAS producidos por el EMeOH de <i>Bursera simaruba</i> (dosis única).....	67
Figura 28. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Bursera simaruba</i> (dosis única).....	68
Figura 29. Efectos sobre la PAS producidos por el EMeOH de <i>Bursera simaruba</i> (dosis diaria).....	69
Figura 30. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Bursera simaruba</i> (dosis diaria).....	70

Figura 31. Efectos sobre la PAM producidos por el EMeOH de <i>Bursera simaruba</i>	71
Figura 32. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Bursera simaruba</i>	71
Figura 33. Efecto relajante del EMeOH de <i>Bursera simaruba</i>	72
Figura 34. Efectos sobre la PAS producidos por el EMeOH de <i>Selaginella lepidophylla</i> (dosis única).	73
Figura 35. Efectos sobre FC producidos por el EMeOH de <i>Selaginella lepidophylla</i> (dosis única)	74
Figura 36. Efectos sobre la PAS producidos por el EMeOH de <i>Selaginella lepidophylla</i> (dosis diaria)	75
Figura 37. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Selaginella lepidophylla</i> (dosis diaria).	76
Figura 38. Efectos sobre la PAM producidos por el EMeOH de <i>Selaginella lepidophylla</i>	77
Figura 39. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Selaginella lepidophylla</i>	77
Figura 40. Efecto relajante del EMeOH de <i>Selaginella lepidophylla</i> en AAAR	78
Figura 41. Efectos sobre la PAS producidos por el EMeOH de <i>Justicia spicigera</i> (dosis única).	79
Figura 42. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Justicia spicigera</i> (dosis única).	80
Figura 43. Efectos sobre la PAS producidos por el EMeOH de <i>Justicia spicigera</i> (dosis diaria).	81
Figura 44. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Justicia spicigera</i> (dosis diaria).	82
Figura 45. Efectos sobre la PAM producidos por el EMeOH de <i>Justicia spicigera</i> ,.....	83
Figura 46. Efectos sobre la FC producidos por el EMeOH de <i>Justicia spicigera</i>	83
Figura 47. Efecto relajante y contráctil del EMeOH de <i>Justicia spicigera</i> en AAAR.	84

Lista de Tablas

Tabla I.	Clasificación de PA en el humano de acuerdo a la OMS.	4
Tabla II.	Estadios de la HAS.....	5
Tabla III.	Valores de referencia de PA en el humano de acuerdo a la JNC VII.	5
Tabla IV.	Diuréticos útiles en la HAS.....	11
Tabla V.	Inhibidores del sistema nervioso simpático útiles en la HAS.....	12
Tabla VI.	Bloqueadores de canales de calcio útiles en la HAS.	14
Tabla VII.	IECA útiles en la HAS.	15
Tabla VIII.	Nombres de <i>Argemone mexicana</i> en diferentes Estados de la República Mexicana.	23
Tabla IX.	Nombres de <i>Bursera simaruba</i> en diferentes Estados de la República Mexicana.	30
Tabla X.	Nombres de <i>Selaginella lepidophylla</i> en diferentes Estados de la República Mexicana.	35
Tabla XI.	Nombres de <i>Justicia spicigera</i> en diferentes Estados de la República Mexicana.	39
Tabla XII.	Plantas utilizadas y rendimiento en porcentaje de los EMeOH.	54
Tabla XIII.	Valores iniciales de PAS y FC de ratas despiertas (dosis única)	55
Tabla XIV.	Valores iniciales de PAS y FC de ratas despiertas (dosis diaria).....	56
Tabla XV.	Valores iniciales de PAM y FC de ratas anestesiadas.....	57
Tabla XVI.	Valores iniciales de tensión de AAAR	58
Tabla XVII.	DE ₅₀ s obtenidas en ratas anestesiadas de los 4 EMeOH.....	85
Tabla XVIII.	CE ₅₀ s obtenidas en AAAR de los 4 EMeOH estudiados.....	86

“ESTUDIO DE PLANTAS MEDICINALES MEXICANAS CON ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA Y/O VASODILATADORA”

Resumen

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es una enfermedad cardiovascular crónica. Esta enfermedad representa un problema mundial de salud pública, y en la República Mexicana es una de las principales causas de muerte. El tratamiento farmacológico de la HAS es parte fundamental para su control, sin embargo, es caro y se asocia con importantes efectos adversos. Existe la necesidad de buscar nuevos fármacos que muestren en experimentos controlados, mayor efectividad y seguridad que los existentes. Evidencias científicas demuestran que las plantas superiores son una fuente importante de nuevos fármacos, y que el conocimiento etnomedicinal es un criterio útil para seleccionar las plantas a estudiar. La presente investigación estudia los efectos cardiovasculares de 4 extractos metanólicos (EMeOHs) obtenidos de *Argemone mexicana*, *Bursera simaruba*, *Selaginella lepidophylla* y *Justicia spicigera*, en ratas despiertas, anestesiadas y en anillos aislados de aorta de rata (AAAR). El propósito es seleccionar una planta que por su perfil farmacológico sobre el sistema cardiovascular, sea estudiada química y farmacológicamente para identificar el o los principios activos. Los resultados de nuestra investigación muestran que en ratas despiertas, el EMeOH de *Bursera simaruba*, administrado por v.o. (100 mg/kg), produjo intenso y duradero efecto antihipertensivo y bradicardizante. Sin embargo, la administración diaria de este extracto por la misma vía y la misma dosis, no produjo efectos significativos sobre la PAS y la FC. Los EMeOHs de las otras tres plantas estudiadas, cuando se administran independientemente en dosis únicas o repetidas, prácticamente no modifican dichas variables. En ratas anestesiadas, los 4 EMeOHs produjeron hipotensión arterial dosis dependiente, y de las cuatro plantas, el EMeOH de *Argemone mexicana* fue el más potente (DE_{50} de 3.4 ± 1 y 2.5 ± 1 mg/kg en ratas normotensas e hipertensas respectivamente), incluso más potente que el control positivo (metoprolol= 6 ± 0.5 mg/kg). Para las demás plantas las DE_{50} fueron: *Bursera simaruba* (11.7 ± 5 , 11.4 ± 3 mg/kg), *Selaginella lepidophylla* (10.7 ± 3 , 10.4 ± 4 mg/kg) y *Justicia spicigera* (11.4 ± 3 , 10.1 ± 3 mg/kg). En AAAR los 4 EMeOHs produjeron vasorelajación, y además, los EMeOHs de *Argemone mexicana* y *Justicia spicigera* a las dosis más altas ensayadas, incrementaron el tono vascular de los AAAR. En ratas normotensas, los EMeOHs de *Bursera simaruba* (DE_{50} de 1.6 ± 0.1 μ g/ml) y *Justicia spicigera* (DE_{50} 2.3 ± 0.2 μ g/ml) fueron los más potentes en AAAR con y sin endotelio funcional, respectivamente. En ratas hipertensas, los EMeOHs de *Selaginella lepidophylla* (1.7 ± 0.2 μ g/ml) y *Argemone mexicana* (1.5 ± 1 μ g/ml) fueron los más potentes en AAAR con y sin endotelio funcional, respectivamente. De acuerdo a nuestros resultados, podemos afirmar que *Bursera simaruba*, es la planta que produjo los efectos antihipertensor, bradicardizante y vasorelajante más intensos y duraderos, y que su actividad vasodilatadora dependiente de endotelio, podría estar relacionada con la actividad observada en estudios realizados con el animal íntegro. Se requieren de estudios químicos y farmacológicos de dicha planta, para determinar la o las sustancias responsables de los efectos cardiovasculares observados.

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es la enfermedad cardiovascular de mayor prevalencia, ya que afecta al 30 % de la población mundial y origina importantes complicaciones cardiovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cardíaca congestiva, muerte súbita cardíaca, aneurisma de aorta), cerebrales (accidente cerebrovascular) y renales (insuficiencia renal), que acortan la esperanza de vida entre 10 y 20 años.¹

Según cifras de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) en México, la prevalencia de la HAS en la población mayor de 20 años es de 30.8%, y es mayor en estados del norte de país (Nayarit, Zacatecas, Sinaloa, Coahuila, Baja California Sur, Durango y Sonora), en donde alcanza cifras de 35 a 42 %. A partir de los 60 años, la prevalencia se incrementa, y más del 50 % de los hombres y casi 60 % de las mujeres, padecen de HAS.² Después de los 40 años de edad, cada incremento de 20 mm Hg en la presión arterial sistólica (PAS) o de 10 mm Hg en la presión arterial diastólica (PAD), dobla el riesgo de padecer alguna de las enfermedades cardiovasculares (ECV) que ocupan las primeras causas de muerte en México³ y en el mundo.¹

Como problema de salud pública, el control de la HAS es una necesidad ineludible. Sin embargo, su diagnóstico suele ser tardío y cuando se realiza, solo en el 10 % de los casos se puede identificar la etiología. La HAS es una enfermedad crónica silenciosa, y en el 90 % de los casos, es de etiología desconocida, razón por la cual su tratamiento es fundamentalmente paliativo, y en gran parte se basa en el uso de sustancias con las que se busca mantener la presión arterial (PA) dentro de un rango de valores considerados normales. En países desarrollados, se estima que solamente se diagnostica este trastorno en dos de tres individuos que la padecen, y de ellos, solo alrededor del 75% recibe tratamiento farmacológico, y este es adecuado en el 45 % de los casos.⁴

Actualmente no hay una monoterapia antihipertensiva efectiva para controlar la HAS, y las terapias combinadas, incrementan los costos y el abandono.^{1,5} El uso de antihipertensivos convencionales además de caros, ha sido asociado con importantes

efectos adversos, por lo que la necesidad de continuar la investigación para encontrar un nuevo fármaco efectivo, de costo menor y con menos efectos adversos, continúa vigente.

Las plantas superiores continúan siendo una fuente de nuevas moléculas.⁶⁻⁹ En las últimas tres décadas, gran parte de los esfuerzos en la búsqueda de mejores fármacos, han sido canalizados hacia la investigación de plantas locales con valor terapéutico hipotensor y antihipertensivo.¹⁰ Algunas de ellas, han sido científicamente validadas, y otras, desaprobadas.^{11,12} Numerosos estudios químicos y farmacológicos se han generado en todo el mundo, a pesar de este importante avance científico, para la mayoría de los “remedios medicinales obtenidos de hierbas”, no se tiene validada la efectividad y el perfil de seguridad,¹⁰ menos aún la identificación de los principios activos.

La investigación científica realizada para identificar fármacos en plantas superiores, es un proceso arduo y costoso. Se estima que el número de especies que se necesita investigar hasta encontrar una sustancia para comercializar, es alrededor de 400. El esfuerzo para llegar a este fin, puede apreciarse si se considera que de cada especie se obtienen cuando menos dos extractos de cada una de sus partes (cáscaras, hojas, frutos, raíz, etc.). Cada uno de los extractos debe investigarse en diferentes sistemas experimentales que pueden sumar hasta 500, sería necesario examinar más de un millón de extractos para obtener un nuevo medicamento. Las fases necesarias hasta la obtención del medicamento duran de 10 a 15 años y cuestan en promedio, 800 millones de dólares.^{13, 14}

Ante este panorama general, la presente investigación tiene alcances modestos y objetivos inmediatos, que por las siguientes razones consideramos que fueron alcanzados: a) se caracterizó farmacológicamente la actividad cardiovascular de cuatro extractos metanólicos (EMeOH) obtenidos de plantas mexicanas que tienen (*Argemone mexicana* y *Bursera simaruba*) o no (*Justicia spicigera* y *Selaginella epidophylla*) antecedentes medicinales de efectos antihipertensivos; b) se determinó la influencia de los extractos administrados por vía oral e i.v., sobre la PA y la frecuencia cardíaca (FC)

de ratas normotensas y con hipertensión inducida por la ingesta de azúcar; c) se determino la influencia del estado de vigilia en ratas despiertas y anestesiadas, sobre los efectos cardiovasculares producidos por cada uno de los EMeOHs y d) se correlacionaron los efectos de los EMeOHs *in vivo*, con los resultados obtenidos en el modelo experimental de anillos de aorta aislados de rata (AAAR). Todo ello con el propósito de identificar una planta que posteriormente será sometida a estudios fitoquímicos guiados por la actividad cardiovascular.

2. ANTECEDENTES TEÓRICOS

2.1 Hipertensión arterial sistémica

A la HAS se le llama el “asesino silencioso”, porque en la mayoría de los casos no ocasiona ningún síntoma hasta que causa enfermedades serias, que si no se detectan a tiempo, o se controlan apropiadamente, pueden terminar con la vida del enfermo. Para un diagnóstico temprano de HAS, el médico debe tener presente que en algunos casos, los pacientes sufren dolores de cabeza, sangrado de nariz (epistaxis), mareos o cansancio extremo.¹⁵

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo occidental, la hipertensión arterial (HA) constituye el primer riesgo de muerte en la mujer y el segundo en el hombre. Se estima que el 50 % de las ECV se pueden atribuir a la elevación de la PA, la cual es el principal riesgo de ictus y de insuficiencia cardiaca.¹⁶

2.2 Definición y clasificación de la HAS

De acuerdo con la OMS, la HA se define como la elevación sostenida de la PA por encima de los límites normales.^{16, 17} El límite para definir a un paciente como hipertenso es ≥ 140 mm Hg en la PAS, y ≥ 90 mm Hg en la PAD, véase **Tabla I**.

Tabla I. Clasificación de PA en el humano de acuerdo a la OMS.

Categoría	Presión arterial sistólica (mm Hg)	Presión arterial diastólica (mm Hg)
Nivel óptimo	<120	< 80
Normal	120 a 129	80 a 84
Normal alta*	130 a 139	85 a 89
Hipertensión	140 o más	90 o más

*Si se trata de un paciente diabético con nefropatía (proteinuria) estas cifras deben ser consideradas como si fuera hipertensión y requiere tratamiento farmacológico.

Fuente: Hipertensión arterial en México Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento¹⁶.

También se ha clasificado al paciente hipertenso en estadios, según los valores de su PA y de su estado de salud (**Tabla II**). Este segundo aspecto es determinante para la clasificación, ya que si el paciente tiene valores de PA del estadio I, pero además es

diabético con proteinuria, o bien hay evidencia de daño renal o a otro órgano blanco, el paciente debe ser considerado en el estadio II con un riesgo mayor.

Tabla II. Estadios de la HAS.

Categoría	Presión arterial sistólica (mm Hg)	PAD Presión arterial diastólica (mm Hg)
Estadio I	140-159	90-99
Estadio II	160 o más	100 o más

Fuente: Hipertensión arterial en México Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento¹⁶.

En mayo del 2003 se presentó en el Congreso Americano de HA, una nueva guía para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. El objetivo fue actualizar a los profesionales de la salud en los nuevos conocimientos publicados en las diferentes revistas científicas, y brindar una nueva guía sobre el manejo de esta enfermedad. Este 7º. Reporte de la Junta del Comité Nacional de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Elevada (7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure-VII JNC),¹⁸ simplificó la clasificación de la HAS (**Tabla III**).

Tabla III. Valores de referencia para la PA en el humano de acuerdo a la JNC VII.

Clasificación	Presión arterial sistólica (mm Hg)	Presión arterial diastólica (mm Hg)
Normal	<120	<80
Pre-Hipertensión	120-139	80-89
Hipertensión estadio 1	140-159	90-99
Hipertensión estadio 2	>160	>100

Fuente: JNC VII 2003¹⁸.

Nuevos conocimientos en relación con la HA, indican que no sólo es el nivel numérico en mm Hg lo que establece la categoría, sino también deben ser tomados en cuenta al momento de clasificar al paciente, otros factores como por ejemplo, la presencia de insuficiencia renal crónica.

2.3 Epidemiología

En el 90 % de las personas con HAS la causa es desconocida, por lo que se denomina hipertensión esencial o primaria. Esta hipertensión puede tener más de una causa, y

probablemente se debe a una combinación de diversos factores relacionados con el corazón y los vasos sanguíneos. Cuando la causa es conocida, la HAS se denomina secundaria, y en el 5-10 % de los casos se debe a una enfermedad renal. Del 1-2 % su origen es un trastorno hormonal o a la administración de algunos fármacos, como los anticonceptivos orales. Una causa poco frecuente de HAS secundaria es el feocromocitoma, un tumor de las glándulas suprarrenales que secreta adrenalina y noradrenalina, las cuales son responsables del incremento de la PA.¹⁹

Existen numerosos factores que determinan el desarrollo de la HAS, entre los cuales destacan:²⁰

- **Edad y sexo.** La PAS a diferencia de la PAD, aumenta en ambos sexos conforme avanza la edad. Sin embargo, es más frecuente que se encuentre incrementada en mujeres de la tercera edad.^{21, 22}
- **Raza.** La prevalencia es mayor en la raza negra (32.4 %), y menor en la raza blanca (23.3 %) y en estadounidenses de origen mexicano (22.6 %).²³
- **Herencia.** La frecuencia de HAS es mayor en los familiares cercanos a los hipertensos.
- **Factores ambientales.** La prevalencia, morbilidad y mortalidad es mayor cuanto más bajo es el nivel socioeconómico y educativo.^{24, 23} El estrés, la ocupación, una mala dieta y los ambientes sicosociales adversos, favorecen la HAS.
- **Factores dietéticos.** Sobrepeso: su relación con la HAS es más intensa en individuos jóvenes y adultos de mediana edad, principalmente en el sexo femenino. La obesidad especialmente abdominal, se reconoce como el principal factor hipertensinógeno, la resistencia a la insulina, la ingesta de alcohol, la alta ingesta de sal, el sedentarismo, el estrés y la baja ingesta de potasio y calcio, son algunos de los factores que incrementan el desarrollo de la HAS.²³ El 25 % de los hipertensos menores de 60 años, presenta la entidad clínica llamada *síndrome metabólico*, la cual se caracteriza por resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.²⁵

La patología cardiovascular es la principal causa de muerte de todos los países industrializados.²⁶ A nivel mundial, el 20-25 % de los adultos presentan cifras tensiionales consideradas por definición como hipertensión, y de ellos el 70 % vive en países en vías de desarrollo.^{2, 24, 27.} Según el 7º informe de la JNC, el 90 % de los hipertensos, antes de 55 años, formaban parte de la población normotensa, lo cual indica que el riesgo de desarrollar HAS se incrementa con la edad.¹⁹

En México de 1990 al 2006, las ECV fueron la primera causa de muerte.² En el año 2000 el CENSO de población y vivienda, reveló que había 49.7 millones de mexicanos entre los 20 y 69 años, de los cuales 15.16 millones (30.05 %) eran hipertensos. Lo cual significó que en el año 2000 ocurrieran 227 400 muertes atribuibles a la HAS y por lo tanto, potencialmente prevenibles. En otras palabras, una muerte cada 2 min. Si bien a este número de muertes potenciales hay que restar el 14.6 % de pacientes hipertensos controlados, la cifra se reduciría a 194 199, es decir una muerte cada 3 min.³ En el año 2002 la HAS ocupó la 9ª causa de muerte en la población general, con un total de 10 696 muertes, con tasa de 10.38 defunciones por cada 100 000 habitantes.²⁸

En la ENSANUT del año 2006, la prevalencia de la HAS fue de 30.08 % en la población de 20-69 años, de los cuales, el 61 % desconocía su enfermedad. La prevalencia fue mayor en los estados del norte y en relación al sexo, es mayor para los hombres antes de los 50 años, pero después de esta edad, la prevalencia es la misma en ambos sexos.²

2.4 Sintomatología

Habitualmente la HAS es asintomática. En ocasiones se acompaña de cefaleas, hemorragias nasales, vértigo, enrojecimiento facial y cansancio. Sin embargo, esta sintomatología también puede aparecer con la misma frecuencia en individuos con una PA normal y su presencia, no es patognomónica de HAS.

En caso de HAS grave o de larga duración que no recibe tratamiento, los síntomas como cefaleas, fatiga, náuseas, vómitos, disnea, desasosiego y visión borrosa se producen por lesiones en el cerebro, los ojos, el corazón y los riñones.²⁹ Algunas veces las personas con HAS grave, desarrollan somnolencia, e incluso, coma por edema cerebral que requiere tratamiento urgente.

2.5 Tratamiento

El tratamiento farmacológico del paciente hipertenso tiene como objetivo principal la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares, renales y cerebrales, lo cual se logra manteniendo la PA dentro de límites normales. Es importante tener en cuenta que en los últimos años, el descenso de la PA parece estar asociado a elementos distintos a la intervención farmacológica, tales como disminución del estrés y del peso corporal.³⁰

Los principales grupos de fármacos antihipertensivos manejados en la actualidad son: diuréticos, antagonistas de receptores β -adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), bloqueadores α -adrenérgicos, inhibidores del tono simpático central, vasodilatadores arteriales directos y, muy recientemente, inhibidores de la renina plasmática^{31, 32} (**Figura 1**).

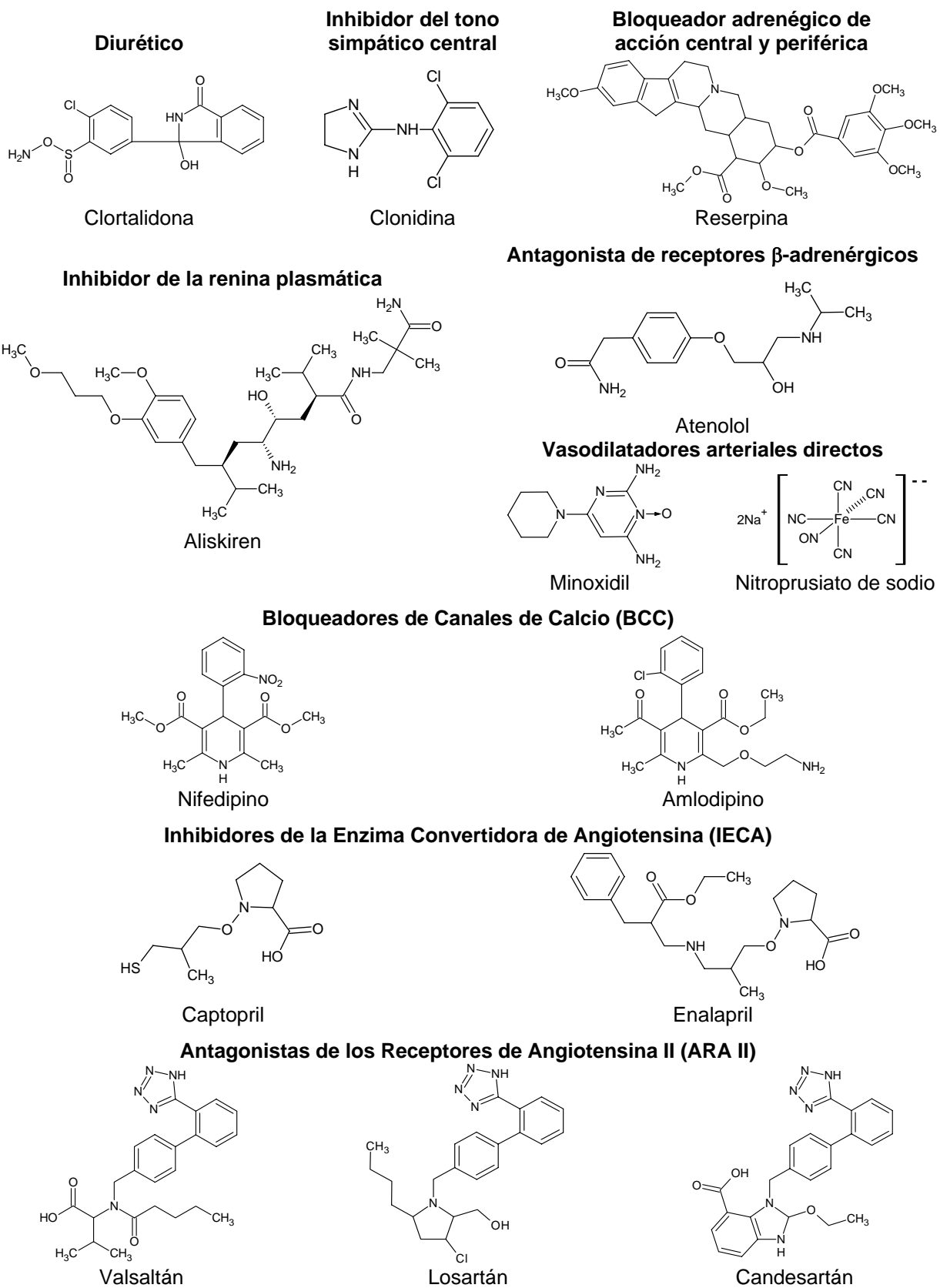


Figura 1. Principales grupos de fármacos antihipertensivos.

La eficacia demostrada del tratamiento antihipertensivo para reducir la morbilidad de los pacientes hipertensos, se basa en estudios realizados fundamentalmente con los clásicos diuréticos y β -bloqueadores.^{33, 34} Estos grupos son básicos en el manejo de la HA, y se consideran como referencia en la evaluación de nuevos medicamentos. Diferentes revisiones como la de Psaty y cols,³¹ señalan que los fármacos modernos también son útiles para reducir el riesgo cardiovascular, pero desafortunadamente no modifican el pronóstico del paciente hipertenso.^{35, 36} A pesar de esta situación, existe un debate acerca de qué grupo de antihipertensivos a de considerarse como primera elección. La JNC VII ha recomendado que el tratamiento inicial debiera ser un fármaco clásico, fundamentalmente un diurético tiazídico.³⁷ En este mismo sentido se expresa la Guía Canadiense del 2005,³⁸ la cual recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos tipo tiazidas, pero reconoce que para la mayoría de los hipertensos, se requieren varios agentes hipotensores asociados. Las guías conjuntas de la OMS, de la Sociedad Internacional de Hipertensión y de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología, han establecido que cualquier fármaco de los grupos principales puede ser válido para el inicio del tratamiento antihipertensivo.^{39, 40} La reciente “Guía Europea para la Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares en la Práctica Clínica”, también indica que cualquiera de los fármacos antihipertensivos de los grupos principales, puede ser útil para iniciar el tratamiento.^{41, 42}

2.5.1 Fármacos útiles en la HAS

2.5.1.1 Diuréticos

Los diuréticos mostrados en la **Tabla IV**, se encuentran entre los fármacos más utilizados en el tratamiento de la HA. Los diuréticos junto con los β -bloqueadores han demostrado una reducción en la morbilidad y mortalidad a largo plazo. Los diuréticos son fármacos relativamente baratos comparados con otros antihipertensivos; y su efecto secundario más notable es la hipocalcemia producida por las tiazidas y la furosemida, y la hipercalemia producida por los ahorradores de potasio como la espirinolactona, el triamtereno y la amilorida.⁴³

Los diuréticos como la clortalidona y la indapamida, inhiben la reabsorción de sodio en el tabulo contorneado distal, la furosemida, bumetamida y el ácido etacrínico actúan en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. La espironolactona, triamtereno y amilorida producen sus efectos en el túbulo contorneado distal y en los túbulos colectores.

El efecto antihipertensivo a largo plazo de los diuréticos, no se explica por la disminución de volumen sino por la atenuación de la respuesta vascular a estímulos depresores, quizás como una disminución del grosor de la pared y del contenido de sodio, lo que produciría una disminución del calcio libre intracelular.⁴⁴

Los diuréticos pueden aumentar la resistencia a la insulina y descompensar una diabetes en pacientes susceptibles, así como incrementar los niveles de colesterol y triglicéridos.⁴⁴

Tabla IV. Diuréticos útiles en la HAS.

Tipo	Ejemplos
Tiazidas	Clorotiacida Hidroclorotiacida Clortalidona Indapamida Metolazona Bendroflumetiácida
Diuréticos de asa	Furosemida Ácido etacrínico Bumetanida Piretanida
Ahorradores de potasio	Espironolactona Triamtereno Amilorida

Fuente: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics.¹

2.5.1.2 Inhibidores del sistema nervioso simpático

La influencia del sistema nervioso simpático en la patogénesis de la hipertensión, llevó al desarrollo de sustancias cuyo efecto farmacológico es la reducción del tono

simpático. Estas sustancias se clasifican según el mecanismo de acción y se resumen en la **Tabla V**.

Tabla V. Inhibidores del sistema nervioso simpático útiles en la HAS.

Tipo	Ejemplos
Inhibidores del tono simpático central	Alfametildopa Guanetidina Clonidina Rilmenidina Guanfacina
Bloqueadores adrenérgicos de acción central y periférica	Reserpina Urapidil
Antagonistas de receptores α y β adrenérgicos	Labetalol Carvedilol
Antagonistas de receptores β adrenérgicos	Atenolol Bisoprolol Metoprolol Nadolol. Oxprenolol Propranolol Timolol
Antagonistas de receptores α adrenérgicos	Prazocina Terazocina Fentolamina Doxazosina

Fuente: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics.1

En la actualidad los fármacos más utilizados de este grupo son los β -bloqueadores y su efecto farmacológico depende del antagonismo competitivo por los receptores β con los neurotransmisores agonistas noradrenalina y adrenalina. La máxima eficacia antihipertensiva de los β -bloqueadores generalmente se alcanza a las 2-4 semanas de tratamiento.

Las desventajas de los β -bloqueadores son la disminución de la capacidad para realizar ejercicio y la aparición de efectos secundarios como astenia, frialdad de extremidades, insomnio y disfunción sexual que suele estar relacionada con la dosis. Además, pueden desencadenar crisis asmáticas en pacientes predispuestos o con insuficiencia cardiaca. En contraste, hay evidencias cada vez mayores de su efecto cardioprotector.⁴⁴

Los β -bloqueadores tienen diferente selectividad por los receptores β_1 del corazón, diferente actividad simpaticomimética intrínseca, y un efecto adicional vasodilatador sobre los receptores α_1 . Su empleo para el tratamiento de la HA suele acompañarse con diuréticos (tiazidas), bloqueadores de canales de calcio (dihidropiridinas) o un antagonista selectivo de receptores α_1 (prazosina).

2.5.1.3 Vasodilatadores arteriales directos

Su efecto farmacológico reside en la acción directa sobre la musculatura lisa vascular tanto de los vasos arteriales como venosos. Los vasodilatadores directos usados en la práctica clínica son: hidralazina, minoxidil, nitroprusiato y diazóxido (**Figura 1**). Estos dos últimos fármacos son de elección en las crisis hipertensivas y deben su efecto respectivamente, a la activación de la Guanilato ciclasa y a la apertura de los canales de potasio localizados en la membrana celular del músculo liso de los vasos.^{45,46} Salvo el nitroprusiato, en la actualidad los vasodilatadores son de uso poco frecuente debido a sus efectos secundarios caracterizados por el fenómeno de tolerancia y la necesidad de tener que añadir un segundo fármaco debido a la retención de sodio y taquicardia que producen. Debido a estos efectos, los vasodilatadores directos son fármacos no recomendados para el tratamiento inicial de la HA.

2.5.1.4 Bloqueadores de canales de calcio

Son sustancias químicas heterogéneas cuya característica común es la inhibición de la entrada de iones de calcio hacia el interior de la célula. Se clasifican según su estructura química y función en: fenilalquilaminas, dihidropiridinas y benzodiazepinas (**Tabla VI**). Descienden la PA independientemente de la edad o sexo y su efectividad, ha sido demostrada en todos los grados de HA idiopática, y en muchos países se consideran como de primera elección, ya que además, producen reducción de la hipertrofia cardíaca, incrementan la diuresis y natriuresis (especialmente las dihidropiridinas), y funcionan como antianginosos.⁴⁷

Los bloqueadores de canales de calcio tipo verapamil o diltiazem, por su efecto cronotrópico negativo, están contraindicados y deben administrarse con suma precaución en pacientes que presentan bradicardia, disfunción sinusal o grados variables de bloqueo de la conducción cardiaca. El efecto secundario más frecuente de las dihidropiridinas es el edema de extremidades, mientras que el verapamil, produce estreñimiento.

Tabla VI. Bloqueadores de canales de calcio útiles en la HAS.

Tipo	Ejemplos
Fenilalquilaminas	Verapamil
Benzodiazepinas	Diltiazem
Dihidropiridinas	Nifedipino Amlodipino Felodipino Nitrendipino Lacidipino Nicardipino

Fuente: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics.¹

2.5.1.5 Inhibidores del sistema renina - angiotensina

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) es fundamental en la regulación de la PA. La enzima renina producida por la mácula densa del aparato yuxtaglomerular, es liberada por diversos estímulos como hipotensión, hiponatremia, hipovolemia, etc., y convierte al angiotensinógeno en angiotensina I. Este péptido a su vez, es convertido en angiotensina II, por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).

Los efectos de la angiotensina II sobre diversos órganos están mediados por el estímulo de los receptores AT₁ y AT₂. La estimulación de los AT₁ produce vasoconstricción, liberación de aldosterona y catecolaminas, y efectos mitogénicos. La relevancia clínica de los receptores AT₂ está menos clara. En la actualidad los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) tienen una amplia aceptación como fármacos antihipertensivos de primera línea. Los IECA actúan tanto a nivel sistémico como local (corazón, riñones, pared vascular, cerebro, etc.). La disminución de la formación de angiotensina II, produce disminución de la

vasoconstricción y de la reabsorción de sodio y agua mediada por este octapéptido. Los IECA inducen los siguientes cambios hormonales.⁴⁸

- Aumento de la secreción de renina.
- Aumento de la angiotensina I.
- Disminución de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina.
- Disminución de la angiotensina II.
- Disminución de la secreción de aldosterona.
- Aumento de bradicinina.

Todos los IECA disponibles en la actualidad (**Tabla VII**) tienen el mismo mecanismo de acción y sólo se diferencian por su estructura molecular (**Figura 1**). Su eficacia es mayor en pacientes con niveles de renina altos, pero también controla la PA en un sustancial número de pacientes con niveles de renina normales o bajos. Su principal efecto secundario es la tos, y se tiene que vigilar los niveles de potasio por el riesgo de aparición de hiperpotasemia, especialmente si se toma simultáneamente con diuréticos ahorradores de potasio.^{48,49}

Tabla VII. IECA útiles en la HAS.

Tipo	Ejemplos
Grupo sulfhidrilo	Captopril
Grupo carboxilo	Enalapril
	Benazepril
	Cilazapril
	Lisinopril
	Perindopril
	Quinapril
Grupo fosforilo	Ramipril
	Trandolapril
	Fosinopril

Fuente: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics.¹

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII), losartán, valsartán, candesartán, etc, (**Figura 1**), van adquiriendo un lugar cada vez más importante en el tratamiento de la HA.^{50, 51} Esto se debe en parte, a una menor aparición de efectos secundarios, especialmente la ausencia de tos y el riesgo de edema angioneurótico. Su

eficacia antihipertensiva ha sido demostrada en diferentes estudios y además, muestran protección cardiaca y renal.⁵²

Recientemente la Agencia Regulatoria de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) tiene aprobado un nuevo medicamento para el control de la HAS de la clase Inhibidores de la Renina Plasmática, llamado aliskiren (tekturna) ver **Figura 1**. Ya en los años 80s se había reportado el primer agente de este grupo, sin embargo, este agente era poco potente, inespecífico y requería dosis muy altas para mostrar su efecto hipotensor.^{53, 54}

El aliskiren se une al sitio activo de la molécula de renina lo cual bloquea la acción de esta enzima sobre el angiotensinógeno. Es el único antihipertensivo de este grupo que se ha aprobado desde hace más de 10 años. Se puede utilizar solo o en combinación con otros antihipertensivos. Reduce la PA en un 50-80 %, y la magnitud de su efecto, no esta relacionada con la dosis, como tampoco se correlaciona con la reducción en la presión sanguínea.⁵⁵ Es bien tolerado y tiene un efecto aditivo con la mayoría de los otros antihipertensivos. Produce efectos adversos gastrointestinales que se relacionan con la dosis. Estos se manifiestan como diarrea, que aumenta en el sexo femenino y en los ancianos, dolor abdominal, dispepsia y leve reflujo gastroesofágico. Se ha asociado con un ligero aumento de tos, salpullido, angioedema en la cara, hiperuricemia y litiasis renal.⁵⁵

De acuerdo a la literatura consultada, se confirma que existen notorias controversias sobre la selección del o de los mejores fármacos antihipertensivos, así como numerosos informes sobre múltiples y variadas reacciones, nos llevan a la conclusión que no hay fármaco seguro e inocuo.

2.6 Modelos animales de hipertensión arterial sistémica

En la investigación cardiológica que concierne a la patología vascular, y en particular a la HAS, se han utilizado numerosos modelos para producir incremento de la PA sistémica. De los animales empleados para estos modelos, la rata por su bajo costo, facilidad de manejo y por la similitud de la fisiopatología con el paciente hipertenso, es el animal más utilizado. En todos los modelos de HAS, medir la presión arterial es requisito fundamental. Para registrar la PA en el animal consciente, se pueden utilizar procedimientos no invasivos, como colocar un esfigmomanómetro en la cola de los animales, o bien invasivos que emplean catéteres con sensores implantados para obtener medidas ambulatorias de PA.⁵⁶

Los modelos más frecuentemente utilizados para producir HAS se muestran en la **Tabla VIII**.

Tabla VIII. Modelos animales de hipertensión arterial.

Modelos	Manifestación clínica
Genético	
Espontáneamente hipertensa	Hipertensión esencial
Quirúrgicos	
Coartación aórtica	HA elevada, aterosclerosis
Riñón 5/6	HA por neuropatía, uremia
HTA Goldblatt, reducción de masa renal	HA por edad, nefropatía reno vascular y ↑ de angiotensina II
Modelos 2K-1C, 1K-1C	HTA por vasoconstricción, ↑ de ANGIO II y volumen
Farmacológicos	
Admin. ANGIO II	HAS, neuropatía
Admin. L-NAME	HAS, daño endotelial
Admin. Endotelina	HAS, daño endotelial
Admin. alcohol	HAS, por alcoholismo crónico
Metabólicos	
Hipertrigliceridémica	HA moderada, dislipidemia
DOCA + sal	HA elevada, sensibilidad a sal

Abreviaturas: HA Hipertensión arterial, , 2K-1C dos riñones-un clip, 1K-1C un riñón-un clip, L-NAME N^o-nitro-L-arginina-metil éster, DOCA acetato de deoxicortiesterona. Fuente: Baños, 2002.

2.6.1 Genético

2.6.1.1 Ratas Espontáneamente Hipertensas

La respuesta cardiovascular de las ratas espontáneamente hipertensas, por sus siglas en inglés SHR (spontaneously hypertension rats), a los estímulos ambientales, vibraciones y a la luz es exagerada. Si los estímulos externos se disminuyen, el desarrollo de la HAS se retarda. Aparentemente en la patogénesis de este modelo de experimentación, existe un importante efecto simpaticomimético y/o sobre el sistema nervioso central que controla el tono vascular. Al principio en estas ratas, hay retención de líquidos debido a un incremento en el volumen intravascular secundario a un incremento del gasto cardiaco. Posteriormente, el incremento de la resistencia periférica total puede ser causado por el incremento de la resistencia vascular.⁵⁷

2.6.2 Quirúrgico

2.6.2.1 Coartación aórtica

Este procedimiento quirúrgico consiste en reducir el calibre de la aorta abdominal a la altura de la arteria renal izquierda. Aproximadamente 8 días después, las ratas desarrollan HAS severa.⁵⁷

2.6.2.2 Riñón 5/6

En este modelo se produce ligadura de varias ramas de la arteria renal izquierda y a las dos semanas, nefrectomía derecha lo cual produce uremia por reducción (5/6) de masa renal.¹⁷⁵ Se considera que hay uremia cuando el nitrógeno de la urea en sangre, incrementa sus valores por arriba de 100 mg/dL.⁵⁷

2.6.2.3 Modelos 2K-1C, 1K-1C

El modelo original de Goldblatt de hipertensión renovascular 2-riñones-1 clip (2 K-1C), desarrollado originalmente en el perro, es empleado con éxito en la rata. En este animal, el modelo consiste en ligar parcialmente la arterial renal izquierda con un clip de plata (0.2 mm), dejando el riñón derecho intacto. La evolución que siguen los animales

para desarrollar HAS son resumidas en tres etapas: La primera etapa dura aproximadamente 5 semanas y se caracteriza por un incremento de la angiotensina II, la cual es reversible por remoción del clip o tratamiento con dosis bajas de inhibidores de la ECA; la segunda etapa que dura aproximadamente 7 semanas, hay retención de sal que puede revertirse por los procedimientos mencionados en la etapa uno y por último, la tercera etapa de 7 a 8 semanas, el incremento de la funcionalidad del sistema renina-angiotensina II es irreversible, y la PA elevada persiste aunque se retire el clip. Se ha sugerido que en esta etapa se han producido daños irreversibles al endotelio y en estas condiciones, los factores vasoconstrictores derivados del endotelio incrementan, mientras que disminuyen los componentes vasodilatadores como las prostaciclina y el óxido nítrico (ON). La HAS es estable y alcanza valores de 150 mm Hg.⁵⁷

El modelo 1 riñón - 1 clip (1K-1C) producido en la rata, se acompaña de un incremento en la actividad de renina plasmática, la cual retorna a lo normal pocos días después. En estos animales el volumen plasmático, los fluidos extracelulares y la retención de sodio se incrementan. En la fase crónica de la HAS, probablemente se deba a un incremento del volumen sanguíneo.⁵⁶

2.6.3 Farmacológicos

2.6.3.1 Administración de L-NAME

En este modelo la HAS se produce por la administración de inhibidores de la síntesis de ON, como el L-NAME, el cual es un análogo de la L-arginina, sustancia precursora del ON.⁵⁶ Algunas de las complicaciones de la hipertensión arterial no se expresan por completo en los modelos animales, ya que puede presentarse la falta de correlación de las cifras tensionales con la retinopatía, en el modelo de ratas hipertensas por L-NAME.⁵⁸

2.6.3.2 Administración de endotelina

La endotelina es la sustancia vasoconstrictora más potente que se conoce. Tiene acciones antinatriuréticas y mitogénicas a través de la activación de receptores específicos. Tanto por su poder vasoconstrictor como por su capacidad para inducir hipertrofia, podría participar en la patogénesis de la elevación de la PA y/o en el mantenimiento de la misma tanto en modelos animales experimentales como en la hipertensión esencial en humanos.⁵⁹

2.6.3.3 Administración de angiotensina II

La angiotensina ejerce sus acciones a través de su unión a receptores específicos (AT₁ y AT₂). Los receptores AT₁ de los vasos sanguíneos, riñón, corazón y cerebro, son los principalmente involucrados en el incremento de la PA que produce la angiotensina. Estos receptores metabotrópicos se encuentran acoplados a proteína Gq y su activación culmina en el aumento de la concentración intracelular de calcio. Este ión en el músculo cardíaco incrementa la fuerza de contracción (inotropismo positivo) y en el nodo sinusal incrementa la frecuencia cardíaca (cronotropismo positivo). Además, en el músculo liso vascular aumenta el tono arteriovenoso. La importante participación de angiotensina II para elevar en forma mediata los valores de la PA, queda de manifiesto al bloquear sus acciones a través de dos grandes grupos de fármacos conocidos como los IECA y los ARA II (Figura 1), los cuales actualmente son extensamente empleados para el tratamiento de la HAS.⁶⁰

2.6.3.4 Administración de alcohol

Otro modelo farmacológico para producir HAS, se basa en la ingesta por 2-3 meses de alcohol al 10%. Este compuesto se adiciona a la concentración antes mencionada, al agua que beben las ratas. Aproximadamente el 40% de las ratas tratadas, desarrollan valores de PA significativamente superiores a los observados en las ratas control. Un hecho interesante es que 24 horas después de haber suspendido la ingesta de la

solución alcohólica, el suero de los animales tratados tiene propiedades vasoconstrictoras.^{56,61}

2.6.4 Metabólicos

2.6.4.1 Doca + sal

El incremento de volumen circulante se ve reflejado en cifras mayores de PA. Este fenómeno puede ocasionarse por compuestos que incrementen la reabsorción de cloruro de sodio en los riñones. Las sustancias conocidas como mineralcorticoides, constituyen el grupo prototipo con esta propiedad. Además de la aldosterona, los glucocorticoides secretados en la corteza de las glándulas suprarrenales también se les confiere propiedades mineralcorticoides. En ratas y en primates, una dieta rica en sal y el glucocorticoide conocido como DOCA (acetato de desoxi corticosterona + solución. incrementan la PA sistémica. Este modelo experimental conocido como DOCA-SAL, suele asociarse a nefrectomía unilateral para asegurar un mayor número de animales hipertensos. En este modelo la hipertensión es volumen dependiente y se acompaña de bajas concentraciones de renina, de hipertrofia cardíaca y de nefroesclerosis. La ventaja de este modelo es que permite estudiar el balance de sodio, pero tiene la necesidad de la nefrectomía.⁶²

2.6.4.2 Hipertrigliceridemia

Finalmente, el modelo que empleamos en la presente investigación tiene características similares a las observadas en los pacientes con HAS ya que se acompaña de resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. Este modelo requiere un prolongado tiempo de ingesta de azúcar para que la rata se vuelva hipertensa (20-24 semanas).

El cuadro patológico que se induce en ratas con la administración de azúcar comercial al 30% en el agua de bebida, al parecer está desencadenado por hiperinsulinemia que produce trastornos metabólicos entre los cuales sobresale la disfunción del endotelio vascular. En los experimentos de reactividad vascular realizados con aorta y arteria

mesentérica aisladas de rata, se han encontrado hipercontractilidad a la noradrenalina como hiporelajación a la acetilcolina. En el primer caso se ha sugerido la presencia de daño endotelial y en el segundo a uno(s) factor(es) circulante(s) con efecto vasopresor. Estos factores son posiblemente ácidos grasos saturados e insulina, los cuales probablemente inducen la liberación de endotelina, potente sustancia vasoconstrictora. El estudio microscópico de la aorta o el corazón no muestra alteraciones significativas, sin embargo, éstas sí son importantes en el riñón, donde en comparación con el riñón de una rata normal, se observa engrosamiento de la capa media de las arterias, infiltrado linfocitario perivascular escaso y células mesangiales prominentes. Al parecer, en este modelo la participación de factores circulantes son determinantes para el desarrollo de la HAS y probablemente se originen de las células endoteliales de los vasos de resistencia.^{56, 63}

2.7 Características de *Argemone mexicana* Linn

2.7.1 Taxonomía

La *Argemone mexicana* pertenece al reino *Plantae*, subreino *Tracheobionta*, superdivisión *Spermatophyta*, división *Magnoliophyta*, clase *Magnoliopsida*, subclase *Magnoliidae*, orden *Papaverales*, familia *Papaveraceae*, genero *Argemone*, especie *mexicana* Linn.⁶⁴

2.7.2 Nombres

En México la *Argemone mexicana* es conocida con una gran variedad de nombres, tanto en lengua indígena como en español.^{65, 66} La **Tabla VIII** resume algunos de los nombres dados en varios Estados de la República Mexicana.

Tabla VIII. Nombres de *Argemone mexicana* en diferentes Estados de la República Mexicana.

Estado de la República Mexicana	Nombres
Baja California	Cardo
Estado de México	Ostrené, Ost-bi-yi-shi-villi (mázuhua), chicalote*
Guerrero	Chicale, tlapa (mexicano)
Hidalgo	Chicalote*
Michoacán	Shate, Xaté (purhépecha)
Morelos	Ayohuixtle, Chicallotl, xicalotl (náhuatl)
Narayít	Chicalote sha, zamuitiza (cora), to-he (tepehuano)
Oaxaca	Guechinichi (zapoteca)
Quintana roo	h-man, ixk'anlo (maya)
San Luis Potosí	Tsolich (huasteca)
Veracruz	Tlamexcaltzin
Yucatán	kiix-kanlol, k' iix-saklol (maya)

* La *A. mexicana* es mas conocida con la denominación chicalote la cual provienen de la lengua náhuatl Chicallotl, que significa cardo.⁶⁵

2.7.3 Aspectos botánicos

2.7.3.1 Distribución y hábitat

La *Argemone mexicana* (**Figura 2**) es originaria de México y del sur de Estados Unidos, extendiéndose desde las zonas tropicales y subtropicales de América, Paraguay, Brasil, Uruguay, Chile y en la zona norte de la Patagonia.⁶⁶ Crece en climas semicálido, semiseco y templado. Florece entre los meses de abril a octubre. Se encuentra en terrenos abandonados, zonas agrícolas asociadas a bosques tropicales de caducifolio de pino y mixto (encino-pino).



Figura 2. *Argemone mexicana*.

2.7.3.2 Morfología

Es una planta anual de 50 a 70 cm de altura con hojas de 10 a 20 cm de largo, de color verde-azulado, borde dentado y cada diente termina en una espina. El fruto presenta un aspecto de cápsulas alargadas espinosas (**Figura 3**).



Figura 3. Fruto y tallo de *Argemone mexicana*.

Las flores tienen pétalos de color amarillo en número de seis, (**Figura 4**) y sus semillas son color negro.^{67,68}



Figura 4. Flor de *Argemone mexicana*.

2.7.4 Historia

Los indígenas mexicanos molían las semillas y las daban a beber en dosis de 2 dracmas (3,59 g) para obtener efectos purgantes. Los aztecas mojaban un algodón con jugo de chicalote y lo aplicaban en los ojos para eliminar nubes y manchas que dificultaban la visión.⁶⁹

El códice florentino en el siglo XVI indica a la *Argemone mexicana* para el dolor de los ojos.⁶⁹ En el mismo siglo Francisco Hernández señala: “evacua todos los humores (fluidos), principalmente los pituitosos y los que dañan las articulaciones, cura las inflamaciones de los ojos, es eficaz contra los accesos de las fiebres, cura las úlceras de las partes sexuales, la sarna, disuelve las nubes de los ojos, consume la carne superflua y calma el dolor de jaqueca”.⁷⁰

A finales del siglo XVIII Vicente Cervantes relata que “purga los humores pituitosos, mitiga las inflamaciones de los ojos y disipa las nubes que principian a formarse en ellos”.

En el antiguo hospital de San Andrés, México, se empleaba para sedar a los enfermos y para calmar la tos de los niños.⁷¹

La sociedad mexicana de historia natural lo registra como antidiarreico, antidisentérico, antigonorreico, astringente, para enfermedades de los ojos, diurético, emetocatórtico, hipnótico, pectoral, tónico capilar y analgésico, para cefalalgias y dermatosis.⁷²

Francisco Flores consigna su uso para la conjuntivitis simple, las quemosis (edema de la conjuntiva ocular) y como sedante. Eleuterio González la cita para curar las nubes de la cornea, contra los dolores de cabeza ya que obra como calmante, para lavar la cabeza y así nazca pelo, como purgante drástico. En el siglo XX Narciso Souza describe su uso para afecciones del hígado, páncreas, falta de apetito, como emético y purgante, para inflamación de los ojos y enfermedades de la piel. En el mismo siglo Luis Cabrera la registra como antitusígeno, hipnótico y para la tos ferina”.⁷²

En la década de los 20s se creyó haber aislado morfina de esta planta, pero estudios posteriores confirmaron la presencia de un alcaloide de estructura similar.⁷¹

Finalmente, la Sociedad Farmacéutica de México menciona sus uso como: antiescabiático, antiespasmódico, antitusígeno, catártico, dermatológico, emetocatórtico, hipnótico, pectoral y sedante.

2.7.5 Usos etnomédicos

En la medicina popular diferentes estados de la República Mexicana han utilizado la parte aérea de *Argemone mexicana* (**Figura 5**). Por ejemplo en Michoacán se emplea en infusión por sus propiedades analgésicas. En odontología esta planta es colocada en las caries dentales para actuar como analgésico. Se han observado efectos análogos a los que produce el opio. Además, se le atribuyen propiedades hipnóticas y antitusivas.⁷³ El aceite extraído de las semillas de esta planta produce efectos emetocatórticos. Se utiliza para el tratamiento de las convulsiones y afecciones espasmódicas. El látex se emplea para deshacer las nubes de los ojos y tratar las alergias oculares.⁷⁴ Las flores y el látex aplicado como emplastos curan la sarna.^{75- 77} Hay información etnomédica que en la India se utilizan infusiones de *Argemone mexicana* mezclada con palo mulato, para el tratamiento de la hipertensión arterial.⁷⁸



Figura 5. Estados de la República Mexicana que utilizan *Argemone mexicana* en la medicina popular.

2.7.6 Estudios químicos

Numerosas sustancias orgánicas pueden ser aisladas de la mayoría de las plantas. En el caso de la *Argemone mexicana*, de las flores y el tallo se han aislado aminoácidos, ácidos grasos, ácidos orgánicos (**Figura 6**), azúcares como fructosa y glucosa, además de dos sales inorgánicas, sulfato de calcio (CaSO_4) y nitrato de potasio (KNO_3).⁷⁹

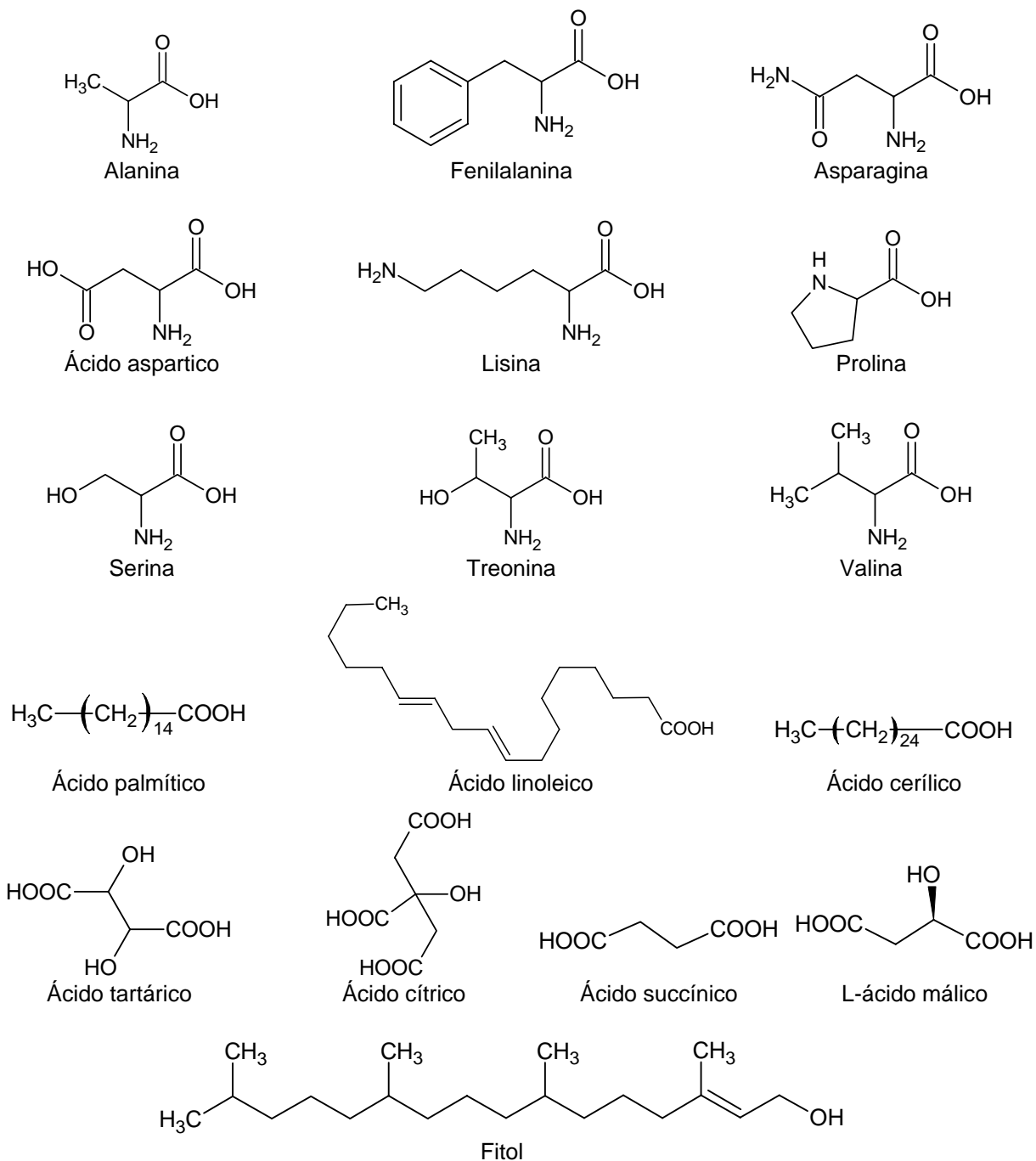


Figura 6. Compuestos químicos aislados de *Argemone mexicana*.

Además de las sustancias mencionadas anteriormente, se han aislado una gran variedad de alcaloides en toda la planta: como la berberina, (-)-canadalina, queilantifolina, alocriptopina, sanguinarina, protopina, pancorina, estilopina y argemexicainas A y B, los flavonoides 3-O-glucopiranosido isoramnetin y 3,7-diglicosidos isoramnetin.⁸⁰

En el aceite obtenido de las semillas, se ha encontrado sanguinarina, norsanguinarina y dihidrosanguinarina, las cuales han sido señaladas como las sustancias responsables de las intoxicaciones observadas en la India, por la ingesta de aceite adulterado con semillas de *Argemone mexicana*.⁸¹

2.7.7 Estudios farmacológicos sobre el sistema cardiovascular

Se ha encontrado que la administración del extracto acuoso obtenido de flores de *Argemone mexicana*, produjo contracción de las aortas provenientes de cobayo, rata, perro y conejo, y relajación de traquea e íleo de cobayo. Otro estudio demuestra que la administración de extracto acuoso (0.1 mL/kg) e hidroetanólico (0.3 mL/kg) de hojas y tallos, produjo en perros hipotensión arterial.⁸² De igual modo, se comprobó el mismo efecto hipotensor en perros con la administración de ambos extractos, pero de la planta entera, en dosis de 50 mg/kg.⁸³ Por otra parte, la administración de extracto acuoso por vía i.v. a ratas anestesiadas, incrementó la PA, mientras que con dosis bajas la disminuyó.⁸⁴

También se ha encontrado que un EMeOH obtenido de la parte aérea de *Argemone mexicana*, produjo hipotensión arterial en ratas anestesiadas, efecto antihipertensor en ratas despiertas, y efecto bifásico en aorta aislada de rata.⁸⁵

2.8 Características de *Bursera simaruba* (L.) Sarg

2.8.1 Taxonomía

Bursera simaruba pertenece al reino *plantae*, subreino *Tracheobionta*, superdivisión *Espermatofita*, división *Magnoliifita*, clase *Magnoliopsida*, subclase *Magnoliidae*, orden: *Sapindales*, familia *Burseraceae*, genero *Bursera*, especie *simaruba*.

2.8.2 Nombres

Bursera simaruba es conocida con una gran variedad de nombres, tanto en lengua indígena como en español. La **Tabla IX** resume algunos de los nombres que recibe dicha planta en la República Mexicana.⁸⁶

Tabla IX. Nombres de *Bursera simaruba* en diferentes Estados de la República Mexicana.

Estado de la República Mexicana	Nombres
Sonora	Palumulat (pima), palo colorado
San Luis Potosí	Tsaka (tenek)
Puebla	Chacal (nahuatl), tasuni, tusun (totonaco), taxón (tepehua)
Oaxaca	Palo mulato, mulato, Tsok
Quintana roo	Chacah (maya)
Tabasco	Chaca
Veracruz	Chaca, teuc, tsic, tasan (tepehua)
Yucatán	Chacaj, chachac, chakan, huk'up, hupuk

**Bursera simaruba* es más conocida con la denominación de palo mulato.

2.8.3 Aspectos botánicos

2.8.3.1 Distribución y hábitat

Bursera simaruba (**Figura 7**) crece en clima cálido, semicálido y templado, desde el nivel del mar hasta los 1600 m. Crece silvestre en vegetación no alterada que se encuentra asociada a dunas costeras y a bosque tropical caducifolio, subcaducifolio, subperenifolio y perenifolio.⁸⁷



Figura 7. Árbol de *Bursera simaruba*

2.8.3.2 Morfología

Es un árbol de 25 m de altura, tiene la corteza lisa, delgada, brillante y de coloración que varia de rojo a verde pardo. Sus hojas son de color verde oscuro brillante en la parte superior y de color verde pálido por debajo. Estas son alternas, compuestas, y se agrupan de 5 a 7 hojuelas (**Figura 8**). Las flores agrupadas en densos racimos son de color crema verdoso o crema rosa, los frutos son redondos, verdes cuando son inmaduros y café rojizo cuando están maduros.⁸⁸



Figura 8. Detalles de la corteza y hojas de *Bursera simaruba*.

2.8.4 Historia

En Yucatán, el fruto y los retoños machacados neutralizan el veneno de las serpientes. Martínez menciona su uso para hinchazones e inflamaciones de la piel, fiebres intestinales y hemorragias del estómago. Otros usos son: la disenteria, la hidropesía y males venéreos.⁸⁹

2.8.5 Usos etnomédicos

En la Huasteca Maya al Noreste de México, utilizan las hojas para el dolor, calentura, resfriados y dolor de cabeza, mientras que, la corteza se usa para quemaduras, hemorragias gastrointestinales y sarampión.⁹⁰ La infusión de las hojas y el cataplasma en la planta del pie se utiliza para bajar la fiebre. En padecimientos del riñón se ingiere el cocimiento de las hojas dos veces al día. Es importante señalar que en Veracruz, las comunidades indígenas utilizan la resina hervida para la presión. La base de datos NAPRALERT (Natural Products Alert) refiere que la hoja y la raíz de esta planta, mezclada con el tallo de Jamaica, es utilizada para el tratamiento de la presión arterial alta.⁷⁸ Esta planta se utiliza principalmente en los Estados del centro y sur de la República Mexicana (**Figura 9**).



Figure 1

Figura 9. Estados de la República Mexicana que utilizan *Bursera simaruba* en la medicina popular.

2.8.6 Estudios químicos

El análisis químico de los extractos etanólico, acetato de etilo y acuoso de *Bursera simaruba*, permitió identificar catequinas, flavonas, antocianinas y taninos condensados.⁹¹ En un estudio fitoquímico se determinó la presencia de polifenoles y taninos.⁹² En la **Figura 10** se muestran algunos de los compuestos aislados de la resina de esta planta.

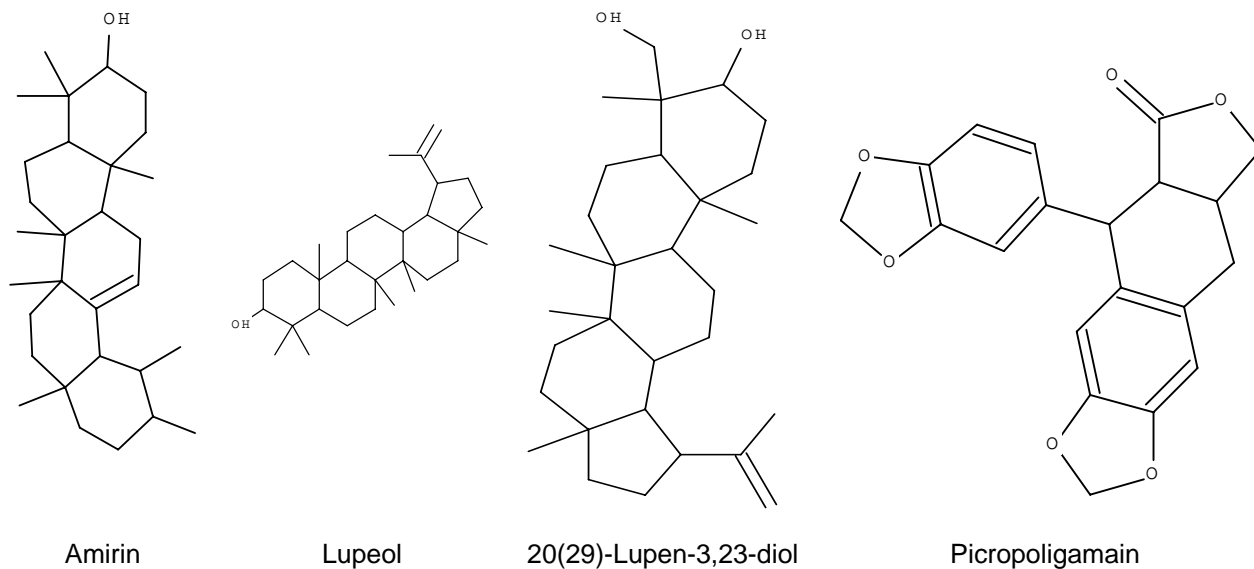


Figura 10. Compuestos químicos aislados de *Bursera simaruba*.

Fuente: Dictionary of Natural Products.

2.8.7 Estudios farmacológicos sobre el sistema cardiovascular

A pesar de que se menciona su uso etnomédico para el tratamiento de la PA alta, no existen estudios farmacológicos que reporten tal actividad.

2.9 Características de *Selaginella lepidophylla* Spring

2.9.1. Taxonomía

Selaginella lepidophylla pertenece al reino *plantae*, subreino *pteridophyta*, división *Lycopodiophyta*, clase *Selaginellopsida*, orden *Selaginellales*, familia *Selaginellaceae*, gener: *Selaginella*, especie *lepidophylla* Spring.

2.9.2. Nombres

Selaginella lepidophylla es conocida con diversos nombres según la zona geográfica de la República Mexicana (**Tabla X**).⁹³

Tabla X. Nombres de *Selaginella lepidophylla* en diferentes Estados de la República Mexicana.

Estado de la República Mexicana	Nombres
Estado de México	Doradilla, flor de tierra, siempre viva
Sonora	Jod t'ñborra (pima)
Yucatán	Flor de piedra, Much-k'ok
Morelos	Tequequetzal, yamanquitexóchitl (náhuatl)
Guerrero	Texochitl

Yamanquitexóchitl: flor suave que nace en la piedra.

2.9.3. Aspectos botánicos

2.9.3.1 Distribución y hábitat

Se encuentra en regiones pedregosas del Valle de México y otros lugares como Coahuila, Nuevo León, San Luis Potosí, Morelos, etc.⁹⁴ Esta presente en clima cálido, semicálido, semiseco, seco y templado. Crece sobre rocas, asociada a bosques tropicales caducifolios y subcaducifolio, así como matorral xerófilo, bosques de encino, de pino y mixto.⁹⁵

2.9.3.2 Morfología

Planta pequeña en forma de roseta y compuesta de una raíz fibrosa. Cuando las hojas se secan, se enrollan hacia el centro y dan la apariencia de bolas doradas. Con la humedad reverdece (**Figura 11**).⁹⁴



Figura 11. *Selaginella lepidophylla*

2.9.4 Historia

Se emplea contra los cálculos biliares y como diurético en el tratamiento de padecimientos renales, tos ferina, bronquitis y diarrea.^{94, 96}

2.9.5 Usos etnomédicos

El cocimiento de la planta completa o de la parte aérea, se ingiere para padecimientos del riñon y como diurético. Se reportan usos etnomedicinales para la tos, reumas, corazón, purificar la sangre y contra parasitosis.⁹⁴ La infusión de la planta se utiliza para la bilis, en trastornos de orden digestivo como dispepsia, inflamación del estómago, ulcera, irritación del hígado, cálculos de vesícula o biliares.^{95, 97} Las áreas de uso se observan en la **Figura 12**.

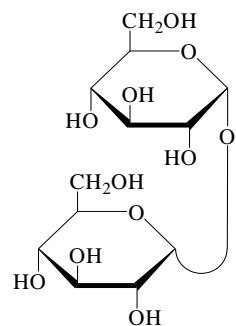


Figura 12. Estados de la República Mexicana que utilizan *Selaginella lepidophylla* en la medicina popular.

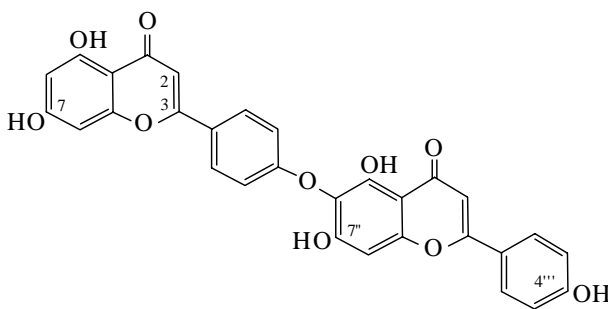
Fuente Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana.

2.9.6 Estudios químicos

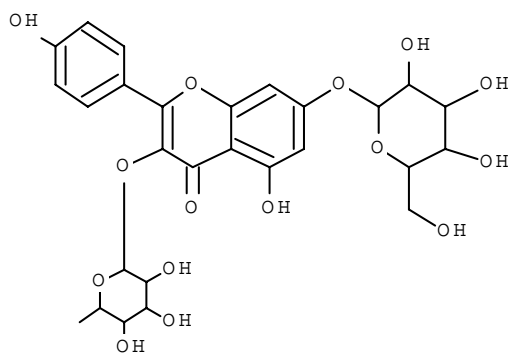
En esta especie se ha reportado la presencia de diversos flavonoides.⁹⁸ El compuesto 3-metilenhidroxi-5-metoxi-2,4-dihidroxitetrahidrofurano extraído con metanol se ha evaluado farmacológicamente.⁹⁹ Además se han identificado otros compuestos: D-glucopyranosil--D-glucopyranosido, las estructuras químicas se muestran en la **Figura 13**.



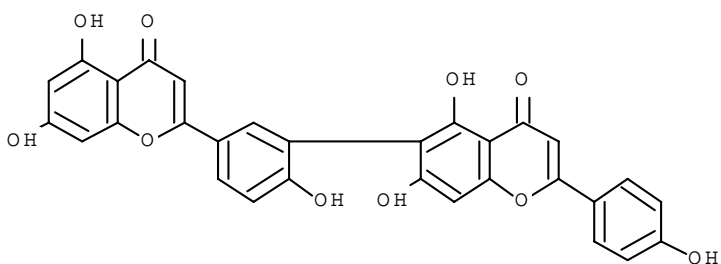
Trealosa



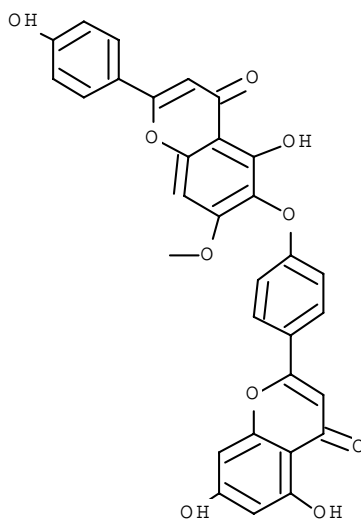
Hinokiflavona



Amentoflavona



Robustoflavona



Isocriptomerin

Figura 13. Compuestos químicos aislados de *Selaginella lepidophylla*.

Fuente: Dictionary of Natural Products.

2.9.7 Estudios farmacológicos sobre el sistema cardiovascular

No existen estudios farmacológicos que reporten tal actividad.

2.10 Características de *Justicia spicigera* Schlechtendal

2.10.1 Taxonomía

Justicia spicigera pertenece al reino *plantae*, subreino *Tracheobionta*, superdivisión *Espermatofita*, división *magnoliofita*, clase *Magnoliopsida*, subclase *Asteridae*, orden: *Scrophulariales*, familia *Acanthaceae*, género *Justicia*, especie *spicigera* (L.) Sarg.

2.10.2 Nombres

En la **Tabla XI** se resumen algunos de los nombres comunes de *Justicia spicigera* en algunos Estados de la República Mexicana.¹⁰⁰

Tabla XI. Nombres de *Justicia spicigera* en diferentes Estados de la República Mexicana.

Estado de la República Mexicana	Nombres
Morelos	Muitle, muicle, micle, hierba púrpura, muclé
San Luis Potosí	Muu (tenek)
Puebla	Mouait (tepehua), mouel, mouitl, moitle
Oaxaca	Ma tzi ña
Yucatán	Cruz k'aax, Yich-kaan (maya)

* La *Justicia spicigera* es mas conocida con la denominación de muitele.

2.10.3 Aspectos botánicos

2.10.3.1 Distribución y hábitat

Justicia spicigera se encuentra en Veracruz, Chiapas, desde Nayarit hasta San Luis Potosí y cultivada en el Valle de México. Presente en clima cálido, semicálido, seco y

templado desde el nivel del mar hasta los 3000 m. Crece a orillas de caminos asociada a vegetación perturbada o cultivada en huertos familiares densamente ramificado.¹⁰¹

2.10.3.2 Morfología

Es un arbusto leñoso de 1 a 1.5 m de altura, originario de México. Sus hojas son pecioladas ovales con las venas muy marcadas. Las flores son de color rojo o anaranjado y están agrupadas en cimas terminales de forma tubular. Presentan frutos capsulares ovoides con 2 o 3 semillas (**Figura 14**).¹⁰²

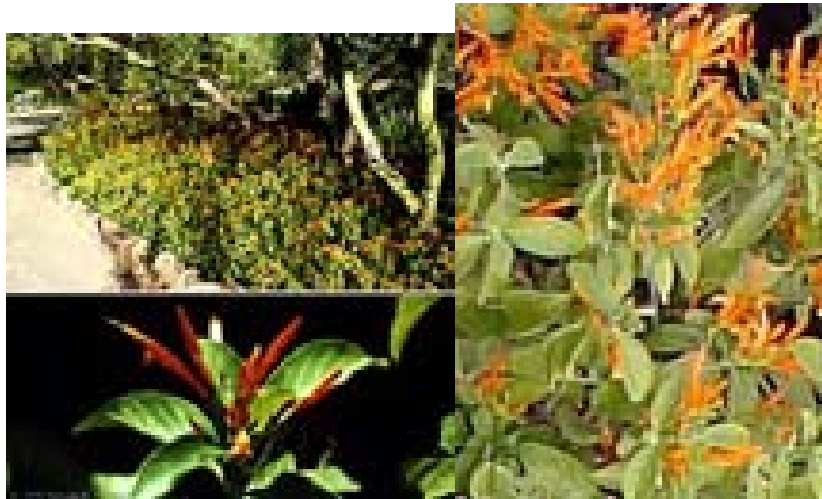


Figura 14. *Justicia spicigera*.

2.10.4 Historia

Martínez menciona que los antiguos indios lo usaban contra las disenterías y contra el flujo menstrual inmoderado, así como para curar la sarna.¹⁰²

2.10.5 Usos etnomédicos

Actualmente en la República Mexicana se emplea el cocimiento de las hojas o ramas en problemas de la sangre. En el tratamiento de erisipela, sífilis, tumores o granos difíciles de erradicar se bebe la infusión color rojiza de las ramas y flores. Además esta indicada para la PA.¹⁰⁰ En la Huasteca Maya al Noreste de México se utilizan las hojas y brotes tiernos para bronquitis y calentura, la raíz para la debilidad y algunas partes no

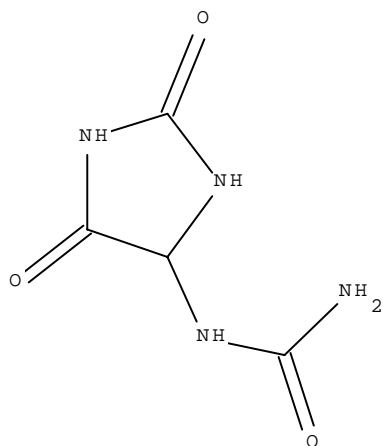
bien definidas para edemas, vértigo, hemorragias uterinas y excesos menstruales. También se le atribuyen propiedades como antiapopléjico, antipirético, antiespasmódico y antiinflamatorio. Se emplea como desinfectante para la piel, para trastornos del sueño y trastornos mentales. Finalmente el té de las flores y hojas se recomienda como emenagogo.⁹⁰ Las áreas de uso se observan en la **Figura 15**.



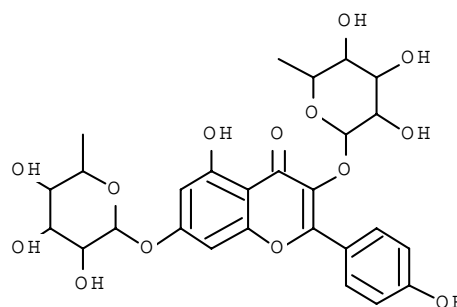
Figura 15. Estados de la República Mexicana que utilizan *Justicia spicigera* en la medicina popular.
Fuente Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana.

2.10.6 Estudios químicos

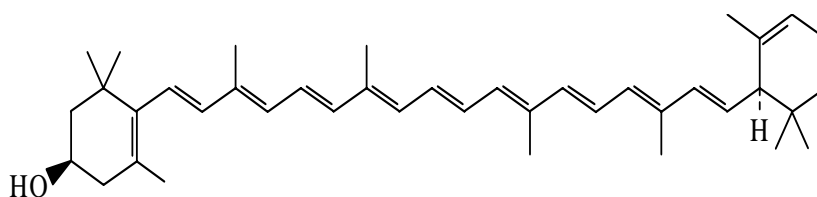
Esta planta cuenta con pocos estudios químicos, sin embargo, se ha determinado la presencia de flavonoides y taninos. De forma más específica se ha aislado el compuesto kampferitrin a partir del extracto alcohólico de las hojas (**Figura 16**).¹⁰³



Alantoina



Kamferitrin



Criptoxantina

Figura 16. Compuestos químicos aislados de *Justicia spicigera*.
Fuente: Dictionary of Natural Products.⁷³

2.10.7 Estudios farmacológicos sobre el sistema cardiovascular

No existen estudios farmacológicos relacionados con la actividad cardiovascular.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los objetivos primarios en el tratamiento de la HA son: a) disminuir la PA hacia niveles considerados como normales y b) mantener al paciente “normotenso” para prevenir complicaciones. Estos objetivos teóricamente se logran mediante una terapéutica racional, en la cual, los medicamentos son la piedra angular. Sin embargo, no se ha logrado obtener un medicamento antihipertensor que tenga la eficacia para mantener la PA dentro de límites normales, y la seguridad de no producir efectos tóxicos. Aunado a esto, tampoco se cuenta con un medicamento que por su costo abarate el tratamiento crónico de la HAS. Por estas razones, esta vigente la búsqueda de nuevos y mejores antihipertensivos.

Una fuente de fármacos con potencial efecto antihipertensor son las plantas superiores. Este hecho, generalmente es originado empíricamente a nivel popular. Sin embargo, en la medicina alópata la información etnomedicinal no es suficiente para avalar científicamente su empleo en el ser humano. Para que una planta medicinal sea aprobada como medicamento herbolario (fitofármaco) o bien, para que sus principios activos se desarrollen como nuevos medicamentos, se requiere realizar estudios científicos preclínicos y clínicos, que comprueben la actividad biológica y la seguridad popularmente propuesta. *Argemone mexicana* y *Bursera simaruba*, se emplean en la medicina tradicional popular como agentes antihipertensivos, mientras que *Justicia spicigera* y *Selaginella epidophylla*, no son utilizadas por la gente con dicho propósito, sin embargo, debido a los múltiples componentes activos es probable encontrar acciones cardiovasculares que no han sido observadas popularmente y que se ponen de manifiesto en estudios experimentales de cernimiento. Con o sin antecedentes etnomedicinales, se requiere de una adecuada investigación farmacológica que caracterice los efectos cardiovasculares, y de una investigación química que permita identificar los componentes activos de la planta. La presente investigación, estudia en el sistema cardiovascular de la rata íntegra y en AAAR, los efectos producidos por la administración independiente de EMeOHs obtenidos de las cuatro plantas mencionadas. Este trabajo sienta las bases para que posteriormente se realicen

estudios fitoquímicos dirigidos por la actividad cardiovascular, con el objetivo de aislar e identificar el o los componentes activos.

4. HIPÓTESIS

- La administración de cada uno de los EMeOHs de 4 plantas mexicanas, produce efecto antihipertensor en la rata despierta e hipotensor en la rata anestesiada.
- La frecuencia y la vía de administración para cada uno de los 4 EMeOHs de las plantas mexicanas, modifica la intensidad y duración de los efectos cardiovasculares.
- La administración de cada uno de los 4 EMeOHs a los AAAR normotensa e hipertensa, produce vasorelajación que depende de la dosis y de la funcionalidad del endotelio vascular.

5. OBJETIVOS

5.1. General

- Estudiar los efectos sobre la presión arterial y la contractilidad vascular arterial de extractos metanólicos obtenidos de *Argemone mexicana*, *Bursera simaruba*, *Selaginella lepidophylla* y *Justicia spicigera*, en ratas hipertensas y normotensas, para seleccionar una planta que posteriormente será estudiada fitoquímicamente.

5.2. Específicos

- Identificar cual de los EMeOHs obtenidos de las 4 plantas estudiadas, produce efecto antihipertensivo e hipotensor intenso y sostenido, sin incrementar significativamente la frecuencia cardiaca.
- Establecer si el antecedente etnomedicinal es determinante para encontrar plantas con actividad antihipertensiva.
- Determinar en ratas despiertas si la administración repetida de alguno de los 4 EMeOH estudiados, incrementa los efectos cardiovasculares observados con dosis únicas administradas de los mismos extractos.
- Determinar si la anestesia general (uretano-cloralosa), modifica cuantitativamente o cualitativamente, los efectos cardiovasculares (PA y FC) observados en ratas despiertas tratadas con alguno de los 4 EMeOHs.
- Determinar si la vía de administración de los diferentes EMeOHs estudiados, influye cuantitativamente y/o cualitativamente en los efectos cardiovasculares observados en ratas despiertas (v.o.) y/o anestesiadas (i.v.).
- Determinar si los efectos vasculares observados en AAAR con la administración independiente de alguno de los 4 EMeOHs, guardan correlación con los efectos antihipertensivos y/o hipotensores, observados con los mismos extractos, en ratas despiertas y anestesiadas

5.3. Metodológicos

- Recolectar el material biológico y verificar su identidad taxonómica.
- Preparar los EMeOHs con las partes específicas de las 4 plantas estudiadas.
- Inducir hipertensión arterial con la ingesta de una solución azucarada (sacarosa) al 30 % como agua de bebida.
- Preparar los modelos experimentales que permitan el registro directo e indirecto de la PA y la FC de ratas despiertas y anestesiadas.
- Construir curvas dosis respuesta con los efectos producidos sobre la PA y la FC de ratas despiertas y anestesiadas, por cada uno de los EMeOHs estudiados.
- Realizar curvas concentración-respuesta de cada uno de los 4 EMeOHs en AAAR obtenidos de ratas normotensas e hipertensas.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Reactivos

La (\pm)-Noradrenalina (NA), acetilcolina (Ach), cloralosa, uretano, ácido ascórbico y metoprolol son marca Sigma–Aldrich (St. Louis, MO USA). El cloruro de sodio (NaCl), cloruro de potasio (KCl), cloruro de calcio (CaCl_2), sulfato de magnesio (MgSO_4), fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4), bicarbonato de sodio (NaHCO_3), glucosa y el metanol, son marca J.T.Baker. La heparina marca PiSA. Rauwheel[®] (*Rauwolfia serpentina*) marca Heel, Baden-Baden, Alemania. Azúcar comercial.

6.2 Preparación de soluciones

La composición de la solución Krebs-Henseleit (KH) modificada esta expresada en miliMolar (mM) y es la siguiente: NaCl 121.40; KCl 4.70; CaCl_2 2.50; MgSO_4 1.25; KH_2PO_4 1.18; NaHCO_3 25.00; glucosa monohidratada ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \bullet \text{H}_2\text{O}$) 11.00; ácido ascórbico ($\text{C}_6\text{H}_8\text{C}_6$) 0.60 mM. La solución se preparó en agua bidestilada y se mantuvo a una temperatura de 36.5 ± 0.5 °C burbujeada con carbógeno (95 % de O_2 y 5 % de CO_2) para mantener el pH de la solución a 7.4 ± 0.5 .

La NA se disolvió en la solución de KH que se preparo diariamente.

6.3 Recolección y comprobación taxonómica de las plantas

Las plantas se recolectaron en zonas geográficas en donde se ha informado que crecen. *Bursera simaruba* (hojas y ramas), *Justicia spicigera* (tallo, hoja y flor) y *Selaginella lepidophylla* (raíz y hojas) se recolectaron en los meses de julio-septiembre. *Argemone mexicana* (tallo, hoja, flor y semillas) se recolecto en los meses de marzo y abril. Un ejemplar de cada planta se depositó en el herbario del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) para su identificación taxonómica. El material vegetal se secó a la sombra y se pulverizó. El polvo se almacenó en bolsas de papel debidamente cerradas y etiquetadas.

6.4 Preparación de los extractos metanólicos

El material pulverizado de cada planta (500g), se maceró en metanol a temperatura ambiente. Cada 24 h se removió el metanol y se adicionaba al polvo, un volumen de este disolvente equivalente al que se removió. Este procedimiento se repitió hasta que el residuo extraído fue menor al 5 % del obtenido en la primera extracción. El metanol removido se evaporó a sequedad, y los residuos libres de disolvente, resultantes de las extracciones sucesivas, se mezclaron para constituir el EMeOH completo. Este proceso se realizó con cada una de las cuatro plantas estudiadas. El rendimiento de cada EMeOH, se expresó en porcentaje, y se calculó con la siguiente regla de tres: Si 500g equivalen al 100 % de material seco, entonces el peso final de cada extracto seco a que porcentaje equivale. Peso final del extracto X 100

Total de material seco macerado

6.5 Preparación del modelo experimental para registro de la PA y FC de la rata despierta

Los protocolos experimentales se realizaron conforme a las normas oficiales nacionales (NOM-062-ZOO-1999 y NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002) e internacionales (Guide for the care and Use of Laboratory Animals National Institutes of Health Publication 85-23, 1996) de las buenas prácticas de investigación preclínica.

Ratas Wistar macho se distribuyeron con una tabla de números aleatorios en 6 grupos formados por 6 animales cada uno. A cinco de los grupos, se les indujo HA con la administración crónica (4 a 5 meses) de azúcar comercial refinada en el agua de beber. La ingesta de esta agua se inició a los 28 días de edad, cuando las ratas tenían en promedio 45 g de peso corporal. Las ratas que se tornaron hipertensas, tuvieron acceso libre a la comida y a una solución acuosa de azúcar refinada al 30% *ad libitum*. El grupo control de la misma edad, corre paralelo al tratado, e ingiere el agua sin azúcar. El registro de PA se realizó por el método indirecto manteniendo a las ratas inmovilizadas en una trampa adecuada al tamaño de los animales. Los registros se llevaron a cabo cada semana a través de un transductor de pulso (LE 5160/60) colocado alrededor de

la cola de la rata, la cual se mantenía con una cámara de calentamiento a 36°C. El periodo de tratamiento de agua con azúcar, terminó después de que la PA de los animales se mantuvo elevada (4 a 5 meses de haber iniciado la ingesta de la solución azucarada). En este momento, se inicio la administración de dosis única de 100 mg/kg (0.1 ml/100g) de cada uno de los 4 EMeOHs (uno de los extractos a cada grupo de animales), de Ss al 0.9% (0.1 ml/100g) y de Rauwheel (RW) (*Rauwolfia serpentina* 0.2 ml/100g). En diferentes días, a cada uno de los 6 grupos se le registró por triplicado la PAS y la FC, antes de los tratamientos (0 h) y después de ellos (0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 h). El promedio de los tres registros se empleó para la construcción de gráficas dosis-respuesta. Las señales fueron enviadas a través de una computadora que contiene el software PRESION2 para almacenamiento de los registros. Estos fueron analizados y graficados por el programa Origin 7.0®.

En otra serie de experimentos, llevados a cabo con el mismo modelo experimental, las ratas recibieron cada 24 h la misma dosis (100 mg/kg por v.o.) durante 24 días con alguno de los 4 EMeOHs estudiados. El registro de la PAS y la FC, se obtuvo por triplicado antes (0 h) y después de la última dosis (72, 96, 120, 144, 240, 264, 288, 336, 408 y 576 h).

6.6 Preparación del modelo experimental para registro de la PA y FC de la rata anestesiada.

Los experimentos realizados con dosis crecientes de los extractos, se llevaron a cabo en ratas macho adultas de la cepa Wistar con un peso entre 200 y 300 g, proporcionadas por el Bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM. Los experimentos con ratas hipertensas y normotensas, se llevaron a cabo en ratas Wistar de 500 a 700 g, las cuales fueron proporcionadas desde los 45 g por dicho bioterio, y se mantuvieron en el bioterio del Departamento de Farmacología hasta su registro. Todos los animales se conservaron bajo condiciones de alimentación, temperatura e higiene controladas y ciclos de luz-oscuridad de 12 por 12 h.

Bajo anestesia con una mezcla de cloralosa-uretano (respectivamente 500 mg - 8 g en 100 mL de H₂O destilada) administrada por vía i.p., las ratas se canularon en: 1) la tráquea para favorecer la respiración espontánea, 2) la arteria femoral para el registro directo de la PAM (mm Hg) y de la FC (Lat/min) y 3) la vena femoral para la administración de los extractos. La cánula arterial se conectó a un transductor de presión Statham P. 231D y la señal filtrada electrónicamente, se registró durante 120 minutos en un polígrafo Grass modelo 79 D. La FC se registró con un tacógrafo Grass 7P4 f accionado por otro canal del polígrafo en el que se registró la señal proveniente del canal de la PAM. Ambas señales fueron enviadas a través de una computadora que contiene el software PREFRE-EME para almacenamiento de los registros. Estos fueron analizados y graficados por el programa Origin 7.0[®].

Con ayuda de una lámpara de mesa, durante todo el experimento, se mantuvo la temperatura de los animales a 36.5 °C. La lámpara se colocó a 30 cm por encima de la rata, y su encendido era regulado por un termómetro electrónico que permitía mantener dicha temperatura. Después de 15 min de estabilización de la PAM y de la FC, se administraron dosis crecientes (1, 3.1, 10, 31 y 100 mg/kg por iv) de cada uno de los 4 EMeOHs disueltos en Ss (6 animales para cada extracto) o de Ss (0.1 mL por cada 100g de peso corporal). Un grupo control positivo adicional de 6 animales recibió dosis crecientes de metoprolol (1, 3.1, 10, 31 y 100 mg/kg por iv).

En esta serie de experimentos, la PAM y la FC, se registraron inmediatamente después de que se observó el máximo efecto con cada una de las dosis administradas. Los resultados se expresan como las diferencias con respecto al valor inicial, y se utilizaron para construir curvas dosis-respuesta y calcular para cada extracto la DE₅₀.

6.7 Preparación del modelo experimental para registro de la tensión vascular en AAAR.

Ratas hipertensas y normotensas previamente utilizadas para el registro indirecto de la PAS y la FC (inciso 6.5), se anestesiaron con pentobarbital [50 mg/kg] y se dislocaron en la región cervical para disección, aislamiento y extracción de la aorta torácica. Este vaso sanguíneo se colocó en solución de KH a 37 °C, contenida en un recipiente con

doble pared y burbujeada con carbógeno. La aorta, libre de tejido graso y conectivo, se cortó en anillos de aproximadamente 5 mm de longitud. En el lumen de cada anillo se introdujeron dos ganchos de acero inoxidable. Uno de los ganchos se fijó en la base de una cámara para órgano aislado y el otro se ató a un hilo de seda fijado a un transductor de tensión FT03-C, el cual se conectó a un polígrafo Grass 79 Medical Instruments, Quince, USA, para registrar la contracción vascular bajo condiciones isométricas. Todas las cámaras contenían 3 mL de solución de KH termo regulada a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}$, con pH 7.4 y constantemente burbujeada con carbógeno.

Los AAAR se sometieron a una tensión basal de 1 g, la cual se ajustó durante 30 min. Transcurrido este tiempo, el tejido fue estimulado con NA [1×10^{-7} M] hasta alcanzar la contracción máxima estable o meseta. Posteriormente se sustituyó la solución KH para recuperar la tensión basal de 1 g. Este procedimiento se repitió en cada ensayo las veces necesarias hasta que la contracción obtenida por la adición de NA, no aumentó significativamente con respecto a la estimulación anterior (5 estimulaciones con NA aproximadamente). La integridad funcional del endotelio vascular se verificó al adicionar una concentración de ACh [1×10^{-6} M] en la última estimulación con NA. Una relajación, en respuesta a la ACh, de más del 80% de la tensión inducida por la NA, indica la presencia de un endotelio funcional. Posteriormente se removió esta sustancia sustituyendo la solución de KH hasta recuperar la tensión basal.

Los AAAR en estado basal (1 g de tensión) se contrajeron con NA [1×10^{-7} M] y en el estado estable de la contracción (alcanzada la meseta) se procedió a adicionar 5 concentraciones crecientes y acumuladas de cada uno de los 4 EMeOHs, las concentraciones finales en el baño fueron las siguientes: 10; 31; 100; 310; 1000 [$\mu\text{g/mL}$]. En un grupo adicional (control positivo) en lugar del extracto, se adicionó carbacol (0.01, 0.1, 1, 10 μM). Los cambios en la tensión de los anillos, fueron enviados al polígrafo a través de un transductor de tensión para que a su vez los enviara a una computadora que contiene el software TENSIN 41 para almacenamiento de los registros. Los resultados contenidos en el software se graficaron con el programa Origin 7.0[®] y son expresados como el por ciento de relajación con respecto al valor de la contracción máxima obtenida con NA [1×10^{-7} M].

6.8 Análisis estadístico

Los resultados de las diferencias de la PAS, PAM y FC producidas por cada uno de los EMeOHs tanto en dosis única, como en dosis crecientes, se informan como la media \pm Error Estándar (EE), en mm Hg para las dos primeras variables y Lat/min para la tercera.

En los experimentos realizados con ratas despiertas, la significancia estadística de los valores de PAS y FC de ratas hipertensas y normotensas tratadas con alguno de los EMeOHs, con respecto al grupo control tratado con Ss, se determinó en cada uno de los tiempos de registro, mediante la prueba de t de student's.

En los experimentos realizados con ratas anestesiadas, la significancia estadística de las diferencias encontradas en la PAM y en la FC de cada una de las dosis administradas con cada uno de los 4 EMeOHs, con respecto al grupo control tratado con Ss, y al grupo control positivo tratado con metoprolol, se determinó mediante la prueba de ANOVA de una ruta con la subsiguiente aplicación de la prueba de Dunnett para comparaciones múltiples. La significancia estadística de las diferencias observadas entre las ratas hipertensas y normotensas, se determinó mediante la prueba t de student's

Los resultados de las diferencias de la tensión vascular producidas por cada uno de los EMeOHs, se informan como la media de la tensión en g \pm EE y se grafican como porcentaje de relajación obtenida con respecto a la contracción máxima observada con NA.

En los experimentos realizados en AAAR, la significancia de las diferencias en los porcentajes de relajación, obtenidos con cada una de las dosis de los EMeOHs estudiados, se determinó mediante la prueba de t de student's. Se compararon las respuestas de cada uno de los 4 EMeOHs, en AAAR con y sin endotelio funcional. Las respuestas en AAAR con o sin endotelial funcional, a cada una de las dosis

administradas de los 4 EMeOHs, se compararon con las respuestas producidas por cada una de las dosis administradas de carbacol.

El valor de probabilidad límite para establecer si las diferencias observadas tienen significancia estadística es de 0.05.

Todos los datos fueron graficados con el software Origin 7.0[®] y el análisis estadístico se realizó con el programa PRIMER OF BIOSTATISTICS.

7. RESULTADOS

7.1. Obtención e identificación de cuatro plantas mexicanas.

Las plantas seleccionadas se colectaron en el año 2004 en lugares donde se conoce que se distribuyen geográficamente. Un ejemplar de cada uno de ellos se depositó en el Herbario del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSSM), y la Mtra. Abigail Aguilar Contreras, jefa del herbario, las identificó taxonómicamente (**Tabla XII**).

7.2. Rendimiento de los EMeOHs

El rendimiento de los extractos secos obtenidos de las diferentes partes de las plantas, se muestra en la **Tabla XII**.

Tabla XII. Plantas utilizadas y rendimiento en porcentaje de los extractos obtenidos.

Nombre Científico	No. de registro	Lugar de colecta	Parte empleada	Rendimiento %
<i>Argemone mexicana</i>	14132	Camino a Xochimilco-Tulyehualco D.F.	Parte aérea	13
<i>Bursera simaruba</i>	14136	Amatlán, Tepoztlán Morelos	Parteaérea	10
<i>Selaginella lepidophylla</i>	14128	Amatlán, Tepoztlán Morelos	Planta completa	4
<i>Justicia spicigera</i>	14133	Santiago Tepetlapa, Tepoztlán, Morelos	Parte aérea	17

7.3. Valores iniciales de PAS y FC en ratas despiertas

7.3.1 Dosis única

Los valores iniciales de la PAS y FC de las ratas normotensas e hipertensas, cuantificados antes de administrar una dosis única (100 mg/kg) de alguno de los 4 EMeOHs, se observan en la **Tabla XIII**. Las ratas tratadas con la ingesta crónica de azúcar, tienen moderado incremento de la PAS y la FC.

Tabla XIII. Valores iniciales de PAS y FC de ratas despiertas.

Tratamiento	Ratas despiertas			
	PAS	PAS	FC	FC
	Normotensas	Hipertensas	Normotensas	Hipertensas
Solución salina (control)	104 ± 1	139 ± 3	358 ± 2	370 ± 7
Rauwheel	119 ± 1	134 ± 2	316 ± 6	353 ± 9
<i>Argemone mexicana</i>	114 ± 2	138 ± 2	329 ± 4	354 ± 5
<i>Bursera simaruba</i>	115 ± 3	144 ± 2	304 ± 5	336 ± 9
<i>Selaginella lepidophylla</i>	114 ± 2	136 ± 6	371 ± 5	398 ± 6
<i>Justicia spicigera</i>	107 ± 1	136 ± 1	327 ± 8	376 ± 3

Los valores basales son las medias ± Error Estándar (EE) de la PAS (Presión Arterial Sistólica) y FC (Frecuencia Cardiaca), n=6.

7.3.2 Dosis diaria

En la **Tabla XIV** se muestran los valores iniciales de PAS y FC de ratas normotensas e hipertensas antes de la administración de una dosis diaria (100mg/kg) de cada uno de los EMeOHs. Como puede observarse, los valores iniciales de PAS entre las ratas normotensas e hipertensas muestran diferencias. La PAS en las ratas hipertensas es notablemente más elevada. Los valores de FC entre ambos grupos de ratas también muestran diferencias significativas.

Tabla XIV. Valores iniciales de PAS y FC en ratas despiertas.

Ratas despiertas				
Tratamiento	PAS	PAS	FC	FC
	Normotensas	Hipertensas	Normotensas	Hipertensas
Solución salina (control)	97 ± 3	140 ± 2	310 ± 5	327 ± 6
<i>Argemone mexicana</i>	105 ± 2	140 ± 2	318 ± 5	359 ± 9
<i>Bursera simaruba</i>	105 ± 5	145 ± 1	320 ± 6	351 ± 4
<i>Selaginella lepidophylla</i>	109 ± 3	144 ± 1	315 ± 7	331 ± 6
<i>Justicia spicigera</i>	107 ± 2	144 ± 2	298 ± 4	326 ± 4

Los valores son las medias ± Error Estándar (EE) de la PAS (Presión Arterial Sistólica) y FC (Frecuencia Cardíaca), n=6.

En la **Figura 17** se muestra un ejemplo digitalizado del registro indirecto de la PAS de ratas normotensas e hipertensas concientes. Observe que los valores de PAS de las ratas que consumieron azúcar son significativamente superiores a las ratas control.

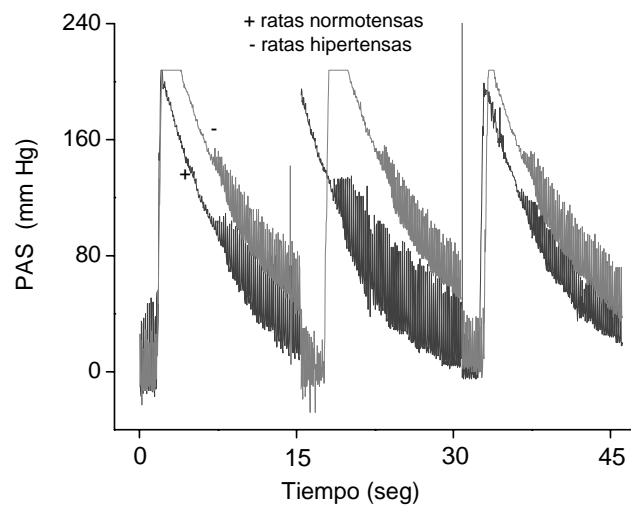


Figura 17. Registro indirecto de PAS (Presión Arterial Sistólica).

7.4. Valores iniciales de PAM y FC en ratas anestesiadas

En la **Tabla XV**, se muestran los valores iniciales de PAM y FC antes de la administración de dosis crecientes de los EMeOH's a ratas normotensas o hipertensas anestesiadas.

Tabla XV. Valores iniciales de PAM y FC de ratas anestesiadas.

Ratas anestesiadas				
Tratamiento	PAM	PAM	FC	FC
	Normotensas	Hipertensas	Normotensas	Hipertensas
Solución salina (control)	118 ± 4	118 ± 4	345 ± 29	345 ± 29
Metoprolol	116 ± 5	116 ± 5	411 ± 15	411 ± 15
<i>Argemone mexicana</i>	110 ± 2	95 ± 5	326 ± 21	364 ± 16
<i>Bursera simaruba</i>	101 ± 6	112 ± 6	389 ± 20	383 ± 16
<i>Selaginella lepidophylla</i>	115 ± 4	94 ± 6	377 ± 22	367 ± 12
<i>Justicia spicigera</i>	103 ± 7	110 ± 6	408 ± 27	315 ± 16

Los valores son las medias ± Error Estandar (EE) de la Presión arterial media (PAM) y Frecuencia cardiaca (FC), n=6.

7.5. Valores iniciales de la tensión producida por NA en AAAR

En la **Tabla XVI** se observa la tensión máxima alcanzada en los anillos de aorta de rata precontractados con NA (1×10^{-7} M). Observe que no hay diferencias significativas entre los valores de contracción vascular producidos por NA en anillos con y sin endotelio de las ratas normotensas e hipertensas. En contraste, en las ratas hipertensas la contracción producida por NA, tiende a ser menor cuando se compara con los valores de contracción producidos en las ratas normotensas. Sin embargo, estos valores no son estadísticamente significativos cuando se realiza ANOVA.

Tabla XVI. Valores de tensión de AAAR (NA 1×10^{-7} M), previos a la administración de los diferentes extractos.

AAAR				
Tratamientos	Tensión (g)			
	Normotensas		Hipertensas	
	Con endotelio	Sin endotelio	Con endotelio	Sin endotelio
Carbacol	1.4 ± 0.07	1.82 ± 0.11	1.4 ± 0.07	1.82 ± 0.11
<i>Argemone mexicana</i>	1.33 ± 0.11	1.51 ± 0.13	0.93 ± 0.18	0.65 ± 0.28
<i>Bursera simaruba</i>	1.35 ± 0.07	1.33 ± 0.12	0.83 ± 0.05	1.03 ± 0.07
<i>Selaginella lepidophylla</i>	1.07 ± 0.09	1.18 ± 0.05	0.93 ± 0.15	0.99 ± 0.07
<i>Justicia spicigera</i>	1.26 ± 0.15	1.21 ± 0.07	1.28 ± 0.22	1.22 ± 0.16

Los valores son las medias \pm EE de la contractilidad vascular (g), n=8.

La **Figura 18** es un ejemplo del procedimiento seguido para determinar la respuesta de los AAAR a una serie de estimulaciones con NA. Observe que la tensión obtenida con cada estimulación de NA [1×10^{-7} M] se va incrementando, hasta alcanzar la contracción máxima en la cuarta o quinta estimulación. Se indica también el momento en que se aplica ACh, y la intensidad de su efecto relajante, lo que indica la funcionalidad endotelial de los AAAR. Observe que en este ejemplo, la funcionalidad del endotelio vascular permitió que la ACh relajara al anillo de aorta precontraído con NA, en más del 80 %.

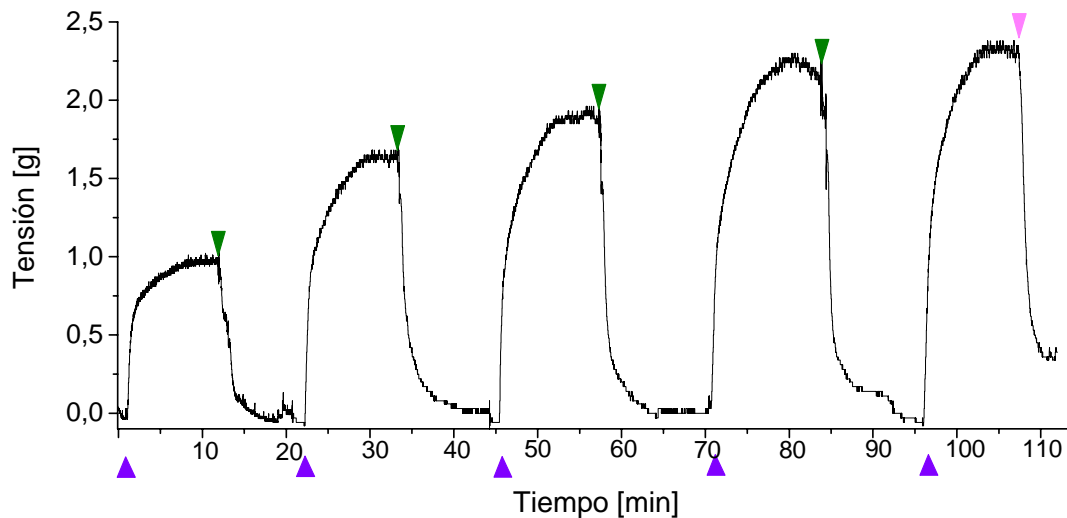


Figura 18. Gráfica digitalizada que ejemplifica los efectos obtenidos en AAAR al estimularlo durante 5 ocasiones con NA [1×10^{-7} M] (▲) previo lavado del anillo con Krebs Henseleit (▼). Observe que en la última estimulación no se lavó y se le agregó ACh [1×10^{-6} M] (▼).

7.6. Efectos del EMeOH de *Argemone mexicana*

7.6.1 Ratas despiertas (dosis única)

La administración del EMeOH obtenido de la parte aérea de *Argemone mexicana*, produce en el grupo de las ratas hipertensas, disminución significativa de la PAS a los 30 min y a las 24 horas del registro (**Figura 19 B**). En contraste, los valores de la PAS del grupo de ratas normotensas tratadas con el mismo extracto, no muestran diferencias significativas con respecto a los valores obtenidos en ratas hipertensas tratadas con Ss (**Figuras 19 A**). Los valores de la PAS en las ratas tratadas con ingesta de azúcar, son significativamente superiores a los valores de la PAS de las ratas normotensas. Ambos grupos de ratas cuando se tratan con rauwheer (RW), muestran efecto antihipertensivo significativo, intenso y duradero (**Figuras 19 A y B**).

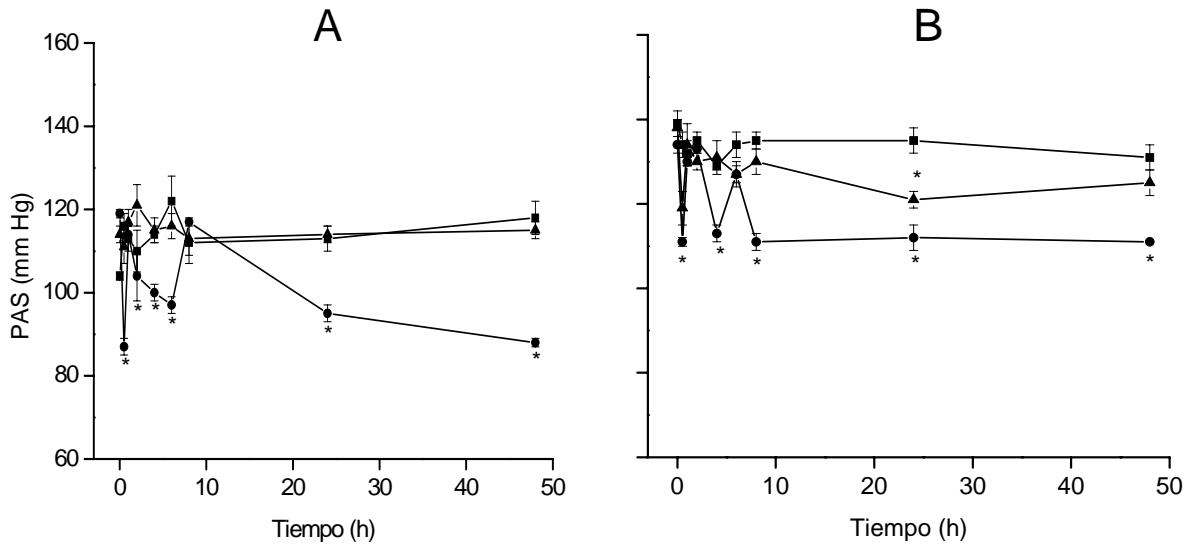


Figura 19. Efectos sobre la Presión Arterial Sistólica (PAS) producidos por el EMeOH de *Argemone mexicana* (-▲-) (dosis única: 100 mg/kg), rauwheer (-●-) (0.2 ml/100 g) o de Solución Salina (-■-) al 0.9% (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (Figura A) e hipertensas (Figura B). Los símbolos representan la respuesta media de 6 animales. Las líneas verticales denotan el error estándar de la media. Las abscisas indican el tiempo (h) de registro. Las ordenadas indican los cambios sobre la PAS en mm Hg. El * representa las diferencias significativas con respecto al grupo control. * $p < 0,05$; $n=6$.

Con el mismo EMeOH se observa disminución de la FC en las primeras 8 h de registro, sobre todo en las ratas normotensas (**Figura 20 A**). El efecto hipotensor producido por RW, se acompaña de bradicardia (disminución de la FC) significativa durante todo el experimento, tanto en ratas normotensas (**Figura 20 A**) como en ratas hipertensas (**Figura 20 B**).

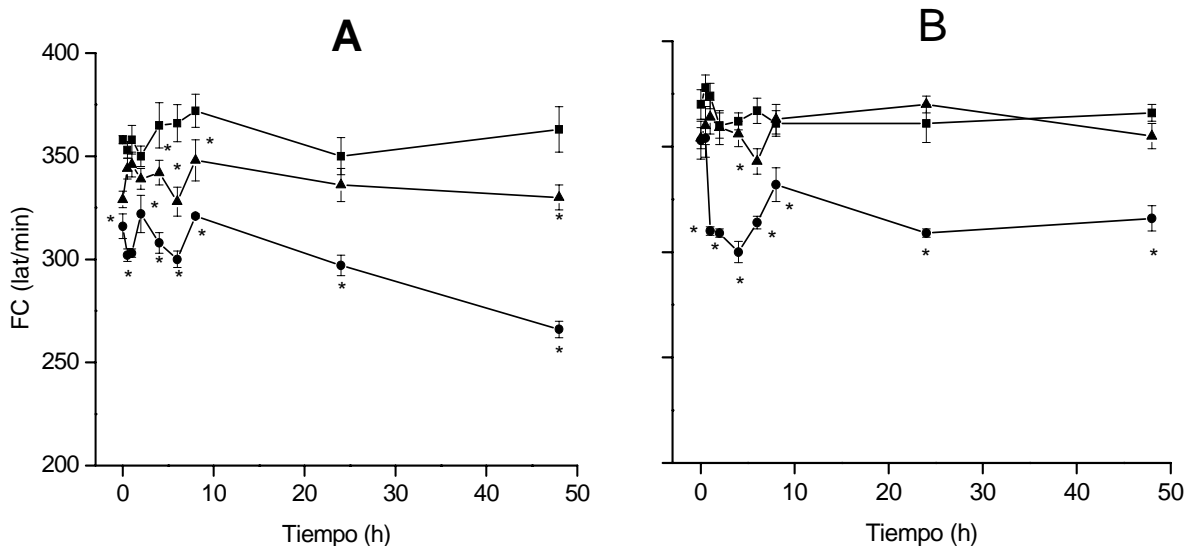


Figura 20. Efectos sobre la Frecuencia Cardiaca (FC) producidos por el EMeOH de *Argemone mexicana* (-▲-) (dosis única: 100 mg/kg), rauwheer (-●-) (0.2 ml/100 g) o de Solución Salina (-■-) al 0.9% (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (Figura A) e hipertensas (Figura B). Los símbolos representan la respuesta media de 6 animales. Las líneas verticales denotan el error estándar de la media. Las abscisas indican el tiempo (h) de registro. Las ordenadas indican los cambios sobre la FC en Lat/min. El * representa las diferencias significativas con respecto al grupo control. * $p < 0,05$; n=6.

7.6.2 Ratas despiertas (dosis diaria)

En el grupo de ratas normotensas, una dosis diaria del EMeOH de *Argemone mexicana* administrada por vía oral durante 24 días (576 h), no modificó la PAS. Las ratas hipertensas en el último día de registro, mostraron disminución significativa de la PAS cuando se comparan con el grupo control. Los valores de PAS son significativamente más altos en las ratas hipertensas que en las normotensas (**Figura 21**).

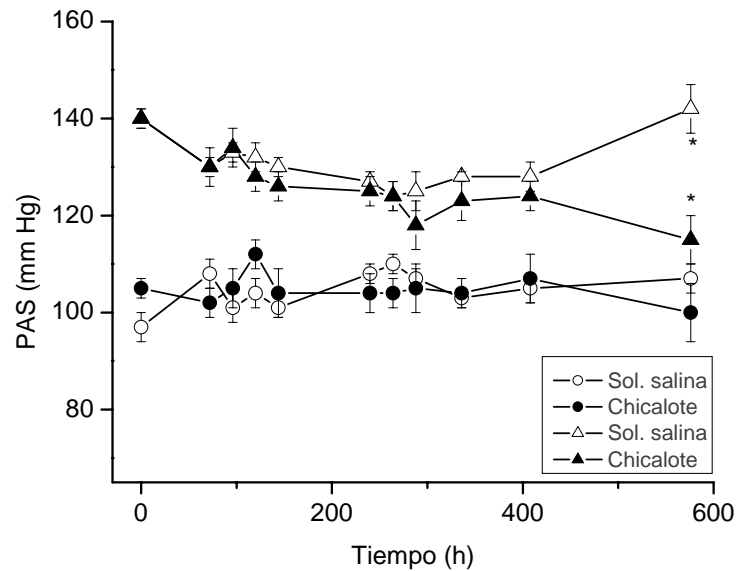


Figura 21. Efectos sobre la Presión Arterial Sistólica (PAS) producidos por el EMeOH de *Argemone mexicana* (dosis diaria: 100 mg/kg) o de Solución Salina al 0.9 % (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (-○-) (-●-) e hipertensas (-Δ-) (-▲-). Los símbolos representan la respuesta media de 6 animales. Las líneas verticales denotan el error estándar de la media. Las abscisas indican el tiempo (h) de registro. Las ordenadas indican los cambios sobre la PAS en mm Hg. El * representa las diferencias significativas con respecto al grupo control. El doble ** representa las diferencias significativas entre los resultados observados en las ratas normotensas e hipertensas cuando se comparan en el mismo tiempo de registro. * $p < 0,05$; n=6.

En las ratas normotensas, la FC disminuye significativamente con la administración del EMeOH obtenido de la parte aérea de *Argemone mexicana*. Este efecto se observa desde el inicio de la administración hasta el final del experimento. Además, la FC de las ratas hipertensas tratadas con *Argemone mexicana*, es significativamente más alta que la FC del grupo de hipertensas tratadas con solución salina (**Figura 22**).

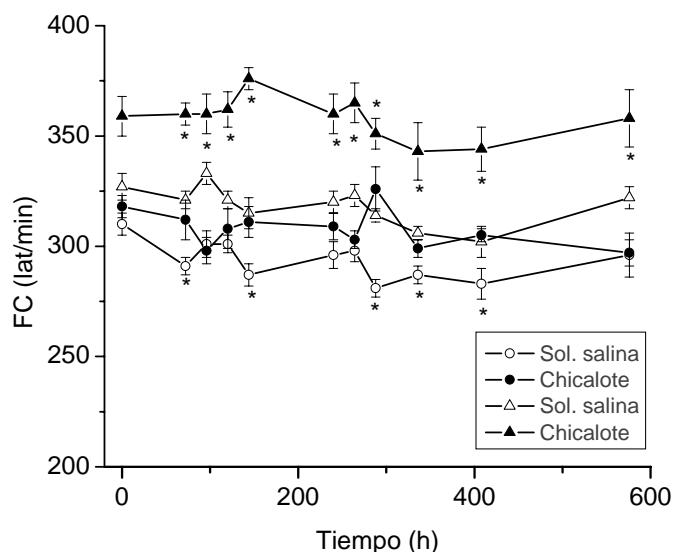


Figura 22. Efectos sobre la Frecuencia Cardíaca (FC) producidos por el EMeOH de *Argemone mexicana* (dosis diaria: 100 mg/kg) o de Solución Salina al 0.9 % (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (-○-) (-●-) e hipertensas (-△-) (-▲-). Los símbolos representan la respuesta media de 6 animales. Las líneas verticales denotan el error estándar de la media. Las abscisas indican el tiempo (h) de registro. Las ordenadas indican los cambios sobre la FC en lat/min. El * representa las diferencias significativas con respecto al grupo control. * $p < 0,05$; $n=6$.

7.6.3 Ratas anestesiadas

El EMeOH obtenido de *Argemone mexicana* disminuyó significativamente la PAM de las ratas normotensas e hipertensas anestesiadas. Este efecto hipotensor es dosis dependiente y su intensidad, es relativamente menor a la intensidad del efecto hipotensor observado con la administración de metoprolol (**Figura 23**). En las ratas normotensas e hipertensas, tratadas con el EMeOH, se observa taquicardia (incremento de la FC) significativa. En contraste, las ratas tratadas con metoprolol presentan bradicardia. (**Figura 24**).

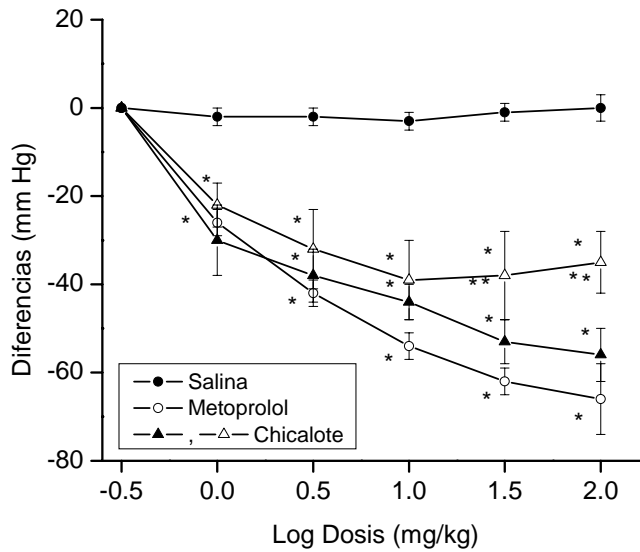


Figura 23. Efectos sobre la Presión Arterial Media (PAM) producidos por el EMeOH de *Argemone mexicana*, Solución Salina (-●-) o metoprolol (-○-) en ratas normotensas (-▲-) e hipertensas (-△-). Administración i.v. de dosis creciente. Los símbolos representan la respuesta media de 6 animales. Las líneas verticales denotan el error estándar de la media. Las abscisas indican el Log de la dosis administrada (mg/kg). Las ordenadas indican los cambios sobre la PAM en mm Hg. El * representa las diferencias significativas con respecto al grupo control. El doble ** representa las diferencias significativas entre los resultados observados en las ratas normotensas e hipertensas comparados en el mismo tiempo de registro. * $p < 0.05$; $n=6$.

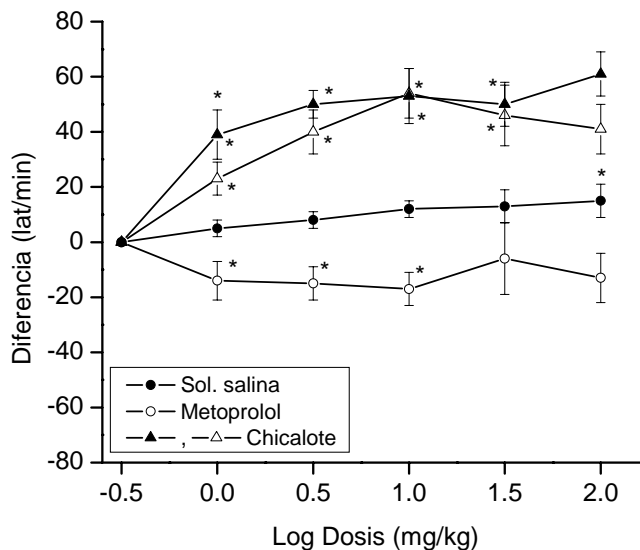


Figura 24. Efectos sobre la Frecuencia Cardíaca (FC) producidos por el EMeOH de *Argemone mexicana*, Solución Salina (-●-) o metoprolol (-○-) de ratas normotensas (-▲-) e hipertensas (-△-). Las ordenadas indican los cambios sobre la FC en lat/min. Los detalles son como en la Fig. 23

7.6.4 AAAR

El EMeOH de *Argemone mexicana* produce efecto vasorelajante en AAAR precontraídos con NA 1×10^{-7} M. Este efecto es de similar magnitud en ratas normotensas e hipertensas y de menor intensidad que el producido por carbacol (**Figura 25**). Debido a que dosis mayores del EMeOH de *Argemone mexicana* produjo efecto vasoconstrictor, se realizaron experimentos en AAAR normotensas sin contracción alguna. En estas condiciones, los AAAR fueron contraídos significativamente con dicho EMeOH (**Figura 26**). Ambos efectos son independientes de endotelio y dependientes de la concentración del extracto (EMeOH de 0.001 a 1 mg/ml). Es importante señalar que el efecto vasoconstrictor máximo producido por esta planta, es de similar magnitud al producido por NA 1×10^{-7} M (**Figura 26**).

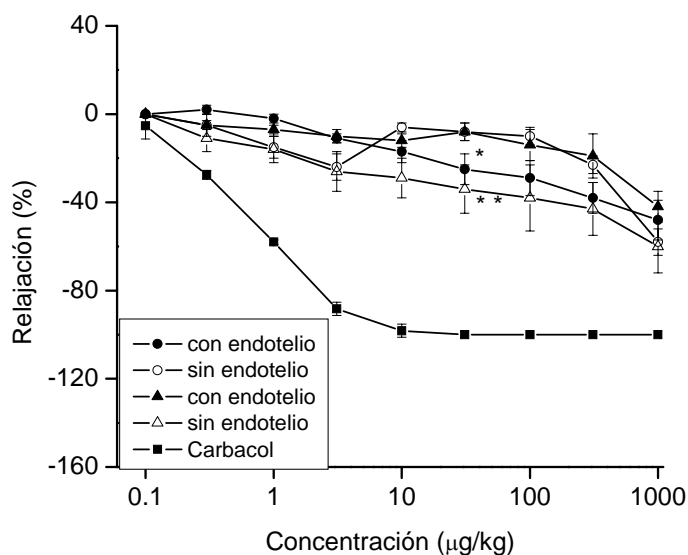


Figura 25. Efecto relajante del EMeOH de *Argemone mexicana* (0.001 a 1 mg/ml) en AAAR de ratas normotensas (-●-, -○-) e hipertensas (-▲-, -△-). Las barras indican el EE. * Representa las diferencias significativas entre los resultados observados en las ratas normotensas con y sin endotelio. ** Representa las diferencias significativas entre los resultados observados en las ratas hipertensas con y sin endotelio comparados en el mismo tiempo de registro. * $p < 0.05$; $n=8$.

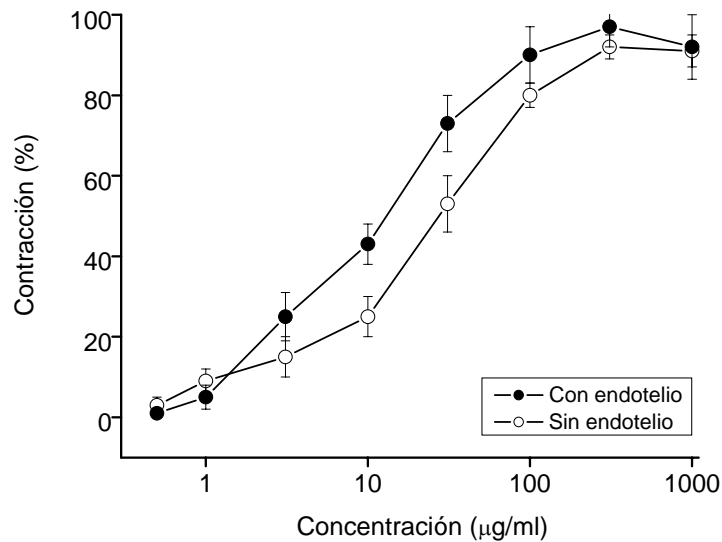


Figura 26. Efecto contráctil del EMeOH de *Argemone mexicana* (0.001 a 1 mg/ml) en AAAR de ratas normotensas con (-○-) y sin endotelio (-●-). Los detalles son como en la Figura 25.

7.7 Efectos del EMeOH de *Bursera simaruba*

7.7.1 Ratas despiertas (dosis única)

Los valores de PAS de las ratas hipertensas están incrementados significativamente. (**Figuras 27 A y B**). Cuando se compararon los resultados del grupo experimental de ratas hipertensas, con su respectivo grupo control (ratas hipertensas tratadas con Ss), el EMeOH disminuyó de manera significativa la PAS a las 6 y 8 h de haberse administrado. Sin embargo, la PAS se recuperó paulatinamente de dicho efecto, sin llegar a los valores iniciales. En contraste, en las ratas normotensas, el mismo extracto produjo actividad hipotensora significativa, cuando se comparó con su respectivo grupo control de ratas normotensas tratadas con Ss. En estas ratas no se recuperaron los valores basales (**Figura 27 A**). RW produjo efecto antihipertensivo en ambos grupos (**Figura 27 A y B**)

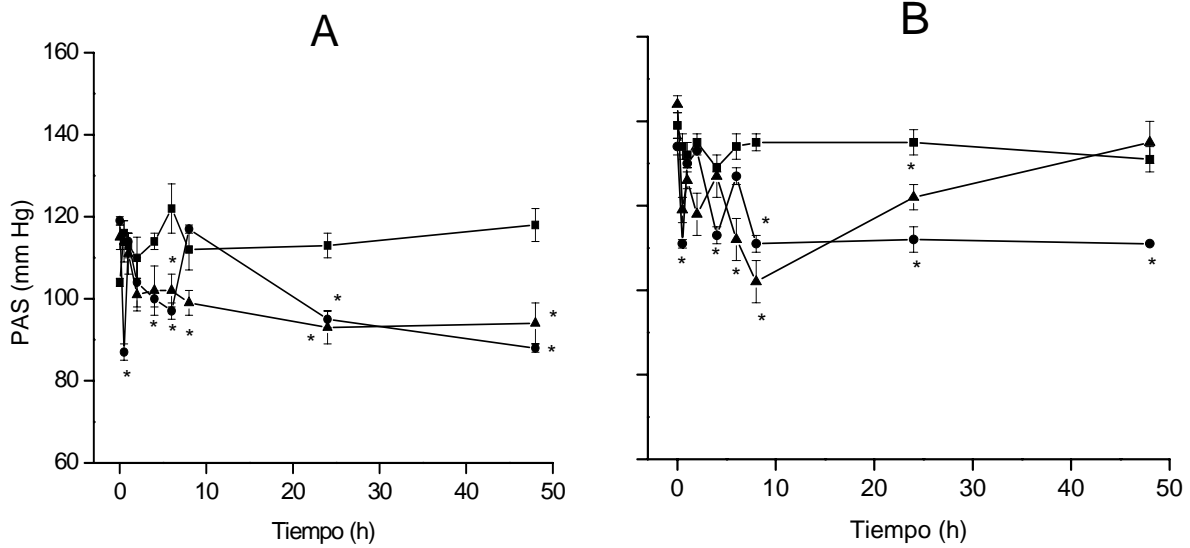


Figura 27. Efectos sobre la Presión Arterial Sistólica (PAS) producidos por el EMeOH de *Bursera simaruba* (-▲-) (dosis única: 100 mg/kg), rauwheer (-●-) (0.2 ml/100 g) o de Solución Salina (-■-) al 0.9% (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (Figura A) e hipertensas (Figura B). Los detalles son como en la Figura 19.

Con la administración del mismo EMeOH de *Bursera simaruba* o con RW se produjo disminución significativa, intensa y prolongada sobre la FC de ratas normotensas e hipertensas con respecto al grupo control tratado con Ss, tal efecto se observó durante todo el experimento (**Figura 28 A y B**).

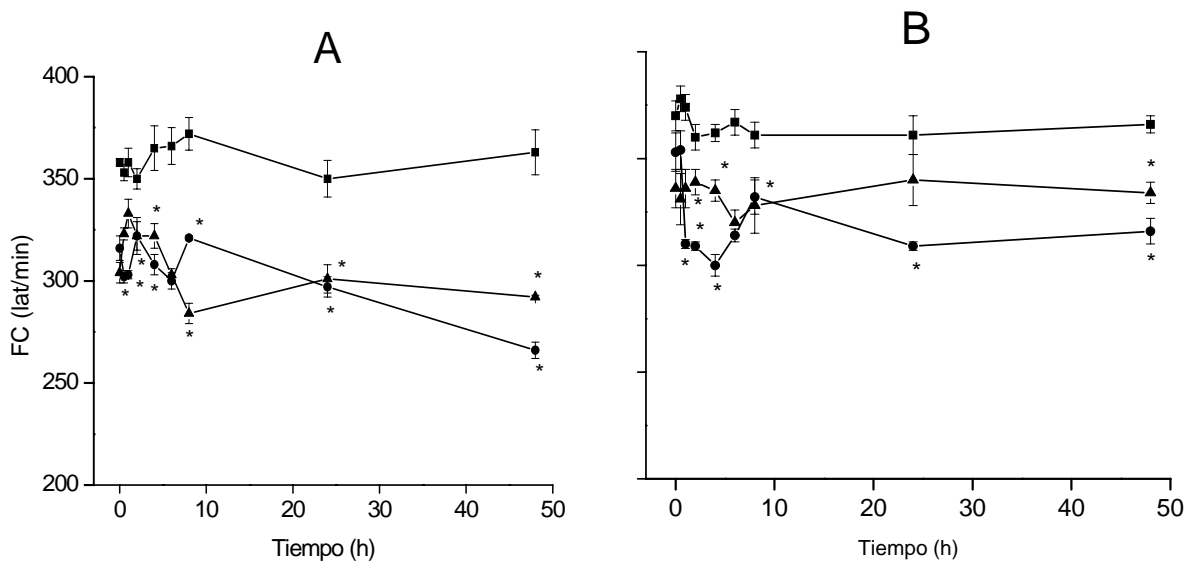


Figura 28. Efectos sobre la Frecuencia Cardiaca (FC) producidos por el EMeOH de *Bursera simaruba* (-▲-) (dosis única: 100 mg/kg), rauwheeler (-●-) (0.2 ml/100 g) o de Solución Salina (-■-) al 0.9% (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (Figura A) e hipertensas (Figura B). Los detalles son como en la Figura 20.

7.7.2 Ratas despiertas (dosis diaria)

La administración oral de una dosis diaria de 100 mg/kg por 24 días de *Bursera simaruba* a ratas despiertas hipertensas, produjo disminución de la PAS durante las primeras 72 h de registro. Las ratas se recuperaron de este efecto inmediatamente. Al séptimo día de la administración (240 h), la PAS descendió nuevamente durante las siguientes 72 h, para posteriormente recuperarse a sus valores basales que se mantuvieron hasta el final de los experimentos. El mismo EMeOH de *Bursera simaruba*, no modificó la PAS de las ratas normotensas durante los 24 días de tratamiento. Cuando se comparan los valores de PAS entre los grupos de ratas normotensas e hipertensas, muestran diferencias significativas (**Figura 29**).

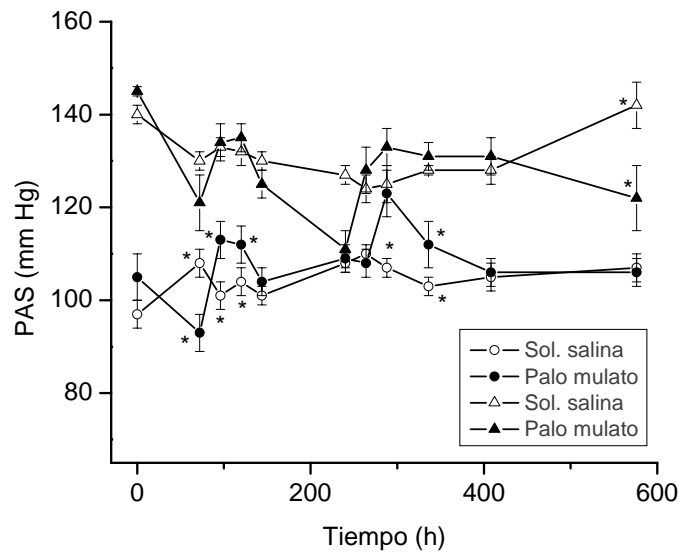


Figura 29. Efectos sobre la Presión Arterial Sistólica (PAS) producidos por el EMeOH de *Bursera simaruba* (dosis diaria: 100 mg/kg) o de Solución Salina al 0.9 % (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (-○-) (-●-) e hipertensas (-△-) (-▲-). Los detalles son como en la Figura 21.

En la **Figura 30**, se muestran los efectos del EMeOH sobre la FC de ratas despiertas normotensas e hipertensas. La FC de las ratas hipertensas tiende a incrementarse durante el 3er día del tratamiento. El incremento fue significativo con respecto al grupo tratado con Ss. Cuando se comparan los valores de FC del grupo de ratas normotensas tratadas con el EMeOH, con el grupo control que recibe Ss, no se observan diferencias significativas, sin embargo, estas diferencias son notorias a lo largo del registro, cuando se comparan con el grupo de ratas hipertensas (**Figura 30**).

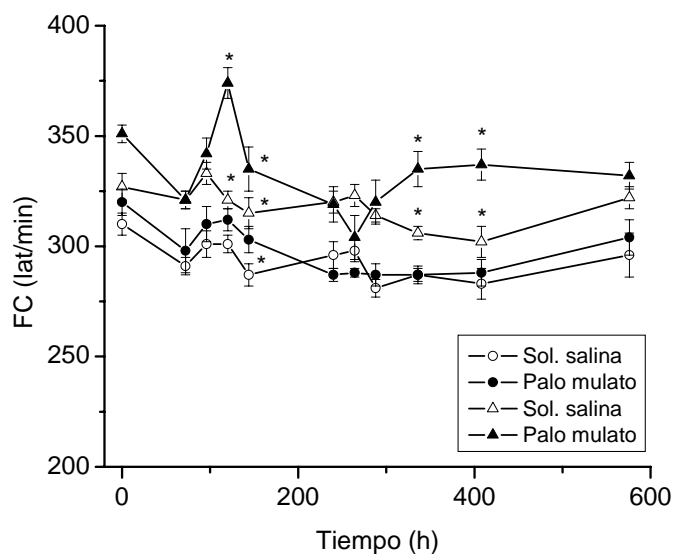


Figura 30. Efectos sobre la Frecuencia Cardiaca (FC) producidos por el EMeOH de *Bursera simaruba* (dosis diaria: 100 mg/kg) o de Solución Salina al 0.9 % (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (-○-) (-●-) e hipertensas (-△-) (-▲-). Los detalles son como en la Figura 22.

7.7.3 Ratas anestesiadas

Con el extracto de *Bursera simaruba* se observa disminución significativa de la PAM en varios puntos del registro. El efecto hipotensor depende de la dosis y es de similar intensidad en ambos grupos (**Figura 31**). El efecto bradicardizante es significativo con dosis mayores (10, 31 y 100 mg/kg) y disminuye hasta 70 lat/min en las ratas normotensas (**Figura 32**).

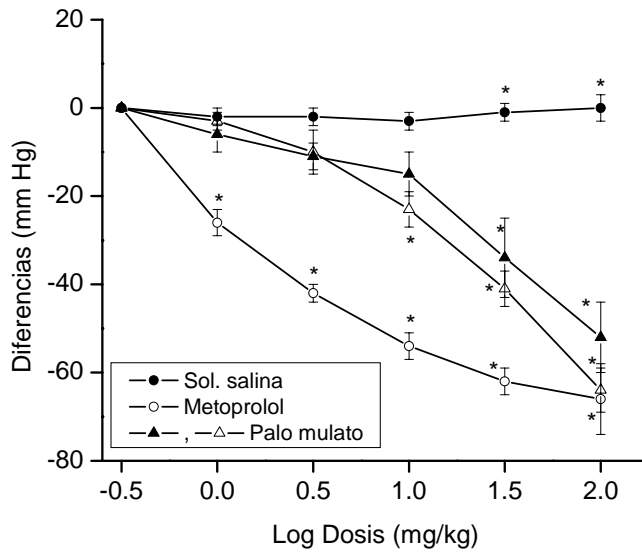


Figura 31. Efectos sobre la Presión Arterial Media (PAM) producidos por el EMeOH de *Bursera simaruba*, Solución salina (-●-) o metoprolol (-○-) en ratas normotensas (-▲-) e hipertensas (-△-). Los detalles son como en la Figura 23.

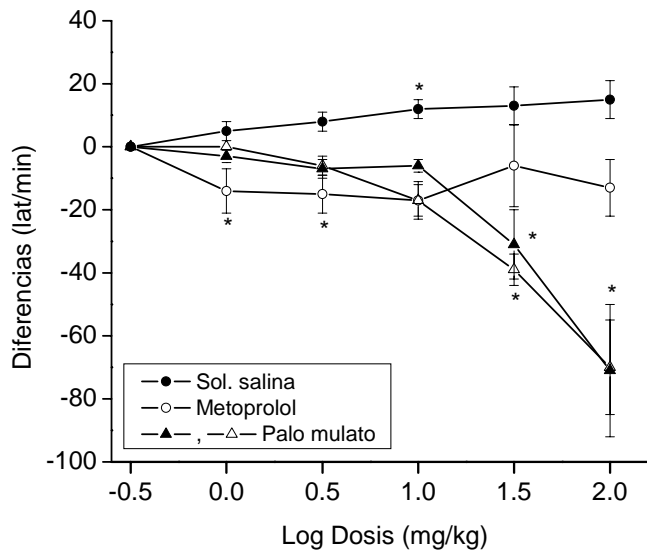


Figura 32. Efectos sobre la Frecuencia Cardiaca (FC) producidos por el EMeOH de *Bursera simaruba*, Solución Salina (-●-) o metoprolol (-○-). en ratas normotensas (-▲-) e hipertensas (-△-). Los detalles son como en la Figura 24.

7.7.4 AAAR

La aplicación de dosis progresivas acumuladas del EMeOH obtenido de *Bursera simaruba* (10, 31, 100, 310 y 1000 μ /ml), sobre anillos precontraídos con NA 1×10^{-7} M, induce significativa relajación dependiente del endotelio y de la concentración (Figura 33). Observe que este efecto alcanza un máximo de 78 % de relajación en AAAR provenientes de ratas normotensas o hipertensas. La presencia del endotelio modifica la intensidad de la relajación observado en ambos grupos (Figura 33).

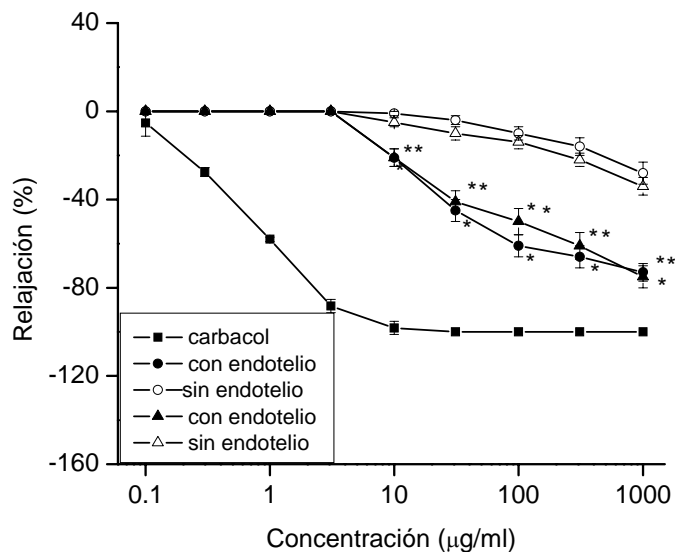


Figura 33. Efecto relajante del EMeOH de *Bursera simaruba* (0.001 a 1 mg/ml) en AAAR de ratas normotensas (-●-, -○-) e hipertensas (-▲-, -△-). Los detalles son como en la Figura 25.

7.8 Efectos del EMeOH de *Selaginella lepidophylla*

7.8.1 Ratas despiertas (dosis única)

La **Figura 34** muestra los cambios producidos por el EMeOH obtenido de la planta completa de *Selaginella lepidophylla* sobre la PAS de ratas normotensas (**Figura 34 A**) e hipertensas (**Figura 34 B**). Durante las primeras 8 h de registro el EMeOH disminuyó de manera significativa la PAS con mayor intensidad en las ratas normotensas, los valores iniciales se recuperaron paulatinamente en ambos grupos. En contraste, RW produce un efecto hipotensor significativo, intenso y sostenido que se mantiene durante todo el experimento (**Figuras 34 A y B**).

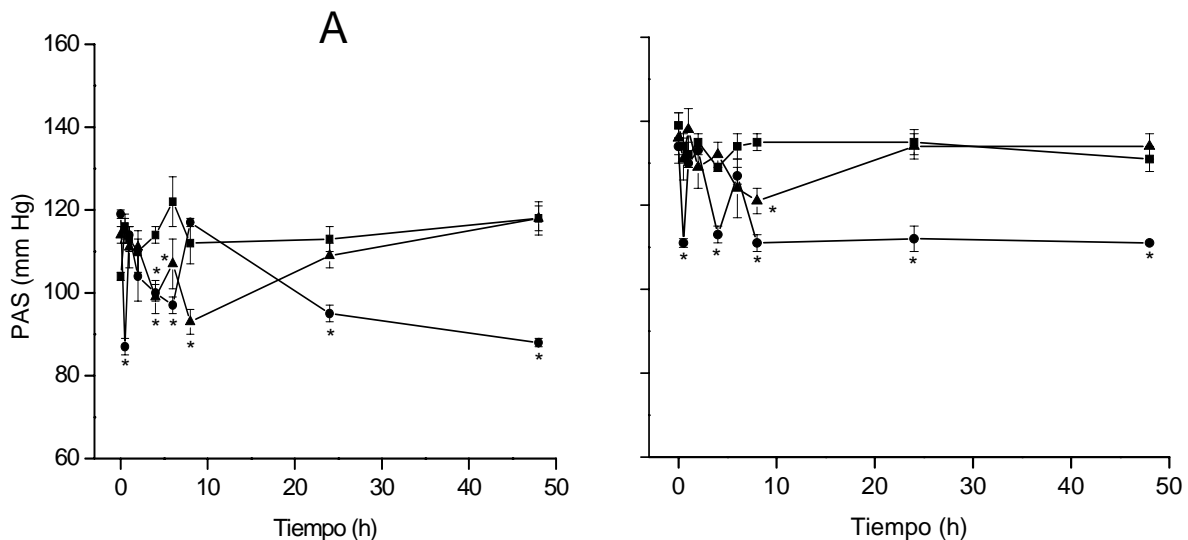


Figura 34. Efectos sobre la Presión Arterial Sistólica (PAS) producidos por el EMeOH de *Selaginella lepidophylla* (-▲-) (dosis única: 100 mg/kg), rauwheeler (-●-) (0.2 ml/100 g) o de Solución Salina (-■-) al 0.9% (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (Figura A) e hipertensas (Figura B). Los detalles son como en la Figura 19.

En la **Figura 35** se observa el efecto del EMeOH de *Selaginella lepidophylla* sobre la FC de ratas normotensas (**Figura 35 A**) e hipertensas (**Figura 35 B**). En ambos grupos hubo disminución discreta pero significativa de la FC, pero se recuperan los valores basales. En contraste, con la administración de RW se observa un efecto

bradicardizante significativo intenso y sostenido que se mantiene durante todo el experimento (**Figura 35 A y B**).

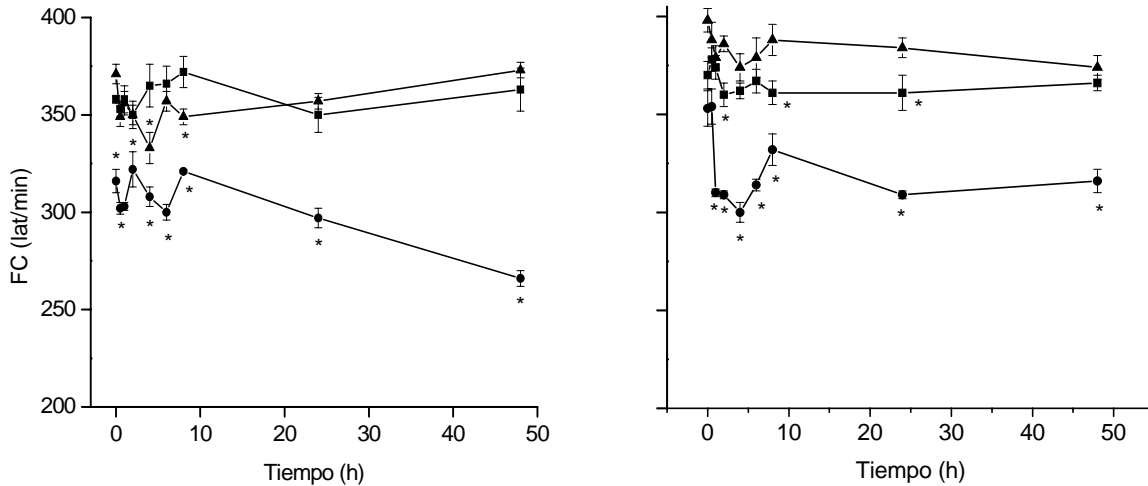


Figura 35. Efectos sobre la Frecuencia Cardiaca (FC) producidos por el EMeOH de *Selaginella lepidophylla* (-▲-) (dosis única: 100 mg/kg), rauwheer (-●-) (0.2 ml/100 g) o de Solución Salina (-■-) al 0.9% (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (Figura A) e hipertensas (Figura B). Los detalles son como en la Figura 20.

7.8.2 Ratas despiertas (dosis diaria)

En ratas hipertensas el EMeOH obtenido de *Selaginella lepidophylla*, produce disminución moderada y significativa de la PAS, la cual se mantiene durante todo el tratamiento. En contraste, en las ratas normotensas solo se observa incremento significativo de la PAS en las primeras 96 h del registro. Al igual que sucede con todas las ratas hipertensas, la PAS es significativamente más alta que la PAS registrada en los grupos de ratas normotensas (**Figura 36**).

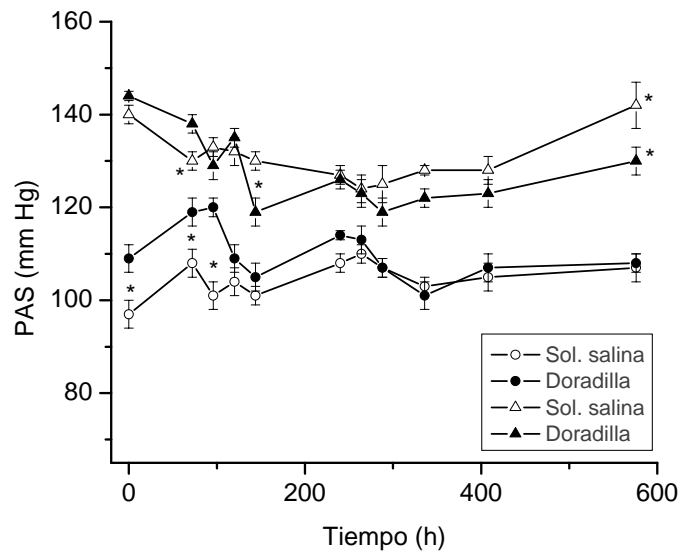


Figura 36. Efectos sobre la Presión Arterial Sistólica (PAS) producidos por el EMeOH de *Selaginella lepidophylla* (dosis diaria: 100 mg/kg) o de Solución Salina al 0.9 % (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (-○-) (-●-) e hipertensas (-△-) (-▲-). Los detalles son como en la Figura 21.

En las ratas hipertensas tratadas con el EMeOH obtenido de *Selaginella lepidophylla*, la FC tiende a disminuir hasta alcanzar significancia estadística al 9° día de tratamiento. En el grupo de ratas normotensas no se observa efecto sobre la FC con dicho extracto (Figura 37).

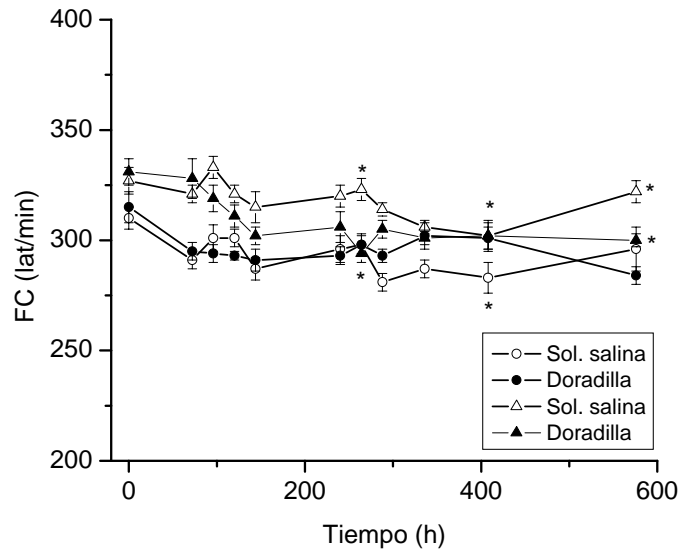


Figura 37. Efectos sobre la Frecuencia Cardiaca (FC) producidos por el EMeOH de *Selaginella lepidophylla* (dosis diaria: 100 mg/kg) o de Solución Salina al 0.9 % (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (-○-) (-●-) e hipertensas (-△-) (-▲-). Los detalles son como en la Figura 22.

7.8.3 Ratas anestesiadas

Con el EMeOH de *Selaginella lepidophylla* se observa disminución significativa de la PAM en todos los grupos tratados, aunque es de mayor intensidad tanto en la PAM como en la FC en el grupo tratado con metoprolol (**Figura 38** y **Figura 39**).

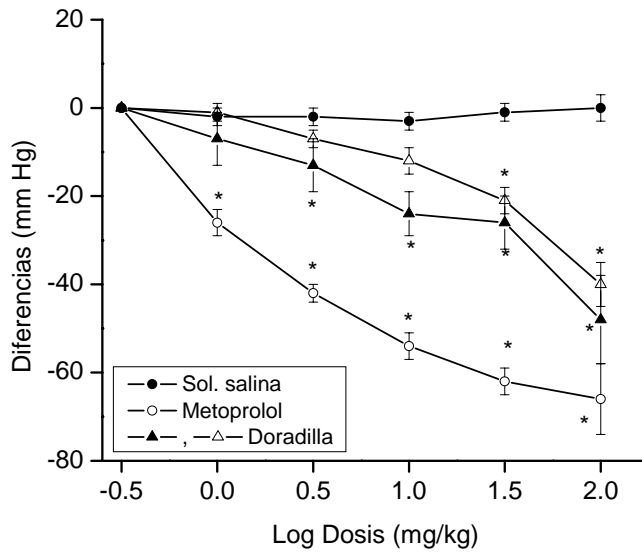


Figura 38. Efectos sobre la Presión Arterial Media (PAM) producidos por el EMeOH de *Selaginella lepidophylla*, Solución salina (-●-) o metoprolol (-○-) en ratas normotensas (-▲-) e hipertensas (-△-). Los detalles son como en la Figura 23.

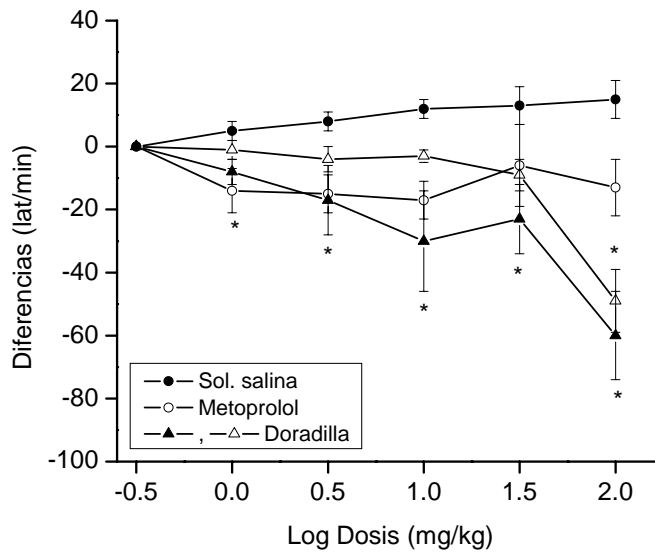


Figura 39. Efectos sobre la Frecuencia Cardíaca (FC) producidos por el EMeOH de *Selaginella lepidophylla*, Solución Salina (-●-) o metoprolol (-○-). en ratas normotensas (-▲-) e hipertensas (-△-). Los detalles son como en la Figura 24.

7.8.4 AAAR

La **Figura 40** muestra que el EMeOH obtenido de *Selaginella lepidophylla* produce mayor efecto relajante en los anillos de ratas hipertensas sin endotelio. En contraste las respuestas observadas en AAAR de ratas normotensas a los diferentes tiempo de registro no muestran diferencias significativas. Sin embargo, cuando se comparan los valores de los AAAR normotensas, con respecto a su valor inicial se observa relajación significativa (**Figura 40**). Tengase presente que en ninguna de las gráficas de esta tesis, se muestra la significancia estadística con respecto a los valores iniciales de cada experimento.

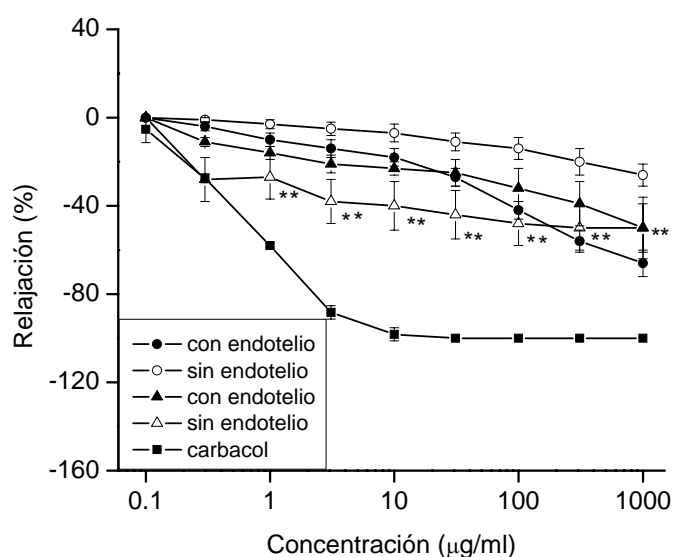


Figura 40. Efecto relajante del EMeOH de *Selaginella lepidophylla* (0.001 a 1 mg/ml) en AAAR de ratas normotensas (-●-, -○-) e hipertensas (-▲-, -△-). Los detalles son como en la Figura 25.

7.9 Efectos del EMeOH de *Justicia spicigera*

7.9.1 Ratas despiertas (dosis única)

En la **Figura 41** se observa el efecto del EMeOH de *Justicia spicigera*, sobre la la PAS de ratas normotensas o hipertensas. Dicho extracto no modifico la PAS de los grupos tratados. En contraste, los grupos de ratas tratados con RW, mostraron efecto antihipertensivo significativo, intenso y duradero (**Figura 41 A y B**).

El mismo EMeOH disminuyo significativamente la FC en las ratas normotensas (**Figura 42 A**) sin embargo, no se modifico en las ratas hipertensas (**Figura 42 B**). Mientras que con RW se observo efecto bradicardizante significativo, intenso y duradero.

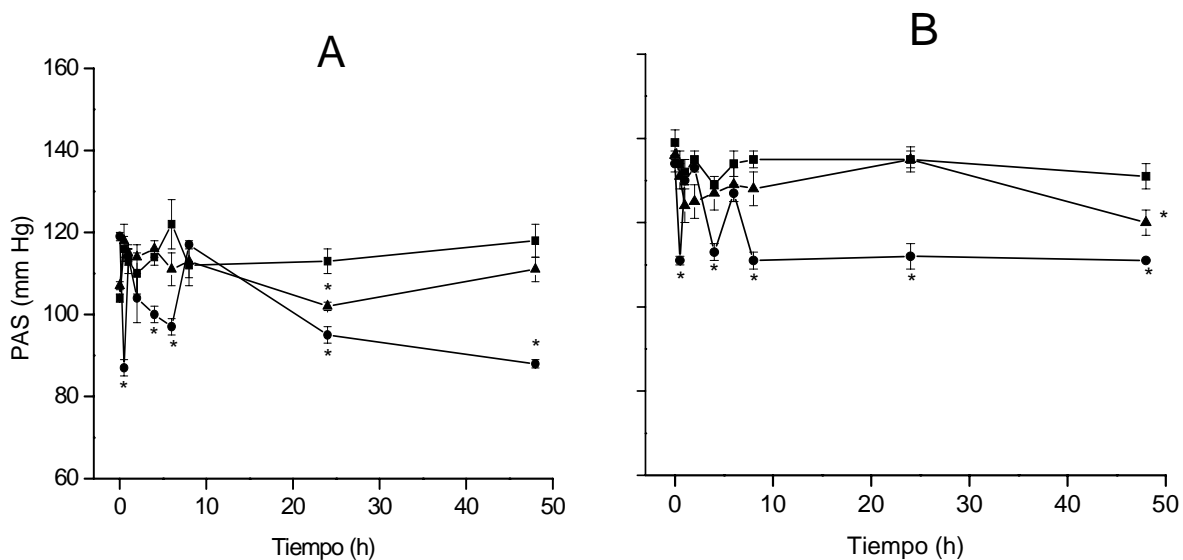


Figura 41. Efectos sobre la Presión Arterial Sistólica (PAS) producidos por el EMeOH de *Justicia spicigera* (-▲-) (dosis única: 100 mg/kg), rauwheol (-●-) (0.2 ml/100 g) o de Solución Salina (-■-) al 0.9% (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (Figura A) e hipertensas (Figura B). Los detalles son como en la Figura 19.

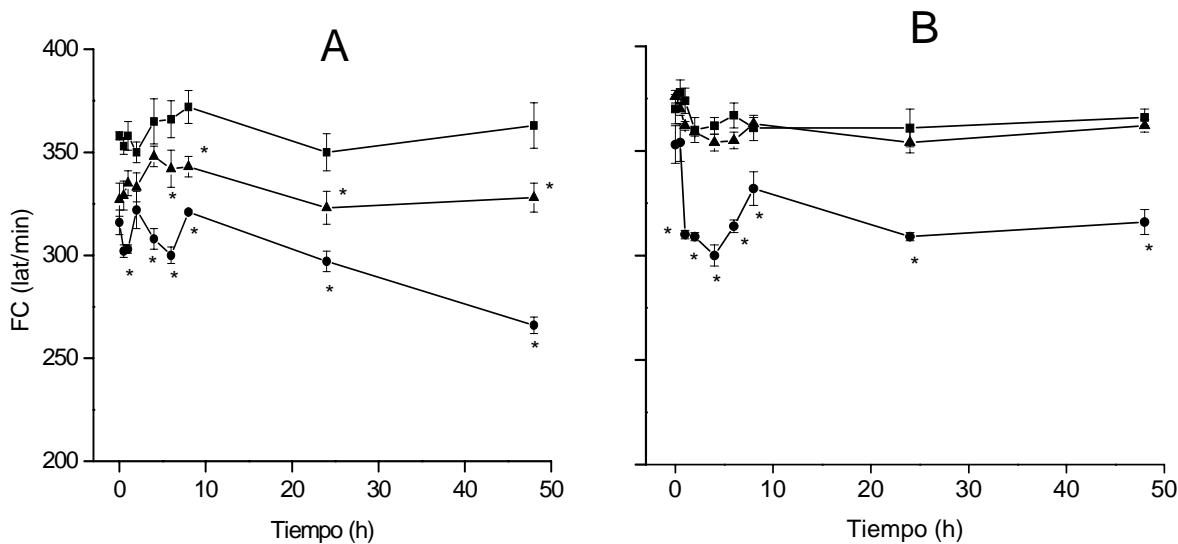


Figura 42. Efectos sobre la Frecuencia Cardíaca (FC) producidos por el EMeOH de *Justicia spicigera* (-▲-) (dosis única: 100 mg/kg), rauwheol (-●-) (0.2 ml/100 g) o de Solución Salina (-■-) al 0.9% (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (Figura A) e hipertensas (Figura B). Los detalles son como en la Figura 20.

7.9.2 Ratas despiertas (dosis diaria)

En las ratas hipertensas tratadas con el EMeOH obtenido de la parte aérea de *Justicia spicigera*, no se modifica la PAS. En contraste, dicho extracto al inicio y en el 6° día de tratamiento, disminuye transitoriamente la PAS en las ratas normotensas. Los valores de PAS de las ratas hipertensas, son significativamente mayores a los obtenidos en las ratas normotensas (**Figura 43**).

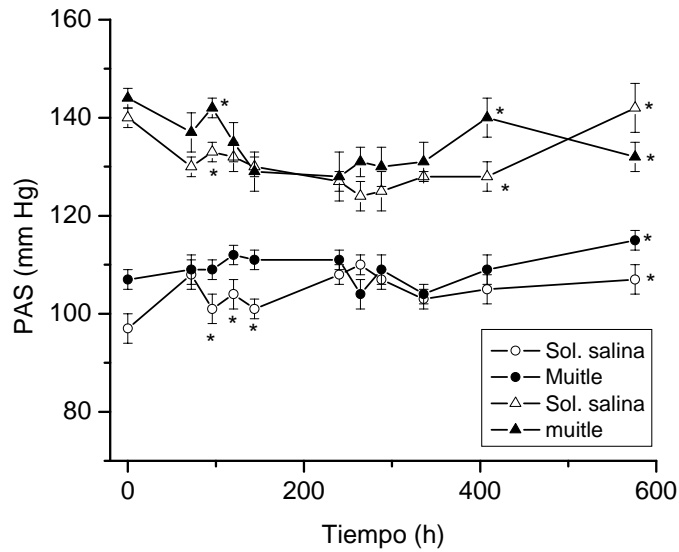


Figura 43. Efectos sobre la Presión Arterial Sistólica (PAS) producidos por el EMeOH de *Justicia spicigera* (dosis diaria: 100 mg/kg) o de Solución Salina al 0.9 % (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (-○-) (-●-) e hipertensas (-△-) (-▲-). Los detalles son como en la Figura 21.

En ratas hipertensas tratadas con el EMeOH obtenido de la parte aérea de *Justicia spicigera*, se observa disminución significativa de la FC a las 288 h (12 día) de tratamiento. En ratas normotensas no se modifica la FC, y cuando se comparan con los valores de FC de las ratas hipertensas se observan diferencias significativas. La FC de las ratas hipertensas es más alta los primeros 10 días de tratamiento. (**Figura 44**).

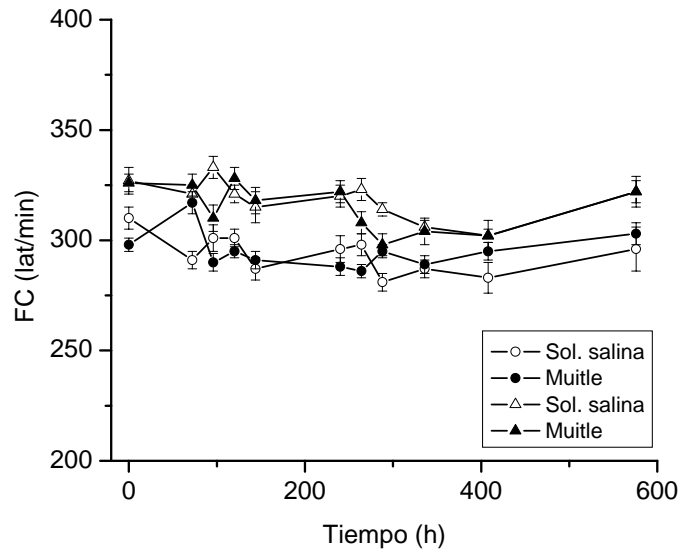


Figura 44. Efectos sobre la Frecuencia Cardiaca (FC) producidos por el EMeOH de *Justicia spicigera* (dosis diaria: 100 mg/kg) o de Solución Salina al 0.9 % (0.1 ml/100 g) en ratas normotensas (-○-) (-●-) e hipertensas (-△-) (-▲-). Los detalles son como en la Figura 22.

7.9.3 Ratas anestesiadas

El EMeOH de esta planta, produce disminución significativa de la PAM en las dos últimas dosis empleadas, en cambio la administración de metoprolol, disminuye la PAM con todas las dosis. Los efectos de *Justicia spicigera*, no difieren en las ratas hipertensas y normotensas (**Figura 45**) y no modifican la FC (**Figura 46**).

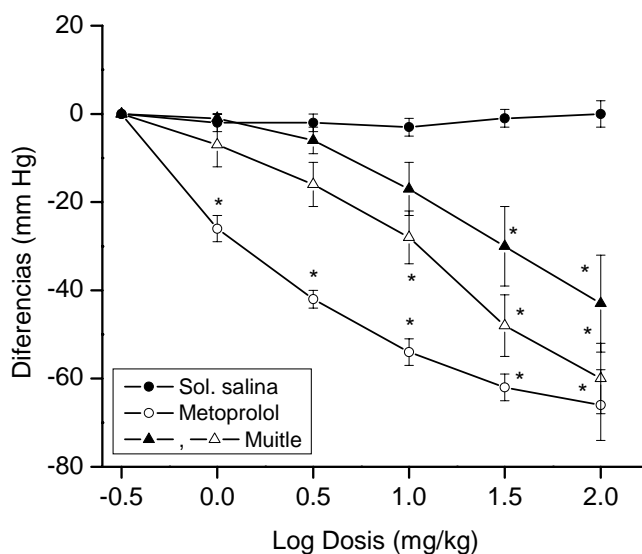


Figura 45. Efectos sobre la Presión Arterial Media (PAM) producidos por el EMeOH de *Justicia spicigera*, Solución Salina (-●-) o metoprolol (-○-) en ratas normotensas (-▲-) e hipertensas (-△-). Los detalles son como en la Figura 23.

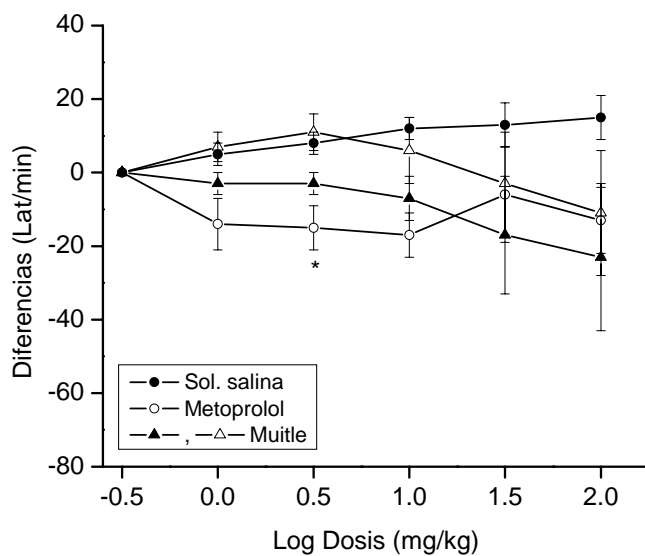


Figura 46. Efectos sobre la Frecuencia Cardiaca (FC) producidos por el EMeOH de *Justicia spicigera*, Solución Salina (-●-) o metoprolol (-○-). en ratas normotensas (-▲-) e hipertensas (-△-). Los detalles son como en la Figura 24.

7.9.4 AAAR

En AAAR normotensas e hipertensas sin endotelio se observa discreto efecto relajante producido por el EMeOH de *Justicia spicigera*, a dosis bajas, en contraste, el mismo extracto en AAAR hipertensas con endotelio a dosis altas produce contracción vascular (Figura 47).

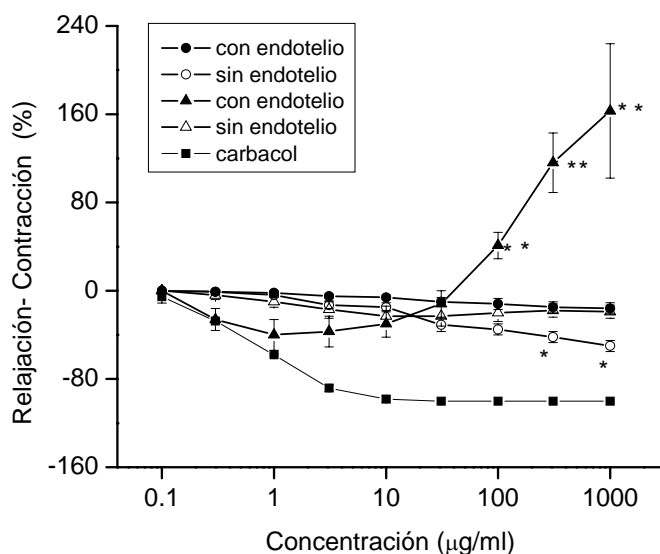


Figura 47. Efecto relajante y contráctil del EMeOH de *Justicia spicigera* (0.001 a 1 mg/ml) en AAAR de ratas normotensas (-●-, -○-) e hipertensas (-▲-, -△-), con (-●-, -▲-) y sin endotelio (-○-, -△-). Los detalles son como en la Figura 25.

7.10 DE₅₀s obtenidas en ratas anestesiadas

En la **Tabla XVII** se muestran las DE₅₀s de los diferentes extractos obtenidos de las cuatro plantas más la DE₅₀ del control positivo tratado con Metoprolol. Se observó que el EMeOH con efecto hipotensor más potente fue *Argemone mexicana* y que las DE₅₀s de los demás extractos, prácticamente no difieren significativamente entre sí.

Tabla XVII. DE₅₀s obtenidas en ratas anestesiadas con la administración de dosis crecientes de cada uno de los 4 EMeOH estudiados y del control positivo metoprolol.

NOMBRE CIENTÍFICO	RATAS ANESTESIADAS	
	DOSIS CRECIENTES VÍA i.v.	
	NORMOTENSAS DE ₅₀ mg/kg	HIPERTENSAS DE ₅₀ mg/kg
Metoprolol	6 ± 0.5	6 ± 0.5
<i>Argemone mexicana</i>	3.4 ± 1	2.5 ± 1
<i>Bursera simaruba</i>	11.7 ± 5	11.4 ± 3
<i>Selaginella lepidophylla</i>	10.7 ± 3	10.4 ± 4
<i>Justicia spicigera</i>	11.4 ± 3	10.1 ± 3

Los valores son las medias ± Error Estandar (EE) de las DE₅₀s.

7.11 CE₅₀s obtenidas en AAAR

En la **Tabla XVIII** se muestran las DE₅₀s de los diferentes extractos obtenidos de las cuatro plantas estudiadas. Observe que en los AAAR normotensas con endotelio, el extracto más potente fue *Bursera simaruba*, mientras que en los AAAR sin endotelio fue el de *Justicia spicigera*. En anillos de ratas hipertensas con y sin endotelio, el extracto más potente fue *Selaginella lepidophylla* y *Argemone mexicana*, respectivamente.

Tabla XVIII. CE₅₀s obtenidas en AAAR de los 4 EMeOH estudiados.

NOMBRE CIENTÍFICO	AAAR			
	NORMOTENSAS CE ₅₀ (µg)		HIPERTENSAS CE ₅₀ (µg)	
	Con endotelio	Sin endotelio	Con endotelio	Sin endotelio
<i>Argemone mexicana</i>	2.3 ± 0.5	6 ± 0.2	7 ± 0.2	1.5 ± 1
<i>Bursera simaruba</i>	1.6 ± 0.1	14.5 ± 0.1	3.3 ± 0.2	2.5 ± 0.5
<i>Selaginella lepidophyla</i>	13.6 ± 1	9.7 ± 0.1	1.7 ± 0.2	14.4 ± 1
<i>Justicia spicigera</i>	16.7 ± 0.5	2.3 ± 0.2	9.7 ± 0.2	18 ± 1

8. DISCUSIÓN

Numerosas publicaciones científicas avalan que los antecedentes etnomedicinales, son un excelente criterio para encontrar plantas que por su actividad biológica sean fuente de nuevos medicamentos⁶. Desafortunadamente, este criterio no es utilizado por la industria farmacéutica que basada en bioensayos automatizados con alta tecnológica, busca los blancos farmacológicos moleculares con los cuales interaccionan las nuevas moléculas sintetizadas o procedentes de plantas superiores.¹⁰⁴ Sin embargo, los resultados de este criterio industrial no han sido alentadores, ya que en los últimos años ha disminuido el registro de nuevos medicamentos.¹⁰⁵

En la presente investigación, las plantas seleccionadas por sus antecedentes etnomedicinales (*Argemone mexicana* y *Bursera simaruba*) mostraron efectos cardiovasculares más intensos, que las plantas carentes de dichos antecedentes (*Selaginella lepidophylla* y *Justicia spicigera*). Este hecho indica que a pesar de haberse estudiado solo 4 plantas, el conocimiento empírico popular, incrementa la posibilidad de encontrar plantas activas.

Es importante mencionar que las cuatro plantas estudiadas, fueron seleccionadas de una lista de 10 plantas registradas en la literatura por sus efectos relacionados con el sistema cardiovascular.¹⁰⁶ *Selaginella lepidophylla* es referida como una planta utilizada para el corazón (INI) y *Justicia spicigera* como una planta que mejora la circulación.¹⁰⁷ En la literatura, ninguna de ellas se cita para el tratamiento de la HAS, en contraste, *Argemone mexicana* y *Bursera simaruba* sí cuentan con dicho antecedente etnomédico. Esto parece indicar que la gente distingue la HAS de otros problemas relacionados con el sistema cardiovascular, por lo que no necesariamente los efectos sobre alguno de los componentes del sistema cardiovascular repercute en la PA.

El rendimiento de los 4 EMeOHs (**Tabla XII**), fue suficiente para la realización de los bioensayos, e indica que el metanol con un índice de polaridad de 5.1, extrae en cantidades suficientes componentes activos de las plantas. Además, la naturaleza

química de los componentes extraídos, facilitó su disolución en Ss para su administración por vía oral en ratas despiertas, y por vía i.v. en ratas anestesiadas, y en KH para su distribución en la cámara de órgano aislado.

Argemone mexicana

La administración por vía oral de una dosis del EMeOH de *Argemone mexicana* (**Figura 19** y **Figura 20**), disminuyó discretamente la PAS y la FC de ratas despiertas normotensas e hipertensas, y la administración de dosis diaria, no modificó la PAS como tampoco la FC (**Figura 21** y **Figura 22**). No contamos con datos experimentales que expliquen porque el efecto antihipertensor se pierde, cuando se esperaba que la administración repetida del EMeOH lo incrementara, o al menos lo mantuviera. Se sabe que para los medicamentos antihipertensivos de uso corriente, el organismo responde con mecanismos compensadores para recuperar los valores de PA a los que el cuerpo está acostumbrado, este hecho observado a más largo plazo, obliga a recurrir a dosis más elevadas, y en la mayoría de los casos, al empleo de un segundo medicamento.

En ratas anestesiadas la administración i.v. de dosis crecientes (1 a 100 mg/kg) del EMeOH de *Argemone mexicana*, produjo hipotensión arterial de gran intensidad (**Figura 23**), la cual se acompañó de incremento sostenida de la FC que se mantuvo hasta el final del experimento (**Figura 24**).

Como se observó en la **Tabla XVII** el EMeOH de *Argemone mexicana* es más potente tanto en ratas normotensas como en las hipertensas, cuando se compara con los otros tres extractos. Sin embargo, un punto en contra del efecto hipotensor del EMeOH de *Argemone mexicana*, es la taquicardia refleja que acompaña al efecto deseado. Como se observa en la **Figura 24**, el patrón del incremento de la FC, es típico y similar a los observados con fármacos antihipertensivos que actúan directamente sobre los vasos arteriolares de resistencia.¹ lo cual indica que la taquicardia es una respuesta simpaticomimética refleja ocasionada por disminución de la resistencia periférica.

El EMeOH de *Argemone mexicana* disminuyó e incrementó significativamente la tensión de los AAAR contraídos con NA o relajados, respectivamente (**Figura 25** y **Figura 26**). En contraste con el animal íntegro, en donde el efecto hipotensor y taquicardizante parecen ser ocasionados por el mismo principio activo, este efecto bifásico hace pensar que en el EMeOH de dicha planta, hay más de un principio activo con acciones antagónicas, lo cual es coherente con numerosas publicaciones que informan sobre plantas que contienen sustancias con efectos diametralmente opuestos sobre los sistemas de prueba. Por ejemplo, la *Casimiroa edulis* utilizada por la población mexicana para el tratamiento de la HAS, contiene un compuesto identificado como acetono de sinefrina con efecto hipertensor, y compuestos análogos de histamina con efectos hipotensores.¹⁰⁸ Otro ejemplo es la *Hydrastis canadensis* que contiene grandes cantidades de una sustancia vasoconstrictora, hemostática e hipertensiva llamada hidrastina, y otra sustancia con propiedades hipotensoras llamada berberina.¹⁰⁹ Es altamente probable encontrar en las plantas medicinales más de un principio activo con acciones antagónicas. Sin embargo, analizar los efectos de los compuestos de manera independiente, es diferente al análisis de los extractos completos. En el extracto completo, el efecto que predomine dependerá de la concentración, potencia y eficacia de cada una de las sustancias activas, así como también del modelo experimental en donde se ensaye. En nuestro modelo de AAAR, fue posible observar actividad vasoconstrictora del EMeOH, y en presencia de NA observar acciones vasorelajantes. El efecto vasoconstrictor es mayor cuando se compara con el efecto máximo previamente alcanzado por NA. Esto podría deberse a una acción más intensa de los componentes del EMeOH sobre los canales de Ca⁺⁺, que sobre los receptores α_1 adrenérgicos, ya que se sabe que la contracción del músculo liso vascular producida por NA, se debe a la estimulación de dichos receptores.¹¹⁰

El incremento de la tensión basal de los AAAR producido por el EMeOH de *Argemone mexicana*, es un hallazgo interesante porque no es común encontrar en la base de datos MEDLINE, plantas medicinales que se reporten solo por sus acciones vasoconstrictoras, lo cual contrasta con numerosos informes sobre plantas que

producen vasodilatación en el mismo modelo experimental.¹¹⁰⁻¹¹² La carencia de información sobre plantas con efecto vasoconstrictor, podría deberse al poco interés que se tiene sobre sustancias que incrementan la contracción vascular, y a la gran importancia que representan las sustancias vasodilatadores para el tratamiento de la HAS.

Para elucidar la naturaleza química de los compuestos vasoactivos se requiere del fraccionamiento del EMeOH para aislarlos y analizarlos por estudios espectroscópicos y espectrométricos. Con nuestros resultados sería aventurado proponer una estructura química, sin embargo, la *Argemone mexicana* es el tipo de plantas que acumulan nitratos como consecuencia del proceso metabólico de asimilación de nitrógeno presente en suelos. Algunas especies por diferentes circunstancias, lo acumulan en demasía (*Salsola kali*: cardo ruso), y otras como el Centeno, lo acumulan de acuerdo a la fertilidad del suelo, a la disponibilidad de agua y a la radiación solar.¹¹³ La presencia de estas sales en el EMeOH puede explicarse por la gran cantidad de metanol (J.T.Baker) utilizado, y por el agua que contiene dicho disolvente. Ambas condiciones durante la maceración y el fraccionamiento, solubilizan las sales que podrían estar participando en la contracción vascular. La presencia de nitratos en las plantas les confiere el calificativo de plantas tóxicas temporarias, y en tiempos nublados son más tóxicas porque los niveles de estas sales se incrementan.¹¹⁴ Es importante señalar que la potencia relajante (**Tabla XVIII**) y constrictoria del EMeOH (14 µg/mL) de los AAAR es notoriamente menor a la dosis letal 50 (DL₅₀) de 3.750 g/kg reportada en ratas por vía oral.⁸¹ Sin embargo, no se puede establecer una correlación entre dos modelos experimentales completamente diferentes, como tampoco se puede inferir que la administración de nitratos a la rata íntegra incrementa la PA. Tengase presente que en la rata íntegra no se observo un efecto hipertensor aún con las dosis más altas administradas, pero resalta la creencia popular de que en las plantas existen acciones sinérgicas y antagónicas que mantienen “en equilibrio” los efectos de la planta. Esta creencia carece de apoyo científico y en el caso de *Argemone mexicana* tiene tintes de toxicidad.

Bursera simaruba

Nuestros resultados indican claramente que la administración oral de una dosis de 100 mg/kg del EMeOH obtenido de *Bursera simaruba*, produce en ratas despiertas, el efecto antihipertensivo de mayor intensidad y duración (48 h) observado en la presente investigación. Este, en contraste con *Argemone mexicana*, se acompaña de bradicardia significativa durante las 48 h de registro (**Figura 27 y Figura 28**). Consideramos estos resultados, como los hallazgos más importantes, ya que ambos efectos son los deseados en cualquier fármaco antihipertensivo. Aún más, ninguno de los fármacos antihipertensivos de uso actual, tiene semejante duración, y si se tiene en cuenta de que se está administrando una mezcla de compuestos por una de las vías en donde se produce metabolismo de primer paso, la dosis de 100 mg/kg, pudiera resultar considerablemente menor si se probara el o los compuestos activos aislados.

Debido a que la HAS es un padecimiento crónico, y la mayoría de las veces de causa desconocida, se requiere de un tratamiento farmacológico de por vida. Ante esta necesidad, un hecho desalentador de la presente investigación, es la carencia de efectos cardiovasculares con la administración diaria de 100 mg/kg por v.o. del EMeOH de *Bursera simaruba* a ratas despiertas (**Figura 29 y Figura 30**). Resulta contradictorio el hecho de que los efectos observados a las 48 h con dicha planta, desaparecieran a las 72 h, y a pesar de continuar con la administración del extracto, ya no se observaron. No tenemos evidencias experimentales que expliquen esta ausencia de actividad. Sin embargo, posibles explicaciones a estudiar serían: a) descomposición de las disoluciones conforme transcurre el tiempo; b) Inducción enzimática por alguno o algunos de los componentes de la planta que incrementa la bioactivación de los componentes antihipertensivos (tolerancia farmacocinética); c) La presencia dentro del EMeOH, de sustancias antagónicas a los efectos deseados, que se incrementan dentro del cuerpo conforme se repiten las administraciones.

Llama la atención que en el modelo experimental de rata anestesiada, se hayan visto efectos cardiovasculares con los cuatro EMeOHs estudiados. En cambio, en la rata despierta, sólo el EMeOH de *Bursera simaruba* produjo efecto antihipertensivo

significativo (**Figura 31** y **Figura 32**). Esta diferencia, podría explicarse por la diferente vía de administración utilizada o por la influencia de la anestesia sobre el sistema cardiovascular. En el primer caso, es posible que los compuestos activos sufran cambios en su estructura que impiden que llegue una adecuada concentración a la circulación sistémica, y por lo tanto, al sitio de acción. En el segundo caso se reconoce que el uretano incrementa la actividad del sistema nervioso autónomo en su división adrenérgica sobre el sistema cardiovascular.

El prolongado efecto cardiovascular producido por el EMeOH de *Bursera simaruba* cuando se administra en dosis única, pudiera involucrar factores farmacocinéticos o bien, farmacodinámicos, sobre todo si se tiene en cuenta que en este modelo de hipertensión inducida por la ingesta de azúcar, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina están asociados a cambios cardiacos y vasculares importantes. Por ejemplo, en corazón se produce hipertrofia ventricular izquierda con incremento en la densidad de los receptores adrenérgicos α^1 y en la excreción urinaria de catecolaminas.¹¹⁵ Se conoce que la estimulación del receptor α^1 en corazón de rata incrementa la FC¹¹⁶ y podría ser bloqueado por algún componente del EMeOH de *Bursera simaruba*, lo cual podría explicar parcialmente la disminución intensa y prolongada sobre la FC que se observó en ratas despiertas hipertensas (**Figura 28**).

En lo que respecta al desarrollo de la HA en ratas que consumen azúcar, hay diversos mecanismos que tratan de explicarla. Entre ellos, destaca la generación de cambios en el tono del musculo liso vascular mediados por insulina,¹¹⁷ lo cual es conocido como disfunción endotelial. Hay evidencias de que este síndrome de resistencia a insulina con disfunción endotelial, puede ser prevenido,¹¹⁸ atenuado¹¹⁹ o bien revertido¹²⁰ por mecanismos antioxidantes que involucran la participación de óxido nítrico (ON).¹²¹⁻¹²⁴

Es probable que el efecto antihipertensivo del EMeOH obtenido de *Bursera simaruba*, se deba al menos en parte, a un mecanismo antioxidante que modifica la síntesis, liberación y/o metabolismo del ON. Esta hipótesis se sustenta en los resultados obtenidos en AAAR, en donde dicho extracto, produce vasorelajación que depende de

la presencia funcional del endotelio. En contra de esta posibilidad, se encuentra el hecho de que los efectos antihipertensivo, hipotensor y bradicardizante sostenidos (48 h) son difícil de explicar por la presencia de ON en el sistema cardiovascular, máxime si se sabe que la vida media de este compuesto es de 3 a 5 seg.¹⁰⁵ Sin embargo, la participación de ON no puede descartarse, tanto en fases tempranas como tardías. En fases tempranas el o los componentes del EMeOH de palo mulato, podrían incrementar la síntesis y/o liberación de ON y en fases tardías, los componentes activos podrían participar en múltiples mecanismos de oxidación-reducción o de sobreproducción de ON. Esto último explicado por un incremento de la expresión de la sintasa de ON, inducido por los componentes activos del EMeOH.

La relajación producida por *Bursera simaruba* en AAAR con endotelio (**Figura 33**), es un hecho interesante y guarda una relativa correlación con los estudios en la rata íntegra, ya que no se puede afirmar que el efecto antihipertensivo e hipotensor de esta planta se deba a una acción vasodilatadora. Desafortunadamente, no contamos con estudios en vasos arteriales pequeños de resistencia para corroborar dicha hipótesis.

Existen numerosas sustancias vasoconstrictoras con mecanismos de acción reconocidos científicamente, como por ejemplo: fenilefrina, angiotensina, serotonina etc. Sin embargo, la NA es la sustancia más empleada para incrementar la tensión de los vasos arteriales. Para postular una hipótesis que explique el efecto relajante de *Bursera simaruba*, hay que considerar el mecanismo de acción del efecto vasoconstrictor producido por NA, el cual está asociado a la estimulación de los receptores α_1 -adrenérgicos presentes en el músculo liso vascular.¹²⁵ Estos receptores se encuentran acoplados a una proteína Gq la cual al ser estimulada, separa su subunidad alfa y estimula la fosfolipasa C que incrementa la conversión de IP₂ (fosfatidilinositol) a IP₃ (trifosfato de inositol) y a DAG (diacilglicerol). Estos dos mensajeros (IP₃ y DAG) aumentan la concentración del ión Ca²⁺ en las células del músculo liso y en consecuencia, se produce una contracción que se caracteriza por dos fases. La primera sucede rápidamente y es debida al IP₃ que produce una salida abrupta del ión Ca²⁺ desde el retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma. Este ión calcio junto con el DAG,

ocasionan la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje localizados en la membrana celular, conformando la segunda fase lenta de la contracción.^{126, 127} Efecto resultante de estos mecanismos es un incremento en la tensión vascular. Debido a que la *Bursera simaruba* disminuye esta acción adrenérgica, podría considerarse como posibles mecanismos de acción el antagonismo farmacológico sobre los receptores α_1 o la estimulación de los receptores β_2 . Estos receptores se encuentran acoplados a proteína Gs y su estimulación incrementa el AMPc que conduce a relajación vascular.¹²⁸ Desafortunadamente, en estudios preliminares, el pretratamiento con propranolol [1x10⁻⁶ M] no modificó la curva concentración-respuesta de relajación producida por *Bursera simaruba* en los AAAR precontraídos con NA, por lo que se descarta que la relajación sea mediada por estimulación de los receptores β_2 . Por otra parte, también en estudios preliminares (datos sin mostrar) el EMeOH de *Bursera simaruba* relaja también los AAAR precontraídos con altas concentraciones de KCl, ión que incrementa la apertura de canales de Ca²⁺ sensibles a voltaje localizados en la membrana del músculo liso vascular.^{129, 130}

La estimulación de los receptores colinérgicos M₃ localizados en el endotelio vascular, podría estar involucrada en el efecto vasorelajante de *Bursera simaruba*. Estos receptores se encuentran acoplados a proteína Gq, y su estimulación incrementa la entrada de Ca²⁺ y en consecuencia la actividad de la enzima sintasa de ON que cataliza la conversión de L-arginina a L-citrulina y ON.¹³¹ Esta última sustancia produce efecto relajante a través de Guanilato ciclasa. La posibilidad que *Bursera simaruba* tuviera una sustancia con actividad colinérgica deberá analizarse utilizando un antagonista de receptores muscarínicos (atropina).¹³²

La participación del endotelio vascular en la vasorelajación por *Bursera simaruba*, se comprobó (no se muestran los datos) al pretratar con L-NAME [1x10⁻⁴ M] a los AAAR precontraídos con NA. Se sabe que el L-NAME inhibe la sintasa del ON y al disminuir este radical libre no se estimula la Guanilato ciclasa,^{133,134} disminuyendo los niveles citosólicos de calcio, y en consecuencia no se produce relajación del músculo liso vascular.¹³⁵ El efecto relajante de *Bursera simaruba* disminuyó significativamente en

presencia de L-NAME, lo cual indica que este extracto contiene alguna sustancia que involucra la síntesis y/o liberación del ON. Esto implica que parte de la relajación producida por el EMeOH en AAAR se debe a la presencia del endotelio e involucra la liberación de ON. Sin embargo el efecto vasorelajante no fue bloqueado por completo. La participación de otros sistemas vasodilatadores como el mediado por histamina o prostaglandinas no se estudiaron.

Bursera simaruba resulto la planta con efectos *in vivo* e *in vitro* de mayor intensidad y duración lo que la perfila como una planta prototipo para estudios químicos y farmacológicos posteriores.

Selaginella lepidophylla

En ratas despiertas una dosis por vía oral de EMeOH de *Selaginella lepidophylla*, disminuye significativamente la PAS en las primeras 8 h de registro, sin modificar significativamente la FC (**Figura 34** y **Figura 35**). La administración repetida del mismo extracto a la misma dosis, contrario a lo que se esperaba, no produjo disminución de la PAS (**Figura 36** y **Figura 37**).

La administración por vía i.v. de *Selaginella lepidophylla* disminuyo significativamente la PAM y la FC (**Figura 38** y **Figura 39**). La diferencia entre los efectos observados en la rata despierta y la anestesiada, pueden deberse a la diferente vía de administración utilizada. En las ratas despiertas, el EMeOH fue administrado por vía oral, y probablemente los principios activos se degraden por la acción enzimas digestivas o bien la frecuencia de administración (24 h) no es suficiente para alcanzar concentraciones efectivas en el o los sitios de acción.

La relajación producida en AAAR por el EMeOH de *Selaginella lepidophylla* (**Figura 40**), es de intensidad moderada y significativa solamente en ratas hipertensas sin endotelio. Lo cual señala que el efecto relajante tiene un mecanismo de acción que no involucra la liberación de ON.

Justicia spicigera

La administración oral del EMeOH de *Justicia spicigera* en ratas despiertas normotensas e hipertensas no modifica la PAS y la FC (**Figura 41, Figura 42, Figura 43 y Figura 44**), y en la rata anestesiada, la administración i.v. del mismo extracto, disminuyó significativamente la PAM sin modificar la FC (**Figura 45 y Figura 46**).

En forma similar a la *Argemone mexicana*, el EMeOH de *Justicia spicigera*, causó intensa vasoconstricción en AAAR (**Figura 47**). Debido a este efecto y a su baja actividad hipotensora y antihipertensiva, hacen de esta planta un mal prospecto para estudios que como el presente, se busca actividad antihipertensiva.

En resumen, la presente investigación muestra que la ingesta de azúcar disuelta en el agua por 5 meses, incrementa moderadamente la PAS de ratas normales. Este efecto hipertensor, es disminuido significativamente con la administración por v.o., de una dosis de alguno de los EMeOHs de *Argemone mexicana* o *Bursera simaruba*, lo cual correlaciona favorablemente con la información etnomedicinal que se tiene para dichas plantas. En contraste, la administración repetida de dichos extractos, por la misma vía y la misma dosis, no modifica la PAS. No se cuenta con datos experimental que expliquen este hecho.

La disminución de la PAS producida por *Bursera simaruba*, es de menor intensidad que el efecto mostrado con el tratamiento de Rauwheel (mezcla de plantas que incluye Ra). Sin embargo, la bradicardia producida por el EMeOH de *Bursera simaruba* puede resultar de valor terapéutico y significativo en la HAS.

La ausencia de actividad antihipertensiva para los EMeOHs de *Selaginella lepidophylla* o *Justicia spicigera*, guarda correlación con la falta de información etnomedicinal que cite a estas plantas como antihipertensivas. En contraste, en ratas anestesiadas los dos extractos administrados por vía i.v., producen hipotensión que indica la presencia de sustancia activas que por vía oral no alcanzan concentraciones suficientes en el o los

sitios de acción. Aún en este modelo, los efectos hipotensores de los EMeOHs de *Selaginella lepidophylla* o *Justicia spicigera* son modestos, cuando se comparan con la hipotensión arterial producida con el EMeOH de *Argemone mexicana*, la cual es significativamente más potente que el metoprolol empleado como control positivo.

De las plantas estudiadas *Bursera simaruba* produce efectos *in vivo* e *in vitro* de mayor intensidad y duración. Esto la sitúa como una planta antihipertensiva prototipo para estudios químicos y farmacológicos posteriores. En contraste, el efecto vasoconstrictor observado con *Argemone mexicana* y *Justicia spicigera*, limita el estudio de estas plantas para dicho propósito. Sin embargo, debido a que los efectos observados en AAAR no necesariamente son extrapolables al animal integro, cabe la posibilidad de no observar un efecto hipertensivo que limite las acciones hipotensoras que posee el EMeOH completo. Necesariamente se requiere fraccionar el extracto, para separar los compuestos, y probablemente con ello, separar también los efectos.

La presente investigación aporta una valoración general sistematizada de los efectos de cuatro plantas mexicanas sobre el sistema cardiovascular de la rata. Resalta la importancia del antecedente etnomedicinal para la selección de las especias a estudiar e inicia el contexto experimental que aún requiere de investigación farmacológica y química complementaria que determine la o las sustancias responsables de los efectos mostrados en la presente tesis, así como los mecanismos de acción del efecto antihipertensor y vasorelajante.

9. CONCLUSIONES

- Las plantas superiores son fuente potencial de sustancias activas, y para su estudio, debe considerarse el conocimiento popular de sus usos terapéuticos, ya que incrementa la posibilidad de resultados exitosos.
- El rendimiento obtenido por la maceración de las 4 plantas estudiadas fue adecuado para la realización de los estudios farmacológicos en el animal integro y en tejido aislado.
- La administración oral de una dosis de 100 mg/kg del EMeOH obtenido de *Bursera simaruba*, produce en ratas despiertas efecto antihipertensivo y bradicardizante. Ambos efectos intensos y prolongados (48 h).
- La administración oral diaria de una dosis de 100 mg/kg de *Bursera simaruba* no produjo efectos sobre PAS y FC.
- La administración oral de dosis única y repetidas de *Argemone mexicana*, *Selaginella lepidophylla* y *Justicia spicigera* en ratas despiertas, prácticamente no produce efectos significativos sobre la PAS y la FC.
- El EMeOH obtenido de la parte aérea de *Argemone mexicana* administrado por vía i.v a dosis crecientes (1-100 mg/kg) en ratas anestesiadas, es el más potente y eficaz en comparación con los otros tres extractos estudiados. Sin embargo, se acompaña de taquicardia refleja como efecto indeseable en la terapéutica clínica.
- El EMeOH de *Argemone mexicana* produce un efecto bifásico en AAAR, lo cual señala la presencia de sustancias vasoconstrictoras y vasorelajantes en dicho extracto.
- El EMeOH de *Bursera simaruba* produce vasorelajación en AAAR dependiente de endotelio.

- Es necesario realizar estudios químico-farmacológicos para identificar, aislar y caracterizar el o los principios activos, responsables de los efectos encontrados.
- Los resultados de la presente investigación, aún son preliminares para avalar el uso popular de algunas de las plantas aquí estudiadas como un medicamento herbolario antihipertensivo. Sin embargo, abre el campo de estudio para la búsqueda de nuevos medicamentos.

10. REFERENCIAS

1. Hoffman B.B. Therapy of hypertension. In: Goodman and Gilman. The pharmacological basis of Therapeutics. Brunton LL, Lazo JS and Parker KL (Eds.), 11th Edn. USA, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006, 845-868.
2. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática. [en línea], Actualización Lunes, 16 de Octubre de 2006 [citado 4-Marzo-2007]. Disponible en URL:<http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/rutinas/ept.asp?t=mpob45&c=3222>
3. Base de datos de defunciones INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. CONAPO, 2002. Proyecciones de la Población de México, 2000-2005.
4. Tom TJ, Epstein FH, Feldman JJ, Leaverton PE, Woltz M. Total mortality and mortality from heart disease, cancer and stroke from 1950 to 1987 in 27 countries: highlights of trends and their interrelationships among causes of death. US DHHS PHS, National Institutes of Health; NIH publnum92-3.088. Washington, DC, 1992.
5. Lynch T. Medication costs as a primary cause of nonadherence in the elderly. Geriatric Pharmacotherapy Program. Virginia Commonwealth University, School of Pharmacy, Richmond USA. *Consult Pharma* 2006; 21(2): 143-146.
6. Fabricant DS, Farnsworth NR. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Enviro Health Perspe* 2001; 109 S1: 69-75.
7. Knowles J, Gromo G. Target selection in drug discovery. *Nature* 2003; 2 (1): 63-69.

8. Lombardino JG, Lower JA. A guide to drug discovery: The role of the medicinal chemist in drug discovery then-and now. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3 (10): 853-862.
9. Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4 (3): 206-220.
10. Etuk EU. A review of medicinal plants with hypotensive or antihypertensive effects. *J Med Sci* 2006; 6(6): 894-900.
11. Ajayi, GO, Adegunloye BJ, Oroye O. Effect of *Crinum glaucum* on cardio-respiratory function in anesthetized cat Nigerian. *J Nat Prod Med* 1997; 1:15-16.
12. Ajagbonna OP, Adegunloye BJ. Evaluation of the folkloric use of *Hibiscus sabdarifa* as an antihypertensive agent in anaesthetized dogs. *Proc Nigerian Soc for Rural Sociology* 1998; 1-3.
13. Dickson M, Gagnon JP. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3 (5): 417-429.
14. Reichert JM. Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States 2003; 2 (9): 695-702.
15. Manual Merck de información medica para el hogar CAPITULO 25 Hipertensión arterial [en línea], Actualización Lunes, 16 de Octubre de 2006 [citado 12-Abril-2007]. Disponible en URL:http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_03/seccion_03_025.html.
16. Rosas M, Pastelín G, Martínez J, Herrera J, Attie F. Hipertensión arterial en México Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74(2): 134-157.

17. Secretaría de Salud (México), Norma Oficial Mexicana (NOM), Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. NOM-030-SSA 2 1999.
18. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560-72.
19. Grupo de trabajo en hipertensión. Fármacos antihipertensivos y protección orgánica. Índice -Trough- to- peak-. Madrid: Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; 1994.
20. Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Lenfant C. Measuring Blood Pressure Accurately. New and Persistent Challenges. *JAMA* 2003; 289 (8): 1027-30.
21. Williams GH. Hypertensive Vascular Disease. En: Isselbacher, Braunwald et al. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed, New York, McGraw-Hill; 2001.
22. O'Brien E, Beevers G, Lip GYH. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-Automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *Brit Med J* 2001; 322: 1110-4.
23. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension. Part I: Definition and Etiology. *Circ* 2000; 101: 329-335.
24. Botey A, Revert L. Hipertensión arterial. En: Farreras, Rozman (Editores) Tratado de medicina interna. 14^a ed, Barcelona, Mosby-Doyle; 1996: 667-89.

25. Reeves RA. Does This Patient Have Hypertension? How to Measure Blood Pressure. *JAMA* 1995; 273 (15): 1211-8.
26. Debs G, La Noval R, Dueñas A, Gonzalez J. Prevalencia de Factores de riesgo coronario en "10 de octubre". Su evolución a los 5 años. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Cubana Cardiol* 2001; 15 (1):14-20.
27. Olaiz G, Rivera J, Shamah LT, Rojas R, Villalpando HS, Hernández AM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública 2006; 80-81.
28. Velázquez Monroy O. *et al.* Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72 (1): 71-84.
29. Manual de Hipertensión Arterial en la Práctica Clínica de Atención Primaria. Grupo de Hipertensión Arterial. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar. Junio 2006.
30. Tunstall-Pedoe H, Connaghan J, Woodward M, Tolonen H, Kuulasmaa K. Pattern of declining blood pressure across replicate population surveys of the WHO MONICA project, mid-198s to mid-199s, and the role of medication. *Brit Med J* 2006; 332: 629-635.
31. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH *et al.* Health outcomes associates with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
32. Kaplan NM. Treatment of hypertension: drug therapy. En: Kaplan NM, ed. *Clinical Hypertension 7th Edition*. Baltimore: Williams & Wilkins 1998; 181-263.

33. Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial SEH-LELHA. Guía Española de Hipertensión 2005.
34. Hipertensión. 2005; 22 Supl 2. [en línea], 2005 [citado 30-Junio-2007]. Disponible en URL: <http://www.seh-lilha.org/guiahta05.htm>.
35. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-833.
36. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hyperten* 2003; 21: 1055-1076.
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 – Complete version. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
38. Khan NA, McAlister FA, Lewanczuk RZ, Touvz RM, Padwal R, Rabkin SW, et al. The 2005 Canadian Hipertensión Education Program recomendations for the management of hypertension: part II therapy. *Can J Cardiol* 2005; 21(8): 657-672.
39. World Health Organization, International Society of Hypertension writing group. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hyperten* 2003; 21: 1983-1992.

40. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten* 2003; 21: 1011-1053.
41. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
42. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC), Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Aten Primaria* 2004; 34: 427-432.
43. Hampton JR. Comparative efficacy of diuretics: benefit versus risk; results of clinical trials. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl 6): 85-91.
44. Cruickshank JM. The case for beta blockers as first line antihypertensive therapy. *J Hyperten* 1992; 10 (Suppl 3): 21-27.
45. Koch-Weser J. Drug therapy-hydralazine. *N Engl J Med* 1976; 295: 320-323.
46. Pettinger WA. Minoxidil in the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 1980; 303: 922-926.
47. Yusuf S. Calcium antagonists in Coronary Artery disease and hypertension. Time for reevaluation. *Circ* 1995; 92: 1079-1082.
48. Dargie HJ, Ball SG, Atkinson AB, Robertson JL. Converting enzyme inhibitors in hypertension and heart failure. *Br Heart J* 1983; 49 (4): 305–308.

49. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-242.
50. Weber MA, Byyny RL, Pratt H, Faison EP, Snively DB, Goldberg AI et al. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker Losartan. *Arch Intern Med* 1995; 155: 405-411.
51. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists focus on Losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403-1407.
52. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AJ, Ikeda LS, Nelson EB, Snively DB et al. A randomized placebo-controlled, double blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1345-1350.
53. Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Gilbert RE. Renin Inhibition: New Potential for an Old Therapeutic Target. *Hyperten* 2005; 46: 471.
54. Mazón P, Bertomeu V, Palma JL, Quiles J, Guindo J y González JR. Tratamiento global del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (Supl 1): 79-91.
55. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Tekturna® (aliskiren) Tablets 150 mg and 300 mg. Prescribing Information. February 2007. [en línea] [citada 4 de abril de 2007]. Disponible en URL <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021985lbl.pdf>.
56. Baños G. Modelos de hipertensión experimental. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72 (Supl. 1):S22-S26.

57. Gross, D. Animal models in cardiovascular research. 2a. ed. Kluwer Academic Publishers. London. 1994.
58. Ramírez JH, Palacios M, Ocampo H, Zuluaga C, Gutiérrez O. Ausencia de correlación entre las cifras tensionales, el daño de órgano blanco y la presencia de retinopatía en el modelo animal de hipertensión con L-NAME: ¿Son necesarios nuevos modelos animales en hipertensión arterial? Rev Colomb Med 2006; 37(4): 328-331.
59. Coloccini R. Endotelina: ¿una nueva frontera en Hipertensión Arterial? Instituto de Cardiología Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe, Argentina. <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/c052/coloccin.html>
60. Lahera V, Cachofeiro V. Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. En: Velásquez Farmacología Básica y Clínica. 17ª ed. Panamericana. 2005. 397-411.
61. Herrera A, Puldón G, Díaz B, Bacallao J. Efectos del alcoholismo crónico sobre la presión arterial y frecuencia cardiaca en ratas adolescentes machos. Rev Cubana Invest Biomed 2006;25(1):
62. Obregón S. Modelos experimentales en el control de la presión arterial. Maestría en Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Austral.
63. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Hipertensión y disfunción endotelial. Cardiovascular Risk Fact 1998; 7(1):35-45.
64. Sistema integrado de información Taxonómica SIIT* MEXICO. [en línea] Última modificación: 3 de julio de 2005 [citada 4-Diciembre-2006]. Disponible en: URL http://pick4.pick.uga.edu/mp/20q?act=x_ant&name=Argemone+mexicana&path=Plantae/Dicotyledoneae/Papaveraceae/Argemone/mexicana&authority=L.&xml=

Dicotyledoneae;Guianas_flora;Hawaii_flora;Neotropical_flora;Panama_Dicotyledoneae;Plants_Chicago;Taiwan_Dicotyledoneae;Wildflowers;&btxt=Discover+Life &burl=http://www.discoverlife.org.

65. Martínez M. Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Fondo de Cultura Económica, México; 1979. p. 1500
66. Instituto Nacional Indigenista (México). Introducción En: Argueta A, Cano LM Rodante ME Editores. Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana; 1994: p. 399-401.
67. Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutraceuticos. CORPUS. Argentina: 2004. p. 271-C-C-274.
68. Aguilar A, Camacho J, Chino S, Lopez M. Plantas Medicinales del Herbario. IMMS. Su distribución por enfermedades. México; 1994. p. 61.
69. Códice Florentino. Manuscrito de la Colección palatina de la Biblioteca Medica Laurenziana, ed. facs., 3 vol., México, Secretaría de Gobernación, Archivo General de la Nación; 1979.
70. Hernandez F. Historia Natural de Nueva España, traducción de José Rojo Navarro, 2 vols. en Francisco Hernández, Obras Completas, vol. II y III, México, UNAM; 1959.
71. Sociedad Mexicana de Historia Natural. Primera serie. México; 1876. p. 3.
72. Cabrera LG. Plantas curativas de México propiedades medicinales de las más conocidas plantas medicinales de México su aplicación correcta y eficaz. 5 ed. México; 1958.

73. Meckes LM, Mellado V. Pharmacological screening of mexican plants popularly used for the treatment of cough. *Fitoterapia* 1986; 57: 365-370.
74. Bielory L, Heimall J. Review of complementary and alternative medicine in treatment of ocular allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 395-9.
75. Duke, J.A. Handbook of Medicinal Herbs. USA. CRC Press. 1985.
76. Mendoza M, Cruz A. Exploración etnobotánica y establecimiento de un jardín botánico medicinal en la comunidad de Guadalupe de Cisneros, Tezoatlán, Oaxaca. Tesis Licenciatura. Universidad Autónoma Chapingo. México; 1991. p. 229.
77. Lara F, Márquez C. Plantas medicinales de Mexico I. Composición, usos y actividad biológica. México. Universidad Nacional Autónoma de México; 1996. p. 37.
78. Base de datos NAPRALERT. Etnomedical information on extracts with purported antihypertension activity. College of Pharmacy. University of Illinois at Chicago, Chicago. USA. 1997.
79. Chapman & Hall/CRC, Dictionary of Natural Products on CD-Rom. Ver 15.1, 1982-2007.
80. Chang YC, Chang FR, Khalil AT, Hsieh PW, Wu YC. Cytotoxic benzophenanthridine and benzyloquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* *Z Naturforsch Section C* 2003; 58: 521-526.
81. Upreti KK, Das M, Kumar A, Singh GB, Khanna SK. Biochemical toxicology of argemone oil. IV. Short-term oral feeding response in rats. *Toxicol* 1989; 58: 285-98.

82. By PC, Feng PC, Haynes LJ, Plimmer JR, Sherratt HSA. Pharmacological screening of some West Indian medicinal plants. *J Pharm Pharmacol* 1962; 14: 556-561.
83. Dhar ML, Dhar MM, Dhawan BN, Mehrotra BN, Ray C. Screening of Indian plants for biological activity: part I. *IJEB* 1968; 6: 232-247.
84. Ruiz I. Caracterización química y efectos cardiovasculares producidos por algunas plantas medicinales en ratas Wistar IV. Semana científica. UNAH. Honduras; 1987: p. 87
85. Páez SE, Fernández SG, Magos GA. Vasoconstrictor and Vasorelaxant Effects of Methanolic Extract from *Argemone mexicana* Linn (Papaveraceae) in Rat Aortic Rings. *Proc West Pharmacol Soc* 2006; 49: 63-65.
86. Díaz, JL. Monografías Científicas 1. Índice y sinonimia de las plantas medicinales de México. IMEPLAM; 1976: p 358
87. Instituto Nacional Indigenista (México). Palo Mulato. En: Argueta A, Cano LM Rodante ME Editores. Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana; 1994: p. 1105-1106.
88. 270 plantas medicinales iberoamericanas. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el desarrollo En: CYTED-SECAB. Ed. Gupta M. Colombia 1995: p 211-214.
89. Martínez M. Las plantas medicinales de México. 6ª ed. Ediciones Botas. México. 1990. p 656
90. Domínguez X, Alcorn J. Screening of medicinal plants used by Huastec Mayans of northeastern Mexico. *J Ethnopharmacol* 1985; 13(2):139-156.

91. Castro O, Gutiérrez JM, Barrios M, Castro L, Romero M, Umaña E. Neutralización del efecto hemorrágico inducido por veneno de *Bothrops asper* (serpientes: viperidae) por extractos de plantas tropicales. *Rev Biol Trop* 1999; 47(3): 605-616.
92. Yasunaka K, Abe F, Nagayama A, Okabe H, Lozada-Pérez L, López-Villafranco E, Muñiz EE, Aguilar A, Reyes-Chilpa R. Antibacterial activity of crude extracts from Mexican medicinal plants and purified coumarins and xanthenes. *J Ethnopharmacol* 2005; 97(2): 293-299.
93. Instituto Nacional Indigenista (México). Doradilla. En: Argueta A, Cano LM Rodante ME Editores. Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana; 1994: p. 575-576.
94. Lara F, Márquez C. Plantas medicinales de México. Composición, usos y actividad biológica. México. Universidad Nacional Autónoma de México, 1996; p. 137.
95. Díaz, JL. Monografías Científicas 1. Índice y sinonimia de las plantas medicinales de México. IMEPLAM. 1976; p 92.
96. Martínez M. Las plantas medicinales de México.. 6ª. Ed. México, Botas 1990; p 124-125.
97. Márquez C, Lara F, Esquivel B, Mata R. Plantas medicinales de México II. Composición, usos y actividad biológica. México. Universidad Nacional Autónoma de México 1999; 69.
98. Qasim, MA, Roy SK, Ilyas M. Phenolic constituents of selaginellaceae. *Ind J Chem* 1985; 24B: 220.

99. Pérez, S, Pérez MR, Pérez C, Zavala MA, Vargas R. Inhibitory activity of 3-methylenhydroxy-5-methoxy-2,4-dihydroxytetrahydrofurane isolated from *Selaginella lepidophylla* on smooth muscle of wistar rat. *Pharm Acta Helv* 1994; 69(3):149-152.
100. Instituto Nacional Indigenista (México). Muicle. En: Argueta A, Cano LM Rodante ME Editores. Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana; 1994: p. 1026-1027.
101. Márquez C, Lara F, Esquivel B, Mata R. Plantas medicinales de México II. Composición, usos y actividad biológica. México. Universidad Nacional Autónoma de México 1999; 119.
102. Martínez M. Las plantas medicinales de México. Botas. 6ª. Ed. 1990. México; 1990 p 225-226.
103. Euler KL, Alam M. Isolation of kaempferitrin from *Justicia spicigera*. *J Nat Prod* 1982; 45(2): 220-221.
104. Blower PE, Cross KP, Fligner MA, Myatt GJ, Verducci JS, Yang C. Systematic analysis of large screening sets in drug discovery. *Curr Drug Discov Technol* 2004; 1: 37-47.
105. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Pharmacology. 6ª Ed. China; Elsevier; 2007.
106. Páez, E. Efecto de extractos metanólicos de plantas medicinales sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca de la rata anestesiada. Tesis de Licenciatura. UNAM. 2001. p 40.

107. Lozoya X, Aguilar A, Camacho JR. Encuesta sobre el uso actual de las plantas en la medicina tradicional mexicana. *Rev Med IMSS* 1987; 25(4): 283-291.
108. Magos GA, Vidrio H, Reynolds WF, Enríquez RG. Pharmacology of *Casimiroa edulis* IV. Hypotensive effects of compounds isolated from methanolic extracts in rats and guinea pigs. *J Ethnopharmacol* 1999; 64: 34-35.
109. Abdel -Haq, Francesca M, Palmery M, Grazia M, Silvestrini B, Saso L. Relaxant effects of *Hidrastis canadensis* L. and its major alkaloids on guinea pig isolated trachea. *Pharmacol Toxicol* 2000; 87: 218-222.
110. Rocha AP, Carvalho LC, Sousa MA, Madeira SV, Sousa PJ, Tano T, et al. Endothelium-dependent vasodilator effect of *Euterpe oleracea* Mart. (Acai) extracts in mesenteric vascular bed of the rat. *Vascul Pharmacol* 2007; 46 (2): 97-104
111. Fatehi M, Saleh TM, Fatehi-Hassanabad Z, Farrokhfal K, Jafarzadeh M, Davodi S. A pharmacological study on *Berberis vulgaris* fruit extract. *J Ethnopharmacol* 2005; 102 (1): 46-52.
112. Lei XL, Chiou GC. Cardiovascular pharmacology of *Panax notoginseng* (Burk) F.H. Chen and *Salvia miltiorrhiza*. *Am J Chin Med* 1986; 14 (3-4): 145-52.
113. Intoxicaciones producidas por plantas. [en línea] Actualización 2007 [citado 20-octubre-2007] Disponible en URL: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/intoxicaciones/66intoxicaciones_producidas_por_plantas.pdf .
114. Anaya R, Vernaza M, Zevallos V. Investigación de la acción de los nitratos y nitritos contenidos en algunos vegetales como causantes de metahemoglobinemia. *Ciencia e investigación* 1999; 2 (1): 81.

115. Kamide K, Rakugi H, Higaki J, Okamura A, Nagai M, Moriguchi K, Ohishi M, Satoh N, Tuck ML, Ogihara T. The rennin–angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. *Am J Hyperten* 2002; 15:66-71.
116. Williamson AP, Seifen E, Lindemann JP, Kennedy RH. α_1 A-Adrenergic receptor mediated positive chronotropic effect in right atria isolated from rats. *Canadian J Physiol Pharmacol* 1994; 72 (681): 1574–1579.
117. Tay A, Ozcelicay AT, Altan VM. Effects of l-arginine on blood pressure and metabolic changes in fructose hypertensive rats. *Am J Hyperten* 2002; 15: 72-77
118. Nyby MD, Matsumoto K, Yamamoto K, Abedi K, Eslami P, Hernandez G, Smutko V, Berger ME, Tuck ML. Dietary fish oil prevents vascular dysfunction and oxidative stress in hyperinsulinemic rats. *Am J Hyperten* 2005; 213–219
119. Hsieh PS. Attenuation of insulin-mediated pressor effect and nitric oxide release in rats with fructose-induced insulin resistance. *Am J Hyperten* 2004; 17: 707–711
120. Miatello R, Risler N, Castro C, Cruzado M, González S, Zumino AP. Chronic administration of losartan reverses cardiovascular changes in hypertensive fructose-fed rats. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 945–952
121. Cos P, De Bruyne T, Hermans N, Apers S, Berghe DV, Vlietinck AJ. Proanthocyanidins in health care: current and new trends. *Current Med Chem* 2004; 1:1345–1359.

122. Erlejman AG, Verstraeten SV, Fraga CG, Oteiza PI. The interaction of flavonoids with membranes: potential determinant of flavonoid antioxidant effects. *Free Radical Res* 2004; 38: 1311–1320.
123. Baños G, Medina-Campos ON, Maldonado PD, Zamora J, Pérez I, Pavon N, Pedraza-Chaverri J. Antioxidant enzymes in hypertensive and hypertriglyceridemic rats: effect of gender. *Clin Exp Hyperten* 2005; 27:45–57.
124. Puiggros F, Llopiz N, Ardevol A, Blade C, Arola L, Salvado MJ. Grape seed procyanidins prevent oxidative injury by modulating the expression of antioxidant enzyme systems. *J Agr Food Chem* 2005; 53: 6080–6086.
125. Allwood MJ, Cobbold AF, Ginsberg J. Peripheral vascular effects of noradrenaline isopropylnoradrenaline and dopamine. *Br Med Bull* 1963. 19:132-136.
126. Weiss GB, Winquist RJ, Silver PG. Vascular smooth Muscle and Vasodilators. Cardiovascular Pharmacology. USA: Antonaccio, M J Raven Press. 1990.
127. Somlyo AP, Somlyo AV. Smooth Muscle Structure and function. The Heart and Cardiovascular System. 2 ed. USA: Fozzard. 1992. 1295-1316.
128. Bosch T, Medical treatment of portal hypertention. *Digestion* 1998; 59:547-555.
129. Karaki H, Ozaki H, Hori M, Mitsui-Sato M, Amano K, Harada y cols. Calcium Movements, Distribution, and Functions in Smooth Muscle. *Pharmacol* 1997; 49(2): 157-230.
130. Weston AH, Edwards G. Recent progress in potassium channel opener pharmacology *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 47-54.

131. Cooke JP. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992; 90:1168.
132. Wess J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10:69-99.
133. Lambert LE, French JF, Whitten JP, Baron BM, McDonald IA. Characterization of cell selectivity of two novel inhibitors of nitric oxide synthase. *Eur J Pharmacol* 1992; 216: 131-134.
134. Gross BB, Jaffe EA, Levi R, Kilbourn RG. Cytokine activated endothelial cells express an isotype of nitric oxide synthase which is tetrahydrobiopterin-dependent, calmodulin-independent and inhibited by arginine analogs with a rank-order of potency characteristic of activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 170: 823-829.
135. Waldman SA, Murad F. Biochemical mechanisms underlying vascular smooth muscle relaxation: The guanylate cyclase-cyclic GMP system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: Suppl 5: S115-S118.