



UNAM



IZTACALA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**“ESTUDIO DE CINCO PLANTAS POR SU EFECTO
ANTIHIPERTENSOR EN RATAS”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGO

PRESENTA

NATALIA LIZARDI SAMPSON



ASESORA: Dra. BEATRIZ VÁZQUEZ CRUZ

Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, 2015



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.

Agradecimientos

A la **Dra. Beatriz Vázquez Cruz** por su apoyo y paciencia para lograr realizar esta tesis.

Al **M. en C. David Segura Cobos** por su apoyo y consejos para este trabajo.

Al **Dr. Maximiliano Ibarra Barajas** por su cooperación y disposición en la revisión de esta tesis.

A la **Dra. Rocío Serrano Parrales** por su cooperación y disposición en la revisión de esta tesis.

A la **M. en C. María Edith López Villafranco** por su cooperación en la revisión de este trabajo.

Dedicatoria

A mi hermano Alfredo Alejandro Lizardi Sampson, por ser siempre un ejemplo y por su apoyo incondicional. A mis padres Clementina Sampson Anguiano y José Alfredo Lizardi Escontria por siempre apoyarme en las decisiones buenas y malas que he tomado, y estar ahí en los buenos y malos momentos. A Jorge Espinosa Armenta, por su apoyo, sus consejos su apoyo y por “echarme a perder”, a José Luis Gutiérrez por sus consejos y apoyo.

A esos amigos que han estado conmigo en buenos momentos pero que principalmente han sabido estar ahí cuando los he necesitado y por todas las “aventuras” que hemos compartido juntos, Gina, Citlalli, Alex-Black-Cat, Erick, Sonia.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	VII
Resumen.....	IX
Abstract.....	X
1.0 Introducción.....	1
1.1 Presión Arterial (PA).....	1
1.2 Mecanismos que regulan la Presión Arterial.....	2
1.2.1 Mecanismos de la regulación a través del Sistema Nervioso.....	3
1.2.2 Regulación de la Presión Arterial por el Endotelio Vascular.....	4
1.2.3 Sustancias Vasodilatadoras.....	4
1.2.4 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS).....	6
1.3 Hipertensión Arterial (HA).....	9
1.3.1 Clasificación de la HA.....	11
1.3.2 Factores que influyen en el desarrollo de la hipertensión primaria.....	11
1.3.3 Epidemiología de la HA.....	13
1.3.4 Tratamiento de la HA esencial.....	14
1.4 Medicina Tradicional.....	17
2.0 Justificación.....	18
3.0 Características botánicas y etnobotánicas de las plantas de este estudio.....	19
3.1 <i>Spharalcea angustifolia</i> (Cav). G. Don.....	19
3.2 <i>Annona reticulata</i> L.....	19
3.3 <i>Phalaris canariensis</i> L.....	21
3.4 <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Ness.....	22
3.5 <i>Ruta chalepensis</i> L.....	23
4.0 Hipótesis.....	25
5.0 Objetivos.....	25
6.0 Material.....	26
6.1 Material vegetal.....	26
6.2 Material biológico.....	26

6.3 Fármacos.....	26
7.0 Métodos.....	26
7.1 Obtención del extracto etanólico de <i>A reticulata</i>	26
7.2 Obtención de los extractos acuosos.....	27
7.3 Efecto de los extractos sobre la PA en ratas normotensas.....	27
7.4 Efecto de la fenilefrina sobre la PA.....	27
7.5 Efecto de fenilefrina en presencia de los extractos.....	28
7.6 Inducción de hipertensión por administración de L-NAME.....	28
7.7 Estudio de la reactividad vascular en riñón aislado perfundido.....	29
7.8 Análisis estadístico.....	29
8.0 Resultados.....	30
8.1 Efecto del extracto acuoso de <i>P. canariensis</i> (alpiste) sobre la PA de ratas normotensas.....	30
8.2 Efecto del extracto acuoso de <i>C. zeylanicum</i> (canela) sobre la PA de ratas normotensas.....	31
8.3 Efecto del extracto acuoso de <i>R. chalepensis</i> (ruda) sobre la PA de ratas normotensas.....	32
8.4 Efecto del extracto acuoso de <i>S. angustifolia</i> sobre la PA de ratas normotensas.....	33
8.5 Efecto de fenilefrina (Fen) sobre la PAS en ratas anestesiada.....	34
8.6 Efecto de la Fen sobre lapas en presencia del extracto etanólico de <i>A. reticulata</i>	35
8.7 Efecto de la Fen sobre la PAS en presencia del extracto acuoso de <i>P. canariensis</i>	36
8.8 Efecto de la Fen sobre la PAS en presencia del extracto acuosos de <i>C. zeylanicum</i>	37
8.9 Efecto de la Fen sobre la PAS en presencia del extracto acuoso de <i>RCH</i>	38
8.10 Efecto de la Fen sobre la PAS en presencia del extracto acuoso de <i>S. angustifolia</i>	39
8.11 Efecto de la administración de L-NAME sobre la PAS.....	40

8.12 Efecto del extracto acuoso de <i>RCH</i> sobre la PAS de ratas hipertensas por L-NAME.....	41
8.13 Efecto de la Fen sobre la Presión de perfusión del riñón aislado de ratas hipertensas por administración de L-NAME.....	42
8.14 Efecto de acetilcolina (Ach) sobre la presión de perfusión del riñón aislado de rata ratas hipertensa por L-NAME.....	43
8.15 Efecto de Ach sobre la presión de perfusión en riñón aislado de ratas tratadas con L-NAME y extracto acuoso de <i>RCH</i>	44
8.16 Efecto de Ach sobre la presión de perfusión en riñón aislado de ratas previamente tratadas con L-NAME y extracto acuoso de <i>RCH</i>	45
9.0 Discusión de los Resultados.....	46
10.0 Conclusión.....	48
11.0 Bibliografía.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

$\mu\text{g/Kg}$ = microgramos/kilogramos
Ach = Acetilcolina
AMPc = Monofosfato de adenosina cíclico
Ang I = Angiotensina I
Ang II = Angiotensina II
ARA II = Antagonista del receptor de angiotensina II
A. reticulata = *Annona reticulata*
ATP = Adenosina de trifosfato
 Ca^{2+} = Calcio
C. zeylanicum = *Cinammomun zeylanicum*
EDRF = Factor relajante de endotelio
EEM = Error estándar de la media
ECA = Enzima convertidora de agiotensina
eNOS = Sintasa de óxido nítrico endotelial
Fen = Fenilefrina
GC = Gasto cardiaco
GMPc = Guanidina monofostafo cíclico
GTP = Guanosín trifosfato
HA = Hipertensión arterial
iECA = Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
iNOs = Sintasa de óxido nítrico inducida
i.p = Intraperitoneal
IP₃ = Trifosfato de inositol
L-NAME = N nitro-L arginina-metil ester
mg/Kg = miligramos/kilogramos
mm Hg = milímetros de mercurio
NO = Óxido nítrico
NOS = Sintasa de óxido nítrico
nNOs = Sintasa de óxido nítrico neuronal

PA = Presión arterial

PAM = Presión arterial media

PAS = Presión arterial sistólica

P. canariensis = *Phalaris canariensis*

PG₂ = Prostaciclina

PO₂ = Presión parcial de oxígeno

RCH = *Ruta chalepensis*

R. chalepensis = *Ruta chalepensis*

RPT = Resistencia periférica total

S. angustifolia = *Spharalcea angustifolia*

SNA = Sistema nervioso autónomo

SNC = Sistema nervioso central

SRAA = Sistema renina angiotensina aldosterona

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue, estudiar el efecto de los extractos de *Annona reticulata*, *Ruta chalepensis*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Sphaeralcea angustifolia* y *Phalaris canariensis* sobre la presión arterial (PA). Se utilizaron ratas Wistar macho de 300 a 350 g de peso, anestesiadas con pentobarbital sódico (48 mg/Kg, vía i.p); la presión arterial se midió de la arteria carótida y la administración de los extractos y del anestésico se hizo a través de la vena femoral, se realizaron curvas dosis respuesta a los extractos de las plantas mencionadas, observándose disminución de la PA sistólica, en todos los casos. Posteriormente se realizaron curvas dosis respuesta a fenilefrina, a dosis de 1, 5, 10, 25 y 50 µg/Kg. Con la dosis de 50 µg/Kg el incremento máximo de la presión sistólica fue de 62.33 ± 7 mm de Hg. Al realizar nuevamente la curva dosis respuesta en presencia de cada uno de los extractos de las plantas, solamente *R. chalepensis* (50 mg/Kg) disminuyó la respuesta máxima a fenilefrina a 38.3 ± 13 mm Hg. En otra serie experimental se formaron grupos de 5 ratas a los cuales se les midió la PA por un método no invasivo y enseguida se les administraron los tratamientos por vía oral. Al G1 se le administró L-NAME en el agua de bebida (70 mg/Kg), G2 vehículo, G3 y 4 L-NAME + extracto acuoso de *R. chalepensis* (25 y 50 mg/Kg respectivamente) y al G5 L-NAME + enalapril (5mg/Kg). Transcurridos 10 días de tratamiento se les midió la PA, y se observó que el grupo tratado con L-NAME aumento la PA con respecto al grupo control, los grupos tratados con *R. chalepensis* y enalapril mostraron disminución de la PA. Los estudios de reactividad vascular renal a fenilefrina (1- 8 µg) en el riñón aislado perfundido con solución Krebs mostraron que los grupos tratados con *R. chalepensis* disminuyeron la presión de perfusión renal en relación al grupo tratado únicamente con L-NAME. En conclusión todas las plantas estudiadas tuvieron un efecto hipotensor en las ratas normotensas, pero únicamente *R. chalepensis* tuvo efecto antihipertensor en el modelo de hipertensión agudo con fenilefrina, y en un modelo de hipertensión crónica con L-NAME. Es importante continuar el estudio de esta planta, ya que podría ser útil en el tratamiento de la hipertensión

ABSTRACT

The aim of this study was to study the effect on the arterial pressure of the extracts of *Annona reticulata*, *Ruta chalepensis*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Sphaeralcea angustifolia* and *Phalaris canariensis*. There were used Wistar male rats of 300 to 350 g, they were anaesthetized with sodium pentobarbital (48mg/Kg i.p), the arterial pressure was taken through the carotid artery and the administration of the extracts and analgesics was made through the femoral vein, there were realized dose-response curves to the extracts of the mentioned plants, we watched a decrease of the arterial pressure, in all the cases. After that there was realized curves dose-response to phenylephrine in doses of 1, 5, 10, 25 y 50 $\mu\text{g/Kg}$, with the dose 50 $\mu\text{g/Kg}$ the maximal increase on the systolic pressure was 62.33 ± 7 mm Hg. When the dose-response curve were made again in presence of each one of the extracts of the plants, only *R. Chalepensis* (50mg/Kg) decrease the maximal increase to phenylephrine in 38.3 ± 13 mm Hg. In other experiments were formed groups of 5 rats each one, those in which were measured the arterial pressure with a non invasive method, immediately they were administrated orally, in the G1 were administrated L-NAME in the drink water (70mg/Kg), G2 vehicle, G3, 4 L- NAME + aqueous extract of *R. chalepensis*: (25 and 50 mg/Kg) and G5 L-NAME + enalapril (5mg/Kg). After ten days of treatment the arterial pressure was measured. The studies of vascular reactivity to phenylephrine (1 -8 μg) in the isolated perfused kidney with Krebs solution showed that the groups treated with *R. chalepensis* decreased the perfusion pressure in relation with the group treated only with L-NAME. In conclusion all the studied plants had a hypotensive effect on the normotense rats, but only *R. Chalepensis* had an effect in the model of acute hypertension by phenylephrine, and in a model of chronic hypertension by L-NAME. It is important to continue with the study of this plant because it could be useful in the treatment against hypertension.

1.0 INTRODUCCIÓN

1.1 PRESIÓN ARTERIAL

La presión sanguínea (PA) es la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área de la pared vascular, y la presión arterial sistémica es el producto de la resistencia vascular periférica por el gasto cardiaco, está determinada por el volumen de sangre que el corazón expulsa por minuto y por la resistencia que los vasos presentan al flujo de la sangre, lo que se puede representar como:

$$PAS = GC \times RPT$$

PAS= Presión arterial sistémica

GC = Gasto Cardiaco

RPT = Resistencia Periférica Total

Esta relación indica que cualquier factor que modifique el GC o la RPT modifica la presión arterial sistémica. El GC es la cantidad de sangre expulsada por el corazón en la unidad de tiempo; en un individuo en reposo el GC es de 5 L/min, dicho valor puede variar según la frecuencia cardiaca, la fuerza de contracción y la presión de llenado del ventrículo izquierdo; en esta influyen el volumen sanguíneo y el retorno venoso. La RPT es la fuerza que se opone al flujo sanguíneo y depende del volumen y del diámetro de la arteria.

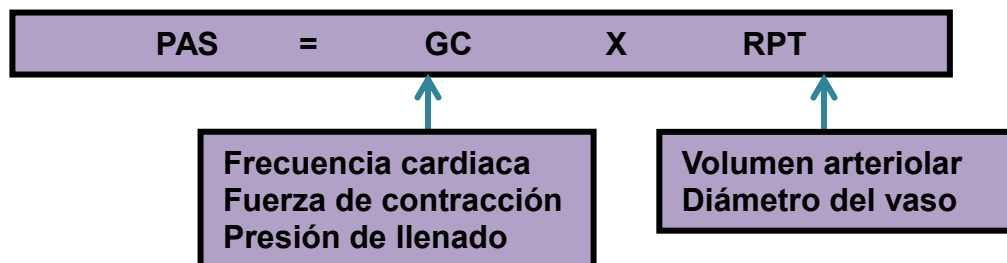


Figura 1. Factores que modifican la presión arterial.

Bajo condiciones normales, la presión arterial (PA) fluctúa a lo largo del día en los rangos establecidos, puede aumentar durante el estrés físico y emocional y normalmente aumenta al medio día y usualmente disminuye mientras dormimos (Dipiro et al., 2002). La PA en reposo es considerada normal, cuando se tienen los siguientes valores en promedio de 120/80 mm Hg (sistólica/diastólica). Algunas definiciones importantes relacionadas con la PA son las siguientes:

-Presión sistólica: presión arterial máxima que se alcanza durante la eyección de sangre por el corazón.

-Presión diastólica: presión arterial mínima que se alcanza durante la diástole, mientras el corazón está relajado llenándose (no hay eyección de sangre).

-Presión arterial del pulso o diferencial: diferencia entre las presiones sistólica y diastólica. Depende del volumen sistólico (volumen de eyección de un ventrículo durante una contracción) y de la distensibilidad arterial.

-Presión arterial media (PAM): es la presión media durante un ciclo cardíaco completo de sístole y diástole, su valor normal es de 90 mm de Hg. Depende de la resistencia periférica y del gasto cardíaco (volumen eyectado por un ventrículo por unidad de tiempo), (Mulroney et al., 2011).

1.2 MECANISMOS QUE REGULAN LA PRESIÓN ARTERIAL

La PA se mantiene en valores normales debido a varios mecanismos que interaccionan y actúan sobre el gasto cardíaco y la resistencia periférica. Estos mecanismos se pueden clasificar por su rapidez de acción, en mecanismos a corto y a largo plazo. Los mecanismos que controlan la PA a corto plazo son locales y centrales a través del sistema nervioso. El mecanismo de control de la PA a largo plazo más importante es a través del sistema renal por medio del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS).

Los mecanismos locales involucran la autorregulación miógena, metabólica, humoral y mecanismos en los cuales interviene directamente el endotelio vascular mediante la producción y liberación de sustancias vasodilatadoras como: óxido nítrico, factor hiperpolarizante derivado de endotelio y vasoconstrictoras como

endotelinas y tromboxano A₂ (Rang et al., 2012). Los mecanismos de control de la PA a través del sistema nervioso son: Por medio del sistema nervioso autónomo (SNA) tanto simpático, como parasimpático, que produce por una parte, cambios en la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca, y por cambios del tono vasomotor. A través de los barorreceptores, un aumento de la PA genera activación del núcleo del tracto solitario a nivel bulbar, que transmite impulsos cardiodepresores y vasodilatadores a la periferia (Mautner et al., 2003).

1.2.1 MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA (PA) A TRAVÉS DEL SISTEMA NERVIOSO

Reflejo barorreceptor: Básicamente, este reflejo se inicia en los receptores de estiramiento, conocidos como *barorreceptores* o *presorreceptores*, situados en puntos específicos de las paredes de varias arterias sistémicas de gran tamaño. El aumento de la presión arterial estira los barorreceptores y hace que transmitan las señales hacia el sistema nervioso central (SNC). Las señales de «retroalimentación» vuelven después a través del sistema nervioso autónomo hacia la circulación para reducir la presión arterial hasta el nivel normal.

Quimiorreceptores carotídeos y aórticos: Los quimiorreceptores se localizan en los cuerpos carotídeos y solo algunos en los cuerpos aórticos. Los quimiorreceptores están expuestos en todo momento a la sangre arterial, no a sangre venosa, y sus presiones parciales de oxígeno (P_{O₂}) son las P_{O₂} arteriales. Cuando la concentración de oxígeno en la sangre arterial disminuye por debajo de lo normal se produce una intensa estimulación de los quimiorreceptores, la frecuencia de los impulsos es particularmente sensible a las modificaciones de la P_{O₂} arterial en el intervalo de 60 a 30 mm Hg, un intervalo en el que la saturación de la hemoglobina con oxígeno disminuye rápidamente (Guyton et al., 2011).

1.2.2 REGULACIÓN DE LA (PA) POR EL ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio vascular tiene un papel muy importante en la regulación de la PA, esta función es mediada por las diversas sustancias vasoactivas sintetizadas por las células endoteliales. Se ha postulado que una deficiencia de la síntesis local de sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico y factor hiperpolarizante derivado de endotelio produce aumento de la PA (Dipiro et al., 2002; Rang et al., 2012). El endotelio participa en esta regulación a través de: Liberación de sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico y prostaciclina.

Liberación de endotelinas vasoconstrictoras.

1.2.3 SUSTANCIAS VASODILATADORAS

Óxido Nítrico

El óxido nítrico (NO) es el principal compuesto del endotelio que se libera constantemente, lo que permite mantener el tono vascular y por lo tanto la PA normal, es un radical libre de vida media corta (3-5 segundos) que se sintetiza en las células endoteliales por acción de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) sobre la L-Arginina con la participación del oxígeno molecular y varios cofactores como nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Existen tres isoformas de la sintasa de óxido nítrico (NOS): sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), constitutiva, residente en la célula endotelial y sintetiza NO durante periodos breves por reacción a los incrementos calcio (Ca^{++}) intracelular. Una segunda es la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS), presente en el (SNC) y el riñón, y la sintasa de óxido nítrico inducida (iNOS), la cual es inducida después de la activación de células inflamatorias y endotoxinas bacterianas, sintetiza NO por periodos largos y participa en procesos inflamatorios. El NO se difunde con facilidad del endotelio al músculo liso adyacente e induce relajación al activar la guanilato ciclasa la cual transforma al guanósín trifosfato (GTP) en monofosfato de guanósina cíclico (GMPc). El aumento de (GMPc) aumenta la permeabilidad al potasio y disminuye la concentración intracelular de calcio (Ca^{2+}) libre y como la contracción muscular requiere de (Ca^{2+}), al no haber Calcio intracelular suficiente

se produce la relajación del músculo liso vascular (Mulroney et al., 2011, Brunton et al., 2011).

Furchgott y Zawadzki descubrieron en 1980 un factor relajante derivado del endotelio (EDRF) que posteriormente fue identificado como NO. Este hallazgo amplió enormemente nuestra comprensión de la función endotelial. El NO se libera continuamente del endotelio de vasos de resistencia, lo que da lugar a un tono vasodilatador, e interviene en el control fisiológico de la PA. Además de producir relajación vascular, inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular, inhibe la adhesión y la agregación plaquetaria, e inhibe la adhesión y la emigración de los monocitos; por todo ello, puede proteger a los vasos sanguíneos del desarrollo de ateromas y trombosis (Rang et al., 2012). La mayoría de los pacientes hipertensos tienen deficiencia en la liberación de NO lo que provoca una inadecuada vasodilatación y un aumento en la actividad de los compuestos vasoconstrictores, lo que produce la hipertensión. Existen varios compuestos homólogos a la L-arginina que antagonizan competitivamente a las sintasas de NO, cuando estos compuestos son administrados en seres humanos y animales les produce hipertensión, como ejemplos se tienen la L-nitro arginina y al L-NAME (Dipiro et al., 2002).



Figura 2. Síntesis de Óxido Nítrico a través de la L-Arginina.

Prostaciclina

La prostaciclina (PGI₂) es una prostaglandina producto del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa, es miembro de la familia de los lípidos llamados eicosanoides, es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria (Costanzo., 2014).

1.2.4 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (RAAS)

El sistema renina angiotensina (RAAS) a través de la angiotensina II tiene un papel muy importante en la regulación a largo plazo de la PA; función que realiza a través de sus acciones vasoconstrictoras, y regulador del volumen de agua y equilibrio electrolítico, el RAAS es un mediador de múltiples acciones en los riñones contribuyendo importantemente a la homeostasis cardiovascular (Raff et al., 2011).

-La renina es una proteasa de aspartilo, sintetizada y almacenada en las células yuxtaglomerulares, la cual rompe el enlace entre los residuos 10 y 11 del amino terminal del angiotensinógeno para producir angiotensina I (Sielecki et al., 1989). La liberación de la renina se encuentra modulada por factores intrarrenales (Ej. Presión de perfusión renal, catecolaminas, angiotensina II) y factores extrarrenales (Ej. Sodio, cloro y potasio). Las células yuxtaglomerulares funcionan como barorreceptores sensibles en las arteriolas aferentes. Un decremento de la PA y de la perfusión renal estimula su liberación, así como la disminución de cloro y potasio intracelular. Las catecolaminas aumentan la liberación de renina, probablemente por la estimulación directa de las células yuxtaglomerulares mediante una acción que involucra la formación de AMPc. La renina cataliza la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I, la cual es convertida en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Dipiro et al., 2002).

-La ECA es una ectoenzima y una glicoproteína con un peso molecular aparente de 170 K daltones, la ECA en humanos contiene 1 277 residuos de aminoácidos, posee un gran dominio aminoterminal, un dominio intracelular corto carboxilo terminal y una zona hidrófoba de 17 aminoácidos que fija la ectoenzima en la membrana celular (Beldent et al., 1995).

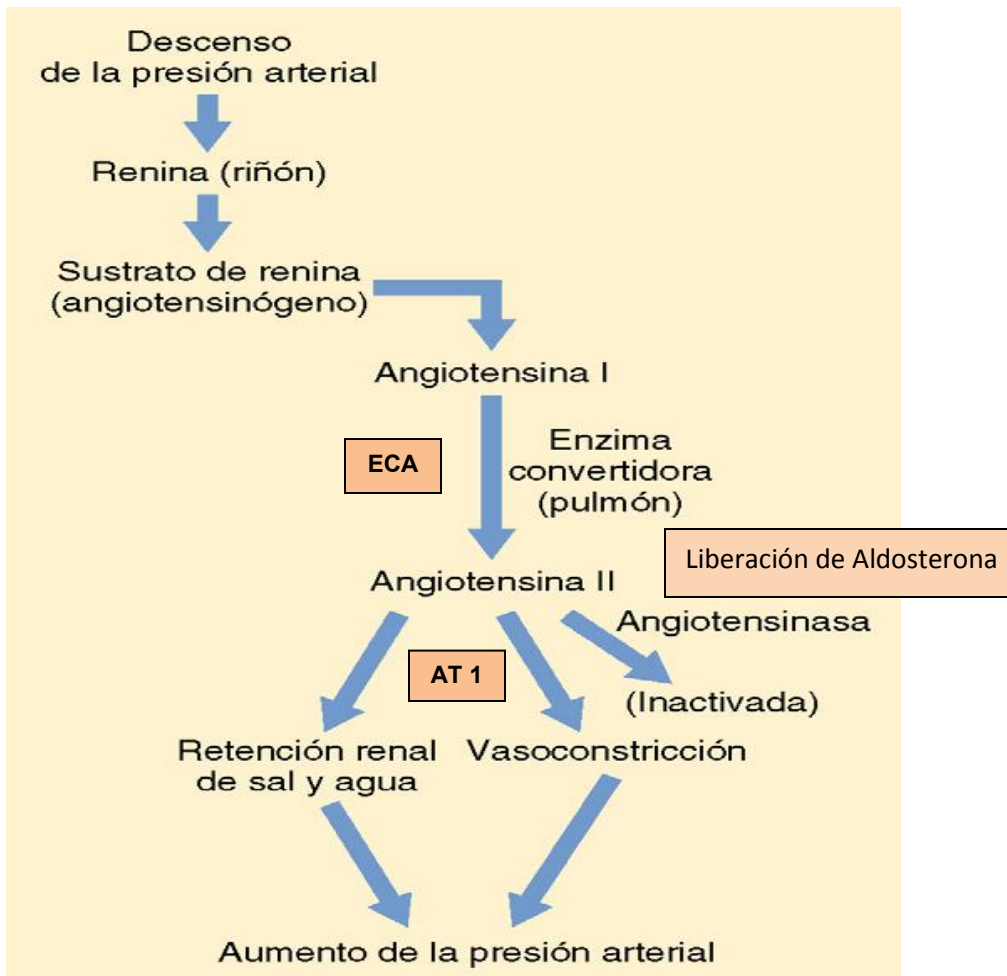


Figura 3. Síntesis y mecanismo de regulación de la PA a través de angiotensina II (Guyton et al., 2011).

La angiotensina II (AngII) es un octapéptido con potente efecto vasoconstrictor a través de su unión a sus receptores específicos AT₁ y AT₂, el primero tiene 359 aminoácidos y el segundo 363 aminoácidos. Casi todos los efectos biológicos de angiotensina II son mediados por el receptor AT₁ (AT1R) (Carey et al., 2001). Los AT1R activan numerosos sistemas de transducción para producir efectos que varían con el tipo de células y son una combinación de respuestas primarias y secundarias, estos receptores se acoplan a varias proteínas G, los AT1R se acoplan a proteínas G_q para activar a la fosfolipasa C β-trifosfato de inositol (IP₃) –Ca⁺⁺, lo cual puede producir una activación de la proteína cinasa C y la producción de eicosanoides, además de la activación de la

proteína cinasa activada por mitógenos y dependiente de calcio, y la activación de la sintasa de óxido nítrico dependiente de Ca^{++} , calmodulina. Puede ocurrir la activación de G_i , reduciendo la cantidad de adenilciclasa, disminuyendo el contenido celular de AMPc (Meszaros et al., 2000). Al unirse a sus receptores específicos (AT_1 o AT_2 y sus subtipos) la angiotensina II produce efectos en diversos tejidos. Los AT_1R se localizan en tejido cerebral, renal, miocárdico, vascular y adrenal, éstos receptores median la mayoría de las respuestas de la función cardiovascular renal. Los receptores AT_2 se localizan en tejido medular adrenal, útero y cerebro, la estimulación de éstos receptores no afecta directamente la regulación de la PA.

En el miocardio la AngII es generada por una segunda enzima, la convertasa angiotensina I, la cual no es bloqueada por la inhibición de la ECA. La activación del SRAA en el miocardio aumenta la contractilidad cardiaca y estimula la hipertrofia cardiaca. El SRAA del sistema nervioso tiene 2 funciones, modula la producción y liberación de hormonas del hipotálamo e hipófisis y el control del sistema simpático de la médula oblongada (Dipiro et al., 2002).

Los efectos de AngII sobre la PA incluyen:

- Vasoconstricción generalizada, especialmente pronunciada en las arteriolas eferentes renales de los glomérulos renales.

- Aumento de la liberación de noradrenalina, lo que potencia los efectos simpáticos.

- Estimulación de la reabsorción tubular proximal de Na^+ .

- Secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal.

- Crecimiento celular en el corazón y las arterias

- Aumento de sed, (Rang et al., 2012).

Estos efectos conllevan a la regulación de la PA y por lo tanto a la homeostasis del sistema cardiovascular.

1.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica degenerativa y ha sido definida como un aumento innecesario y sostenido de las presiones diastólica y sistólica (Sokolow et al., 1992). De la expresión $PA = GC \times RPT$; se puede inferir que la hipertensión arterial (HA) puede ser consecuencia de la elevación de alguno de los dos factores o de ambos, el aumento fisiológico del GC puede ser adaptado por disminución de la RPT y por los mecanismos que controlan la PA normal, lo cual no ocurre en la HA; al parecer los mecanismos barorreceptores, humorales y renales están colocados en un nivel superior de control de PA (Guyton et al., 2011). La HA es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares que, si no se trata, producen aumento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad cerebral, cardíaca, vascular y renal, por lo tanto los órganos que se ven afectados son el corazón, encéfalo, riñones y vasos sanguíneos (Crawford., 1997). Una PA media mayor de 110 mm Hg (la normal es de 90 mm Hg) se considera hipertensión (Este nivel de PAM media aparece cuando la presión arterial diastólica es mayor de 90 mm Hg y la presión sistólica mayor de 135 mm Hg). En la hipertensión más elevada, la PAM aumenta hasta 150-170 mm Hg, lo que indica una presión diastólica de 130 mm Hg y una presión sistólica que, en ocasiones, puede llegar a los 250 mm Hg (Guyton et al., 2011).

Los criterios para diagnosticar la HA son hasta cierto punto complejos ya que la PA aumenta con la edad y varía entre una medición y la siguiente, por factores ambientales y emocionales del paciente. Aproximadamente el 20% de los paciente hipertensos tienen el GC elevado, en tanto todos tienen la resistencia vascular elevada, el GC puede estar elevado en pacientes con sobrepeso o en ancianos, sin embargo el factor más importante en la HA es el aumento del tono arteriolar, por lo cual la resistencia esta aumentada, obligando al corazón a realizar mayor esfuerzo para impulsar la sangre a través de las grandes y medianas arterias, las cuales deben soportar el impacto del ventrículo con su impulso sistólico y se ven sometidas a una gran presión; lo que produce que pierdan elasticidad progresivamente y desarrollen hiperplasia arteriolar con reducción del calibre de

su luz y los territorios que irrigan ven reducida su perfusión gradualmente, esto a su vez perpetúa la HA estableciéndose así un círculo vicioso. La HA crónica lesiona en primer lugar los vasos sanguíneos renales, cardíacos y cerebrales, e involucra alteraciones fisiopatológicas del sistema nervioso autónomo, así como disfunción renal, disfunción endocrina, anomalías neurohumorales, alteraciones de la membrana celular. La patogénesis de la HA involucra un gran número de mecanismos autoperpetuantes a nivel celular y molecular, que contribuyen a su cronicidad y daño a órganos blanco. Se produce daño vascular con disfunción endotelial, conllevando a pérdida de la capacidad de relajación vascular, agregación plaquetaria, inflamación, remodelación y aumento de la resistencia vascular periférica (Vargas et al., 2013).

Tabla 1. Categoría o estadios de la hipertensión arterial.

Categoría	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Óptima	<120 y	<80
Normal	120 a 129 y/o	80 a 84
Normal Alta	130 a 139 y/o	85 a 89
HTA grado 1 (leve)	140 a 159 y/o	90 a 99
HTA grado 2 (moderada)	160 a 179 y/o	100 a 109
HTA grado 3 (grave)	≥180 y/o	≥110
HTA sistólica aislada	≥140 y/o	≤90

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial (Vargas et al., 2013).

1.3.1 Clasificación de la hipertensión arterial (HA)

La HA se ha clasificado según su etiología en:

- a) HA primaria o esencial
- b) HA secundaria

Por definición, la hipertensión arterial primaria o esencial (HAE) es de causa desconocida, aunque existen estudios que han mostrado que la HAE se produce por varios factores como son: edad, género, actividad física, personalidad, dieta, sobrepeso, tabaquismo, alcoholismo, factores genéticos, sociales y psicológicos. La HAE es la responsable de 95% de todas las causas de hipertensión. Con frecuencia se menciona que la causa de la HAE es desconocida. Este hecho es parcialmente cierto, debido a que existe poca información acerca de los genes que son sobre expresados, o escasamente expresados, y las variaciones genéticas de los mismos. Tampoco se sabe con claridad la manera como se heredan e interactúan los fenotipos intermedios, que de algún modo regulan las elevaciones de la PA y el daño vascular. De cada diez personas hipertensas 8 o 9 entran en ésta categoría (Calvo et al., 2010).

1.3.2 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA HIPERTENSIÓN PRIMARIA

-Genéticos: Estos factores pueden ser identificados en la práctica mediante el análisis de la concentración o agrupación familiar y por variaciones de prevalencia étnica. Los riesgos a desarrollar hipertensión de las personas que pertenecen a familias hipertensas son al menos el doble que en familias normo e hipotensas. En el caso de que la madre o el padre sean hipertensos sin causa conocida, la probabilidad de transmitir este rasgo a los hijos aumenta, llegando hasta casi el 75%.

-Nutricionales: Los factores relacionados con la nutrición humana son los que se han encontrado más correlacionados con los niveles de presión sanguínea,

existen dos elementos relacionados más fuertemente a los niveles tensionales, estos son el peso corporal y la ingesta de sodio. El peso corporal es el mejor indicador predictivo del posible desarrollo de la HAE, las personas con sobrepeso tienen un riesgo 2 a 3 veces mayor que las personas con peso normal en desarrollar HAE, en todas las edades y en ambos sexos. Un aumento en la ingesta de sodio en un individuo aumenta el riesgo de que aumente su presión sanguínea (Rodicio., 1986). Hay datos que sugieren que algunos pacientes con HAE carecen de mecanismos normales para defenderse del aporte salino excesivo, lo que favorece la HA. Otros investigadores encuentran que la hipertensión ligera (tensión mínima entre 95 y 105) desciende significativamente en todos los casos al reducir el consumo sodio de la dieta. Otros factores como el sedentarismo, el consumo de alcohol también influyen en la tensión arterial. También se ha comprobado que el riesgo de HA aumenta con el alcoholismo; por el contrario, la disminución de la ingesta alcohólica reduce la HAE.

Hipertensión arterial secundaria

Se menciona que la HA es secundaria cuando el aumento de la PA es consecuencia de otro trastorno o se puede atribuir a factores identificables como:

- a) Enfermedades renales tales como: estenosis de la arteria renal, enfermedad del parénquima renal (glomerulonefritis aguda o crónica), tumores renales productores de renina
- b) Trastornos endocrinos: síndrome de Cushing, hipertiroidismo, feocromocitoma
- c) Coartación de la aorta
- d) Defectos enzimáticos: hiperplasia congénita de las glándulas suprarrenales
- e) Hiperplasia inducida por fármacos: por ejemplo la administración prolongada de corticoides, anticonceptivos orales, hormonas tiroideas, inhibidores de la MAO, anfetaminas.
- f) Trastornos neurológicos: aumento de la presión intracraneal por tumores del cerebro o por daños cardiovasculares.

Cuando se logra establecer la causa específica de la hipertensión es posible hacer un tratamiento definitivo como el tratamiento quirúrgico del feocromocitoma, estenosis de la aorta renal, coartación de la aorta. Corresponde a un 10 o 15 por ciento de los hipertensos, aproximadamente a 1 de cada 10 y entre ellos se encuentran los casos curables (Sardaña., 1993).

1.3.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HA

Se ha estimado que 50 millones de americanos tienen PA alta. Específicamente se ha hecho una estimación (National Health and nutrition Examination survey III, fases 1 and 2 1988-1994) del 19.3% en mujeres blancas, 24.4% en hombres blancos, 34.2% en mujeres de color, 35% en hombres de color, 22% en mujeres México-americanas y 25.2% en hombres México-americanos. Los valores de PA aumentan con la edad. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la tercera, cuarta y quinta década de vida. Por arriba de la edad de 55 años, más hombre que mujeres padecen HA (Dipiro et al., 2002). Aunque ambos sexos corren riesgos de morbilidad cardiovascular directamente proporcional a los valores de PA, la prevalencia de HA en E.U.A alcanza un total de 20% del total de su población.

Un amplio estudio realizado en España en 1990 por la Subdirección General de Epidemiología en una muestra de población representativa de la población de 35-64 años estimó una prevalencia de 19.5% en un análisis de la misma serie realizado en 1998 la prevalencia fue de 45.1% incluyendo el 24.4% correspondiente a la HA clásica, 12% correspondiente a la HA sistólica aislada y el 8.7% de HA diastólica aislada. Por su parte el grado de conocimiento del proceso de España es de 44.5% de todos los pacientes que saben que son hipertensos, el 72% recibe tratamiento antihipertensivo, y de éstos solo 16.5% está estrictamente controlado con cifras de PA inferiores a 140 mmHg. El grado de control en España es similar al de otros países europeos, que oscila entre el 6% del Reino Unido y el 28% de Italia (Rodés et al., 2002). Un total de 38 377 (98.8%) personas con

edades entre 20 y 69 años fueron incluidas para estimar la prevalencia de HA, el resto fueron eliminadas por no tener la información adecuada.

La prevalencia global para la República Mexicana fue de 30.05%. La prevalencia en hombres fue de 34.2% y en mujeres fue de 26.3%. La prevalencia fue directamente proporcional a la edad. Así después de los 50 años, la prevalencia de HA supera el 50%. La mujer alcanza y supera en prevalencia al hombre a partir de los 50 años. Los estados del norte de la República Mexicana tuvieron una prevalencia de HA de 34% mientras que en el sur se obtuvo un 27%. La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas establece que la prevalencia de HA en México es del 30% (Velázquez et al., 2002). La tasa de morbilidad ha sufrido una elevación. En 1980 era de 4.89 y en 1991 de 8.83 (por millón de habitantes) lo que indica un aumento relativo del 71.5% (Cruz et al., 2001).

1.3.4 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL (HAE)

Básicamente el tratamiento de la HAE consiste en disminuir la resistencia de los vasos sanguíneos y /o el gasto cardíaco, lo que se logra por disminución del peso corporal, del consumo de sal, alcohol y tabaco y realizando ejercicio moderado y modificando el estilo de vida, lo cual aunado al uso de fármacos antihipertensivos, se logra disminuir las cifras de PA alta (Cachofeiro et al., 2001). Entre los fármacos antihipertensivos encontramos:

Diuréticos: Una estrategia temprana en el tratamiento de la HA fue modificar el equilibrio del sodio por medio de la restricción de sal de mesa en la alimentación. La alteración farmacológica de dicho equilibrio asumió carácter práctico con la obtención de diuréticos tiazídicos activos por vía oral. Estos diuréticos y otros similares poseen efectos antihipertensivos cuando se usan solos e intensifican la eficacia de casi todos los demás antihipertensivos. La acción inicial de ellos disminuye el volumen extracelular al interactuar con un cotransportador del cloruro de sodio sensible a una tiazida (NCC; símbolo génico SLC12A3) expresado en el túbulo contorneado distal del riñón, lo que permite aumentar la excreción de sodio

y el volumen urinario y con ello disminuye el gasto cardiaco (Brunton et al., 2011). Efectos secundarios: a menudo se produce una pérdida excesiva de Na⁺ y agua, en particular en ancianos, y pueden provocar hipovolemia e hipotensión. Son también comunes la pérdida de K⁺, lo que da lugar a una concentración plasmática baja de este catión (hipopotasemia), y la generación de alcalosis metabólica (Rang et al., 2012).

Bloqueadores β -adrenérgicos: Son fármacos que se distinguen por tener afinidad relativa por los receptores β_1 y β_2 , bloqueando la actividad simpaticomimética de la adrenalina, bloquean receptores β -adrenérgicos, tienen capacidad para producir vasodilatación. Reducen la contractilidad miocárdica y el gasto cardiaco. Han sido ampliamente usados para tratar la hipertensión, entre los fármacos encontramos propranolol, el primer bloqueante β de uso generalizado (Clark et al., 1995). Entre sus efectos colaterales encontramos broncoespasmo, insuficiencia arterial periférica, fatiga, insomnio, disfunción sexual, insuficiencia cardiaca congestiva, enmascaramiento de síntomas de hipoglucemia, hipertrigliceridemia (Rodríguez y Rodríguez., 2005).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II: Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs) inhiben la actividad de la enzima (ECA) que lleva a la síntesis de angiotensina II el cual como ya se mencionó es un potente vasoconstrictor y aumenta el tono arteriolar produciendo aumento de la resistencia vascular. Asimismo, disminuyen la velocidad de inactivación de la bradicinina la cual produce vasodilatación y por lo tanto disminución del tono arteriolar. Al reducir los niveles circulantes de angiotensina II, los iECAs reducen también la secreción de aldosterona, y esto induce la disminución de la reabsorción de sodio y agua (Harvey, 2012). Los efectos adversos directamente relacionados con los iECA son comunes a todos los fármacos de esta clase. Consisten en hipotensión postural, insuficiencia renal, hipopotasemia, angioedema y tos seca persistente. El potencial de los iECAs para la hipotensión sintomática requiere un cuidadoso control. Estos fármacos no deben utilizarse en las mujeres embarazadas, ya que son feto-tóxicos (Harvey., 2012).

Bloqueadores de canales de calcio: Bloquean el ingreso de calcio al músculo liso vascular, pero con diferentes mecanismos y sitios selectivos del ingreso de ellos. Los subgrupos utilizados en el tratamiento antihipertensivo comprenden el verapamilo y las dihidropiridinas que son especialmente vasodilatadores (Mautner et al., 2003). Como efecto colateral se encuentra bradicardia (Rodríguez y Rodríguez., 2005). La mayor parte de los efectos adversos de los antagonistas del calcio son una extensión de sus acciones farmacológicas. Las dihidropiridinas de vida corta originan sofocos y cefaleas debido a su acción vasodilatadora y, cuando se utilizan crónicamente, a menudo provocan edemas maleolares, debido a la dilatación arteriolar y al aumento de permeabilidad de las vénulas poscapilares. El verapamilo puede causar estreñimiento, probablemente por sus efectos sobre los canales de calcio en el músculo liso intestinal (Rang et al., 2012).

Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II (ARAI): Los antagonistas de los AT₁R de angiotensina II son los de aparición más reciente. Muchos de sus efectos son similares a los de los inhibidores de la ECA. Producen un efecto más directo ya que impiden la unión de AngII a su AT₁R (Mautner et al., 2003). Entre los fármacos se encuentran: candesartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán (Dipiro et al., 2002). Los efectos adversos de los ARAII más estudiados son los que se consideran característicos de los fármacos I-ECA: hipotensión de primera dosis, deterioro de función renal, hiperpotasemia, tos y angioedema (Gorsotidi et al., 2002).

Antagonistas α 1 adrenérgicos: Participan en acciones del SNC y a nivel de la periferia. El bloqueo de receptores α 1-adrenérgicos inhibe la vasoconstricción inducida por catecolaminas endógenas; puede ocurrir vasodilatación tanto en los vasos de resistencia arteriolar como en las venas, inhibe también la vasoconstricción y el aumento de presión arterial que genera la administración de una amina simpaticomimética (Brunton et al., 2011). Prazosín, terazosín y doxazosín producen un efecto antihipertensivo al bloquear los receptores α 1 adrenérgicos en los vasos sanguíneos (Rodríguez y Rodríguez., 2005). Las principales indicaciones de los antagonistas de los receptores Alfa -adrenérgicos

se relacionan con sus acciones cardiovasculares. Se han probado con muchos fines, pero tienen aplicaciones terapéuticas limitadas. En la hipertensión arterial, los α -bloqueantes no selectivos son inadecuados debido a su tendencia a producir taquicardia (Rang et al., 2012).

Vasodilatadores: Existen vasodilatadores directos, los cuales actúan sobre el músculo liso vascular. Entre los medicamentos se encuentran el diazóxido y el nitropusiato sódico que se utilizan para emergencias hipertensivas, hidraclina y monoxidil se usan de forma crónica (Clark et al., 1999). Entre los efectos colaterales podemos encontrar cefalea, taquicardia, retención de líquido, por lo que suelen utilizarse junto con un diurético (Rodríguez y Rodríguez., 2005).

1.4 MEDICINA TRADICIONAL

El reino vegetal ha sido una fuente importante de obtención de compuestos con actividad farmacológica de utilidad terapéutica y como herramienta experimental de las ciencias biológicas. Las plantas medicinales han sido usadas desde tiempos remotos por médicos indígenas, quienes, por sus observaciones cuidadosas y detalladas, tenían un amplio conocimiento de sus efectos y usos; más aún en la actualidad su importancia es de tal magnitud que se estima que existen cerca de 30 000 especies de las cuales en 1997 el Instituto Nacional Indigenista registró más de 3000 especies de plantas con uso medicinal, lo que representa el 10% del total de la riqueza florística del país. Sin embargo, el uso medicinal de las plantas se ha popularizado de manera indebida atribuyéndoles propiedades que no tienen y que en muchas ocasiones resultan ser tóxicas. En los últimos años y ya contando con procedimientos químicos más modernos para la extracción, identificación y aislamiento de compuestos provenientes de las plantas, el estudio de las plantas medicinales, ha recibido un gran apoyo como fuente de obtención de nuevos fármacos (Martínez., 1996).

2.0 JUSTIFICACIÓN

La HA es una enfermedad crónica degenerativa y un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares con alta prevalencia, como lo muestran los datos estadísticos, y aunque existen numerosos grupos de fármacos específicos para su control, la mayoría de estos fármacos, además de tener un costo alto, producen efectos colaterales que difícilmente los pacientes toleran, por lo que muchos pacientes recurren a los tratamientos alternativos. Por lo que es importante el estudio y la búsqueda de tratamientos eficaces para un control óptimo de la hipertensión y evitar la alta morbilidad que va en aumento (Vela et al., 1997).

En México, algunas de la plantas utilizadas para el tratamiento de la hipertensión han sido estudiadas en modelos experimentales mostrando efectos antihipertensivos por ejemplo el zapote blanco (*Casimiroa edulis* La Llave y Lex) (Cruz et al., 2007), flor de Jamaica (*Hibiscus sabdarifa* La Llave y Lex) (Mojiminiyi, 2007), ajo (*Allium sativum* La Llave y Lex) (Magos et al, 1999). Navarrete, (2004) realizó un estudio sobre el efecto del extracto acuoso de las hojas de *C. edulis* en un modelo de hipertensión aguda y crónica, y observó un efecto antihipertensor, lo que corrobora su uso en la medicina tradicional. Montoya (2000) realizó una investigación bibliográfica, sobre plantas utilizadas como antihipertensoras en la República Mexicana, obteniendo un listado de las cuales menos del 30% de las plantas cuenta con estudios científicos que corroboren sus efectos sobre la PA.

Por lo que se decidió realizar un estudio farmacológico de las plantas utilizadas en forma empírica en el tratamiento de la HA, se seleccionaron 5 plantas del listado de Montoya (2000), las que de acuerdo a la búsqueda bibliográfica exhaustiva carecen de estudios enfocados a demostrar su efecto antihipertensor.

3.0 CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS Y ETNOBOTÁNICAS DE LAS PLANTAS DE ESTE ESTUDIO

3.1 Sphaeralcea angustifolia (Cav.) G. Don

Reino: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Malvales

Familia: Malvaceae

Género: Sphaeralcea

NOMBRE COMÚN: Hierba del Negro

DESCRIPCIÓN: Planta herbácea o frutescente, pubescente, erecta de 0.5 a 1.5m de altura, hojas lanceoladas, de 5 a 12 cm. de longitud, 4 a 6 veces más anchas que largas, inflorescencia en forma de panícula racemiforme, con hojas reducidas hacia su parte superior, bractéolas de cálculo filiformes, más cortas que el cáliz, cáliz de 7-8 mm de longitud, pubescente, pétalos de 8-12 mm de longitud morados o rosados, androceo usualmente purpúreo, columna pubescente, semillas 1-3 generalmente glabras. Especie de hábito terrestre, crece en bosques de encino, pino, otras coníferas y otras latifoliadas entre los 2400 y 2500 msnm.

3.2 Annona reticulata L.

Reino: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Magnoliales

Familia: Annonaceae

Género: Annona

NOMBRE COMÚN: Anona.

DESCRIPCIÓN: Árbol pequeño, a veces de 12 m de alto, tronco de 30 cm. O menos de diámetro, hojas en pecíolos de 8-12 mm., de longitud, membranosas, lanceoladas a oblongas, de 10-20 cm. de longitud y de 2-5 cm de ancho, aguda a redondeada en la base, inflorescencia aparece a la mitad de los internodos, hojas raramente opuestas, pedicelo de 1.5-2.5 cm. de largo, sépalos redondos, triangulares o acimunados de 2-3 mm. Pétalo linear-oblongo, fruto globosoovoide de 8-12 cm de diámetro, usualmente rojo oscuro, verde o café, pulpa dulce.

USOS:

Combustible: Como leña.

Comestible: Los frutos son consumidos en fresco.

Medicinal: Se emplea en el tratamiento de diarrea, para lo cual se toma el cocimiento de la corteza, en casos de granos infectados se hierven las hojas y se aplica en lavados. Antiinflamatorio.

Pesticida: El extracto acuoso y la infusión de toda la planta ejercen un efecto antialimentario sobre el gusano cogollero.

Cosmético: El cocimiento de las hojas es útil para lavar el pelo.

DISTRIBUCIÓN:

Desde Kansas a Colorado, Oeste de Texas, Arizona. En México, desde el Noroeste al Centro. Chihuahua, Edo. De México, Nuevo León, Guanajuato. Durango. Guerrero. Michoacán.

3.3 *Phalaris canariensis* L

Reino: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Clase: Liliopsida

Orden: Cyperales

Familia: Phalareaceae

Género: Phalaris

NOMBRE COMÚN: Alpiste

DESCRIPCIÓN: Planta anual. De hasta 1.2 m de alto. Tallo glabro, simple o ramificado en la base. Lígulas membranáceas, de 2 a 8 mm de largo, de 0.8 a 1.8 cm de ancho. Lámina plana, de 10 a 30 cm de largo y hasta 1 cm de ancho, márgenes ásperos. Inflorescencia como panícula espiciforme, ovada a oblongo ovada, densa, de 1.2 a 4 cm de largo y hasta 2 cm de ancho. Flores de 7 a 9 mm de largo; glumas de 2 a 2.5 mm de ancho, con una ala de más o menos 1 mm de ancho en la quilla; las dos lemas estériles, en forma de escama, de 2.5 a 4.5 mm de largo; lema fértil densamente pubescente, de 4 a 6 mm de largo, aguda o recta en el ápice. Grano de 4 mm de largo, oval lanceolado.

USOS:

Medicinal: La medicina tradicional le atribuye propiedades como hipolipemiente (reductor de lípidos o grasas en sangre), demulcente (moliente, relaja y ablanda las partes inflamadas) y diurético. En Canarias además de aperitivo, se le considera remedio para los males de orina y cálculos renales (riñón y vejiga), y como refrescante para los calores. También se usa para tratamientos en hipercolesterolemia y prevención de la arteriosclerosis, y cuando se requiere un aumento de la diuresis, tales como afecciones genitourinarias (cistitis), hiperazotemia (abundancia de sustancias nitrogenadas en la sangre),

hiperuricemia, gota, hipertensión arterial, edemas, sobrepeso acompañado de retención de líquidos, gastritis y ulcus (úlceras, sobre todo úlceras de estómago).
Uso externo para tratar exemas.

DISTRIBUCIÓN: En el país se encuentra en los estados de Sinaloa, Durango, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León. Villaseñor y Espinosa la citan también para Baja California Norte, Chiapas, Distrito Federal, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Morelos, Oaxaca, Puebla, Veracruz, Yucatán.

3.4 Cinnamomum zeylanicum Nees

Reino: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Laurales

Familia: Lauraceae

Género: Cinnamomum

NOMBRE COMÚN: Canela

DESCRIPCIÓN: Árbol de hasta 10-15 m, muy ramoso con corteza gruesa y rugosa. Hojas persistentes opuestas, oval-oblongas, enteras, acuminadas, con tres nervios principales muy aparentes. Flores blanquecinas en cimas regulares. Fruto en baya con una sola semilla.

USOS:

Comercial: Empleado como colorante, saborizante y perfume.

Medicinal: Se utiliza como antiespasmódico, antiséptico, y antiviral.

DISTRIBUCIÓN: Árbol originario de la india y Ceilán. Introducido en el Océano Indico, sudeste asiático e incluso Brasil.

3.5 Ruta chalepensis L.

Reino: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Sapindales

Familia: Rutaceae

Género: Ruta

USOS:

Bebidas y licores: La planta completa en infusión se usa para preparar el "amargo", bebida alcohólica para aliviar malestares de la resaca.

Medicinal: La planta completa en infusión es útil para tratar enfermedades de la piel, fertilidad, dolor de cabeza, oídos, y músculos; diarreas, mal de ojo, espanto, flatulencias, daño, brujería, regular la regla, dolor de menstruación y baños para parturientas. A dosis elevada es tóxica, puede causar gastroenteritis, convulsiones temblores, disminución del pulso e hipotermia. La parte aérea se usa para la cruda, se prepara como té, acompañado de un poco de mezcal. Para las ronchas se dan baños con un cocimiento de ruda, capulín, ajeno, marrubio, albahaca y zapote blanco. Para los dolores menstruales, se hierve junto con albahaca y se toma en té. Se usa para enfermedades del riñón, para los reumas puesta en alcohol junto con ajo macho. Las hojas en infusión se usa como analgésico, abortivo, vomitivo, contra padecimientos gastrointestinales y dolores de oídos. Como abortiva, se usa la infusión, contra el dolor de cabeza, estómago y contra la disentería. Contiene rutina, la cual aumenta la resistencia de los vasos

sanguíneos, evita su ruptura y hemorragias consiguientes. También se utiliza como espasmolítico y para bajar la presión arterial. Es un flavonoide que tiene propiedades ventónicas y vasoprotectoras

Ceremonial: La planta completa se cultiva para la buena suerte.

Veterinario: El follaje en cocimiento se utiliza para curar inflamaciones de animales. El aprovechamiento es principalmente doméstico.

DISTRIBUCIÓN: Chihuahua. Guerrero. Michoacán. Oaxaca.

USOS:

Forrajero: Las hojas las consume el ganado pastoril.

Medicinal: El cocimiento de las hojas se usa para curar problemas de la vejiga. No está definida la parte de la planta que se utiliza para aliviar la diarrea crónica, con manzanilla (*Matricaria cahamilla*), salvilla, (*Buddleia scordioides*) y hierbabuena (*Mentha spicata*). En cocimiento se usa como pectoral y antiflogístico y en el tratamiento de la hipertensión. Para el tratamiento de golpes, Antes de frotar se machaca la planta y se le ponen unas gotitas de aceite. Tiene propiedades emolientes.

Pesticida: El extracto acuoso y la infusión de toda la planta ejercen un efecto antialimentario sobre el gusano cogollero.

Cosmético: El cocimiento de las hojas es útil para lavar el pelo.

DISTRIBUCIÓN:

Desde Kansas a Colorado, Oeste de Texas, Arizona. En México, desde el Noroeste al Centro. Chihuahua, Edo. De México, Nuevo León, Guanajuato. Durango. Guerrero. Michoacán

Con los antecedentes revisados sobre el uso y el efecto de las plantas medicinales se planteó la siguiente:

4. 0 HIPÓTESIS

La administración de cada uno de los extractos de *A. reticulata*, *S. angustifolia*, *P. canariensis*, *C. zeylanicum*, y *RCH* disminuirán la PA de ratas normotensas e hipertensas

5.0 OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

Evaluar el efecto del extracto acuoso de las siguientes plantas: Alpiste (*C. phalarensis*), Canela (*C. zeylanicum*), Hierba del Negro (*Sphaeralcea angustifolia*), Ruda (*Ruta chalepensis*) y extracto etanólico de Anona (*Annona reticulata*), sobre la presión arterial de ratas normotensas e hipertensas.

5.2 Objetivos Particulares:

- Obtener los extractos acuosos y etanólico de las plantas
- Evaluar el efecto de los extractos en ratas normotensas e hipertensas por administración aguda de fenilefrina.
- Evaluar el efecto de los extractos de las plantas mencionadas en un modelo de hipertensión crónica por administración crónica de L-NAME
- Evaluar el efecto de los extractos sobre la reactividad vascular en riñones aislados provenientes de ratas hipertensas por administración de L-NAME.

6. 0 MATERIAL

6.1 Material vegetal

Las plantas se obtuvieron del Mercado de Sonora ubicado en el Distrito Federal y el mercado de San Bartolo, ubicado en Naucalpan Estado de México y se llevó un ejemplar de cada una de las plantas al Herbario de la FES-Iztacala para su identificación Botánica.

6.2 Material biológico

Se utilizaron ratas, macho de la cepa Wistar de 300-350 g, para realizar las curvas dosis respuesta a los diferentes extractos y de 200-250 g. para los estudios de reactividad vascular-renal, los cuales fueron proporcionados por el Bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Los organismos se mantuvieron en condiciones ambientales de temperatura y ciclo de luz/obscuridad (12/12) con agua y alimento *ad libitum*. Los grupos experimentales se integraron de 5-6 animales.

6.3 Fármacos:

Fenilefrina, SIGMA, Chemical. Co, St Louis. Mo. L-NAME (SIGMA, N^ω-Nitro-L-arginina metil éster clorhidrato). Enalapril. Pentobarbital sódico. Heparina. Acetilcolina (Merck).

7.0 MÉTODOS

7. 1 Obtención del extracto etanólico de *A. reticulata*

Se pesaron 5 g de hojas de *A. reticulata*, secas y molidas, las cuales se suspendieron en 100 mL de etanol, calentando durante 15 min a una temperatura máxima de 70°C con agitación constante, se filtró el contenido y se dejó secar completamente en un horno a 60°C, el soluto se pesó y se guardó a temperatura ambiente. Para utilizar el extracto seco se suspendió en agua destilada y se centrifugó durante 15 min a 2000 rpm, el sobrenadante se ajustó a pH a 7.4.

7.2 Obtención de los extractos acuosos

Se pesaron 5 g de cada planta, para *C. phalarensis* se utilizaron las semillas, para *C. zeylanicum* la corteza seca molida, en el caso de *R. chalepensis* se pesaron la hojas secas y molidas y en el caso de *S. angustifolia* se utilizaron las hojas secas y molidas y se suspendió en 100 mL de agua destilada, se dejó calentar durante 15 min a 70°C con agitación contante, se filtró el contenido y se dejó secar en un horno a 60°C, hasta evaporar completamente el agua, se pesó el soluto y se mantuvo a temperatura ambiente. Al utilizarse se suspendió el soluto en agua destilada y se centrifugó durante 15 min a 2000 rpm, el sobrenadante se ajustó a pH de 7.4.

7.3 Efecto de los extractos sobre la PA de ratas normotensas

Las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (48 mg/Kg vía i.p), posteriormente se colocaron en una tabla de disección, con la ayuda de material de disección se localizó la vena femoral, colocando un catéter de polietileno, el cual contenía solución salina y 10 U/mL de heparina para evitar la coagulación, a través del catéter se administraron los extracto de las plantas y la fenilefrina, enseguida se localizó la arteria carótida externa y se colocó un catéter que también contenía 10 U/mL de heparina, en contra del flujo de la arteria y el otro extremo se conectó a un transductor de presión (Narco Byo- Sistem Mod P1000B) que a su vez se conectó a un fisiógrafo (Mod, DMP-4B) para realizar los registros de PA, una vez que se obtuvo un registro estable se administró cada uno de los extractos en dosis de 1, 5, 10, 25, y 50 mg/Kg para obtener las curvas-dosis-respuesta.

7.4 Efecto de fenilefrina sobre la PA

Una vez que el registro de la PA fue estable, se administró fenilefrina en dosis crecientes (1, 5, 10, 25, y 50 µg/Kg), hasta que se obtuvo la respuesta máxima.

7.5 Efecto de fenilefrina en presencia de los extractos

Se dejó nuevamente que el registro de la PA regresara al registro basal inicial (estado de normotensión), en seguida se administró el extracto acuoso a dosis de 25 mg/Kg, y se realizó nuevamente la curva dosis respuesta a fenilefrina, utilizando las mismas dosis que en la curva control. Los resultados obtenidos mostraron que únicamente el extracto acuoso de *R. chalepensis* (RCH) tuvo efecto hipotensivo y antihipertensivo significativo, por lo cual las siguientes series experimentales se realizaron solamente con este extracto.

7.6 Inducción de hipertensión por administración de L-NAME

Para la inducción de la hipertensión crónica se administró el Metilester de L-nitro arginina (L-NAME), el cual inhibe la síntesis de NO por inhibición competitiva de la sintasa de NO. Se utilizaron ratas, macho de la cepa Wistar de 200-250 g. El L-NAME (70 mg/Kg por día) se administró por vía oral en el agua de bebida, el extracto acuoso de RCH se administró por vía oral en bolo. El tratamiento se administró durante 10 días. A todos los organismos antes del tratamiento se les tomó un registro de la PA de la arteria caudal mediante un método no invasivo. Se formaron grupos de 5 organismos c/u, al G1 se le administró únicamente L-NAME, G2 vehículo (H₂O), G3, y G4 L-NAME + extracto acuoso de RCH (25 y 50 mg/Kg) y al G5 L-NAME + enalapril (5mg/Kg). Los organismos fueron pesados diariamente para ajustar las dosis.

7.7 Estudio de reactividad vascular en riñón aislado perfundido

Al décimo día de los tratamientos, las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (48 mg/Kg, vía i.p), y se tomó registro de la PA de la arteria carótida, posteriormente se hizo una incisión media en la cavidad abdominal y se expuso el riñón derecho, disecando las arterias renal derecha, mesentérica y aorta, las cuales fueron referidas con hilo seda 000 y se ocluyó la aorta por arriba del riñón derecho y se canuló la arteria renal derecha a través de la arteria mesentérica con

una aguja del número 19, conectada a una jeringa que contenía solución Krebs, el riñón fue extraído del cuerpo del animal y suspendido en una cámara de órgano aislado tipo Langendorff, la cámara tiene una doble pared por la cual, mediante una bomba peristáltica Watson Marlow modelo 52, se hizo circular agua a 37°C, el volumen de perfusión fue constante (flujo de 10mL/min) produciendo una presión de perfusión de 80 -90 mm Hg (basal), ésta se midió con un transductor de presión Narco Biosystems, unido a un catéter colocado cerca de la arteria renal unido a un sensor de registro fisiógrafo Desk Model DMP 4-B, Narco Biosystem, la perfusión del riñón se realizó con solución Krebs, cuya composición es la siguiente (mM): NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, NaH₂ PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25 y glucosa 11.5 . Los cambios de la presión de perfusión fueron considerados como cambios de la reactividad vascular; un aumento en la presión de perfusión se interpretó como vasoconstricción. Los agonistas se administraron en bolo (una sola dosis) en concentraciones crecientes. Para evaluar los efectos de los agonistas se tomó en cuenta la diferencia entre el valor de presión de perfusión basal y el máximo cambio perfusión producida por el agonista administrado, los cambios de la presión se graficaron como incrementos o decrementos. Se realizaron curvas a fenilefrina (1, 2, 4 y 8 µg), después se perfundió el riñón con fenilefrina (10⁻⁵ M) y se administró acetilcolina a una concentración de 2X10⁻⁹ M para relajarlo. Se preparó una solución stock de acetilcolina de 1 mg/mL y se diluyó hasta obtener una solución de 2X10⁻⁹ M).

7.7 Análisis Estadístico

A los datos obtenidos de las series experimentales se les calculó la media y el error estándar de la media (EEM): posteriormente para obtener la significancia entre los tratamientos se aplicó la prueba t-student para datos no pareados, considerando significativa la prueba al ser p<0.05.

8.0 RESULTADOS

8.1 Efecto del extracto acuoso de *P. canariensis* (alpiste) sobre la PAS de ratas anestesiadas normotensas.

La administración del extracto acuoso de *P. canariensis* disminuyó la PAS. Conforme se administraron las dosis crecientes del extracto la PAS disminuyó gradualmente, obteniendo una disminución de 2.4 ± 0.68 mm Hg, 5.95 ± 1.2 mm Hg, 12.8 ± 2.6 mm Hg, 32.46 ± 5.9 mm Hg y 55.57 ± 13.2 mm Hg, respectivamente (Fig. 4).

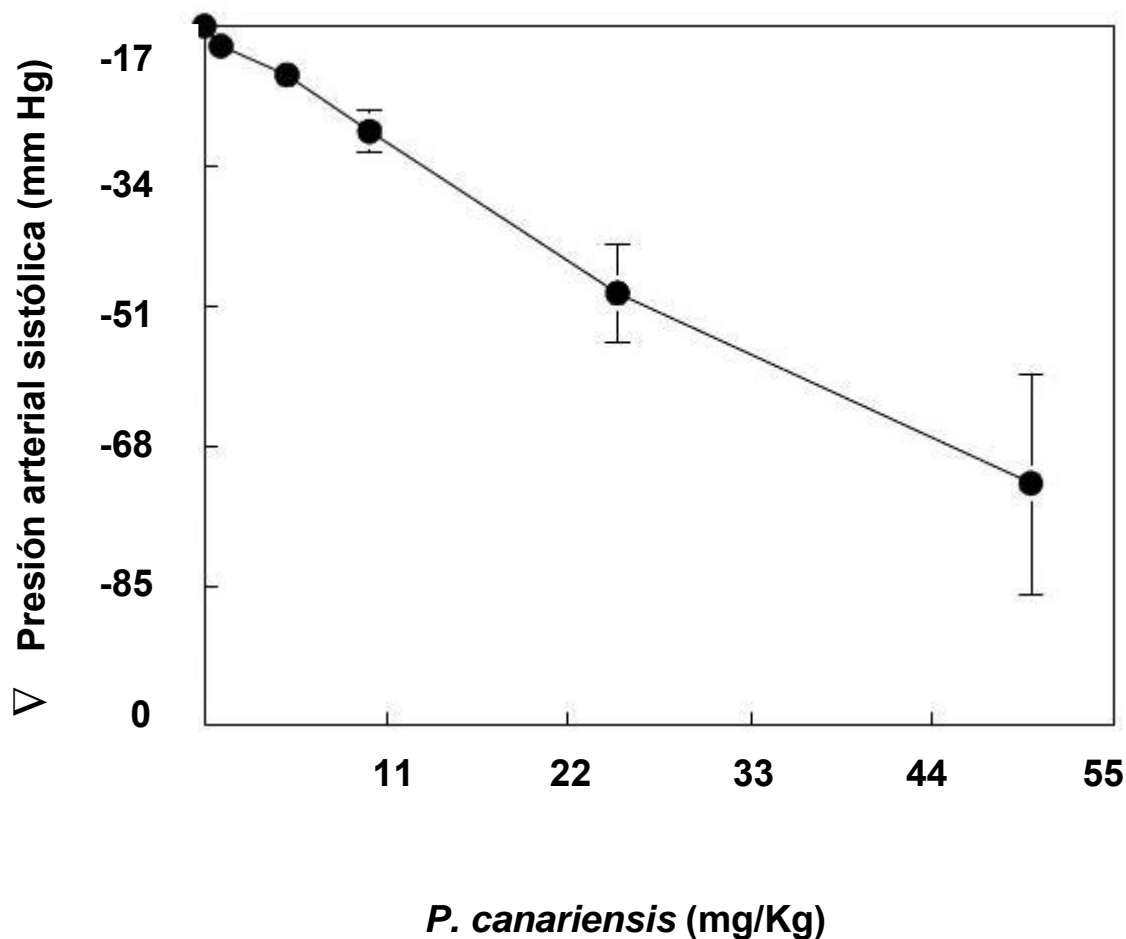


Figura 4. Efecto del extracto acuoso de *P. canariensis* (alpiste) sobre la PAS de ratas normotensas. En la gráfica se observa que conforme aumenta la dosis del extracto, la presión disminuye hasta un valor de 55.57 ± 13.2 mm Hg, cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM; n=5.

8.2 Efecto del extracto acuoso de *C. zeylanicum* (canela) sobre la PAS de ratas anestesiadas normotensas.

En la administración del extracto acuoso de *C. zeylanicum* se observó un decremento de la PAS, el cual fue mayor conforme se aumentó la dosis del extracto, obteniendo una disminución de 5.8 ± 1.2 mm Hg, 7.2 ± 2.7 mm Hg, 12.7 ± 4.3 mm Hg, 27.7 ± 4.9 mm Hg y 49.7 ± 3.2 mm Hg respectivamente (Fig. 5).

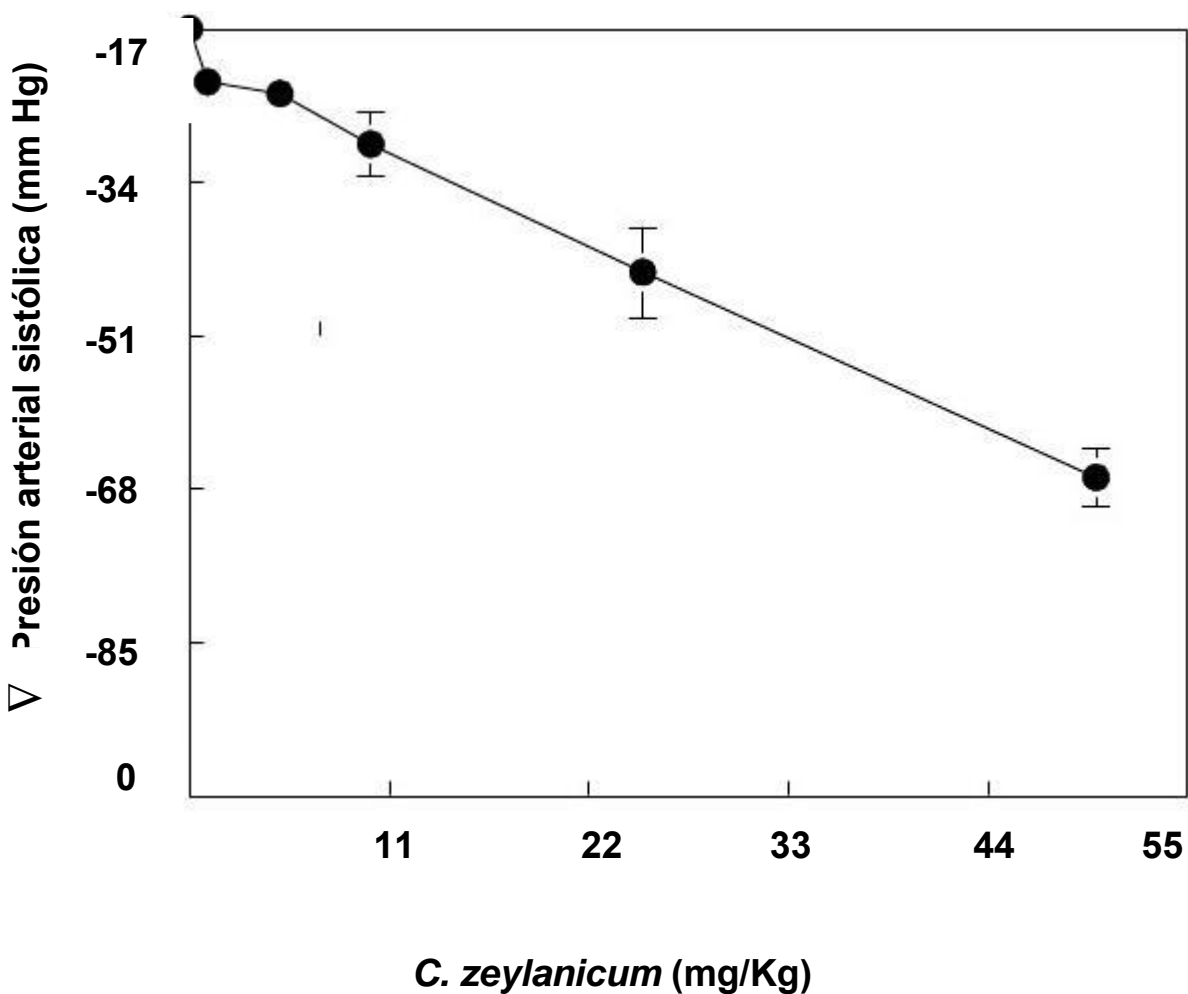


Figura 5. Efecto del extracto acuoso de *C. zeylanicum* (canela) sobre la PAS de ratas normotensas, En la gráfica se observa que conforme aumenta la dosis del extracto, la presión disminuye hasta un valor de 49.7 ± 3.2 mmHg. Cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM; n=5.

8.3 Efecto del extracto acuoso de *R. chalepensis* (RCH) sobre la PAS en ratas anestesiadas normotensas

La administración del extracto acuoso de *RCH* causó disminución de la PAS, conforme se administró el extracto la PAS disminuyó gradualmente. Obteniendo una disminución de 30.5 ± 6.9 mmHg, 54.7 ± 4.4 mmHg, 66 ± 4.5 mmHg y 74.7 ± 5.3 mmHg respectivamente (Fig. 4).

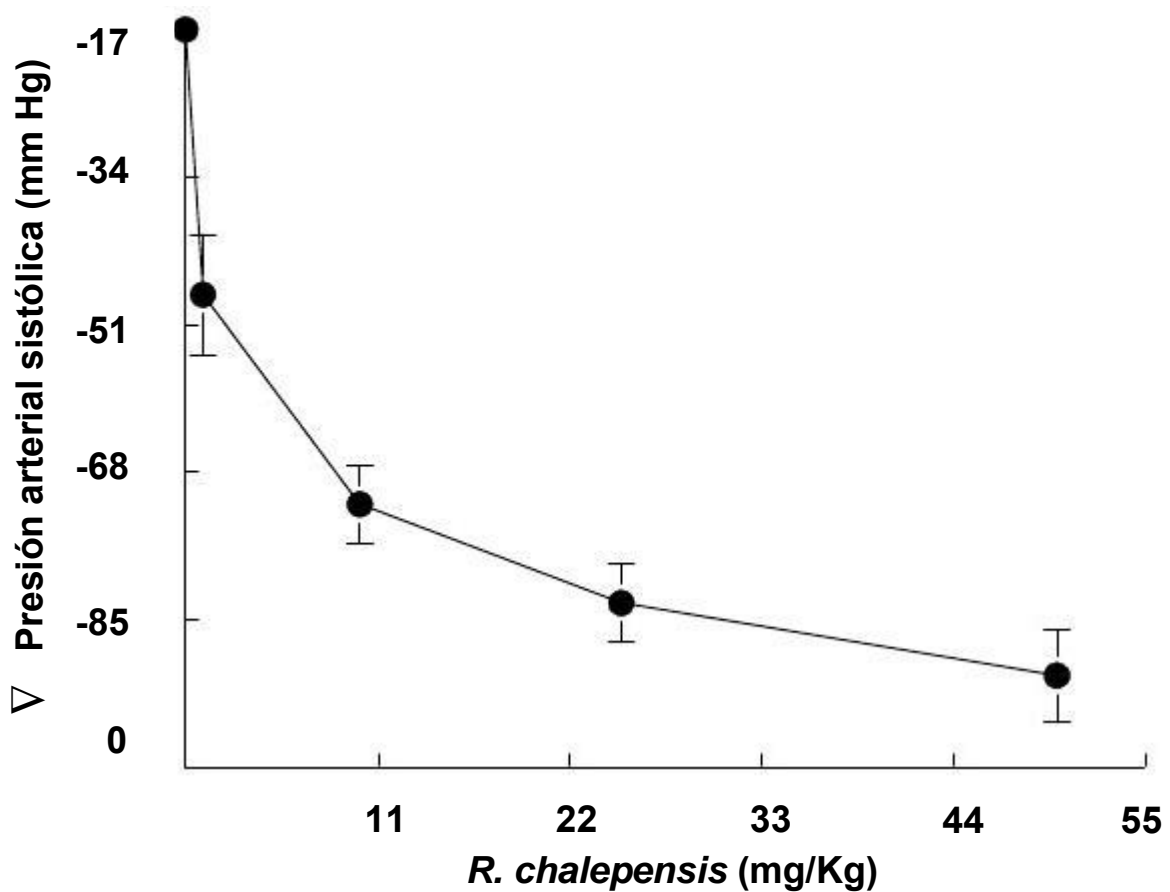


Figura 6. Figura 4. Efecto del extracto acuoso de *RCH* (ruda) sobre la PAS de ratas normotensas, En la gráfica se observa que conforme aumenta la dosis del extracto, la presión disminuye hasta un valor de 74.7 ± 5.3 mmHg. Cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM; n=5.

8.4 Efecto del extracto acuoso de *S. angustifolia* (hierba del negro) sobre la PAS en ratas anestesiadas normotensas.

La administración del extracto acuoso de *S. angustifolia* disminuyó la PAS, conforme se administró el extracto la PAS disminuyó gradualmente. Obteniendo una disminución de 8.7 ± 0.9 mmHg, 32.7 ± 7.4 mmHg, 48.1 ± 5.8 mmHg, 67.6 ± 5.1 mmHg y 100.1 ± 12 mmHg respectivamente (Fig. 5).

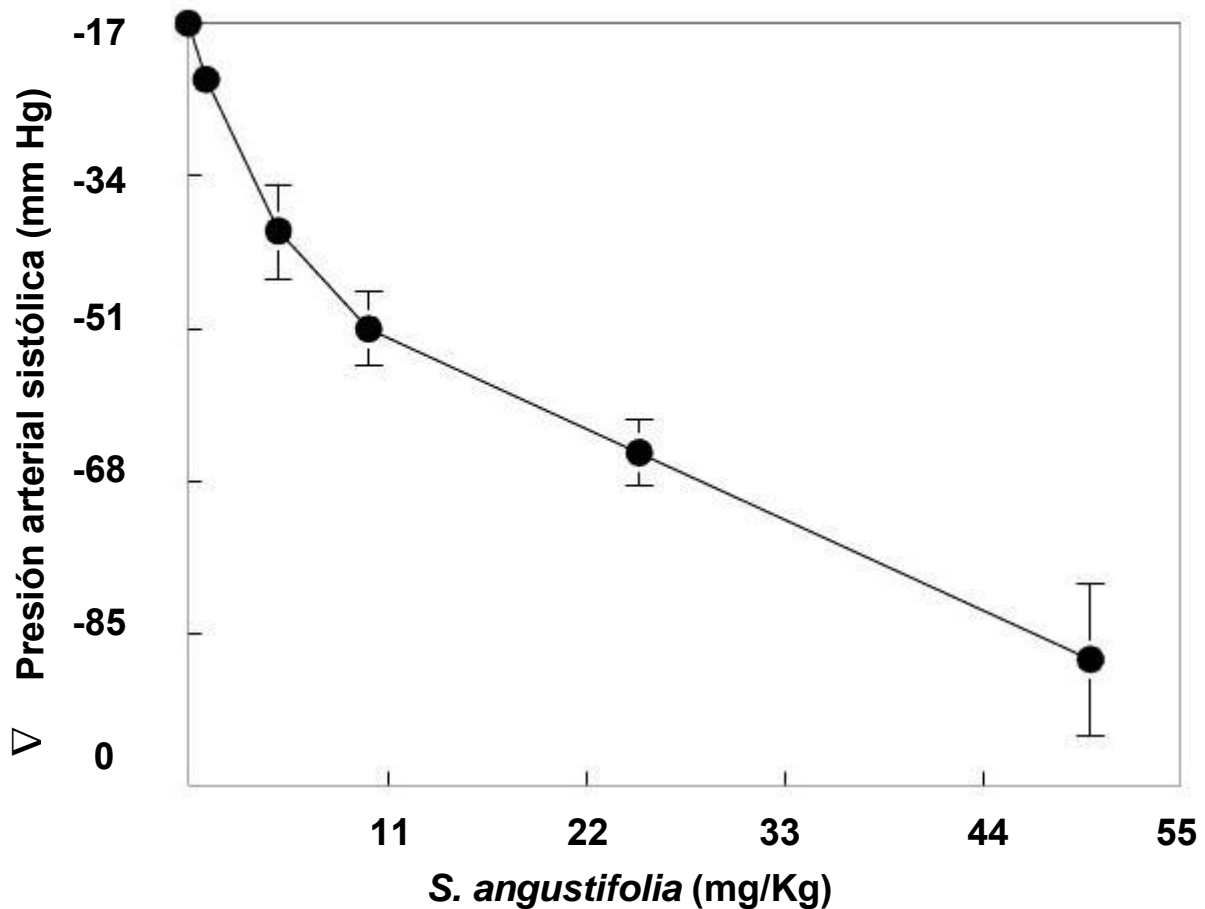


Figura 5. Efecto del extracto acuoso de *S. angustifolia* (hierba del negro) sobre la PAS de ratas normotensas, En la gráfica se observa que conforme aumenta la dosis del extracto, la presión disminuye hasta un valor de 100.1 ± 12 mmHg. Cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM; n=5

8.5 Efecto de la Fenilefrina (Fen) sobre la presión PAS de ratas anestesiadas.

Al administrar dosis crecientes de Fen a la rata anestesiada, se observó un aumento de la PAS dependiente de la dosis, dicho aumento fue de: 8.3 ± 0.7 mmHg, 36.7 ± 5.6 mmHg, 45.8 ± 3.5 mmHg, 48.8 ± 2.4 mmHg y 53.6 ± 3.3 mmHg respectivamente (Fig. 8).

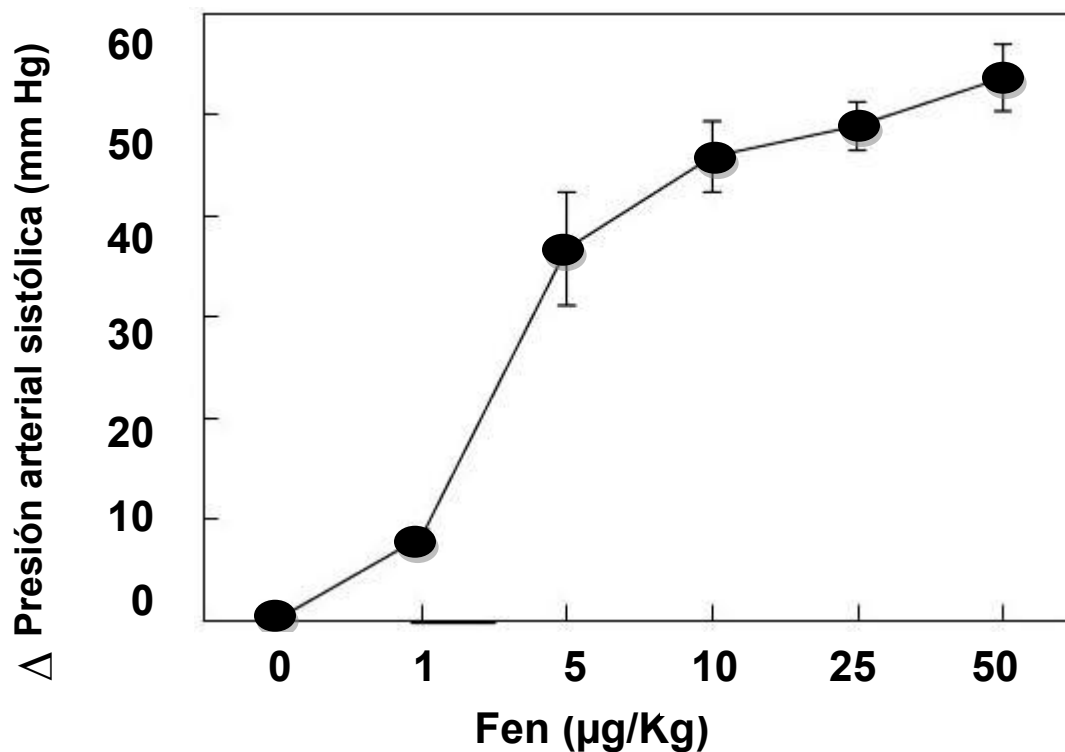


Figura 8. Efecto de Fen sobre la PAS de ratas normotensas anestesiadas. En la gráfica se observa que conforme aumenta la dosis de Fen, la presión arterial sistólica aumenta. Cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM; n=5.

8.6 Efecto de fenilefrina sobre la PAS en presencia de extracto etanólico de *A. reticulata*

La administración de Fen aumentó la PAS. La administración conjunta de Fen y del extracto etanólico de *A. reticulata* a una dosis de 25 mg/Kg aumentó de manera no significativa la PAS a comparación de la administración de Fen sola (Fig. 9).

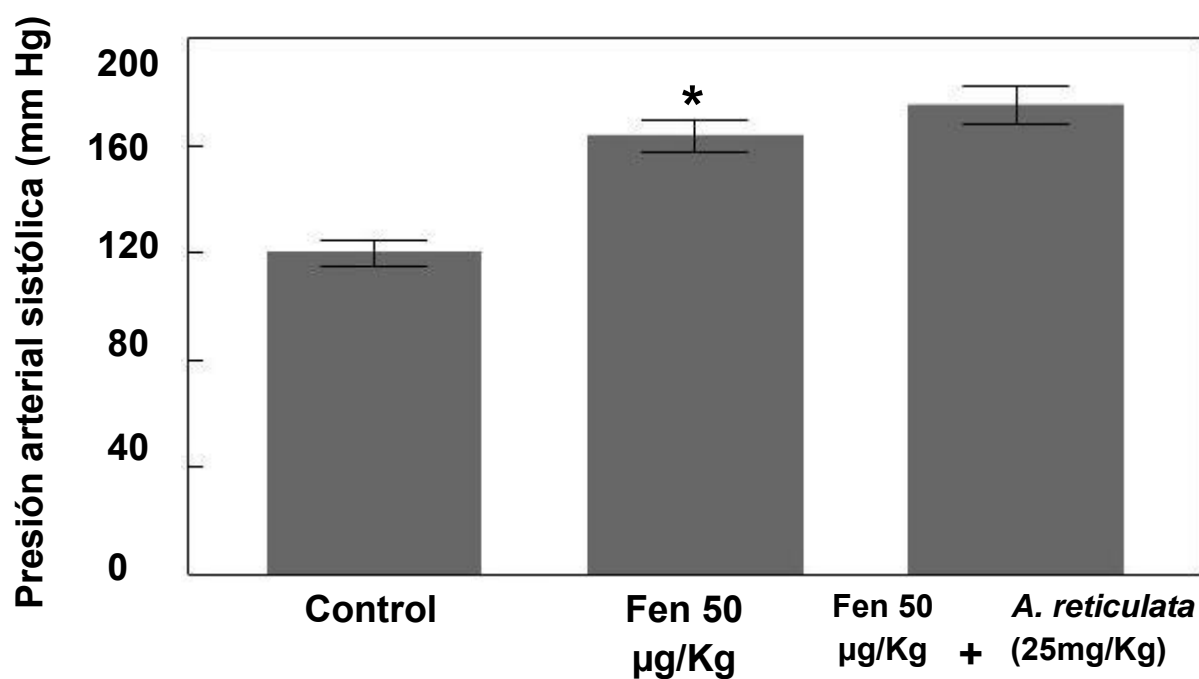


Figura 9. Efecto de Fen en presencia del extracto etanólico de *A. reticulata* (Anona) sobre la PAS de ratas normotensas. Cada barra representa la media \pm el EEM *P < 0.05. n=5.

8.7 Efecto de fenilefrina sobre la PAS en presencia de extracto acuoso de *C. phalarensis*.

Al administrar Fen en presencia del extracto acuoso de *P. canariensis* (25 mg/Kg), se observó un aumento de la PAS mayor que con Fen sola, sin embargo este aumento no fue significativo (Fig. 10).

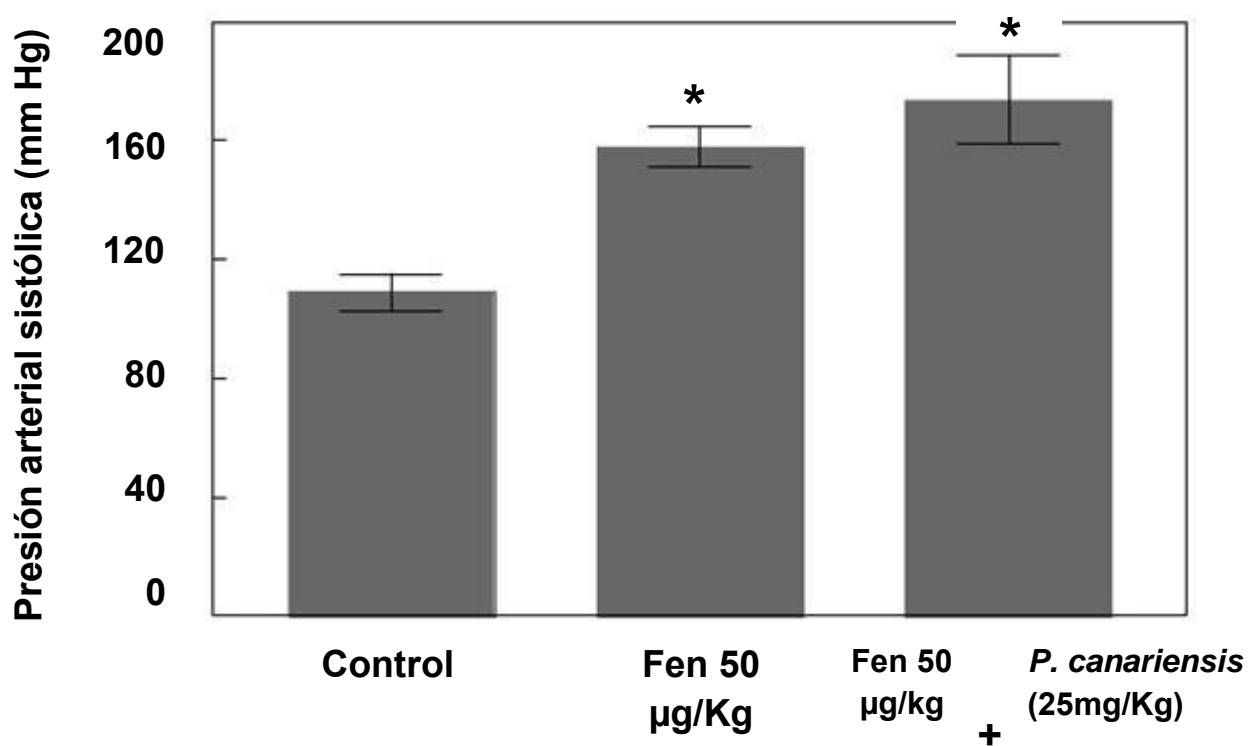


Figura 10. Efecto de Fen en presencia del extracto acuoso de *P. canariensis* (alpiste) sobre la PAS de ratas normotensas. Cada barra representa la media \pm el EEM * $P < 0.05$. $n=5$.

8.8 Efecto de Fen sobre la PAS en presencia del extracto acuoso de *C. zeylanicum*.

Al administrar Fen en presencia del extracto acuoso de *C. zeylanicum* (25 mg/Kg), se observó un aumento no significativo de la PAS en comparación a la administración de Fen sola (Fig. 11).

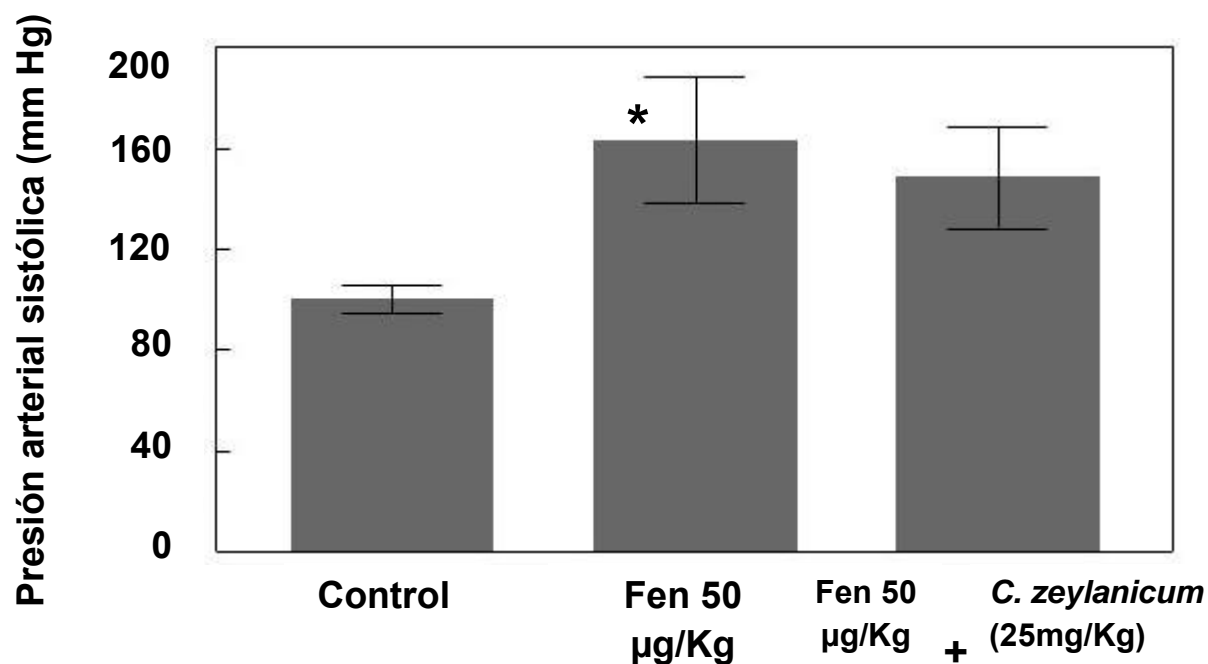


Figura 11. Efecto de Fen en presencia del extracto acuoso de *C. zeylanicum* (canela) sobre la PAS de ratas normotensas. Cada barra representa la media \pm el EEM &P< 0.05, n=5.

8.9 Efecto de Fenilefrina sobre la PAS en presencia del extracto acuoso de *RCH*.

Al administrar Fen en presencia del extracto acuoso de *RCH* (25 mg/Kg), se observó una PAS menor en comparación a la administración de Fen sola (Fig. 12).

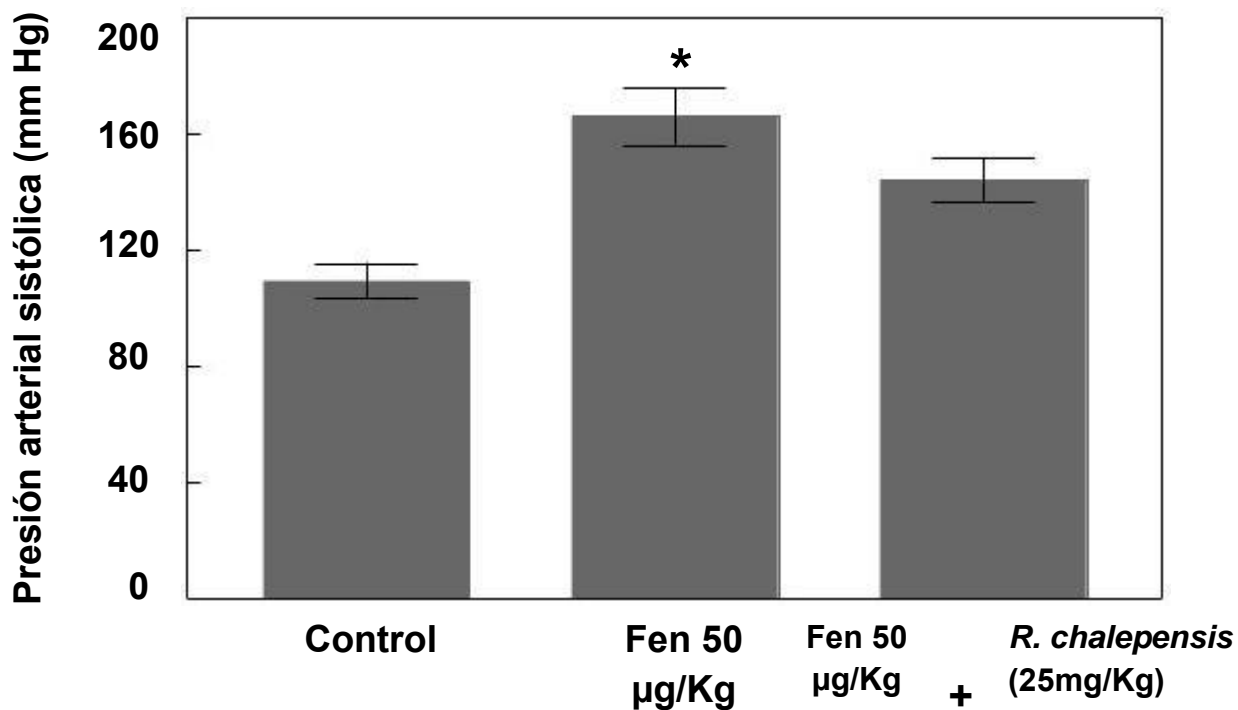


Figura 12. Efecto de Fen en presencia del extracto acuoso de *RCH* (ruda) sobre la PAS de ratas normotensas. Cada barra representa la media \pm el EEM * $P < 0.05$ $n=5$.

8.10 Efecto de Fenilefrina sobre la PAS en presencia de extracto acuoso de *S. angustifolia*.

Al administrar Fen en presencia del extracto acuoso de *S. angustifolia* (25 mg/Kg), se observó un aumento de la PAS en comparación a la administración de Fen sola (Fig. 13).

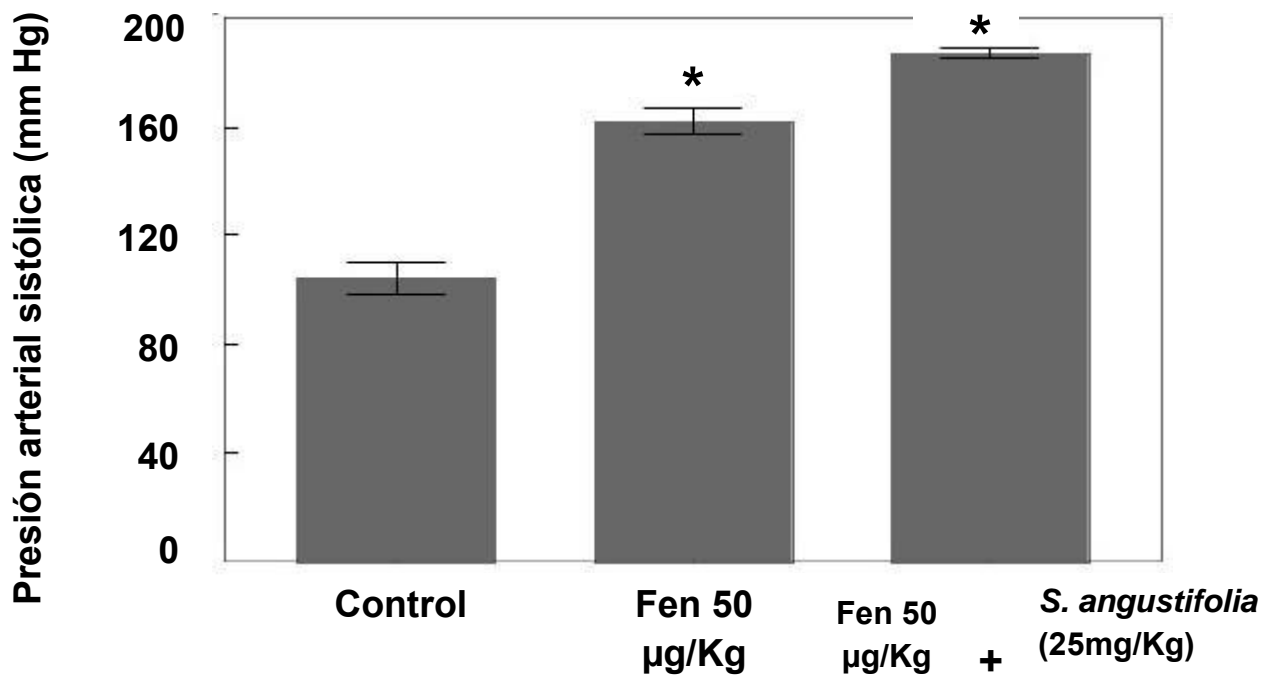


Figura 13. Efecto de fenilefrina en presencia del extracto acuoso de *S. angustifolia* (hierba del negro) sobre la PAS de ratas normotensas, Cada barra representa la media \pm el EEM *P < 0.05, n=5.

8.11 Efecto de la administración de L-NAME sobre la PAS.

La administración del antagonista de la óxido nítrico sintasa, L-NAME por 10 días aumentó la PAS en relación al grupo control que solo fue administrado con agua (Fig.14).

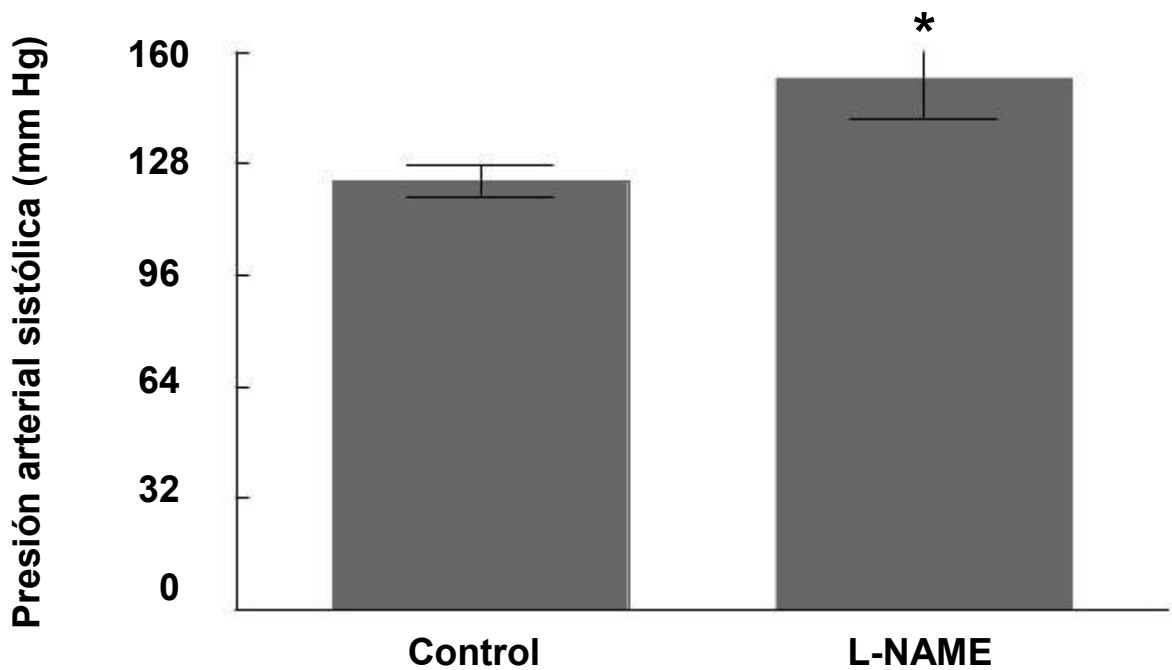


Figura 14. Efecto del L-NAME sobre la PAS, el L-NAME fue administrado por vía oral a una dosis de 70 mg/Kg por 10 días). Las barras representan la media \pm EEM; * $p < 0.05$; $n=5$.

8.12 Efecto del extracto acuoso de *RCH* sobre la PAS de ratas hipertensas por L-NAME

En el grupo de ratas a las que se administró L-NAME + enalapril por 10 días se obtuvo una PAS de 122.8 mm Hg, similar al del grupo control, al cual se le administró únicamente agua. En el grupo de ratas a las que se administró únicamente L-NAME se obtuvo una PAS de 152.3 mm Hg. En el grupo de ratas al cual se les administró L-NAME + extracto acuoso de *RCH* a dosis de 25 mg/Kg se obtuvo una PAS de 123 mm Hg, mientras que a otro grupo al que se le administró L-NAME+ extracto acuoso de *RCH* a una dosis de 50 mg/Kg se obtuvo un PAS de 112.4 mm Hg, notándose una diferencia significativa en comparación con el grupo tratado únicamente con L-NAME. (Fig. 15).

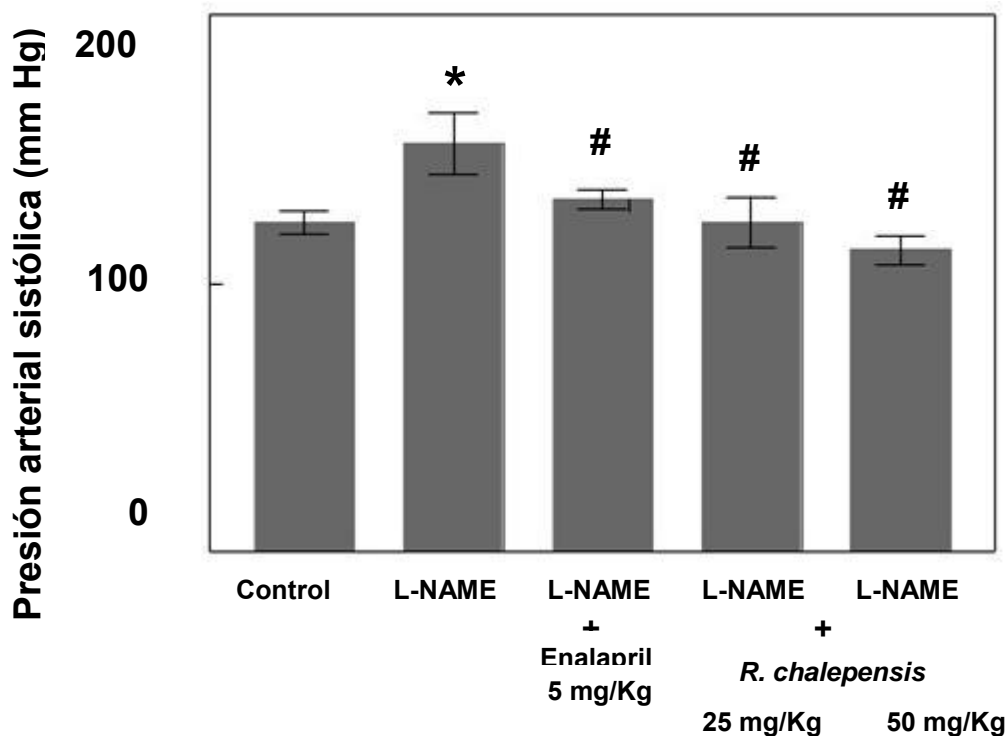


Figura 15. Disminución de la PAS por administración de *RCH* a dosis de 25 y 50 mg/Kg. Cada barra corresponde a la Media \pm EEM; n=5 * P< 0.05.

8.13 Efecto de fenilefrina sobre la presión de perfusión del riñón aislado de ratas hipertensas por administración de L-NAME.

Los estudios de reactividad vascular en riñones de ratas hipertensas mostraron que la Fen administrada en dosis crecientes aumentó la presión de perfusión de manera proporcional a la dosis, el efecto máximo se alcanzó con 8 μg de Fen (Fig. 16).

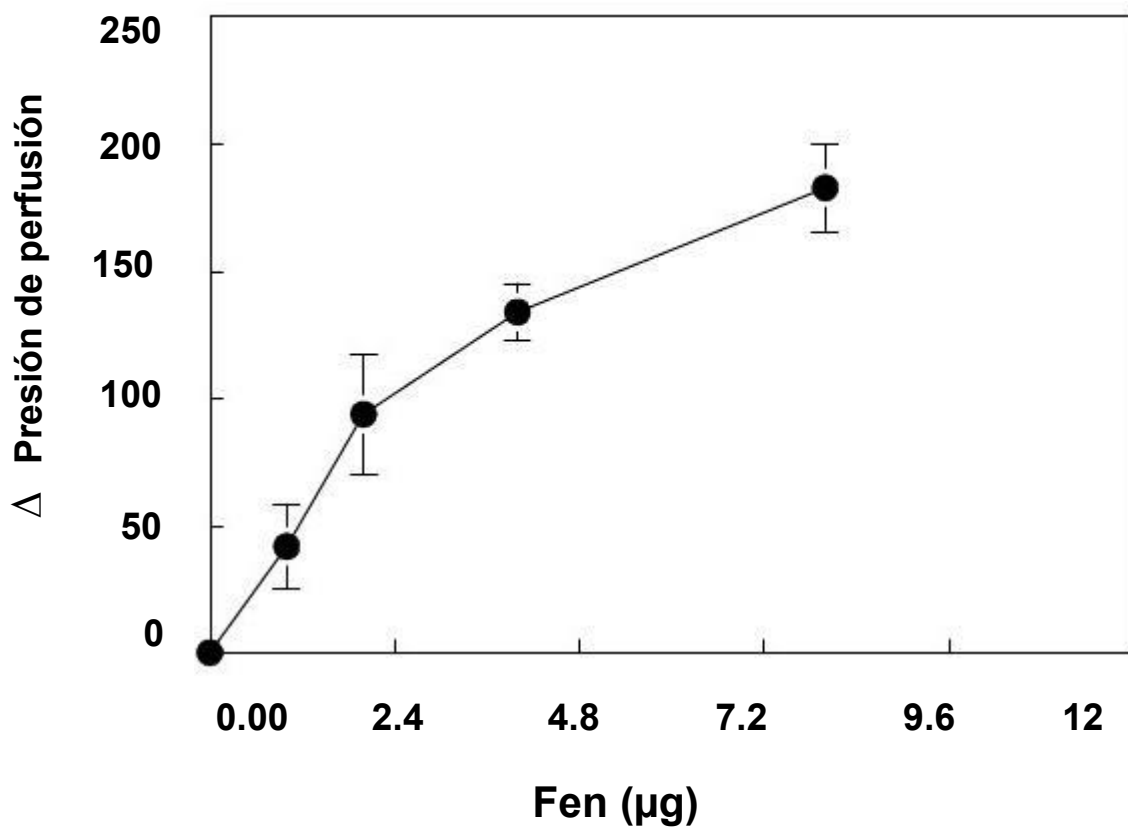


Figura. 16. Curva dosis-respuesta a Fen en los riñones de ratas hipertensas tratadas con L-NAME; cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM, n = 3.

8.14 Efecto de acetilcolina (Ach) sobre la presión de perfusión del riñón aislado de rata ratas hipertensa por L-NAME

Se realizaron curvas dosis respuesta a Ach (2, 4 y 8 μg) en los riñones aislados perfundidos con Fen (1×10^{-6}) para el grupo control y el grupo tratado con L-NAME, se observó una disminución de la presión de perfusión de 2.7 mmHg (Fig. 17).

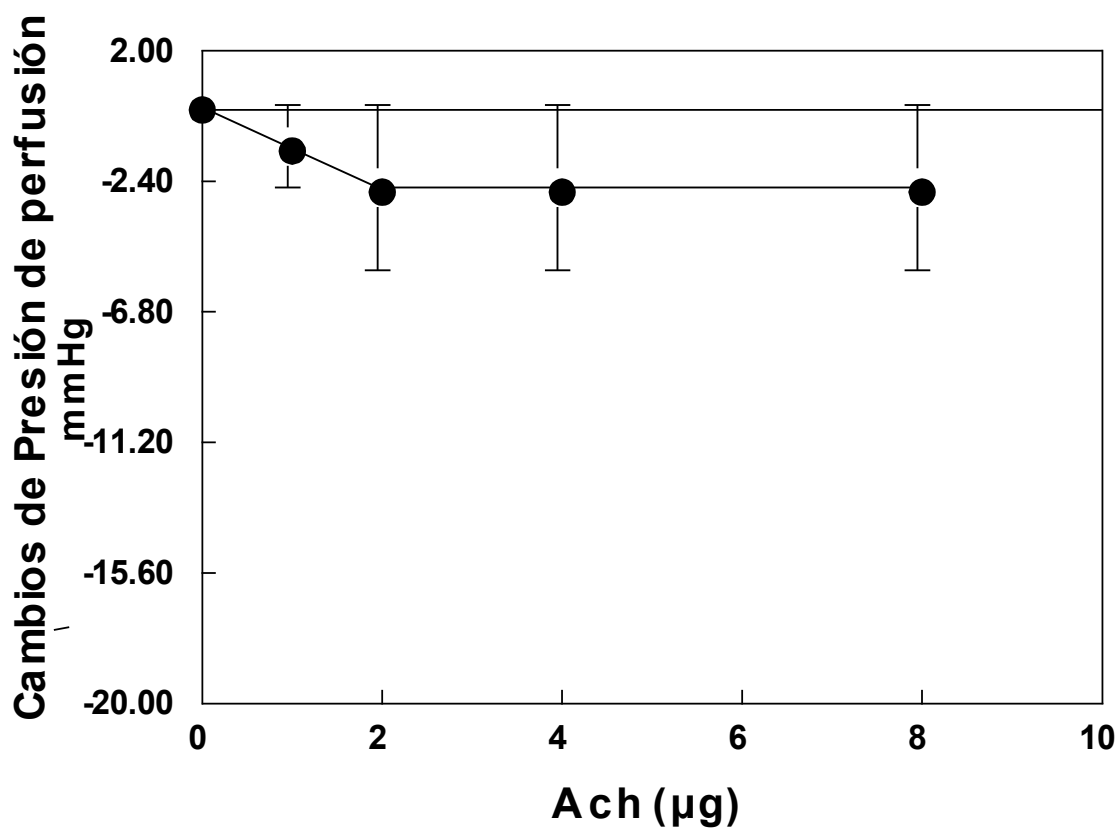


Figura. 17. Efecto de Ach en riñón aislado perfundido de rata. Cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM, $n=5$.

8.15 Efecto de Ach sobre la presión de perfusión en riñón aislado de ratas tratadas con L-NAME y extracto acuoso de *RCH*

Al administrar Ach en diferentes dosis se observó disminución de la presión de perfusión en el riñón aislado pre-contráido con Fen (10^{-5} M) obteniéndose al administrar $1\mu\text{g}$ de Ach, una disminución de 3.2 ± 1.8 mmHg, con $2\mu\text{g}$ la disminución fue de 6.2 ± 4.7 mmHg, con $4\mu\text{g}$ disminuyó a 7 ± 4.7 mmHg y con $8\mu\text{g}$ disminuyó 6 ± 3.7 mmHg. (Fig. 19). Estos resultados se obtuvieron del grupo tratado con L-NAME y extracto acuoso de ruda a dosis de 25 mg/Kg (Fig. 18).

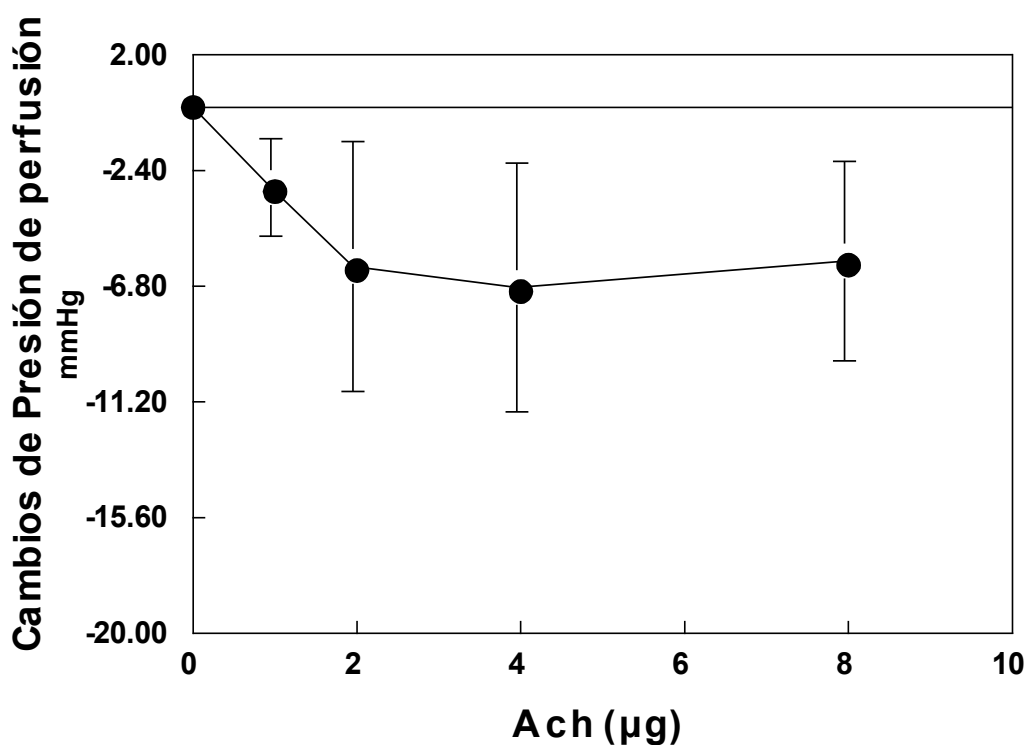


Figura 18. Efecto de Ach en riñón aislado perfundido de ratas tratadas con L-NAME y extracto de RCH (25gr/kg); cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM, $n=5$.

8.16 Efecto de Ach sobre la presión de perfusión en riñón aislado de ratas previamente tratadas con L-NAME y extracto acuoso de *RCH*.

Al administrar Ach en diferentes dosis hay una respuesta de disminución de presión de perfusión en el riñón aislado perfundido con Fen, obteniendo al administrar $1\mu\text{g}$ de Ach, una disminución de 4.42 ± 0.01 mmHg, al aplicar $2\mu\text{g}$ la disminución fue de 10 ± 1.2 mmHg, con $4\mu\text{g}$ de Ach disminuyó a 8 ± 0.8 mmHg y con $8\mu\text{g}$ disminuyó 8 ± 0.8 mmHg. Estos resultados se obtuvieron del grupo tratado con L-NAME y extracto acuoso de RCH a dosis de 50 mg/Kg. (Fig. 19).

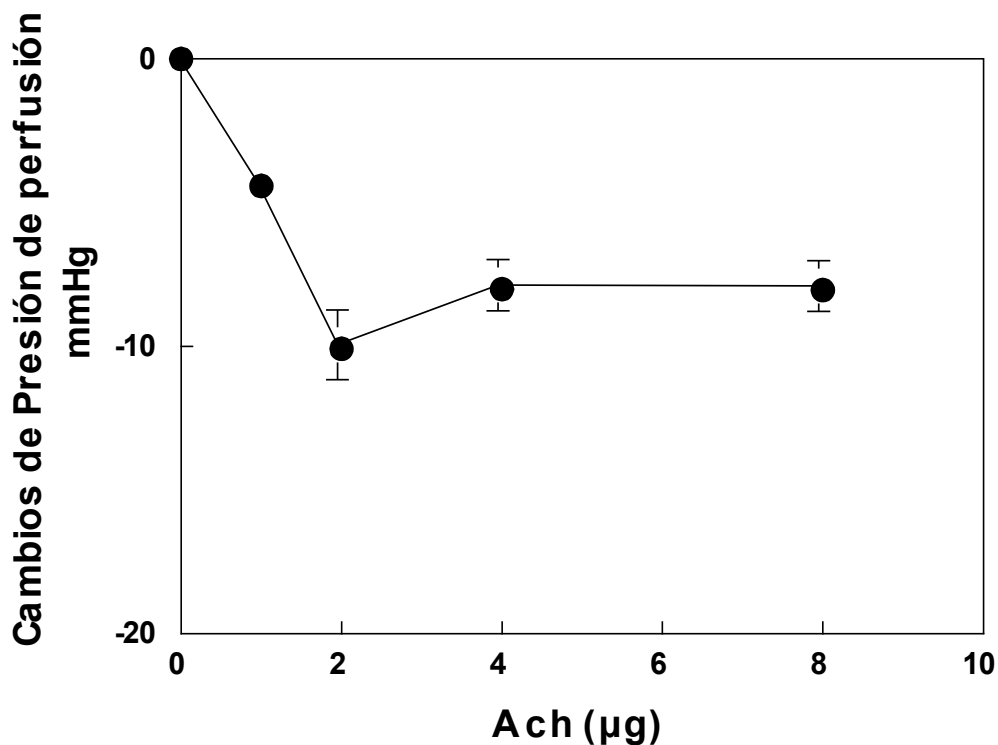


Figura 19. Efecto de Ach en riñón aislado perfundido de ratas tratadas con L-NAME y extracto de ruda (50 gr/Kg); cada punto de la curva corresponde a la media \pm EEM, n=5.

9.0 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos muestran que las cinco plantas utilizadas en este estudio: *A. reticulata*, *C. phalarensis*, *C. zeylanicum*, *R. chalepensis* y *S. angustifolia*, disminuyeron la PAS de las ratas normotensas anestesiadas. Esta disminución de la PAS fue proporcional al aumento de las dosis de los extractos, lo cual sugiere que estas plantas tienen algún compuesto que disminuye la PAS de las ratas normotensas, estos resultados nos sugirieron estudiar los extractos en un modelo de hipertensión.

Para estudiar el efecto sobre la hipertensión, se realizaron curvas dosis-respuesta a los extractos de las plantas en presencia de Fen, y de esta manera tener un modelo de hipertensión aguda, la Fen es un agonista alfa adrenérgico que al interaccionar con los receptores α -1 adrenérgicos produce vasoconstricción y por lo tanto aumento de la PA, la fenilefrina es considerada como un fármaco selectivo para este tipo de receptores (Lee, 2001, Cui, 2002). Los resultados observados mostraron que solamente los extractos de *RCH* y *C. zeylanicum* disminuyeron la PAS siendo mayor el efecto de *RCH* a la dosis de 50 mg/Kg.

Los extractos de anona, hierba del negro y alpiste no disminuyeron la hipertensión aguda producida por la administración de Fen. Estos resultados se podrían deber a que las plantas contienen compuestos que disminuyen la PA así como compuestos que la aumentan y dependiendo de la dosis u otros factores puede reaccionar de una manera u otra o bien que el modelo de hipertensión no es más el adecuado para su estudio.

El extracto acuoso de *RCH* (ruda) disminuyó de manera significativa el efecto hipertensivo producido por Fen, por lo cual se continuo el estudio con un modelo de hipertensión crónica por administración oral durante 10 días de L- NAME (Ramírez et al., 2006). El L-NAME es un fármaco homólogo a la L-arginina que inhibe competitivamente a la sintasa de NO, provocando aumento de PA, por lo cual es un compuesto de gran utilidad para estudios sobre PA (Rang et al., 2012).

En nuestros resultados se observó que el L-NAME aumentó la PA a los diez días de su administración, observándose también que el extracto acuoso de *RCH* a las dosis administradas disminuyó el aumento de la PAS de maneja similar al enalapril, el cual es un fármaco inhibidor de la ECA y utilizado en la clínica para el tratamiento de la HAE, en este estudio el enalapril se utilizó como fármaco estándar para comparar los efectos de las plantas en estudio, por otro lado, el efecto del enalapril demostró que la AngII juega un papel importante en el desarrollo de la hipertensión por L-NAME (Xie, 2007), al estar inhibida la síntesis de NO, el cual como ya se ha mencionado es un potente vasodilatador que regula el tono vascular y la PA, aumenta el efecto vasoconstrictor de la AngII lo que se refleja con aumento de la PA.

Este resultado nos sugiere, que el extracto de *RCH* contiene compuestos que inhiben la acción de AngII sobre la PA, ya sea a nivel del AT1R o a nivel de su síntesis. En la HAE los vasos que se ven más afectados son los de pequeño calibre, por lo que aumenta la resistencia periférica y generalmente estos vasos son más reactivos a las sustancias vasoconstrictores como FEN, lo que se conoce como aumento de la reactividad vascular, como en el caso de la microvasculatura renal. Al estudiar el efecto del extracto acuoso de *RCH* en el riñón aislado perfundido proveniente de ratas hipertensas por L-NAME, los resultados obtenidos mostraron que al estimular el riñón con Fen aumento la presión de perfusión y con el extracto de *RCH* a la dosis de 50 mg/Kg, se observó que la presión de perfusión disminuyó de manera significativa, lo cual también se observó con los riñones de las ratas tratadas con enalapril.

Cuando se realizaron curvas dosis-repuesta a Ach en los riñones de ratas hipertensas por L-NAME, precontractados con Fen, se observó disminución de la presión de perfusión en los tres grupos tratados (enalapril y extracto de *RCH*), observándose un efecto mayor con la dosis de 50 mg/Kg de *RCH*. Lo cual sugiere que *RCH* tiene compuestos que disminuyen la reactividad vascular renal de las ratas hipertensas y que este efecto podría estar relacionado con la actividad de la AngII. Por lo que se puede deducir que esta planta tiene un potencial como antihipertensivo.

Los resultados obtenidos muestran que las cinco plantas estudiadas, disminuyeron la PA de las ratas normotensas, cuando estas plantas se estudiaron en el modelo de hipertensión aguda por administración de FEN, no se observó disminución de la hipertensión, por el contrario hubo tendencia a aumentarla, sólo *R. chalepensis* mostró efecto antihipertensor, *RCH* también disminuyó la PAS de ratas hipertensas por administración crónica de L-NAME, por lo cual es importante seguir investigando los compuestos de *RCH* ya que puede ser una alternativa para el tratamiento de la hipertensión, sin embargo, hay que tener en cuenta los efectos tóxicos que ésta planta produce como el efecto embriotóxico (Zeichen, 2000 y González, 2007).

10.0 CONCLUSIÓN

Es importante seguir estudiando las plantas medicinales ya que nos ofrecen una alternativa para mejorar las condiciones de salud de los pacientes, en este caso de la hipertensión, enfermedad que expande a gran velocidad en todo el mundo, y que representa un riesgo de enfermedad cardiovascular.

11.0 BIBLIOGRAFÍA

Amos, S., Achunike, P., Binda, L., Mercy, N., Ogundain, A., Wambebe, C., et al 2003. Hypotensive Activity of the ethanol Extract of Pavetta crassipens Leaves. Biol. Pharm. Bull 26 (12) 1674-80.

Argenta, A., et col, 1994. Atlas de las plantas de la medicina tradicional Mexicana Instituto Nacional Indigenista. México 771.

Beldent, V., Maadri, J., Bonnefoy, Chauvet, M., Corvol, P., 1995, Cell surface Localization of proteolysis of human endothelial angiotensin 1-converting enzyme: Effect of the amino terminal domain in the solubilization process. J. Bio.Chem, 270: 28962-28969.

Barnes, J., Anderson, L., Philipson, J., 2002. Herbal Medicinal guide for Health care professionals, Segunda edición. Pharmaceutical Press. Londres.135-136.

Bower, S., Breu, C., Brown, M., et col., 1989. Trastornos cardiovasculares Doyma. Barcelona. 67-74.

Brunton, L., Chabner, B., Krollman, B., 2011. Goodman, y Gilman Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 12^o Edición. McGraw-Hill. México. 669-743.

Cachofeiro, V., Cediél, E., et col., 2001, Alteraciones estructurales y funcionales del endotelio en la hipertensión. Editores: Pedro Arabda Lara. Antonio coca Payares, José Luis Palma Gamiz, Leandro Plaza Calemin. Editado Laboratorios Pfizer 86,-109.

Calvo Vargas, C., Rodríguez López, L., 2013. Hipertensión arterial sistémica. Casos especiales. Alfil. México. 240.

Carey, R., Howell, N., Jin, X., Siragy, H., 2001, Angiotensin type 2 receptor-Mediated Hypotension in angiotensin type I receptor-blocked rats,Hypertension 38:1272-1277.

Clark, W., Brater, D., Johnson, A., 1995. Farmacología Médica, 13^o ed, Mosby-Doyma Libros. Barcelona.

Constanzo L, S., 2014. Fisiología. Elsevier. España. 149-160, 220-221.

Crawford, M., 1997. Diagnóstico y tratamiento en Cardiología. El Moderno, México. 221-232.

Cui, J., Wilson, T., Grandal, C., 2002. Phenylephrine induced elevations in arterial blood pressure are attenuated in heat-stressed humans. J Physiol Regul Integr

Comp Physiol 283: R1221–R1226.

Cruz, C., 2001. Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México Archivos de Cardiología d México. Vol 71. 1S192-S197.

Díaz, J., 1989. Psicobiología y Conducta, Rutas de una Indagación Fondo de Cultura Económica. México. 106-110.

Di Piro, J., Talbert, P., Yee, G., Matute, G., Wells, B., 2002. Pharmacotherapy Pathophysiologic Approach, 5° ed, Mc Graw Hill. U.S.A.

Gonzales, J., Benavides, V., Rojas, R., Pino, J., 2007. Efecto embriotóxico y teratogénico de Ruta chalepensis L. «ruda», en ratón (*Mus musculus*). Perú. Rev. Perú. biol. Número especial 13(3): 223 – 225.

Grigorjev, C., Brizuela, N., 2010. Efectos de Ruda spp sobre la actividad de músculo liso gastrointestinal aislado. Revista de la Facultad de Ciencias Medias; 67(2): 73-76.

Gorostidi, M., Concejo, B., Prieto, M., Marin, R., 2002. Antagonistas de los receptores de Angiotensina II. Una Revisión Farmacéutica. Hipertensión 19(3): 129-138.

Guyton, A., Hall, J., 2011. Tratado de Fisiología Médica. 12⁰ Edición. Elsevier. España. 206, 208-209, 220-221.

Harvery, R., 2012. Farmacología 5^{ta} Edición. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia.

Lee, C., Poburko, D., Sahota, P., Sandhu, J., Ruehlmann, D., von Bremen, C., 2001. The mechanism of phenylephrine-mediated oscillations underlying contraction inferior vena cava. Journal of Physiology. 534.3, 12339 pp.641–650.

Martínez, M., 1996. Las plantas medicinales de México. Séptima Ediciones Botas. 282-283, 433.

Magos, G., Vidrios, H., Reynolds, W., Enríquez, R., 1999. Pharmacology of *Casimiroa edulis* IV. Hypotensive effects of compounds isolated from methanolic extracts in rats and guinea pigs. J Ethnopharmacol.; 64(1):35-44.

Mautner, B., 2003. Cardiología Basada en Evidencia y la experiencia De la fundación Favaloro. Grupo Guía. Buenos Aires Argentina. 222-239.

Meszaros, J., González, A., Endo-Mochisuki, Y., 2000. Identification of G protein-coupled signaling pathways in cardiac Fibroblast: Crosstalk between Gq and Gs. Am, J. Physiol 278; 154-162.

Mojiminiyi, FB. Dikko, M., Muhammad, BY. Ojobor, PD., Ajagbonna, OP., Okolo, RU., et al., 2007. Antihypertensive effect of an aqueous extract of the calyx of *Hibiscus sabdariffa*. *Fitoterapia*. 78(4):292-7.

Moser, M., 1977. Hipertensión Arterial enfoque clínico. *Pediátrica*. España.105-109.

Mulroney, S E., Myers, A K., 2011. *Netter Fundamentos de Fisiología*. Masson. Barcelona. 107, 112, 125-139.

Mycek, M., Harvey, R., Champe P., 1997. *Pharmacology*, Segunda Lippincott-Raven, U.S.A., 17-80.

Navarrete, R., 2004. Efecto del extracto acuoso de las hojas de *Casimiroa edulis* La Llave et Lex en un modelo de Hipertensión aguda y crónica Tesis para obtener el Título de Biólogo. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Autónoma de México. México.

Oh, K., Choi, YH. Ryu, SY. Oh, BK., Seo, HW. Yon, GH., et al., 2008. Cardiovascular Effects of Lignans Isolated from *Saururus chinensis*. *Planta Med*. 2008 Feb 18.

Olivas, M., 1999. *Plantas medicinales del Estado de Chihuahua*. Vol. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua. 94-95.

Raff, H., Levitzky, M., 2011. *Fisiología Médica un enfoque por aparatos y sistemas*. McGraw-Hill. México. 640, 663, 718.

Rakel, R., 1991, *Terapéutica de Conn*, Panamericana. Bs. As. Argentina. 300-320.

Ramírez, J., Palacios, M., Gutiérrez, O., 2006. Estudio del efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en un modelo de ratas hipertensas. *Colombia Médica* Vol. 37 N° 1,(Enero-Marzo).

Rang, H., Dale, M., Ritter, J., Flower, R., Henderson, G., 2012. *Farmacología*. Elsevier. España. 237-245, 270-284.

Rodés, J., Carné, X., Trilla, A., 2002, *Manual de Terapéutica Médica*, Masson Barcelona. 167-183, 763.

Rodicio., 1986. *Tratado de Hipertensión*. Salvat. Barcelona. 11-13, 67-78.

Rodríguez. C., Rodríguez, A., 2005. *Farmacología Clínica*. Mc Graw Hill. México. 30-33, 100-108.

Sardaña, J. 1993. *La hipertensión*. Diana. México. 52-67.

Semarnat. Especies con usos no maderables en Bosques de Encino, Pino y Pino-Encino. SitioWeb www.semarnat.gob.mx/pfnm/sphaeralceaeAngustifolia.html.

Shauenberg, P., 1980. Guía de las plantas medicinales. Cuarta edición. Omega. Barcelona. 132, 348.

Sosa-Rosado, J.M., 2010. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. An Fac med. 71(4):241-244.

Summer, J., 2000. The Natural History of Medicinal plants. Timber Press. U.S.A. 15,17,43,59,143-144.

Thomas. S., 2000. Medicinal Plants, Culture, Utilization and Phytopharmacology. Crcpress. USA. 14,78,121,179,314.

Vela, E., 1997. Introducción a la Cardiología. Manual Moderno. México. 343.

Velásquez, M., Rosas, P., Lara, E., Pastelín, H., 2002. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA). Archivos de cardiología de México; 72 (1): 71-84.

Xie, HH., Shen, FM., Xu, LP., Han, P., Miao, CY., Su, DF., 2007. Reduction of blood pressure variability by combination therapy in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 2007 Nov;25(11):2334-44.

Zeichen de Sa, R., Rey, A., Argañaraz, E., Bindstein, E., 2000. Perinatal toxicology of *Ruta chalepensis* (Rutaceae) in mice. J Ethnopharmacol. 69:93-98.