

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIA  
INSTITUTO DE FARMACOLOGIA

VALORACION DEL EFECTO HIPOTENSOR DE EXTRACTOS DE TALLOS, RAIZ Y  
HOJAS DE *Muehlenbeckia hastulata*, QUILO O VOQUI  
NEGRO, EN RATAS NORMOTENSAS

Tesis de Grado presentada como  
parte de los requisitos para optar al  
Grado de **LICENCIADO EN  
MEDICINA VETERINARIA.**

PAMELA ALEJANDRA ROCO FARIAS

VALDIVIA-CHILE

2001

PROFESOR PATROCINANTE

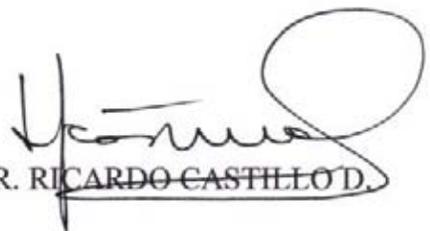
  
: DR. MARCOS MOREIRA E.

PROFESOR COPATROCINANTE

  
: DR. FREDERICK AHUMADA M.

PROFESORES CALIFICADORES

  
: DR. ELÍAS CABALLERO V.

  
: DR. RICARDO CASTILLO D.

FECHA DE APROBACIÓN

: 03 DE ABRIL DEL 2001.

*Con Amor y Cariño  
a mis padres, esposo e hija.*

## INDICE

	Pág.
RESUMEN.....	1
SUMMARY .....	2
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODO.....	12
RESULTADOS .....	16
DISCUSION.....	22
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXOS.....	33
AGRADECIMIENTOS .....	50

## VALORACION DEL EFECTO HIPOTENSOR DE EXTRACTOS DE TALLOS, RAIZ Y HOJAS DE *Muehlenbeckia hastulata*, QUILO O VOQUI NEGRO, EN RATAS NORMOTENSAS.

### 1. RESUMEN.

Se analizaron los efectos de extractos de tallos, raíz y hojas de *Muehlenbeckia hastulata*, sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria de ratas normotensas anestesiadas con pentobarbital.

Se utilizaron 86 ratas machos blancas Sprague Dawley, distribuidas al azar en 6 series: serie 1, solución isotónica NaCl 0,9% (control); serie 2, extracto acuoso liofilizado de tallos de *M. hastulata*; serie 3, extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata*; serie 4, dimetilsulfóxido al 5% (DMSO control); serie 5, extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* y serie 6, extracto metanólico de hojas de *M. hastulata*. Las series 2 y 3 fueron diluidas en solución isotónica NaCl 0,9%, las series 5 y 6 fueron diluidas al 2% en DMSO (al 5%). A las series 2, 3, 5 y 6 se les administraron los extractos en dosis única de 100 mg/Kg de peso vivo (p.v.). Todas las series se dosificaron en volumen único de 0,5 ml/100 g. de p.v. vía intraperitoneal. A los cinco minutos de haber administrado las soluciones se procedió a anestesiarse las ratas con pentobarbital sódico en dosis de 35 mg/Kg de p.v. vía intraperitoneal, se canuló la arteria carótida para medir presión arterial y se implantaron 3 electrodos de aguja subcutáneamente para medir las frecuencias cardíaca y respiratoria. La primera medición se hizo al minuto 30, después de administradas las soluciones, luego a los minutos 33, 36, 39 y 42 completando cinco mediciones de las variables en estudio.

El mayor efecto hipotensor se manifestó en la serie tratada con extracto metanólico de hojas de *M. hastulata*, donde la presión arterial sistólica y diastólica disminuyó significativamente en 16,4 mmHg (11,5%) y 17,0 mmHg (14,7%) respectivamente.

Todas las series tratadas manifestaron una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) de la presión arterial (sistólica y diastólica) y de la presión arterial promedio en relación a su control, a excepción de la serie tratada con extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* donde la presión arterial sistólica no disminuyó significativamente.

La frecuencia cardíaca disminuye significativamente ( $p < 0,05$ ) en todas las series trabajadas con extractos de tallos, raíz y hojas de *M. hastulata*.

Las series tratadas con extracto acuoso liofilizado de raíz y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* aumentan significativamente ( $p < 0,05$ ) la frecuencia respiratoria.

**Palabras claves:** *Muehlenbeckia hastulata*, hipotensión, ratas.

# VALUATION OF HIPOTENSIVE EFFECT OF EXTRACTS OF SHAFTS, ROOT AND LEAVES OF *Muehlenbeckia hastulata*, QUILO OR VOQUI NEGRO, IN NORMOTENSIVE RATS.

## 2. SUMMARY

The effects of extracts of shafts, roots and leaves of *Muehlenbeckia hastulata* on the heart in normotensive rats anesthetized with pentobarbital were studied.

86 male white Sprague Dawley rats with 150 to 300 g., body weight were used and distributed in 6 series: series 1, saline NaCl 0.9% (control); series 2, lyophilized aqueous extracts of shafts of *M. hastulata*; series 3, lyophilized aqueous extracts of root of *M. hastulata*; series 4, 5% Dimethylsulfoxide (DMSO control); series 5, methanolic extracts of root of *M. hastulata* and series 6, methanolic extracts of leaves of *M. hastulata*. For the series 2 and 3 the extracts were diluted in saline NaCl 0.9%; for the series 5 and 6 the extracts were diluted in 2% DMSO. For the series 2, 3, 5 and 6 the extracts were administered in a single dose of 100 mg/Kg of b.w. All the series were dosed in a single dose of 0.5 ml/100 g. of b.w. Then, after 5 minutes, rats were anesthetized with sodium pentobarbital of 35 mg/Kg of b.w. In order to measure the blood pressure, carotid artery was cannulated. To measure the heart and respiratory rates, subcutaneous electrodes were implanted. 30 minutes after the solutions were administered, the first registration was made and then, to the 33, 36, 39 and 42 minutes. These registrations were made for arterial pressure, heart and respiratory rates.

The higher hypotensive effect was seen in the series 6, where the systolic and diastolic arterial blood pressure decreased significantly ( $p < 0,05$ ), in 16,4 mmHg (11,5%) and 17,0 mmHg (14,7%), respectively.

All the series showed a significant decrease ( $p < 0,05$ ), in systolic and diastolic blood pressure, and in the arterial blood pressure average compared with control, with the exception of the series 6 where the systolic arterial blood pressure did not decrease significantly ( $p < 0,05$ ).

In all the series receiving shafts, roots and leaves extracts of *M. hastulata* the heart frequency decreased significantly ( $p < 0,05$ ).

The series receiving root lyophilized aqueous extract and leaf methanolic extracts of *M. hastulata* increased the respiratory rates.

**Keywords:** *Muehlenbeckia hastulata*, hypotension, rats.

### 3. INTRODUCCION

Presión sanguínea significa la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier unidad de área de la pared del vaso (Guyton Hall, 1997).

Las dos fuerzas fisiológicas que determinan la presión arterial son el gasto cardíaco y la resistencia periférica. La cantidad de sangre que impulsa el corazón (gasto cardíaco) depende del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y de la frecuencia cardíaca. Por tanto, sobre el gasto cardíaco influirán el retorno venoso, la estimulación simpática, la estimulación vagal y la fuerza del miocardio. La resistencia vascular al flujo de la sangre (resistencia periférica) depende, sobre todo, del diámetro interior del vaso, y son precisamente las pequeñas arterias y arteriolas (diámetro inferior a 1 mm) las que ofrecen mayor resistencia (Farreras y Rozman, 1995). La hipertensión arterial, podría definirse como una elevación crónica de la presión sistólica y/o diastólica, y constituye con toda probabilidad la enfermedad crónica más frecuente de las muchas que azotan a la humanidad (Farreras y Rozman, 1995).

La hipertensión se define arbitrariamente como los valores persistentes de presión sanguínea con sistólica mayor de 140 mm Hg y diastólica que rebasa los 90 mm Hg (Brunner y Suddart, 1989).

No existe línea divisoria natural entre hipertensión y presión arterial normal. En la población se observan valores continuos de presión entre la normalidad y los estados de hipertensión más graves, asociándose los valores más elevados a mayor riesgo cardiovascular (Vial, 1990).

Desde 1969, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en Chile. En 1992 hubo 21.507 muertes por esta causa, lo que representa el 29% del total de defunciones (Ministerio de Salud, 1995). La prevalencia de la hipertensión arterial varía entre un 10% a un 20% de la población, presentando un ascenso a medida que aumenta la edad. En nuestro país se han encontrado prevalencias de 8% a 20% (Vial, 1990).

La hipertensión arterial es quizá el problema de salud pública más importante en los países desarrollados ya que es una enfermedad frecuente, asintomática, fácil de diagnosticar, casi siempre fácil de tratar y que a menudo causa complicaciones mortales si no se trata (Harrison, 1994).

Los efectos letales de la hipertensión son causados de tres formas principales: 1) La excesiva carga de trabajo para el corazón lleva al desarrollo precoz de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, o ambas, causando con frecuencia la muerte a consecuencia de un ataque cardíaco. 2) La presión elevada frecuentemente rompe un vaso sanguíneo importante del cerebro, seguido de la muerte de partes importantes del cerebro; esto es un infarto cerebral. Clínicamente, se denomina accidente cerebro vascular (ictus). Dependiendo de

qué parte del encéfalo se afecte, un accidente vascular encefálico puede causar parálisis, demencia, ceguera, u otros múltiples trastornos del encéfalo. 3) La hipertensión casi siempre causa múltiples hemorragias en los riñones, produciendo muchas zonas de destrucción renal y finalmente insuficiencia renal, uremia y la muerte (Guyton Hall, 1997).

La hipertensión arterial crónica termina por lesionar la vasculatura de todo el cuerpo, en particular la de ojos, corazón, riñones y cerebro, de modo que la disminución de la visión, oclusión coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y renal, y accidentes cerebrovasculares son las consecuencias usuales de la hipertensión no controlada. En lenguaje coloquial se describe como el "asesino silencioso", ya que es frecuente que el sujeto esté asintomático (Brunner y Suddart, 1989).

Cuando los síntomas son los que llevan al paciente a buscar atención médica, se pueden clasificar en tres grupos, y están relacionados con: 1) la propia hipertensión arterial, 2) la enfermedad vascular hipertensiva y 3) la causa primaria en caso de hipertensión secundaria. El síntoma más precoz de la hipertensión arterial es la cefalea occipital, que suele presentarse en las mañanas. Otros síntomas probablemente relacionados con la hipertensión son mareos, palpitaciones y cansancio. Síntomas ligados a la enfermedad vascular incluyen epistaxis, hematuria, visión borrosa a causa de alteraciones en la retina, episodios de debilidad y mareos debido a izquemia cerebral transitoria, angina de pecho o disnea debida a insuficiencia cardíaca. Ejemplos de síntomas relacionados con la causa primaria de una hipertensión secundaria son poliuria, polidipsia y debilidad muscular (Harrison, 1994).

Según la Organización Mundial de la Salud (1996), se clasifica la hipertensión arterial de tres maneras: 1) atendiendo a la presión arterial, 2) a la importancia de la lesión de órganos y 3) a la etiología.

#### 1) Presión Arterial:

<b>Presión arterial</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>
normotensión	<140	<90
hipertensión leve	140-180	90-105
subgrupo límite	140-160	90-95
hipertensión moderada y grave	>180	>105
hipertensión sistólica aislada	>140	<90
subgrupo límite	140-160	<90

#### 2) Lesión de órganos:

Estadio I: sin manifestaciones de modificación orgánica.

Estadio II: al menos alguna de las siguientes manifestaciones de alteración de órganos: hipertrofia ventricular izquierda, estrechamiento general y focal de las arterias retinianas, microalbuminuria, proteinuria y/o ligera elevación de la concentración de creatinina en el

plasma (1,2-2,0 mg/dl), signos radiológicos o ecográficos de placa aterosclerótica en la aorta o arterias carótidas, ilíacas o femorales).

Estadio III: aparición de síntomas y signos como resultado de la lesión de órganos: corazón (angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca), cerebro (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, encefalopatía hipertensiva, demencia vascular), fondo de ojo (hemorragia retiniana y exudados con o sin edema papilar), riñón (creatinina en plasma >2,0 mg/dl, insuficiencia renal), vasos sanguíneos (aneurisma disecante, arteriopatía oclusiva sintomática).

- 3) Etiología: en más del 95% de los hipertensos no es posible identificar una causa específica. El diagnóstico que se hace en este caso es de hipertensión primaria.

Se desconoce el mecanismo de la hipertensión arterial más frecuente, denominada "hipertensión esencial", "primaria" o "idiopática". La hipertensión esencial suele comenzar como un proceso inestable (intermitente) en personas de cerca de 40 años a algo más de 50 años, y poco a poco se vuelve "fija" (Bruner y Suddart, 1989). Desde que se instala la hipertensión estable el paciente puede estar aproximadamente 15 años asintomático o presentar síntomas inespecíficos como cefalea, fotopsias y tinitus. Después de este período aparecen complicaciones derivadas del compromiso vascular ateromatoso y arterioesclerótico de diversos órganos: riñón, corazón, encéfalo, vasculatura periférica. Es este compromiso secundario el que causa la muerte del paciente alrededor de 20 años después de iniciada la hipertensión. A esta hipertensión con evolución prolongada se la llama benigna (Vial, 1990).

En ocasiones surge de manera repentina e intensa, con un curso acelerado y "maligno" que causa el rápido deterioro del paciente (Brunner y Suddart, 1989).

En la hipertensión esencial no se han descrito todavía, sus causas específicas, aunque se ha relacionado con una serie de factores que suelen estar presentes en la mayoría de estos sujetos. Conviene separar, aquellos relacionados con la herencia, sexo, edad y raza y por tanto poco modificables, de aquellos otros que se podrían cambiar al variar los hábitos, ambiente y costumbres de las personas, como: la obesidad, la sensibilidad al sodio, el consumo excesivo de alcohol, el uso de anticonceptivos orales y un estilo de vida muy sedentario.\* Harrison (1994), describe a los varones jóvenes de raza negra como los más afectados de manera adversa por la hipertensión arterial.

Existe otro tipo de hipertensiones, en las que se puede identificar claramente su causa desencadenante y reciben el nombre de hipertensiones secundarias. Así algunas enfermedades renales se acompañan de hipertensión (hipertensión renal); el exceso de función de algunas glándulas endocrinas, origina elevación de la tensión arterial por aumento de la producción de mineralocorticoides (hiperaldosteronismo) o catecolaminas (feocromocitoma).\*

---

\* Sacado de internet: [http://www.mapaweb.com/guia/index\\_g.htm](http://www.mapaweb.com/guia/index_g.htm)

La aparición de la hipertensión depende de la interacción entre predisposición genética y factores ambientales (Organización Mundial de la Salud, 1996).

Las emociones intensas, obesidad y consumo excesivo de bebidas alcohólicas, café, tabaco y fármacos estimulantes son factores contribuyentes; más el origen predominante es hereditario (Brunner y Suddart, 1989).

Se ha sugerido múltiples veces que el estrés es un factor importante de la hipertensión. También se han implicado el tamaño de la familia, el hacinamiento, la ocupación, factores dietéticos, etc. (Farreras y Rozman, 1995).

Los mecanismos de control de la presión pueden dividirse en tres grupos: 1) los que reaccionan rápidamente, en segundos o minutos (el sistema de retroacción de los barorreceptores, el mecanismo isquémico del sistema nervioso central y el mecanismo quimiorreceptor); 2) los que responden en un período intermedio, de minutos a horas (el sistema vasoconstrictor de la renina-angiotensina, la relajación de estrés de la vascularización y el desplazamiento de líquido a través de las paredes de los capilares dentro y fuera de la circulación para reajustar el volumen sanguíneo según la necesidad) y 3) los que regulan a largo plazo la presión arterial, días, meses y años (mecanismo renal y de los líquidos corporales). Este mecanismo a largo plazo tiene a su vez múltiples interacciones con el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso, y varios otros factores que confieren capacidades de control especiales para finalidades especiales (Guyton-Hall, 1997).

Cerca del 70% de la población hipertensa podría ser tratada con medidas no farmacológicas exclusivas (Ministerio de Salud, 1995).

Medidas Generales de tipo no farmacológico probablemente estén indicadas en todos los pacientes con hipertensión sostenida y sobre todo en hipertensión lábil. Las medidas generales consisten en: 1) disminuir la tensión, 2) cambios dietéticos, 3) ejercicio regular y 4) control de otros factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la arteriosclerosis (Harrison, 1994).

Medidas relativas al modo de vida que contribuyen a disminuir la presión arterial son: pérdida de peso, reducción del consumo de alcohol, aumento de la actividad física, moderación en el sodio dietario (Organización Mundial de la Salud, 1996).

Medidas relativas al modo de vida para el tratamiento de los factores de riesgo asociados: abstenerse de fumar, reducir la ingesta de grasa, controlar la diabetes (Organización Mundial de la Salud, 1996).

Además, estas medidas aumentarán la eficacia de la farmacoterapia en personas con presión arterial más alta (Goodman y Gilman, 1996).

Cuando las medidas no farmacológicas no sean suficientes para conseguir un adecuado control tensional se iniciará el tratamiento farmacológico. Tal decisión en el paciente

hipertenso requiere considerar previamente diversos factores, tales como la severidad de la hipertensión, el daño de órganos diana, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y las patologías asociadas. En la elección de un fármaco antihipertensivo deben tenerse en cuenta los aspectos fisiopatológicos y hemodinámicos, el costo económico y las posibles contraindicaciones de algunos fármacos antihipertensivos. Además, deben considerarse aquellos fármacos que faciliten la mantención del tratamiento: posología sencilla y buena tolerancia. Por ello, actualmente se preconiza un esquema terapéutico individualizado que tenga en cuenta el perfil propio de cada paciente en lugar de una terapéutica escalonada propuesta hace unos años. \*

Según Goodman y Gilman (1996), los antihipertensores pueden clasificarse según sus sitios y mecanismos de acción. Puesto que la presión arterial es el producto del gasto cardíaco y resistencia vascular periférica, puede disminuirse mediante los efectos de fármacos sobre la resistencia periférica, o el gasto cardíaco, o ambos. Los medicamentos disminuyen el gasto cardíaco al inhibir la contractilidad miocárdica o reducir la presión de llenado ventricular. El decremento de esta última se logra mediante efectos sobre el tono venoso o sobre el volumen sanguíneo por medio de efectos renales. Los fármacos reducen la resistencia periférica al actuar sobre el músculo liso para generar relajación de los vasos de resistencia, o al interferir con la actividad de los sistemas que producen constricción de los vasos de resistencia.

Según Galiana y Gil (1997), existen cinco grandes grupos de fármacos antihipertensores de interés destacado, a saber: diuréticos, bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos, antagonistas de calcio, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos periféricos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

1) Diuréticos: estos compuestos y los diuréticos relacionados poseen efectos antihipertensivos cuando se suministran solos y aumentan la eficacia de casi todos los otros antihipertensores (Oates, 1996).

Existen tres subgrupos diferentes de diuréticos: las tiazidas y derivados, los diuréticos del asa de Henle y los ahorradores de potasio. Los primeros días de tratamiento se produce una disminución del volumen circulante al eliminar la cantidad de agua y sodio en la orina, lo que conlleva una reducción del gasto cardíaco. A largo plazo, reducen las resistencias vasculares periféricas al disminuir el contenido de sodio y calcio intracelulares en la fibra muscular lisa vascular, mientras que el gasto cardíaco se normaliza. \*\*

Las tiazidas son los diuréticos más frecuentemente usados. Se utilizan Metolazona, Indapamina, Hidroclorotiazida, Clortalidona y Quinetazona (Jacob, 1996).

La impotencia sexual es la consecuencia adversa problemática más frecuente de los diuréticos tiazídicos (Oates, 1996).

---

\* Sacado de internet://www.mapaweb.com/guia/cuando.htm

\*\* Sacado de internet://www.mapaweb.com/guia/farmacos.htm(diureticos)

Últimamente se ha encontrado que los pacientes tratados con diuréticos del grupo de las tiazidas presentan elevación del colesterol y de los triglicéridos, que se manifiesta por un aumento en las LDL y VLDL, que se puede potenciar por la asociación con bloqueadores beta, porque producen un efecto similar (Goht,1993; Jacob, 1996; Oates,1996).

Los diuréticos de Asa utilizados actualmente derivan de dos tipos estructurales: 1) las sulfamidas, en el caso de la furosemida y la bumetamida, y 2) un reactivo sulfhídrico, el ácido etacrínico (Goth, 1993).

En años recientes ha aumentado la resistencia a su empleo sistemático a causa de sus efectos metabólicos adversos que incluyen hipopotasemia por pérdida de potasio por el riñón, hiperuricemia por retención de ácido úrico, intolerancia a los carbohidratos e hiperlipidemia (Harrison, 1994).

Entre los efectos indeseables más comúnmente descritos para los diuréticos ahorradores de potasio destaca: sensación de cansancio, cefalea, trastornos gastrointestinales, hipercaliemia, esto último especialmente en pacientes renales (Galiana y Gil, 1997).

2) Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos: los  $\beta$ -bloqueantes disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, así como la frecuencia cardíaca, por lo que inicialmente reducen el gasto cardíaco. Ello pone en marcha un reflejo, mediante barorreceptores, que tiende a incrementar las resistencias vasculares periféricas, a pesar de lo cual la tensión arterial desciende (Galiana y Gil, 1997).

Los efectos colaterales frecuentes son: mareo depresión, broncoespasmo, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento e insuficiencia cardíaca (Harrison, 1994).

3) Antagonistas del calcio: existen tres grupos importantes de antagonistas del calcio con propiedades claramente distintas: las fenilalkilaminas (verapamilo), las benzotiazepinas (diltiazem) y las dihidropiridinas (nifedipina) (Organización Mundial de la Salud, 1996). Mientras las dos primeras familias poseen acciones cardíacas, electro fisiológicas y vasculares, el último grupo tiene un efecto predominantemente vascular.\*

Son compuestos que bloquean la entrada de calcio a la célula del miocardio y en la musculatura lisa vascular, disminuyendo la contractibilidad, el consumo de oxígeno miocárdico y dilatando los vasos arteriales (Katsung, 1998).

Entre sus efectos secundarios figuran taquicardia, cefaleas y sofocos (en especial con las dihidropiridinas, de acción muy rápida), edema de tobillo y estreñimiento (con verapamilo) (Organización Mundial de Salud, 1996).

---

\* Sacado de internet: [http://www.mapaweb.com/guia/farmacos.htm\(diureticos\)](http://www.mapaweb.com/guia/farmacos.htm(diureticos))

4) Bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos: Su habilidad para disminuir la presión arterial se debe a la activación de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos en los centros de control cardiovascular del sistema nervioso central (Lefkowitz y Hoffman, 1996).

Los  $\alpha$ -bloqueantes reducen la presión arterial disminuyendo la resistencia y aumentando la capacitancia de los vasos (Katsung, 1998).

El efecto indeseable más común es la producción de una acentuada hipotensión, particularmente de índole postural. Puede cursar con cefalea, mareo y síncope, y el riesgo es particularmente destacado con la primera dosis (Galiana y Gil, 1997).

5) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ejercen una potente acción hipotensora por disminución de las resistencias periféricas totales. Este efecto, que se produce en los territorios arterial y venoso, es resultante de la acción combinada sobre los sistemas renina-angiotensina y del incremento en bradicidina. La vasodilatación venosa reduce la presión capilar pulmonar y la telediastólica ventricular, mientras que la vasodilatación arterial disminuye las resistencias vasculares y la presión arterial (Galiana y Gil, 1997). La mayoría de los pacientes los tolera bien y no tienen ningún efecto metabólico secundario. El efecto negativo más común es una tos seca y persistente: un efecto secundario muy raro, pero grave, es el edema de Quincke (Organización Mundial de la Salud, 1996).

El 60% aproximadamente, de los enfermos hipertensos responden adecuadamente a la instauración, en monoterapia, de cualquiera de los fármacos a las dosis habituales. La acción de un segundo medicamento, habitualmente diuréticos si no se han prescrito de entrada, aumenta el porcentaje de pacientes controlados a cifras próximas al 80% (Galiana y Gil, 1997).

Los efectos beneficiosos de los medicamentos tienen el riesgo inevitable de que produzcan efectos no deseados. Todos los fármacos pueden dar lugar a consecuencias no deseadas, aunque se usen de acuerdo con las normas o métodos recomendados para su administración. Al utilizarlos incorrectamente, su eficacia es menor y las reacciones adversas aparecen con mayor frecuencia (Wood, 1994).

La historia de la vida del ser humano sobre la tierra está dominada por su relación simbiótica con el reino vegetal. Desde las plantas, el hombre primitivo obtuvo los medios para su alimentación y bebidas, abrigo, salud y bienestar general. Así, los primeros medicamentos tuvieron su origen en las plantas, muchas de las cuales por sus propiedades curativas están actualmente en uso (Montes y Wilkomirsky, 1985).

La fitoterapia es el uso de las plantas medicinales para tratar enfermedades. La fitoterapia estimula las defensas naturales del cuerpo para lograr una cura. Muchas compañías farmacéuticas están actualmente llevando a cabo amplias investigaciones en los bosques del mundo (Buckley, 1996).

Las plantas han sido una importante fuente de fármacos a través de la historia. Numerosas plantas contienen agentes farmacológicos altamente activos que son de gran valor en la terapéutica (Booth y McDonald, 1988).

El tratamiento de las enfermedades por las plantas ha tenido en los últimos años un gran resurgimiento, especialmente en los países desarrollados. Las explicaciones de este fenómeno son básicamente dos: los efectos secundarios, en algunos casos altamente indeseables, de las drogas de síntesis y las numerosas investigaciones científicas que se han realizado y se siguen efectuando en relación con la composición de las plantas medicinales. Entre las ventajas de las plantas medicinales se destacan la forma suave de su acción terapéutica, la posibilidad de contar con una amplia gama de sustancias esenciales para el organismo humano proporcionadas por otro organismo vivo -el vegetal- y su relativamente bajo costo (Laboratorio Hochstetter, 1996).

La fitomedicina dice ofrecer efectos benéficos sobre muchas afecciones sin la aparición de reacciones adversas (Laboratorios Dolisos, 1983).

La familia de las poligonáceas comprende alrededor de 800 especies difundidas por la mayor parte del globo (Font Quer, 1962).

Montes y Wilkomirsky (1985) describen dos especies chilenas de esta familia que son utilizadas en la medicina tradicional chilena, el *Polygonum sanguinaria* (sanguinaria) que se utiliza para eliminar los cálculos y arenillas de la vejiga y para aliviar los dolores menstruales, y *Muehlenbeckia hastulata* (quilo) cuyas hojas molidas con sal de cocina son utilizadas para curar quemaduras.

*M. hastulata* (quilo, voqui, voqui negro, molleca, mollaca), crece preferentemente en terrenos degradados por el cultivo, asoleados y secos, entre Coquimbo y Valdivia, desde los bordes del mar hasta la cordillera. Originario de Chile y Perú. Muy abundante, sobre todo en la zona central chilena. Esta tiene, a través de toda su área de dispersión (que incluye además su ubicación desde el nivel del mar hasta más de 3000 mt de altura), una gran plasticidad (Hoffman, 1982; Montes y Wilkomirsky, 1985).

Esta especie es muy común en el norte y centro del país (de preferencia cerros de Renca, San Cristóbal, Manquehue, El Arrayán, Quebrada de Peñalolén y Cajón de Maipo) (Navas, 1976).

*M. hastulata* es arbusto, o trepadora facultativa, de tallos rojizos, flexuosos y pelados. Hojas persistentes o caducas de verano (según el ambiente en que se encuentre la planta): simples, alternas, pecioladas, de uno a cuatro cm de largo, con forma variable, algo aflechadas, de márgenes enteras y nervio medio muy marcado. Es una especie dioica o polígama. Flores pequeñas agrupadas en fascículos, racimos axilares: las masculinas con 8 estambres; las femeninas algo más grandes, con 8 esminodios y 3 estilos. Floración, Agosto a Enero. Fruto, una nuez que consta de tres partes, con una capa carnosa dulce que la envuelve. El fruto del quilo es comestible y se prepara con ellos una chicha refrescante. La corteza se utiliza para

teñir de amarillo. Los tallos llamados voqui, una vez pasados por una llama de fuego sirven para amarrar. En medicina popular, raíces y hojas se emplean como diurético y para bajar la presión (Hoffman, 1982).

Como información adicional, se describe que ciertos extractos de ramas de *M. hastulata* poseen efecto antimicrobiano sobre *S. aureus*, *E. coli* y *C. albicans* (Lazo y Bravo, 1993).

La composición química indica un alto porcentaje de taninos y rutina (11-12%). La raíz contiene derivados antraquinónicos libres y combinados: emodina, ácido crisofánico y reína (Navas, 1976).

Sobre la base de lo expuesto se planteó como hipótesis de trabajo que los extractos de tallos, raíz y hojas de *M. hastulata* producen hipotensión en ratas normotensas.

El objetivo del presente estudio es valorar el efecto hipotensor y efectos sobre la frecuencia cardíaca y respiratoria de los extractos de ramas, tallos y hojas de *M. hastulata*.

## 4. MATERIAL Y METODOS

### 4.1 MATERIAL

#### 4.1.1 Material Biológico.

Se utilizaron como animales de experimentación 86 ratas blancas, machos, cepa Sprague Dawley con un peso comprendido entre 150 y 300 gramos al momento de la experimentación, procedentes del bioterio de animales de experimentación del Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile.

#### 4.1.2 Material Farmacológico.

4.1.2.1 Extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muelenbeckia hastulata*\* diluido al 2% en solución isotónica NaCl 0,9%.

4.1.2.2 Extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata*\*, diluido al 2% en solución isotónica NaCl 0,9%.

4.1.2.3 Extracto metanólico de raíz de *M. hastulata*\*, diluido al 2% en Dimetilsulfóxido al 5% (DMSO 5%).

4.1.2.4 Extracto metanólico de hojas de *M. hastulata*\*, diluido al 2% en Dimetilsulfóxido al 5% (DMSO 5%).

4.1.2.5 Solución isotónica NaCl al 0.9%, en volumen de 0.5 ml/kg de peso.

4.1.2.6 Dimetilsulfóxido diluido al 5% (DMSO 5%), en volumen de 0.5 ml/100 gramos de peso).

4.1.2.7 5-etil-5-(Metilbutil) barbiturato sódico, conocido como Pentobarbital o Nembutal en concentración de 3.5 mg/ml.

4.1.2.8 Heparina 1 U.I./ml en solución isotónica NaCl 0.9%.

### 4.2 METODO.

**4.2.1 Valoración del efecto hipotensor:** según el método utilizado por Sánchez (1988), Olhaberry (1992), Figueroa (1993), Alvarez (1996), Pino (1996), Navarrete (1998) y Soto (1998).

---

\* Provenientes del Departamento de Química y Valoración Biológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Chile.

#### 4.2.1.1 Presión arterial:

Se utilizó un transductor de presión líquida, unido a una cánula de polietileno con solución isotónica NaCl 0.9% heparinizado, la cual se introdujo en la arteria carótida, lo que permitió registrar la presión arterial en un fisiógrafo Grass Model 7, calibrado para que una presión de 50 milímetros de mercurio condicione una deflexión de la plumilla inscriptora de un centímetro. Se expresó en milímetros de mercurio ( mm Hg ).

#### 4.2.1.2 Frecuencia cardiaca:

El electrocardiograma se determinó mediante tres electrodos de aguja implantados subcutáneamente en los espacios intercostales tercero y cuarto, y otro electrodo de tierra, ubicado en la cara interna del muslo derecho.. La señal se obtuvo en un preamplificador Low level D.C. Model 7p1A, en un fisiógrafo Grass Model 7. Se expresó en latidos por minuto (lat/min.).

#### 4.2.1.3 Frecuencia respiratoria :

La frecuencia respiratoria se obtuvo con los electrodos ya mencionados. La señal se obtuvo en un preamplificador Low level D.C. Model 7p1A, en un fisiógrafo Grass Model 7. Se expresó en ciclos respiratorios por minuto ( ciclos/min.).

#### 4.2.2 Condiciones experimentales:

Previo a la manipulación experimental las 86 ratas se distribuyeron al azar en 6 series , 5 series de 15 ratas cada una y una serie de 11 ratas, por escasez de material ( extracto liofilizado de tallos de *M. hastulata* ) . Antes del trabajo experimental las ratas se mantuvieron por 24 horas con una solución azucarada al 20% de consumo ad libitum. Al iniciar el trabajo se administraron intraperitonealmente los extractos de *M. hastulata*, solución isotónica NaCl 0.9% y solución de Dimetilsulfóxido al 5% según correspondiese (minuto 0), posteriormente(5 minutos aprox.), se procedió a anestesarlas con Pentobarbital en dosis de 35 mg/kg. vía intraperitoneal, continuándose luego con la denudación y canulación de la arteria carótida, con el propósito de conectarla al transductor de presión líquida del fisiógrafo Grass y así lograr registrar la presión arterial, con una velocidad del papel de 10 mm/seg. La medición de las variables fisiológicas se realizó a los minutos 30, 33, 36, 39 y 42 del experimento, siendo cada lapso de medición de 20 segundos.. Además se implantaron subcutáneamente 3 electrodos de aguja: dos en el tercero y cuarto espacio intercostal para medir frecuencia cardíaca y respiratoria y un electrodo a tierra en la extremidad posterior derecha para evitar interferencias.

#### 4.2.3 Peso corporal:

El pesaje de las ratas se realizó al iniciar el trabajo con cada una de ellas en una balanza Soehnle, con un rango de discriminación de  $\pm 0,1$  gramos. El peso se expresó en gramos.

#### 4.2.4 Series Experimentales:

Se constituyeron 6 series experimentales, las series 1, 3, 4, 5 y 6 con 15 ratas cada una y la serie 2 con 11 ratas.

- Serie 1: Solución isotónica NaCl 0.9% vía intraperitoneal en volumen único de 0,5 ml/100 gramos de peso ( serie 1, control).
- Serie 2: Extracto acuoso liofilizado de tallos de *M. hastulata* diluido al 2% ( en solución isotónica NaCl), administrado vía intraperitoneal, en dosis de 100mg/Kg. de peso vivo y en volumen único de 0,5 ml/100 gramos de peso,
- Serie 3: Extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* diluido al 2% (en solución isotónica NaCl), administrado vía intraperitoneal, en volumen único de 0,5 ml/100 gramos de peso, en dosis de 100 mg/Kg. de peso vivo.
- Serie 4: Dimetilsulfóxido 5% (DMSO 5%), administrado vía intraperitoneal, en volumen único de 0,5 ml/100 gramos de peso ( serie 4, control).
- Serie 5: Extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* diluido al 2% (en DMSO 5%), administrado vía intraperitoneal, en volumen único de 0,5 ml/100 gramos de peso, en dosis de 100 mg/Kg. de peso vivo.
- Serie 6: Extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* diluido al 2% ( en DMSO 5%), administrado vía intraperitoneal, en volumen único de 0,5 ml/100 gramos de peso, en dosis de 100 mg/Kg. de peso vivo.

#### 4.2.5 Tiempos de medición:

Las variables fisiológicas presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria se registraron poligráficamente a una velocidad del papel de 10 mm/seg., en los minutos 30, 33, 36, 39 y 42 posteriores a la administración de los extractos o las soluciones control. El tiempo total utilizado desde la única administración de las sustancias a valorar hasta la última medición fue aproximadamente de 42 a 45 minutos. El objetivo fue lograr realizar las mediciones en ese periodo de tiempo, para así evitar la superficialización de la anestesia, lo que alteraría las variables en estudio.

#### 4.2.6 Procedimiento estadístico:

Los valores de las variables en estudio se expresaron como medias aritméticas y su error típico. Se utilizó como nivel de significancia 0,05 considerándose  $p < 0,05$  como significativo.

La metodología estadística aplicada fue la siguiente:

Se realizaron las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar la normalidad de los datos, y la prueba de homocedasticidad de Bartlett, para comprobar que las varianzas entre las series fueran homogéneas (Zar, 1974).

Las variables que cumplieron estas condiciones fueron sometidas a un análisis estadístico paramétrico intraseries e interseries, utilizándose análisis de varianza de una vía y prueba de comparaciones múltiples de Tukey o de Dunnett, y prueba t de Student (Zar, 1974).

Las variables que no cumplieron las condiciones mencionadas anteriormente fueron sometidas a un análisis estadístico no paramétrico intraseries e interseries, utilizándose la prueba de Kruskal-Wallis, prueba de comparaciones múltiples de Dunn y prueba de Mann-Whitney (Hollander y Wolfe, 1973).

El programa computacional utilizado para el análisis estadístico fue Graph Pad Prism (versión 2.0), complementado con el uso de la planilla de cálculo Excell 5.0.

## 5. RESULTADOS

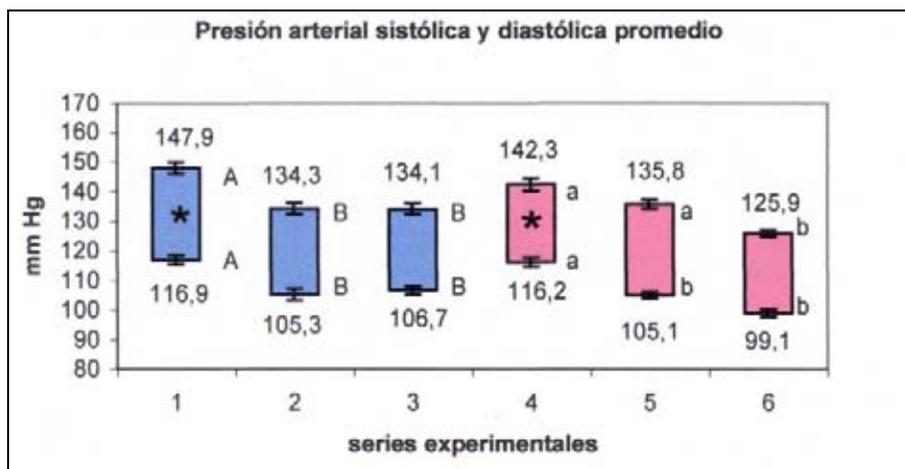
El análisis estadístico de los resultados obtenidos para las variables fisiológicas presión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, obtenidos en cada una de las series y en cada tiempo de medición (30, 33, 36, 39 y 42 minutos), producto de la administración de las soluciones a valorar: solución isotónica NaCl 0.9% (**serie 1, control**), extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata* (**serie 2**), extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* (**serie 3**), dimetilsulfóxido (**serie 4, control**), extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* (**serie 5**) y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (**serie 6**), se presentan a continuación.

### 5.1 PRESION ARTERIAL SISTOLICA.

#### 5.1.1 Análisis Interseries.

Al comparar los valores de presión arterial sistólica promedio general (PASPG), no se evidencian diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) entre los controles series 1 y 4 (gráfico 1; anexo 2).

La PASPG más alta se presentó en la serie 1, la que posee diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) con sus series homologas, series 2 y 3. La PASPG más baja se presentó en la serie 6, observándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) con su control la serie 4 (gráfico 1; anexo 2).



**Gráfico 1.** Presión arterial sistólica y diastólica promedio general, en ratas normotensas, de las series solución isotónica NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *M. hastulata* (serie 2), extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* (serie 3),

Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (serie 6). Letras mayúsculas distintas indican diferencias entre las series con solución isotónica NaCl 0.9%, letras minúsculas distintas indican diferencias entre las series con DMSO y símbolos distintos indican diferencias entre los controles.

La presión arterial sistólica promedio parcial (PASPP), presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en el minuto 36, entre las series 1 y 3; en el minuto 42, entre la serie 1 y las series 2 y 3; y para todos los tiempos de medición, minutos 30, 33, 36, 39 y 42, entre las series 4 y 6 (gráfico 2; anexos 13, 14, 15, 16 y 17).

### 5.1.2 Análisis Intraseries.

En la PASPP se determinaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en las siguientes series: serie 1, entre los minutos 30 y 42; serie 4, entre el minuto 30 y los minutos 39 y 42; serie 6, entre el minuto 30 y los minutos 39 y 42, y entre el minuto 33 y 42 de medición.

Según los resultados existe un aumento de la presión arterial sistólica desde la primera medición (minuto 30) hasta la última (minuto 42), en cada una de las seis series (gráfico 2; anexo 3).

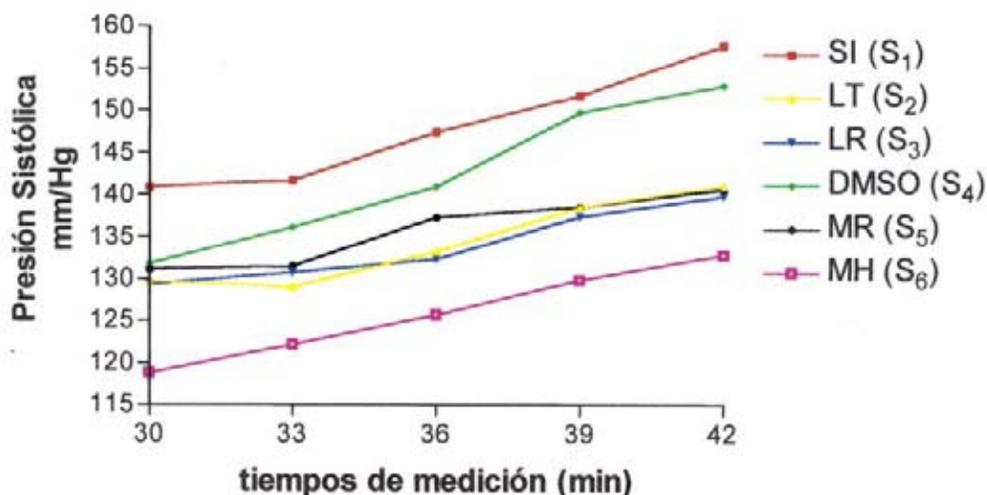


Gráfico 2. Presión arterial sistólica en ratas normotensas, para las series solución isotónica NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *M. hastulata* (serie 2), extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (serie 6).

## 5.2 PRESION ARTERIAL DIASTOLICA.

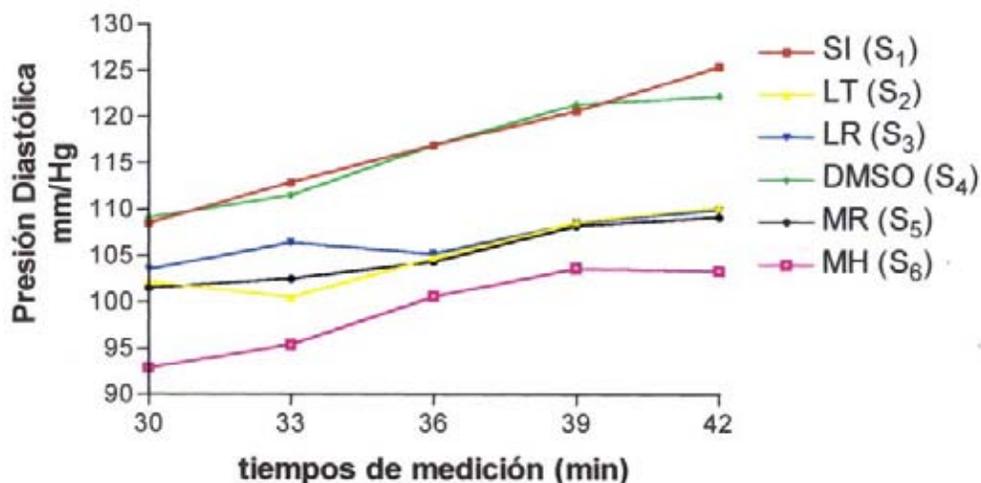
### 5.2.1 Análisis Interseries.

La presión arterial diastólica promedio general (PADPG) más alta se manifestó en la serie 1, control, la cual presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) con las series 2 y 3. La serie 4, control, también presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) con las series 5 y 6, esta última serie evidenció el valor más bajo de presión arterial diastólica (gráfico 1; anexo 4).

La presión arterial diastólica promedio parcial (PADPP), presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en el minuto 36 de medición, entre las series 1 y 3; en el minuto 42 de medición, entre la serie 1 y las series 2 y 3; en los minutos 30 y 33 de medición, entre las series 4 y 6; y en los minutos 36, 39 y 42 de medición, entre la serie 4 y las series 5 y 6 (gráfico 3; anexos 5, 13, 14, 15, 16 y 17).

### 5.2.2 Análisis Intraserias.

Al analizar la PADPP se constataron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) solamente en la serie 1, entre los minutos 30 y 42 de medición (gráfico 3; Anexo 5). Al igual que en la presión arterial sistólica, en todas las series existe un aumento de la presión arterial diastólica desde la primera medición (minuto 30) hasta la última (minuto 42).



**Gráfico 3.** Presión arterial diastólica en ratas normotensas, para las series solución isotónica NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *M. hastulata* (serie 2), extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (serie 6).

### 5.3 PRESION ARTERIAL PROMEDIO.

#### 5.3.1 Análisis Interseries.

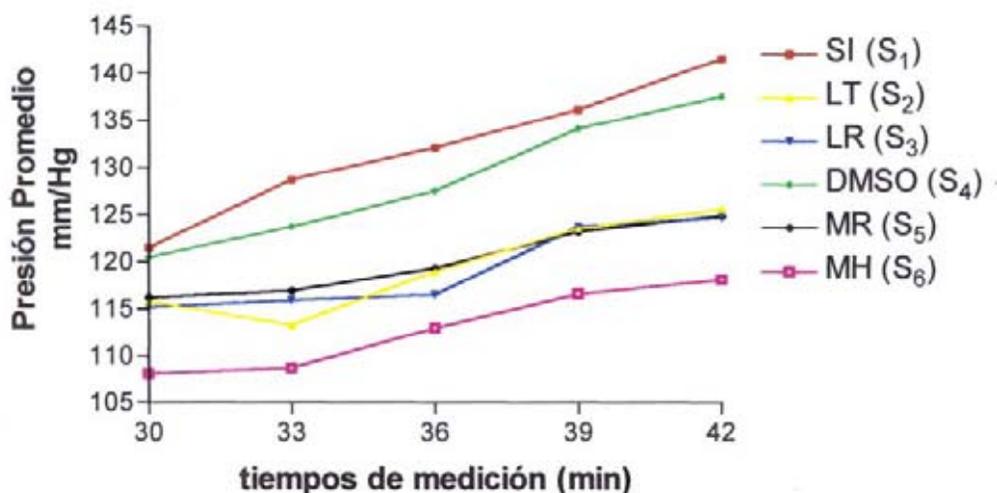
La presión arterial promedio en sus promedios generales (PAPG), no presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) entre los controles, series 1 y 4.

Sin embargo se presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre la serie 1 y las series 2 y 3; y entre la serie 4 y las series 5 y 6 (gráfico 4; anexo 6).

La presión arterial promedio para sus promedios parciales (PAPP), presentó las siguientes diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ): en los minutos 33 y 42 de medición, entre la serie 1 y las series 2 y 3; en el minuto 30, entre las series 1 y 3; entre las series 4 y 6 en los minutos 30, 33 y 36 de medición, y en el minuto 39 entre la serie 4 y las series 5 y 6 (gráfico 4; anexo 7).

#### 5.3.2 Análisis Intraserias.

Los resultados obtenidos muestran también una tendencia al alza en la presión arterial promedio desde la primera medición hasta la última. Se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en la serie 1, entre el minuto 30 y los minutos 39 y 42 de medición; serie 4, entre los minutos 30 y 42 de medición y en la serie 6 entre los minutos 30 y 42 de medición (gráfico 4; anexo 7).



**Gráfico 4.** Presión arterial promedio en ratas normotensas, para las series solución isotónica NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *M. hastulata* (serie 2), extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (serie 6).

## 5.4 FRECUENCIA CARDIACA.

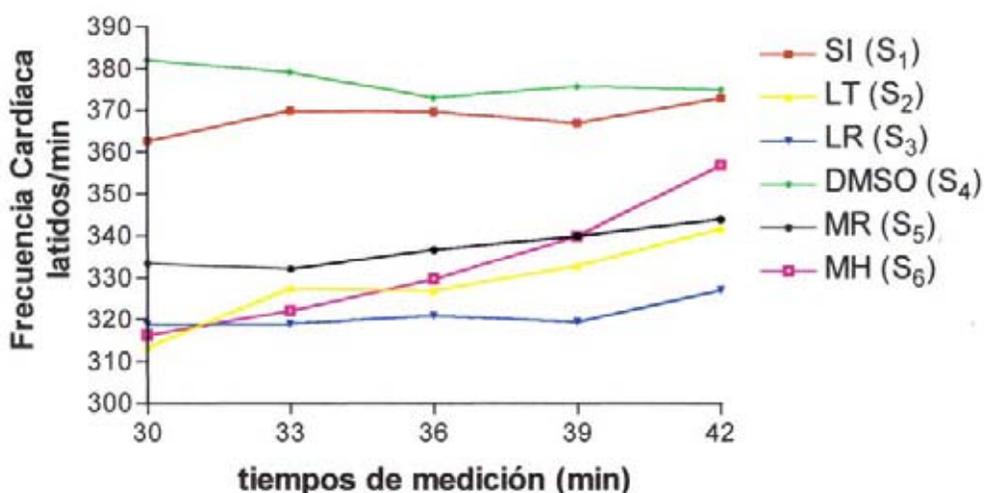
### 5.4.1 Análisis Interseries.

Al analizar la frecuencia cardiaca en sus promedios generales (FCPG), se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre la serie 1, control, y las series 2 y 3, esta última serie presenta la frecuencia cardiaca más baja. Las series 5 y 6 presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) con su control, la serie 4, la cual presentó la frecuencia cardiaca más alta (gráfico 5; anexo 8).

La frecuencia cardiaca en sus promedios parciales (FCPP), presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre la serie 1 y las series 2 y 3 para todos los tiempos de medición, minutos 30, 33, 36, 39 y 42, entre la serie 4 y las series 5 y 6 en los minutos 30, 33, 36 y 39 de medición y en el minuto 42 entre las series 4 y 5 (gráfico 5; anexo 9).

### 5.4.2 Análisis Intraserias.

No se presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) para ninguna de las series y tiempos de medición.



**Gráfico 5.** Frecuencia cardiaca en ratas normotensas, para las series solución isotónica NaCl 0.9% (serie 1), extracto liofilizado de tallos *M. hastulata* (serie 2), extracto liofilizado de raíz de *M. hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (serie 6).

## 5.5 FRECUENCIA RESPIRATORIA.

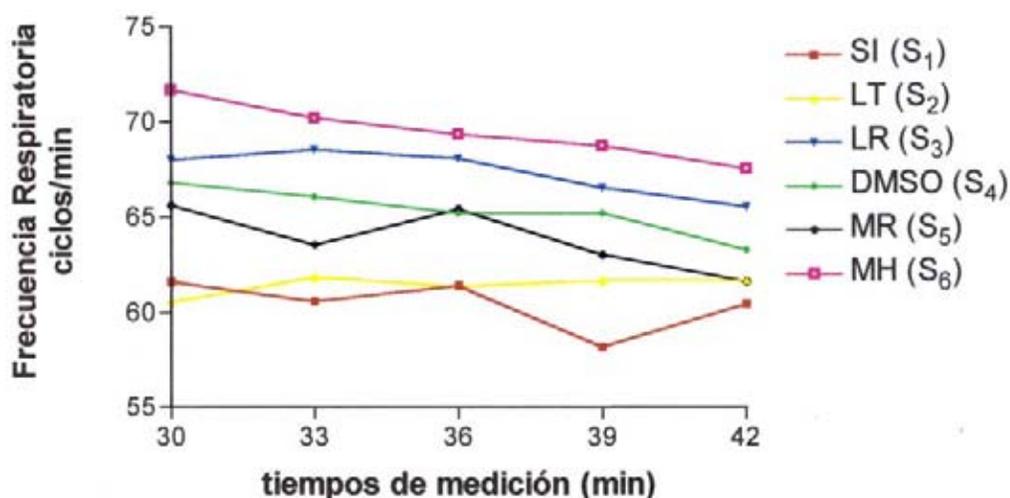
### 5.5.1 Análisis Interseries.

La frecuencia respiratoria en sus promedios generales (FRPG) presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre las series 1 y 3, y las series 4 y 6 (gráfico 6; anexo 10).

Los promedios parciales (FRPP) solamente presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en el minuto 30 de medición entre las series 4 y 5 (gráfico 6; anexo 11).

### 5.5.2 Análisis Intraserias.

No se presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ).



**Gráfico 6.** Frecuencia respiratoria en ratas normotensas, para las series solución isotónica NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *M. hastulata* (serie 2), extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *M. hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (serie 6).

## 5.6 PESO.

No se presentan diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) para ninguna de las series.

## 6. DISCUSION.

### 6.1 PRESION ARTERIAL.

Según diversos autores los valores normales de presión arterial sistólica (PAS), y de presión arterial diastólica (PAD), en ratas son muy variables. Melby y Altman (1976), mencionan valores de PAS de  $134,4 \pm 4$  mmHg y de  $88,0 \pm 4,0$  mmHg para PAD, Baker y col (1980), reportaron valores de PAS entre 98 y 184 mmHg y para PAD entre 58 y 145 mmHg,. Otros autores reportan valores de PAS y PAD de  $121,7 \pm 2,9$  mmHg y  $108,1 \pm 2,3$  mmHg (Olhaberry,1992),  $157,2 \pm 7,2$  mmHg y  $116,0 \pm 6,0$  mmHg (Figuroa,1993),  $149,9 \pm 1,8$  mmHg y  $130,4 \pm 1,9$  mmHg (Pino, 1996). En el presente trabajo los valores de PAS y PAD obtenidos para el control solución isotónica NaCl 0,9% (serie 1), fueron de  $147,9 \pm 1,9$  mmHg y  $116,9 \pm 1,6$  mmHg respectivamente, en tanto para la serie control dimetilsulfóxido (DMSO 5%) (serie 4), fueron de  $142,3 \pm 2,1$  mmHg y  $116,2 \pm 1,5$  mmHg, valores que se encuentran dentro de los rangos descritos como normales para la especie.

Dimetilsulfóxido (DMSO) es una droga ampliamente utilizada en diferentes patologías tanto en medicina humana como veterinaria, y se le atribuye una serie de propiedades beneficiosas (gran poder de penetración de estructuras celulares, efecto analgésico y propiedades antiinflamatorias) (Araya, 1988). Además es un solvente muy utilizado como vehículo de drogas estudiadas en animales, por lo cual ha sido objeto de una serie de investigaciones para determinar posibles efectos negativos o indeseables. Kramer y col. (1995) al administrar 4,5 ml/kg vía intraperitoneal de DMSO al 100% por 5 días a la semana, por 3 semanas, en ratas, determinaron una alteración del electrocardiograma de los animales producto de una sustancial cardiotoxicidad. Sin embargo al administrar DMSO al 50% bajo las mismas condiciones anteriores, no se observó diferencias significativas al compararlos con animales controles.

En el presente trabajo se hizo una comparación entre la serie control solución isotónica NaCl 0,9% y la serie control DMSO 5%, donde sólo se presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en la variable frecuencia respiratoria, por lo que DMSO 5% no posee efectos sobre la presión arterial y frecuencia cardíaca (gráfico 1; anexos 2,4,6,8 y 10).

#### 6.1.1 Presión Arterial Sistólica.

Los extractos liofilizados de tallos (serie 2) y raíz (serie 3) de *Muehlenbeckia hastulata* presentan una PASPO de  $134,3 \pm 2,0$  y  $134,1 \pm 1,8$  mmHg respectivamente, lo que en relación a su control solución isotónica NaCl 0,9% (147,9 mmHg) representa una disminución de 13,6 mmHg (9,2 %) y 13,8 mmHg (9,3 %) respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (gráfico 1; anexo 2).

Los extractos metanólicos de raíz (serie 5) y hojas (serie 6) de *M. hastulata* poseen una PASPG de  $135,8 \pm 1,6$  mmHg y  $125,9 \pm 1,1$  mmHg respectivamente, presentando una disminución de 6,5 mmHg (**4,6 %**) y 16,4 mmHg (**11,5 %**) con respecto a su control, siendo esta diferencia significativa solamente para la serie 6 (gráfico 1; anexo 2).

La PASP de los extractos acuoso liofilizado de tallos (serie 2) y raíz (serie 3) de *M. hastulata* durante todos los tiempos de medición es menor que la de su control solución isotónica NaCl 0,9% (serie 1) siendo esta diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en el minuto 42. (gráfico 2; anexo 3)

Los extractos metanólicos de raíz (serie 5) y hojas (serie 6) de *M. hastulata* presentan una PASP menor que su control DMSO para todos los tiempos de medición, pero esta diferencia se hace significativa ( $p < 0,05$ ) en el minuto 39.

En el estudio realizado por Navarrete (1998), con extractos metanólicos de tallos y ramas de *M. hastulata*, administrados por vía intraperitoneal en dosis única de 100 mg/Kg y concentración de 20 mg/ml en ratas normotensas, la variable PASPG no presentó diferencias estadísticamente significativas entre dichos extractos y su control DMSO 5%.

Palma (2000), trabajó con algunos de los extractos utilizados en este estudio (extracto metanólico de hojas y extracto acuoso liofilizado de raíz sin potasio de *M. hastulata*), sin obtener un efecto hipotensor en ratas normotensas, aunque presentó ciertas diferencias significativas en relación a sus controles los valores se mantuvieron en los rangos de referencia, esto debido a que utilizó una baja dosis del extracto (0,6 mg/Kg.), o a que sólo utilizó algunas fracciones de estos extractos.

### 6.1.2 Presión Arterial Diastólica.

Con relación a la PADPG los extractos acuoso liofilizado de tallos (serie 2) y raíz (serie 3) de *M. hastulata* presentan valores de  $105,3 \pm 1,9$  mmHg y  $106,7 \pm 1,4$  mmHg respectivamente, lo que representa una disminución de 11,6 mmHg (**9,9 %**) y de 10,2 mmHg (8,7 %) siendo ambos valores estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) con respecto a su control.

La PADPG para los extractos metanólicos de raíz (serie 5) y hojas (serie 6) de *M. hastulata* fue de  $105,1 \pm 1,2$  mmHg y de  $99,1 \pm 1,3$  mmHg respectivamente, lo que representa una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) de 11,1 mmHg ( 9,6 %) y 17,0 mmHg ( **14,7 %**) respectivamente (gráfico 1; anexo 4).

El extracto metanólico de hojas (serie 6) presenta disminución de la PADP respecto a su control DMSO 5% para todos los tiempos de medición (minutos 30, 33, 36, 39 y 42), siendo estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Navarrete (1998), que trabajó con la misma dosis y vía utilizada en este trabajo, reporta que la PAD de los extractos metanólicos de tallos y ramas de *M. hastulata* mostraron una

disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), con una diferencia de 13,4 mmHg y de 12,4 mmHg respectivamente entre el extracto y su control DMSO 5%.

Palma (2000), en su trabajo en ratas normotensas usando extracto metanólico de hojas y extracto acuoso liofilizado de raíz sin potasio de *M. hastulata* no tuvo efecto sobre la PAD por lo que podría surgir la duda si el efecto hipotensor es producido por alguna sustancia de la planta o por el potasio presente en ella, además puede que no se haya obtenido el efecto hipotensor por la baja dosis de los extractos utilizados.

### 6.1.3 Presión Arterial Promedio.

La PAPG de los extractos acuoso liofilizado de tallos (serie 2) y raíz (serie 3) de *M. hastulata* fue de  $121,4 \pm 2,6$  mmHg y  $119,2 \pm 1,4$  mmHg, lo cual significa una disminución de 10,6 mmHg (8,0 %) y 12,8 mmHg (9,7 %) respectivamente. La PAPG de los extractos metanólicos de raíz (serie 5) y hojas (serie 6) de *M. hastulata* fue de  $120,1 \pm 1,4$  mmHg y de  $112,1 \pm 1,2$  mmHg lo cual significa una disminución de 8,6 mmHg (6,7 %) y de 16,6 mmHg (12,9 %) respectivamente. La PAPG de las series 2, 3, 5 y 6 presenta una disminución estadísticamente significativa en relación a su respectivo control, demostrándose un efecto hipotensor (anexo 6).

Durante los tiempos de registro todas las series presentan una menor PAP que su respectivo control, pero esta situación se hace significativa para el extracto metanólico de hojas (serie 6) de *M. hastulata* en su última medición (gráfico 4; anexo 7).

De acuerdo al análisis de los resultados obtenidos es posible ver que la PASPG, PADPG y la PAPG experimentan una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) luego de la administración intraperitoneal, en ratas normotensas, de extractos de tallos, raíces y hojas de *M. hastulata* en dosis de 100 mg/Kg de peso vivo y en concentración de 20 mg/ml.

Como se observa en los resultados, ambas presiones manifestaron una disminución, siendo esta más acentuada en la presión arterial diastólica. Esto cobraría importancia adicional, porque según Rapado (1974), es un hecho demostrado que la mortalidad aumenta proporcionalmente a la elevación de la presión arterial diastólica y en menor proporción, aunque también estadísticamente significativa, a la de la presión arterial sistólica. Existe una relación directa entre la altura de la cifra diastólica y la incidencia de afección cardíaca o vascular, y una relación inversa con respecto a la función renal.

De acuerdo a los resultados, se puede pensar que la disminución de la presión podría estar dada por un efecto sobre la actividad cardíaca, ya que al disminuir la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca, se estaría actuando mayormente sobre la presión arterial sistólica, y además por un efecto sobre la actividad vascular, esto porque la presión arterial diastólica dependería más del tono basal de los vasos de resistencia (Santiesteban, 1998).

## 6.2 FRECUENCIA CARDIACA.

En la literatura, se reportan valores normales de frecuencia cardíaca de 330 a 480 latidos/minuto (Baker y col, 1980) y de 260 a 450 latidos/minuto (Canadian Council on Animal, 1980), otros autores como Sánchez (1988), establecen valores de  $351,2 \pm 13,59$  latidos/minuto y Figueroa (1993), da valores de 357,6 latidos/minuto. Las series controles solución isotónica NaCl 0,9% (serie 1) y DMSO 5%. (serie 4), presentaron valores de frecuencia cardíaca próximos al rango inferior de referencia descrita para la especie.

Todas las series tratadas presentaron un menor número de latidos por minuto con respecto a su control, siendo estas diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). La mayor disminución de frecuencia cardíaca se presentó en las series tratadas con extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* (serie 3) y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (serie 6) presentando una disminución de 47,2 latidos/minuto (**12,8 %**) y de 43,9 latidos/minuto (**11,6 %**) respectivamente.

Según Goodman y Gilman (1996), el pentobarbital sódico, tiene efecto adverso sobre el sistema cardiovascular induciendo taquicardia debido al bloqueo vagal que provoca, pero este efecto no se presentó, por el contrario, como ya comentamos se observó una disminución de la frecuencia cardíaca, lo cual se podría explicar por un efecto cronotrópico negativo, producido por algún compuesto existente en los extractos de tallos, raíz y hojas de *M. hastulata*.

Navarrete (1998), reporta en sus series tratadas con extractos metanólicos de tallos y ramas de *M. hastulata* en dosis de 100 mg/Kg intraperitoneal en ratas normotensas, una disminución de la frecuencia cardíaca desde valores basales de  $411,4 \pm 3,4$  latidos/minuto, durante el tratamiento disminuyó a  $357,3 \pm 5,1$  latidos/minuto y  $366,0 \pm 5,2$  latidos/minuto respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Sin embargo Palma (1999), reporta que en sus series tratadas con extracto metanólico fraccionado de hojas y extracto acuoso liofilizado de raíz sin potasio de *M. hastulata*, no se manifestó una disminución de la frecuencia cardíaca, lo cual lo atribuye, como se mencionó, a la baja dosis del extracto (0,6 mg/Kg), o a que sólo utilizó algunas fracciones de este.

Esta situación hace pensar nuevamente la existencia de compuestos presentes en los tallos, raíz y hojas de *M. hastulata* que disminuirían la frecuencia cardíaca.

## 6.3 FRECUENCIA RESPIRATORIA.

Para frecuencia respiratoria diversos autores establecen valores normales como Baker y col (1980), de 66 a 114 ciclos/minuto, con una media de 85,5 ciclos/minuto; Canadian Council de Animal Care (1980), con 88 a 150 ciclos/minuto; Sánchez (1988) con  $102,2 \pm 4,6$  ciclos/minuto; Figueroa (1993), con 78,8 ciclos/minuto

Todas las series tratadas presentaron una frecuencia respiratoria con valores cercanos al mínimo o incluso bajo los valores de referencia para la especie. Esto según Goodman y Gilman (1996), se debe al efecto depresor sobre el centro respiratorio que presenta el Pentobarbital sódico. El mecanismo primario de la depresión respiratoria consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los quimiorreceptores bulbares y arteriales periféricos (carotídeos y aórticos).

La mayor frecuencia respiratoria la presentaron las series tratadas con extracto acuoso liofilizado de raíz de *M. hastulata* (serie 3), con 67,3 ciclos/minuto y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata* (serie 6), con 69,5 ciclos/minuto, lo que representa un aumento de la frecuencia respiratoria de 6,88 mmHg (11,3%) y 4,18 mmHg (6,4%) respectivamente, en relación a su respectivo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Navarrete (1998), en su trabajo en ratas con extractos metanólicos de tallos y ramas de *M. hastulata*, en dosis de 100 mg/Kg vía intraperitoneal evidenció una disminución de la frecuencia respiratoria de 15,4 ciclos/minuto y 12,8 ciclos/minuto respectivamente, en relación a su control, al igual que Palma (1999), quien evidenció una disminución de la frecuencia respiratoria en sus series tratadas con extracto fraccionado de hojas y extracto liofilizado de raíz sin potasio de *M. hastulata*.

En los estudios en ratas normotensas de Navarrete (1998), con dosis de 100 mg/Kg. y Palma (2000), con dosis máxima de 0,6 mg/Kg, se demostró una disminución de la frecuencia respiratoria, en cambio en este estudio la frecuencia respiratoria aumentó significativamente ( $p < 0,05$ ), para las series tratadas con extracto acuoso liofilizado de raíz y extracto metanólico de hojas de *M. hastulata*.

Ambas series mencionadas anteriormente fueron las que presentaron presión arterial promedio más baja. Según Ganong (1992), la disminución de la presión tiene como consecuencia una reducción del oxígeno y acumulación de dióxido de carbono en la sangre, lo que trae consigo un estímulo de los quimiorreceptores, los cuales envían impulsos al centro respiratorio dando origen así a un importante mecanismo de regulación.

Los resultados obtenidos permiten aprobar la hipótesis de trabajo planteada, la cual establecía que los extractos acuosos liofilizados de tallos y raíz de *M. hastulata* y extractos metanólicos de raíz y hojas *de M. hastulata*, presentan efecto hipotensor.

A pesar de los adelantos científicos y tecnológicos existentes en la actualidad, es indudable que las enfermedades cardiovasculares siguen siendo una causa importante de mortalidad, por lo que la fitoterapia puede ser no sólo una fuente alternativa de tratamiento sino que también una importante vía de control y mantención de una buena salud, controlando la hipertensión arterial y sus consecuencias.

Los principios activos responsables de la acción hipotensora, presentes en los extractos, no han sido identificados, por lo tanto, aún faltan más investigaciones para esclarecer los compuestos y mecanismos de acción de *M. hastulata* sobre presión arterial.

## 7. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos y discutidos en el presente trabajo con los extractos de tallos, raíces y hojas de *Muehlenbeckia hastulata* administrados vía intraperitoneal, en dosis de 100 mg/Kg de peso vivo y en concentración de 20 mg/ml es posible concluir que:

- Los extractos acuosos liofilizados de tallos y raíz de *Muehlenbeckia hastulata* y extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata* produce una disminución significativa de la presión arterial (sistólica y diastólica) y de la presión arterial promedio.

- El extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* produce una disminución significativa de la presión arterial diastólica y de la presión arterial promedio.

- Los extractos acuosos liofilizados de tallos y raíz de *Muehlenbeckia hastulata* y extractos metanólicos de raíz y hojas de *Muehlenbeckia hastulata* producen una disminución de la frecuencia cardiaca.

- El extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* y extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata* producen un aumento de la frecuencia respiratoria.

A pesar que los extractos mencionados anteriormente presentaron cambios significativos en la presión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria los valores obtenidos se encuentran dentro de los rangos normales para la especie.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- ALVAREZ, H. A. 1996. Efectos del extracto de *Durvillaea antarctica* sobre la presión arterial, frecuencias cardíaca y respiratorias en ratas. Tesis, M.V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia, Chile.
- ARAYA O. 1988. Enfermedades de los equinos. Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.
- BOOTH, N. H. y L. E. McDONALD, 1988. Farmacología y terapéutica veterinaria. 1ª ed., Acribia Zaragoza.
- BAKER, H. J.; J. R. LINDSEY; S. H. WEISBROTH. 1980. The laboratory rat. 2ª ed., Academic Press Inc., New York.
- BRUNNER, L. S. y D. S. SUDDART, 1989. Enfermería médico quirúrgica, vol. 1 6ª ed., Nueva Editorial Interamericana. D. F. México.
- BUCKLEY, J. 1996. What's alternative medicine Janices paper. 1ª ed.
- CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE, 1980. Guide to the care and use of experimental animals. Vol. 1. 1ª ed., Canadian Council on animals Care. Ottawa, Ontario.
- FIGUEROA, C. 1993. Efecto del extracto de *Panax ginseng*, *Gingko biloba* y *Schizandra chinensis* solos y asociados sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria en ratas. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.
- FARRERAS, P. Y C. ROZMAN. 1995. Medicina Interna. Vol. 1. 13ª ed., Mosby-Doyma Libros. Madrid. España.
- FONT-QUER, P. 1962. Botánica pintoresca. 2ª ed., Editorial Ramón Sopena S. A., Barcelona.
- GALIANA, J; GIL, M. 1997. Fármacos hipertensores. En: Farmacología Humana. 3ª ed., Masson, S. A., Barcelona.
- GANONG, W. 1992. Fisiología Médica. 13ª ed., El Manual Moderno. Ciudad de México
- GOTH, A. 1993. Farmacología Médica. 13ª ed., Interamericana. Ciudad de México.
- GOODMAN, S. y A. GILMAN. 1996. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed., Vol 1. Interamericana McGraw-Hill.

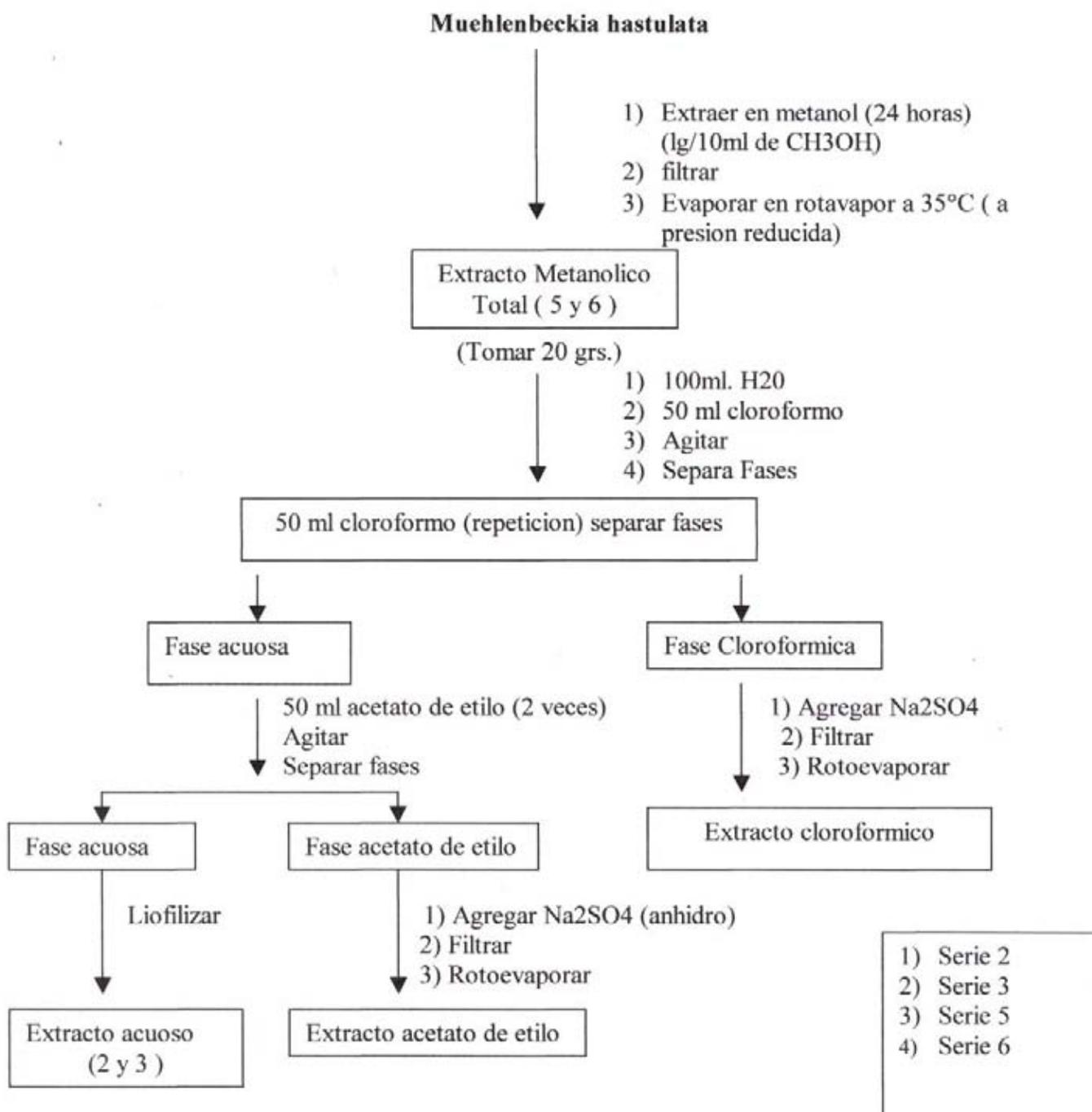
- GUYTON, A. 1994. Fisiología y Fisiopatología. 5<sup>a</sup> ed., Editorial Interamericana. McGraw Hill. Ciudad de México. México.
- GUYTON, A. C.; J. E. HALL. 1997. Tratado de fisiología médica. 9<sup>a</sup> ed., McGraw Hill Interamericana. New York, U.S.A.
- HARRISON, T. 1994. Principios de Medicina Interna, vol. 1 13<sup>a</sup> ed., Mc Graw - Hill - Interamericana de España. Madrid. España.
- HOFFMANN, J. A. 1982. Flora silvestre de Chile, Zona Austral. 1<sup>a</sup> ed., Ediciones fundación Claudio Gay. Santiago. Chile.
- HOLLANDER, M. y D. WOLFE. 1973. Nonparamedic statistical methods. 2<sup>a</sup> ed., Editorial John Wiley and Sons. New York.
- JACOB, L. 1996. Pharmacology. 4<sup>a</sup> ed., Williams & Wilkins. Hong Kong.
- KATSUN, B. G. 1998. Basic and Clinical Pharmacology. 7<sup>a</sup> ed., Stamford, Conneticut
- KRAMER, K.; S. A. VAN-ACKER; J. A. GRIMBERGEN; D. J. VAN-den-BERG; M. J. VAN-der-VIJGH. 1995. Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the electrocardiogram (ECG) in freely moving male. Gen. Pharmacol. 6 : 1403-1407.
- LABORATORIO DOLISOS. 1993. *Crataegus oxyacantha*: dossier de una plante cardiotonique. Laboratorio Dolisos, Paris. Francia.
- LABORATORIO HOCHSTETTER. 1996. Manual de Consulta Homeopática y fitoterápica. 8<sup>a</sup> versión. Santiago. Chile.
- LAZO, W. y H. BRAVO. 1993. Acción antimicrobiana de algunas plantas de uso medicinal en Chile. Boletín micológico. Vol. 8 (1-2): 43-45.
- LEFKOWITZ, R. y B. HOFFMAN. Neurotransmisión: Sistemas nerviosos autónomo y motor somático. En: GOODMAN, S. y A. GILMAN. 1996. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9<sup>a</sup> ed., Vol. 1. Interamericana McGraw-Hill.
- MELBY, C. E. y N. H. ALTMAN. 1976. Handbook of Laboratory Animal Science. C.r.c. Academic Press. Inc., Cleveland Ohio. En: WENBORNE. C. 1979. Valoración biológica de sustancias provenientes de vegetales, efectos de glucósidos flavonoides de *Ovidia pillo pillo meissner* sobre constantes fisiológicas en ratas. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.
- MINISTERIO DE SALUD. 1995. Hipertensión arterial, normas técnicas. Santiago. Chile.

- MONTES, M. y T. WILKOMIRSKY. 1985. Medicina Tradicional Chilena. 1<sup>a</sup> ed., Editorial Universitaria. Concepción. Chile.
- NAVARRETE, R. 1998. Valoración del efecto hipotensor de extractos de flores de *Tristerix (phrygilantus) tetrandus* y de tallos y ramas de *Muehlenbeckia hastulata* sobre ratas normotensas. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.
- NAVAS, L. E. 1976. Flora de la cuenca de Santiago de Chile. Tomo 2. Ediciones de la Universidad de Chile. Santiago. Chile.
- OATES, J. A. 1996. Antihipertensores y la Farmacoterapia de la Hipertensión. En: GOODMAN, S. y A. GILMAN. 1996. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9<sup>a</sup> ed., Vol. 1. Interamericana Mc Graw-Hill.
- OLHABERRY, J. 1992. Efecto del extracto de *Phrygilanthus sp* sobre la presión arterial de ratas: vías de acción. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.
- OMS, ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. 1996. Control de la hipertensión.
- PALMA, G. 2000. Evaluación de efecto hipotensor de extractos fraccionados y de un extracto sin potasio de *Muehlenbeckia hastulata*, Quilo o Voqui Negro, administrados por vía intraperitoneal, a ratas normotensas anestesiadas. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.
- PINO, A. 1996. Efectos del extracto de *Macrocystis pyrifera* sobre la presión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria en ratas. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.
- RAPADO, A. 1974. Hipertensión arterial. Etiopatogenia, clínica y tratamiento. 2<sup>a</sup> ed., Laboratorio Sandoz. Barcelona. España.
- SANCHEZ, E. 1988. Efecto de los extractos de *Crataegus oxycantha*, *Oleo europea* y *Phrygilanthus sp.* en la presión arterial en ratas normales o con hipertensión inducida. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia, Chile.
- SANTIESTEBAN, E. 1998. Valoración del efecto hipotensor de extractos de tallos de *Tristerix (Phrygilanthus) tetrandus* sobre ratas normotensas. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.
- SOTO, J. Valoración del efecto hipotensor de extractos de frutos y de flores de *Tristerix tetrandus* (*Phrygilanthus tetrandus*) sobre ratas normotensas. Tesis M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia. Chile.

- VIAL, U. S. 1990. Temas de Nefrología. Editorial de la Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.
- WOOD, A. 1994. Reacciones adversas a fármacos. En Harrison, T. 1994. Principios de Medicina Interna. 13<sup>a</sup> ed., Me Graw Hill Interamericana de España.
- ZAR, H. 1974. Bioestatistical Analysis, Plentice Hall inc. Englewoods Cliffs, New York.

## 9. ANEXOS

ANEXO 1. Extracción y funcionamiento de *Muehlenbeckia hastulata* realizada en el Departamento de Química y Medicina y Valoración Biológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Chile.



## ANEXO 2

TABLA N° 1: Presión arterial sistólica promedio general (PASPG) con su error estándar en ratas normotensas para las series 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 0.5%), serie 5 (extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*). Expresado en mm/Hg.

Series	PASPG	Error estándar
1	147.9	1.9
2	134.3	2.0
3	134.1	1.8
4	142.3	2.1
5	135.8	1.6
6	125.9	1.1

## ANEXO 3

TABLA N° 2: Presión arterial sistólica promedio (PASP) con su error estándar en ratas normotensas para las series 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) serie 4 (DMSO 5%), extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Tiempos (min)	Series	PASP	Error estándar
30	1	140.9	5.1
	2	129.7	3.1
	3	129.3	4.2
	4	131.8	3.7
	5	131.1	3.3
	6	118.9	2.5
33	1	147.7	3.4
	2	129.0	5.1
	3	130.7	4.6
	4	136.1	5.0
	5	131.5	3.1
	6	122.2	2.3
36	1	147.4	4.2
	2	133.2	4.5
	3	132.3	4.2
	4	140.9	4.7
	5	137.3	4.5
	6	125.7	2.2
39	1	151.7	4.2
	2	138.5	5.3
	3	137.4	4.0
	4	149.7	3.9
	5	138.5	3.6
	6	129.8	2.2
42	1	157.7	3.5
	2	141.0	4.4
	3	139.8	3.4
	4	152.9	4.6
	5	140.6	3.7
	6	132.8	2.5

## ANEXO 4

TABLA N° 3: Presión arterial diastólica promedio general (PADPG) con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 0.5%), serie 5 (extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Series	PADPG	Error estándar
1	116.9	1.6
2	105.3	1.9
3	106.7	1.4
4	116.2	1.5
5	105.1	1.2
6	99.1	1.3

## ANEXO 5

TABLA N° 4: Presión arterial diastólica promedio (PADP) con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 5%), serie 5 ( extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Tiempos (min)	Series	PADP	Error estándar
30	1	108.5	2.2
	2	102.2	3.5
	3	103.5	3.3
	4	109.1	3.1
	5	101.5	2.7
	6	92.9	2.9
33	1	112.9	3.1
	2	100.5	5.6
	3	106.4	4.0
	4	111.5	3.0
	5	102.5	2.7
	6	95.4	2.7
36	1	116.9	3.5
	2	104.7	3.9
	3	105.2	2.9
	4	116.9	4.3
	5	104.3	2.7
	6	100.6	2.3
39	1	120.6	3.9
	2	108.6	4.6
	3	108.5	2.8
	4	121.3	3.5
	5	108.2	2.9
	6	103.6	2.3
42	1	125.4	3.8
	2	110.2	3.8
	3	109.9	2.7
	4	122.2	2.5
	5	109.1	3.0
	6	103.3	3.9

## ANEXO 6

TABLA N° 5: Presión arterial promedio general (PAPG) con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 0.5%), serie 5 ( extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Serie	PADPG	Error estándar
1	132.0	1.7
2	121.4	2.6
3	119.2	1.4
4	128.7	1.7
5	120.1	1.4
6	112.1	1.2

## ANEXO 7

TABLA N° 7: Presión arterial promedio (PAP) con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 5%), serie 5 (extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Tiempos (min)	Series	PAP	Error estándar
30	1	121.5	2.5
	2	115.8	3.2
	3	115.2	3.4
	4	120.5	3.4
	5	116.2	3.0
	6	108.1	2.5
33	1	128.7	3.2
	2	113.3	4.6
	3	115.9	3.5
	4	123.7	3.9
	5	116.9	2.9
	6	108.7	2.4
36	1	132.1	3.8
	2	128.9	9.7
	3	116.5	2.8
	4	127.5	4.1
	5	119.3	3.0
	6	113.0	2.1
39	1	136.1	4.0
	2	123.5	4.8
	3	123.7	3.2
	4	134.1	3.3
	5	123.2	3.2
	6	116.6	2.1
42	1	141.5	3.6
	2	125.6	3.9
	3	124.7	2.9
	4	137.5	3.5
	5	124.9	3.3
	6	118.1	2.9

## ANEXO 8

TABLA N° 7: Frecuencia cardiaca promedio general (FCPG) con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 0.5%), serie 5 (extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Series	FCPG	Error estándar
1	368.4	2.9
2	328.5	5.4
3	321.2	3.6
4	376.9	2.9
5	337.2	3.1
6	333.0	4.8

## ANEXO 9

TABLA N° 8: Frecuencia cardiaca promedio (FCP) con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 5%), serie 5 ( extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Tiempos (min)	Series	FCP	Error estándar
30	1	362.7	7.5
	2	313.4	16.5
	3	318.8	7.5
	4	382.1	7.6
	5	333.4	7.5
	6	316.3	9.5
33	1	369.9	6.5
	2	327.6	12.2
	3	319.0	9.2
	4	379.2	6.6
	5	332.0	7.6
	6	322.2	11.0
36	1	369.6	6.6
	2	327.0	10.9
	3	321.0	9.1
	4	372.9	6.5
	5	336.7	7.1
	6	329.7	11.3
39	1	366.9	5.5
	2	332.8	9.9
	3	319.4	5.3
	4	375.6	5.4
	5	339.9	7.1
	6	339.8	10.5
42	1	372.8	6.7
	2	341.7	10.7
	3	327.1	7.0
	4	374.7	7.1
	5	343.9	6.7
	6	356.8	9.2

## ANEXO 10

TABLA N° 9: Frecuencia respiratoria promedio general (FRPG) con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO), serie 5 (extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Series	FRPG	Error estándar
1	60.4	0.8
2	61.4	2.0
3	67.3	1.8
4	65.3	1.1
5	63.8	1.2
6	69.4	1.0

## ANEXO 11

TABLA N° 10: Frecuencia respiratoria promedio (FRP) con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 5%), serie 5 (extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Tiempos (min)	Series	FRP	Error estándar
30	1	61.6	2.4
	2	60.5	4.4
	3	68.0	4.0
	4	66.8	3.6
	5	65.6	2.9
	6	71.6	2.4
33	1	60.6	2.3
	2	61.8	4.7
	3	68.5	4.5
	4	66.0	3.2
	5	63.5	3.2
	6	70.2	2.4
36	1	61.4	1.2
	2	61.3	4.7
	3	68.0	4.2
	4	65.2	1.9
	5	65.4	2.4
	6	69.3	2.4
39	1	58.2	1.7
	2	61.4	4.8
	3	66.5	4.4
	4	65.2	2.4
	5	63.0	3.0
	6	68.7	2.0
42	1	60.4	1.8
	2	61.4	4.8
	3	65.5	3.7
	4	63.2	1.8
	5	61.6	2.8
	6	67.5	2.5

## ANEXO 12

TABLA N° 11: Peso promedio general con su error estándar en ratas normotensas para la serie 1 (solución isotónica NaCl 0.9%), serie 2 (extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 3 (extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*), serie 4 (DMSO 5%), serie 5 (extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*) y serie 6 (extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata*).

Series	Peso promedio	Error estándar
1	352.4	13.3
2	216.8	7.9
3	341.9	13.4
4	392.9	15.9
5	220.7	7.5
6	236.5	5.2

## ANEXO 13

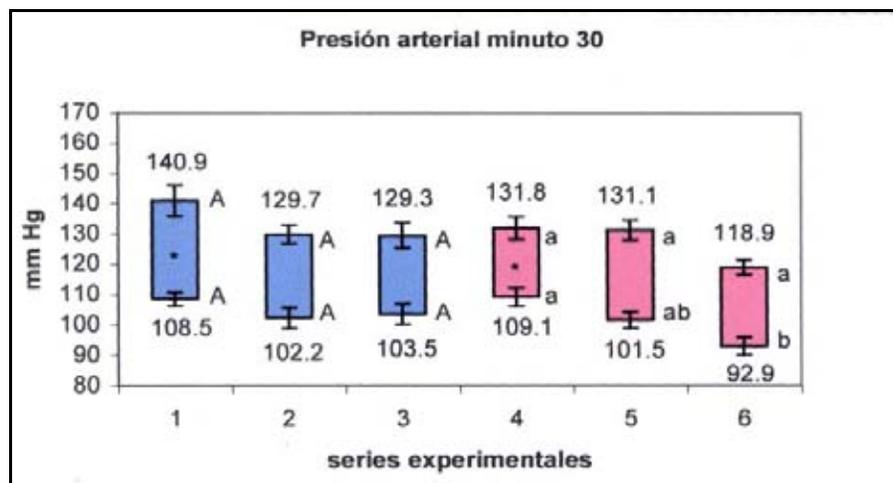
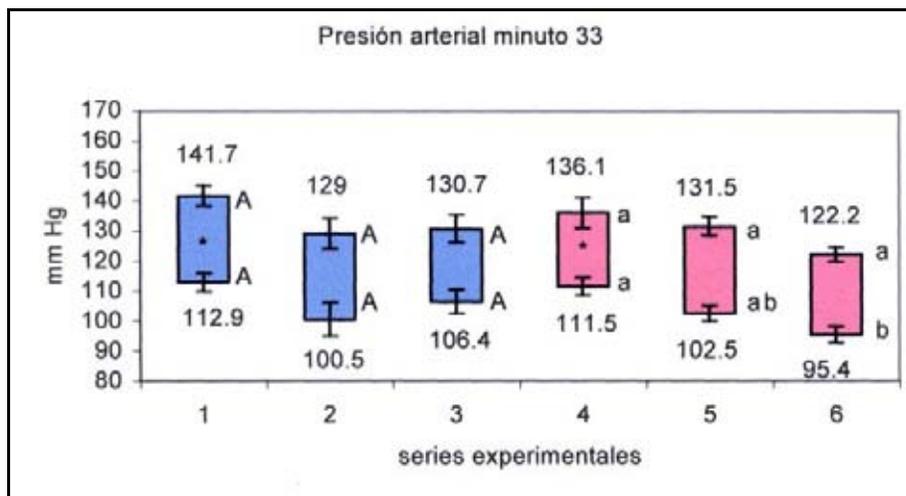


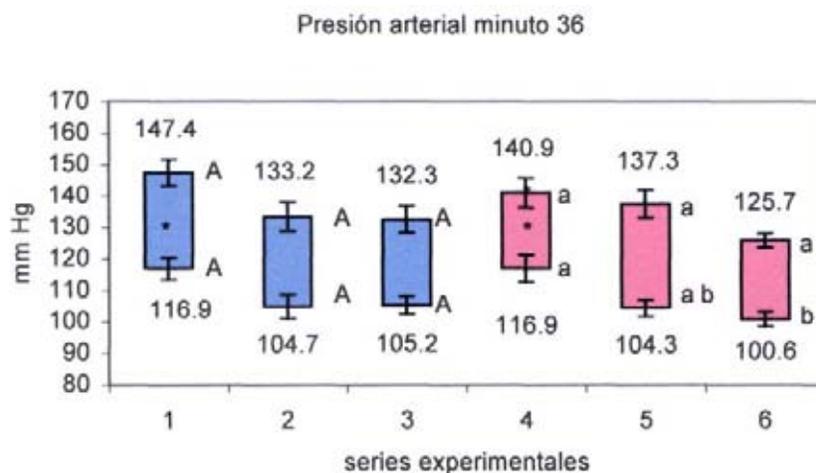
Gráfico 1. Presión arterial sistólica y diastólica en ratas normotensas, en el minuto 30 de medición de las series solución isotónica. NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata* extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 6).

## ANEXO 14



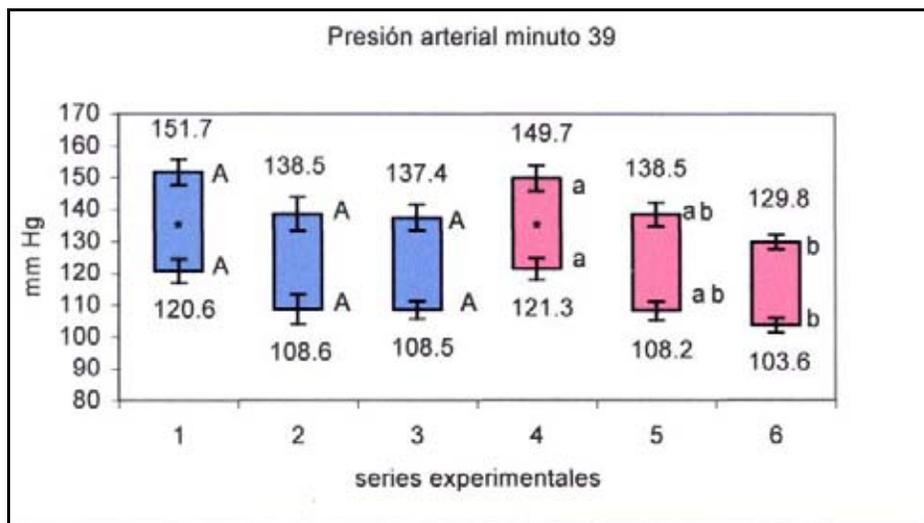
**Gráfico 2.** Presión sistólica y diastólica en ratas normotensas, en el minuto 33 de medición de las series solución isotónica. NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 2), extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 6)

## ANEXO 15



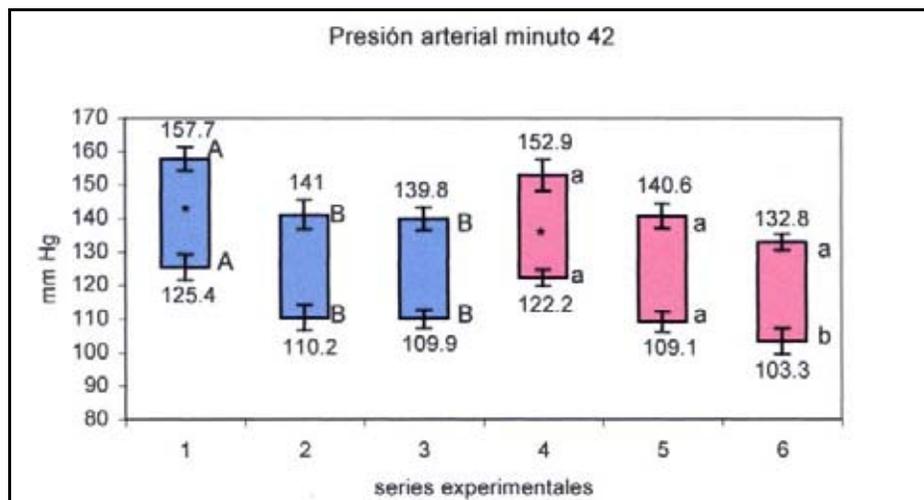
**Gráfico 3.** Presión arterial sistólica y diastólica en ratas normotensas, de las series solución isotónica. NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 2), extracto liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 6).

## ANEXO 16



**Gráfico 4.** Presión arterial sistólica y diastólica en ratas normotensas, de las series solución isotónica.NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 2), extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 6).

## ANEXO 17



**Gráfico 5.** Presión arterial sistólica y diastólica en ratas normotensas, de las series solución isotónica. NaCl 0.9% (serie 1), extracto acuoso liofilizado de tallos de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 2), extracto acuoso liofilizado de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 3), Dimetilsulfóxido (serie 4), extracto metanólico de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 5) y extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 6).

## **AGRADECIMIENTOS.**

Deseo expresar mi más sincera gratitud a todas aquellas personas que contribuyeron a la realización de esta tesis, especialmente a:

- Dr. Marcos Moreira E., Profesor Patrocinante, por su ayuda, dedicación, calidad humana y paciencia durante este período
- Dr. Frédérick Ahumada M., Profesor Copatrocinante, por su cooperación y consejos entregados durante el desarrollo de esta tesis.
- Sra. Nury Sánchez M., Tecnólogo Médico, por su cooperación en el manejo del material farmacológico utilizado en este experimento.
- Sr. Darío Salazar L., por su colaboración en el manejo de los animales de laboratorio.
- Srta. Juanita Vargas C., Secretaria del Instituto de Farmacología, por sus consejos y palabras de aliento.
- Srs. Jaime Soto y Elson Santiesteban por su ayuda en la parte práctica de este trabajo.
- Sr. Raúl Sandoval L., por su colaboración en la parte práctica de la tesis
- Sr. Luis Améstica G., por su amistad, apoyo personal y entrega de sus conocimientos computacionales.