

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE FARMACOLOGIA

“ EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DEL EXTRACTO DE RAÍZ DE *Muehlenbeckia hastulata* (VOQUI NEGRO O QUILO), EN RATAS HIPERTENSAS RENOVASCULARES”

**Memoria de Título presentada como parte
de los requisitos para optar al TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO.**

CAROLINA DEL CARMEN BARRÍA OJEDA

VALDIVIA – CHILE

2003

PROFESOR PATROCINANTE : Dr. Marcos Moreira E. _____

PROFESOR COPATROCINANTE : Dr. Frédérick Ahumada M. _____

PROFESORES CALIFICADORES : Dr. Pedro Contreras B. _____

: Dr. Enrique Paredes H. _____

FECHA DE APROBACIÓN : 07 de marzo de 2003.

A mis padres María Teresa y
José por su inagotable amor
y apoyo.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| SUMMARY..... | 2 |
| INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 11 |
| RESULTADOS..... | 15 |
| DISCUSIÓN..... | 20 |
| CONCLUSIONES..... | 28 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 29 |
| ANEXOS..... | 35 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 50 |

“ EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DEL EXTRACTO DE RAÍZ DE *Muehlenbeckia hastulata* (VOQUI NEGRO O QUILO), EN RATAS HIPERTENSAS RENOVASCULARES”

1. RESUMEN.

La hipertensión arterial es uno de los problemas más importantes en salud pública, siendo la causa más frecuente de letalidad cardiovascular. En Chile, las enfermedades cardiovasculares representan entre el 20 y el 50% de todas las muertes. La hipertensión renovascular (2 a 5 % del total de casos) es la causa más frecuente de hipertensión secundaria curable. El tratamiento con farmacoterapia, a tenido un éxito relativo en el control de la hipertensión, debido a las reacciones adversas, por esta razón se ha incentivado la búsqueda de tratamientos alternativos, incluyendo la fitoterapia.

Se evaluó el efecto antihipertensivo del extracto acuoso liofilizado de raíz sin K⁺ de *Muehlenbeckia hastulata*, sobre la presión arterial sistólica (PAS) en ratas hipertensas renovasculares inducidas por el método Goldblatt 2 riñones una pinza.

Se utilizaron 30 ratas machos cepa Sprague Dawley, distribuidos al azar en 3 series experimentales de 10 ratas cada una. Serie 1: control (normotensa), Serie 2: control (NaCl 0,9%), Serie 3: tratadas (extracto de *Muehlenbeckia hastulata*) en dosis de 100mg/kg. Las soluciones se administraron, por vía oral a través de una sonda bucoesofágica, por 5 días y en volumen de 0,5 ml/100 g de peso. La medición de PAS se realizó mediante un procedimiento no invasivo, en la cola de la rata, utilizando un esfigmomanómetro, un manguito inflable y un equipo de ultrasonido Doppler. La PAS fue evaluada en cuatro períodos: 1) Período de inducción (1 vez por semana), 2) Período de verificación de establecimiento de hipertensión arterial (diaria, obteniendo un promedio), 3) Período de valoración del efecto antihipertensivo (día por medio) y 4) Período post-tratamiento (diario). La PAS se midió en el período 1 en las 3 series y en los demás períodos en las series 2 y 3.

Al analizar los datos obtenidos, se observó que la serie tratada, con el extracto acuoso liofilizado de raíz sin K⁺ de *Muehlenbeckia hastulata*, presenta una baja progresiva y estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) de la PAS en las tres mediciones realizadas en el período 3, con respecto a su control. Durante el período post-tratamiento, la PAS disminuyó el primer día aumentando en forma paulatina los dos días restantes de este período , superando levemente los 150 mm Hg, definidos como hipertensión.

Se concluye, que la administración del extracto acuoso liofilizado de raíz sin K⁺ de *Muehlenbeckia hastulata*, en dosis de 100mg/kg, disminuyó significativamente la PAS de ratas hipertensas renovascular y mantiene su efecto antihipertensivo durante todo el período post-tratamiento.

Palabras claves: *Muehlenbeckia hastulata*, hipertensión, Goldblatt, Doppler, ratas.

“ ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF *Muehlenbeckia hastulata* (VOQUI NEGRO OR QUILO) ROOT, IN RENOVASCULAR HYPERTENSIVE RATS.

2. SUMMARY.

The arterial hypertension is one of most important problems in public health, being the most frequent cause of cardiovascular lethality. In Chilean people cardiovascular diseases represent between 20 to 50% of all the deaths. The renovascular hypertension (2 to 5% of all hypertension cases) is the most frequent cause of secondary curable hypertension. Pharmacotherapy treatment has been of relative success in the control of hypertension, due to adverse reactions, that is the reason why the search of alternative treatments has been encouraged, including phytotherapy.

The effects of *Muehlenbeckia hastulata* extract on systolic blood pressure (SBP) was evaluated in renovascular hypertension rats induced by the Goldblatt method.

Thirty Sprague Dawley rats were used and distributed randomly in to two experimental series of ten rats each. Serie 1: Control (Normal blood pressure); Serie 2: Control (renovascular hypertension rats treated with NaCl 0,9%); Serie 3: Treated (renovascular hypertension rats treated with *Muehlenbeckia hastulata* extract, at a dose of 100mg/kg orally. The solutions were administered orally by using a bucoesophagic catheter for 5 days in a volume of 0.5 ml/100g body weight. The measurement of SBP was carried out with a non invasive procedure, in the tail of the rat by using a manometer cuff inflatable and Doppler ultrasonic equipment.

The measurement of SBP was evaluated in four periods: 1- Induction Period (every week); 2- Period of establishment of arterial hypertension (Daily); 3- Period of valuation of antihypertensive effect (every two days); 4- Period post-treatment (Daily).

It was observed that the serie treated with *Muehlenbeckia hastulata* extract, showed a gradual decrease and a significant difference ($p \leq 0.05$) of the SBP in the three evaluations made in Period 3 compared with the Control. During the post-treatment period, the SBP decreased the first day, and then gradually increased the last two days of this period, overcoming slightly 150 mmHg, value defined as hypertension.

It can be concluded that *Muehlenbeckia hastulata* extract produce a significant decrease of the SBP in renovascular hypertension rats and the effect is maintained during the post-treatment period.

Key words: *Muehlenbeckia hastulata*, hypertension, Goldblatt, Doppler, rats.

3. INTRODUCCIÓN.

La presión arterial se define como la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias (Guyton y Hall, 1997). La presión de la sangre dentro de la circulación arterial o sanguínea depende del gasto cardiaco, resistencia vascular periférica y volemia (Ministerio de salud, 1995).

Según Planas y Coca (1998), se produce aumento de la presión arterial cuando aumenta la fuerza de contracción del miocardio, el volumen sanguíneo y el tono vascular, en tanto baja ante condiciones opuestas. La presión arterial aumenta y desciende alternativamente con cada contracción y relajación de los ventrículos, la presión mas alta debido a la sístole, es la presión sistólica, y la más baja debido a la diástole, es la presión diastólica. La elasticidad de la aorta le permite acomodar el gran volumen sistólico y atenuar el cambio de presión, de modo que el paso de presión arterial sistólica a presión arterial diastólica sea progresivo.

Para la valoración de la presión arterial se utiliza como unidad de medida el milímetro de mercurio (mm Hg), usando el manómetro de mercurio como instrumento de medida (Ministerio de salud, 1995). En las grandes arterias la presión normalmente sube durante cada ciclo cardíaco a un valor máximo (presión sistólica) de 120 mm Hg aproximadamente y cae a un valor mínimo (presión diastólica) cercano a 70 mm Hg. La presión arterial se anota convencionalmente como presión sistólica sobre presión diastólica, ejemplo 120/70 mm Hg (Ganong, 1998).

La presión arterial puede ser influenciada por diversos factores, como emociones y ansiedad, y en algunas personas la presión sanguínea es mayor cuando se toma en la clínica que durante las actividades normales en su hogar (McPhee y col., 2000).

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre los sistemas que regulan la presión arterial normal, estos se encuentran tan integrados que si por alguna razón la presión se incrementa, inmediatamente aparece un mecanismo para corregirla. Cuando la presión arterial se mantiene alta es porque existe una disfunción en la interacción de los mecanismos vasculares, cardiogénicos, renales o endocrinos (Cabrera, 1997).

Según Guyton y Hall (1997), la presión arterial es regulada por un sistema complejo de múltiples facetas integrado por 3 tipos de mecanismos:

1. Los mecanismos de acción rápida actúan en segundos o minutos y casi en su totalidad corresponden a respuestas nerviosas, estos mecanismos son el sistema de retroacción de los barorreceptores, el mecanismo isquémico del SNC y el mecanismo quimiorreceptor.
2. Los mecanismos de acción intermedia, se activan entre 30 minutos y varias horas, durando su efecto varios días si es necesario, estos corresponden al sistema vasoconstrictor de la renina-angiotensina, la relajación de estrés de la vascularización y la difusión de líquidos a través del capilar dentro y fuera de la circulación para reajustar el volumen sanguíneo según necesidad.

3. El mecanismo de control a largo plazo, corresponde al mecanismo renal de regulación del volumen de los líquidos corporales; este mecanismo tiene un elemento central o propio que es la diuresis o natriuresis por presión, a su vez presenta múltiples interacciones con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y el sistema nervioso.

No existe una línea divisoria natural entre presión arterial normal e hipertensión arterial, arbitrariamente se ha establecido que el límite entre normotenso e hipertenso en un adulto son cifras de presión arterial sistólica y diastólica de 140/90 mm Hg (Vial y Col., 1990; Ganong, 1998). La hipertensión arterial (HTA) es un término médico que se refiere al hecho de que la sangre viaja por las arterias a una presión mayor y sostenida, que la deseable para la salud (Ganong, 1998). En humanos, se define como HTA una presión arterial superior a 140/90 mm Hg en adultos de edad igual o superior a 18 años; el límite superior de la presión normal en niño es un poco menor y en personas de edad avanzada suele ser superior (McPhee y col, 2000). En estas definiciones se debe considerar no sólo el nivel de la presión sistólica y diastólica sino también edad, sexo y raza (Williams y Braunwald, 1989).

Sin embargo, como la presión arterial varía mucho, antes de calificar a un individuo de hipertenso y de decidir el inicio de un tratamiento, es necesario confirmar la HTA mediante mediciones repetidas durante períodos de varias semanas (OMS, 1996).

Desde que se instala la HTA, el paciente puede estar aproximadamente 15 años asintomático o presentar síntomas inespecíficos, como cefalea, fatiga y vértigo, que son frecuentes en normotensos, no se presentan hallazgos físicos. Después de este período aparecen complicaciones derivadas del compromiso vascular ateromatoso y arterioesclerótico de diversos órganos: riñón, corazón, encéfalo y vasos periféricos. Es este compromiso secundario que causa la muerte del paciente alrededor de 20 años después de iniciada la hipertensión (Vial y col., 1990; MCPhee y col., 2000).

La HTA afecta a cerca del 20% de la población mundial, siendo unos de los motivos más comunes de consulta médica en las sociedades industrializadas (Planas y Coca, 1998). La HTA es más frecuente en los adultos de raza negra, que en los de razas blanca (Manual Merk, 2000). La prevalencia de la HTA entre los negros en Estados Unidos es de 38% frente al 28,8% de la población no negra (Poblete, 1994).

En Chile la prevalencia de la HTA fluctúa entre 5 a 18% de la población adulta y en los mayores de 65 años es alrededor de 35 a 40% en hombres y 42% en mujeres (Ministerio de Salud, 1995).

La HTA, constituye un importante problema de salud pública, manifestado más frecuentemente por la morbimortalidad cardiovascular, representando a nivel nacional entre el 20 a 50% del total de las defunciones. Además es el factor de mayor relevancia en las enfermedades coronarias y en las enfermedades cerebrovasculares, siendo ambos importantes componentes de la mortalidad cardiovascular (Ministerio de Salud, 1996).

La cifra de hipertensos en Chile en el año 1995 alcanzó a 1.700.000, destacándose una mayor incidencia en sectores rurales que en centros urbanos (Ministerio de Salud, 1995).

Según Guyton (1994) la HTA causa su efecto a través de 3 formas:

1. Exceso de carga de trabajo sobre el corazón que conduce al desarrollo prematuro de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, o ambos, lo cual lleva a un ataque cardíaco, con frecuencia mortal.
2. La hipertensión a menudo hace estallar algún vaso sanguíneo importante en el cerebro. Cuando esta sangre se coagula produce la muerte de porciones importantes del cerebro, infarto cerebral. Recibe el nombre clínico de “apoplejía”, la que puede causar parálisis, demencia, ceguera o múltiples trastornos cerebrales de otra naturaleza, que dependen de la parte del cerebro infartado.
3. La presión muy alta casi siempre ocasiona hemorragias múltiples en los riñones lo que destruye muchas áreas en estos, ocasionando insuficiencia renal, uremia y eventualmente muerte.

Desde un punto de vista clínico, la HTA se ha clasificado considerando si esta se debe a un factor o a una enfermedad conocida (hipertensión secundaria) o si no se puede identificar ninguna causa clínica específica de hipertensión (hipertensión esencial). Entre el 90 al 95% de los pacientes hipertensos padecen hipertensión esencial; solo entre un 5 a 10% de los pacientes con presiones arteriales persistentemente elevadas presentan hipertensión de etiología conocida o secundaria (Frohlich, 1997).

No se sabe con seguridad, que factores inician la hipertensión esencial y cuales la perpetúan. Hoy en día la hipertensión parece ser una alteración más compleja que hace 20 años.

La hipertensión esencial depende de la interacción entre predisposición genética y factores ambientales. No se conoce todavía de manera completa como se produce esta interacción. Se sabe, sin embargo, que la hipertensión va acompañada de alteraciones funcionales del sistema renina-angiotensina y de otros mecanismos humorales. La hipertensión conlleva por tanto diferentes cambios estructurales del sistema cardiovascular que amplifica los estímulos hipertensivos e inician las lesiones cardiovasculares. Investigaciones recientes han llamado la atención sobre el posible papel de la disfunción endotelial en la hipertensión (OMS, 1996).

Algunos factores exógenos que contribuyen a la expresión de la tendencia hipertensiva son: alto consumo de sodio, elevada ingesta de alcohol, sobrepeso, exposición prolongada a situaciones de tensión o estrés (Vial y col., 1990).

EL tratamiento en la hipertensión esencial tiene por finalidad controlar la patología, no es curativo, debiendo mantenerse por tiempo indefinido (McPhee y col., 2000).

La hipertensión secundaria es aquella que tiene una causa identificable, por lo tanto el tratamiento puede ser curativo (McPhee y col., 2000). La hipertensión de origen renal es la

causa más frecuente de este tipo de hipertensión; entre 2 a 5% de las hipertensiones son secundarias a una nefropatía subyacente (Alvo, 1998). Otras causas de hipertensión secundaria son sustancias exógenas o medicamentos (anticonceptivos orales en mujeres), trastornos endocrinos (Síndrome de Cushing, tumores de las glándulas suprarrenales), el embarazo y trastornos asociados a coartación de la aorta y aortitis (OMS, 1996).

En medicina veterinaria, la hipertensión se define como una presión arterial sistémica que se mantiene con valores para el perro mayor 200/110 mm Hg y para el gato mayor 190/140 mm Hg, con los animales en reposo (Wingfiel, 1999). Dentro de los signos más relevantes de la hipertensión en perros destacan las alteraciones oculares bilaterales, siendo más frecuentes las hemorragias retinianas que los desprendimientos de retina. Otras consecuencias que pueden presentar los animales hipertensos son proteinuria, hipertrofia ventricular izquierda y cardiomegalia; la hipertensión sostenida crea lesiones en arterias pequeñas y arteriolas que consisten en hipertrofia e hiperplasia de la túnica media, pérdida de la lámina elástica interna y necrosis fibrinoide (Ettinger, 1992; Littman, 1994).

El estudio de la fisiopatología y el tratamiento de la HTA requiere de modelos de hipertensión experimental, al respecto existen varias formas de producir hipertensión en forma experimental como lo señalan Baker y col. (1980) y DiPette (1999):

- Modelo de hipertensión adrenal: modelo mineralocorticoide-sal o desoxicorticoesterona-sal inducido, que asemeja la situación clínica de exceso de aldosterona.
- Modelo de animal genéticamente hipertenso: modelos que se aproximan a la patogénesis de la hipertensión esencial humana, ratas hipertensas y normotensas Lyon, ratas hipertensas y normotensas Milán, rata espontáneamente hipertensa (SHR) sensibles y resistentes a la sal, ratas Dahl sensibles y resistentes a la sal.
- Hipertensión del parénquima renal: modelo reducción de masa renal-sal-inducido, administración crónica de angiotensina II, hipertensión perinefrótica.
- Estenosis de la arteria renal: método Goldblatt un riñón una pinza y dos riñones una pinza.
- Otros modelos de hipertensión experimental, como la manipulación del óxido nítrico con N-nitro- L-arginina-metil ester (L-NAME) y metodología congénita y transgénica.

El método de Goldblatt que lleva su nombre en honor a quien fue el primero en estudiar los importantes aspectos cuantitativos de la hipertensión causada por estenosis de la arteria renal obedece el siguiente mecanismo: el riñón con la arteria estenosada retiene sal y agua debido a la menor presión de su arteria renal. También el riñón “normal” retiene agua y sal debido a la renina producida por el riñón isquémico. Esta renina actúa produciendo a partir del sustrato angiotensinógeno, angiotensina I, la cual es activada y transformada por la enzima convertidora presente en el endotelio de los vasos pulmonares en angiotensina II, y es ésta la encargada del aumento de la presión arterial a través de dos mecanismos: 1) vasoconstricción y 2) actuando sobre los riñones para disminuir la excreción de sal y agua. Por lo tanto, aunque por razones diferentes, ambos riñones se vuelve retenedores de sal y agua. En consecuencia, se desarrolla hipertensión (Guyton y Hall, 1997).

El método Goldblatt dos riñones una pinza fue publicado por Goldblatt y col. (1934) quienes generaron hipertensión arterial en perros mediante el clampeo de una arteria renal y

desde entonces, éste modelo es estándar para el estudio experimental de la hipertensión arterial y sus complicaciones. Esta condición se denomina hipertensión arterial renovascular y se define como la elevación de la presión causada por una enfermedad oclusiva de la arteria renal que es potencialmente curable por cirugía o angioplastia transluminal. La estenosis de arteria renal visible en la angiografía, puede no tener las repercusiones hemodinámicas que condicionan la hipertensión. Las evidencias experimentales muestran que debe existir una disminución del 70 a 80% del área de sección del vaso para que exista una alteración significativa del flujo capaz de inducir una isquemia renal que genere la estimulación del sistema renina-angiotensina. La renina es un enzima proteolítica liberada por el aparato yuxtglomerular, aunque se ha descrito la presencia del mismo sistema en otros tejidos como sistema nervioso central, vasos sanguíneos y adrenales. (Cooke y Frohlich, 1993).

La renina produce hidrólisis del péptido circulante angiotensinógeno o sustrato de renina, dando origen a angiotensina I (angio I), que se activa después de la acción de la enzima convertidora (ECA). Se forma un octapéptido, la angiotensina II que produce contracción de la arteriola renal por acción directa sobre receptores específicos de las células del músculo liso, siendo esta acción especialmente pronunciada en el vaso eferente, aparte de inducir retención de sodio, disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, junto a un aumento de la fracción de filtración y de aumentar la resistencia en otros lechos vasculares. Otro efecto de la angiotensina II es la regulación de la producción de aldosterona por la zona glomerulosa de la suprarrenal, produciendo retención de sodio y agua. Además, produce estimulación de la sed y la liberación de ADH de la hipófisis posterior. La patogenia de hipertensión arterial renovascular es dinámica. La isquemia renal libera renina en el estado inicial, lo que va seguido de un período intermedio que presenta niveles de angiotensina II menos elevados con persistencia de hipertensión. En la tercera fase la hipertensión no se corrige al remover la lesión estenótica. De la situación descrita se deduce que el riñón contralateral está expuesto a una presión sistémica elevada, mayor a la alcanzada en el riñón estenótico. No tiene estímulo para liberar renina y su contenido de renina debería estar disminuido, como lo sugiere el hecho que la concentración en vena y arteria de ese lado es igual. El riñón contralateral a la obstrucción, excreta sodio y agua sobre lo normal debido a la natriuresis de presión (Cooke y Frohlich, 1993) (Anexo N° 1).

La obliteración progresiva de la arteria renal puede alcanzar un punto crítico, superando la capacidad de compensación a través de la autorregulación y del desarrollo de colaterales, en el cual la hipoperfusión lleva a la nefropatía isquémica que puede derivar en la atrofia renal secundaria. Si la obstrucción arterial se instala en forma rápida sin dar tiempo al desarrollo de colaterales, se produce daño irreversible por infarto del riñón (Valdés y Kramer, 1989).

La observación por Goldblatt de que la constricción de la arteria renal aumenta la presión arterial en animales de experimentación fue rápidamente seguida por la demostración de que lo mismo acontece en humanos. Pero esta hipertensión es responsable de menos del 5% de los casos de hipertensión clínica (McPhee y col., 2000).

Para medir la presión arterial se pueden utilizar métodos directos e indirectos. Habitualmente la presión sanguínea en humanos es medida a través de métodos indirectos, aunque en ocasiones se utilizan métodos directos cuando es necesario (Guyton y Hall, 1997).

Si se inserta una cánula en una arteria, la presión arterial se puede medir de modo directo con un manómetro de mercurio o con un transductor de presión convenientemente calibrado y un oscilógrafo para registrarlo en papel (Ganong, 1998).

El método indirecto más utilizado es la auscultación, se coloca un estetoscopio sobre la arteria braquial al nivel del codo y se infla un manguito de presión arterial alrededor del brazo con tan poca presión que la arteria permanece distendida con sangre, no se escuchan sonidos con el estetoscopio, a pesar del hecho de que la sangre dentro de la arteria es pulsátil. Cuando la presión del manguito es lo suficientemente grande para cerrar la arteria durante parte del ciclo de presión arterial, se escucha un sonido con cada pulsación. Estos sonidos se llaman sonidos de Korotkoff (Ganong, 1998).

Otra forma indirecta es el método de palpación. La presión puede ser determinada inflando un brazalete, dejando caer luego la presión y determinando la presión a la cual se palpa por primera vez el pulso. Las presiones obtenidas por éste método son usualmente 2-5 mm Hg más bajas que las registradas por el método auscultatorio (Ganong, 1998).

A través del equipo de ultrasonido Doppler se puede determinar la presión arterial de forma indirecta. El efecto Doppler fue descrito por primera vez en el siglo XIX por el físico Austríaco Cristian Doppler. Este método se basa en el efecto Doppler que es el fenómeno por el cual la frecuencia de una onda recibida después de la reflexión por un objeto en movimiento se cambia por aquella que tenía al salir de su fuente. Las ondas viajan desde una fuente a un receptor por reflexión; si hay movimiento del reflector hacia el transductor, la frecuencia recibida aumentará por el efecto Doppler y viceversa (Taylor y col., 1999 El ultrasonido emitido con una frecuencia determinada, desde un transductor hacia una columna de partículas sanguíneas en movimiento, será dispersado y reflejado con una frecuencia diferente. La diferencia entre la frecuencia emitida y reflejada se llama frecuencia Doppler. El efecto Doppler es siempre una señal de audio con un tono proporcional a la velocidad del flujo de la sangre y el volumen auditivo es proporcional a la cantidad de sangre (Goodwin, 1998).

El diagnóstico de pacientes hipertensos se realiza a través de mediciones de presión arterial indirectas, se establece tras la obtención de al menos tres mediciones sobre lo normal, en ocasiones distintas (Botey y Revert, 1992).

Cuando se habla de tratamiento de la HTA, casi siempre surge de forma inevitable la idea de un medicamento. Sin embargo, en éste caso, como en el de muchas otras afecciones la terapia clásicamente se ha dividido en tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico (Ministerio de Salud, 1995).

El tratamiento no farmacológico consiste en tomar medidas o modificaciones en el estilo de vida personal como el control del peso, la restricción de sodio, la moderación en el

consumo de alcohol, el seguimiento de un programa de ejercicio isotónico regular y el abandono del consumo de tabaco (Frohlich, 1997).

Para el tratamiento farmacológico existe una gran variedad de fármacos, con diferentes mecanismos de acción que se han elaborado con el objeto de contrarrestar esta afección (OMS, 1996). Dentro de los cuales se mencionan a los bloqueadores adrenérgicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, vasodilatadores y diuréticos, los cuales reducen la presión a valores normales, retardan o evitan las complicaciones y prolongan la esperanza de vida (McPhee y col, 2000). Pero todos éstos fármacos tienen efectos colaterales, dependiendo del daño orgánico que presente el paciente, de sus trastornos metabólicos y enfermedades asociadas; así un fármaco puede ser justificado o contraindicado para un paciente, por lo tanto se postula actualmente la aplicación de terapias individuales (Ministerio de salud, 1995). Estos efectos colaterales, la falta de nuevos descubrimientos por los procesos tradicionales de síntesis química, de moléculas farmacológicamente activas y el cambio de perfil del consumidor que, desde la década de los 80, está prefiriendo los productos naturales en detrimento de los productos sintéticos en todos los segmentos del mercado, son las razones que justifican el interés creciente por las plantas medicinales, en los países industrializados (Sharapin y col, 2000).

La fitomedicina y la homeopatía han propuesto la utilización de diversas sustancias que tendrían efectos benéficos sin condicionar reacciones adversas como nuevas alternativas de tratamiento (Figueroa, 1993).

El término Fitoterapia deriva del griego Phytos = planta y terapia = tratamiento, es decir, tratamiento de las enfermedades por medio de las plantas. Se aplica a todas las modalidades de administración de las plantas medicinales, incluyendo principios activos que de ellas se extraen. Es decir, es el conjunto de tratamientos terapéuticos basados en el uso de las drogas vegetales (Montes y col. 1992).

Las plantas medicinales representan cerca del 25% del total de las prescripciones médicas en los países industrializados, en los países en desarrollo el uso de las plantas medicinales representan el 80% del arsenal terapéutico. Las plantas medicinales utilizadas como materia prima para la producción de extractos o para aislamiento de sustancias naturales puras, representan un área en franca expansión. En los países en desarrollo, donde vive el 75% de la población mundial, consume menos del 15% del mercado total de medicamentos. La mayor parte de esta población no tiene acceso a los medicamentos industrializados, constituyendo el uso de las plantas medicinales el único recurso terapéutico disponible para los estratos más pobres de la población. Considerando el crecimiento constante de la población en éstos países en vía de desarrollo, la importancia de las plantas medicinales y su uso, es cada vez mayor (Sharapin y col, 2000).

Muehlenbeckia hastulata o ***M. Sagittaeifolia*** nombre común Quilo, Mollaca, Voqui negro, (Gay, s/f). Pertenece a la familia *Polygonaceae* (Muñoz y col, 1966), la cual está constituida por alrededor de 800 especies (Font Quer, 1982). Ésta incluye 12 especies propias de Australia y América (Gay, s/f), entre las que se mencionan: ***Chorizanthe ramosissima***

(Sanguinaria), *Polygonum persicaria* (Duraznillo), *Polygonum aviculare*, (Pasto del pollo) y *Rumex acetosella* (Vinagrillo o Romacilla), *Rumex hippiatricus* (Huiacrahu) (Muñoz y col, 1966).

Muehlenbeckia hastulata, es una especie originaria de Chile y Perú (Gay, s/f), cuya área de distribución va desde Coquimbo a Valdivia y del mar a la cordillera, hasta los 3.000 m. de altura (Hoffmann, 1982., Montes y Wilkomirsky, 1985). Crece a orillas de caminos y bosques, en suelos húmedos o arenosos (Martínez, 1985). Arbusto o trepadora facultativa, de tallos rojizos, flexuosos y pelados, hojas persistentes o caducas en verano, según el ambiente en que se encuentre la planta, simples, alternas, peciolada, 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 (Hoffman, 1982).(anexo N° 2).

El fruto es un aquenio trígono ovoideo, de forma triangular, un poco más grueso que un grano de trigo, sabor azucarado y de coloración negra (Gay, s/f). Es comestible y con ellos se prepara Chicha. La corteza se utiliza para teñir de amarillo, y los tallos, llamados voqui, sirven para amarrar y también son utilizados en cestería (Martínez, 1985; Montes, 1995).

Entre los constituyentes químicos del Quilo, encontramos; taninos y rutina, derivados antraquinónicos libres y combinados, emodina, ácido crisofánico y reína (Montes, 1995).

La medicina popular le atribuye propiedades a esta planta como purgante, en el tratamiento de quemaduras y en abscesos hepáticos (Muñoz y col, 1981), además como hipotensora y diurético (Hoffmann, 1982).

En el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile se ha realizados algunos trabajos para evaluar el efecto hipotensor de algunos extractos de *Muehlenbeckia hastulata*, es así como Navarrete (1998), trabajó con extractos metanólicos de tallos y raíz, Palma(2000) con extracto acuoso de raíz y Rocco (2001) con extracto acuoso de raíz y tallo demostrando este ultimo autor efecto hipotensor con los extractos usados. Yutronic (2001), estudió el efecto antihipertensivo del extracto butanólico de raíz sin K⁺ y del extracto acuoso de raíz sin K⁺ de *Muehlenbeckia hastulata*, en ratas hipertensas inducidas con L-NAME (N-nitro- L- arginina-metil ester), comprobando su efecto antihipertensivo.

En base a lo expuesto anteriormente se planteó como hipótesis de éste trabajo que: El extracto acuoso liofilizado, sin K⁺, de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (quilo), disminuye la presión arterial en ratas con hipertensión renovascular.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto antihipertensivo del extracto acuoso liofilizado, sin K⁺, de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*, en ratas con hipertensión renovascular inducida.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. MATERIAL.

4.1.1. Material biológico:

Se utilizaron 30 ratas blancas, machos cepa Sprague Dawley, procedentes del bioterio de animales de experimentación del Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile con un peso promedio de $105,5 \pm 1,25$ g para la etapa de inducción de hipertensión arterial y $384,5 \pm 14,7$ g al inicio de la etapa de valoración del efecto antihipertensivo.

4.1.2. Material farmacológico.

- Extracto acuoso liofilizado, sin K^+ , de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* (anexo N° 3).
- Solución salina de NaCl 0.9%.
- 5-etil-5-(metilbutil) barbitúrico sódico (Pentobarbital o Nembutal) al 0,35%.

4.1.3. Materiales para inducción de hipertensión:

- Material quirúrgico.
- Clamp de plata (con un diámetro interno de 0,2 mm).
- Material de sutura.

4.1.4. Materiales para medición de presión arterial.

- Equipo de ultrasonido Doppler (Parks Medical Electronic B-811) (anexo N° 4).
- Esfigmomanómetro.
- Manguito inflable.
- Gel de ultrasonido.
- Lámpara.
- Cubículo de inmovilización.
- Superficie temperada.

4.2. MÉTODOS.

El trabajo se dividió en 4 periodos:

4.2.1. Período de inducción de hipertensión arterial mediante el método de Goldblatt 2 riñones una pinza (Goldblatt y col., 1934; Leenen y De Jong, 1971; Gómez, 1988; Sánchez, 1988; Améstica, 2000 y Gallardo, 2001).

Previo a la intervención quirúrgica, las ratas seleccionadas fueron sometidas a un ayuno de 24 horas. Transcurrido este período, se pesaron y se anestesiaron con pentobarbital, en concentración de 3,5 mg/ml y en dosis de 35 mg/kg, vía intraperitoneal.

El modelo Goldblatt 2 riñones una pinza se aplicó a ratas entre 90 y 120 g de peso, realizando una incisión dorsal paramedial, entre las vértebras T10 y L3, para abordar el riñón izquierdo. Se desnudo la arteria renal y se colocó un clamp de plata, lo más cercano posible al nacimiento aórtico de la arterial (anexo N° 5). El riñón contralateral (derecho) no se manipuló.

Posterior a la intervención, las ratas se dejaron en el bioterio con acceso libre al alimento y agua, evitando en lo posible perturbaciones, para permitir el establecimiento de la hipertensión.

La presión arterial sistólica se midió semanalmente durante este periodo, para evaluar el establecimiento de la hipertensión, con un procedimiento no invasivo en la cola de la rata utilizando un esfigmomanómetro y un equipo de ultrasonido Doppler (Parks Medical Electronic B-811), este monitorea el flujo sanguíneo acústicamente, haciendo el papel de un estetoscopio.

Previo a la medición de presión arterial sistólica, la rata fue colocada sobre una superficie temperada y con la cola comprimida por 5 minutos para así lograr una adecuada vasodilatación por temperatura e hipoxia.

4.2.2. Período de verificación de establecimiento de hipertensión arterial (PT).

En la 8ª semana posterior a la intervención quirúrgica se midió durante 3 días sucesivos la PAS para verificar si las ratas habían desarrollado hipertensión, considerándose hipertensas aquellas con presiones iguales o superiores a 150 mm Hg Posteriormente se eligieron al azar las series 2 y 3 del experimento.

4.2.3. Período de valoración del efecto antihipertensivo en ratas hipertensas renovasculares (PVEA)(días 1 a 6).

En este período a las ratas hipertensas renovasculares se les administró diariamente el extracto de *Muehlenbeckia hastulata* en dosis de 100 mg/kg La presión arterial sistólica se midió día por medio (días 2, 4 y 6) a las series 2 y 3, utilizando el método anteriormente descrito.

4.2.4. Período post-tratamiento (PPT) (días 7 al 9).

En este periodo se evaluó diariamente, durante tres días, la duración del efecto antihipertensivo del extracto de *Muehlenbeckia hastulata* en las series 2 y 3.

4.3. Series experimentales:

SERIE 1: Ratas Control normotensas. (10 ratas).

SERIE 2: Ratas control hipertensas renovasculares tratadas con solución salina de NaCl 0.9%, en volumen de 0,5 ml/100 g de peso vivo. (10 ratas).


SERIE 3: Ratas hipertensas renovasculares tratadas con extracto acuoso liofilizado, sin K^+ , de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*, en dosis de 100 mg/kg, en volumen de 0,5 ml/100 g de peso vivo. (10 ratas).

4.4. Condiciones experimentales:

- Las ratas se mantuvieron en el bioterio del Instituto de Farmacología en jaulas colectivas con agua y comida.
- Previo a la manipulación experimental las 20 ratas hipertensas renovasculares, obtenidas a través de la técnica Goldblatt 2 riñones una pinza, fueron distribuidas al azar en dos series de igual número cada una (serie 2 y serie 3). La serie control normotensa fue elegida de forma aleatoria en la etapa previa a la inducción (según su peso corporal).
- A las ratas de las series 2 y 3 se les administró diariamente, por medio de una sonda bucoesofágica, solución salina de NaCl 0,9%. o extracto acuoso liofilizado, sin K^+ , de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* respectivamente, en volumen de 0,5 ml/100 g de peso.
- Finalizado el experimento se procedió a la eutanasia de las ratas con una sobredosis anestésica (Nembutal 80 mg/kg de peso).

Tabla 1: Procedimiento experimental.

| ETAPA | Período de inducción HTA renovascular | Período de verificación establecimiento HTA | Período experimental ratas con HTA | Período post experimental |
|------------------------------|--|--|---|------------------------------|
| DURACIÓN | 7 a 8 semanas | 3 días | 6 días | 3 días |
| MPA | semanalmente | diariamente | día por medio | diariamente |
| ADMINISTRACIÓN SOLUCIONES | | | Serie 2 (NaCl 0,9%). o Serie 3 (Extracto de <i>M. hastulata</i>) | |


 Cirugía
 MPA precirugía

HTA= Hipertensión arterial
 MPA= Medición de presión arterial

4.5. Peso corporal:

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

4.6. Procedimiento estadístico:

Los resultados obtenidos se expresaron como medias aritméticas (\pm E.E). Además se efectuaron pruebas inferenciales interserie e intraserie paramétricas y no paramétricas. Se trabajó con un nivel de significación de 0,05 considerándose $p \leq 0,05$ como significativo.

La metodología estadística aplicada en el análisis de los valores obtenidos se detalla a continuación:

- Prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov, usada para comprobar la normalidad de los datos (Sokal y Rohlf, 1981).
- Prueba de homocedasticidad de Bartlett utilizada con el objeto de comprobar que las varianzas entre las series fueran homogéneas (Zar, 1999).
- Prueba t de Student de datos no pareados, se usó para determinar si dos grupos difieren entre sí en forma significativa (Siegel, 1996). Se utilizó al realizar comparaciones interseries.
- Corrección de Welch, se aplicó cuando la Prueba t de Student de datos no pareados no cumplía con los requisitos de homocedasticidad de las varianzas.
- Prueba U, Prueba Wilcoxon, o Prueba Man-Whitney, que es una prueba no paramétrica alternativa a la Prueba t de dos muestras. Sin tener que suponer que las dos poblaciones muestreadas tienen distribuciones normales (Spiegel, 1991; Freund y col., 2000).
- Análisis de varianza paramétrico (Andeva) de una vía, cuyo fin fue comparar los promedios de tres o más grupos de datos (Hernández y col., 1996., Freund y col., 2000). Se usó en las comparaciones intraserie.
- Prueba de comparaciones múltiples de Tukey, se usó en los casos en que Andeva paramétrico resultó significativo (Hernández y col., 1996).
- Análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis o Prueba H (prueba de suma de rangos), es una alternativa al análisis de varianza de una vía, se usó en los casos que no se cumplían los requisitos de normalidad y/o homocedasticidad de los datos (Siegel, 1996; Freund y col., 2000).
- Prueba de comparaciones múltiples no paramétricas de Dunn, esta prueba fue aplicada en los casos en que la prueba de Kruskal-Wallis resultó significativa (Hollander y Wolfe, 1973).

El análisis de la información obtenida se realizó con el programa computacional de análisis estadístico Prism de Graph Pad (versión 2.0).

5. RESULTADOS.

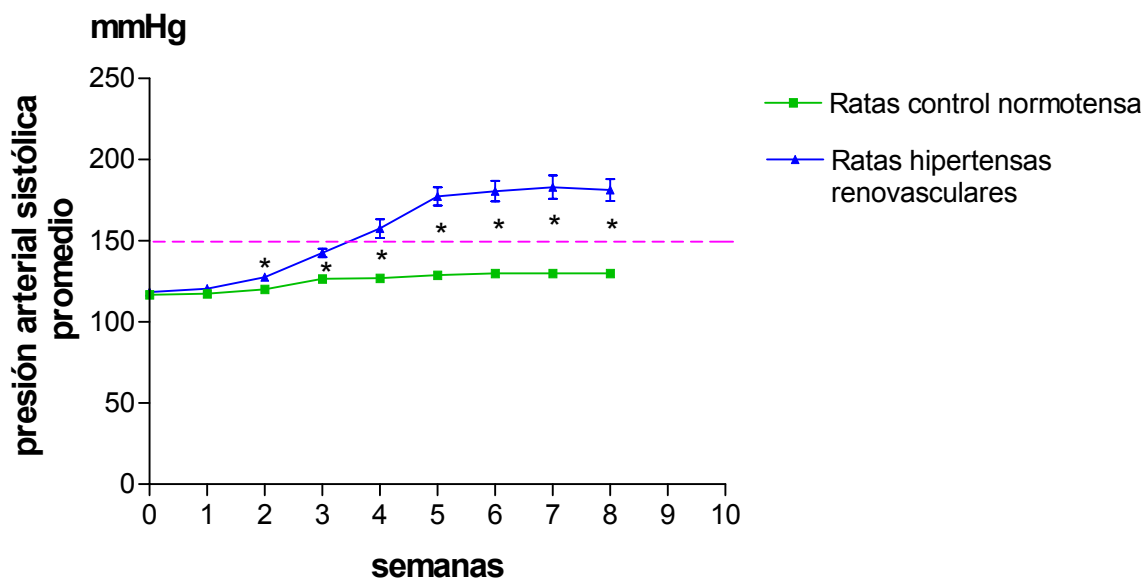
En los gráficos se presenta el promedio de presión arterial sistólica (PASP) precirugía (PC) de $118,4 \pm 0,77$ mm Hg, (valor que no está incluido en el análisis estadístico), con la finalidad de hacer evidente el aumento de la PAS en el periodo de pretratamiento o de verificación de establecimiento de hipertensión arterial (PT).

5.1. PRESIÓN ARTERIA SISTÓLICA (PAS).

5.1.1. Promedio de presión arterial sistólica (PASP) en el período de inducción de la hipertensión arterial sistólica (PI).

Análisis interseries:

En este período la PASP, presentó diferencias estadísticamente significativas a partir de la segunda semana entre las ratas normotensas y las ratas con hipertensión renovascular inducida (Gráfico N° 1, Anexo N°6).



* diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

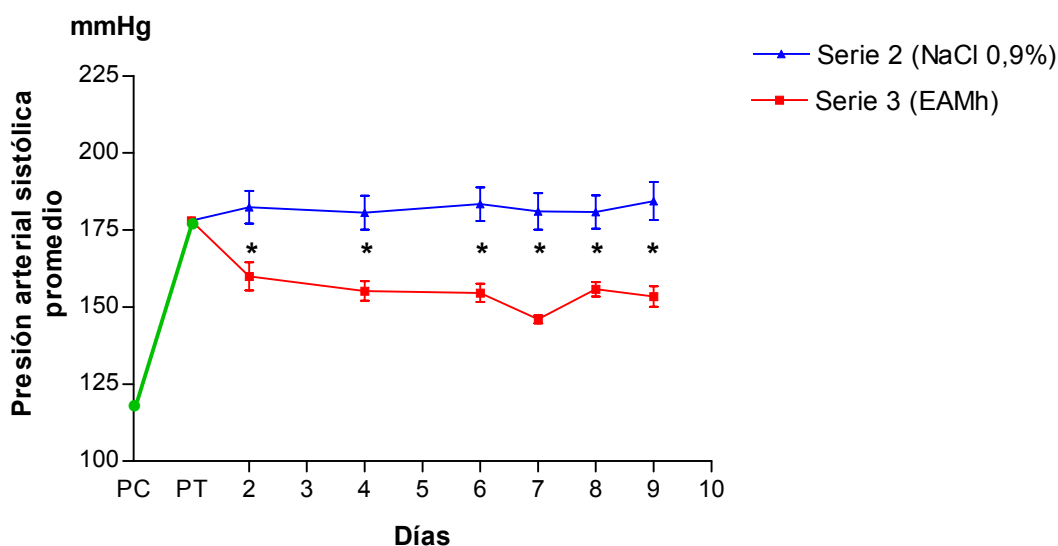
Gráfico N° 1: Promedio (\pm E.E) de la presión arterial sistólica (PASP), en ratas control normotensa e hipertensas renovasculares durante el período de inducción de hipertensión arterial (8 semanas).

Pesos corporales: En el período de inducción de la hipertensión arterial sistólica, se presentó diferencias de pesos desde la primera hasta la sexta semana, entre las ratas normotensas e hipertensas renovasculares. (Anexo N° 6 y 8).

5.1.2. Promedio de presión arterial sistólica (PASP) en el período de valoración del efecto antihipertensivo (PVEA) y período post-tratamiento (PPT) (días 2 al 9), en ratas hipertensas renovascular.

Análisis interseries:

En PVEA (días 2, 4, 6) y PPT (días 7, 8, 9) se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las serie 2 y 3 ($p \leq 0,05$) (Gráfico N° 2, Anexo N° 7).



* diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

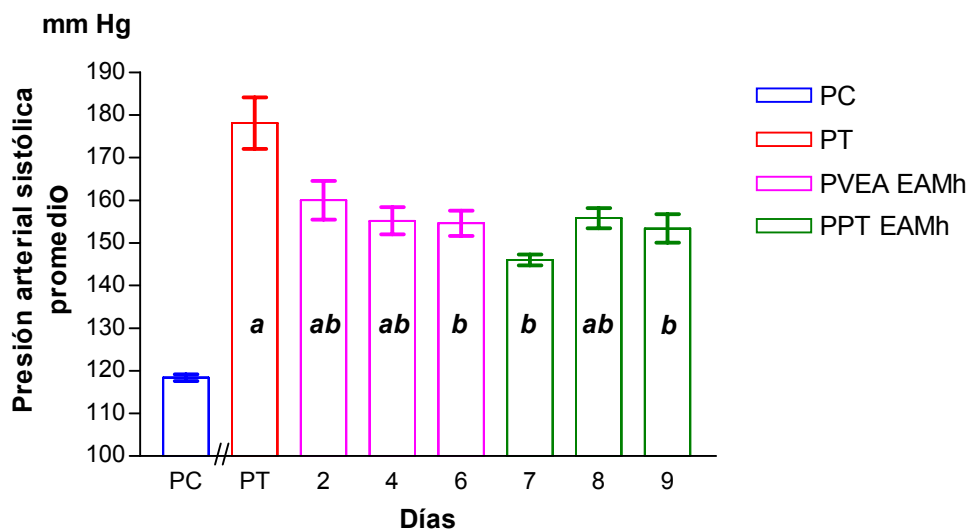
Gráfico N° 2: Promedio (\pm E.E) de la presión arterial sistólica (PASP), en ratas hipertensas renovasculares de la serie 2 (NaCl 0,9%) y 3 (Extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*); durante los periodos de precirugia (PC), pretratamiento (PT), tratamiento (PVEA) y postratamiento (PPT).

5.1.3. Promedio de presión arterial sistólica (PASP) en los períodos de, verificación de establecimiento de hipertensión arterial pre-tratamiento (PT), valoración del efecto antihipertensivo (PVEA) y post-tratamiento (PPT) en ratas hipertensas renovasculares (PT, días 2 al 9).

Análisis intraserie:

Serie 2 (Solución salina de NaCl 0,9%). En el PT, el promedio de la presión arterial sistólica fue de $178,10 \pm 6,04$ mm Hg, no presentado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) con las mediciones realizadas en el PVEA y PPT, los días 2 al 9. Igualmente entre ambos períodos (PVEA Y PPT), no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Anexo N°7 y 9)

Serie 3: (Extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*). En el PT, la PASP fue de $178,10 \pm 6,04$ mm Hg, disminuyendo significativamente ($p \leq 0,05$) en los dos períodos siguientes; PVEA, (días 2, 4, 6) y PPT, (días 7, 8, 9). El día 2: $160,00 \pm 4,56$ mm Hg; día 4: $155,20 \pm 3,15$ mm Hg; día 6: $154,60 \pm 2,95$ mm Hg, día 7: $146,00 \pm 1,26$ mm Hg, disminuyeron sucesivamente, para luego aumentar el día 8 ($155,80 \pm 2,33$ mm Hg) disminuyendo levemente el día 9 ($153,40 \pm 3,34$ mm Hg) pero siempre en ambos períodos la PASP se mantiene bajo los 178,10 mm Hg del PT. (Gráfico N° 3, Anexo N° 7).



Letras distintas, diferencias significativas ($p \leq 0,05$).

Gráfico N° 3: Promedio (\pm E.E) de presión arterial sistólica (PASP) en ratas hipertensas renovasculares, serie 3 (Extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*), durante el periodo de precirugía (PC), pretratamiento (PT), tratamiento (PVEA) y postratamiento (PPT).

5.1.4. Promedio de presión arterial sistólica (PASP) en el período de valoración del efecto antihipertensivo en ratas hipertensas renovasculares (PVEA), días 2, 4, 6.

Análisis interseries:

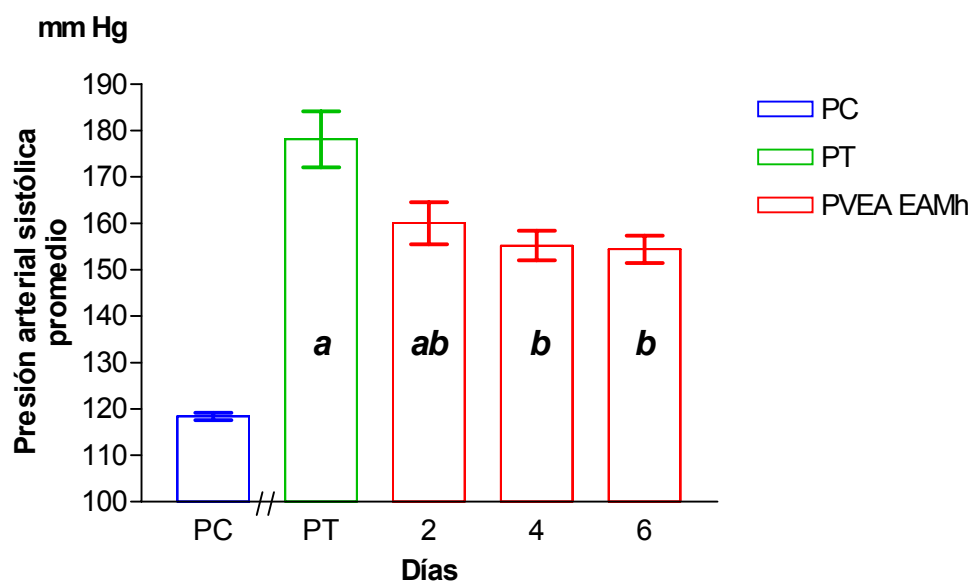
En la serie 2 (Solución salina de NaCl 0,9%) la PAS fue mayor 180 mm Hg y en la serie 3 la PAS disminuyó bajo los 160 mm Hg presentándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas series ($p \leq 0,05$) en todos los días de medición (2, 4, 6) de éste período (Anexo N° 7 y 10).

5.1.5. Promedio de presión arterial sistólica (PASP) en el período de verificación de establecimiento de hipertensión arterial pre-tratamiento (PT) y período de valoración del efecto antihipertensivo en ratas hipertensas renovascular (PVEA) (días 2, 4, 6).

Análisis intraserie:

Serie 2: (Solución salina de NaCl 0,9%). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el PT y los días 2, 4, y 6 del PVEA. Como no se observó diferencias entre los días del PVEA. (Anexo N° 7 y 11).

Serie 3: (Extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*). Se observó que el promedio de la presión arterial (PASP) en el PT, ($178,10 \pm 6,04$ mm Hg) presentó diferencias estadísticamente significativas con los días 4 y 6 de éste período ($155,2 \pm 3,15$ y $154,0 \pm 2,96$ respectivamente) (Gráfico N° 4, Anexo N° 7).



Letras distintas, diferencias significativas ($p \leq 0,05$).

Gráfico N° 4: Promedio (\pm E.E) de la presión arterial sistólica (PASP), en ratas hipertensas renovasculares en el PT y los días 2, 4, 6 del PVEA para la serie 3 (Extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*).

5.1.6. Presión arterial sistólica promedio (PASP) en el período Post-tratamiento (PPT) días 7, 8, 9.

Análisis interseries:

Se observó diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) entre ambas series para el PPT (Anexo N° 7 y 12).

5.1.7. Presión arterial sistólica promedio (PASP) del día 6 del período valoración del efecto antihipertensivo en ratas hipertensas renovasculares (PVEA) y del período post-tratamiento (PPT) días 7, 8, 9.

Análisis intraserie: Se comparó la presión arterial sistólica promedio (PASP) del día 6 con los días 7, 8, 9, en la serie 2 y serie 3.

Serie 2: (Solución salina de NaCl 0,9%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre el día 6 (último día del PVEA) y los días 7, 8 y 9, (del PPT) así como tampoco entre los días del PPT (Anexo N° 7 y 13).

Serie 3: (Extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre el último día del PVEA, y los tres días del PPT (días 7,8 y 9). (Anexo N° 7 y 14).

6. DISCUSIÓN.

6.1. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA.

En ratas se mencionan valores de presión arterial sistólica promedio (PASP) normal, de 141 mm Hg (Baker y col., 1979), de $127,5 \pm 9,20$ mm Hg (Sánchez, 1988), de $121,7 \pm 2,90$ mm Hg (Olhaberry, 1992), de $148,0 \pm 2,10$ mm Hg (Álvarez, 1996), $126,7 \pm 4,14$ mm Hg (Mieres, 1998) y de $140,0 \pm 6,18$ mm Hg (Palma, 2000).

En éste trabajo se obtuvieron valores de PASP de $118,4 \pm 0,77$ mm Hg en ratas normotensas conscientes de $105,5 \pm 1,25$ g de peso, previo a la aplicación del método Goldblatt 2 riñones una pinza y de $129,0 \pm 0,33$ mm Hg en ratas normotensas conscientes de $378,0 \pm 5,06$ g. de peso, valores que se encuentran dentro de los rangos obtenidos por otros estudios realizados en el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile donde también se utilizó el método no invasivo Doppler para medir presión arterial sistólica, en ratas normotensas conscientes con pesos entre 124 a 238 g, obteniéndose valores de $127,2 \pm 0,53$ mm Hg (Cárcamo, 2000), $135,0 \pm 1,62$ mm Hg (Pantanalli, 2001) y $134,6 \pm 4,28$ mm Hg (Yutronic, 2001).

En trabajos en que se utilizó el método Golblatt 2 riñones una pinza, los autores citan valores de PAS en ratas normotensas de $105,0 \pm 3,87$ mm Hg (Gómez, 1988), $127,5 \pm 9,20$ mm Hg (Sánchez, 1988), $138,1 \pm 0,71$ mm Hg (Améstica, 2000) y $124,0 \pm 11,03$ mm Hg (Gallardo, 2001).

6.2. PERÍODO DE INDUCCIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL MEDIANTE EL MÉTODO GOLDBLATT 2 RIÑONES UNA PINZA Y PERÍODO DE VERIFICACIÓN DE ESTABLECIMIENTO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PRE-TRATAMIENTO.

En éste estudio, las ratas hipertensas por el método Goldblatt 2 riñones una pinza, utilizando un clamp de 0,2 mm de diámetro, presentaron valores de presión arterial sistólica de $180,6 \pm 6,40$ mm Hg en la 6ª semana y de $183,4 \pm 6,39$ mm Hg en la 7ª semana, registrándose en el período de verificación de establecimiento de hipertensión arterial un promedio de presión arterial sistólica de $178,1 \pm 6,04$ mm Hg.

Gómez (1988) y Sánchez (1988), utilizando también clamp de 0,2 mm de diámetro obtuvieron valores de PAS entre $178,5 \pm 4,41$ y $186,0 \pm 6,94$ mm Hg en la 7ª semana y $203,8 \pm 2,17$ y $209,0 \pm 3,31$ mm Hg en la 9ª semana postcirugía, utilizando métodos no invasivo (transductor microfónico de pulso conectado a un polígrafo) y método invasivo (cánula en la arteria carótida conectado a un polígrafo) respectivamente, para medir PAS. En el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile se compararon los métodos de registro

poligráfico (invasivo) y Doppler (no invasivo) para la determinación de la PAS, no encontrándose diferencias significativas en los resultados obtenidos. *

En estudios en que se ha usado el método Doppler para medir PASP en ratas, se han obtenido diferentes resultados, es así como Améstica (2000), utilizando ratas de 100 a 120 g y usando clamp con un diámetro interno de 0,3 mm, obtuvo una PAS entre $159,4 \pm 3,17$ y $164,2 \pm 5,57$ mm Hg a la 6ª semana después de la cirugía. Gallardo (2001), usando ratas del mismo peso y clamp de similar diámetro obtuvo valores de PASP de $151,0 \pm 1,32$ mm Hg para la 7ª semana y $154,6 \pm 1,40$ mm Hg en la 8ª semana. En éste estudio en la 4ª semana de implantado el clamp de 0,2 mm se obtuvo una PASP de $158,5 \pm 5,56$ mm Hg, con valores individuales entre 178 mm Hg y 210 mm Hg. Estos valores son inferiores a los reportados por autores como Goecke y col. (1998), que obtuvieron valores de presión arterial media de $175,0 \pm 6,30$ mm Hg después de 3 a 4 semanas post-cirugía, utilizando un clamp de 0,22 mm de diámetro. Leenen y De Jong (1971) implantaron clamp de 0,2 mm de diámetro en ratas de 120 hasta 160 g, y describen una PAS de 190 a 200 mm Hg en 2 a 3 semanas. La diferencia de los valores obtenidos en este estudio con las referencias anteriormente citadas se deberían al mayor peso de las ratas utilizadas en estos estudios, lo que implica una arteria renal de mayor diámetro, por lo tanto una constricción mas intensa y rápida generando hipertensión renovascular en un plazo mas breve.

La diferencia de presiones en los trabajos anteriormente mencionados con clamps de diámetros distintos se explicarían según Guyton y Hall (1997) por que el valor cuantitativo del nivel de hipertensión alcanzado por el método Goldblatt 2 riñones una pinza, es determinado por el grado de constricción de la arteria renal. La presión arterial sistólica podría llegar sobre los 200 mm Hg según Di Pette (1999).

El método Goldblatt 2 riñones una pinza según referencias bibliográficas presenta mucha variabilidad para inducir hipertensión arterial y alto riesgo de mortalidad post operatorio (Gómez, 1988 y Sánchez, 1988). Por tal motivo en este estudio se aplicó el método antes mencionado a 27 ratas de las cuales murieron 3 en diferentes fechas dentro del período de inducción de hipertensión arterial (8 semanas) presentando todas hipertensión. Améstica (2000)* aplico ésta técnica (Golblatt 2 riñones una pinza) a un total de 26 ratas, sobreviviendo alcanzando todas hipertensión. La efectividad del método para inducir hipertensión y la mortalidad producida puede deberse a factores individuales de la rata, condiciones de la cirugía, la experiencia del cirujano, condiciones post-operatorias y condiciones ambientales. Un factor importante que podría influir en la mortalidad post-cirugía es el valor de hipertensión alcanzado, en el estudio de Améstica (2000) las presiones obtenidas fueron menores que las de éste trabajo debido a que el diámetro del clamp utilizado fue de 0,3 mm.

En el modelo Goldblatt, 2 riñones una pinza, la estenosis de una arteria renal, conduce a una disminución del flujo sanguíneo renal, produciendo un aumento de la concentración de renina en el plasma, estimulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Guyton y Hall,

* Comunicación personal. Sr. Luis Améstica G. Universidad Austral de Chile. Instituto de Farmacología. Valdivia. Chile.

1997). La disminución del diámetro de la arteriola aferente es estímulo que genera la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón isquémico, así como la supresión de la liberación de ésta enzima en el riñón con flujo normal. La renina juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial por el riñón a través de la generación de angiotensina II, un poderoso vasoconstrictor arterial y regulador del volumen de líquido extracelular (Ritz y Mann, 2000).

Para normalizar la presión arterial la angiotensina II actúa a través de la vasoconstricción rápida e intensa de las arteriolas y regulando el volumen de líquido extracelular a largo plazo (horas, días) a través de la retención de sal y agua, actuando directamente sobre el riñón o por medio de la aldosterona secretada por las suprarrenales (Guyton y Hall, 1997).

El aumento secundario de la presión arterial, generado por éste sistema, restablece por una parte la presión de perfusión “ideal” para el riñón isquémico y determina un aumento de la natriuresis y la supresión de la secreción de renina del riñón contralateral como mecanismo compensatorio cuando la enfermedad renovascular es unilateral. Sin embargo, cuando las lesiones son bilaterales o afecta un riñón único, dichos mecanismos no son operativos, generándose hipertensión tanto por el efecto vasoconstrictor dependiente de la angiotensina, como por una expansión del volumen circulante dependiente de una mayor reabsorción de sodio (Valdés y Kramer, 1989).

6.3. PERÍODO DE VALORACIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO (PVEA) EN RATAS HIPERTENSAS RENOVASCULARES.

En el presente trabajo se evaluó el efecto antihipertensivo del extracto acuoso liofilizado de raíz sin K^+ de *Muehlenbeckia hastulata*. Se extrajo el K^+ de la planta por su posible efecto sobre la presión arterial, debido a que hace más de 50 años se sugirió que un elevado contenido en la dieta podría ejercer un efecto antihipertensivo en el hombre por producir vasodilatación (disminución de la resistencia periférica total). El mecanismo exacto mediante el cual produce los efectos beneficiosos no están claros, pero se ha encontrado que los hipertensos con renina baja, son los que mejor responden al K^+ ¹.

La concentración de K^+ en las plantas es muy variado y fluctúa entre 175 – 264 mg/100/g, la cual no tiene relación directa con la composición del medio ambiente que la rodea. La función del K^+ en la planta es diversa, desde la formación de azúcares hasta activar enzimas responsables de muchos procesos fisiológicos.

Según algunos investigadores las elevadas concentraciones plasmáticas de K^+ tienen un efecto diurético quizás actuando a nivel del túbulo proximal y posiblemente también distal, como ha sido apreciado en condiciones clínicas y experimentales. Las investigaciones no han arrojado resultados muy alentadores, cuando se ha administrado el K^+ como tratamiento hipotensor, por lo que todavía no está muy claro el efecto de éste ión, pero al eliminarlo del

¹ Obtenido desde Internet: <http://www.sld.cu/servicios/desarrollofito.htm>

extracto se asegura que el efecto hipotensor y antihipertensivo se deba al extracto y no al K^+ (Miller, 1973).

Según Sharapin y col. (2000) se puede obtener un extracto cuya composición química contiene la mayor parte de los constituyentes químicos de la planta, o un extracto que contiene solamente constituyentes químicos con una determinada característica, dependiendo del solvente utilizado para la extracción.

Los solventes más usados en la industria de productos fitoterapéuticos son el agua, el alcohol etílico, glicerina, el propilenglicol y mezclas de estos líquidos. El aspecto más importante a ser considerado es el grado de toxicidad del solvente.

El agua utilizada en los procesos extractivos no necesita ser desmineralizada o destilada puesto que la materia prima vegetal contiene sustancias minerales en diferentes concentraciones. Por consiguiente, es suficiente que el agua sea potable, y será utilizada siempre y cuando no posea dureza excesiva y tenga pureza microbiológica compatible.

El extracto acuoso de raíz sin K^+ de *Muehlenbeckia hastulata* (serie 3), al ser administrado durante 6 días en dosis de 100 mg/kg de peso, en el período de valoración del efecto antihipertensivo generó disminución estadísticamente significativa de la PASP intraserie, de 22,8 mm Hg el día 4 y de 23,6 mm Hg el día 6, con respecto al PASP del período de verificación de la hipertensión que fue de $178,1 \pm 6,04$ mm Hg. En el período de valoración del efecto antihipertensivo en que se midió la PAS para la serie 2 (control) y la serie 3 (tratadas) se encontraron diferencias estadísticamente significativas de 24,4 mm Hg para el día 2, de 25,4 mm Hg para el día 4 y de 31,0 mm Hg para el día 6; diferencias que indicarían un efecto antihipertensivo del extracto acuoso liofilizado de raíz sin K^+ de *Muehlenbeckia hastulata*.

En el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile, se han realizado otros trabajos con extracto de *Muehlenbeckia hastulata* para evaluar su efecto hipotensor (Navarrete 1998, Palma 2000, Rocco 2001) y antihipertensivo (Yutronic, 2001).

Estudios con extractos metanólicos de tallos y raíz de *Muehlenbeckia hastulata* realizados por Navarrete (1998), usando dosis de 100 mg/kg de peso y en concentración de 20mg/ml en ratas normotensas, no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre dichos extractos y su control con DMSO 5%.

Palma (2000) en su estudio con extracto acuoso de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*, describe ciertas diferencias en relación con sus controles sin obtener un efecto hipotensor en ratas normotensas, esto debido posiblemente a que el utilizó sólo algunas fracciones del extracto y en una dosis de 0,6 mg/kg.

Rocco (2001) trabajo con extractos acuosos liofilizados de raíz y además de tallo de *Muehlenbeckia hastulata* en dosis de 100 mg/kg de peso en concentración de 20 mg/ml, vía intraperitoneal obteniendo como respuesta una disminución significativa de la PAS,

demostrando el efecto hipotensor de los extractos en ratas normotensas. Con el extracto de tallo obtuvo una PAS de $134,3 \pm 2,00$ mm Hg y con el extracto de raíz $134,1 \pm 1,80$ mm Hg que en relación a su control solución isotónica NaCl 0,9% (147,9), representa una disminución de 13,6 mm Hg (9,2%) y 13,8 mm Hg (9,3%) respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Yutronic (2001) trabajó con ratas con hipertensión inducida con L-NAME (N-nitro-L-arginina-metil ester) y extracto butanólico sin K de raíz (diluido en DMSO al 5%) y el extracto acuoso sin K^+ de raíz (diluido en solución salina isotónica de NaCl al 0,9%) de *Muehlenbeckia hastulata* en dosis de 100 mg/kg encontrando una disminución estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica comprobando así el efecto antihipertensivo de estos extractos.

El Método Goldblatt 2 riñones una pinza para la generación de ratas hipertensas renovasculares, también ha sido utilizado en el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile para evaluar el efecto antihipertensivo en otras plantas obteniéndose disminuciones de la PAS de 16,9 mm Hg para *Tristerix (Phrygilantus) tetrandus* (Sánchez, 1988), de 28 mm Hg para *Oleo europea*, de 38 mm Hg para *Crataegus oxyacantha* y de 20 mmHg para *Tristerix (Phrygilantus) tetrandus* (Gómez, 1988).

En tratamientos con fármacos antihipertensivos tradicionales, se registran disminuciones de 23 mm Hg con una monoterapia de 50 mg/día de Hidroclorotiazida (Neutel, 1996) y una disminución de 10 mm Hg luego de recibir una dosis de 10mg/día de Lisinopril (Chrysant, 1994).

Cejudo y col, (1998), mencionan que los fármacos que actúan inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina II, alcanzarían su efecto antihipertensivo máximo a las 3 a 6 semanas de iniciado el tratamiento.

El efecto antihipertensivo de la *Muelhenbeckia hastulata* podría explicarse por sus componentes como la rutina, taninos, pigmentos antraquinonicos como emodina y rheína, que están presentes en otras plantas de la familia *Poligonaceae*, como la *Muelhenbeckia volcanica* y la *Muelhenbeckia sagittifolia* que son utilizadas como antiinflamatorios, astringentes y en fragilidad capilar (Gupta, 1995).

En condiciones normales, la angiotensina II (dañina cuando se mantiene en exceso) se mantiene bajo control con la actividad de agentes vasodilatadores (óxido nítrico y prostaglandinas) producidos por el endotelio. La angiotensina II y el óxido nítrico presentan acciones opuestas en prácticamente todos los órganos y funciones (Cachofeiro y col., 1999). (Ver Anexo N°15).

El oxido nítrico (NO) desempeña un papel muy importante en la regulación de la función renal. Su síntesis se produce a partir del aminoácido L-arginina por acción de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS), está implicado en la regulación de la eliminación de

sodio durante las elevaciones de la presión arterial y del volumen extracelular. El descenso del NO aumenta la secreción de renina y angiotensina II (Tresguerres, 1999). De manera tal que la inhibición de la síntesis de NO producirá vasoconstricción y por lo tanto, incremento de la presión arterial (Tafur, 1998).

El óxido nítrico interviene en la vasodilatación y en la mantención de la función plaquetaria, de monocitos y células de músculo liso vascular, todas estimuladas por angiotensina II. El daño endotelial, inducido por el tabaco, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión o radicales superóxido inhibe la liberación de óxido nítrico, permitiendo que la angiotensina II ejerza sus efectos deletéreos. El daño endotelial parece intervenir primariamente sobre la óxido nítrico sintetasa. La angiotensina II estimula la transformación de monocitos a macrófagos cargados de lípidos. De esta manera, se estimula la producción local de enzima convertidora de angiotensina, lo que genera más angiotensina II, constituyéndose un circuito de retroalimentación positiva (Henderson y col., 2000).

De los antecedentes antes mencionados se podría deducir que el efecto antihipertensivo del extracto de *Muehlenbeckia hastulata* se produciría a través de sus componentes como rutina (flavonoide, que tiene efectos antiinflamatorios y vasoprotectores) a nivel del daño endotelial, y que al mejorar éste daño se produciría nuevamente un equilibrio entre el óxido nítrico producido por el endotelio y la angiotensina II, regularizando la presión arterial. También podría actuar directamente sobre el sistema renina-angiotensina a través de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de receptores de angiotensina, semejando la acción de los fármacos utilizados en la hipertensión renovascular, como por ejemplo el Enalapril (Goodman y col., 1996).

Se ha demostrado la presencia del sistema renina-angiotensina en la patogénesis de la hipertensión renovascular (HRV) secundaria a la oclusión de una arteria renal. Sin embargo, en la forma crónica de HRV, los niveles de actividad de angiotensina II se encuentran dentro de los valores normales o levemente elevados. Recientemente se ha observado que el desarrollo de una baja respuesta de angiotensina II se acompaña de un aumento de isoprostanos de la prostaglandina F2 alfa (PGF2alfa-isop). Estas proteínas constituyen un marcador de estrés oxidativo y reduce el flujo renal, aumentan la retención de sodio y producen vasoconstricción (Lerman, 2001).

En relación a lo anteriormente citado se podría considerar que el efecto antihipertensivo de *Muehlenbeckia hastulata*, se debería a que actúa como un antioxidante en hipertensión renovascular crónica.

6.4. PERÍODO POST-TRATAMIENTO (PPT).

En éste período se realizó una medición diaria de PAS por 3 días con el propósito de observar la permanencia del efecto antihipertensivo del extracto acuoso liofilizado de raíz sin K⁺ de *Muehlenbeckia hastulata*. Se observaron en todos los días diferencias estadísticamente significativas de la PAS entre la serie 2 (control) y la serie 3 (tratada) que presentó valores de

PAS mas bajos con diferencias de 32,80 mm Hg para el día 7; 25,00 mm Hg para el día 8 y 22,00 mm Hg para el día 9.

La permanencia del efecto antihipertensivo del extracto acuoso liofilizado de raíz sin K^+ de *Muehlenbeckia hastulata* se hace evidente por el hecho que las presiones arteriales registradas en la serie 3, muestran que el primer día del período postratamiento continua baja, y en el 2° y 3^{er} día sin tratamiento la PAS presenta variaciones inferiores a 2 mm Hg con respecto al día 6 del experimento (último día de tratamiento con extracto de *Muehlenbeckia hastulata*) no presentando diferencias estadísticamente significativas. Además la PAS disminuye hasta el primer día del período post-tratamiento y en los dos días restantes se sigue manteniendo bajo los 156 mm Hg de presión arterial sistólica promedio que presentó la serie 3 durante el PVEA (días 2, 4, 6).

Si se analizan los resultados de presión arterial después del primer día de tratamiento en la serie 3, se ve que la PAS baja rápida y significativamente, en cambio en los 3 días de medición del efecto residual, la variación es muy leve aumentando en forma paulatina la PAS.

No se encontraron referencias bibliográficas en relación con el efecto residual del extracto acuoso sin K^+ de raíz u otros extractos de *Muehlenbeckia hastulata*.

En otros trabajos realizados en el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile se ha evaluado el efecto residual para otros extractos de origen vegetal en que se compara la serie control con la serie tratada, obteniendo valores inferiores a los de éste trabajo con extracto de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* .

Al respecto Gallardo (2001) utilizando extractos, de *Allium ampeloprasum* (Ajo chilote) en ratas hipertensas con la técnica de Goldblatt 2 riñones una pinza, encontró diferencias de 14,2 mm Hg para el día 1 y 13,2 mm Hg para el día 2 y de 12 mm Hg para el día 3 entre las PAS de las ratas tratadas y controles. Améstica (2000) describe un efecto antihipertensivo, con un descenso brusco de la PAS, pero con un efecto fugaz que no dura más de un par de minutos después de aplicada la dosis del extracto de *Stachytarpheta cayennensis*.

Torres (2002), al igual que en este trabajo, realizó comparaciones intraserie entre la PAS del último día de tratamiento y la PAS de los tres días posteriores sin tratamiento; para evaluar la persistencia del efecto antihipertensivo del extracto n-butanólico de ramas de *Tristerix (Phrgilanthus) tetrandus*, obteniendo diferencias significativas (aumento de 11 mm Hg) el segundo día sin tratamiento.

Algunos fármacos que frecuentemente son prescritos para pacientes hipertensos tiene un efecto muy fugaz y no alcanzan una cobertura de 24 horas, por lo que las dosis deben aplicarse más de una vez al día, como por ejemplo el Labetalol, su máxima acción es a los 60 minutos con una duración de 2-6 hr. o la Nifedipina que alcanza su máxima acción la a los 15-30 minutos y su duración es de 3-6 hr. (Alcasena y col. ,1998).

En un estudio sobre la persistencia del efecto antihipertensivo en los fármacos, Emlodipino (10mg/una vez/día) y Diltiazem SR (180mg/2 veces/día). El primero duró un poco más de 24 hrs. de terminado el tratamiento y el segundo fármaco sólo tuvo efecto por 24 hrs. de terminado el tratamiento (Leenen y col., 1996).

Las plantas medicinales contienen, normalmente, más de una sustancia activa y diversas sustancias inactivas que influyen en la acción de los componentes activos así, los taninos pueden formar complejos con los componentes activos que pueden ser liberados gradualmente. Esto podría explicar la permanencia del efecto antihipertensivo del extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata* la cual presenta taninos dentro de su composición (Evans, 1991).

De acuerdo con el efecto antihipertensivo demostrado por el extracto de *Muehlenbeckia hastulata* en el presente estudio se acepta la hipótesis planteada de que el extracto acuoso liofilizado, sin K^+ de raíz de *Muehlenbeckia hastulata*, disminuye la presión arterial en ratas con hipertensión renovascular.

En este trabajo se evaluó el efecto antihipertensivo del extracto solo durante 9 días, por lo que sería recomendable hacer un estudio más largo con la finalidad de determinar cuanto y hasta cuando es posible bajar la PAS con esta dosis y ver así cuando se alcanza su efecto máximo como antihipertensivo.

Sería interesante además realizar un estudio donde se midiera cada cierto tiempo los niveles de renina y angiotensina II en el plasma en todo el período del experimento, para evaluar mejor el rol del sistema renina-angiotensina en la hipertensión arterial sistólica inducida por el método Goldblatt 2 riñones una pinza.

Es importante señalar que la experimentación farmacológica sobre plantas y sustancias naturales, deben continuar para poder desarrollar nuevos medicamentos aplicables a la medicina veterinaria y humana con mínimos efectos adversos y menor costo.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos y discutidos en éste trabajo utilizando extracto acuoso liofilizado de raíz sin K⁺ de *Muehlenbeckia hastulata*, administrado en dosis de 100 mg/kg, vía sonda esofágica, en un volumen de 0,5 ml/100g de peso corporal, a ratas hipertensas renovasculares, se concluye que:

- La administración oral del extracto acuoso liofilizado de raíz sin K⁺ de *Muehlenbeckia hastulata*, produce una disminución estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica en ratas hipertensas Goldblatt 2 riñones una pinza.
- El efecto antihipertensivo se mantuvo durante todo el período post-tratamiento, manifestado por una disminución de la presión arterial sistólica el primer día y aumentando en forma paulatina los 2 días restantes de éste período, superando levemente los 150 mm Hg, definidos como hipertensión.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- ALCASENA, M. S., J. MARTÍNEZ, J. ROMERO. 1998. Hipertensión Arterial sistémica. Vol. 21, suplemento 1. Anales del sistema sanitario de Navarra. Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. España.
- ÁLVAREZ, H. 1996. Efecto del extracto de *Durvillaea antarctica* sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria en ratas. Tesis, M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- ALVO, M. 1998. Hipertensión arterial en el paciente renal. Vol. 7, N° 1. Boletín oficial de la Sociedad Chilena de hipertensión. Chile.
- AMÉSTICA, L. 2000. Valoración del efecto sobre la presión arterial y frecuencias cardíaca y respiratoria del extracto acuoso liofilizado de *Stachytarpheta cayennensis*, administrado por vía intraperitoneal, en ratas anestesiadas, normotensas e hipertensas renovasculares. Tesis, M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- BAKER, H. J., J. R. LINDSEY, S. H. WEISBROTH. 1979. The laboratory rat. Vol. I, 2nd ed., Academic Press, Inc. New York.
- BOTEY, N. H., L. REVERT. 1992. Hipertensión arterial. En: FARRERAS, P., C. ROZMAN. Medicina interna. 13^a ed., Doyma. Barcelona.
- CABRERA, W. 1997. Fisiología, genética, medio ambiente e historia natural de la hipertensión arterial. *Rev. Perú. Cardiol.* 23: 9-21.
- CACHOFEIRO, V., V. LAHERA, J. TRESGUERRES. 1999. Aspectos anatomofuncionales del riñón. En: TRESGUERRES, J. Fisiología Humana. 2^a ed., McGraw-Hill Interamericana de España S.A.U. Madrid.
- CÁRCAMO, N. 2000. Efectos de los extractos etanólico y acuoso de *Allium ampeloprasum* (Ajo chilote) sobre la presión arterial, administrados por vía oral en ratas hipertensas inducidas por L-NAME. Tesis, M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- CEJUDO, D., J. PALOMARES, E. PESOS. 1998. Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento. Sistema Nacional de salud. Información terapéutica. Madrid. España.
- CHRYSANT, S. G. 1994. Anti-hypertensive effectiveness of low-dose lisinoprilhydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. *Arch. Intern. Med.* 154: 737-743.

- COOKE, J., E, FROHLICH. 1993. Hipertensión y Enfermedades Vasculares. Masson-Salvat medicina. Barcelona.
- DIPETTE, D. J. 1999. Experimental models of hypertension. En: IZZO, J., H. BLACK. Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure. 2nd ed., From the Council on High Blood Pressure Research, American Heart Association. United States of America.
- ETTINGER, S. 1992. Tratado de medicina interna veterinaria. Intermédica. Buenos Aires.
- EVANS, W. 1991. Farmacognosia. 13^a ed., Interamericana McGraw-Hill.
- FIGUEROA, C. 1993. Efecto del extracto de *Panax ginseng*, *Ginkgo 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.
- FONT QUER, P. 1982. Plantas Medicinales, el Dioscórides renovado. Labor. Barcelona.
- FREUND, J. E., I. MILLER, M. MILLER. 2000. Estadística matemática con aplicaciones. 6^a ed., Pearson Educación de México, S. A. de C. V. Ciudad de México.
- FROHLICH, E. D. 1997. Clasificaciones clínicas de las enfermedades hipertensivas. En: FUSTER, V., R. ROSS, E. J. TOPOL. Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria. Springer, Barcelona. Vol. 1.
- GALLARDO, S. 2001. Valoración del efecto sobre la presión arterial del extracto etanólico de *Allium ampeloprasum* (ajo chilote), administrado por vía oral en ratas hipertensas renovasculares. Tesis, M.V., Universidad Austral de Chile Facultad de Ciencias Veterinaria, Valdivia, Chile.
- GANONG, W. 1998. Fisiología Médica. 16^a ed., Editorial El Manual Moderno, SA. Ciudad de México.
- GAY, C. sin fecha. Historia física y política de Chile. Flora Botánica. Tomo V. París.
- GOECKE, A., J. KUSANOVIC, M. SERRANO, T. CHARLIN, A. ZÚÑIGA, E. MARUSIC. 1998. Increased Na, K, Cl cotransporter and Na, K-ATPase activity of vascular tissue in two-kidney Goldblatt hypertension. *Biol. Res.* 31: 263-271.
- GOLDBLATT, H., J. LYNCH, R. F. HANZAL, W. W. SUMMERVILLE. 1934. Studies on experimental hipertensión. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 59: 347-379.

- GÓMEZ, J. E. 1988. Efecto de la administración de propanolol y de un extracto acuoso de *Centaurium cachanlahuen* (Mol.) Robinson en ratas hipertensas. Tesis, M. V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- GOODMAN, L., J. HARDMAN, L. LIMBIRD. 1996. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. McGraw-Hill. Ciudad de México.
- GOODWIN, J. 1998. Advances in Cardiovascular, Diagnostics and Therapy, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 28: 1325-1389.
- GUPTA, M. 1995. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas, 1ª ed., Convenio Andrés Bello. Santafé de Bogotá.
- GUYTON, A. 1994. Fisiología y Fisiopatología. 5º ed. Interamericana McGraw-Hill. Ciudad de México.
- GUYTON, A., J. HALL. 1997. Tratado de Fisiología Médica. 9ª ed., Interamericana McGraw-Hill. Ciudad de México.
- HENDERSON, J., A. GOMMA, K. FOX. 2000. Coronary artery disease and ACE inhibitors: from rationale to clinically proven benefit. *Eur. Heart. J.* (Suppl I): 129-134.
- HERNÁNDEZ, R., C. HERNÁNDEZ, P. BAPTISTA. 1996. Metodología de la investigación. Interamericana McGraw-Hill. Ciudad de México.
- HOFFMANN, A. 1982. Flora silvestre de Chile: Zona Austral una guía ilustrada para la identificación de las especies de plantas leñosa del Sur de Chile. Ediciones Fundación Claudio Gay, Santiago.
- HOLLANDER, M., D. WOLFE. 1973. Nonparametric Statistical Methods. 2nd ed. John Wiley and Sons. New York
- LEENEN, F. J., W. DE JONG. 1971. A solid silver clip for induction of predictable levels of renal hypertension in the rats. *J. Appl. Physiol.* 31: 142-144.
- LEENEN, FH., A. FOURNEY, G. NORMAN, J. TANNER. 1996. Persistence of anti-hypertensive effect after "missed doses" of calcium antagonist with long (amlodipine vs short diltiazem) elimination half-life. *Br. J. Clin. Pharmac.* 41: 83-88.
- LERMAN, L. O. 2001. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. University of California, San Diego, Ca. *Hipertensión*; 37 (part 2): 541- 546.
- LITTMAN, M. P. 1994. Actualización: Tratamiento de la hipertensión en perros y gatos. En: Kirk., Robert., Bonagura, J. Terapéutica veterinaria de pequeños animales XI. Interamericana McGraw-Hill. Ciudad de México.

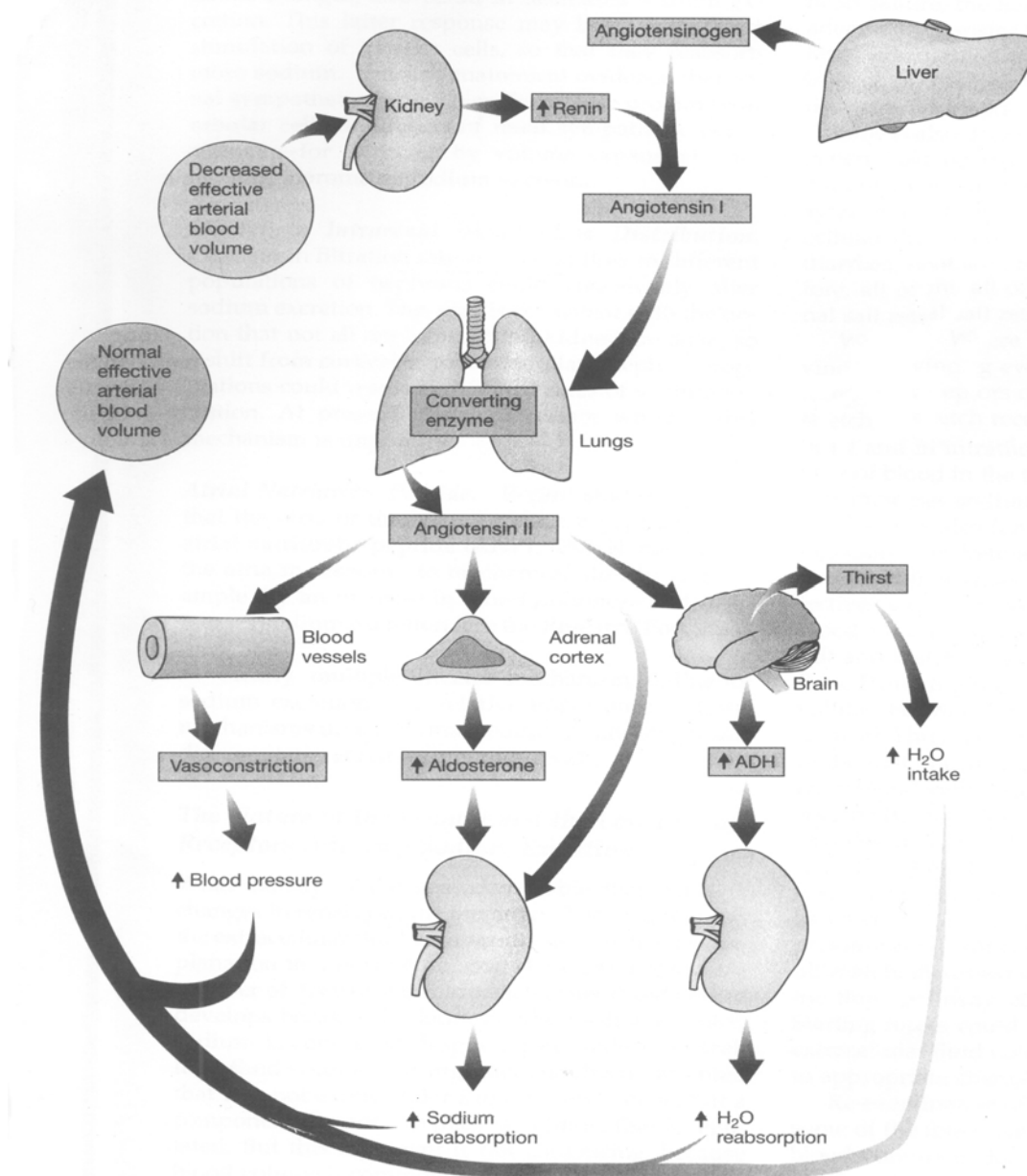
- MANUAL MERCK. 2000. Hipertensión arterial. Merck Sharp & Dohme de España S. A. Madrid.
- MARTÍNEZ, O. 1985. Plantas trepadoras del bosque Chileno. Editorial Alborada. Santiago.
- McPHEE, S., V. LINGAPPA, W. GANONG, J. LANGE. 2000. Fisiopatología Médica: una introducción a la medicina clínica. 2ª ed., El Manual Moderno, S. A. de C. V. Ciudad de México.
- MIERES, M. 1998. Valoración del efecto hipotensor de los extractos de hojas de *Tristerix (Phrygilantus) tetrandus*, sobre ratas normotensas. Tesis, M. V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- MILLER, L. 1973. Phytochemistry. Vol.3. Editorial Van Nostrand Reinhold Company. New York.
- MINISTERIO DE SALUD. 1995. Hipertensión arterial, normas técnicas, Santiago. Chile.
- MINISTERIO DE SALUD. 1996. Control de hipertensión: informe de un comité de OMS. Santiago, Chile.
- MONTES, M., T. WILKOMIRSKY. 1985. Medicina tradicional Chilena. Ediciones de la Universidad de Concepción. Concepción.
- MONTES, M., T. WILKOMIRSKY, L. VALENZUELA. 1992. Plantas medicinales. 1ª ed., Universidad de Concepción. Concepción.
- MONTES, M. 1995. Discurso del Presidente del Comité Organizador. 2º Congreso de Plantas Medicinales – Chile 95. 28 al 31 de Octubre. Centro El Canelo de Nos San Bernardo, Santiago. Chile.
- MUÑOZ, C., E. SIERRA, L. SUDZUKI. 1966. Sinopsis de la flora Chilena. Claves para la identificación de familias y género. 2ª ed., Ediciones de la Universidad de Chile. Santiago.
- MUÑOZ, M., E. BARRERA, I. MEZA. 1981. Publicación ocasional N° 33. Museo de Historia Natural, Santiago, Chile.
- NAVARRETE, R. 1998. Valoración del efecto hipotensor de extractos de flores de *Tristerix tetrandus* y de tallos y de ramas de *Muehlenbeckia hastulata* sobre ratas normotensas. Tesis, M. V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- NEUTEL, J. 1996. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. *Am. J. Med.* 101: 71s-82s.

- 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, ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. 1996. Control de la hipertensión. Informe de un comité de expertos de la OMS. Serie de informes técnicos. Ginebra. Suiza.
- PALMA, G. 2000. Evaluación del 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.
- PANTANALLI, M. 2001. Valoración del efecto antihipertensivo del extracto liofilizado de hojas de *Stachytarpheta cayennensis*, sobre ratas con hipertensión inducida con L-NAME. Tesis, M. V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- PLANAS, J. M., A. COCA. 1998. Fisiopatología de la Presión Arterial. En: A. ESTELLER., M. CORDERO. Fundamentos de Fisiopatología. 1ª ed., McGraw-Hill/Interamericana de España S.A.U. Madrid.
- POBLETE, R. 1994. Patología arterial y venosa. 1ª ed., Sociedad de Cirujanos de Chile. Santiago.
- RITZ, E., J. MANN. 2000. Renal angioplasty for lowering blood pressure. *New Engl. J. Med.* 342 : 1042-1043.
- ROCCO, P. 2001. Valoración del efecto hipotensor de extractos de tallos, raíz y hojas de *Muehlenbeckia hastulata*, quilo o voqui negro, en ratas normotensas. Tesis, M. V. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinaria, Valdivia, Chile.
- SÁNCHEZ, E. 1988. Efecto de los extractos de *Crataegus oxyacantha*, *Olea 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.
- SHARAPIN, N., L. MACHADO, E. SOUZA, E. VALVERDE, E. M. ROCHA, J. M. LOPES. 2000. Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. 1ª ed., Convenio Andrés Bello. Santa Fé de Bogotá.
- SIEGEL, S. 1996. Metodología de la investigación. Interamericana-McGraw Hill. Ciudad de México.
- SOKAL, R., J. ROHLF. 1981. Biometry. 2nd ed., Freeman. San Francisco.

- SPIEGEL, M. 1991. Estadística. 2ª ed., McGraw-Hill Interamericana de España S.A. Madrid.
- TAFUR, E. 1998. El endotelio normal y disfunción, formación y desarrollo de la placa aterosclerótica. Disponible en: sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/cardiología.htm.
- TAYLOR, K., P. BURNS, P. WELLS. 1999. Doppler: Aplicaciones clínicas de ecografía Doppler. 2ª ed., Editorial Marbán libros, S. L., Madrid.
- TORRES, L. 2002. Evaluación del efecto antihipertensivo del extracto N-Butanólico de ramas de *Tristerix (Phrygilanthus) tetrandus* en ratas con hipertensión inducida con L-Name. Tesis, M. V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- TRESGUERRES, J. 1999. Fisiología Humana. 2ª ed., McGraw-Hill Interamericana de España S.A.U. Madrid.
- VALDÉS, E., KRAMER, A. 1989. Departamento de enfermedades cardiovasculares, cirugía vascular. Pontificia Universidad Católica de Chile. Cuaderno Chileno de cirugía; 33: 298-304.
- VIAL, S., H. CISTERNA, H. ROSENBERG, G. VALDÉS. 1990. Temas de nefrología. 1ª ed., Ediciones Universidad Católica de Chile, Vicerrectoría Académica, Comisión editorial. Santiago.
- WILLIAMS, G. H., E. BRAUNWALD. 1989. Vasculopatía hipertensiva. En: HARRISON, T. 1989. Principios de la Medicina Interna. 11ª ed. Interamericana McGraw-Hill. Ciudad de México.
- WINGFIELD, W. 1999. Secretos de la medicina de urgencias en veterinaria. 1ª ed. Interamericana McGraw-Hill. Ciudad de México.
- YUTRONIC, V. 2001. Evaluación del efecto antihipertensivo de extractos sin K⁺, acuoso y n-butanólico, de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* en ratas hipertensas L-NAME. Tesis, M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- ZAR, H. 1999. Biostatistical analysis. 4th ed. Prentice-hall international Inc. New Jersey. USA.

8. ANEXOS

ANEXO N°1 : Esquema de formación, liberación y sitios de acción de angiotensina II.*



* Obtenido de Rhoades and Planzer. 1996. Human Physiology. 3ª ed. Fig. 24-9: The Renin-Angiotensin system helps maintain normal blood pressure and extracellular fluid volume.

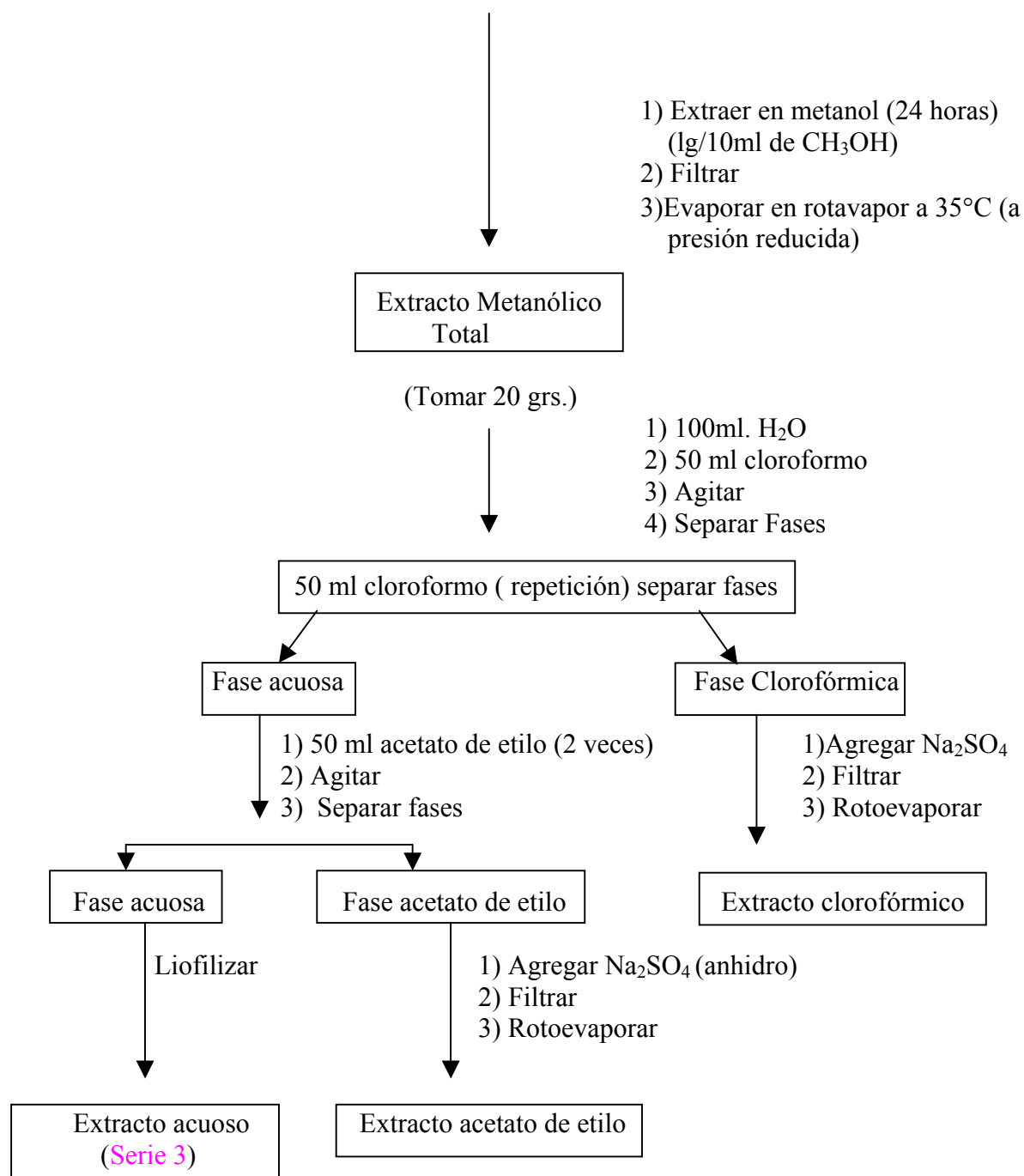
ANEXO N° 2



Foto N° 1: Planta de *Muehlenbeckia hastulata* (Quilo o Voqui negro).

ANEXO N° 3 :Extracción y fraccionamiento 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.

Muehlenbeckia hastulata



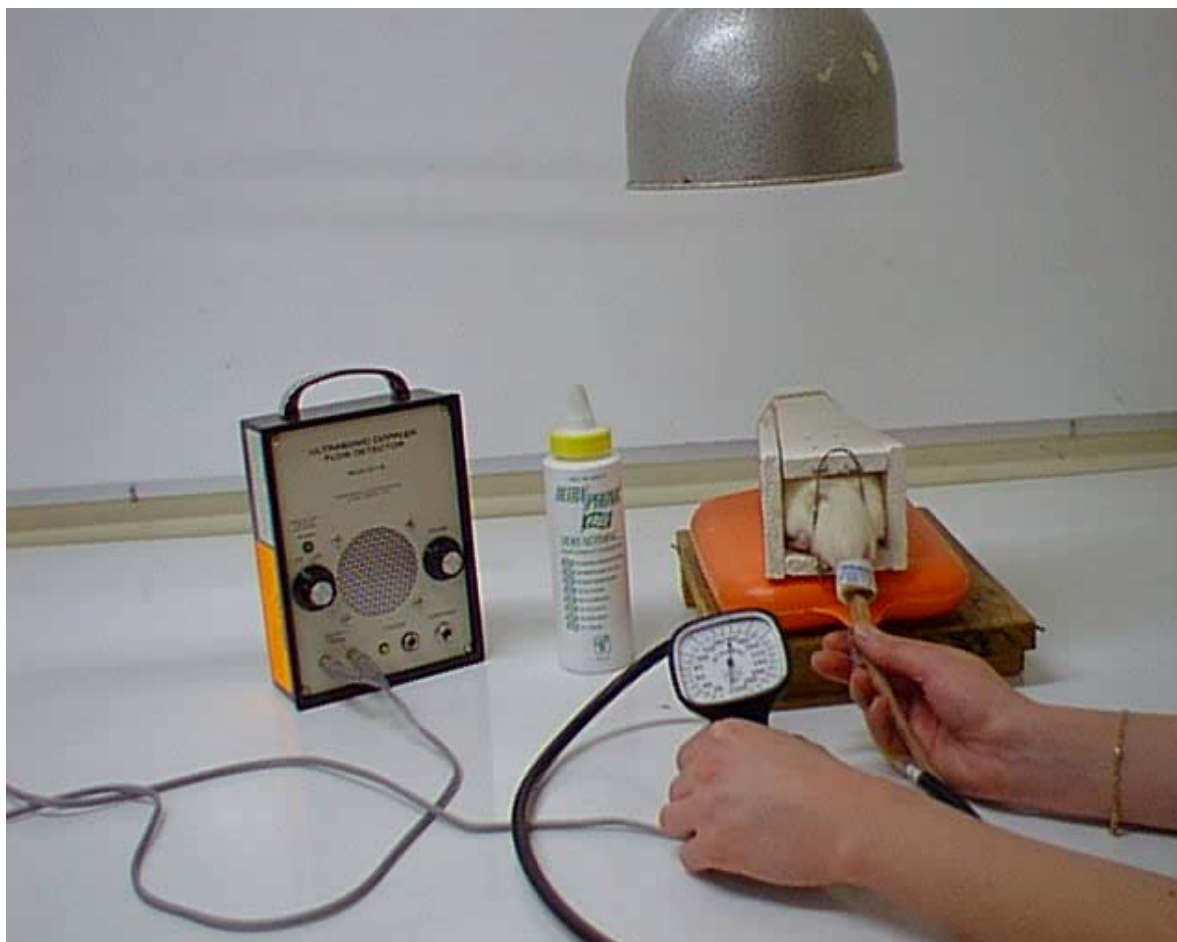
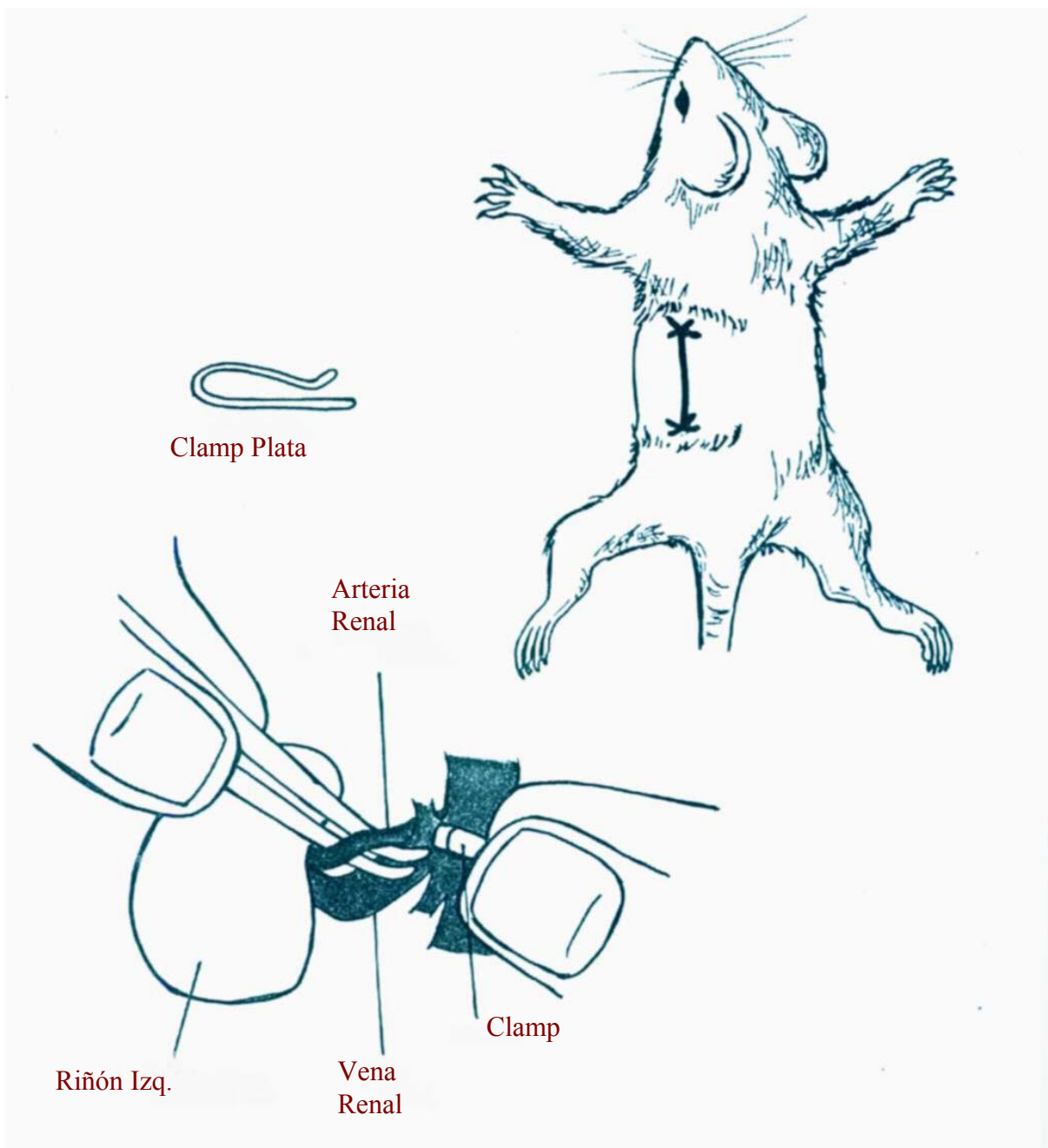
ANEXO N° 4

Foto N° 2: Equipo de ultra sonido Doppler y otros materiales necesarios para la medición de presión arterial sistólica.

ANEXO N° 5: Esquema de cirugía de implantación modelo Goldblatt 2 riñones una pinza.



ANEXO N° 6

Tabla N° 1 : Promedio (\pm E.E) de presión arterial sistólica (PAS) y pesos, expresado en mmHg y gramos respectivamente, en ratas normotensas y ratas hipertensas renovascular mediante el método Goldblatt 2 riñones una pinza.

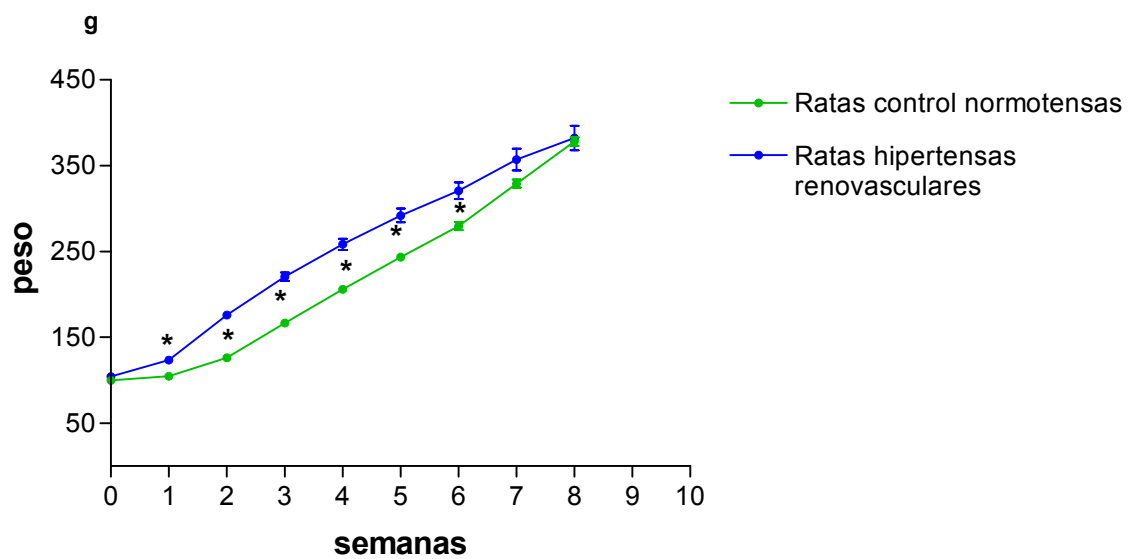
| Semanas | PESO Promedio | | PAS Promedio | |
|---------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | Serie normotensa | Serie hipertensa renovascular | Serie normotensa | Serie hipertensa renovascular |
| 1 | 104,8 \pm 2,169 | 123,6 \pm 1,428 | 117,4 \pm 0,600 | 120,5 \pm 0,961 |
| 2 | 126,0 \pm 1,868 | 176,1 \pm 2,980 | 120,2 \pm 0,813 | 127,6 \pm 1,546 |
| 3 | 166,8 \pm 2,511 | 220,6 \pm 4,960 | 126,6 \pm 0,600 | 142,5 \pm 2,554 |
| 4 | 206,2 \pm 3,412 | 258,4 \pm 6,565 | 127,0 \pm 0,683 | 157,5 \pm 5,754 |
| 5 | 243,6 \pm 3,959 | 292,0 \pm 8,125 | 128,8 \pm 0,533 | 177,4 \pm 5,586 |
| 6 | 279,7 \pm 4,609 | 320,8 \pm 9,750 | 129,8 \pm 0,628 | 180,3 \pm 6,406 |
| 7 | 329,2 \pm 4,802 | 354,4 \pm 11,330 | 129,8 \pm 0,533 | 183,3 \pm 7,088 |
| 8 | 378,0 \pm 5,066 | 376,5 \pm 14,980 | 129,8 \pm 0,553 | 181,3 \pm 6,728 |

ANEXO N° 7

Tabla N° 2 : Promedio (\pm E.E) de presión arterial sistólica (PASP), en los diferentes períodos: precirugía (PC) en ratas normotensas, verificación de hipertensión arterial pre-tratamiento (PT), valoración del efecto antihipertensivo (PVEA) y post-tratamiento (PPT) en ratas hipertensas renovasculares, en la serie 2 (Control: solución salina de NaCl 0,9%) y serie 3 (Tratadas: con extracto acuoso de *Muelhenbeckia hastulata*). Expresado en mm Hg.

| Etapa | Día | Serie 2 (Control) | Serie 3 (Tratadas) |
|-------|-----|-----------------------|-----------------------|
| | | PAS Promedio \pm EE | PAS Promedio \pm EE |
| PC | - | 118,4 \pm 0,776 | |
| PT | - | 178,1 \pm 6,041 | |
| | 2 | 184,4 \pm 6,337 | 160,0 \pm 4,561 |
| PVEA | 4 | 180,6 \pm 5,474 | 155,2 \pm 3,158 |
| | 6 | 185,4 \pm 5,843 | 154,4 \pm 2,963 |
| | 7 | 178,8 \pm 6,492 | 146,2 \pm 1,315 |
| PPT | 8 | 180,8 \pm 6,567 | 155,8 \pm 2,337 |
| | 9 | 175,4 \pm 8,764 | 153,6 \pm 3,344 |

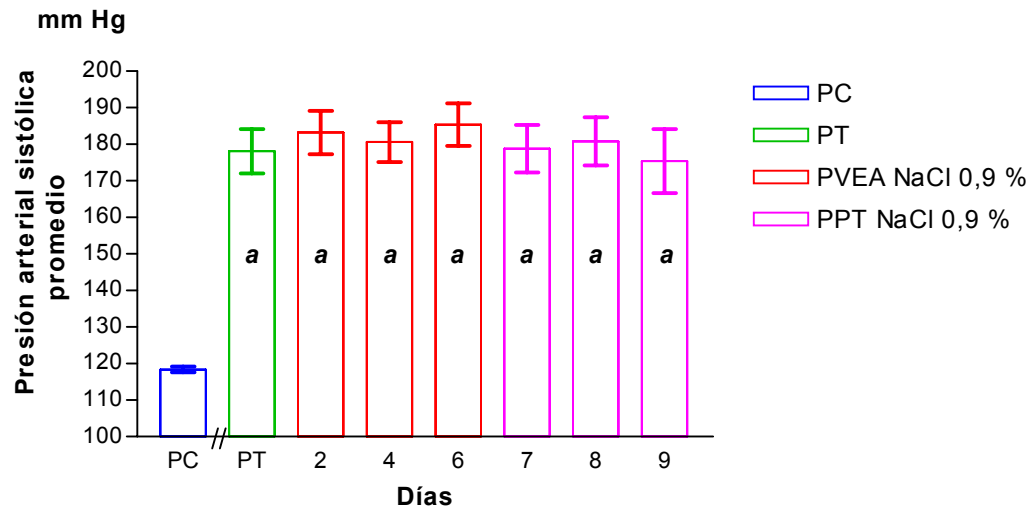
ANEXO N° 8



* diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

Gráfico N° 5: Promedio (\pm E.E) de peso corporal, para las ratas control normotensas e hipertensas renovascular, durante el período de inducción de hipertensión (8 semanas).

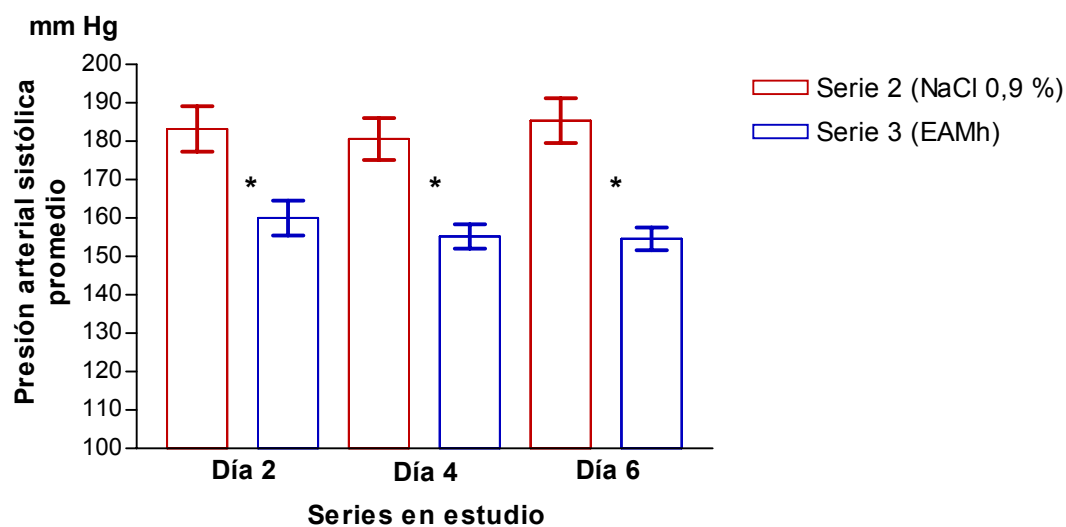
ANEXO N° 9



a diferencias no significativas ($p > 0,05$).

Gráfico N° 6: Promedio(\pm E.E) de presión arterial sistólica (PASP), en ratas normotensas precirugia (PC) y en ratas hipertensas renovasculares, en PT, PVEA, (días 2, 4, 6) y PPT (días 7, 8, 9), para la serie 2 (NaCl 0,9%).

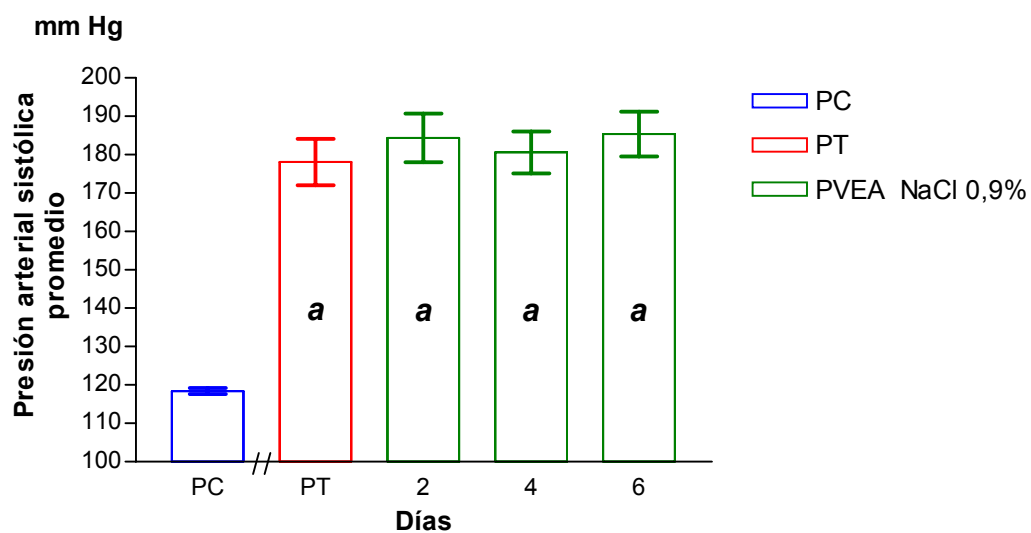
ANEXO N° 10



* diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Gráfico N° 7: Promedio (\pm E.E) de presión arterial sistólica (PASP), en ratas hipertensas renovasculares durante los días 2, 4, 6, del período de valoración del efecto antihipertensivo (PVEA), para la serie 2 (NaCl 0,9%) y 3 (extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*).

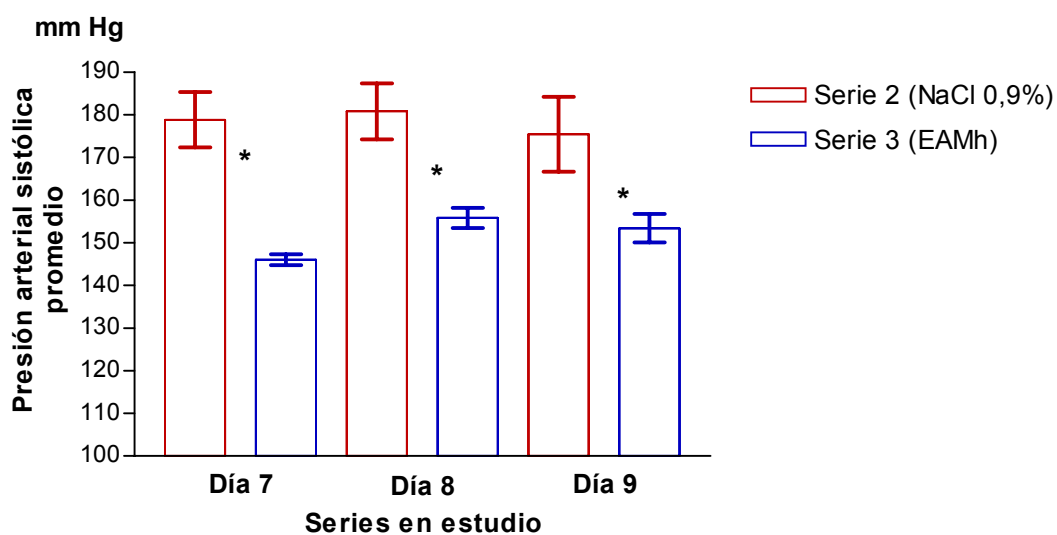
ANEXO N° 11



a diferencias no significativas ($p > 0,05$).

Gráfico N° 8: Promedio (\pm E.E) de presión arterial sistólica (PASP), en ratas normotensas precirugía (PC) y en ratas hipertensas renovasculares en el PT y los días 2, 4, 6 del PVEA, para la serie 2 (NaCl 0,9%).

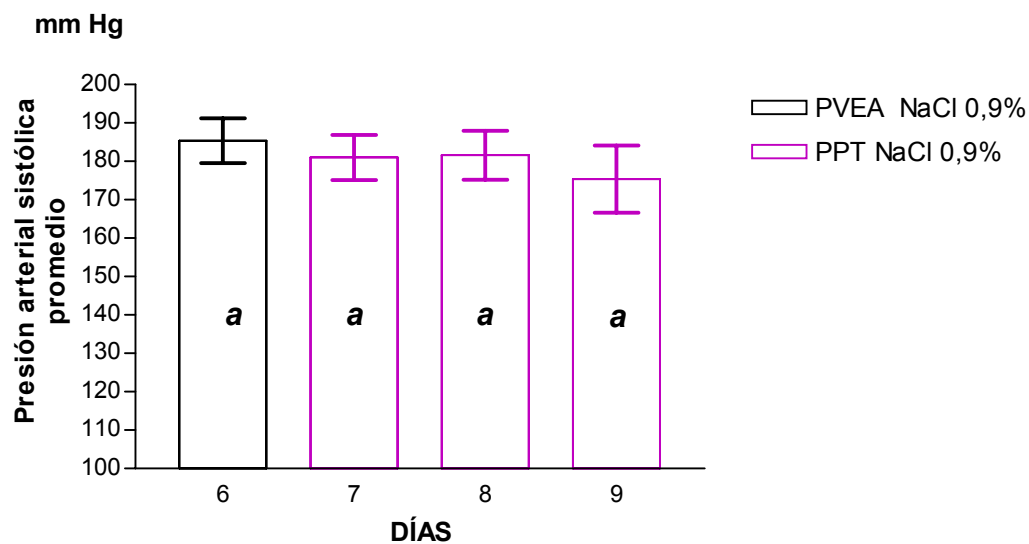
ANEXO N° 12



* diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

Gráfico N° 9: Promedio (\pm E.E) de presión arterial sistólica (PASP), en ratas hipertensas renovasculares en los días 7, 8, 9 del PPT, para las series 2 (solución salina NaCl 0,9%) y 3 (extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*).

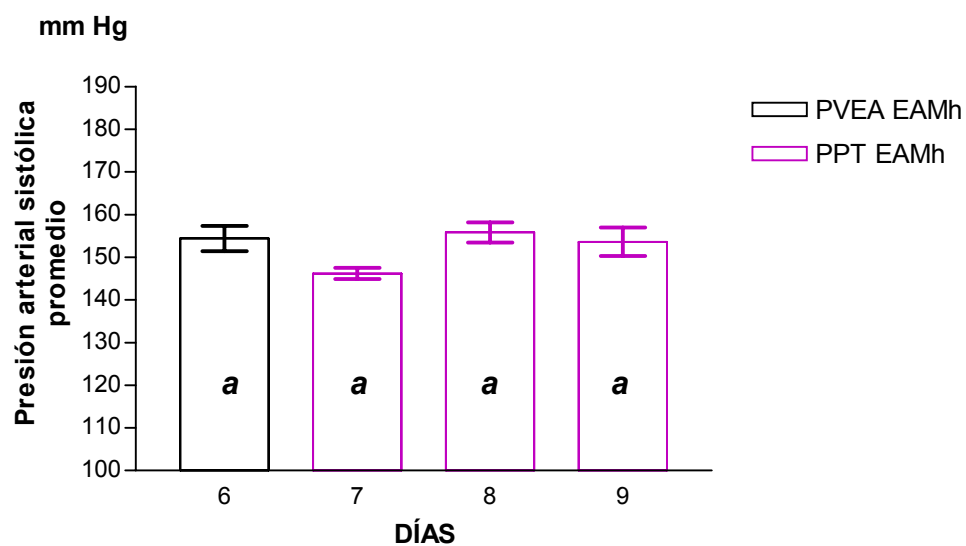
ANEXO N° 13



a diferencias no significativas ($p > 0,05$).

Gráfico N° 10: Promedio (\pm E.E) de presión arterial sistólica (PASP), en ratas hipertensas renovasculares, en el día 6 (último día del PVEA) y días 7, 8, 9 (PPT) para la serie 2 (solución salina NaCl 0,9%).

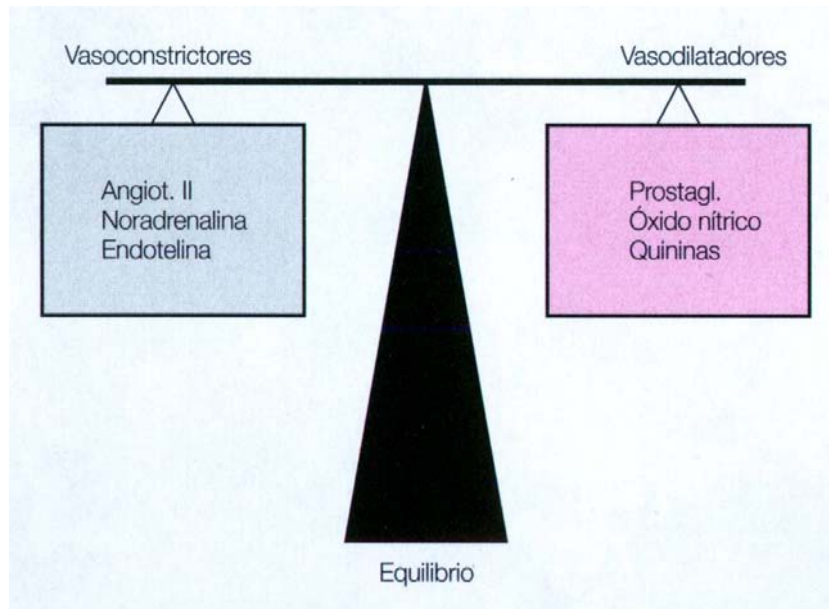
ANEXO N° 14



a diferencias no significativas ($p > 0,05$).

Gráfico N° 11: Promedio (\pm E.E) de arterial sistólica promedio (PASP), en ratas hipertensas renovasculares, en el día 6 (último día del PVEA) y días 7, 8, 9 (PPT), para la serie 3 (extracto acuoso de *Muehlenbeckia hastulata*).

ANEXO N° 15: Esquema de los distintos factores humorales que participan en la regulación de la función renal.*



* Obtenido DE Tresguerres, J. 1999. Fisiología humana. 2ª ed. Fig. 29-1: Equilibrio entre los distintos factores humorales en el control de la función renal.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todas las personas que contribuyeron de una u otra forma en la realización de esta tesis, en forma especial a:

Dr. Marcos Moreira E., profesor patrocinante, por su disponibilidad, paciencia, oportunos consejos y su gran apoyo en este trabajo..

Dr. Frédérick Ahumada M., profesor co-patrocinante, por su preocupación y estímulo.

Sra. Nury Sánchez M., por su ayuda en la preparación de los extractos y su constante preocupación.

Dres. Rafael Burgos A. y Elías Caballero V., por su disposición y ayuda.

Dr. Viviana Bustos, por su apoyo y hacer más grata mi estadía en el Instituto

Dres. Nestor Tadich y Gastón Valenzuela, por su buena disposición y ayuda.

Sr. Darío Salazar L., por su buena disposición y ayuda en el manejo de las ratas.

Srta. Juana Vargas C., por su ayuda y disposición incondicional.

Al Sr. Luis Améstica, por su gran ayuda en materia computacional, su disposición incondicional y buenos consejos.

A mis padres, hermanos y cuñada por su constante apoyo, motivación y toda su confianza y paciencia.

A todos los tesisistas del instituto y a mis amigos, que me ayudaron e hicieron más grato el trabajo, a Susana Gallardo., Leonardo Torres., Pamela del Canto, Lorena Campillay a Mónica y Jaime por su gran apoyo y especialmente a la Sra. Daniela Ojeda por el apoyo y amistad incondicional

Sr. William B., por su preocupación, motivación y amor.