

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE FARMACOLOGÍA

**EFFECTOS DE ALCALOIDES TIPO TROPANO PRESENTES EN *Schizanthus tricolor*
SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL EN RATAS NORMOTENSAS E HIPERTENSAS**

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

DANIELA ELVIRA JESÚS CABELLO MIRANDA

VALDIVIA-CHILE

2003

PROFESOR PATROCINANTE: Dr. Marcos Moreira E.

PROFESOR COPATROCINANTE: Dr. Frédérick Ahumada M.

PROFESOR COLABORADOR: Dr. Orlando Muñoz M.

PROFESORES CALIFICADORES: Dra. Viviana Bustos S.

Dr. Enrique Paredes H.

FECHA DE APROBACIÓN: 10 de diciembre de 2003.

ÍNDICE

	Pág.
1. RESUMEN	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
5. RESULTADOS.....	15
6. DISCUSIÓN.....	26
7. CONCLUSIONES.....	34
8. BIBLIOGRAFÍA.....	35
9. ANEXOS.....	41

“EFECTO DE ALCALOIDES TIPO TROPANO PRESENTES EN *Schizanthus tricolor* SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL EN RATAS NORMOTENSAS E HIPERTENSAS”

1. RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de alcaloides tipo tropano presentes en *Schizanthus tricolor* sobre la presión arterial sistólica (PAS) en ratas normotensas y en ratas hipertensas inducidas con L-NAME. Se utilizaron 20 ratas hembras Sprague Dawley (180 a 250 g) distribuidas al azar en 2 series. Serie 1 (control): normotensas (NaCl al 0,9% día 1 a 7 y *Schizanthus tricolor* día 8 a 14) y serie 2: hipertensas (L-NAME día 1 a 17 y *Schizanthus tricolor* día 8 a 14). Las soluciones se administraron vía sonda bucoesofágica en dosis de 25 mg/kg/día (L-NAME) y 10 mg/kg/día (*Schizanthus tricolor*) en volumen de 0,5 ml/100 g de peso.

El experimento se dividió en tres periodos: Periodo 1: Inducción de hipertensión (día 1 a 7) en la cual se administró diariamente solución isotónica de NaCl al 0,9% a la serie 1 y L-NAME a la serie 2. La PAS se midió los días 1, 3, 5 y 7, considerándose hipertensas las ratas que presentaron valores iguales o mayores a 150 mm Hg. Periodo 2: Valoración del efecto sobre presión arterial (día 8 a 14) durante el cual ambas series fueron tratadas con alcaloides tipo tropano extraídos de *Schizanthus tricolor*, diluidos en etanol al 7%. La PAS se midió los días 8, 10, 12 y 14, previo y 30 minutos posterior del tratamiento. Además en este periodo se evaluó la respuesta pupilar a un estímulo luminoso. Periodo 3: Valoración de la mantención del efecto sobre presión arterial (día 15 a 17) en el cual se suspendió en ambas series la administración de *Schizanthus tricolor*, midiéndose la presión diariamente. La PAS se tomó en la base de la cola, utilizando esfigmomanómetro, un manguito inflable y un equipo de ultrasonido Doppler (Parks Medical Electronic B-811).

Los resultados muestran que la administración del extracto de *Schizanthus tricolor* produce cambios estadísticamente significativos ($p \leq 0,05$) en la PAS, aumentando en la serie 1 y disminuyendo en la serie 2. No se genera un efecto sobre la respuesta pupilar la cual se presentó en cada una de las mediciones. Después de la suspensión del tratamiento la PAS se mantuvo, no presentándose diferencias significativas.

Se concluye que la administración de los alcaloides tipo tropano extraídos de *Schizanthus tricolor*, producen modificación de la PAS, tanto en ratas normotensas como en ratas hipertensas L-NAME. Además, el extracto no produce pérdida del reflejo pupilar.

Palabras claves: *Schizanthus tricolor*, alcaloides tipo tropano, presión arterial, ratas, L-NAME.

“EFFECT OF TROPANE TYPE ALKALOIDS PRESENT IN *Schizanthus tricolor* ON THE ARTERIAL PRESSURE IN NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE RATS”

2. SUMMARY

The objective of this work was to evaluate the effect of tropane type alkaloids extracted from *Schizanthus tricolor* on the systolic arterial pressure (SAP) in normotensive and hypertensive rats. 20 Sprague Dawley female rats weighing 180 to 250 g were used, distributed randomly in 2 series of 10 rats each. Series 1 (control): normotensive (NaCl 0,9% day 1 to 7 and *Schizanthus tricolor* day 8 to 14) and series 2: hypertensive (L-NAME day 1 to 7 and *Schizanthus tricolor* day 8 to 14). The solutions were administered orally: L-NAME (25 mg/kg) and *Schizanthus tricolor* (10 mg/kg) in a volume of 0,5 ml/100 g body weight, using a buco-esophageic probe.

The experimental work was divided in 3 periods: Period 1: Induction of hypertension (day 1 to 7) in which NaCl saline solution was administered daily to series 1 and L-NAME. The SAP was measured at days 1, 3, 5 and 7. A rat was considered hypertensive when showing values equal or higher to 150 mm Hg. Period 2: Evaluation of the effect on arterial pressure (day 8 to 14), during which, both series were treated with tropane type alkaloids extracted from *Schizanthus tricolor*, diluted in ethanol 7%. The SAP was measured at days 8, 10, 12 and 14, before and 30 minutes after the administration. Furthermore, in this period the pupilar response to luminous stimulus was evaluated. Period 3: Evaluation of the maintenance of the effect on arterial pressure (day 15 to 17), in which, the treatment with *Schizanthus tricolor* was suspended in both series and the pressure was measured daily. The SAP was measured in the tail of the rat, using a manometer with a Doppler ultrasonic equipment. (Parks Medical Electronic B-811).

The results show that the administration of *Schizanthus tricolor* caused a significant increase ($p \leq 0,05$) in the SAP in the series 1 and decrease in the series 2. No changes in the pupilar response were observed in both series. After the suspension of the treatment, the SAP showed no significant differences in both groups.

It is concluded that the administration by oral route of an extract of *Schizanthus tricolor*, did produce significant modifications in the SAP in normotensive and hypertensive rats with L-NAME. In addition, the extract did not cause loss of the pupilar reflex.

Key words: *Schizanthus tricolor*, tropane type alkaloids, blood pressure, rats, L-NAME.

3. INTRODUCCIÓN

Presión arterial se define como la fuerza ejercida por la sangre sobre la pared arterial y se puede expresar según las diferentes técnicas de medición como presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM) (Guyton y Hall, 1997). 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).

La presión arterial es controlada por el gasto cardiaco y la resistencia periférica total, ya que como se sabe esta es igual al producto de ambos factores (Ganong, 1998). Sin embargo, ninguno de ellos la controla de manera absoluta porque a su vez éstos dependen de muchos otros factores fisiológicos como la reserva corporal de sodio y líquido extracelular, el sistema renina-angiotensina, hormonas locales como las prostaglandinas, cininas, factor natriurético y otros péptidos (Alcasena y col., 1998). Según Tresguerres y col. (2000), otros factores importantes a tener en cuenta son la actividad nerviosa central y periférica autonómica, ésta última constituida por el sistema simpático y parasimpático con bases anatómicas y funcionales distintas que están a cargo de la inervación de la musculatura lisa de todos los órganos, del corazón y glándulas exocrinas y endocrinas, a su vez la mayoría de estos órganos tienen doble inervación (simpática y parasimpática) y en muchos casos esta influencia puede ser antagonista, así por ejemplo en el corazón la estimulación de los nervios simpáticos produce aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardiaca, en cambio la estimulación parasimpática (vagal) provoca una disminución de la frecuencia cardiaca y una ligera disminución de la fuerza de contracción.

Guyton y Hall (1997) mencionan que tras cualquier caída aguda de la presión existen mecanismos que se combinan para recuperar la presión al rango normal; estos mecanismos son: 1) constricción de las venas para transferir sangre al corazón, 2) aumento de la frecuencia y contractibilidad cardiaca, dando al corazón mayor capacidad de bombeo y 3) constricción de las arteriolas para impedir la salida de sangre fuera de las arterias. Cuando la presión se incrementa bruscamente en exceso, o cuando se transfunde excesiva sangre, los mismos mecanismos actúan en dirección opuesta, devolviendo la presión al rango normal. Sin embargo, cuando la frecuencia cardiaca aumenta demasiado, se reduce el tiempo de llenado diastólico; por lo tanto disminuye el volumen sistólico de manera que el gasto cardiaco no aumenta en proporción con la frecuencia cardiaca. Este problema se encontró en las primeras versiones de los marcapasos que producían frecuencias ventriculares elevadas, limitando el llenado diastólico y por ello el gasto cardiaco descendía por debajo de lo normal y la presión sanguínea podía reducirse a niveles tan bajos que el paciente se sentía débil o se desmayaba (Cunningham, 1999).

En los últimos años a habido grandes avances en el estudio de la regulación de la presión sanguínea, uno de ellos es la comprensión de la importancia de los mediadores locales, generados principalmente por el endotelio, en la regulación de la función vascular. Estos factores son liberados en respuesta a mediadores vaso-activos, cambios en el flujo sanguíneo o en la oxigenación. Estos mediadores pueden actuar tanto como vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina, factor de hiperpolarización endotelio dependiente), o como vasoconstrictores (endotelinas, metabolitos del ácido araquidónico y factor difusible liberado de las células endoteliales hipóxicas) (Marr, 1999).

Se ha demostrado que en respuesta a la estimulación por acetilcolina, las células endoteliales producen una sustancia que difunde y al actuar sobre las células musculares lisas, causa su relajación. Esta sustancia identificada posteriormente como óxido nítrico (ON) es un vasodilatador cuyo efecto es mediado por incremento de los niveles de GMPc, el cual relaja el músculo liso porque disminuye la concentración de Ca^{2+} en el citosol. El óxido nítrico se forma a partir de L-arginina por la acción de una enzima denominada óxido nítrico sintetasa (Houssay y Cingolani, 2000). Se ha demostrado, además, que el óxido nítrico se descarga en ciertos nervios que inervan a los vasos sanguíneos y que tiene acción inotrópica negativa sobre el corazón (Hardman y col., 2001).

Basándose en estos mecanismos se han desarrollado métodos experimentales de generación de hipertensión. Uno de los más usados actualmente es la administración de L-NAME (N-nitro L-arginina metil éster), molécula que actúa como inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa, provocando de esta manera un desbalance entre el ON y Angiotensina II, modificándose este balance a favor de la vasoconstricción, induciendo un incremento de la presión arterial (Moncada, 1991). A nivel renal, L-NAME elimina la influencia natriurética del ON, contribuyendo a la retención de sodio con elevación de la presión sanguínea, además se reduce la tasa de filtración glomerular y se registra un aumento de la actividad de renina plasmática. Szentivanyi (2000), plantea que L-NAME alteraría la respuesta vascular al ATP extracelular.

Estudios realizados por Cárcamo (2000), Pantanalli (2001), Yutronic (2001), Torres (2002) y Herrera (2003) demostraron que la administración de L-NAME en ratas en dosis de 25 mg/kg/día durante 7 días, provoca a partir del tercer día de tratamiento, un aumento significativo de la presión arterial sistólica (PAS), generando individuos hipertensos.

Acetilcolina es un neurotransmisor endógeno, a nivel de la sinapsis y las uniones neuroefectoras colinérgicas, en los sistemas nerviosos central y periférico. Las acciones de acetilcolina son mediadas por receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos (Hardman y col., 2001). Los receptores muscarínicos reaccionan ante la muscarina y también ante acetilcolina. Los efectos de su activación semejan los de la estimulación de nervios parasimpáticos postganglionares (Katzung, 1998).

Los receptores muscarínicos pertenecen a la superfamilia de las proteínas receptoras cuyas funciones son mediadas por la interacción con proteínas G. Mediante clonación

molecular se han identificado cinco subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos, los cuales se han designado M₁ a M₅ en base a su especificidad farmacológica. Diversos tejidos pueden contener varios subtipos de receptores muscarínicos, además la complejidad de la neurotransmisión muscarínica se incrementa por la presencia de ganglios parasimpáticos dentro de los tejidos (Hardman y col., 2001).

Se han identificado 5 subtipos de receptores muscarínicos, los receptores M₁ se presentan en ganglios de diversas glándulas secretoras y corteza cerebral; los receptores M₂, predominan en el miocardio y en mucho menor grado en la musculatura lisa; los receptores M₃ y M₄, se encuentran en glándulas secretoras y en células de musculatura lisa. Los receptores M₄ también se ubican en células endoteliales vasculares, útero y neuronas ganglionares (Flórez y col., 1997; Tresguerres y col., 2000; Hardman y col., 2001). Los cinco subtipos se encuentran en el SNC (Hardman y col., 2001).

Acetilcolina a nivel cardiovascular tiene cuatro principales efectos: 1) vasodilatación, 2) disminución de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo), 3) reducción de la velocidad de conducción en los tejidos especializados de los nodos sinoauricular y auriculoventriculares (efecto dromotrópico negativo), 4) disminución de la fuerza de contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo). Todos estos efectos son de carácter muscarínico, ya que son bloqueados por atropina (Flórez y col., 1997).

Acetilcolina en esencia provoca la dilatación de todos los lechos vasculares, debido a la presencia de receptores muscarínicos, primordialmente del tipo M₃. Estos receptores que provocan relajación vascular se encuentran en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, los que al ser estimulados descargan factores de relajación que difunden hacia las células musculares lisas adyacentes. También puede generarse vasodilatación, de manera secundaria, al inhibir la acetilcolina la descarga de noradrenalina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas (Hardman y col., 2001).

Los receptores muscarínicos colinérgicos del tipo M₃ se encuentran, además de las células del endotelio, en las células del músculo liso de la mayoría de las arterias y arteriolas. La activación de estos receptores en las células del músculo liso provoca su contracción y además vasoconstricción. Sin embargo este efecto vasoconstrictor es normalmente anulado por el efecto vasodilatador de activar los receptores M₃ en las células del endotelio vascular siendo este último efecto más fuerte que la estimulación de los receptores M₃ en el músculo liso (Cunningham, 1999).

En general los receptores muscarínicos M₃ median la relajación endotelio dependiente, mientras que la contracción puede ser mediada por diversos subtipos. La relajación y la contracción vascular pueden ser mediadas por mecanismos endotelio independientes dependiendo de la ubicación anatómica del vaso. Se ha observado que los receptores muscarínicos M₃ median la relajación de la arteria coronaria equina, la vasculatura renal de los roedores, la aorta de los conejos, las arterias mesentéricas de las ratas, la arteria uterina de los porcinos, las arterias cerebrales felinas, las arterias coronarias de los simios, y algunas arterias

bronquiales aisladas. Los receptores muscarínicos M_3 también median la relajación de arterias pulmonares aisladas en humano y la vasodilatación en el antebrazo de pacientes voluntarios sanos o con hipertensión esencial. En los vasos aislados de pulmón de rata, receptores muscarínicos M_1 y M_2 median respectivamente la vasodilatación directa e indirecta (Eglen y col., 1996).

Acetilcolina disminuye la frecuencia cardiaca al reducir el ritmo de la depolarización diastólica espontánea (corriente del marcapaso) y al incrementar la corriente repolarizante a nivel de nodo SA; esta acción retrasa el logro del potencial umbral y los acontecimientos sucesivos en el ciclo cardiaco (Hardman y col., 2001). En el nodo AV aumenta notablemente el periodo refractario, lo que es causa de los bloqueos de conducción; en el músculo ventricular la innervación colinérgica es escasa y dirigida principalmente al sistema de conducción, pero cuando el tono adrenérgico es alto, acetilcolina provoca una clara reducción de la contractibilidad porque interfiere en el sistema del AMPc y la subsiguiente fosforilación de proteínas intracelulares responsables de la contracción cardiaca (Flórez y col., 1997).

Existen fármacos que tienen acción sobre los receptores muscarínicos y dentro de éstos hay un grupo denominado agonistas colinérgicos de acción muscarínica, entre sus representantes se encuentran acetilcolina, metacolina, carbacol, betanecol, muscarina, pilocarpina y oxotremorina (Tresguerres y col., 2000). Los agonistas muscarínicos clásicos son de selectividad limitada por un cierto órgano o sistema (Hardman y col., 2001). Su acción sobre el sistema vascular esta dado por vasodilatación generalizada a nivel arteriolar y contracción a nivel venoso siempre y cuando el endotelio esté intacto (Flórez y col., 1997).

A su vez, existen fármacos que actúan a nivel de órgano y son llamados anticolinérgicos o antimuscarínicos. Estos bloquean la acción muscarínica de acetilcolina, es decir, inhiben la función del sistema parasimpático (Sakmann, 1992).

Existen dos fármacos anticolinérgicos muy conocidos que son alcaloides naturales (extraídos de plantas) de innegable importancia terapéutica, que son de interés medicinal; el más importante por su uso en clínica es atropina, que se extrae de las plantas *Atropa belladonna* y *Datura stramonium* y escopolamina obtenida de *Hyoscyamus Niger*, a parte, de estos alcaloides se derivan otros sintéticos como son: pseudoatropina, hioscina, hiosciamina (Levsin[®]), metil bromuro de anisotropina (Valpin[®]) (Marken, 1996). Además, en esta familia de plantas (de donde provienen estos fármacos) fue donde primero se encontraron alcaloides de tropano es por lo tanto la que ha recibido mayor atención, sobre todo las plantas del género *Datura*, *Atropa* y *Escopolia*, de donde se extraen comercialmente los alcaloides naturales y semisintéticos de tropano (Lounasmaa y Tamminen, 1993).

A atropina se le atribuyen efectos farmacológicos como disminución de la secreción salival, del tono y peristaltismo del estómago, reducción de la frecuencia cardiaca, bloqueo de la sudoración en glándulas secretoras, relajación de la musculatura bronquial inhibiendo la broncoconstricción. En el sistema nervioso central dosis elevadas de atropina provocan nerviosismo, irritabilidad, desorientación, alucinaciones entre otros (Flórez y col., 1997).

Atropina bloquea las respuestas del esfínter del iris y del músculo ciliar del cristalino; en consecuencia, produce dilatación pupilar (midriasis) y paralización de la acomodación (ciclopejia). La visión se hace borrosa, aparece fotofobia y disminuye la respuesta pupilar refleja a la luz y a la convergencia. Estas modificaciones de los músculos intrínsecos del ojo pueden provocar una dificultad en el drenaje del humor acuoso del ojo con hipertensión ocular. Los efectos oculares aparecen más lentamente y duran más tiempo que el resto de los efectos atropínicos. Si se aplica atropina o escopolamina directamente en el saco conjuntival, el efecto permanece durante varios días (Flórez y col., 1997).

A nivel cardiovascular, como consecuencia del bloqueo de la influencia vagal (mediados por acetilcolina) sobre los receptores M_2 cardíacos, atropina aumenta la automaticidad del nodo SA y la velocidad de conducción del nodo AV, tanto más cuanto mayor sea el tono vagal basal del individuo; aumenta por lo tanto la frecuencia cardíaca y se acorta el espacio PR del electrocardiograma (Flórez y col., 1997). A dosis clínica, atropina contrarresta por completo la vasodilatación periférica y la disminución aguda de la presión arterial provocada por los colinésteres. En contraste, cuando se da de manera aislada, no es sobresaliente ni constante su efecto sobre los vasos sanguíneos y la presión arterial (Hardman y col., 2001).

Es importante destacar que las uniones neuroefectoras parasimpáticas de los diferentes órganos no son sensibles por igual a los antagonistas de los receptores muscarínicos. A dosis pequeñas de estos fármacos, deprimen las secreciones salival y bronquial, y la sudoración. A dosis mayores, se dilata la pupila, se inhibe la acomodación del cristalino para la visión de cerca y se bloquean los efectos vagales sobre el corazón de modo que se incrementa la frecuencia cardíaca. Dosis mayores inhiben el control parasimpático de la vejiga urinaria y del tubo digestivo, inhibiendo la micción y disminuyendo el tono y la motilidad gastrointestinal. Se requieren de dosis aún mayores para inhibir la secreción y la motilidad gástrica (Hardman y col., 2001).

La mayoría de las drogas con propiedades anticolinérgicas (antimuscarínicas), provienen de plantas de la familia Solanaceae, ya que tres cuartas partes de ellas contienen alcaloides que son de importancia medicinal y comparten una estructura básica común: el anillo tropánico. Las plantas del género *Schizanthus* presentan una variada gama de bases de tropano, lo que permite suponer que alguna de estas estructuras tendría actividad anticolinérgica o bien precursores que den origen a estructuras con actividad biológica relacionada (Gringauz, 1997).

Se han demostrado numerosos efectos biológicos para los alcaloides con esqueleto de tipo tropano (Lounasmaa y Tamminen, 1993); sin embargo, ello no ha sido demostrado para las plantas chilenas, ni tampoco para las novedosas estructuras que ellas biosintetizan (Muñoz, 1992).

Las plantas que contienen alcaloides tipo tropano, presentan compuestos semejantes a atropina y derivados, con efectos bloqueadores colinérgicos (Gringauz, 1997). De ahí que las

investigaciones farmacológicas estén dirigidas al tratamiento de intoxicaciones por organofosforados, en la farmacoterapia de afecciones oculares por su efecto midriático, como inhibidores de la secreción de HCl, estados broncoconstrictivos de predominio vagal, reductoras de la espasticidad del músculo liso intestinal, en la disminución riesgosa de la frecuencia cardíaca, mareos y vómitos y últimamente para minimizar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Una característica de esta molécula es que la selectividad de sus efectos es variable presentando a menudo reacciones adversas inconvenientes (Muñoz, 1992). Esto incentiva a investigar la química y farmacología de los alcaloides presentes en el género *Schizanthus* como una eventual fuente de novedosas estructuras con potencial acción selectiva.

La familia Solanaceae comprende alrededor de 2000 especies, distribuidas en 90 géneros, dentro de las cuales se encuentran las del género *Schizanthus*. Este género comprende sobre 27 especies, todas nativas de Sudamérica (Chile, Argentina y Perú). Alcaloides derivados de tropano han sido reportados en *S. hookerii* (San Martín y col., 1980; Gambaro y col., 1983); *S. grahamii* (San Martín y col., 1987); *S. litoralis* (Muñoz y col., 1996) y en *S. pinnatus* (Griffin y Lin, 1999).

Estas plantas son endémicas de Chile y son conocidas más bien por sus características ornamentales que por sus propiedades químicas o su potencial aplicabilidad medicinal. Estas plantas concentran una gran variedad de alcaloides de tipo tropano. Son conocidas por una serie de sinonimias comunes: “orquídea del hombre pobre”, “flor de pajarito”, “pajarito”, etc. (Montes y col., 1992).

Investigaciones del género *Schizanthus*, en el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile, pretenden determinar y analizar sus aspectos químicos, farmacológicos (entre ellos su acción sobre el sistema digestivo, cardiovascular y nervioso) y toxicológicos. Para este fin se han seleccionado cuatro representantes del género: *S. tricolor*, que fue el utilizado en el presente trabajo, *S. grahamii*, *S. hookerii*, y *S. pinnatus*. La elección se fundamenta en su relativa abundancia natural y una mayor variedad de bases de alcaloides, particularmente de *S. grahamii* y *S. hookerii*, en relación a otras especies del género.

El género *Schizanthus* posee una amplia gama de alcaloides derivados del tropano; la formación de mono y diésteres derivados principalmente de los ácido angélico, tíglico, senecionico, itacónico y/o mesacónico, como así también la síntesis de derivados de higrina constituyen un hecho destacable de este género (Muñoz, 1992).

Los alcaloides que se emplearon en este trabajo fueron extraídos de las partes aéreas de *Schizanthus tricolor*, identificándose los siguientes: 3 α -hidroxitropano, 3 α -hidroxi-7 β -angeloiloxitropano y 3 α -senecioiloxi-7 β -hidroxitropano.



Figura 1:* *Schizanthus tricolor*

Según Christofi y col. (1991), la presencia de bases de tropano debería otorgarle a los extractos de *Schizanthus* una actividad antiespasmódica en el músculo liso digestivo, lo que se puede medir cuantitativamente gracias a procedimientos in vitro, con tiras de músculo liso de intestino delgado de rata, en baños de órgano aislado, conectados con transductores de tensión a polígrafos tradicionales o computarizados, que permiten registrar las modificaciones en el tono y actividad basal espontánea. Esta metodología, que fue utilizada por Castillo (2002) con extractos de *S. hookerii*, por Mancilla (2002) al usar extractos de *S. litoralis* y *S. grahamii* y Ponce (2002), utilizando extractos de *S. pinnatus*; no sólo midió el efecto espasmolítico sino que también, gracias a la utilización conjunta de alcaloides de *Schizanthus* con fármacos de reconocido efecto anticolinérgico como atropina, o de efecto agonista colinérgico como carbacol, permitió demostrar la naturaleza de su mecanismo de acción, es decir, afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos y carencia de actividad intrínseca, por las sinergias y antagonismos condicionados (Katzung, 1998).

Algunos alcaloides aislados del género *Schizanthus* podrían tener cierta actividad inhibitoria con los receptores colinérgicos muscarínicos por su similitud con la estructura 8-azabicyclo [3.2.1] octano, esqueleto básico de atropina.

Las estructuras que tienen un amonio cuaternario, como el sulfato de atropina, incrementan su captación por receptores colinérgicos nicotínicos y pueden bloquearlos a

*a: Disponible en Internet: <http://www.kittyprint.com/KTP/HTML//plants.html>

concentraciones similares a las que producen bloqueo muscarínico. También existen estructuras que, además de tener afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos, pueden bloquear a otros, tales como histamínicos, dopaminérgicos o serotoninínicos (Flórez y col., 1997)

Los receptores colinérgicos muscarínicos presentan diferente sensibilidad a la acción bloqueadora de un inhibidor; si se toma como prototipo a atropina ésta muestra similar afinidad por los diferentes subtipos de receptores muscarínicos de proyección clínica denominados M_1 , M_2 y M_3 , lo cual es uno de los motivos de su relativa inespecificidad en los receptores antes mencionados y son causa frecuente de efectos colaterales indeseados (Flórez y col., 1997; Katzung, 1998).

Otra interpretación de sus efectos está relacionada a la estructura molecular de los bloqueadores colinérgicos; éstos al ser terciarios (de base libre) son de fácil absorción intestinal y atraviesan la barrera hematoencefálica, lo que explica el uso clínico orientado al tratamiento de estados de aumento del tono de fibra muscular lisa e inclusive en el mal de Parkinson. Las moléculas de estructura cuaternaria son de más lenta absorción en el sistema digestivo, su distribución es menor y no cruzan la barrera hematoencefálica, por lo que son usadas de preferencia en afecciones gastroentéricas (Flórez y col., 1997).

A su vez, los receptores ubicados en distintos órganos muestran diferentes grados de sensibilidad ante los bloqueadores; el orden decreciente de sensibilidad es: glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas, músculo liso vascular y sistema éxito-conductor del corazón, tubo digestivo, urinario, glándulas de secreción gástrica y receptores muscarínicos de los ganglios vegetativos (Flórez y col., 1997).

De lo anterior se puede deducir que los efectos de estas estructuras pueden variar en su selectividad y conjuntamente con la manifestación de la acción terapéutica deseada, se presenten concomitantemente efectos adversos.

En base a los antecedentes descritos anteriormente se planteó la siguiente hipótesis: los alcaloides tipo tropano presentes en *Schizanthus tricolor* producen aumento de la presión arterial sistólica en ratas normotensas e hipertensas inducidas por L-NAME.

Fueron objetivos de este trabajo, demostrar que los alcaloides tipo tropano 3α -hidroxitropano, 3α -hidroxi- 7β -angeloiloxitropano y 3α -senecioiloxi- 7β -hidroxitropano presentes en *Schizanthus tricolor* producen:

- a) Modificación de la presión arterial sistólica en ratas normotensas e hipertensas inducidas por L-NAME.
- b) Desaparición del reflejo pupilar.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. Material Biológico: (Anexo N°1)

26 ratas hembras (6 pre-experimental y 20 experimental), Sprague Dawley entre 180 a 250 g, provenientes del Bioterio del Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile.

4.1.2. Material Farmacológico:

- Alcaloides 3α -hidroxitropano, 3α -hidroxi- 7β -angeloiloxitropano y 3α -senecioiloxi- 7β -hidroxitropano obtenidos de la fracción polar de *Schizanthus tricolor*.*
- N-nitro-L-arginina-metil éster (L-NAME).**
- Pentobarbital sódico.**
- Etanol al 7%.
- Solución salina isotónica NaCl al 0,9%.
- Sulfato de atropina al 0,02%.**

4.1.3. Material para evaluar presión arterial: (Anexo N°2)

- Equipo de ultrasonido DOPPLER (Parks Medical Electronic B-811).
- Esfigmomanómetro y manguito inflable.
- Gel para ultrasonido.
- Fuentes de calor.
- Cubículo de inmovilización.

4.1.4. Otros materiales:

- Balanza Soehnle.
- Jeringas.
- Sondas bucoesofágicas.
- Linterna oftálmica.

* Proporcionado por el Dr. Orlando Muñoz, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile.

** Laboratorio Sigma.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Condiciones experimentales previas:

A todos los animales se les tomó la presión arterial sistólica (PAS) en la base de la cola, a través de un método no invasivo (esfigmomanómetro y equipo ultrasonido Doppler) durante 2 días previo a la selección, con la finalidad de verificar su condición de normotensas.

Se trabajaron 6 ratas como pre-experimental (no consideradas en las series experimentales), a las cuales se les administró por medio de una sonda bucoesofágica sulfato de atropina al 0,02% en dosis de 1 mg/kg y en volumen de 0,5 ml/100 g de peso vivo. Posterior a la administración, se evaluó cada 5 minutos la respuesta pupilar por medio de un estímulo luminoso, mediante el empleo de una linterna oftálmica, hasta la pérdida de reflejo pupilar, momento en el cual se midió la PAS nuevamente. El valor promedio del tiempo transcurrido desde la administración del sulfato de atropina hasta la pérdida de reflejo pupilar fue de 30 minutos, valor considerado como referencia para determinar el momento de la medición de la PAS posterior a la administración de extracto de *Schizanthus tricolor* durante el periodo de evaluación del efecto del extracto sobre la presión arterial.

4.2.2. Condiciones experimentales:

Se usaron 20 ratas, asignadas aleatoriamente en dos series de 10 ratas cada una, serie 1 (normotensas) y serie 2 (hipertensas por medio de inducción farmacológica).

No se consideró una serie control etanol (diluyente del extracto) para evaluar su efecto sobre presión arterial, ya que se ha demostrado que en la concentración y volumen usado no produce efecto sobre la PAS en ratas. Al respecto Figueroa (1993) demostró que al administrar alcohol etílico al 9,6%, en volumen de 0,5 ml/100 g de peso vivo, no producían diferencias estadísticamente significativas ($P \geq 0,05$) en la presión arterial tanto sistólica como diastólica.

Las ratas se mantuvieron en jaulas colectivas bajo condiciones ambientales controladas, ciclos de luz-oscuridad alternados de 12 horas. La temperatura se mantuvo entre 18 y 22°C en forma constante y la alimentación fue ad-libitum con alimento comercial para ratas. Así mismo, las ratas tuvieron acceso libre al agua.

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.

Finalizado el experimento, se procedió a la eutanasia de las ratas con una sobredosis anestésica de Pentobarbital sódico vía intraperitoneal en dosis de 80 mg/kg de peso vivo.

4.2.3. Series experimentales:

SERIE 1: Solución isotónica de NaCl al 0,9% (día 1 al 7) y extracto de *Schizanthus tricolor* en dosis de 10 mg/kg de peso vivo diluido en etanol al 7% (día 8 al 14).

SERIE 2: L-NAME al 0,5% en dosis de 25 mg/kg de peso vivo (día 1 al 17) y extracto de *Schizanthus tricolor*, en dosis de 10 mg/kg de peso diluido en etanol al 7% (día 8 al 14).

Todas las soluciones se administraron en volumen de 0,5 ml/100 g de peso vivo, vía oral mediante sonda bucoesofágica.

4.2.4. Periodos de experimentación:

El trabajo experimental duró 17 días y se dividió en tres periodos:

4.2.4.1. Inducción de hipertensión arterial con L-NAME: (Primer periodo, días 1 a 7): Durante este periodo, a la serie 1 se administró solución isotónica de NaCl al 0,9% y a la serie 2 se administró N-nitro-L-arginina-metil éster (L-NAME) hasta generar individuos hipertensos, manteniendo la administración de L-NAME durante todo el trabajo experimental. Se consideraron hipertensas las ratas que presentaron una presión arterial sistólica \geq a 150 mm Hg. La PAS se midió día por medio (día 1, 3, 5 y 7).

4.2.4.2. Valoración del efecto del extracto de *Schizanthus tricolor* sobre la presión arterial (Segundo periodo, días 8 a 14): Durante este periodo en ambas series se midió la PAS día por medio en el momento previo (para constatar si hay modificaciones de la PAS a lo largo de tiempo por un efecto residual) y 30 minutos posterior a la administración del extracto (para comprobar si estas modificaciones de PAS se presentan en forma aguda) (días 8,10,12 y 14). En ambas series, bajo condiciones ambientales de oscuridad, se evaluó la respuesta pupilar por medio de un estímulo luminoso, mediante el empleo de una linterna oftálmica inmediatamente después de administrado el extracto de *Schizanthus tricolor* y cada 5 minutos hasta que transcurrieron 30 minutos, momento en el cual se midió la PAS nuevamente. Esta variable se evaluó como: ausente o presente.

4.2.4.3. Valoración de la mantención del efecto del extracto de *Schizanthus tricolor* sobre la presión arterial (Tercer periodo, días 15 a 17): A partir del día 15 de experimentación y durante 3 días se suspendió la administración de *Schizanthus tricolor* a ambas series, manteniendo la administración de L-NAME a la serie 2 hasta el día 17. La PAS se midió diariamente (días 15, 16 y 17).

Tabla N°1: Procedimiento experimental. Periodos experimentales, duración de cada periodo y días en que se midió la presión arterial.

PERIODO	Inducción hipertensión con L-NAME	Valoración del efecto del extracto	Valoración de mantención del efecto del extracto
DURACIÓN	7 días	7 días	3 días
MEDICIÓN PAS	Día por medio (Día 1,3,5,7)	Momento previo (pre) y 30 minutos posterior (post)a la administración (Día 8,10,12,14)	Todos los días (Día 15,16,17)

4.2.5. Procedimiento estadístico:

Los resultados obtenidos en este trabajo experimental se expresaron como medias aritméticas y su error típico, efectuándose además pruebas inferenciales intra e interseries, paramétricas y no paramétricas. Se trabajó con un nivel de significación de 0,05; considerándose como significativo un $p \leq 0,05$.

La metodología estadística aplicada en el análisis de los datos fue la siguiente:

- a) Prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov, la que se usó con el fin de comprobar la normalidad de los datos (Zar, 1999).
- b) Prueba de homocedasticidad de Barlett, usada para comprobar que las varianzas entre las series sean homogéneas (Zar, 1999).
- c) Análisis de varianza paramétrico (Andeva) de una vía, cuyo objetivo es comparar los promedios de tres o más grupos de datos (Spiegel, 1991).
- d) Prueba de comparaciones múltiples de Tukey, usada en los casos en que el Andeva paramétrico resultó significativo (Zar, 1999).
- e) Análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis, el que se usó en los casos en que no se cumplen los requisitos de normalidad y homocedasticidad (Rosner, 2000).
- f) Pruebas de comparaciones múltiples no paramétricas de Dunn, la que se aplicó en los casos en que la prueba de Kruskal-Wallis, resultó significativa (Rosner 2000).
- g) Prueba *t* de Student de datos no pareados, la que se usó para evaluar si dos grupos difieren o no en forma significativa (Spiegel, 1991).
- h) Corrección de Welch, aplicada en aquellos casos en que la prueba de *t* de Student de datos no pareados no cumplía con los requisitos de homocedasticidad de las varianzas.

El análisis de los resultados se realizó usando el programa computacional estadístico Graph Pad Prism (versión 3.0).

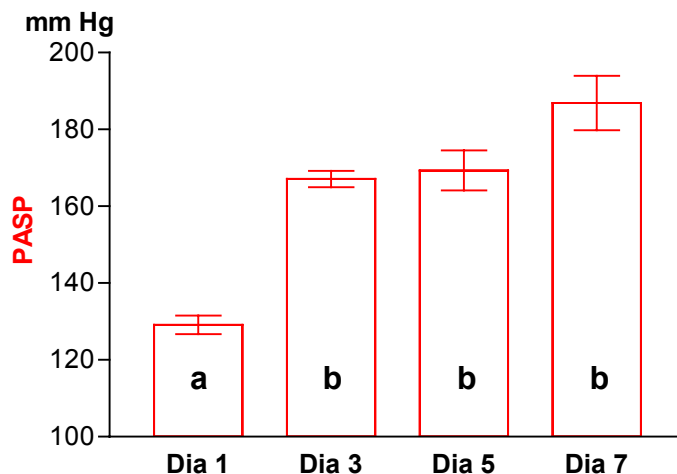
5. RESULTADOS

5.1. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PROMEDIO (PASP) EN EL PERIODO DE INDUCCIÓN DE HIPERTENSIÓN POR L-NAME (PRIMER PERIODO, DÍA 1, 3, 5 Y 7). ANÁLISIS INTRASERIE.

Se compara la PASP intraserie de la serie 1 (NaCl al 0,9%) y de la serie 2 (L-NAME) en los días de tratamiento.

Serie 1 (normotensas) (NaCl al 0,9%): No se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$) para esta serie, manteniendo una PASP homogénea durante este periodo, con una PASP mínima de $132,7 \pm 1,00$ para el día 1 y una PASP máxima de $140,2 \pm 6,59$ para el día 5 (Anexo N°3, Anexo N°4).

Serie 2 (hipertensas) (L-NAME): En esta etapa de medición, se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) entre el día 1 ($129,1 \pm 2,42$) con respecto al día 3 ($167,1 \pm 2,13$), 5 ($169,3 \pm 5,20$) y 7 ($186,9 \pm 7,06$), presentándose hipertensión desde el tercer día de tratamiento con L-NAME (Gráfico N°1, Anexo N°5).



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

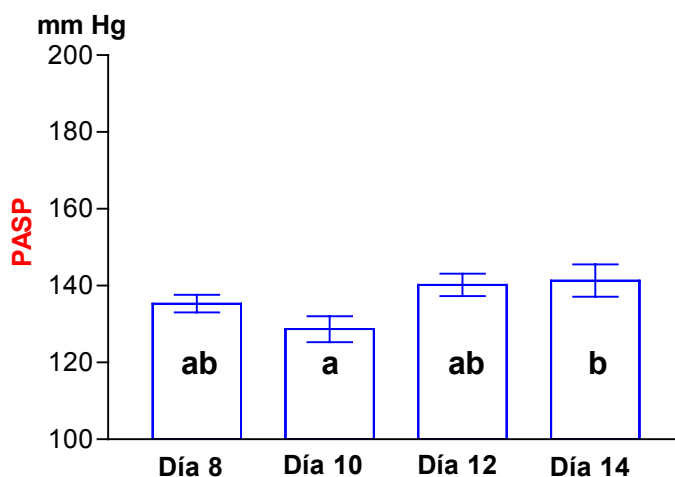
Gráfico N°1: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg, en ratas tratadas con L-NAME (serie 2) durante el periodo de inducción de hipertensión con L-NAME.

5.2. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PROMEDIO (PASP) EN EL PERIODO DE VALORACIÓN DEL EFECTO DE *Schizanthus tricolor* (SEGUNDO PERIODO, ETAPA DÍAS 8, 10, 12 Y 14).

5.2.1. Presión arterial sistólica promedio (PASP) momento previo a la administración del extracto. Análisis intraserie.

En esta etapa, se comparan las PASP de cada serie en el momento previo a la administración del producto en el periodo de tratamiento con *Schizanthus tricolor*.

Serie 1 (normotensas): En las mediciones de PASP realizadas se puede constatar que se presentan diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) entre el día 10 ($128,7 \pm 3,41$) y el día 14 ($141,3 \pm 4,23$) (Gráfico N°2, Anexo N°6).



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

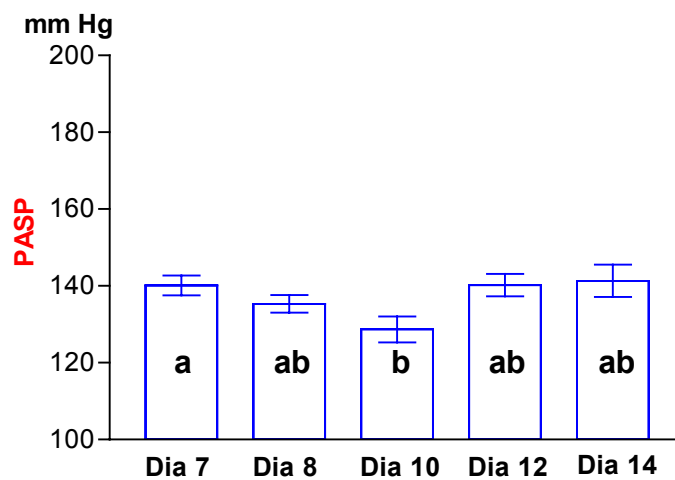
Gráfico N°2: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas normotensas (serie 1), momento previo al tratamiento con *Schizanthus tricolor*, durante el periodo de valoración del efecto.

Serie 2 (hipertensas): En la etapa de medición de la PASP, momento previo a la administración de *Schizanthus tricolor*, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$) (Anexo N°7, Anexo N°8).

5.2.2. Presión arterial sistólica promedio (PASP). Comparación entre el día 7 y los valores obtenidos en el momento previo a la administración del extracto. Análisis intraserie.

Se evalúa si hay un cambio en la PASP de ambas series entre el día 7 (último día de administración de NaCl al 0,9% en la serie 1 y de administración de L-NAME en la serie 2) y los valores obtenidos momento previo a la administración del extracto.

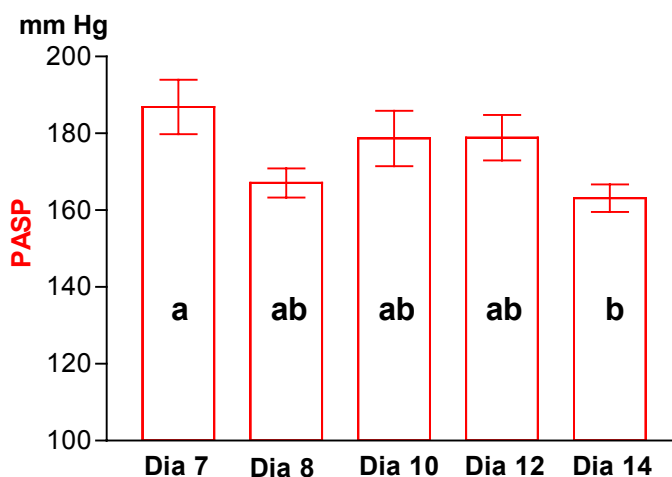
Serie 1 (normotensas): Los resultados indican que momento previo a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor* se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) en los valores de PASP, registrados entre el día 7 ($140,1 \pm 2,56$) y el día 10 ($128,7 \pm 3,41$) (Gráfico N°3, Anexo N°9).



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

Gráfico N°3: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas normotensas (serie 1), momento previo a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor* en el periodo de valoración del efecto registrada entre el día 7 y los días de medición.

Serie 2 (hipertensas): Se observó que la PASP momento previo a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor*, manifestó diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) la presión arterial registrada el día 7 (último día de medición de la primera etapa) con respecto al día 14 ($163,1 \pm 3,57$) (Gráfico N°4, Anexo N°10).



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

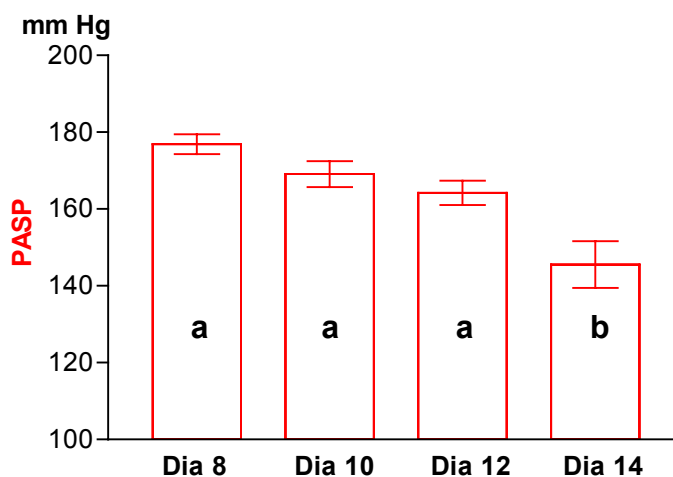
Gráfico N°4: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas hipertensas con L-NAME (serie 2), momento previo de tratamiento con *Schizanthus tricolor* en el periodo de valoración del efecto registrada entre el día 7 y los días de medición.

5.2.3. Presión arterial sistólica promedio (PASP) 30 minutos después de la administración del extracto. Análisis intraserie.

En esta etapa, se comparan las PASP de cada serie 30 minutos posterior a la administración del extracto.

Serie 1 (normotensas): No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$) en relación con la PASP, 30 minutos posterior a la administración de *Schizanthus tricolor* (Anexo N°11, Anexo N°12).

Serie 2 (hipertensas): La medición de la PASP 30 minutos posterior a la administración de *Schizanthus tricolor* durante el periodo de tratamiento, presentó diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). Estas diferencias se manifestaron entre el día 8 ($176,9 \pm 2,58$), 10 ($169,1 \pm 3,36$) y 12 ($164,2 \pm 3,18$) con respecto al día 14 ($145,6 \pm 6,10$) (Gráfico N°5, Anexo N°13).



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

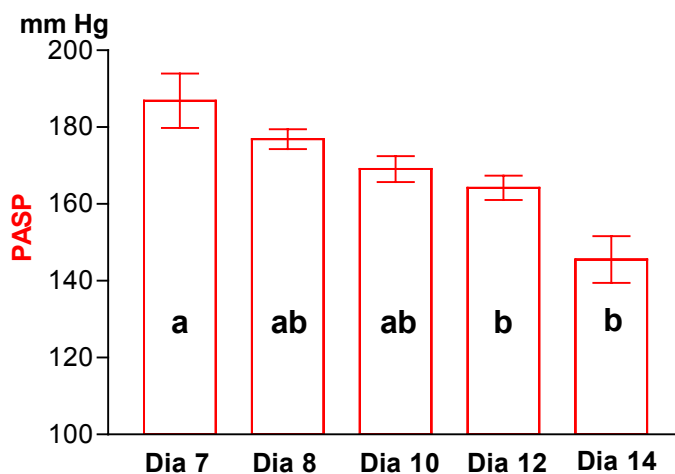
Gráfico N°5: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas hipertensas con L-NAME (serie 2), 30 minutos después del tratamiento con *Schizanthus tricolor* en el periodo de valoración del efecto.

5.2.4. Presión arterial sistólica promedio (PASP). Comparación entre el día 7 y los valores obtenidos 30 minutos después de la administración del extracto.

Se evalúa si hay un cambio en la PASP de ambas series entre el día 7 (último día de administración de NaCl al 0,9% en la serie 1 y de administración de L-NAME en la serie 2) y los valores obtenidos 30 minutos después de la administración del extracto.

Serie 1 (normotensas): No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$), en la PASP registrada 30 minutos posterior a la administración de *Schizanthus tricolor*, entre el día 7 ($140,1 \pm 2,56$) con respecto al día 8 ($128,7 \pm 1,73$), 10 ($133,3 \pm 4,25$), 12 ($137,6 \pm 3,67$) y 14 ($138,9 \pm 4,29$) (Anexo N°14, Anexo N°15).

Serie 2 (hipertensas): En esta serie, hubo diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) en la PASP entre el día 7 ($186,9 \pm 7,064$) respecto al día 12 ($164,2 \pm 3,188$) y el día 14 ($145,6 \pm 6,108$) (Gráfico N°6, Anexo N°16).



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

Gráfico N°6: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas hipertensas con L-NAME (serie 2), 30 minutos después del tratamiento con *Schizanthus tricolor* en el periodo de valoración del efecto registrada entre el día 7 y los días de medición.

5.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PUPILAR.

En ambas series, la respuesta pupilar al estímulo luminoso se evaluó como PRESENTE o AUSENTE en cada una de las observaciones realizadas inmediata a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor* y luego cada 5 minutos hasta transcurridos 30 minutos.

TABLA N°2: Procedimiento experimental. Respuesta pupilar a la administración de atropina y *Schizanthus tricolor* en ratas normotensas e hipertensas L-NAME.

RATA	ATROPINA	<i>Schizanthus tricolor</i>	
	Normotensas	Normotensas	Hipertensas
1	A	P	P
2	A	P	P
3	A	P	P
4	A	P	P
5	A	P	P
6	A	P	P
7	----	P	P
8	----	P	P
9	----	P	P
10	----	P	P

P= Presente A= Ausente

5.4. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PROMEDIO (PASP) EN EL PERIODO DE VALORACIÓN DE LA MANTENCIÓN DEL EFECTO DE *Schizanthus tricolor* (TERCER PERIODO, DÍAS 15, 16 Y 17). ANÁLISIS INTRASERIE.

5.4.1. Presión arterial sistólica promedio (PASP). Comparación día 14 (momento previo a la administración del extracto en el periodo de valoración del efecto de *Schizanthus tricolor*) con los días 15, 16 y 17.

El análisis en este periodo se realizó con la finalidad de establecer si existe alguna persistencia del efecto proporcionado por el extracto de *Schizanthus tricolor* posterior al periodo de tratamiento, para ello, se comparó la PASP obtenida el momento previo a la administración de extracto de *Schizanthus tricolor* del día 14 (último día de tratamiento) con las PASP registradas los días 15, 16 y 17 de cada una de las series.

Serie 1 (normotensas): En la medición de la PASP en esta serie durante el periodo de tiempo estimado, no registró diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$) entre el día 14 ($141,3 \pm 4,23$) con respecto a los días 15 ($130,7 \pm 2,90$), 16 ($145,1 \pm 3,46$) y 17 ($145,8 \pm 4,31$) (Anexo N°17, Anexo N°18).

Serie 2 (hipertensas): No presentó diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$) durante el periodo de medición, registrándose PASP para el día 14 ($163,1 \pm 3,57$); 15 ($166,4 \pm 4,68$); 16 ($177,8 \pm 9,69$) y 17 ($168,9 \pm 9,39$) (Anexo N°19, Anexo N°20).

5.4.2. Presión arterial sistólica promedio (PASP). Comparación día 14 (30 minutos posterior a la administración del extracto en el periodo de valoración del efecto de *Schizanthus tricolor*) con los días 15, 16 y 17.

Serie 1 (normotensas): En la medición de la PASP no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$) entre el día 14 ($138,9 \pm 4,29$) en comparación con el día 15 ($130,7 \pm 2,90$); 16 ($145,1 \pm 3,46$) y 17 ($145,8 \pm 4,31$) respectivamente (Anexo N°21 Anexo N°22).

Serie 2 (hipertensas): En la medición de esta serie, la PASP presentó diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) y estas diferencias están dadas entre el día 14 ($145,6 \pm 6,10$) y el día 16 ($177,8 \pm 9,69$) (Anexo N°23, Anexo N°24).

5.5. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PROMEDIO (PASP) EN RATAS NORMOTENSAS E HIPERTENSAS L-NAME DURANTE TODO EL PERIODO EXPERIMENTAL.

5.5.1. Variación de la presión arterial sistólica promedio (PASP) momento previo a la administración del extracto en el periodo de valoración de *Schizanthus tricolor*. Comparación entre ambas series durante todo el periodo experimental (Análisis interserie).

Series 1 y 2 PASP: Al realizar el análisis estadístico entre ambas series se pudo constatar que las PASP tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) en los días 3, 7 (periodo inducción), 8, 10, 12, 14 (momento previo a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor*), 15, 16 y 17 (periodo de valoración de la mantención del efecto del producto). Además se pudo observar que la PASP se mantuvo para la serie 1 (normotensas) entre 128,7 y 145,8 mm Hg, a diferencia de la serie 2 (hipertensas) que este rango varió entre los 129,1 y los 186,9 mm Hg, manteniéndose a partir del día 3 sobre los 160 mm Hg (Gráfico N°7, Anexo N°25).

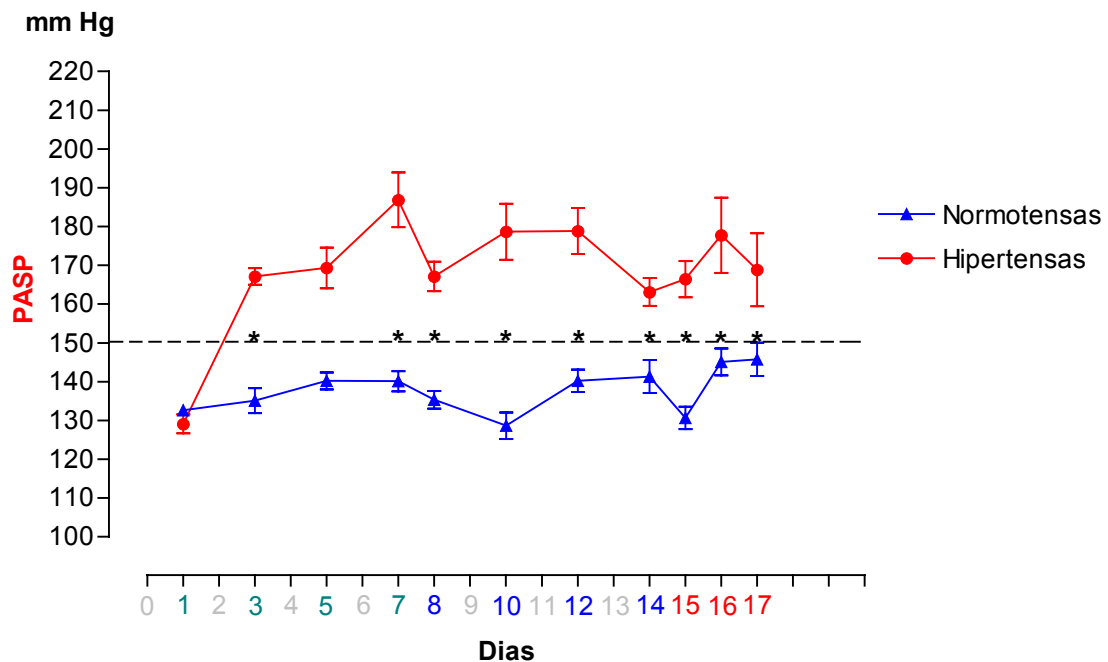


Gráfico N°7: Variación de la presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg para ratas normotensas (serie 1) y ratas hipertensas L-NAME (serie 2), durante todo el periodo experimental. (día 1 al 7: periodo inducción; día 8 al 14: momento previo a la administración de *Schizanthus tricolor* y día 15 al 17: periodo de valoración de mantención del efecto del extracto).

5.5.2. Variación de la presión arterial sistólica promedio (PASP) 30 minutos posterior a la administración del extracto en el periodo de valoración de *Schizanthus tricolor*. Comparación entre ambas series durante todo el periodo experimental (Análisis interserie).

Series 1 y 2 PASP: El análisis estadístico entre ambas series demostró que las PASP presenta diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) en el día 3, 7 (periodo de inducción), 8, 10, 12 (30 minutos posterior a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor*) 15, 16 y 17 (periodo de valoración de la mantención del efecto del producto). Además se pudo observar que la PASP se mantuvo para la serie 1 entre los 128,7 y 145,8 mm Hg, a diferencia de la serie 2 que este rango varió y se mantuvo entre los 129,1 y los 186,9 mm Hg, llegando a un valor inferior a 150 mm Hg sólo el día 14 (Gráfico N°8, Anexo N°25).

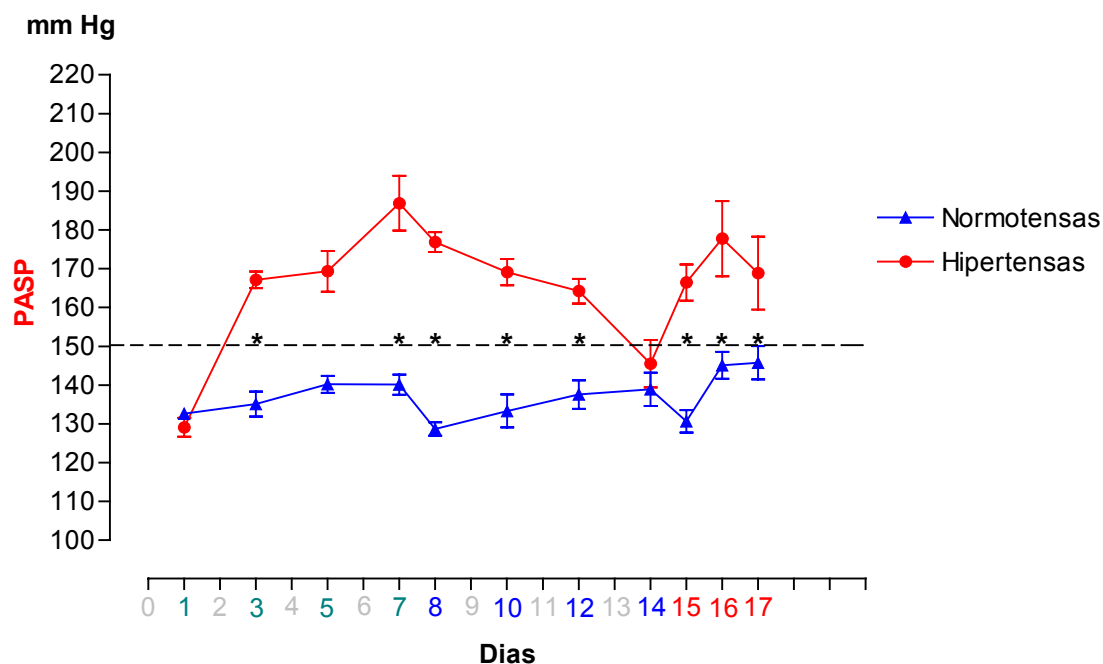


Gráfico N°8: Variación de la presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) normotensas (serie 1) y ratas hipertensas L-NAME (serie 2) expresadas en mm Hg durante todo el periodo experimental. (día 1 al 7: periodo inducción, día 8 al 14: 30 minutos posterior al tratamiento con *Schizanthus tricolor* y día 15 al 17: periodo de valoración de mantención del efecto del extracto).

5.5.3. Variación de la presión arterial sistólica promedio (PASP), durante todo el periodo experimental, en ambas series. Análisis intraserie.

Serie 1 y 2 PASP: El análisis estadístico evidenció que en la serie normotensa en el periodo de inducción no se manifestaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), en cambio en el momento previo a la administración de *Schizanthus tricolor*, se produjeron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) entre el día 10 ($128,7 \pm 3,41$) y el día 14 ($141,3 \pm 4,23$); sin embargo 30 minutos posterior a la administración de *Schizanthus tricolor* en el periodo de valoración de la mantención del efecto del producto no se manifestaron diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$). En la serie hipertensa en el periodo de inducción, se manifestaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los días 3 ($167,1 \pm 2,13$), 5 ($169,3 \pm 5,20$) y 7 ($186,9 \pm 7,06$), en el momento previo a la administración de *Schizanthus tricolor*, no se produjeron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). En cambio 30 minutos posterior a la administración de *Schizanthus tricolor* se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el día 8 ($176,9 \pm 2,58$), 10 ($169,1 \pm 3,36$) y 12 ($164,2 \pm 3,18$) con respecto del día 14 ($145,6 \pm 6,10$) y por último, en el periodo

de valoración de la mantención del efecto del producto no se manifestaron diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$) (Gráfico N°9, Anexo N°25).

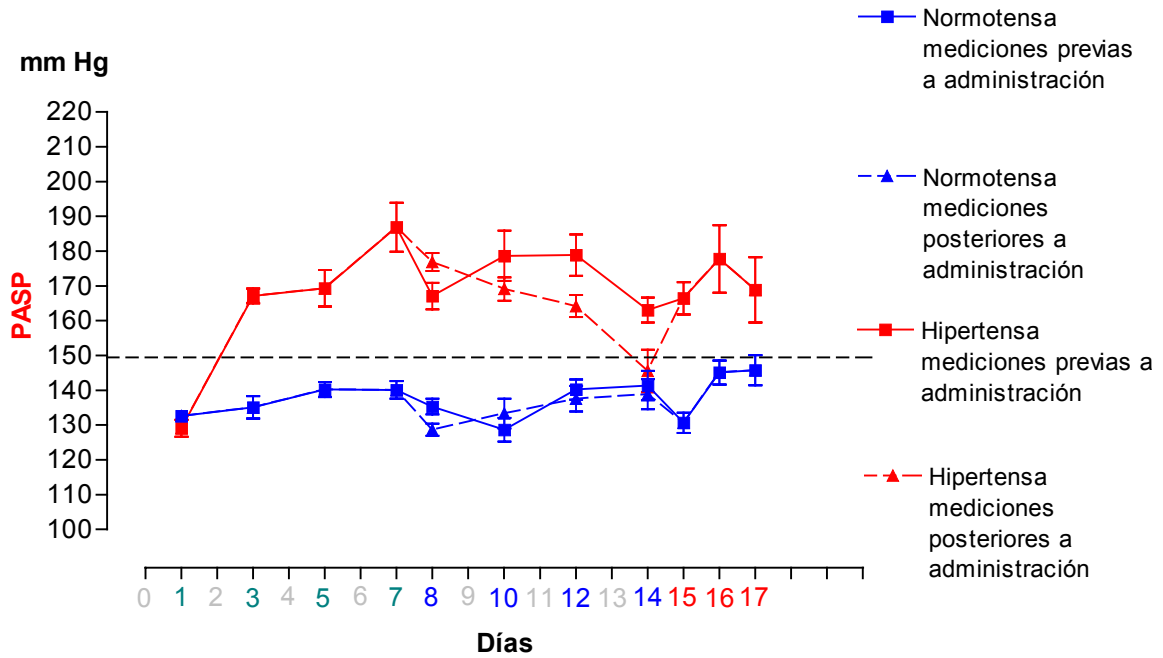


Gráfico N°9: Variación de la presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) en ratas normotensas (serie 1) y ratas hipertensas L-NAME (serie 2) expresadas en mm de Hg durante todo el periodo experimental. (día 1 al 7, periodo inducción; día 8 al 14, periodo de valoración del efecto del extracto de *Schizanthus tricolor* y día 15 al 17, periodo de valoración de mantención del efecto del extracto).

6. DISCUSIÓN

6.1. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA NORMAL.

Se describen diversos valores de presión arterial sistólica (PAS) para ratas normotensas; Figueroa (1993) señala valores de PAS de $127,5 \pm 9,20$ mm Hg; Bouriquet y Casellas (1995) de $127,2 \pm 2,00$ mm Hg; Álvarez (1996) de $148,0 \pm 2,10$ mm Hg y Dassé (1998) de $142,4 \pm 1,59$ mm Hg.

Sventek y col. (1997) utilizando cateterización de la arteria carótida y registro poligráfico menciona para su grupo control de ratas Sprague Dawley, una PAS de $103,0 \pm 1,00$ mm Hg. Silva (2000) en ratas normotensas de la cepa antes mencionada registró valores de PAS de $114,9 \pm 1,00$ mm Hg.

En estudios realizados en ratas normotensas de la cepa Sprague Dawley en el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile, se han obtenido mediante medición no invasiva con Doppler, valores de PASP de $127,2 \pm 0,53$ mm Hg (Cárcamo, 2000); $124,0 \pm 1,03$ mm Hg (Gallardo, 2001); $135,0 \pm 1,62$ mm Hg (Pantanalli, 2001); $134,6 \pm 4,28$ mm Hg (Yutronic, 2001) y de $127,5 \pm 1,96$ mm Hg (Torres, 2002).

En el día 1 del presente trabajo experimental, se midió la PAS en el momento previo a la administración de NaCl al 0,9% en la serie 1 (control) y de L-NAME en la serie 2, obteniéndose valores de PASP de $132,7 \pm 1,00$ y de $129,1 \pm 2,40$ mm Hg respectivamente, valores de PASP que se encuentran dentro de los rangos normales para la cepa Sprague Dawley de acuerdo a los antecedentes bibliográficos anteriormente citados.

6.2. INDUCCIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL CON L-NAME (N-nitro L-arginina metil éster) (PRIMER PERIODO).

En la serie 2, la administración de L-NAME en la misma dosis, vía y tiempo utilizado por Cárcamo (2000), generó un aumento de PAS a partir del día 3 de experimentación, registrando al final de este periodo un valor de $186,9 \pm 7,06$ mm Hg, marcadamente superior al que se obtuvo al inicio de esta etapa.

Durante este periodo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) entre la serie 1 y la 2, diferencias que son producidas por la administración de L-NAME, molécula que actúa como inhibidor de la enzima óxido nítrico (ON) sintetasa, provocando de

esta manera un desbalance entre el ON y Angiotensina II, modificándose este balance a favor de la vasoconstricción (Moncada, 1991). A nivel renal, L-NAME elimina la influencia natriurética del ON, contribuyendo a la retención de sodio con elevación de la presión sanguínea, además se reduce la tasa de filtración glomerular y se registra un aumento de la actividad de renina plasmática.

Diversos autores mencionan aumentos significativos de la PAS en ratas, posterior a la administración de L-NAME usando distintas dosis, vías y duración del tratamiento. Yamada y col. (1996) lograron un PAS de 150,0 mm Hg administrando L-NAME en dosis de 25 mg/kg/día por un periodo de 10 días. Sventek y col. (1997) obtuvieron PAS de $189,0 \pm 3,00$ mm Hg con una dosis de 100 mg/kg de L-NAME vía oral en agua de bebida, por un período de 3 semanas. Pedraza-Chaverri y col. (1998), también lograron inducir un aumento significativo de la PAS en ratas usando L-NAME al administrar una dosis de 6 mg/kg día vía oral por un período de 4 semanas. Mendizábal (1999) obtuvo un registro de PAS de 171,1 mm Hg, luego de la administración de L-NAME en dosis de 30 mg/kg/día por un periodo de 4 semanas, indicando una presión basal de 115,1 mm Hg para su estudio. Casellas y col. (2000) utilizando una dosis de 20 mg/kg de L-NAME administrados por vía oral durante 10 días, reportan una presión de $174,0 \pm 5,00$ mm Hg.

Otro factor que influye en los valores de hipertensión alcanzado con L-NAME es la sensibilidad de la cepa de ratas utilizadas a la administración L-NAME o sustancias análogas de L-arginina; al respecto un estudio realizado por Kawakami y col. (1999), demostró que había diferencias en las PAS alcanzada entre cepas de ratas, ellos compararon el efecto de N-G-nitro-L-arginina (LNNA) (análogo de L-arginina), sobre cuatro cepas de ratas normotensas (Donryu, Sprague Dawley, Wistar y Wistar-Kioto). Las cepas Donryu y Wistar obtuvieron presiones sobre los 200 mm Hg y las cepas Sprague-Dawley y Wistar-Kioto presiones más bajas (menores a 200 mm Hg).

En trabajos efectuados utilizando L-NAME en el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile, usando la misma cepa de ratas, dosis, vía y periodo de este trabajo, se han obtenido valores de PAS de $155,4 \pm 1,30$ (Cárcamo, 2000), $154,3 \pm 1,28$ (Pantanalli, 2001), $160,2 \pm 1,65$ (Yutronic, 2001), $153,6 \pm 1,48$ (Torres, 2002) y $165,2 \pm 3,37$ (Herrera, 2003) mm Hg. Los valores de PAS obtenidos en las ratas tratadas con L-NAME en este trabajo son superiores a los mencionados anteriormente, lo cual podría deberse a que la PAS es una constante fisiológica de gran variabilidad individual, con valores de PAS en algunos individuos muy cercanos al límite en que se consideran hipertensos, animales que rápidamente pueden hacerse hipertensos alcanzando valores de PAS muy altos. Además se debe considerar las diferencias en el manejo de las ratas como un factor de estrés que pueden generar modificaciones de las variables fisiológicas, aumentando la PAS.

6.3. VALORACIÓN DEL EFECTO DEL EXTRACTO DE *Schizanthus tricolor* SOBRE PRESION ARTERIAL (SEGUNDO PERIODO).

Las ratas normotensas presentaron diferencias significativas en la PASP sólo en la medición del momento previo a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor* en los días 10 y 14 con una tendencia a aumentar la PAS, manteniéndose los valores dentro del rango normal. Considerando que el objetivo de esta medición era constatar si el efecto del extracto sobre la PAS se mantenía por al menos 24 horas, los resultados obtenidos estarían indicando que esta condición se manifiesta. El efecto manifestado por el extracto en el momento previo y no en la medición 30 minutos posterior a la administración podría deberse a que inicialmente los mecanismos de regulación de la presión arterial son capaces de mantener la presión normal, condición que puede modificarse por agotamiento de esta capacidad y explicar el aumento de presión arterial de la medición del momento previo.

Las ratas hipertensas presentaron diferencias significativas en la PASP sólo en la medición 30 minutos posterior a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor* generando una disminución de la PAS desde el primer día de tratamiento, haciéndose esta disminución significativa sólo el día 14, manteniéndose la PAS dentro de los rangos considerados como de hipertensión ($PAS \geq 150$ mm Hg). Los resultados obtenidos podrían explicarse debido a varios factores, como por ejemplo un probable efecto a largo plazo, manifestado recién en este momento del periodo experimental debido a que la dosis de 10 mg/kg/día del extracto de la planta haya sido insuficiente para generar el efecto evaluado y que la vía bucoesofágica no sea la más apropiada para la absorción de algunos constituyentes del extracto que pudiesen generar modificación de la PAS.

Actualmente en el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile, se encuentra en estudio el efecto de distintas plantas del género *Schizanthus* sobre la presión arterial de ratas normotensas e hipertensas.

Al respecto, Ziehlmann* (2003) utilizando *Schizanthus tricolor* en dosis de 20 mg/kg/día intraperitoneal en ratas normotensas e hipertensas (Goldblatt, dos riñones una pinza), manifestó que hubo diferencias significativas en las ratas normotensas (momento previo y 15 minutos posterior a la administración del extracto); originándose aumentos de PASP en forma progresiva sobrepasando los 150 mm Hg generándose hipertensión, situación similar a la del presente trabajo en que estos valores también aumentaron pero se mantuvieron dentro de los valores considerados normales. Esta similitud de comportamiento en la PASP podría explicarse por algunos alcaloides en común en los extractos o por alcaloides diferentes que posean un mecanismo de acción similar, lo cual permitiría la manifestación de este efecto a pesar de ser diferentes el método de inducción de hipertensión, la dosis y la vía de administración.

*Comunicación personal. Srta. Claudia Ziehlmann. Universidad Austral de Chile. Instituto de Farmacología. Valdivia, Chile.

Ziehlmann no obtuvo diferencias significativas en la serie hipertensa (Goldblatt, dos riñones una pinza) momento previo y 15 minutos posterior a la administración del extracto en cambio en este trabajo, evaluando la misma serie, se manifestaron diferencias a los 30 minutos post administración del extracto; lo primero se explica considerando que si bien en ratas normotensas, la activación de estos receptores M_3 lleva a una relajación endotelio dependiente producida principalmente por la liberación de factores relajantes derivados de endotelio como óxido nítrico (Neelam y col., 1991) no ocurre lo mismo en ratas hipertensas donde la activación de receptores M_3 por parte de agentes agonistas colinérgicos como carbacol o acetilcolina, en dosis de 3×10^{-7} a $3 \times 10^{-5}M$, producen contracción de la aorta aislada de rata a través de la liberación de factores constrictores derivados de endotelio (Boulangier y col., 1994).

Cabe la posibilidad de considerar que los resultados obtenidos en este trabajo sobre las diferencias de PAPS en hipertensas se pueden deber a que los alcaloides usados además posean un efecto en otro tipo de receptores, no sólo como antagonistas colinérgicos. Esto concuerda con los resultados de Gottschalk (2003) que obtuvo una disminución significativa de la contracción de la aorta aislada inducida con noradrenalina ($3 \times 10^{-7}M$) preincubada con 0,1 mg/ml de alcaloides de *Schizanthus grahamii*.

Si además consideramos los anticolinérgicos clásicos, como atropina y escopolamina, hoy se sabe que poseen la capacidad de relajar la musculatura lisa vascular y así inhibir o disminuir las contracciones inducidas por noradrenalina. Estas propiedades han sido observadas para atropina en aorta aislada de conejo y rata, en concentraciones más altas que las que generan el efecto anticolinérgico (Satake y col., 1992; Kwan y col., 2003).

Debido a que en el presente estudio se trabajó in vivo no es posible afirmar con precisión si los alcaloides utilizados ejercen algún efecto sólo sobre el endotelio, lo cual podría generar cambios importantes en la evaluación de la presión arterial de ambas series.

Además, el método de inducción de hipertensión es distinto; el método Goldblatt produce hipertensión de tipo crónica que genera una disminución de la capacidad del endotelio coronario y extracoronario de inducir la relajación vascular debido a una respuesta deteriorada o la inactivación creciente del ON (Perticone y col., 2001) a diferencia del método L-NAME que provoca hipertensión de tipo aguda y que puede ser reversible dependiendo del tiempo y de la dosis utilizada. La hipertensión arterial causa disfunción endotelial, la que se puede definir como una serie de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, difusión o degradación de los diversos factores derivados del endotelio y se manifiesta como un desequilibrio del papel protector de la homeostasis vascular. Las células endoteliales producen sustancias vasoactivas tales como el óxido nítrico (ON). El ON desempeña un papel muy importante en la regulación de la función renal.

El descenso del ON aumenta la secreción de renina y angiotensina II (Tresguerres y col., 2000). De tal manera que la inhibición de la síntesis de ON producirá vasoconstricción y por lo tanto, incremento de la presión arterial (Tafur, 1998).

Los mecanismos de regulación de la presión arterial (sistemas nervioso, humoral y factores locales) interactúan de tal forma de asegurar un flujo sanguíneo adecuado para el metabolismo de los tejidos, tanto en condiciones fisiológicas basales como ante desequilibrios de naturaleza fisiológica (ejercicio, cambios posturales) o patológica (hemorragia, hipertensión) (Houssay y Cingolani, 2000). Por lo tanto, si los alcaloides tipo tropano presentes en *Schizanthus tricolor*, provocaron cambios significativos en la presión arterial, puede que la activación de los mecanismos de regulación lleve nuevamente al individuo a condiciones basales.

Herrera (2003) manifestó que no se encontraron diferencias significativas en el periodo de valoración del efecto del extracto de *Schizanthus grahamii*, en dosis de 100 mg/kg/día po, sobre la presión arterial en ratas normotensa e hipertensas (L-NAME en dosis de 25 mg/kg/día po). El hecho que el extracto de *Schizanthus grahamii* no presente efecto a pesar de que la dosis fue muy superior a la utilizada en este trabajo podría explicarse por la composición diferente entre los extractos y la pureza de los alcaloides utilizado por Herrera que al carecer de otros elementos propios del extracto, no existiría una posible interacción sinérgica entre ellos motivo por el cual no se manifiesta el efecto sobre la PAS. Sobre este último aspecto, Palma (2000) utilizando fracciones de extracto metanólico de hojas de *Muehlenbeckia hastulata* no detectó efecto hipotensor, lo cual lo atribuye a la baja dosis utilizada y a que se trabajó fracciones del extracto que no poseían el efecto. Esto en consideración a que trabajos anteriores en que se estudio extracto metanólico completo demostraron efecto hipotensor para esta planta.

Zamora* (2003) utilizando *Schizanthus grahamii* en dosis de 10 mg/kg/día vía intraperitoneal, manifestó que hubo diferencias significativas en el periodo de valoración del efecto del extracto sobre presión arterial en ratas normotensas e hipertensas renovasculares (Goldblatt 2 riñones una pinza). En las ratas normotensas al igual que en este trabajo, hubo un aumento de la PASP, sin embargo en el caso de este autor este aumento supera los rangos considerados normales de PAS. En relación a las ratas hipertensas las diferencias están dadas por el hecho de que en este trabajo se produjo una baja de la PASP, a diferencia de Zamora en que la PASP siguió incrementándose sobre los 150 mm Hg. Estas diferencias podrían deberse a que tanto el método de generar hipertensión, la vía de administración y el extracto son diferentes.

No se encontraron referencias bibliográficas de trabajos relacionados con el efecto de extractos de la especie *Schizanthus tricolor* sobre la presión arterial en animales normotensos e hipertensos, sin embargo hay publicaciones respecto a las propiedades de otros alcaloides con esqueleto tipo tropano, que están distribuidos en la naturaleza, sobre todo en plantas de la familia Solanaceae (donde pertenece *Schizanthus tricolor*). *Atropa belladonna* produce principalmente el alcaloide atropina. Este mismo alcaloide se encuentra también en *Datura stramonium*. El alcaloide escopolamina (hioscina) se encuentra sobre todo en la hierba *Hyoscyamus Niger* y en *Scopolia carniolica*. (Hardman y col., 2001).

*Comunicación personal. Srta. Marisol Zamora. Universidad Austral de Chile. Instituto de Farmacología. Valdivia, Chile.

La similitud entre este alcaloide (atropina) con respecto a los alcaloides extraídos de plantas del género *Schizanthus*, estaría dada por su actividad anticolinérgica, ya que su estructura química y los efectos biológicos serían semejantes a los producidos por atropina a nivel cardiovascular.

Esta actividad anticolinérgica fue demostrada para alcaloides de *Schizanthus tricolor* por Mancilla (2002) en músculo liso de intestino delgado de rata en baños de órgano aislado conectados a transductores de tensión a polígrafos tradicionales o computarizados (permiten registrar modificaciones en el tono y actividad basal espontánea). Esto no sólo midió el efecto espasmolítico sino que también, por su utilización conjunta de alcaloides de *Schizanthus* con fármacos de efecto anticolinérgico como atropina, o de efecto agonista colinérgico como carbacol, permitió demostrar la naturaleza de su mecanismo de acción, es decir, afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos y carencia de actividad intrínseca, por las sinergias y antagonismos condicionados (Katzung, 1998). En relación a los antecedentes anteriormente citados es posible comparar la acción de los alcaloides tipo tropano del género *Schizanthus* con atropina.

Atropina ejerce una inhibición de los efectos muscarínicos de acetilcolina, que bloquea sobre todo órganos que reciben inervación parasimpática. Los efectos se manifiestan a nivel cardíaco, vascular, visceral, (tracto digestivo y urinario), en las secreciones (digestivas, pancreáticas, sudorales y salivales), a nivel bronquial y ocular (Brachet y col., 1997).

Guedes y col. (2002), utilizaron ratas normotensas no anestesiadas, a las cuales se les aplicó atropina en dosis de 2 mg/kg im logrando la atenuación significativa de hipotensión y la abolición de la bradicardia, provocados por el aceite esencial de *Mentha villosa*.

Olson y col. (1994) estudiaron en conejos, la influencia de atropina en la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, frecuencia respiratoria y temperatura corporal durante la anestesia, utilizando para ello varios anestésicos solo o en combinación. Sulfato de atropina (0,2 ó 2,0 mg/kg) en conejos, no provocó un aumento significativo en la frecuencia cardíaca y no influyó en la presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura corporal cuando se usó exclusivamente o en combinación con el anestésico inyectable.

Con respecto al probable efecto del diluyente etanol, los antecedentes bibliográficos mencionan que al aplicar cantidades moderadas de alcohol, la presión arterial, el gasto cardíaco y la fuerza de contracción del músculo cardíaco no sufren alteraciones (Hardman y col., 2001). Figueroa (1993), al administrar en ratas, alcohol etílico al 9,6% en dosis de 0,5 ml/100 g de peso, vía intraperitoneal, demostró estadísticamente que no se produjeron diferencias significativas en la presión arterial diastólica y sistólica.

Otros autores han investigado el efecto de extracto de ciertas plantas sobre presión arterial en ratas normotensa e hipertensas. Dentro de ellos, Sánchez (1988) y Olhaberry (1992)

utilizaron extracto alcohólico de *Tristerix (Phrygilanthus) sp.* sobre ratas normotensas, en distinta dosis y vía de administración, obteniendo en ambos casos una disminución de la PAS.

6.4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PUPILAR.

Las dosis pequeñas de antagonistas de los receptores muscarínicos deprimen las secreciones salival y bronquial, y la sudoración. A dosis mayores se dilata la pupila, se inhibe la acomodación del cristalino para la visión de cerca y se bloquean los efectos vagales sobre el corazón de modo que se incrementa la frecuencia cardiaca (Hardman y col.,2001). En este estudio, como trabajo pre-experimental se administró atropina en dosis de 1 mg/kg lográndose en 30 minutos dilatación pupilar, momento en el cual se esperaría un efecto sobre el sistema cardiovascular. Este trabajo sirvió como referencia al utilizar *Schizanthus tricolor*, esperándose 30 minutos para medir la PAS, sin embargo el efecto ocular no se produjo, lo cual podría atribuirse a: que los alcaloides presentes en el extracto no producen este efecto, que las dosis utilizadas fueron insuficientes o que el tiempo entre mediciones fue muy corto.

6.5. VALORACIÓN DE LA MANTENCIÓN DEL EFECTO DEL EXTRACTO DE *Schizanthus tricolor* (TERCER PERIODO).

Las mediciones de la PAS durante tres días consecutivos (15, 16 y 17) en la serie normotensa y la serie hipertensa L-NAME tuvieron como finalidad evaluar la persistencia del efecto del extracto de *Schizanthus tricolor*, una vez suspendida su administración. La comparación de los resultados de estas mediciones de la PAS con las obtenidas el día 14 previo a la administración del extracto, demostraron que había un efecto de tipo residual.

En ambas series no se generaron diferencias significativas en la PAS a partir del día 15, (primer día sin suministro de extracto). Los rangos de PAS variaron en 15,1 mm de Hg en el caso de la serie 1 y de 11,4 mm Hg en la serie 2, manteniéndose dentro de los rangos normales e hipertensivos para cada serie respectivamente.

Herrera (2003) manifestó que no se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de PAS del día 14 ($164,2 \pm 3,21$) con los días de medición (día 15: $164,5 \pm 3,79$; día 16: $164,2 \pm 4,52$; día 17: $156,6 \pm 4,23$), por lo tanto el extracto de *Schizanthus grahamii* no tuvo efectos residuales en la PAS en la serie de ratas normotensas e hipertensas L-NAME.

Ziehlmann* (2003) y Zamora* (2003) manifestaron que hubo diferencias significativas sólo en la serie de ratas normotensas, provocando incrementos leves de la PAS (a excepción

*Comunicación personal. Srtas. Marisol Zamora y Claudia Ziehlmann. Universidad Austral de Chile. Instituto de Farmacología. Valdivia. Chile.

del último día en el trabajo de Zamora donde hubo una disminución leve y no significativa de la PASP). Por lo tanto el extracto de *Schizanthus tricolor* como el de *Schizanthus grahamii* no provocaron efectos residuales en la PASP en la serie de ratas normotensas; a diferencia de la serie de ratas hipertensas renovasculares en donde se manifestó el efecto residual provocado por los respectivos extractos.

No se encontraron referencias bibliográficas en relación con el efecto residual de los alcaloides 3 α -hidroxitropano, 3 α -hidroxi-7 β -angeloiloxitropano y 3 α -senecioiloxi-7 β -hidroxitropano obtenidos de la fracción polar del extracto de *Schizanthus tricolor*.

En otros trabajos realizados con diversos extractos de origen vegetal en que se evaluó el efecto sobre la presión arterial, se ha demostrado un efecto residual sobre la presión arterial, manteniendo el extracto actividad por más de 24 horas (Gallardo, 2001; Torres, 2002; Barria, 2003).

En relación a los antecedentes anteriormente presentados y discutidos se determina que la hipótesis de trabajo de que el extracto de *Schizanthus tricolor* aumenta la presión arterial sistólica en ratas normotensas e hipertensas L-NAME es aceptada para las ratas normotensas y rechazada para las ratas hipertensas.

Se demostró que hubo una moderada modificación de la presión arterial sistólica, manteniéndose los valores dentro de los rangos considerados para ratas normotensas e hipertensas.

Si bien los resultados obtenidos demuestran que la presión arterial aumenta en el caso de la serie normotensa, sería interesante realizar mediciones seriadas de la presión arterial sistólica posterior a la administración del extracto para así saber exactamente en que momento se produce el aumento de la PAS. Además también sería de gran utilidad hacer nuevos estudios tendientes a buscar la separación y obtención de aquellas sustancias presentes en la planta que tengan las propiedades que den a *Schizanthus tricolor* las características de un fármaco anticolinérgico de acción selectiva.

7. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el presente trabajo experimental, al administrar los alcaloides 3 α -hidroxitropano, 3 α -hidroxi-7 β -angeloiloxitropano y 3 α -senecioiloxi-7 β -hidroxitropano obtenidos de la fracción polar del extracto de *Schizanthus tricolor*, diluidos en etanol al 7%, en dosis de 10 mg/kg, vía oral mediante sonda bucoesofágica, en volumen de 0,5 ml/100 g de peso vivo, en ratas normotensas e hipertensas con L-NAME se concluye lo siguiente:

Los alcaloides utilizados en este trabajo, en las dosis administradas, producen aumento de la presión arterial sistólica en ratas normotensas y disminución de la presión arterial sistólica en ratas hipertensas con L-NAME.

Los alcaloides utilizados en este trabajo, en las dosis administradas, no producen pérdida del reflejo pupilar en ratas normotensas e hipertensas con L-NAME.

8. 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, frecuencias cardíaca y respiratoria en ratas. Tesis M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- BARRÍA, C. 2003. Valoración del efecto antihipertensivo del extracto acuoso liofilizado de raíz sin K⁺ de *Muehlenbeckia hastulata* (voqui negro o quilo), administrado por vía oral en ratas hipertensas renovasculares. Memoria de título M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- BOULANGER, C.M., K.J. MORRISON, P.M. VANHOUTTE. 1994. Mediation by M₃ muscarinic receptors of both endothelium-dependent contraction and relaxation to acetylcholine in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *Br. J. Pharmacol.* 112: 519-524.
- BOURIQUET, N., D. CASELLAS. 1995. Chronic L-NAME hypertension in rats and autorregulation of yuxtamedullary preglomerular vessels. *American Journal Physiological Society* 268: 338-346.
- BRACHET, A., O. MUÑOZ, M. GUPTA, J.L. VEUTHEY, P.H. CHRISTEN. 1997. Alkaloids of *Erithroxylum lucidum* Stem-Bark. *Phytochemistry* 46: 1439-1442.
- CÁRCAMO, N. 2000. Efecto de los extractos etanólicos 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.
- CASELLAS, D., N. BOURIQUET; A. ARTUSO. 2000. Nitric oxide and preglomerular vascular lesions in lyon spontaneously hypertensive rats. *Acta. Physiol. Scand* 168: 133-138.
- CASTILLO, C. 2002. Evaluación del efecto inhibitorio del tono muscular de alcaloides tipo tropano presentes en *Schizanthus hookeri* sobre íleon de rata. Memoria de título M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.

- CHRISTOFI, F.L., J.M. PALMER, J. WOOD. 1991. Neuropharmacology of the muscarinic antagonist telenzepine in myenteric ganglia of the pig small intestine. *J. Pharmacol.* 195: 333-341.
- CUNNINGHAM, J. G., 1999. Fisiología Veterinaria. El corazón como una bomba. Control neural y hormonal de la presión y el volumen sanguíneo. 2ª ed., Editorial Interamericana McGraw-Hill. Ciudad de México. México.
- DASSÉ, V. 1998. Valoración del efecto de extractos de hoja y de tallos de *Tristerix tetrandus (Phrygilanthus tetrandus)* de *Aristolelia chilensis* sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria en ratas normotensas. Tesis M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- EGLÉN, R., M.S. HEGDE, N. WATSON. 1996. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacological reviews* 48: 550-551.
- FIGUEROA, C.A. 1993. Efecto del extracto de *Panax ginseng*, *Gingko biloba* y *Schizandra chilensis* solos y asociados sobre la presión arterial, frecuencias cardíaca y respiratoria en ratas. Tesis M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- FLÓREZ, J., J.A. ARMIJO, A. MEDIAVILLA. 1997. Farmacología Humana. Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos. Fármacos antagonistas muscarínicos. 3ª ed., Mason S.A. Barcelona. España.
- GALLARDO, S. 2001. Valoración del efecto sobre la presión arterial del extracto etanólico de *Allium ampeloprasum*, administrado vía oral en ratas hipertensas renovasculares. Tesis M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- GAMBARO, V., C. LABBÉ, M. CASTILLO. 1983. Angeloyl, tigloyl and seneciolyloxitropane alkaloids from *Schizanthus hookerii*. *Phytochemistry* 22: 1838-1839.
- GANONG, W. 1998. Fisiología Médica. El manual moderno. Hemodinámica y flujo linfático. 10ª ed., Editorial El Manual Moderno. S.A. Ciudad de México. México.
- GOTTSCHALK, C. 2003. Evaluación de alcaloides tipo tropano presentes en *Schizanthus grahamii* sobre la actividad contráctil de aorta aislada de rata. Memoria de título M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- GRIFFIN W.J., D.G. LIN. 1999 Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids. *Phytochemistry* 53: 623-636.

- GRINGAUZ, A. 1997. Introduction to medicinal chemistry. Wiley-VCH Inc. New York. p: 362.
- GUEDES, D.N., D.F. SILVA, J.M. BARBOSA-FILHO, I.A. MEDEIROS. 2002. Muscarinic agonist properties involved in the hypotensive and vasorelaxant responses of rotundifolone in rats. *Planta-Medica* 68: 700-704.
- GUYTON, A., J. HALL 1997. Tratado de Fisiología Médica. Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la tensión arterial. 9ª ed., Editorial Interamericana. McGraw-Hill. Ciudad de México. México.
- HARDMAN, J., L. LIMBIRD, A. GILMAN. 2001. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed., McGraw-Hill. New York. USA.
- HERRERA, M. 2003. Efecto de alcaloides tipo tropano presentes en *Schizanthus grahamii* sobre la presión arterial en ratas normotensas e hipertensas. Memoria de título M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- HOUSSAY, A.B., H.E. CINGOLANI. 2000. Fisiología Humana. Función endotelial. 7ª ed., El Ateneo. Buenos Aires. Argentina.
- KATZUNG, B.G. 1998. Basic and Clinical Pharmacology. 7th ed., Appleton and Lange. Connecticut. USA.
- KAWAKAMI, K., A. AGO, T. GONDA. 1999. Strain differences of hypertension induced by dietary N-G-nitro-L-arginine in normotensive rats. *Exp. Anim.* 48: 171-180.
- KWAN, C.Y., W.B. ZHANG, T.K. KWAN, Y. SAKAI. 2003. In vitro relaxation of vascular smooth muscle by atropine: involvement of K⁺ channels and endothelium. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 368: 1-9.
- LOUNASMAA, M., T. TAMMINEN. 1993. The tropane alkaloids. In: *The alkaloids Chemistry and Pharmacology*. Cordell, G.A. Ed. Academic Press Inc. London. p: 44.
- MANCILLA, C.A. 2002. Evaluación del efecto inhibitorio del tono muscular de alcaloides tipo tropano presentes en plantas del género *Schizanthus* sobre íleon de rata. Memoria de título M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- MARKEN, P.A. 1996. Anticholinergic drug abuse and misuse; epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 5: 190-198.
- MARR, C. 1999. Cardiology of the horse. Control of cardiovascular function: physiology and pharmacology. W.B Saunders. London, England.

- MENDIZABAL, V. 1999. Effects of the chronic in vivo administration of L-NAME on the contractile response of rat perfused mesenteric bed. *Journal of Autonomic Pharmacology* 19: 241-248.
- MINISTERIO DE SALUD. 1995. Hipertensión arterial, normas técnicas. Santiago, Chile.
- MONCADA, S. 1991. Nitric oxide. *Pharmacol. Review* 43: 109-110; 132-134.
- MONTES, M., T. WILKOMIRSKY, L. VALENZUELA. 1992. Plantas Medicinales. 1ª ed., Universidad de Concepción. Concepción.
- MUÑOZ, O. 1992. Química de la Flora de Chile. Solanaceae. Muñoz, O., Editor. DTI. Universidad de Chile : 189-212.
- MUÑOZ, O., M. PIOVANO, J. GAMBARINO, V. HELLWING, E. BREIRMAIER. 1996. Tropane alkaloids from *Schizanthus litoralis*. *Phytochemistry* 43: 709-713.
- NEELAM, J., G. LAMBRECHT, E. MUTSCHLER, R. TACKE, K.U. MALIK. 1991. Pharmacological characterization of the vascular muscarinic receptors mediating relaxation and contraction in rabbit aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 258: 842-850.
- 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.
- OLSON, M.E, D. VIZZUTTI, D.W. MORCK, A.K. COX. 1994. The parasympatholytic effects of atropine sulfate and glycopyrrolate in rats and rabbits. *Canadian Journal of Veterinary Research* 58: 254-258.
- 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.
- PEDRAZA-CHAVERRI, J., E. TAPIA, O.N. MEDINA-CAMPOS, M.A. GRANADOS, M. FRANCO. 1998. Garlic prevents hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Science* 62: 71-72.

- PERTICONNE, F., R. CERAVOLO, A. PUJIA, G. VENTURA, S. IACOPINO, A. SCOZZAFAVA, A. FERRARO, M. CHELLO, P. MASTROROBERTO, P. VERDECCHIA, G. SCHILLACI. 2001. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104: 191-200.
- PONCE, J. 2002. Evaluación del efecto inhibitorio de alcaloides tipo tropano presentes en *Schizanthus pinnatus* sobre el tono muscular de íleon de rata. Memoria de título M.V., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- ROSNER, B. 2000. Fundamentals of Biostatistics. Multisample Inference. 5th ed., Duxbury. USA.
- SAKMANN, B. 1992. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. *Science* 256: 503-512.
- SÁNCHEZ, E. 1988. Efecto de los extractos de *Crataegus oxycantha*, *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.
- SAN MARTÍN, A., J. ROVIROSA, V. GAMBARO, M. CASTILLO. 1980. Tropane alkaloids from *Schizanthus hookeri*. *Phytochemistry* 19: 2007-2009.
- SAN MARTÍN, A., C. LABBÉ, O. MUÑOZ, M. CASTILLO, M. REINA, G. DE LA FUENTE, A.G. GONZÁLEZ. 1987. Tropane alkaloids from *Schizanthus grahamii*. *Phytochemistry* 26: 819-822.
- SATAKE, N. S. KIYOTO, S. SHIBATA, 1992. Possible mechanism of inhibition with atropine against noradrenaline-induced contraction in the rabbit aorta. *Br. J. Pharmacol.* 107: 553-558.
- SILVA, J. 2000. Reduced cardiac hypertrophy and altered blood pressure control in transgenic rats with the human tissue kallikrein gene. *The FASEB journal* 14:1858-1860.
- SPIEGEL, M. 1991. Estadística. Análisis de varianza. 2^a ed., McGraw-Hill Interamericana S.A. Madrid. España.
- SVENTEK, P., A. TURGEON, E. SCHIFFRIN. 1997. Vascular endothelin-1 expression and effect on blood pressure of chronic ET_A endothelin receptor antagonism after nitric oxide synthasa inhibition with L-NAME in normal rats. *Circulation* 95: 240-244.
- SZENTIVANYI, T. 2000. Nitric oxide in the renal medulla protects from vasopressin induced hypertension. *Hypertension* 31: 740-745.

- TAFUR, E. 1998. El endotelio normal y disfunción, formación y desarrollo de la placa ateromatosa. Disponible en: www.sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevista/cardiología.htm.
- 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., Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- TRESGUERRES, J., E. AGUILAR, M.V. CACHOFEIRO, D. CARDINALI, P. GIL, V. LAHERA, J.A. MARTINEZ, F. MORA, R. RODRÍGUEZ, M. ROMANO, J. TAMARGO, P. ZARCO. 2000. Fisiología Médica. Regulación de la función endotelial 2ª ed., Editorial McGraw-Hill. Interamericana. Madrid. España.
- YAMADA, S.S., A. L. SASSAKI, C.K. FUJIHARA, D.M. MALHEIROS, G. DE-NUCCI, R. ZATZ. 1996. Effect of salt intake and inhibitor dose on arterial hypertension and renal injury induced by chronic nitric oxide blockade. *Hypertension* 27: 1165-1172.
- YUTRONIC, V. 2001. Evaluación del efecto antihipertensivo de extracto sin K+, acuoso y n- butanólico, de raíz de *Muehlenbeckia hastulata* en ratas hipertensas L-NAME. Tesis M.V., Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- ZAR, H. 1999. Biostatistical Analysis. Multisample Hypotheses. 4th ed., Plentice-Hall International Inc. New Jersey. USA.

9. ANEXOS

ANEXO N°1



Figura N°2: Rata de la cepa Sprague Dawley.

ANEXO N°2

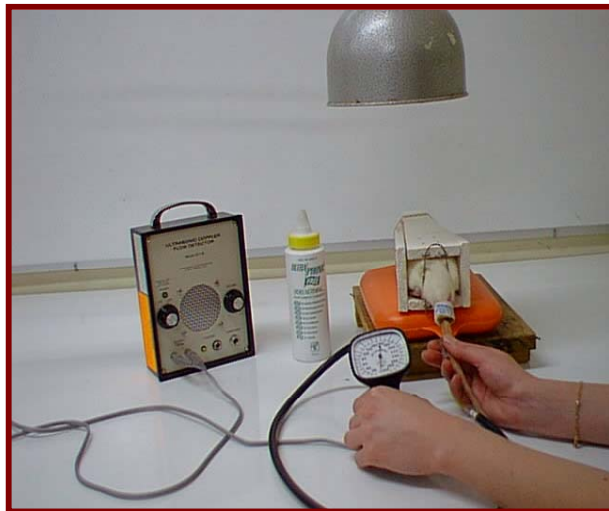


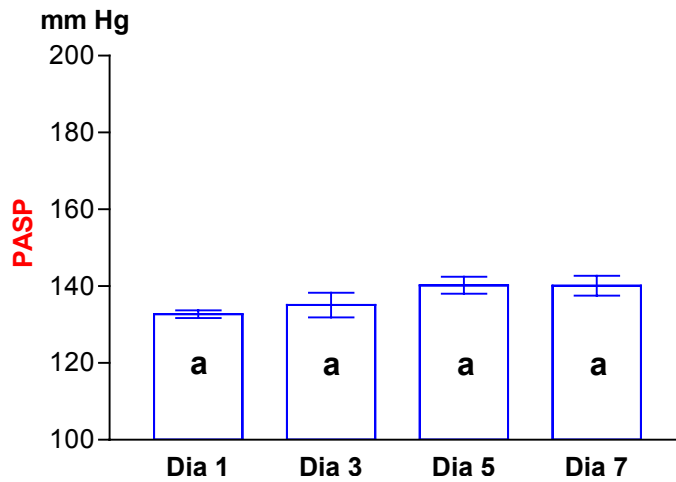
Figura N°3: Implementos necesarios para la medición de la presión arterial sistólica: equipo de ultrasonido Doppler, esfigmomanómetro, manguito inflable, gel para ultrasonido, cubículo de inmovilización y fuentes de calor.

ANEXO N°3

TABLA N°3: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 1 (ratas normotensa), durante el periodo de inducción de hipertensión (días 1, 3, 5 y 7).

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 1	132,7	1,00
Día 3	135,1	3,19
Día 5	140,2	2,19
Día 7	140,1	2,56

ANEXO N°4



Letras iguales indican ausencia de diferencias significativas ($p > 0,05$).

Gráfico N°10: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresada en mm Hg, en ratas normotensas (serie 1, control) durante el periodo de inducción con L-NAME.

ANEXO N°5

TABLA N°4: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 2 (ratas hipertensas), durante el periodo de inducción de hipertensión L-NAME (días 1, 3, 5 y 7).

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 1	129,1 \pm 2,42	2,42
Día 3	167,1 \pm 2,13	2,13
Día 5	169,3 \pm 5,20	5,20
Día 7	186,9 \pm 7,06	7,06

ANEXO N°6

TABLA N°5: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 1 (ratas normotensas), durante el periodo de valoración del efecto sobre presión arterial (días 8, 10, 12 y 14), momento previo (pre) a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor*.

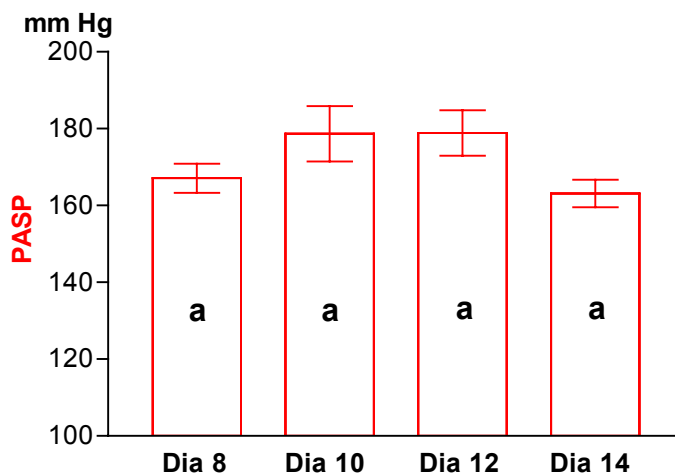
DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 8 (pre)	135,3	2,26
Día 10 (pre)	128,7	3,41
Día 12 (pre)	140,2	2,91
Día 14 (pre)	141,3	4,23

ANEXO N°7

TABLA N°6: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 2 (ratas hipertensas), durante el periodo de valoración del efecto sobre presión arterial (días 8, 10, 12 y 14), previo (pre) a la administración del extracto de *Schizanthus tricolor*.

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 8 (pre)	167,1	3,80
Día 10 (pre)	178,7	7,20
Día 12 (pre)	178,9	5,93
Día 14 (pre)	163,1	3,57

ANEXO N°8



Letras iguales indican ausencia de diferencias significativas ($p > 0,05$).

Gráfico N°11: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas hipertensas L-NAME (serie 2), momento previo al tratamiento con *Schizanthus tricolor*, durante el periodo de valoración del efecto.

ANEXO N°9

TABLA N°7: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 1 (ratas normotensas), entre el día 7 (último día de administración de NaCl al 0,9% en la serie 1 en el periodo de inducción) y el periodo de valoración del efecto sobre presión arterial (días 8, 10, 12 y 14), momento previo (pre) a la administración de extractos de *Schizanthus tricolor*

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 7	140,1	2,56
Día 8 (pre)	135,3	2,26
Día 10 (pre)	128,7	3,41
Día 12 (pre)	140,2	2,91
Día 14 (pre)	141,3	4,23

ANEXO N°10

TABLA N°8: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 2 (ratas hipertensas), entre el día 7 (último día del periodo de inducción sólo con L-NAME) y el periodo de valoración del efecto sobre presión arterial (días 8, 10, 12 y 14), momento previo (pre) a la administración de extractos de *Schizanthus tricolor*.

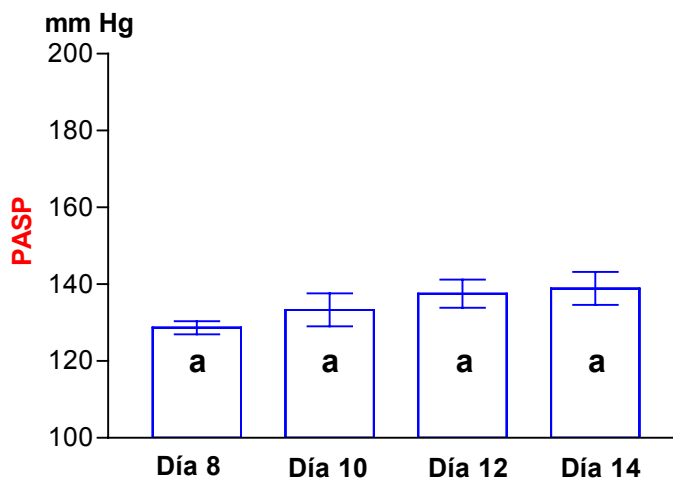
DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 7	186,9	7,06
Día 8 (pre)	167,1	3,80
Día 10 (pre)	178,7	7,20
Día 12 (pre)	178,9	5,93
Día 14 (pre)	163,1	3,57

ANEXO N°11

TABLA N°9: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 1 (ratas normotensas), durante el periodo de valoración del efecto sobre presión arterial (días 8, 10, 12 y 14), 30 minutos posterior (post) a la administración de extractos de *Schizanthus tricolor*.

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 8 (post)	128,7	1,73
Día 10 (post)	133,3	4,25
Día 12 (post)	137,6	3,67
Día 14 (post)	138,9	4,29

ANEXO N°12



Letras iguales indican ausencia de diferencias significativas ($p > 0,05$).

Gráfico N°12: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas normotensas (serie 1), 30 minutos después del tratamiento con *Schizanthus tricolor* en el periodo de valoración del efecto.

ANEXO N°13

TABLA N°10: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 2 (ratas hipertensas), durante el periodo de valoración del efecto sobre presión arterial (días 8, 10, 12 y 14), 30 minutos posterior (post) a la administración de extractos de *Schizanthus tricolor*.

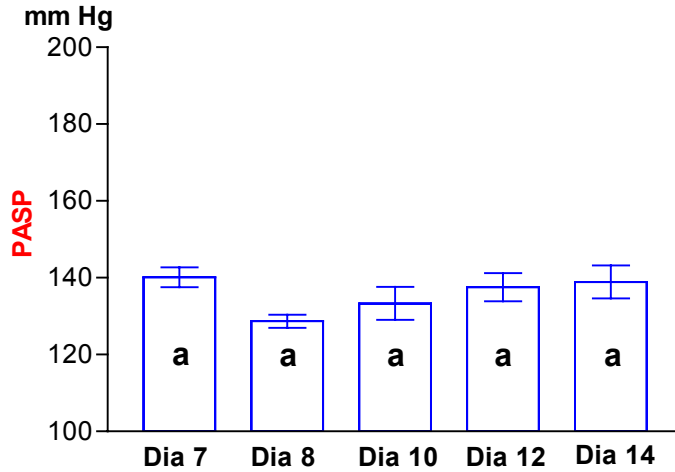
DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 8 (post)	176,9	2,58
Día 10 (post)	169,1	3,36
Día 12 (post)	164,2	3,18
Día 14 (post)	145,6	6,10

ANEXO N°14

TABLA N°11: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, de las mediciones en la serie 1 (ratas normotensas), entre el día 7 (último día de administración de NaCl al 0,9% en la serie 1 en el periodo de inducción) y el periodo de valoración del efecto sobre presión arterial (días 8, 10, 12 y 14), 30 minutos posterior (post) a la administración de extractos de *Schizanthus tricolor*.

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 7	140,1	2,56
Día 8 (post)	128,7	1,73
Día 10 (post)	133,3	4,25
Día 12 (post)	137,6	3,67
Día 14 (post)	138,9	4,29

ANEXO N°15



Letras iguales indican ausencia de diferencias significativas ($p > 0,05$).

Gráfico N°13: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) en ratas normotensas (serie 1), expresadas en mm Hg, 30 minutos posterior a la administración de *Schizanthus tricolor* registrada entre el día 7 y los días de medición.

ANEXO N°16

TABLA N°12: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 2 (ratas hipertensas), entre el día 7 (último día del periodo de inducción sólo con L-NAME) y el periodo de valoración del efecto sobre presión arterial (días 8, 10, 12 y 14), 30 minutos posterior (post) a la administración de extractos de *Schizanthus tricolor*.

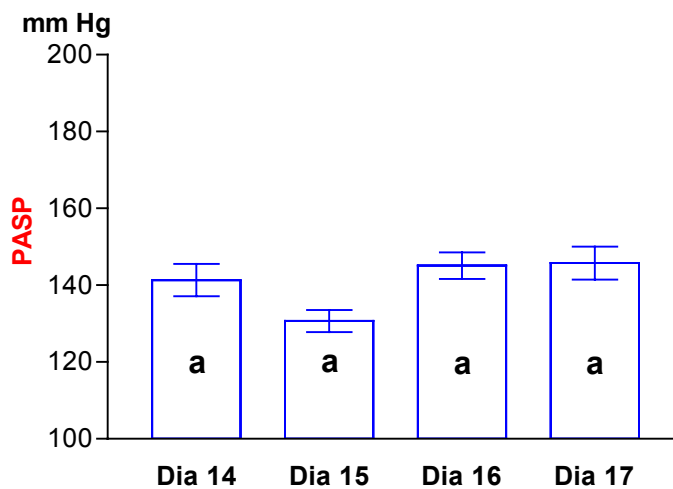
DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 7	186,9	7,06
Día 8 (post)	176,9	2,58
Día 10 (post)	169,1	3,36
Día 12 (post)	164,2	3,18
Día 14 (post)	145,6	6,10

ANEXO N°17

TABLA N°13: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 1 (ratas normotensas), entre el día 14 previo (pre) administración (último día del periodo de valoración del efecto del extracto de *Schizanthus tricolor* y el periodo de mantención del efecto sobre presión arterial (días 15,16 y 17).

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 14 (pre)	141,3	4,23
Día 15	130,7	2,90
Día 16	145,1	3,46
Día 17	145,8	4,31

ANEXO N°18



Letras iguales indican ausencia de diferencias significativas ($p > 0,05$).

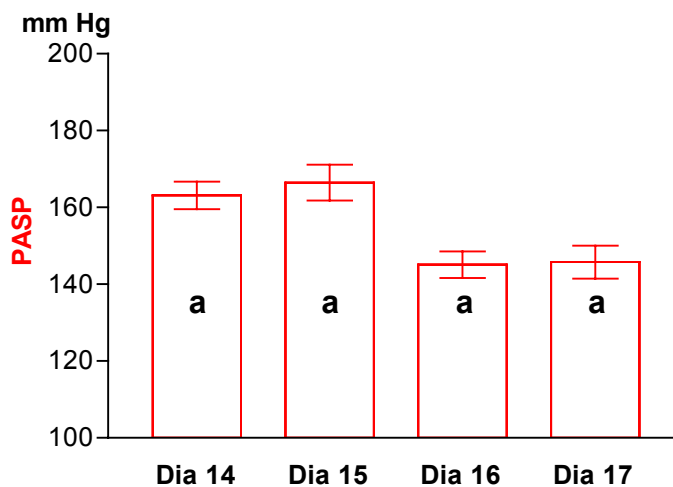
Gráfico N°14: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas normotensas (serie 1), durante el periodo de valoración de la mantención del efecto de de *Schizanthus tricolor*, registrada entre el día 14 (momento previo a la administración del producto) y los días de medición.

ANEXO N°19

TABLA N°14: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 2 (ratas hipertensas), entre el día 14 momento previo (pre) a la administración (último día del periodo de valoración del efecto del extracto de *Schizanthus tricolor* y el periodo de mantención del efecto sobre presión arterial (días 15,16 y 17).

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 14 (pre)	163,1	3,57
Día 15	166,4	4,68
Día 16	177,8	9,69
Día 17	168,9	9,39

ANEXO N°20



Letras iguales indican ausencia de diferencias significativas ($p > 0,05$).

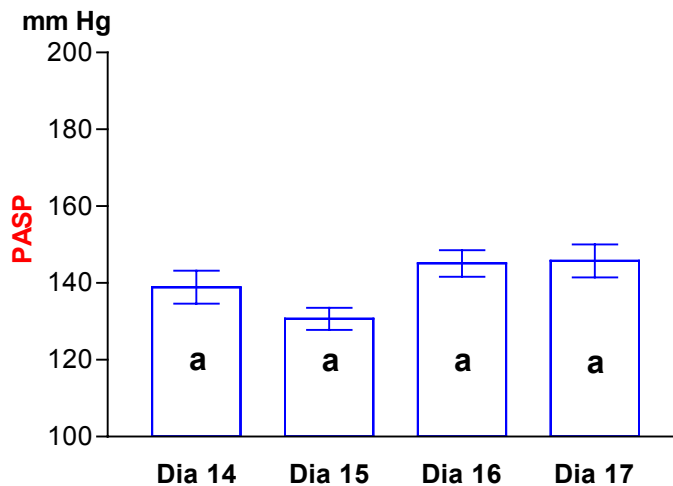
Gráfico N°15: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) expresadas en mm Hg en ratas hipertensas con L-NAME (serie 2), durante el periodo de valoración de la mantención del efecto de *Schizanthus tricolor*, registrada entre el día 14 (momento previo a la administración del producto) y los días de medición.

ANEXO N°21

TABLA N°15: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en la serie 1 (ratas normotensas), entre el día 14, 30 minutos posterior (post) a la administración (último día del periodo de valoración del efecto del extracto de *Schizanthus tricolor* periodo de mantención del efecto sobre presión arterial (días 15,16 y 17)

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 14 (post)	138,9	4,29
Día 15	130,7	2,90
Día 16	145,1	3,46
Día 17	145,8	4,31

ANEXO N°22



Letras iguales indican ausencia de diferencias significativas ($p < 0,05$).

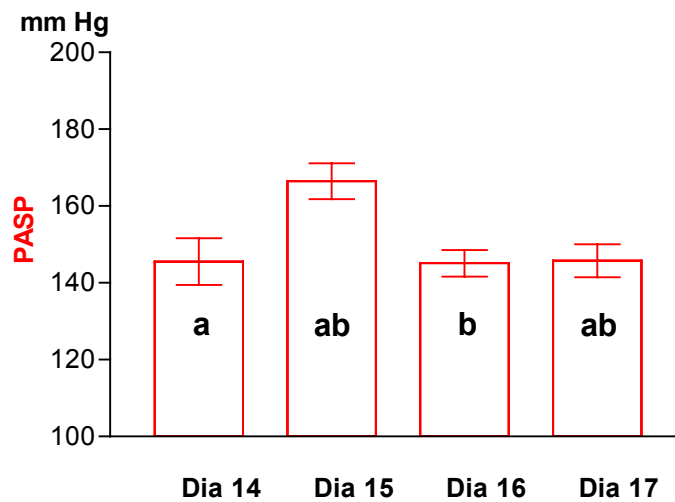
Gráfico N°16: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) en ratas normotensas (serie 1), expresadas en mm Hg, registrada entre el día 14 30 minutos posterior a la administración de *Schizanthus tricolor* (segunda etapa) y los días de medición.

ANEXO N°23

TABLA N°16: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, de las mediciones en la serie 2 (ratas hipertensas), entre el día 14 (post), 30 minutos posterior (post) a la administración (último día del periodo de valoración del efecto del extracto de *Schizanthus tricolor*) y el periodo de mantención del efecto sobre presión arterial (días 15,16 y 17)

DÍAS DE EVALUACIÓN	PASP (mm Hg)	\pm E.E
Día 14 (post)	145,6	6,10
Día 15	166,4	4,68
Día 16	177,8	9,69
Día 17	168,9	9,39

ANEXO N°24



Letras distintas indican de diferencias significativas ($p < 0,05$).

Gráfico N°17: Presión arterial sistólica promedio (\pm E.E) en ratas hipertensas con L-NAME (serie 2), expresadas en mm Hg, registrada entre el día 14, 30 minutos posterior a la administración de *Schizanthus tricolor* (segunda etapa) y los días de medición.

ANEXO N°25

TABLA N°17: Presión arterial sistólica promedio (PASP), con su error estándar (\pm E.E), expresada en mm Hg, en ambas series durante todo el periodo experimental.

PERIODO	DÍAS DE EVALUACIÓN	SERIE 1 NORMOTENSA	SERIE 2 HIPERTENSA
INDUCCIÓN	Día 1	132,7 \pm 1,00	129,1 \pm 2,42
	Día 3	135,1 \pm 3,19	167,1 \pm 2,13
	Día 5	140,2 \pm 2,19	169,3 \pm 5,20
	Día 7	140,1 \pm 2,56	186,9 \pm 7,06
VALORACIÓN DEL EFECTO DEL EXTRACTO DE <i>Schizanthus tricolor</i>	Día 8 pre	135,3 \pm 2,26	167,1 \pm 3,80
	Día 8 post	128,7 \pm 1,73	176,9 \pm 2,58
	Día 10 pre	128,7 \pm 3,41	178,7 \pm 7,20
	Día 10 post	133,3 \pm 4,25	169,1 \pm 3,36
	Día 12 pre	140,2 \pm 2,91	178,9 \pm 5,93
	Día 12 post	137,6 \pm 3,67	164,2 \pm 3,18
	Día 14 pre	141,3 \pm 4,23	163,1 \pm 3,57
	Día 14 (post)	138,9 \pm 4,29	145,6 \pm 6,10
VALORACIÓN DE LA MANTENCIÓN DEL EFECTO	Día 15	130,7 \pm 2,90	166,4 \pm 4,68
	Día 16	145,1 \pm 3,46	177,8 \pm 9,69
	Día 17	145,8 \pm 4,31	168,9 \pm 9,39

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá y Carola, por ser las personas que más amo en este mundo, estar incondicionalmente a mi lado, su apoyo en las etapas difíciles y por estar conmigo en este momento tan especial en mi vida.

A ustedes, mis amigas incondicionales: Alejandra, Macarena, Stephanie, María Ghislaine, Marcela, Laura, y Paola. Gracias por permitir ser parte de sus vidas, por los buenos momentos y por el apoyo incondicional. Siempre estarán en un lugar especial en mi corazón y en mi vida.

A mi profesor patrocinante, Dr. Marcos Moreira, por su excelente voluntad, tiempo entregado y orientación en la realización de esta Memoria.

A mi profesor copatrocinante, Dr. Ahumada, por sus sugerencias y la revisión crítica de este trabajo.

Al Dr. Luis Améstica, por su excelente disposición, consejos y tiempo dedicado al desarrollo de la parte estadística y revisión de este trabajo.

A la Dra. Viviana Bustos, por la excelente voluntad entregada cuando necesité ayuda en el desarrollo de la Memoria.

Al Dr. Juan Hancke, por su cooperación y consejos durante el desarrollo de este trabajo.

Al personal del Instituto de Farmacología, por la buena disposición, ayuda y colaboración en esta memoria.

Al Proyecto DID S-200242, por el aporte económico entregado para la realización de este estudio.