



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA

"Efecto de *Casimiroa edulis* La Llave & lex.
(Zapote blanco) en la hipertensión arterial
inducida en rata, por coartación de la aorta".

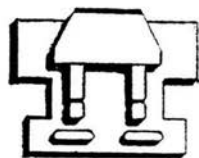
T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

B I O L O G O

P R E S E N T A :

MARTIN VAZQUEZ MUÑOZ



IZTACALA

SEPTIEMBRE 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS Y A LA VIRGEN

Por haberme dado la oportunidad de llegar a este momento en el que culmina una etapa en mi vida, por darme la entereza y la sabiduría necesaria.

A LA DRA. BEATRIZ VÁZQUEZ CRUZ

Por haberme permitido realizar este trabajo en el laboratorio que tiene a su cargo, por todas las facilidades prestadas, por su paciencia y sobre todo por su amistad que me ha brindado durante todo este tiempo.

AL M. EN C. DAVID SEGURA COBOS

Por todas las facilidades dadas, así como su amistad, paciencia, sugerencias, comentarios y consejos.

A LA M. EN C. ROCIO BAUTISTA PÉREZ

Por todo el apoyo que me brindo, por sus consejos, comentarios, sugerencias y amistad.

A LA M. EN C. GLORIA LUZ PANIAGUA Y AL M. EN C. ERIC MONROY

Por sus comentarios y sugerencias que enriquecieron este escrito, pero sobre todo por su amistad.

A LA FAMILIA GONZÁLEZ DELGADO

Por su amistad, apoyo y facilidades prestadas en la escritura de esta tesis; en especial a la Sra. Micaela y al Sr. Esteban.

A MA. GUADALUPE GONZÁLEZ DELGADO

Porque siempre ha estado cuando la he necesitado, por su comprensión y apoyo en los momentos difíciles y sobre todo por su paciencia y cariño.

Porque gran parte de este triunfo es tuyo, *UN MILLON DE GRACIAS.*

A FRANCISCO JAVIER, IVAN ANTONIO Y SERGIO

Por su amistad y apoyo incondicional durante todos estos años y sobre todo por estar conmigo en las buenas y en las malas.

GRACIAS HERMANOS.

A TODA MI FAMILIA

Quien siempre me impulsa a ir hacia delante.

DEDICATORIA

A MIS PADRES

GERTRUDIS MUÑOZ

Y

ELIAS VÁZQUEZ

A MIS HERMANAS

ELIZABETH

ALICIA

VERÓNICA

A MI HERMANO

ELIAS VÁZQUEZ MUÑOZ (CARNALITO)

Porque siempre estarás en mi corazón y en mi pensamiento, y se que estas orgulloso de mi.

Gracias por todo lo que los hice preocuparse y desvelarse.

Gracias por todo el amor que me han brindado, por todo el apoyo y las enseñanzas.

Por todo esto y más *LOS QUIERO*.

ÍNDICE

A. RESUMEN

IZT.

I. INTRODUCCIÓN.

- 1.1. Presión sanguínea.
- 1.2. Mecanismos de regulación de la presión arterial.
 - 1.2.1. Regulación local.
 - 1.2.2. Regulación por el sistema nervioso.
 - 1.2.3. Regulación humoral.
 - 1.2.4. Regulación por el endotelio.
 - 1.2.5. Regulación por el sistema renina-angiotensina.
 - 1.2.6. Receptores para angiotensina.
- 1.3. Hipertensión arterial.
 - 1.3.1. Hipertensión secundaria.
 - 1.3.2. Hipertensión primaria.
- 1.4. Tratamiento de la hipertensión.
- 1.5. Medicina tradicional.
- 1.6. *Casimiroa edulis*
- 1.7. Sinonimias.
- 1.8. Taxonomía.
- 1.9. Descripción botánica de *C. edulis*.
- 1.10. Usos medicinales.
- 1.11. Fitoquímica.
- 1.12. Antecedentes.
- 1.13. Objetivos.

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

- 2.1. Obtención de la planta y preparación del extracto.
- 2.2. Inducción de hipertensión por coartación de la aorta.
- 2.3. Medición de la presión arterial.
- 2.4. Medición de la reactividad vascular renal.
- 2.5. Tratamiento estadístico de los datos.

III. RESULTADOS

IV. DISCUSIÓN.

V. CONCLUSIÓN.

VI. REFERENCIAS.

ABREVIATURAS.

Ácido Clorhídrico	(HCl)
Ácido sulfúrico	(H ₂ SO ₄)
Angiotensina II	(Ang II)
Anión superóxido	(O ₂ ⁻)
Bicarbonato de sodio	(NaHCO ₃)
Células Yuxtaglomerulares	(YG)
Ciclooxigenasa	(Cox)
Cloruro de calcio	(CaCl ₂)
Cloruro de mercurio	(HgCl ₂)
Cloruro de potasio	(KCl)
Cloruro de sodio	(NaCl)
Cloruro férrico	(FeCl ₃)
Dióxido de carbono	(CO ₂)
Endotelina 1	(ET ₁)
Enzima convertidora de angiotensina	(ECA)
Enzima convertidora de endotelina	(ECE)
Error estándar de la media	(EEM)
Factor hiperpolarizante del endotelio	(EDHF)
Fosfato de sodio monobásico	(NaH ₂ PO ₄)
Gasto cardíaco	(GC)
Hidróxido de amonio	(NH ₃ OH)
Hidróxido de potasio	(KOH)
Hidróxido de sodio	(NaOH)

Inhibidores de la ECA	(IECAS)
L-N monometilarginina	(LNMMMA)
L-N nitroarginina	(LNNA)
Magnesio	(Mg)
Milímetros de mercurio	(mm Hg)
Monofosfato de guanosina	(GMP)
Nitratos	(NO ₃ ⁻)
Nitritos	(NO ₂ ⁻)
Organización mundial de la salud	(OMS)
Óxido nítrico	(NO)
Oxígeno	(O ₂)
Presión arterial media	(PAM)
Presión diastólica	(Mn)
Presión sanguínea	(PA)
Presión sistólica	(Mx)
Prostaciclina	(PGI ₂)
Prostaglandina E ₂	(PGE ₂)
Prostaglandinas F _{2α}	(PGF _{2α})
Prostaglandinas G ₂	(PGG ₂)
Prostaglandinas H ₂	(PGH ₂)
Resistencia periférica total	(RPT)
Revoluciones por minuto	(rpm)
Sintasa del óxido nítrico	(SON)

Sistema renina angiotensina	(SRA)
Trifosfato de adenosina	(ATP)
Tromboxano A ₂	(TxA ₂)
Yoduro de potasio	(KI)

RESUMEN.

La hipertensión arterial sistémica es la elevación de las cifras de presión sistólica, diastólica y media en el circuito mayor; se calcula que un alto número de la población padece hipertensión. En la clínica se utilizan un gran número de fármacos que tienen control eficaz de la presión; sin embargo, muchos de dichos fármacos tienen efectos colaterales, lo cual dificulta que el paciente lleve un tratamiento adecuado. *Casimiroa edulis* (Rutaceae) es comúnmente conocida como "zapote blanco" y es utilizada en la medicina tradicional para el tratamiento de la hipertensión; existen reportes en los cuales se menciona que el extracto metanólico de las semillas del zapote blanco disminuye la presión arterial en animales anestesiados normotensos, pero no se ha reportado su eficacia en modelos experimentales de hipertensión, por lo cual nos fijamos el siguiente objetivo: "Estudiar el efecto del extracto acuoso de las hojas de *C. edulis* sobre la presión arterial y la reactividad vascular del riñón aislado proveniente de ratas hipertensas por coartación de la aorta".

Se utilizaron ratas Wistar, machos de 300 a 350 g de peso; se anestesiaron con éter dietílico y se les hizo una incisión en la línea media, se abrió la cavidad abdominal para diseccionar las arterias renal derecha y aorta, se ocluyó la aorta con hilo seda (3-0) por debajo de la arteria renal derecha y mesentérica superior y por arriba de la arteria renal izquierda. Las ratas control fueron sometidas a la misma cirugía, sin ocluir la aorta. Después de 20 a 25 días las ratas con coartación y control se anestesiaron con 35 mg/Kg de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, se canuló la arteria carótida y se midió la presión arterial sistólica durante 20 minutos. A otro grupo de ratas coartadas y control, se les administró

por vía oral, en el segundo día de la operación a) extracto acuoso de *C. edulis* al 10% (95, 285 y 570 mg/Kg), b) enalapril (2.5 y 5 mg/Kg) y solución salina (vehículo). Concluido el tratamiento se anestesiaron y se tomó la presión arterial. Posteriormente, se extrajo el riñón derecho, se montó en un sistema de órgano aislado tipo Langerdoff y se perfundió con solución Krebs. Se realizaron curvas dosis respuesta a angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) para evaluar la reactividad vascular renal; por otro lado, se perfundió continuamente el extracto, utilizando losartán e histamina como fármacos estándar.

Los resultados obtenidos son los siguientes; el grupo de ratas coartadas tuvo una presión arterial sistólica de 164 ± 6.2 mm Hg, y el grupo control tuvo una presión de 101 ± 12 mm de Hg. En los grupos que recibieron *C.edulis* 95, 285 Y 570 mg/Kg (vía oral) la presión fue de 136.5 ± 7.5 , 137 ± 8.4 y 115 ± 22 mm Hg, respectivamente. En los grupos tratados con 2.5 y 5 mg/Kg (vía oral) de enalapril, el cual fue utilizado como fármaco estándar, la presión fue de 119 ± 11.6 y de 133 ± 5.8 mm Hg, respectivamente. En relación a la reactividad vascular renal el aumento fue menor en los grupos que recibieron extracto por vía oral, y disminuyó significativamente al ser perfundido constantemente con extracto a 71.3 y 142.6 $\mu\text{g/ml}$, losartán $1\mu\text{M}$ e histamina $1\mu\text{M}$.

En conclusión, los resultados encontrados nos sugieren que el extracto acuoso de *C. edulis* tiene efecto antihipertensor, en un modelo dependiente de angiotensina, ya que al ser administrado por vía oral por 20-25 días disminuyó la presión arterial sistólica lo cual se relaciona con la disminución de la reactividad vascular renal.

**“EFECTO DE *Casimiroa edulis* La Llave & Lex. (ZAPOTE BLANCO) EN LA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL INDUCIDA EN RATA, POR COARTACIÓN DE LA
AORTA”**

I. INTRODUCCIÓN

1.1. PRESIÓN SANGUÍNEA.

Podemos decir que la presión sanguínea (PA) es “la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier unidad de área de la pared del vaso” (Guyton, 1997), produciendo: a) distensión de la pared del vaso y b) desplazamiento de la sangre a las zonas de menor presión.

Los factores que determinan la presión arterial son el gasto cardiaco (GC) y la resistencia periférica total (RPT) (Tresguerres, 1992; Beck, 1997 y Page, 1997).

Por lo tanto

$$PA = GC \times RPT$$

La ecuación anterior nos indica que cualquier variación de presión arterial es consecuencia de cambios en el GC y / o la RPT (Tresguerres, 1992).

El GC equivale a la cantidad de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo del corazón en una unidad de tiempo; sobre el que influyen los siguientes factores: la precarga, la contractibilidad y la frecuencia cardiaca (Beck, 1997 y Córdova, 1996).

Las RPT son las resistencias que oponen todos los tejidos del cuerpo para que la sangre circule a través de ellos; los factores que modifican la RPT son: radio de los vasos, longitud del sistema y viscosidad de la sangre siendo el primer factor el único que puede ser variable en el sistema circulatorio.

Poiseuille dio a conocer que la resistencia en un circuito es proporcional a la cuarta potencia del diámetro del vaso; es decir, el vaso de mayor diámetro opone menor resistencia al flujo, mientras que el vaso de menor diámetro opone mayor resistencia.

La importancia de esta relación a la cuarta potencia entre la resistencia y el diámetro del vaso radica en que el flujo de sangre a cada tejido lo controlan casi por completo los cambios del diámetro de las arteriolas y no los cambios en los diámetros de arterias mayores (Guyton y cols. 1997 y Córdova, 1996).

El registro de la presión arterial se conforma por la presión *sistólica* y *diastólica*, la *presión de pulso* y la *presión arterial media* son mediciones que nos permiten saber a que presión llega la sangre a los tejidos.

Presión sistólica o máxima (Mx): es la que se desarrolla durante la expulsión de la sangre por el ventrículo izquierdo.

Presión distólica o mínima (Mn): es la presión que corresponde al vaciado del contenido del árbol arterial hacia la red capilar.

En un sujeto adulto normal las cifras suelen ser de 120/80 mm Hg siendo la más alta la presión sistólica y la más baja la distólica (Beck 1997).

Presión de pulso: es la diferencia entre la presión sistólica o máxima (Mx) y la diastólica o mínima (Mn).

La presión arterial media (PAM) como ya se mencionó es una variable importante ya que nos da la presión con la que la sangre llega a todos los tejidos y se calcula sumándole a la presión distólica o mínima (Mn) un tercio de la presión diferencial o presión de pulso (Mx- Mn) (Houssay, 1985).

$$PAM = Mn + \frac{Mx - Mn}{3}$$

El valor de la presión arterial media en un sujeto normal es 70-105 (Houssay, 1985).

1.2. MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La presión arterial cuenta con varios mecanismos para su regulación, en general son de tres tipos: local, nervioso y humoral.

1.2.1. REGULACIÓN LOCAL

Dentro de los mecanismos de control local encontramos 2 teorías: a) la teoría metabólica y b) la teoría miogénica.

a) La teoría metabólica menciona que cuando la presión arterial se eleva mucho, el exceso del flujo provee demasiados nutrientes y O₂ a los tejidos, con lo que provoca que los vasos sanguíneos se constriñan y que el flujo retorne casi a la normalidad a pesar de la presión aumentada.

b) La teoría miogénica sugiere que otro mecanismo no relacionado con el metabolismo tisular regula la presión arterial; establece que cuando la presión arterial se eleva se distiende el vaso, esto a su vez causa una constricción vascular y reduce el flujo sanguíneo a niveles casi normales, a la inversa a

presiones bajas, el grado de distensión del vaso es menor, de modo que el músculo liso se relaja y permite el aumento del flujo.

Se ha sugerido que el mecanismo miogénico protege a los capilares de presiones excesivamente elevadas; es decir si la presión en las pequeñas arterias y arteriolas se eleva demasiado estos vasos se constriñen en segundos y evitan que la presión alta se transmita a los capilares, evitando el daño a dichos capilares (Guyton y Hall, 1997).

1.2.2. REGULACIÓN POR EL SISTEMA NERVIOSO

La presión arterial también es controlada por el sistema nervioso a través del *sistema nervioso simpático* y el *sistema nervioso parasimpático*, *control vasomotor* y *por el reflejo barorreceptor*.

Sistema nervioso simpático: Todos los vasos, excepto los capilares, son inervados por los nervios simpáticos; de esta manera la innervación de pequeñas arterias y arteriolas permite que al ser estimuladas aumente la resistencia y disminuya la velocidad de flujo sanguíneo.

La innervación de las venas, al recibir estimulación por los nervios simpáticos hace que cambie el volumen y en consecuencia se altere el volumen del sistema circulatorio provocando que llegue más sangre al corazón.

Sistema nervioso parasimpático: Su participación en el control de la presión arterial es sobre la frecuencia cardíaca por medio de las fibras parasimpáticas llevadas por los nervios vagos, su estimulación trae como resultado una disminución en la frecuencia y contractibilidad cardíaca (Vázquez, 1997; Guyton y

Hall, 1997).

CENTRO VASOMOTOR

Es un área que se localiza en el bulbo raquídeo, este centro transmite impulsos a los vasos de todo el cuerpo por fibras simpáticas y al corazón por fibras parasimpáticas.

Se han identificado tres áreas en el centro vasomotor:

- 1) Área vasoconstrictora, las neuronas de esta área secretan noradrenalina que excita a las neuronas vasoconstrictoras del sistema nervioso simpático.
- 2) Área vasodilatadora, las fibras de estas neuronas se proyectan hacia el área vasoconstrictora e inhiben su actividad vasoconstrictora produciendo vasodilatación.
- 3) Área sensorial, las neuronas de esta área reciben señales de los nervios vagos y glossofaríngeo, las señales eferentes controlan la actividad del área constrictora y del área vasodilatadora, ofreciendo un control; un ejemplo es el reflejo barorreceptor (Guyton y Hall, 1997).

REFLEJO BARORRECEPTOR

El control de la presión arterial es activado por pequeños cambios de presión. Sensores embebidos en la pared de las arterias llamados barorreceptores son activados por constricción de la pared cuando la presión sanguínea incrementa.

La activación del sistema parasimpático disminuye el ritmo cardíaco e inhibe al sistema simpático causando vasodilatación hasta que la presión arterial regrese al nivel original. Contrariamente un decremento en la presión arterial es rápidamente contrarrestado por un incremento en la actividad simpática y un decremento en la actividad parasimpática.

El reflejo barorreceptor es importante en el control de la presión sanguínea a corto tiempo, ya que si los cambios en la presión sanguínea persisten este reflejo se ve disminuido y es llamado "adaptación barorrefleja"; es decir, que los barorreceptores se reajustan a cualquier nivel de presión al que están expuestos en uno o dos días (Brady y cols. 1998; Guyton y Hall, 1997).

1.2.3. REGULACIÓN HUMORAL

Es la regulación por sustancias secretadas o absorbidas en los líquidos corporales causando efectos circulatorios; entre los factores humorales más importantes que afectan la función circulatoria están los agentes vasoconstrictores y los agentes vasodilatadores.

Agentes vasoconstrictores:

Noradrenalina y Adrenalina: Ambas hormonas son producidas cuando se estimula al sistema nervioso simpático. Los nervios simpáticos liberan noradrenalina estimulando al corazón, lo que se observa con aumento de su frecuencia y fuerza de contracción; en las venas y arteriolas la estimulación simpática produce vasoconstricción, induciendo de esta forma el aumento de la

presión arterial. Los nervios simpáticos también estimulan a la glándula suprarrenal para que secrete noradrenalina y adrenalina, los efectos de estas hormonas son mediados a través de los receptores α_1 en los vasos y en los receptores β_1 en el corazón (Vázquez 1997; Guyton y Hall, 1997).

Angiotensina II: Es una de las sustancias vasoconstrictoras más potente del organismo, actúa sobre las arteriolas produciendo aumento de la resistencia periférica total, debido a este efecto y a su acción sobre la función renal y suprarrenal desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial, sus efectos son mediados a través de los receptores AT_1 .

Vasopresina: Es una hormona que se forma en el hipotálamo y es transportada a la hipófisis, de donde es secretada a la circulación, su efecto vasoconstrictor es muy potente y en condiciones normales las cantidades secretadas son muy pequeñas; también tiene efecto directo sobre el riñón, donde participa en la reabsorción de agua y Na^+ , sus efectos son mediados a través de los receptores Av_1 y Av_2 (Vázquez, 1997).

Agentes vasodilatadores:

Bradicinina: Es un péptido proveniente del cininógeno, una α_2 - globulina, el cual sirve como sustrato a la calicreína para formar calidina y posteriormente bradicinina que es inactivada por una carboxipeptidasa o por la ECA. La bradicinina provoca vasodilatación arteriolar y aumenta la permeabilidad capilar; la vasodilatación es dependiente del endotelio.

Histamina: Ejerce un efecto vasodilatador sobre las arteriolas y aumenta la

permeabilidad capilar; sus efectos son mediados a través de receptores H_1 y H_2 .

Prostaglandinas: Son productos del metabolismo del ácido araquidónico por acción de la enzima ciclooxigenasa (Cox), la cual en una primera fase forma endoperóxidos PGG_2 y PGH_2 que producen vasoconstricción; en una segunda fase, por medio de enzimas específicas, se forma el tromboxano A_2 (TxA_2) que también produce vasoconstricción, prostaciclina (PGI_2) que produce vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria, prostaglandina E_2 (PGE_2) que produce vasodilatación, y otras prostaglandinas como la F_2 ($PGF_{2\alpha}$) la cual produce vasoconstricción (Vázquez, 1997); pero no se conoce del todo su papel en el control de la presión arterial (Guyton y Hall, 1997).

1.2.4. REGULACIÓN POR EL ENDOTELIO.

El endotelio vascular constituye la capa más interna de los vasos sanguíneos y participa activamente en el control del flujo sanguíneo y de la estructura vascular, liberando diversos factores, tanto vasodilatadores como vasoconstrictores en respuesta a fuerzas mecánicas y estímulos humorales.

Los principales factores vasodilatadores, producidos por el endotelio son: el óxido nítrico (NO), la prostaciclina (PGI_2) y el factor hiperpolarizante del endotelio (EDHF), siendo el más importante el NO, ya que es el único que ejerce un efecto tónico vasodilatador sobre la pared vascular.

El óxido nítrico se sintetiza enzimáticamente en las células endoteliales a partir de un aminoácido semiesencial, la L-arginina; a la enzima encargada de su producción se le ha denominado sintasa del óxido nítrico (SON) (Pérez, 2001); de

la cual se conocen tres isoformas, las que son llamadas sintasas del óxido nítrico I, II y III.

La sintasa del óxido nítrico I es una enzima constitutiva que se encuentra en células musculares lisas vasculares, células mesangiales, hepatocitos y células tumorales; es dependiente de calcio, de modo que es activada por un incremento de calcio intracelular.

La sintasa del óxido nítrico II es citosólica, inducible y se encuentra en las células endoteliales, neutrófilos, plaquetas y células del epitelio renal; es independiente de calcio.

La sintasa del óxido nítrico III se localiza fundamentalmente en las células endoteliales siendo dependiente de calcio y se encuentra en la superficie interna de la membrana celular.

La síntesis del óxido nítrico se puede inhibir competitivamente con análogos estructurales de la L- arginina, como por ejemplo la LN-monometilarginina (LNMMMA) y LN-nitroarginina (LNNA) (Souto y Andeva, 1999; Sánchez, 1995)

El óxido nítrico es un gas incoloro, que atraviesa fácilmente las membranas celulares y es ligeramente soluble en medio acuoso (Souto y Andeva, 1999); su vida media es de 3-5 segundos en un medio acuoso oxigenado, ya que reacciona rápidamente con otros radicales libres como el anión superóxido (O_2^-), produciendo nitritos (NO_2^-) y nitratos (NO_3^-) (Cachofeiro, 2001). Es un potente vasodilatador a nivel de grandes y pequeños vasos (arterias y venas), induce relajación del músculo liso vascular a través de un incremento en el GMP cíclico

(Souto y Andeva, 1999).

Existe un grupo de vasodilatadores que actúan induciendo la síntesis del óxido nítrico en las células endoteliales, de modo que requieren la integridad del endotelio vascular para ejercer su acción; algunos vasodilatadores dependientes del endotelio son: catecolaminas, trifosfato de adenosina (ATP), bradicinina, trombina, histamina, arginina-vasopresina, entre otros (Souto y Andeva, 1999).

La prostaciclina o prostaglandina I_2 (PGI_2) fue el primer factor relajante que se identificó, es sintetizado a partir del ácido araquidónico mediante la acción del complejo enzimático ciclooxigenasa- PGG_2 sintetasa, y prostaciclina sintasa. La PGI_2 tiene una vida media aproximada de 40 minutos; sin embargo la PGI_2 no ejerce un efecto tónico vasodilatador sobre el músculo liso, por lo tanto, su participación en el control de la presión arterial no es tan relevante como el control que ejerce el NO (Cachofeiro, 2001).

En la vasodilatación asociada al factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) se asocia a una hiperpolarización de las células del músculo liso que ocasiona la relajación de éste; esta relajación se produce al aumentar la conductancia al K^+ a través de los canales de K^+ independientes de ATP, asimismo también se han implicado los canales de K^+ dependientes de Ca^{+2} y la participación de la Na^+ , K^+ -ATPasa.

Este factor actúa fundamentalmente sobre la microvasculatura y juega un papel importante en los vasos de pequeño calibre, por lo que tiene importancia en la regulación local de las resistencias periféricas (Cachofeiro, 2001).

Entre los factores vasoconstrictores se encuentran la endotelina (ET-1) y los derivados del ácido araquidónico como el tromboxano A_2 (TxA_2) y la prostaglandina H_2 (PGH_2).

En el ser humano se conocen 3 endotelinas (ET), denominadas 1, 2, y 3; de éstas sólo la ET1 se sintetiza en el endotelio vascular, aunque también se expresa en cerebro, riñón y pulmón. Las endotelinas se derivan de un precursor de mayor tamaño denominado preproendotelina, que se convierte en una molécula de menor tamaño llamada proendotelina que también es inactiva y que por acción de la enzima convertidora de endotelina (ECE) da lugar a la ET1 que es activa. A corto plazo no solo regula el tono vascular y modula los reflejos cardiovasculares mediante su acción vasoconstrictora sino que también influye en la liberación de otros factores vasoactivos como la renina, la aldosterona y la vasopresina (Pérez, 2001; Cachofeiro, 2001; Souto y Andeva, 1999).

El tromboxano A_2 y la prostaglandina PGH_2 son factores vasoconstrictores derivados del ácido araquidónico; las acciones de ambos son la contracción de las células musculares lisas directamente. Aunque en condiciones fisiológicas el tromboxano A_2 no juega un papel importante en la regulación de la presión arterial, en situaciones patológicas como la hipertensión se ha observado un aumento de su síntesis (Cachofeiro, 2001).

Los estímulos que liberan NO son muy variados e incluyen factores físicos como fuerzas de fricción y presión transmural y los factores humorales como la

acetilcolina, la bradicinina, las catecolaminas, la angiotensina II, la ET-1 y la histamina entre otros.

El endotelio es capaz de modular el tono muscular vascular al mantener el equilibrio entre los factores relajantes y los factores constrictores; también equilibra las acciones de los factores sistémicos como la angiotensina II, catecolaminas y vasopresina (Sánchez, 1995; Cachofeiro, 2001).

1.2.5. SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA (SRA)

El SRA posee importancia en la regulación de la presión arterial. Los factores que disminuyen la presión arterial como los decrementos del volumen sanguíneo o disminución de la resistencia periférica total, activan la liberación de renina a partir de los riñones. El proceso se inicia cuando la renina actúa sobre el angiotensinógeno, el cual es una α glucoproteína que circula en el plasma y cuya porción relevante es un decapeptido con un amino terminal, del cual se genera la angiotensina I, ésta es fragmentada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) produciendo angiotensina II activa que a su vez es hidrolizada por una aminopeptidasa a angiotensina III que también es activa (Fig 1) y con degradaciones posteriores originan péptidos con escasa actividad (Hardman y cols. 1996). Una vez que se normaliza el flujo sanguíneo cesa la liberación de renina y con esto la formación de angiotensina II (Sokolow, 1988).

La renina es una enzima que es sintetizada y almacenada en forma inactiva con el nombre de prorenina en las células yuxtaglomerulares de los riñones;

cuando la presión arterial cae, una enzima no caracterizada dentro del riñón provoca que se divida la prorenina y se libere renina (Guyton y Hall, 1997). La renina actúa sobre su sustrato que es el angiotensinógeno para formar angiotensina I, la vida media de la renina es de aproximadamente 15 minutos en la circulación (Hardman y cols. 1996).

La secreción de renina está controlada por:

- a) Incrementos o decrementos en la presión de perfusión en el riñón.
- b) Cambios en la concentración de NaCl en la mácula densa.
- c) Actividad del sistema nervioso.

a) Los incrementos o decrementos en la presión de perfusión en el riñón provocan que se activen los barorreceptores intrarrenales, bloqueando o estimulando la liberación de renina respectivamente.

b) Los incrementos del flujo de NaCl a través de la mácula densa estimulan la liberación de renina a partir de las células yuxtglomerulares, y por el contrario los decrementos al flujo de NaCl bloquean la liberación de renina.

c) La liberación de renina a partir del sistema nervioso está mediada por la liberación de noradrenalina a partir de los nervios simpáticos renales; al haber una activación de los β -adrenoreceptores sobre las células yuxtglomerulares aumenta la secreción de renina (Hardman y cols. 1996; Sánchez, 1995).

El angiotensinógeno es una α_2 -globulina que circula en el plasma que sirve como sustrato a la renina para formar angiotensina I; se sintetiza como preangiotensinógeno de modo continuo en el hígado y es secretado por el mismo;

los glucocorticoides, la hormona tiroidea y la angiotensina II estimulan su síntesis.

La angiotensina I es un péptido de 10 aminoácidos que posee propiedades vasoconstrictoras leves pero no suficientes para producir cambios funcionales significativos en la función circulatoria; su vida media es de unos segundos y sirve como sustrato para la ECA para formar angiotensina II.

La ECA ó también llamada cinasa II ó dipeptidil carboxipeptidasa es una enzima que hidroliza a la angiotensina I para su conversión en angiotensina II; es inespecífica, ya que también hidroliza a la bradicinina; se encuentra presente en la cara luminal de las células endoteliales de todo el sistema vascular (Hardman y cols. 1996).

La angiotensina II es un péptido de 8 aminoácidos que durante su permanencia en la sangre, ejerce dos efectos que pueden elevar la presión arterial:

1) La vasoconstricción, que se produce rápida y muy intensamente en las arteriolas y mucho menos en las venas, la constricción de las arteriolas aumenta la resistencia periférica, aumentando la presión arterial (Guyton y Hall, 1997).

2) Actúa sobre los riñones para aumentar la reabsorción de sodio y agua; esto aumenta lentamente el volumen del líquido extracelular, que después eleva la presión arterial a lo largo de un periodo de horas y días; este efecto es más potente que el mecanismo vasoconstrictor agudo para terminar de normalizar la presión arterial (Guyton y Hall, 1997).

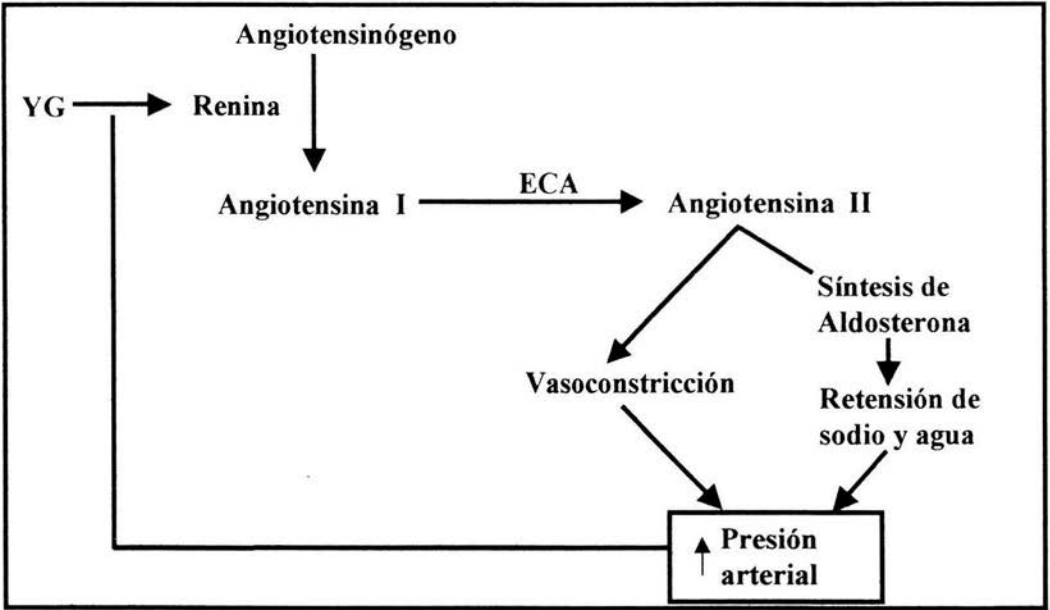


Figura 1. formación de Angiotensina II .

1.2.6. RECEPTORES PARA ANGIOTENSINA.

Principalmente se conocen dos diferentes tipos de receptores para la angiotensina II (AT1 y AT2) (Sugaya y cols. 1995).

El receptor AT1 está distribuido en organismos adultos en venas, arterias, corazón, riñón, glándula adrenal, cerebro, hígado y pulmón.

Este tipo de receptores median los efectos cardiovasculares conocidos para la angiotensina II, como son: elevación de la presión sanguínea, vasoconstricción, proliferación del músculo liso arterial, incremento en la actividad noradrenérgica periférica, incremento en la actividad del sistema simpático, liberación de aldosterona a partir de la glándula adrenal, y en la reabsorción de sodio y agua. (Esper, 1999; Kim e Iwao, 2000).

El receptor AT2 es expresado altamente en el desarrollo del tejido fetal, sugiriendo un posible papel en el desarrollo del feto y morfogénesis de órganos, dicha expresión se encuentra disminuida en el adulto siendo limitada a órganos como útero, ovario, corazón, médula adrenal, así como en los túbulos colectores y en los túbulos proximales dentro del riñón de rata (Kim e Iwao, 2000; Miyata y cols. 1999).

Cuando se impide la unión de la angiotensina II con su receptor AT1 por medio de antagonistas, se provoca la unión de la angiotensina II a los receptores AT2, que al ser estimulados, provocan efectos opuestos como: apoptosis, disminución de la actividad proliferativa, estimulación de la neogénesis endotelial vascular y vasodilatación (Kim e Iwao, 2000; Matzubara, 1998).

1.3. HIPERTENSIÓN

La hipertensión arterial sistémica es la elevación de las cifras normales de presión sistólica, diastólica y media (Vela, 1997; Guadalajara, 1985).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) los valores de 160/95 mm Hg definen estado de hipertensión arterial (Sokolow, 1988).

Se calcula que en México el 2.8 % de la población padece hipertensión (IMSS, 2000). En conjunto probablemente el 15% de los adultos de más de 35 años sufre de hipertensión, lo cual produce una alta morbilidad y mortalidad (Vela, 1997).

La hipertensión arterial se clasifica en a) Primaria o esencial y b) Secundaria:

La hipertensión secundaria se presenta entre el 2 y el 5% del total de los casos (Gareth, 2001); y se produce después de un daño a un órgano y/o sistemas, por ejemplo:

- ❖ Renal : nefritis aguda, nefritis crónica, pielonefritis riñón de hiperuricemia (gota)
- ❖ Esclerosis vascular del anciano.
- ❖ Coartación de la aorta.
- ❖ Estenosis de arterias renales: isquemia renal, hipertensión renovascular.
- ❖ Trombosis de venas renales.
- ❖ Hipertiroidismo.
- ❖ Menopausia y andropausia.
- ❖ Obesidad flagrante, entre otras.

De lo anterior hay que tomar en cuenta que varios de estos tipos de hipertensión son curables, si se elimina la causa que la ocasionó (Vela, 1997).

Se le denomina "esencial" o "primaria" a la hipertensión arterial cuya causa es desconocida, es decir que se ignora su etiología (Vela, 1997); en este tipo se encuentra del 95 al 98% de los casos de hipertensión (Gareth, 2001).

Aunque se conocen los factores que regulan la presión arterial, por definición no se ha establecido la causa de la hipertensión primaria y solo se conocen algunos mecanismos que se ven implicados en el desarrollo o empeoramiento de la hipertensión primaria, como son: alteración en el sistema nervioso autónomo, en los barorreceptores, los factores sociales y psicológicos, disfunción endotelial y alteración del sistema renina angiotensina son algunos de estos mecanismos.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.

Cuando hay una caída de la presión arterial, los nervios simpáticos hacen que aumente la frecuencia y la fuerza de contracción del corazón, también provocan vasoconstricción de las arterias, de las venas y de las arteriolas, todo ello aumenta el gasto cardiaco y existen pruebas que demuestran aumento de la actividad del sistema nervioso simpático en caso de hipertensión; pero no se ha concluido si las anomalías de este sistema son las causas de la hipertensión arterial esencial (Sokolow, 1988).

BARORRECEPTORES

Los barorreceptores o presorreceptores están localizados en las paredes de varias de las grandes arterias. Una elevación de la presión distiende los barorreceptores y les hace transmitir señales hacia el Sistema Nervioso Central y se envían señales de retracción de nuevo a la circulación a través del Sistema Nervioso Autónomo para llevar la presión arterial hacia el nivel normal.

Este sistema no es relevante en el control de la presión arterial a largo plazo ya que los barorreceptores se reajustan en uno o dos días a cualquier nivel de presión al que están expuestos (Hardman y cols. 1996).

IZT.

FACTORES SOCIALES Y PSICOLÓGICOS

Los factores sociales y psicológicos pueden desencadenar en los pacientes hipertensos impulsos adrenérgicos provenientes del sistema nervioso central y producir aumento de la vasoconstricción, con lo que se suman incrementos transitorios de la presión, a la hipertensión ya establecida y consecuentemente empeoramiento gradual de los cambios estructurales de las arterias y arteriolas del riñón.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Como ya se había mencionado, las células endoteliales juegan un papel principal en la regulación de la homeostasis de la pared vascular manteniendo el equilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores, siendo el óxido nítrico el principal factor relajante del endotelio. La liberación de NO se realiza



U.N.A.M. CAMPUS

en forma constante en la circulación sistémica, participando de esta manera en el mantenimiento del tono vascular (Sánchez, 1995).

Pero estas funciones se alteran en presencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial esencial humana (Gareth, 2001), la diabetes y la hipercolesteronemia. A esta situación se le llama "disfunción endotelial", y se manifiesta como una reducción de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio (Sánchez, 1995; Cachofeiro, 2001; Heras, 1999).

Se mencionan varios mecanismos implicados en la disfunción endotelial como son: alteración en los factores vasodilatadores, principalmente del óxido nítrico y/o aumento en los factores vasoconstrictores.

Disminución de los factores vasodilatadores (óxido nítrico).

1) Se sugiere que hay una menor producción de óxido nítrico a consecuencia de una alteración de la enzima que cataliza su síntesis o una menor disponibilidad de su sustrato o incluso de alguno de los cofactores necesarios para su síntesis.

2) Por otro lado se menciona una mayor degradación de óxido nítrico, consecuencia del estrés oxidativo; ya que el endotelio produce numerosas especies reactivas de oxígeno como los aniones superóxido (O_2^-), estos aniones se unen al óxido nítrico formando peroxinitritos, que carecen de acción relajante y participan en procesos de daño celular, provocando a la larga daño endotelial (Pérez, 2001; Cachofeiro, 2001).

Alteraciones de los factores vasoconstrictores.

Teniendo en cuenta que en la disfunción endotelial existe una menor

disponibilidad de óxido nítrico, la sobreexpresión de tromboxano A₂, endotelina, angiotensina II y de catecolaminas contrarrestan las acciones del óxido nítrico (Cachofeiro, 2001).

Por otro lado, ha sido reportado que la endotelina puede jugar un papel importante en la disfunción endotelial, ya que estimula la actividad del sistema nervioso simpático y la formación de angiotensina II, también contribuye al daño producido en los vasos, del corazón y riñón, debido a que posee un potente efecto proliferativo (Pérez, 2001; Cachofeiro, 2001).

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Como ya se mencionó el SRA posee gran importancia en la regulación de la presión arterial, el equilibrio electrolítico y el control del volumen extracelular, ya que cuando se produce un decremento de presión disminuye el flujo sanguíneo renal, lo que produce liberación de renina, lo cual lleva a la formación y liberación de angiotensina II, produciendo vasoconstricción y retención de sal y agua (Brady y cols. 1998), hasta llevar al organismo a su homeostasis. Sin embargo, se ha visto que puede haber alteraciones de este sistema, provocando la elevación de las cifras de presión; una de las alteraciones es que la secreción de renina no puede detenerse en forma normal, otra es que la estimulación adrenérgica para liberar renina se encuentra aumentada; en ambos casos se provoca un aumento en la síntesis de angiotensina II (Kaplan, 1985). También se ha observado que la angiotensina aumenta la presión arterial de manera progresiva; es decir, que se necesitan cantidades menores para mantener la respuesta constrictora (Kaplan,

1985); de esta manera al producirse angiotensina en mayor cantidad, aumentando la respuesta vasoconstrictora y elevando el volumen circulante, se lesionan las arterias y órganos como el corazón, cerebro y riñón. El fenómeno se convierte en un problema autosostenido, de tal manera que mientras más tiempo dura la vasoconstricción, más daño arteriolar se produce y ésta conduce a elevar la presión, formando un círculo vicioso (Vela, 1997).

Una teoría acerca del desarrollo de la hipertensión arterial esencial que tiene muchos defensores es que el sistema nervioso central incrementa el gasto cardíaco por medio de sus descargas vegetativas, lo que induce contracción del músculo arteriolar con lo que se eleva la resistencia periférica total y por consiguiente la presión arterial; estos cambios de presión influyen también en el riñón por sus efectos sobre el volumen sanguíneo y el sistema renina angiotensina aldosterona; la contracción prolongada del músculo liso, produce cambios estructurales en el endotelio de las arteriolas con lo que aumenta de manera permanente la resistencia periférica total, produciéndose así la hipertensión (Sokolow, 1988).

1.4. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

Hay un número de medicamentos que se usan como tratamiento en la hipertensión esencial como son:

a) Diuréticos: estos fármacos disminuyen la presión arterial por que incrementan la excreción de sodio y agua por el riñón, lo cual provoca reducción del volumen plasmático, el fluido extracelular y el ritmo cardíaco provocando una

reducción de la presión arterial; algunos pueden también disminuir el volumen circulante y relajar directamente el músculo liso vascular. Algunos diuréticos de uso frecuente son: bendrofluazida, hidroclorotiazida los cuales son derivados de la sulfonamida (Brady y cols. 1998; Page y cols. 1997).

b) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): el mecanismo de acción molecular es la inhibición de la actividad de la ECA; el resultado celular de su acción es reducir la síntesis de angiotensina II y reducir el metabolismo de algunas cininas, al inhibir la formación de un vasoconstrictor como lo es la angiotensina II disminuye la resistencia periférica total. Entre los fármacos de este grupo están captopril, enalapril y lisinopril.

c) Bloqueadores adrenérgicos: actúan principalmente interfiriendo la actividad simpática ya que antagonizan competitivamente los efectos de los efectores simpáticos norepinefrina y epinefrina en los receptores β -adrenérgicos; que trae por consecuencia una reducción en la resistencia periférica, y como resultado una relajación arteriolar; existen antagonistas selectivos como atenolol y metoprolol, antagonistas parciales como pindolol y los que presentan una acción dual de agonizar y antagonizar los receptores α y β , respectivamente, como son: labetalol y carvedilol (Brady y cols. 1998; Page y cols. 1997).

d) Bloqueadores de calcio: interfieren bloqueando la entrada de Ca^{+2} a las células del músculo liso, impidiendo así la vasoconstricción, disminuyendo la resistencia periférica total; algunos ejemplos son: nifedipina, verapamil y diltiazem.

e) Antagonistas de los receptores AT₁: Hace dos décadas fueron descubiertos los antagonistas de los receptores de angiotensina II, éstos bloquean la unión de la angiotensina II a los receptores AT₁, de manera específica; éstos receptores se encuentran en las arterias y otros tejidos; de tal manera que han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial. El primero en sintetizarse fue losartán, y le siguieron valsartán, candesartán, tasosartán y el de mayor capacidad bloqueante, irbesartán. Al bloquear específicamente a los AT₁ permiten que la angiotensina II actúe sobre los AT₂, resultando un efecto antagónico benéfico y, por otra parte, no se producen aumentos de renina y angiotensina I (Esper, 1999).

En general, estos fármacos indicados en el tratamiento de la hipertensión arterial causan una gran variedad de efectos adversos, como deshidratación, fatiga, edema, bradicardia, náuseas, erupciones en la piel y una tos seca y persistente que en muchos casos obliga a abandonar el tratamiento (Brady y cols. 1998; Page y cols. 1997) y son de alto costo, por lo que parte de la población recurre a otras alternativas medicamentosas como la medicina tradicional a partir de plantas medicinales, que son de bajo costo y los efectos colaterales son menores y menos frecuentes.

1.5. MEDICINA TRADICIONAL

La medicina tradicional es practicada en todo el mundo (Akerlele y cols. 1991); como su nombre lo indica, forma parte del patrimonio cultural de cada país y

emplea prácticas que se han transmitido de una generación a otra desde cientos de años antes del desarrollo de nuestra medicina actual (Moron y Jardines, 1997).

En México el uso de las plantas medicinales se conoce desde los tiempos prehispánicos, ya que los médicos indígenas se daban a la tarea de observar cuidadosa y detalladamente los efectos y usos de las plantas medicinales; de ésta forma aun en nuestros días el uso de las plantas medicinales ocupa un lugar importante en grandes núcleos de la población mexicana (Treviño, 1999).

Por otro lado, es bien conocido que las plantas son una de las fuentes más importantes de obtención de fármacos, ya que muchos de los fármacos utilizados en la medicina actual tuvieron su origen en las plantas; por ejemplo, la salicina obtenida de la corteza del sauce, que dio origen a la síntesis del ácido acetilsalicílico, ampliamente utilizado como analgésico no narcótico, la morfina un potente analgésico narcótico obtenido de la amapola (Williamson y cols. 1996).

Una de las patologías que no escapa al uso de las plantas son las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, en la cual se utiliza a el ajo (*Allium sativum*) y al olivo (*Olea europea*) entre otras como agentes antihipertensores (Martínez, 2000).

El zapote blanco (*Casimiroa edulis*) es una planta que es utilizada como antihipertensor desde el siglo XVI en la medicina náhuatl, refiriéndose a la existencia de un fruto verde en su exterior y de pulpa blanca que provoca sueño (Viesca, 1976).

1.6. *Casimiroa edulis*

Casimiroa edulis es conocida como cacchique en Yucatán, iztaczapotl y coxhizapotl en Puebla, matasano en Chiapas y Oaxaca, tzapotl en Morelos, uruataurapite en Michoacán, xizetua en Puebla, yaga-guia en Oaxaca, zapote en el estado de México y zapote dormilón en Sinaloa (Argueta, 1994).

1.7. SINONIMIA

Casimiroa pringlei Wats., *Casimiroa pubescens* Ram., *Casimiroa watsoni* Engl.
(SEMARNAP, 2001)

1.8. TAXONOMÍA.

La clasificación taxonómica de esta planta es la siguiente:

REINO: Vegetal

SUBREINO: Fanerógamas

DIVISIÓN: Angiosperma

CLASE: Dicotiledónea

FAMILIA: Rutaceae

GENERO: *Casimiroa*

ESPECIE: *C. edulis* La Llave & Lex.

(Reiche, 1963)

1.9. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Casimiroa edulis es un árbol que se encuentra en el centro y sureste de México; habita en climas cálidos, semicálidos y templados, desde los 500 a 2600 m snm; cultivada en huertos familiares o asociada a bosques tropicales caducifolios y subcaducifolios, matorral xerófilo, bosque espinoso mesófilo de montaña mixto pino-encino.

Es un árbol mediano, ramoso; hojas alternas, compuestas de 3 a 5 folíolos oblongos, coriáceos, lustrosos y verdes, pubescentes uniformemente (Fig. 2). Flores hermafroditas, blancas de color blanco verdoso, en pequeños racimos axilares o terminales. El fruto es globoso, verdoso, del tamaño de una manzana, con pulpa blanca, cremosa y dulce.

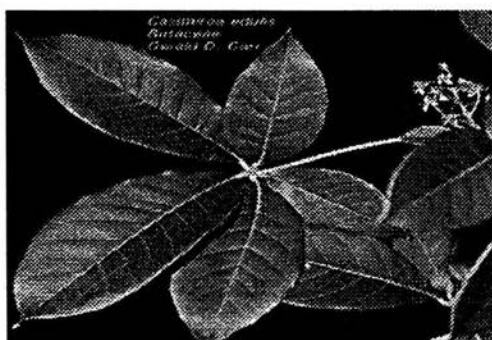


Figura. 2. Hojas de *Casimiroa edulis*

Las semillas son en número de 3 a 4, oblongas y de 3 a 5 cm de largo por 2.5 cm de ancho, sin albumen, con el hilio alargado central, cotiledones gruesos amigdalinos y radícula corta, florece de enero a febrero (Argueta, 1994).

1.10. USOS MEDICINALES

C. edulis, en forma particular y con suma frecuencia, se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial, que es conocida comúnmente como “presión alta” en la zona centro del país (Estado de México, Hidalgo, Michoacán, Morelos, Puebla, Tlaxcala y Chiapas); para tal efecto se recomienda tomar la infusión de las hojas de esta planta cada tercer día en ayunas o comer un fruto después de cada comida, hasta tener la presión normal.

C. edulis suele utilizarse también contra el insomnio o como regulador del sueño; se indica tomarla por las noches, una o dos horas antes de irse a dormir, después de haber ingerido el último alimento o comer el fruto, es suficiente para poder dormir toda la noche (Argueta, 1994).

1.11. FITOQUIMICA

Algunos de los compuestos químicos con efecto sobre la presión arterial que han sido encontrados en las semillas de *C. edulis* son los siguientes:

N-Monometilhistamina

N,N-Dimetilhistamina

Prolina

N-Metilprolina

Acido γ aminobutírico

Casimiroedina

Acetónido de sinefrina

(Vidrio y cols. 1999)

1.12. ANTECEDENTES

Dentro de los estudios realizados con *C. edulis* para investigar su efecto antihipertensor encontramos los siguientes:

Lozoya y cols. (1977) realizaron un estudio del extracto acuoso y alcohólico de semillas de *C. edulis* en el cual probaron el efecto en diferentes preparaciones de músculo liso *in vitro* como son: aorta, tráquea, vejiga, íleon terminal y útero; encontraron un incremento en la contractibilidad; también realizaron estudios de la presión sanguínea en diferentes especies animales como perro, gato y cobayo después de administrar el extracto (0.3 a 1.5 mg/kg. i.v.), encontraron que la presión disminuyó en todas las especies.

Vidrio y Magos (1991) realizaron estudios de los extractos acuoso y alcohólico de las semillas de *C. edulis* y encontraron que ambos extractos produjeron hipotensión, disminución de la resistencia periférica y aumento del ritmo cardiaco en rata y perro; con estos resultados concluyeron que el efecto del extracto es mediado por los receptores H₁ y H₂ de la histamina debido a que se utilizaron antagonistas específicos como la difenhidramina y la cimetidina, Posteriormente en otro estudio Vidrio y Magos (1995) observaron que el extracto acuoso de semillas de *C. edulis* inhibió la contracción de anillos de aorta inducida por

noradrenalina, prostaglandinas $F_{2\alpha}$ y cloruro de potasio, con y sin endotelio el cual fue removido frotando el lumen de la aorta con una corriente de CO_2-O_2 ; concluyeron que el efecto relajante es independiente del endotelio.

Los estudios realizados sobre *C. edulis* para investigar el efecto antihipertensor se han hecho en modelos experimentales con animales íntegros y/o en tejido de animales normotensos.

Dichos estudios muestran que los extractos de las semillas de *C. edulis* disminuyen la presión arterial y causan vasorrelajación *in vitro*, sin embargo no se han reportado estudios en animales hipertensos.

Por lo cual en este trabajo se planteó estudiar las propiedades antihipertensoras del extracto acuoso de las hojas de *C. edulis* en un modelo de hipertensión dependiente de angiotensina II.

1.13. OBJETIVO GENERAL

Estudiar el efecto del extracto acuoso de las hojas de *Casimiroa edulis* sobre la presión arterial y la reactividad vascular renal de ratas hipertensas por coartación de la aorta.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Inducir hipertensión arterial en las ratas por coartación de la aorta.
- Administrar a las ratas con coartación de la aorta el extracto acuoso de *C. edulis* por vía oral por 20 días y comparar sus efectos con un fármaco antihipertensor en el mismo periodo de tiempo.

- Realizar curvas dosis respuesta a angiotensina II en el riñón aislado perfundido, proveniente de ratas hipertensas y normotensas, en presencia y ausencia del extracto de *C. edulis*.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Obtención de la planta y preparación del extracto acuoso.

Las hojas de la planta se obtuvieron en el municipio de San Cosme Xalostoc, Estado de Tlaxcala; un ejemplar fue depositado en el Herbario de la FES Iztacala, UNAM, para su identificación botánica por la Biól. Edith López Villafranco.

Para la preparación del extracto acuoso se pesaron 10 g de hojas secas de *C. edulis*, se pulverizaron; posteriormente, el polvo fue colocado en un sistema de reflujo por 30 minutos a 80°C, enseguida se dejó enfriar a temperatura ambiente y se centrifugó a 4000 r.p.m. por 10 minutos para separar las partículas grandes y se separó el sobrenadante, el cual se guardó en un frasco ámbar a 4°C.

El extracto se dividió en dos porciones, una porción se utilizó para ser administrada en las dosis de 95 y 285 mg/kg. La otra porción se colocó en una estufa a 60°C hasta que se deshidratara; posteriormente, se resuspendió en agua destilada a una concentración de 100 mg/ml para ser administrada a las ratas a una dosis de 570 mg / kg.

2.2. Reacciones de Identificación Fitoquímica.

Con el extracto acuoso de *C. edulis*, previamente seco se realizaron pruebas fitoquímicas de acuerdo con Domínguez (1979), con la finalidad de detectar algunos grupos de metabolitos secundarios. Las pruebas realizadas fueron:

a) Alcaloides: Por la prueba de Mayer, la cual consistió en disolver 1.36 g de HgCl₂ en 60 ml de H₂O y 5 g de KI en 10 ml de H₂O se mezclaron las dos

soluciones y se aforan a 100 ml con agua destilada. Se usa sobre 1mg de muestra acidulada con HCl o H₂SO₄ diluidos (1N) usando solo unas gotas de ambas soluciones, la reacción positiva produce un precipitado.

b) Esteroles: por la reacción de Salkowsky, que consiste en aplicar 1 ml de cloroformo y 1 ml de H₂SO₄ concentrado a 1mg de muestra seca, la reacción positiva produce coloraciones amarillas o rojas.

c) Flavonoides: por la reacción de Shinoda, se realiza aplicando a 1 mg de muestra 1 trozo de Mg y unas gotas de HCl concentrado, la reacción positiva produce coloraciones anaranjadas, rojizas, rojo-azulosas o violetas.

d) Antraquinonas: se añade 1ml de cloroformo y unas gotas de NaOH 1N a 1 gramo de muestra, la reacción positiva produce coloración roja.

e) Coumarinas: se aplica hidróxido de amonio a 1 mg de muestra, la reacción positiva produce una fluorescencia azul, azul verdosa o violeta.

f) Sesquiterpenolactonas: por la prueba de Baljet, que consiste en colocar en un tubo de ensaye de 4x50 mm o un microcrisol 1 mg de muestra, para posteriormente agregar una gota de solución metanólica de clorhidrato de hidroxilamina 2N con una gota de solución metanólica de KOH 2N, la mezcla se calienta por uno o dos minutos, se deja enfriar, y se acidula con HCl 0.5 N se añade una gota de FeCl₃ al 1%, la reacción positiva produce coloraciones violáceas.

2.3. Inducción de hipertensión arterial por coartación de la aorta.

La elevación de la presión arterial por coartación de la aorta es producida por la estimulación del sistema renina - angiotensina, ya que al realizar la coartación de la aorta entre ambos riñones, en uno de los riñones disminuye el flujo sanguíneo, lo cual estimula al riñón a segregar renina, lo que conduce a la producción de angiotensina II con la consecuente elevación de la presión arterial por vasoconstricción y retención de agua y sodio. El nivel de aumento de la presión está determinado por el grado y duración de la constricción de la arteria (Guyton y Hall, 1997).

Se usaron ratas machos de la cepa Wistar, de 300 a 350 gramos de peso; y la coartación de la aorta se realizó de acuerdo al método de Lin y cols. (1991). Las ratas se anestesiaron con éter dietílico, posteriormente se realizó una incisión en la línea media, se abrió la cavidad abdominal por planos y se retiraron cuidadosamente los órganos viscerales y el tejido conectivo; se expuso el riñón derecho y sus vasos, para ocluir la aorta descendente con hilo seda (3-0), por debajo de la arteria renal derecha y mesentérica superior, y por arriba de la arteria renal izquierda. Se estandarizó la magnitud de la oclusión, colocando por encima de la aorta una aguja del número 19 con el calibre externo de 3 mm de diámetro, la oclusión se realizó ligando la arteria y la aguja; al final se retiró la aguja entre el hilo y la arteria. De 20 a 25 días después de la operación se realizó un registro de la presión arterial de la arteria carótida. A los animales del grupo control se les realizó la misma operación, sin llegar a ocluir la aorta, con el fin de someterlos al mismo estrés quirúrgico.

Con estos organismos se formaron grupos de 5 y se les administró diariamente, por vía oral, con la ayuda de una cánula esofágica, los siguientes tratamientos y dosis: extracto acuoso 95, 285 y 570 mg/kg, enalapril 2.5 y 5 mg/kg, y solución salina como control por un período de 20 a 25 días.

2.4. Medición de la presión arterial.

Transcurrido el tiempo de coartación, las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (35 mg/kg. i.p.), enseguida se colocaron en una tabla de disección, se les hizo una incisión con ayuda de material de disección, se localizó la arteria carótida externa y se colocó un catéter en contraflujo del torrente sanguíneo, el catéter contenía solución salina y 10 UI de Heparina /ml, para evitar la coagulación sanguínea.

El catéter se conectó a un transductor de presión (con solución salina y heparina) de la marca Narco Byo-System Mod. P1000B, que a su vez estuvo conectado a un fisiógrafo de mesa de la misma marca, Mod. DMP-4B. El registro se realizó por un tiempo de 20 minutos o hasta que fue estable.

2.5. Estudio de la reactividad vascular renal.

Después de registrar la presión arterial, se realizó una incisión media en la cavidad abdominal y se expuso el riñón derecho, se disecaron las arterias renal derecha, mesentérica y aorta, las cuales fueron referidas con hilo seda y se ocluyó la aorta, por debajo del riñón derecho; enseguida se hizo una incisión en la arteria mesentérica y a través de ésta con una aguja del número 19 unida a una

jeringa que contenía solución Krebs, con la siguiente composición (mM): NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, NaH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 2.5, y glucosa 11.5, se canuló la arteria renal, el riñón fue extraído del cuerpo del animal y se suspendió en una cámara para órgano aislado tipo Langerdoff; esta cámara tiene una doble pared por la cual, mediante una bomba de marca Brickman 1C-2 se hace circular agua a 37°C. La perfusión del riñón se realizó con solución Krebs, previamente burbujeadada con carbógeno (una mezcla de O₂ / Co₂ al 95 y 5 %, respectivamente) a un pH de 7.4, a 37°C. La presión de perfusión se registró con un transductor de presión unido a un amplificador Kent y a un graficador Packard Mod. 7231 (Fig. 3).

Una vez que se colocó el riñón se dejó estabilizar por 15 minutos; enseguida se realizaron curvas dosis respuesta a angiotensina II, administrándola en bolo (una sola dosis) en concentraciones crecientes y registrando los cambios en la presión de perfusión, que fueron considerados como cambios en la reactividad vascular renal.

Posteriormente de que se administró el extracto (570 mg/kg. vía oral, 20- 25 días) cuando iban a ser perfundidos los riñones, se preparó una solución de 71.3 µg/ml del extracto acuoso en solución Krebs y se realizaron las curvas dosis respuesta a Ang II.

También se realizaron curvas dosis respuesta a Ang II con riñones de ratas hipertensas en presencia de 14.26 µg/ml, 28.52 µg/ml y 142.6 µg/ml de extracto acuoso de *C. edulis* perfundido continuamente; de la misma manera se perfundieron riñones de ratas hipertensas con losartán 1µM y con histamina 1µM.

2.6. Tratamiento estadístico de los datos

Los datos obtenidos de presión arterial y los cambios de la presión de perfusión de cada grupo se promediaron y se obtuvo el error estándar de la media y se aplicó la prueba de t de Student para evaluar el nivel de significancia, para una $p < 0.05$.

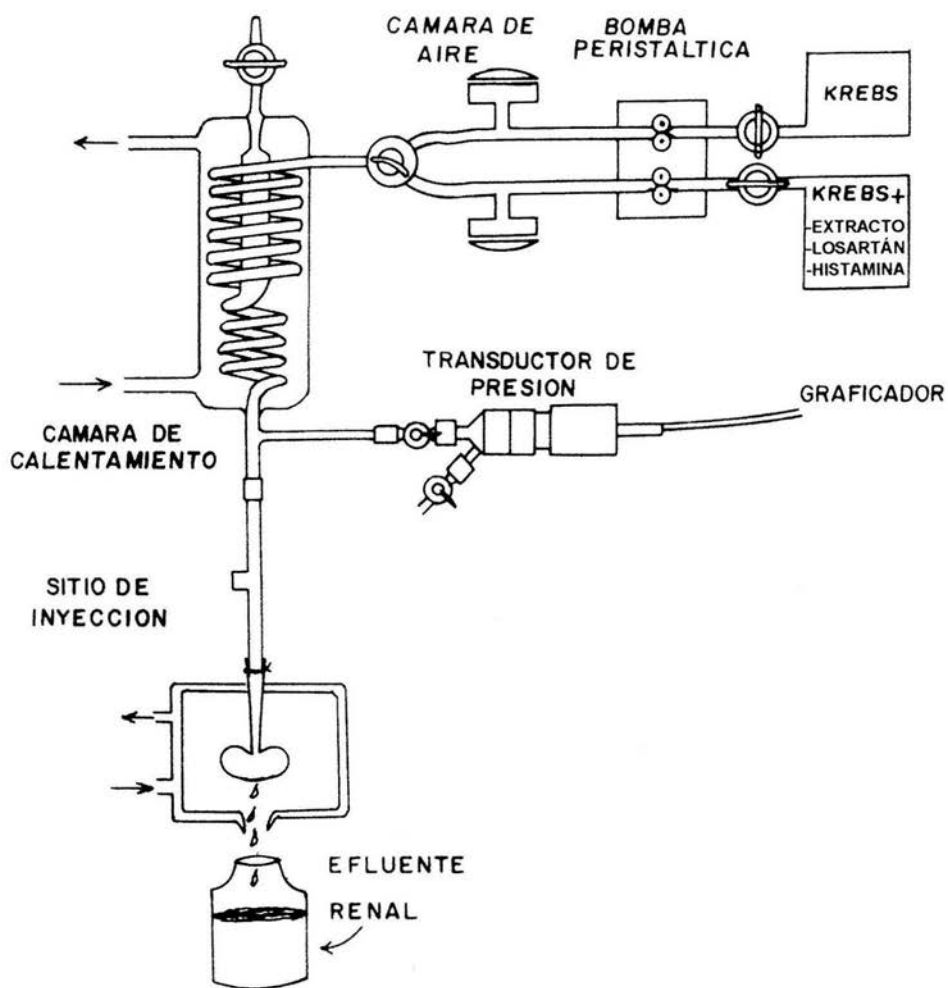


Figura 3. Sistema de órgano aislado tipo Langerdorff.

III. RESULTADOS.

IDENTIFICACIÓN DE LA PLANTA.

La Biól. Edith López Villafranco identificó el organismo y un ejemplar se depositó en el Herbario de la FES Iztacala registrándose con el número 28906.

PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN FITOQUÍMICA.

Los resultados obtenidos en la serie de reacciones fitoquímicas se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 1. Muestra la ausencia o presencia de los grupos identificados en la serie Fitoquímica.

Alcaloides	+
Esteroles	-
Flavonoides	+
Antraquinonas	-
Coumarinas	+
Sesquiterpenolactonas	-

DESARROLLO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Después de los veinte días de coartación se llevó a cabo el registro de la presión arterial a los grupos que se les practicó la coartación (hipertensas) y las falsas coartadas (control). Se observó que el grupo de ratas hipertensas

presentó una presión sistólica de 163.79 ± 6.22 mm Hg (n=5, para todos los experimentos) y el grupo control una presión arterial de 101.2 ± 12 mm Hg, comprobándose que la oclusión de la aorta les provocó un aumento significativo y sostenido de la presión arterial ($\Delta Mx=62.59$ mm Hg) (Fig. 4), indicando que sufren de una hipertensión secundaria.

EFEECTO DE *C. edulis* Y ENALAPRIL SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL.

Los grupos que recibieron el extracto acuoso de *C. edulis* durante el periodo postcoartación en las dosis de 95, 285 y 570 mg/kg la presión disminuyó a 136.5 ± 7.55 , 137.34 ± 8.45 y 115.31 ± 21.97 mm Hg produciéndose una disminución con respecto al grupo de hipertensas en la presión sistólica de 27.46 ± 7.55 , 26.40 ± 8.45 y 48.47 mm Hg respectivamente (Fig. 5). Mientras que los grupos de ratas hipertensas a los que se les administró enalapril (2.5 y 5 mg/kg vía oral) presentaron una presión sistólica de 119 ± 11.65 mm Hg y 133.33 ± 9.81 mm Hg respectivamente, lográndose un decremento de 44.79 ± 11.65 y 30.46 ± 9.81 mm Hg, respectivamente. Al aplicar la prueba estadística se encontraron diferencias significativas ($P<0.05$) de los dos grupos que recibieron enalapril (2.5 y 5 mg/kg vía oral) con respecto a las hipertensas (Fig. 6).

REACTIVIDAD VASCULAR RENAL.

Al realizar las curvas dosis respuesta a angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) en los riñones provenientes de ratas control e hipertensas, se observó que en ambos grupos hubo incremento en la presión de perfusión, dependiente de la

concentración de Ang II; sin embargo, podemos observar que este incremento en la presión de perfusión fue significativamente mayor en los riñones de las ratas hipertensas (Fig. 7). Las respuestas a la Ang II se caracterizaron por incrementos transitorios en la presión de perfusión hasta alcanzar un valor máximo y su posterior retorno al valor basal (inicial) en aproximadamente 5 minutos.

Al realizar las curvas dosis respuesta a Ang II en el riñón aislado perfundido, proveniente de ratas que recibieron enalapril 2.5 mg/kg por vía oral en el periodo de 20- 25 días se observó decremento de la presión de perfusión con respecto al grupo de ratas hipertensas que únicamente se trataron con solución salina (Fig. 8). Con respecto al grupo que recibió 5 mg/kg de enalapril (vía oral) también se observaron decrementos en la presión de perfusión con respecto al grupo de hipertensas (Fig. 9), sin embargo estos decrementos no fueron significativos para ambos grupos que recibieron enalapril.

Las curvas dosis respuesta a Ang II realizadas en los riñones de animales con hipertensión y tratadas con 95 (Fig. 10) y 285 mg/kg (Fig. 11) del extracto acuoso de *C. edulis*, no mostraron diferencias con respecto a los riñones de animales hipertensos no tratados

REACTIVIDAD VASCULAR RENAL EN PRESENCIA DEL EXTRACTO ACUOSO DE *C. edulis*.

Se decidió perfundir el extracto continuamente en la solución krebs, debido a que las curvas dosis respuesta con riñones de animales con hipertensión que fueron tratadas con el extracto por el periodo de 20- 25 días (vía oral) no presentaron diferencias,

Las curvas dosis respuesta a Ang II (10, 20, 40 y 80 ng) realizadas con riñones de animales hipertensos con perfusión continua del extracto 14.26 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 13) y 28.52 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 14) del extracto acuoso de *C. edulis*, no mostraron diferencias significativas con respecto a los riñones de animales hipertensos.

Al realizar las curvas dosis respuesta a Ang II (10, 20, 40 y 80 ng) en riñones de animales con hipertensión perfusión continua del extracto acuoso de *C. edulis* 71 $\mu\text{g/ml}$, que previamente fueron tratados con extracto acuoso de *C. edulis* (570 mg/kg vía oral por 20 - 25 días) se observaron decrementos de la presión de perfusión con respecto al grupo de hipertensas control encontrándose diferencias significativas ($P < 0.05$) (Fig. 12).

Al realizar las curvas dosis respuesta a Ang II (10, 20, 40 y 80 ng) con riñones de ratas hipertensas con perfusión continua del extracto acuoso 142.6 $\mu\text{g/ml}$, se observaron decrementos de la presión de perfusión, presentándose diferencias significativas ($P < 0.05$) en la administración de 20,40 y 80 ng de Ang II (Fig.15).

REACTIVIDAD VASCULAR RENAL EN PRESENCIA DE LOSARTÁN.

Esta serie de experimentos se utilizó como estándar de los experimentos en los que se perfundió constantemente el extracto, ya que el losartán no requiere pasar por un proceso de biotransformación.

En otra serie de experimentos se realizaron curvas dosis respuesta a Ang II (10, 20, 40 y 80 ng) con riñones de ratas hipertensas perfundiendo losartán (el cual es un antagonista de los receptores AT1 de Ang II) $1\mu\text{M}$ y se observó decremento de la presión de perfusión con respecto al grupo de hipertensas, siendo significativos ($P<0.05$) dichos decrementos. También se encontraron diferencias significativas ($P<0.05$) cuando se comparó con el grupo control (Fig. 16).

REACTIVIDAD VASCULAR RENAL EN PRESENCIA DE HISTAMINA.

Debido a que los antecedentes mencionaban la presencia de derivados de histamina en los extractos acuosos y alcohólico de semillas de *C. edulis*, es que se decidió perfundir histamina ($1\mu\text{M}$), con el fin de observar si la histamina inhibía el efecto vasoconstrictor de la Ang II en el riñón de animales hipertensos.

En otra serie de experimentos se realizaron curvas dosis respuesta a Ang II (10, 20, 40 y 80 ng) con riñones de ratas hipertensas perfundiendo histamina $1\mu\text{M}$, observándose decrementos significativos ($P<0.05$) de la presión de perfusión con respecto a los grupos de hipertensas y normotensas (Fig. 17).

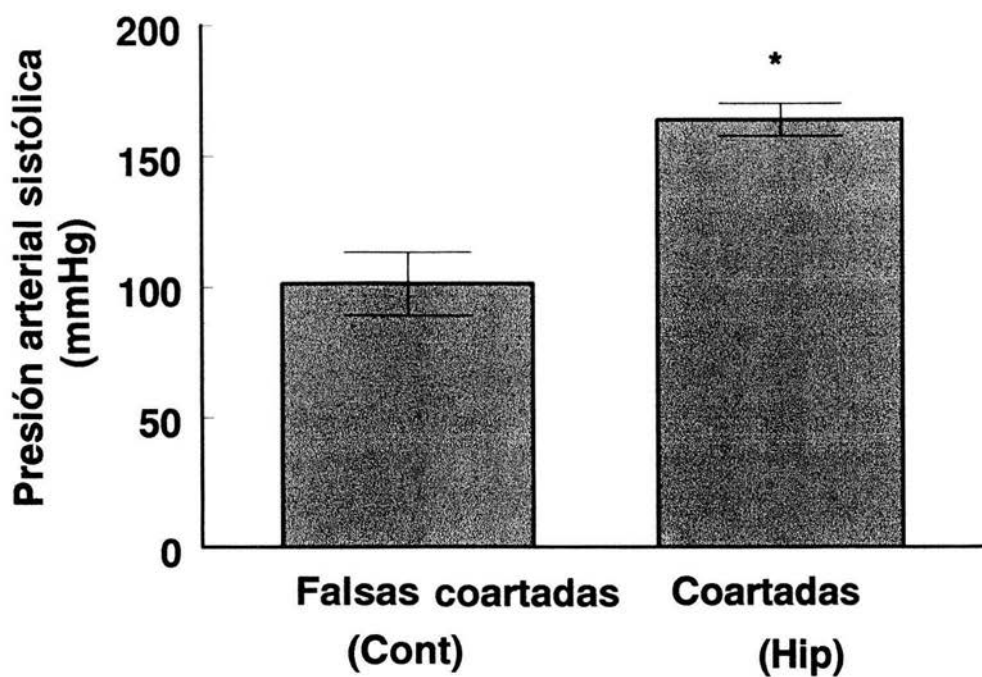


Figura. 4. Presión arterial sistólica de animales con falsa coartación (Control) y con coartación de la aorta (hipertensas). Cada barra representa la media \pm EEM, de n= 5, * p< 0.05

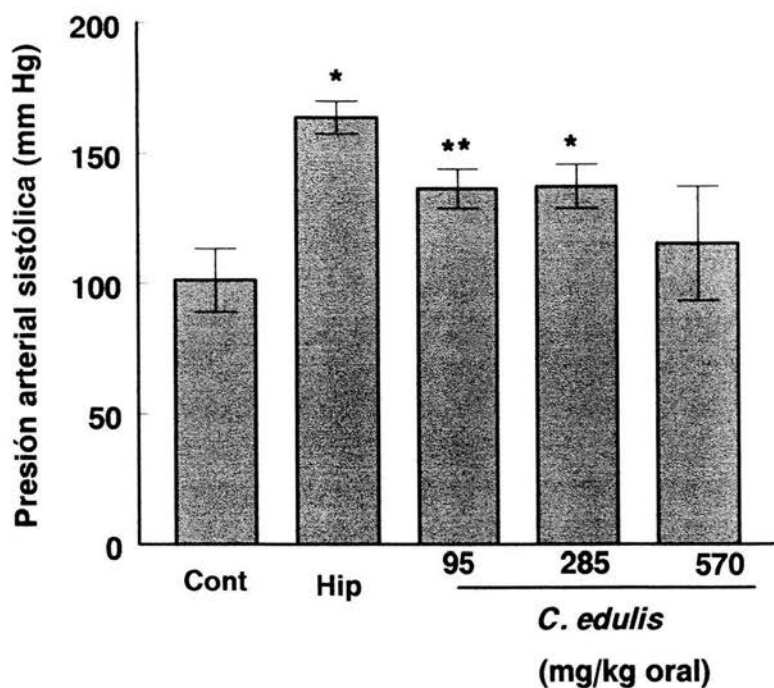


Figura.5 Efecto del extracto acuoso de las hojas de *C. edulis* (95, 285 y 570 mg/kg vía oral), administrado por un periodo de 20-25 días, sobre la presión arterial sistólica de animales con hipertensión. Cada barra representa la media \pm EEM, de n=5 * p<0.05.

** Diferencias significativas con los grupos de hipertensas y control.

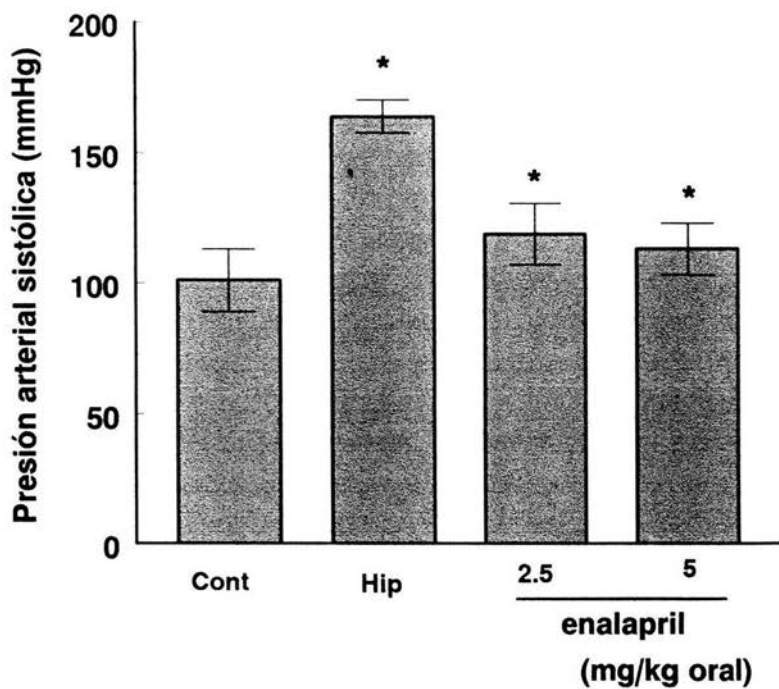


Figura. 6. Efecto del enalapril (2.5 y 5 mg/ kg vía oral) administrado por un periodo de 20-25 días sobre la presión arterial de animales con hipertensión, cada barra representa la media \pm EEM, de n=5 *p<0.05.

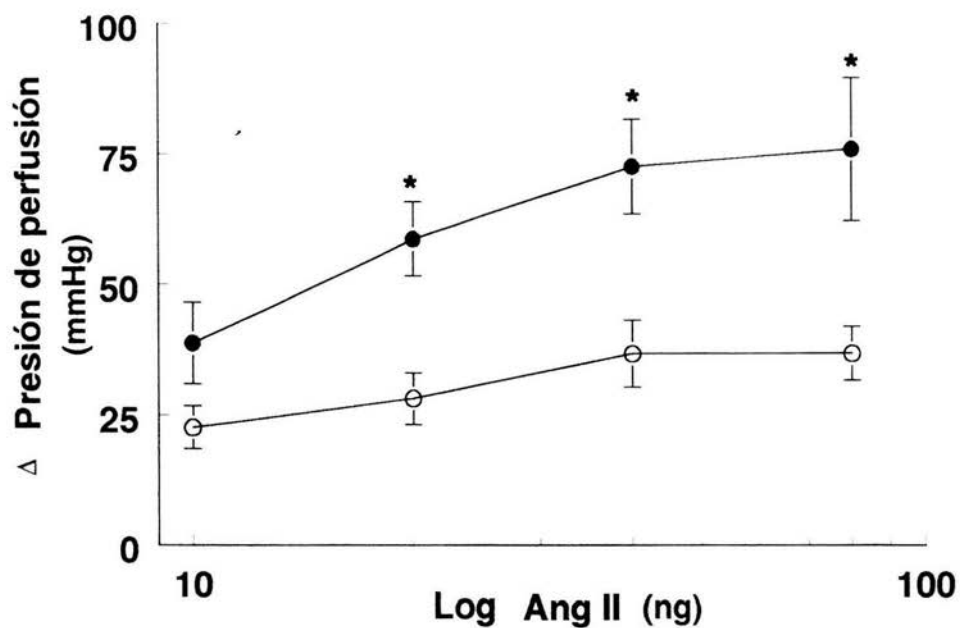


Figura. 7. Efecto de la Angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado perfundido proveniente de ratas control (○) e hipertensas (●) cada punto representa la media \pm EEM, n=5 *p<0.05.

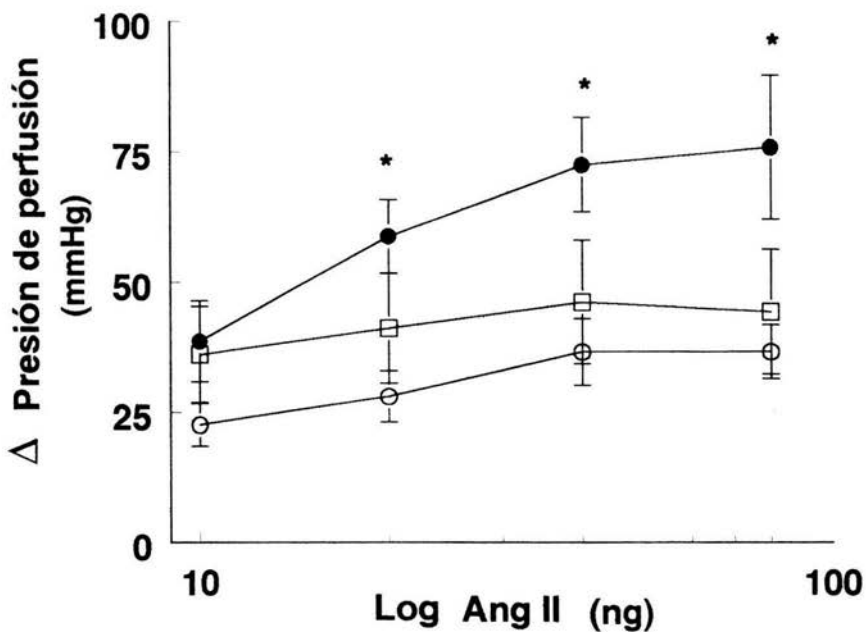


Figura.8. Efecto de la Angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas control (○) e hipertensas (●) e hipertensas tratadas con enalapril 2.5 mg/kg vía oral (□) en un periodo de 20-25 días, cada punto es la media \pm EEM, n=5 *p<0.05.

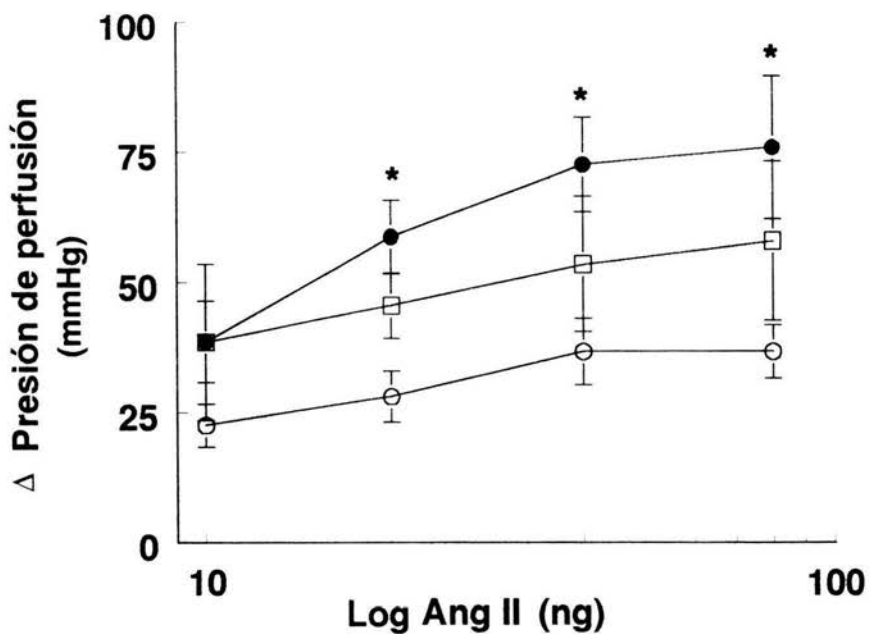


Figura.9. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas control (○) e hipertensas (●) e hipertensas tratadas con enalapril 5 mg/kg vía oral (□) en un periodo de 20-25 días, cada punto es la media \pm EEM, de n=5 *p<0.05.

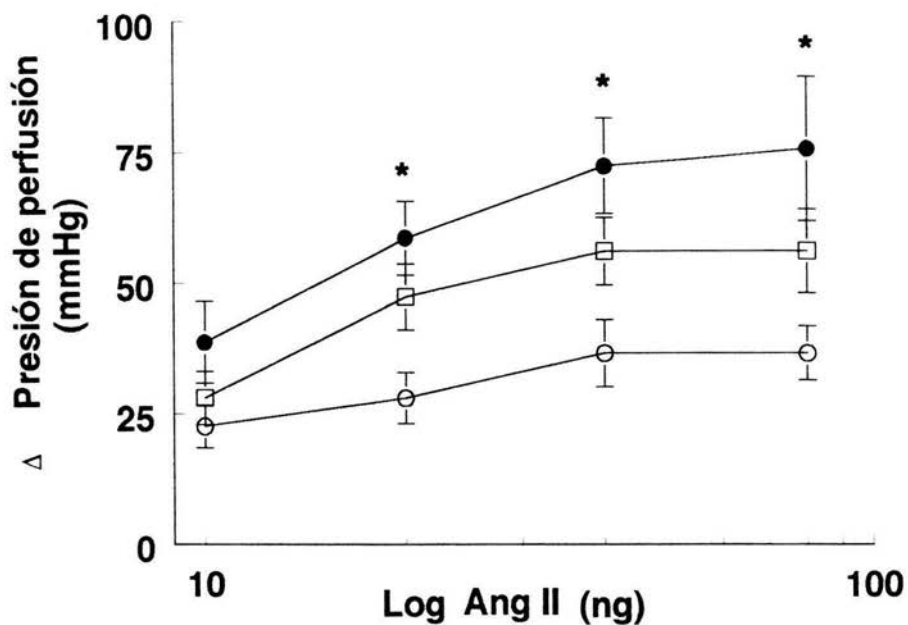


Figura.10. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas control (○) e hipertensas (●) e hipertensas tratadas con extracto 95 mg/kg vía oral (□) por un periodo de 20-25 días, cada punto es la media \pm EEM, de n=5 *p<0.05.

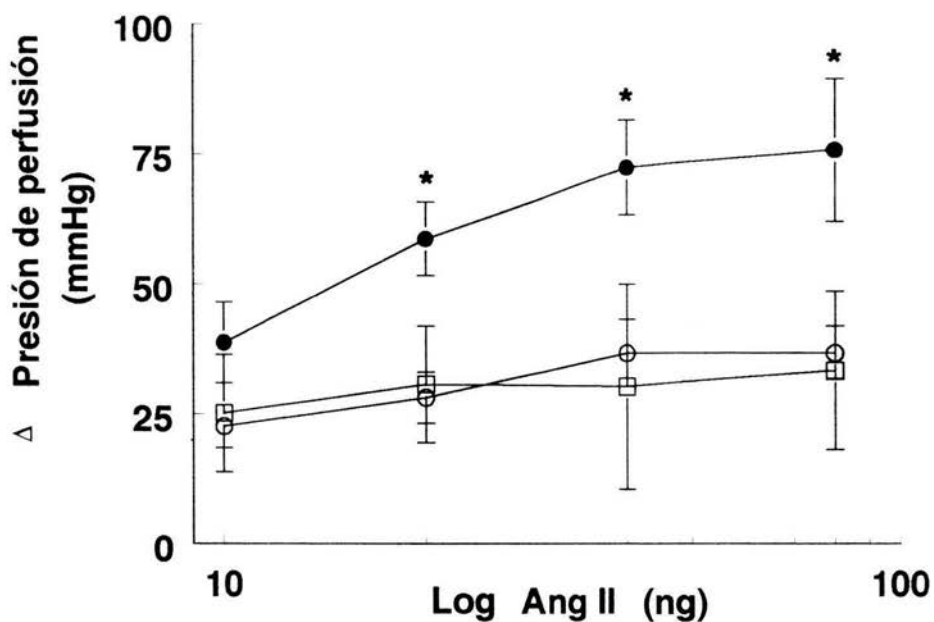


Figura.11. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas control (○) e hipertensas (●) e hipertensas tratadas con extracto 285 mg/kg vía oral (□) por un periodo de 20-25 días, cada punto es la media \pm EEM, de n=5,2 *p<0.05.

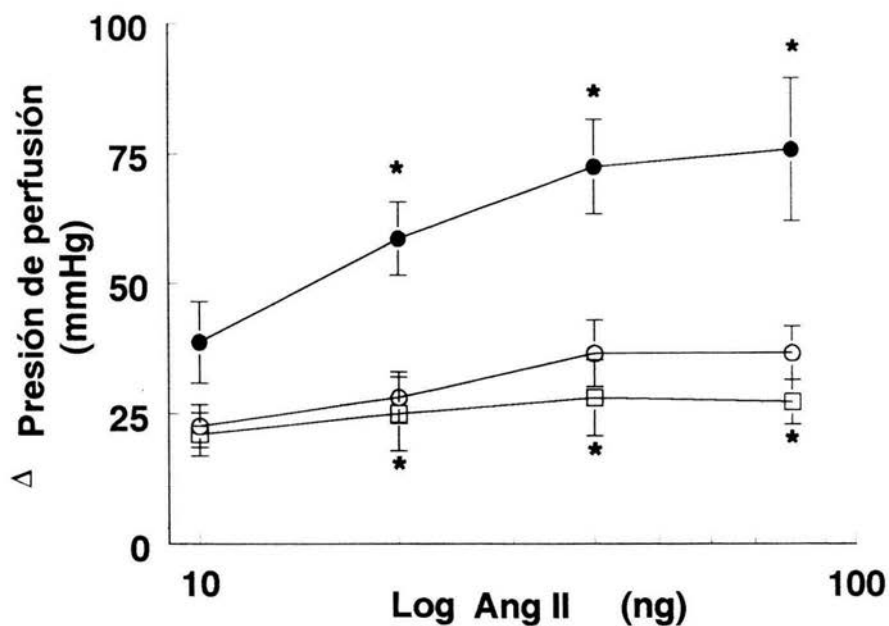


Figura.12. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas hipertensas (○) y control (●) e hipertensas tratadas con extracto 570 mg/kg vía oral (□) por un periodo de 20-25 días, perfundido con 71.3 μ g/ml del extracto acuoso de *C. edulis* cada punto es la media \pm EEM, de n=5 *p<0.05.

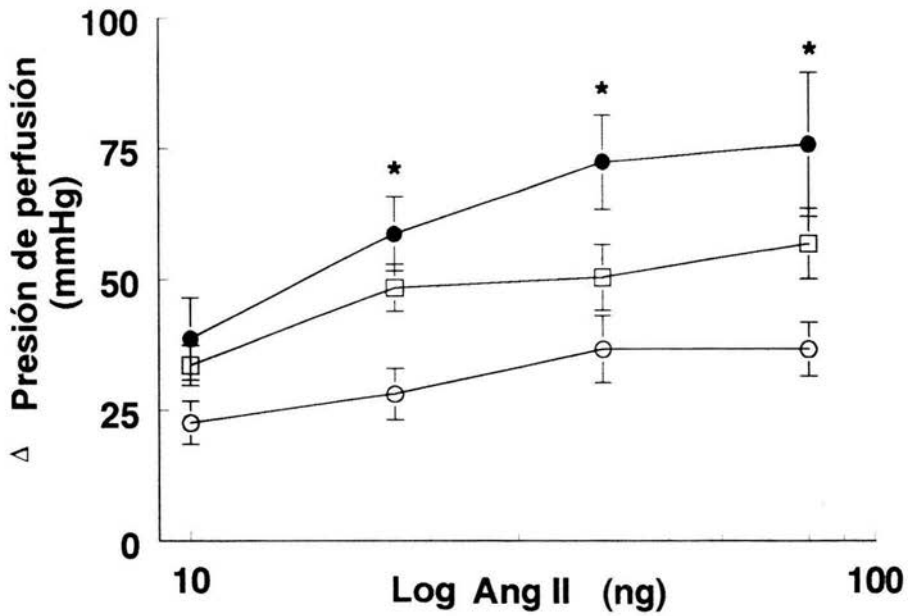


Figura.13. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas hipertensas (○), control (●) e hipertensas perfundiéndoles 14.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de extracto acuoso de *C. edulis* (□) cada punto es la media \pm EEM, de $n=5$ * $p<0.05$.

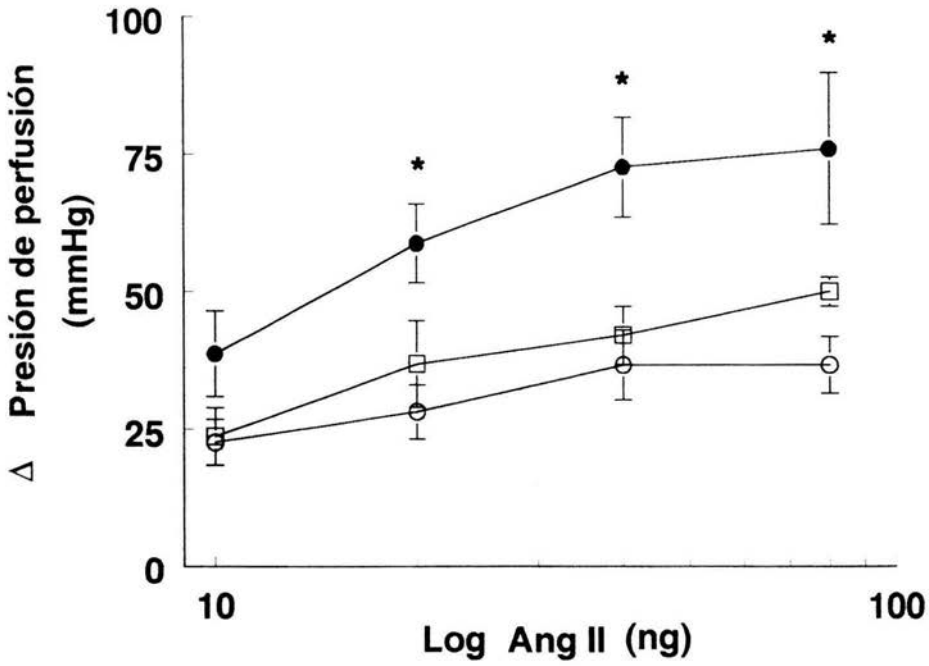


Figura.14. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas hipertensas (●), control (○) e hipertensas perfundiéndoles 28.52 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de extracto acuoso de *C.edulis* (□) cada punto es la media \pm EEM, de $n=5$ * $p<0.05$.

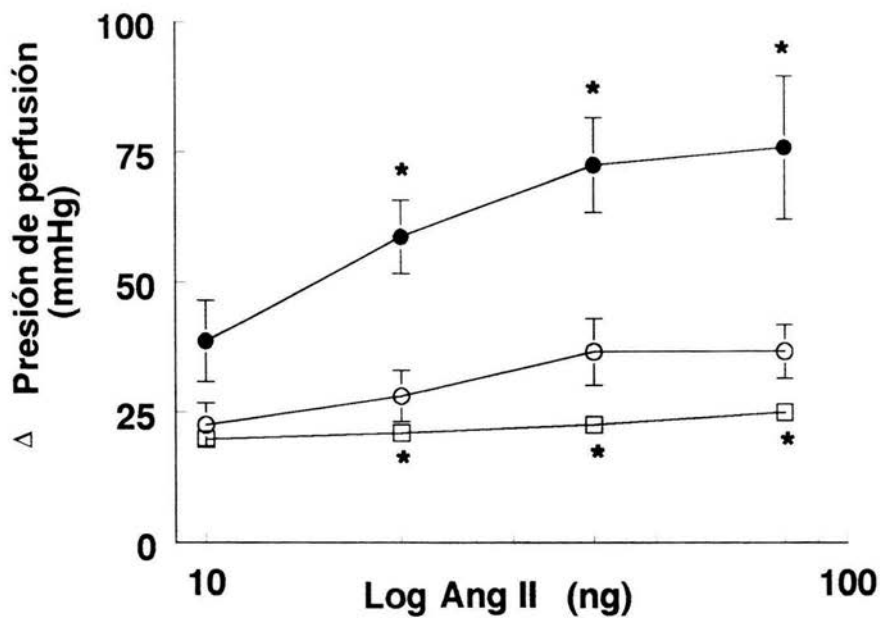


Figura.15. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas hipertensas (●), control (○) e hipertensas perfundiéndoles 142.6 μ g/ml de extracto acuoso de *C. edulis* (□) cada punto es la media \pm EEM, de n=5 *p<0.05.

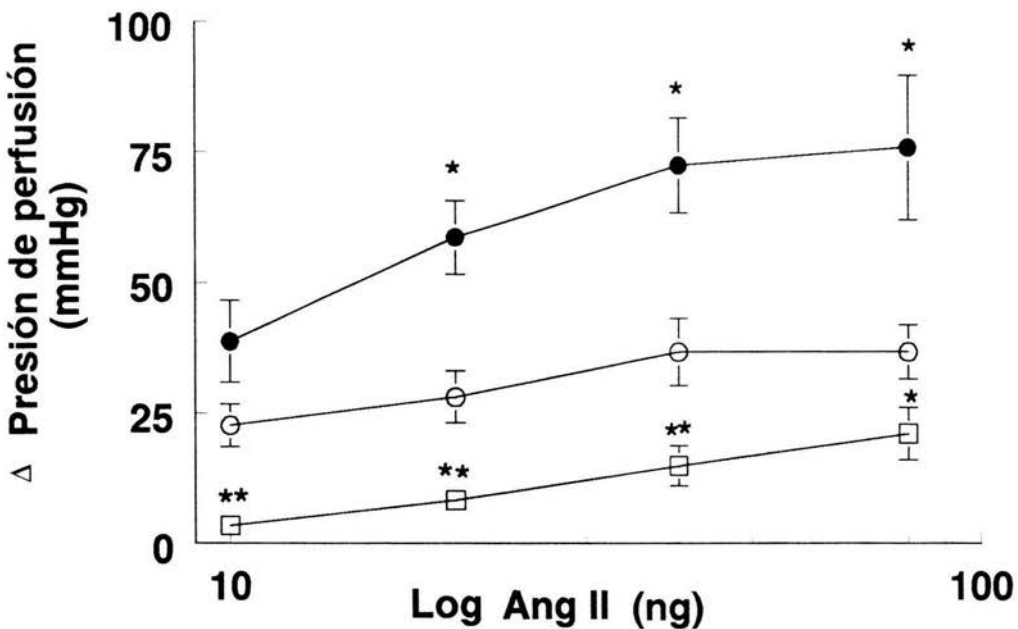


Figura.16. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas hipertensas (●), control (○) e hipertensas perfundiéndoles un antagonista de los receptores AT₁ losartán 1μM (□), cada punto es la media ± EEM, de n=5 *p<0.05.

** Diferencias significativas con los grupos de hipertensas y control.

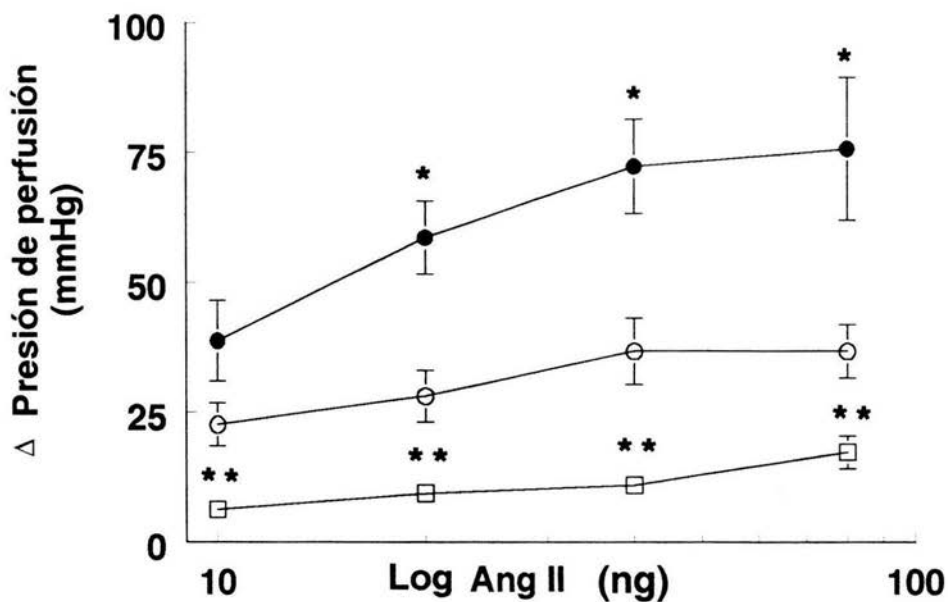


Figura.17. Efecto de la angiotensina II (10, 20, 40 y 80 ng) sobre la presión de perfusión de riñón aislado proveniente de ratas hipertensas (●), control (○) e hipertensas perfundiéndoles histamina 1 μ M (□), cada punto es la media \pm EEM, de n=5 *p<0.05.

** Diferencias significativas con los grupos de hipertensas y control.

IV. DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos en la medición de la presión arterial nos muestran que la coartación de la aorta por un periodo de 20-25 días incrementó la presión arterial de manera sostenida indicando la aparición de una hipertensión arterial secundaria (Fig. 4); esto se debe a que al haber una disminución del flujo sanguíneo y de la presión de perfusión del riñón que se encuentra por abajo de la ligadura, se activan los barorreceptores localizados en la arteriola aferente de los glomérulos y esto conlleva a estimular al sistema renina angiotensina y con ello aumenta la producción de Angiotensina II que seguirá liberándose durante el tiempo que dure la coartación (Guyton y Hall, 1997), causando de esta manera retención de Na^+ y agua (Kim e Iwao, 2000) y vasoconstricción sostenida, lesionando la pared de los vasos, causando de esta manera el estado de hipertensión (Vela, 1997).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) han demostrado disminuir la presión arterial en modelos dependientes de angiotensina (Cachofeiro y cols. 1995); tal es el caso del enalapril (Wada y cols. 1996). Nosotros comprobamos que en el modelo de coartación de la aorta este fármaco, a las dosis administradas, disminuyó la presión arterial hasta niveles semejantes de las ratas control (Fig. 6). Al comprobar que el estado de hipertensión puede ser controlado por un fármaco que inhibe a la ECA, decidimos estudiar el efecto del extracto acuoso de *C. edulis*, comparándolo con el efecto del enalapril como un fármaco de referencia (estándar).

Vidrio y cols. (1995) y Lozoya y cols. (1977), mencionaron que existe una

reducción en la presión arterial de ratas normotensas al administrar el extracto acuoso de semillas de *C. edulis*, los grupos de ratas que recibieron el extracto acuoso en dosis de 95, 285 y 570 mg/kg de peso durante el periodo de 20-25 días postcoartación aortica, observamos disminución significativa de la presión arterial con las dos primeras dosis (Fig.5), lo que sugiere que también las hojas de esta planta contienen sustancias capaces de disminuir la presión en ratas hipertensas. Con respecto a la dosis de 570 mg/kg no encontramos diferencia significativa con el grupo de hipertensas (Fig. 5), esto se debió a que la variación fue mayor y quizá se necesite aumentar el numero de repeticiones, para que esta variación sea menor.

IZT.

En las curvas dosis respuesta a Ang II en los riñones de ratas control e hipertensas observamos que el aumento en la presión de perfusión fue dependiente de la concentración de Ang II; el aumento de la presión de perfusión fue mayor en los riñones de ratas hipertensas (Fig. 7) lo cual sugiere que la sensibilidad a Ang II está aumentada, posiblemente a un aumento en el numero de receptores, así como disminución en la liberación de óxido nítrico, como fue reportado por Sánchez (1995). Por otro lado, también se ha mencionado que en este modelo de hipertensión se encuentra aumentada la síntesis de endoperóxidos y tromboxano A_2 , y disminuida la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras en el riñón hipertrófico (que se encontraba por encima de la ligadura), por lo que el efecto vasoconstrictor de la Ang II se ve aumentado (Vázquez, 1997).

Por otro lado, el tratamiento con *C. edulis* en las dosis administradas mostraron



tendencia a disminuir la respuesta a Ang II en los riñones provenientes de ratas hipertensas (Fig. 10 y 11), esta tendencia también se observó con el grupo de ratas tratadas con enalapril, (Fig. 8 y 9), porque no fue posible observar un efecto significativo de *C. edulis* y del enalapril sobre la presión de perfusión, porque la continua perfusión de la solución Krebs y el lavado continuo del riñón ocasionó que el principio activo del extracto y el enalapril se eliminaran del riñón. Por ello decidimos realizar las curvas dosis respuesta a Ang II con perfusión continua del extracto a las siguientes concentraciones: 14.26 $\mu\text{g/ml}$ (Fig.13), 28.52 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 14), 71.3 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 12) y 142.6 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 15); de esta manera se observó que el extracto disminuyó (dependiente de la dosis) el efecto de Ang II; con las dosis de 71.3 y 142.6 $\mu\text{g/ml}$ se inhibió por completo el efecto vasoconstrictor de la Ang II.

Debido a que el enalapril requiere un proceso de biotransformación en el hígado para pasar a su forma activa (Hardman y cols. 1996) no fue posible perfundirlo directamente al riñón, por esta razón se decidió perfundir el riñón aislado con losartán (agente antihipertensor) 1 μM , el cual no requiere ser biotransformado para ser activo farmacológicamente. Al realizar las curvas dosis respuesta a Ang II, se observó que el losartán desplazó la curva dosis respuesta hacia la derecha (Fig. 16), es decir que se requerirían de dosis mayores del agonista para llegar a observar la respuesta máxima, corroborando así los numerosos reportes (Kim e Iwao, 2000) sobre el losartán, en los cuales se menciona que este fármaco bloquea competitivamente a los receptores AT₁ de Ang II. El haber administrado losartán nos fue de utilidad para tener un fármaco estándar y

poder comparar los efectos de *C.edulis* sobre la reactividad vascular a Ang II, que como ha sido reportado (Kim e Iwao, 2000) el efecto vasoconstrictor de la Ang II es a través de receptores AT1.

El efecto observado con las diferentes dosis del extracto de *C. edulis* sobre la curva dosis respuesta a Ang II, tuvo un efecto semejante al observado con losartán, lo cual sugeriría que el extracto de *C. edulis* podría tener un mecanismo de acción semejante a este fármaco; ya que las curvas se desplazaron también hacia la derecha.

Sin embargo, ha sido reportado por Vidrio y cols. (1999) que en las semillas de *C. edulis* se encuentran compuestos derivados de histamina, como metil- y dimetilhistamina a los cuales se les ha atribuido el efecto hipotensor observado en varias especies de animales (Lozoya, 1976); por otro lado, se ha demostrado la existencia de receptores para histamina H₁ y H₂ en el riñón de perro (Banks y cols. 1978), lo cual causa decrementos de la resistencia vascular renal (Radke y cols. 1985); también se ha demostrado la presencia de estos receptores en el glomérulo de rata (Abbout, 1983), mediando vasodilatación en el riñón aislado (Laight y cols. 1995).

Se realizaron curvas dosis respuesta a Ang II con perfusión continua de histamina, observándose desplazamiento de la curva hacia la derecha, de la misma forma que se observó con la perfusión de losartán y con el extracto, lo cual nos sugiere que en las hojas al igual que en las semillas, existen derivados de la histamina, estos pueden explicar la disminución en la reactividad vascular a Ang II a través de un efecto antagónico fisiológico entre Ang II e histamina (Fig.17), ya

que al actuar la histamina en los receptores histaminérgicos (H_1 y/o H_2) presentes en el glomérulo, se reduce la presión por vasodilatación de la arteriola aferente y por consecuencia disminuye la presión de perfusión renal (Roselli, 1999).

Por otro lado las pruebas fitoquímicas (tabla 1) nos muestra la presencia de grupos que han sido reportados con efecto antihipertensor tales como flavonoides y alcaloides (Wang y Ng, 1999). Sin embargo con estas pruebas no fue posible detectar la presencia de compuestos derivados de histamina, lo cual no descarta que dichos compuestos se encuentren en las hojas de *C. edulis* y sean los responsables de la disminución de la presión de perfusión, ya que como se mencionó anteriormente, estos derivados de histamina están presentes en las semillas de la planta, lo cual hace suponer que también se encuentren en las hojas, y contribuyan en forma importante al efecto antihipertensor observado en este modelo de hipertensión, que es de los pocos estudios enfocados a demostrar la actividad antihipertensora de *C. edulis*.

Consideramos que la medicina tradicional es un campo de estudio amplio, y que requiere que se hagan estudios orientados a demostrar los efectos de las plantas medicinales en modelos experimentales, con el fin de encontrar nuevas alternativas para el tratamiento de la hipertensión arterial.

V. CONCLUSIÓN

En conclusión los datos obtenidos muestran que el extracto acuoso de las hojas de *C. edulis* tiene efecto antihipertensor *in vivo*, ya que al ser administrado por vía oral por 20-25 días disminuyó la presión arterial sistólica, lo cual se relaciona con la disminución de la reactividad vascular renal, lo cual corrobora el uso que la medicina tradicional le da a esta planta en el tratamiento de la hipertensión.

VI. REFERENCIAS.

1. About, H. E. 1983. CATABOLISM OF HISTAMINE IN THE ISOLATED GLOMERULI AND TUBULES OF THE RAT KIDNEY. *Kidney Int.* 24(4):534-541.
2. Akerele, O. Heywood, V. Synge, H. 1991. THE CONSERVATION OF MEDICINAL PLANTS. Cambridge University Press. Pp. 3.
3. Argueta, V. A. 1994. ATLAS DE LAS PLANTAS DE MEDICINA TRADICIONAL III. Ins. Nal. Indigenista.
4. Banks, R. O. Fondacaro, J. D. Schwainer, M. M. Jacobson, E. D. 1978. RENAL HISTAMINE H1 AND H2 RECEPTORS : CHARACTERIZATION AND FUNCTIONAL SIGNIFICANCE. *Am. J. Physiol.* 235(6):570-575.
5. Beck, S. W. 1977. FISILOGIA MOLECULAR Y SISTEMICA. Publicación cultural. S. A. México. Pp. 347-350.
6. Brady, T. M. Lerner, J. Minneman, K. P. 1998 HUMAN PHARMACOLOGY MOLECULAR TO CLINICAL. Molisby, E.U.A. Pp.181-192.

7. Cachofeiro, B. Lahera, V. 2001. PAPEL DEL ENDOTELIO EN LA FISIOLOGÍA Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.
8. (http://www.aulacardiologica.org/papel/index_papel_endotelio.html).
9. Cachofeiro, V. Maeso, R. Rodrigo, E. Navarro, J. 1995. NITRIC OXIDE AND PROSTRAGLANDINS IN THE PROLONGED EFFECTS OF LOSARTÁN AND RAMIPRIL IN HIPERTENSIÓN. *Hypertension*. 26:236-243.
10. Córdova, A. Ferrer, R. Muñoz, M. E. Villaverde, C. 1996. COMPENDIO DE FISIOLOGÍA PARA CIENCIAS DE LA SALUD. McGraw-Hill- Interamericana de España. Pp. 696.
11. Domínguez, X. A. 1979. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN FITOQUÍMICA. Ed. Limusa. Pp. 281.
12. Esper, R. J. 1999. EL ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO DE LOS RECEPTORES AT₁, UNA NUEVA FORMA DE TRATAMIENTO Y DE CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL. *Boletín de la Red Latinoamericana de Hipertensión*. 1(1). Pp. 14,15.
13. Gareth, B. Gregory, Y. M. L. Eoin, B. O. 2001. ABC OF HYPERTENSION: THE PATOPHYSIOLOGY OF HYPERTENSION. *British Medical Journal*. London. 322:912-916.

14. Guadalajara, B. F. J. 1985. CARDIOLOGÍA. Francisco Méndez Cervantes. México. Pp. 682-691.
15. Guyton, A. C. Hall, J. E. 1997. TRATADO DE FISIOLOGÍA MEDICA. Interamericana. 9ª edición. Pp. 250-251.
16. Hardman, J. G. Limbird, L. E. Molinoff, P. B. Ruddon, R. W. Goodman, G. A. 1996. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Interamericana. 9ª edición Tomo I. Pp. 785-811.
17. Heras, N. Aragoncillo, P. Macsa, R. Vázquez, P. S. 1999. AT₁ RECEPTOR ANTAGONISM REDUCES ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INTIMAL THICKENING IN ATHEROSCLEROTIC RABBITS. Hypertension. (34): 969-975.
18. Houssay, A. B. 1985. FISILOGIA HUMANA. Atenea. Argentina. Pp 209-212.
19. IMSS. 2000. TOTAL DE DETECCIONES REALIZADAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL. (<http://www.imss.gob.mx/cgi-bin/web.exe>).
20. Kaplan, N. M. Lieberman, E. 1985. HIPERTENSIÓN CLÍNICA. Manual moderno. 2ª Edición.

21. Kim, S. Iwao, H. 2000. MOLECULAR Y CELLULAR MECHANISM OF ANG II-MEDIATED CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASES. *Pharmacological Reviews*. 52(1):11-34.
22. Laight. D. W. Woodward, B. Waterfall, J. F. 1995. RENAL VASODILACION TO HISTAMINE IN VITRO : ROLES OF NITRIC OXIDE, CYCLO-OXIGENASE PRODUCTS AND H₂ RECEPTORS. *Inflamm. Res.* 44(3):116-120.
23. Lin, L. Mistry, M. Stier, C. T. Jr. Nasjletti, A. 1991. ROLE OF PROSTANOIDS IN RENIN-DEPENDENT AND RENIN-INDEPENDENT HYPERTENSION. *Hypertension* 17:517-525.
24. Lozoya, X. Romero, G. Olmedo, M. y Bondani, A. 1977 FARMACODINAMIA DE LOS EXTRACTOS ALCOHOLICO Y ACUOSO DE LA SEMILLA DE *C. EDULIS*. *Archivos de Investigación medica* 8(2) Pp. 145-154.
25. Martínez, P. I. 2000. LAS PLANTAS MEDICINALES. *Rev. Cubana Oncols.*, 16(1):66.
26. Matsubara, H. 1998. PHATOPHYSIOLOGICAL ROLE OF ANGIOTENSIN II TIPE 2 RECEPTOR IN CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASES. *Circulacion Research*. 83(12):1182-1191.

27. Miyata, N. Park, F. Feng, L. X. Cowley, W. A. 1999. DISTRIBUTION OF ANGIOTENSIN AT1 AND AT2 RECEPTOR SUBTYPES IN THE RAT KIDNEY. *AJP- Renal Physiology*. 277(3):437-446.
28. Morón, R. F. J. Jardines, M. J. B. 1997. LA MEDICINA TRADICIONAL EN LAS UNIVERSIDADES MEDICAS. *Rev. Cubana de Plant. Med.* 2(1):35-41.
29. Olvera, C. S. 1999. DIFERENCIAS TEORICO PRACTICAS ENTRE LA INHIBICIÓN DE LA ECA Y EL ANTAGONISMO AT1 EN CARDIOLOGÍA. *Boletín de la Red Latinoamericana de Hipertensión*. Pp. 10.
30. Page, C. D. Curtis, M. J. Sutter, M. C. Walker, M. J. A. Hoffman, B. B. 1997. INTEGRATED PHARMACOLOGY. *Molisby, E.U.A.* Pp. 178-191.
31. Pérez, F. G. A. 2001. INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA Y DISFUNCION ENDOTELIAL: ASPECTOS DE INTERES. *Medicina General*. 34:440-446.
32. Radke, K. J. Selkurt, E. E. Willis, L. R. 1985. THE ROLE OF HISTAMINE H1 AND H2 RECEPTORES IN THE CANINE KIDNEY. *Ren. Physiol.* 8(2):100-111.

33. Reiche, C. 1963. FLORA EXCURSORIA EN EL VALLE CENTRAL DE MÉXICO. IPN. Pp. 5.
34. Roselli, C. 1999. LA MAGNITUD DEL PROBLEMA DE ENFERMEDAD RENAL ASOCIADA A HIPERTENSIÓN ARTERIAL. INDICADORES DE PROGRESIÓN DE DAÑO RENAL. Boletín de la Red Latinoamericana de Hipertensión. Pp. 11-14.
35. Sánchez, M. M. A. 1995. PAPEL DEL ÓXIDO NITRICO EN LA RESPUESTA VASCULAR EN EL RIÑÓN DE RATAS HIPERTENSAS POR COARTACION DE LA AORTA. Tesis de Maestría . CINVESTAV. IPN. Pp 101.
36. SEMARNAP.2001. *Casimiroa edulis*. (<http://beta.gob.mx/pinm/CasimiroaEdulis.html>)
37. Sokolow, M. Mclroy, M. B. 1988. CARDIOLOGIA CLINICA. Manual moderno. 3ª edición Pp. 196-213.
38. Souto, C. J. M. Andeva, A. M. 1999. LÍPIDOS Y TRANSPLANTE RENAL. CAP. 4. ENDOTELIO VASCULAR. Jarpio Editores. España. Pp. 49-61.

39. Sugaya, T. Nishimatsu, S. N. Tanimoto, K. Takimoto, E. 1995. ANGIOTENSIN II TIPE 1a RECEPTOR – DEFICIENT MICE UIT HYPOTENSION AND HIPERRENINEMIA. JBC on Line 270(32):18714-18722.
40. Tresguerres, F. J. A. 1992. FISIOLÓGIA HUMANA. Mc Grawn Hill-interamericana. España. Pp. 592-597.
41. Treviño, V. C. 1999. USO DE LAS PLANTAS MEDICINALES MEXICANAS. Arqueología Mexicana. 7(39) Pp. 30-35.
42. Vázquez, C. B. 1997. PAPEL DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO (AA), VÍA CICLOOXIGENASA, EN LA HIPERTENSIÓN DE ORIGEN RENAL. Tesis de Doctorado. CINVESTAV. IPN. Pp.125.
43. Vela, E. J. 1997. INTRODUCCION A LA CARDIOLOGIA. Manual Moderno. Cap. 16.
44. Vidrio, H. Magos, G. A. 1991. PHARMACOLOGY OF *CASIMIROA EDULIS* PART. I BLOOD PRESSURE AN HEART RATE EFFECTS IN ANESTHESIZED RAT. Planta Medica. 57. Pp.20-24.

45. Vidrio, H. Magos, G. A. 1991. PHARMACOLOGY OF *CASIMIROA EDULIS*: I CARDIOVASCULAR EFFECTS IN THE ANESTHESIZED DOG. *Planta Medica* 57. Pp217- 220.
46. Vidrio, H. Magos, G. A. Enriquez, R. 1995. PHARMACOLOGY OF *CASIMIROA EDULIS* ;III. RELAXANT AND CONTRACTILE EFFECTS IN RAT AORTIC RINGS. *Journal of ethnopharmacology*. 47(1) Pp. 1-8.
47. Vidrio, H. Magos, G. A. Reynolds, W. F. Enriquez, R. G. 1999. PHARMACOLOGY OF *CASIMIROA EDULIS* IV. HYPOTENSIVE EFFECTS OF COMPOUNDS ISOLATED FROM METHANOLIC EXTRACTS IN RATS AND GUINEA PIGS. *Journal of Ethnopharmacology*. 64 Pp. 35-44.
48. Viesca, T. C. 1976. ESTUDIOS SOBRE ETNOBOTÁNICA Y ANTROPOLOGÍA MEDICA. Libros de México. Pp. 97-108.
49. Wada, T. Inada, Y. Ojima, M. Sanada, T. Shibouta, Y. Nishikawa. 1996. COMPARATION OF THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECTS OF THE NEW ANGIOTENSIN II (AT1) RECEPTOR ANTAGONIST CANDESARTAN CILEXETIL (TCV-116) AND THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR ENALAPRIL IN RATS. *Hypertens Res*. 19(2):75-81.

50. Wang, H. X. Ng, T. B. 1999. NATURAL PRODUCTS WITH HYPOGLICEMIC, HYPOTENSIVE, HYPOCHOLESTEROLEMIC, ANTIATHEROSCLEROTIC AND ANTITHROMBOTIC ACTIVITIES. *Life Sciences* 65(25):2663-2667.

51. Williamson, M. E. Okpako, T. D. Evans, S. F. 1996. SELECTION, PREPARATION AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF PLANT MATERIAL. John Wiley & Sons. Toronto. Vol. 1. Pp. 1-3.