

Trabajos presentados en el XI congreso de Farmacología y Terapéutica

Evaluación del efecto del extracto etanólico de *Croton schiedeanus* Schlecht en un modelo de hipertensión arterial inducida con L-NAME en ratas Wistar

Mónica Alexandra Nova, Mario Francisco Guerrero

INTRODUCCIÓN

Croton schiedeanus Schlecht (familia Euphorbiaceae) conocida comúnmente en Colombia como “almizcillo” es una planta cuyas hojas, según la tradición popular, se utilizan en infusión para el tratamiento de la hipertensión arterial¹. El fraccionamiento fitoquímico de esta especie ha llevado al aislamiento e identificación de 18 compuestos: cuatro flavonoides, diez diterpenoides, dos esteroides y dos fenilbutanoides². En trabajos anteriores se reportó la actividad hipotensora y relajante vascular del extracto etanólico de la planta, así como los mecanismos de acción de algunos de sus principales metabolitos activos que implican la vía NO/GMPc (ayanina, 3-O-metilquercetina, 3,7-di-O-metilquercetina)^{3,4}. Sin embargo hasta la fecha no se había demostrado la actividad del extracto por vía oral en un modelo de hipertensión arterial. En el presente trabajo se determina el efecto del extracto etanólico de *Croton schiedeanus* en ratas Wistar con hipertensión arterial inducida por el inhibidor de la NO sintasa, N ω -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) administrado durante 6 semanas. *Salud UIS* 2008; 40: 149-151

JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial afecta aproximadamente a un billón de personas en todo el mundo con

una prevalencia en la población hispana y latina del 28 al 30%. La enfermedad coronaria, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardiaca y el accidente cerebrovascular son algunas de sus principales complicaciones. Existe un significativo número de pacientes que no responden en forma suficientemente satisfactoria a las terapias farmacológicas convencionales y/o que son susceptibles a los efectos adversos de las mismas. Se requieren nuevas alternativas terapéuticas y los productos naturales podrían ser fuente de ellas. Aunque estudios previos han mostrado efectos hipotensores de *Croton schiedeanus*, así como efectos vasodilatadores de varios de sus metabolitos y sus posibles mecanismos de acción, se hacía necesario evaluar el efecto de esta especie en un modelo crónico de hipertensión arterial.

MATERIALES Y MÉTODOS

29 ratas Wistar macho normotensas (200 a 300 g) se dividieron en cinco grupos de tratamiento: control, L-NAME, L-NAME + quercetina, L-NAME + enalapril y L-NAME + *Croton schiedeanus*. Al grupo control se le administró aceite de oliva en un volumen de 1 mL/Kg/d, vo. L-NAME se administró en el agua de bebida a la dosis aproximada de 10 mg/kg/día; quercetina, enalapril y el extracto se administraron respectivamente a las dosis de: 10, 10 y 750 mg/kg/d, vo. El extracto se suspendió en el vehículo de aceite de oliva (300 mg/mL).

Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia: Mónica Alexandra Nova. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, Bogotá D.C., Colombia. Apartado Aéreo 14490. E-mail: manovam@unal.edu.co.

Medición de presión arterial y frecuencia cardiaca

La presión arterial sistólica se midió por el método del manguito en la cola. Las señales de presión arterial y frecuencia cardiaca se registraron con un polígrafo computarizado (Lablinc CI) y se analizaron con el programa CODAS (V 5.36, *Coulbourn Instruments*). Cada registro se obtuvo como el promedio de cinco mediciones.

Paralelamente se aplicaron los parámetros del *test hipocrático* para evaluar posibles efectos tóxicos de cualquiera de los tratamientos.

Fármacos y Reactivos

Aceite de oliva (Sublime® G. Sensat), enalapril (McK®), N^o-nitro-L-arginine methyl ester (SIGMA), quercetina (SIGMA).

Análisis Estadístico

Se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) de un factor, seguido del análisis de comparaciones múltiples por el método de Tukey o de C de Dunnet según el valor de la homogeneidad de varianzas. Se asumieron diferencias significativas con un valor de $p < 0,05$. Los resultados se expresaron como el promedio \pm el error estándar de la media. Los datos se procesaron mediante los programas Excel y SPSS.

RESULTADOS

La administración de L-NAME (10 mg/kg/día, vo) aumentó la presión sistólica con resultados significativos desde la tercera semana de tratamiento. Quercetina (10 mg/kg/día, vo) no logró afectar significativamente

el incremento inducido por L-NAME en la presión arterial. Caso contrario ocurrió con enalapril y el extracto de *Croton schiedeanus*. Con enalapril (10 mg/kg/día, vo) se encontraron diferencias significativas a partir de la segunda semana y fue el tratamiento que produjo los mayores efectos. La administración oral del extracto etanólico de *Croton schiedeanus* (750 mg/kg/día) también produjo efectos marcados con resultados significativos a partir de la tercera semana de tratamiento.

Aunque con el extracto se observaron los menores valores de frecuencia cardiaca, ningún tratamiento afectó de manera estadísticamente significativa esta variable. En el examen conductual, según los parámetros del test hipocrático, no se observaron alteraciones evidentes sugestivas de efectos tóxicos en ningún tratamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que la administración oral del extracto etanólico de *Croton schiedeanus* previene en forma significativa el incremento de la presión arterial en ratas inducido con L-NAME. Conviene señalar que la mayoría de grupos farmacológicos disponibles en el momento para la terapia de este trastorno son efectivos en el modelo inducido con L-NAME en ratas. Además es un modelo relativamente económico si se compara con el de ratas espontáneamente hipertensas. Adicionalmente, el hecho de poder utilizar las sustancias a evaluar en forma oral y repetida es importante, porque igual a como ocurre en clínica, los efectos se evidencian tras la administración sucesiva. En el caso del extracto de *Croton schiedeanus* se detectaron a partir de la tercera semana de tratamiento,

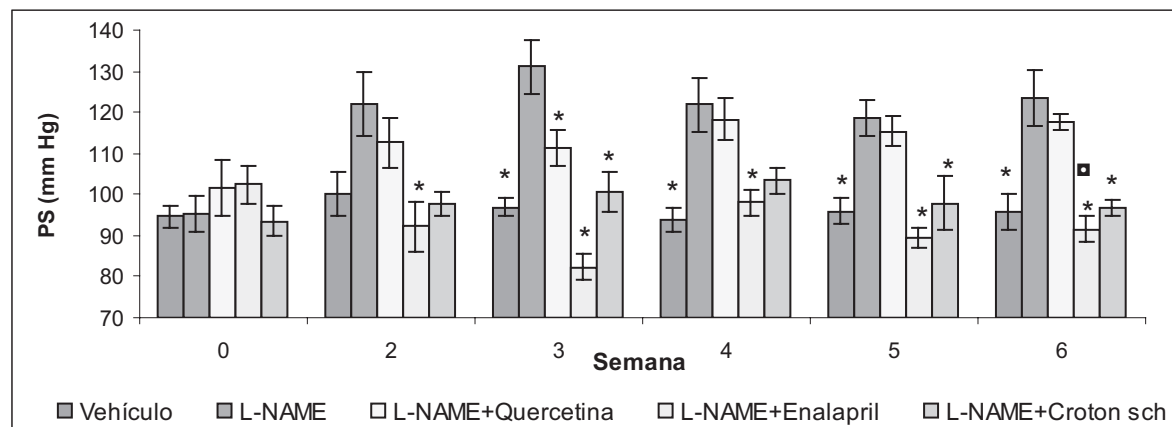


Figura 1. Efecto de la administración oral de enalapril (10 mg/kg/día), quercetina (10 mg/kg/día) y extracto etanólico de *Croton schiedeanus* (750 mg/kg/día) sobre la presión sistólica (PS) de ratas Wistar con hipertensión arterial inducida con L-NAME durante seis semanas de tratamiento. * $p < 0,05$ con respecto al grupo L-NAME.

una vez las interacciones de carácter farmacocinético y/o farmacodinámico de los principios activos de *Croton schiedeanus*, seguramente de naturaleza flavonoides, fenilbutanoides y/o terpenoides, tuvieran lugar. De modo análogo ocurre con los fármacos antihipertensivos en el contexto clínico, que suelen requerir entre tres y cuatro semanas antes de que sus efectos sobre la presión arterial sean ostensibles.

También conviene destacar los efectos del extracto sobre la frecuencia cardiaca. Estudios previos mostraron que tanto el extracto como sus metabolitos activos ejercen efectos vasodilatadores en preparaciones vasculares *in vitro*. Sin embargo, en este modelo *in vivo* el extracto parece estar desprovisto de la taquicardia refleja que se esperaría de sustancias potentemente vasodilatadoras. Esto representaría una ventaja adicional porque se sabe que varios agentes vasodilatadores, pese a que disminuyen las cifras tensionales, incluso pueden llevar a deterioro de la fibra miocárdica en virtud de los ajustes de carácter autonómico que desencadenan un círculo fisiopatológico contra el corazón y los vasos sanguíneos. Estudios posteriores habrán de determinar si efectivamente el extracto de *Croton schiedeanus* ejerce efectos cardioprotectores sobre el fenómeno de remodelado miocárdico.

En este estudio el extracto etanólico de *Croton schiedeanus* se suspendió en aceite de oliva, el cual, de acuerdo con la literatura, no modifica las cifras tensionales en el modelo de hipertensión inducida por L-NAME⁵, por lo que hay razón para apoyar la idea de que el extracto es responsable de ejercer efectos antihipertensivos en el modelo inducido por L-NAME. Se utilizó enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como fármaco de referencia, de amplio uso actualmente. Se sabe que este grupo de fármacos incrementan la actividad del factor de relajación derivado de endotelio: el óxido nítrico, de modo que es enteramente comprensible su efectividad en este modelo. Desde luego la dosis utilizada (10 mg/kg/d) fue mucho menor que la del extracto (750 mg/kg/d) pero hay que tener en cuenta que en el caso del extracto se parte del supuesto de que son varios los principios activos implicados, actuando de modo sinérgico entre sí.

También se utilizó como segundo agente de referencia a quercetina, posiblemente el flavonoide más conocido. Estudios previos muestran que quercetina (10 mg/kg/d) es efectiva en el modelo de rata espontáneamente hipertensa⁶; sin embargo, en este trabajo no logró oponerse en forma significativa al efecto hipertensor de L-NAME. El perfil relajante vascular de quercetina

es similar al proporcionado por ayanina, el flavonoide más abundante de *Croton schiedeanus*, de modo que estos datos apoyan el planteamiento de que son varios los principios activos implicados en *Croton schiedeanus* que actúan de modo sinérgico para modificar la presión arterial.

Finalmente cabe resaltar que no se evidenciaron efectos tóxicos en la evaluación conductual de los animales según de los parámetros del test hipocrático, por lo que se augura un buen perfil de seguridad para el extracto.

CONCLUSIONES

Este estudio muestra los efectos antihipertensivos del extracto de *Croton schiedeanus* en el modelo inducido por L-NAME en ratas. Con ello se da sustento al uso etnobotánico de esta especie y a la posibilidad de obtener un fitoterapéutico para el tratamiento de un trastorno cuyas complicaciones son aún de muy alta morbimortalidad.

AGRADECIMIENTOS

Al grupo Búsqueda de Principios Bioactivos en Plantas, a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad Nacional de Colombia.

REFERENCIAS

1. García H. Flora Medicinal de Colombia. Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia. 1975; 2: 87-91.
2. Correa S. Tesis de Grado. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. 2004.
3. Guerrero MF, Puebla P, Martín ML, Carrón R, San Román L, Reguero MT. Inhibitory effect of N(G)-nitro-L-arginine methyl ester on the anti-adrenergic response elicited by ayanin in the pithed rat. *Planta Med* 2002; 68: 322-5.
4. Puebla P, Lopez JL, Guerrero MF, Carron R, Luisa Martin M, San Roman L, et al. Neoclerodane diterpenoids from *Croton schiedeanus*. *Phytochemistry* 2003; 62: 551-5.
5. Pollock DM, Polakowski JS, Opgenorth TJ, Pollock JS. Role of endothelin ET(A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment. *Eur J Pharmacol*. 1998; 346: 43-50.
6. Duarte J, Pérez-Palencia R, Vargas F, Ocete MA, Pérez-Vizcaino F, Zarzuelo A, et al. *Br J Pharmacol* 2001;133:117-24.