

*Farmacología pre-clínica de Plantas medicinales del Paraguay: Un puente de vinculación entre la tradición, la investigación, la innovación y el desarrollo*



# Determinación de la influencia del extracto bruto y de la saponina esteroidea nuatigenina-3-O-β-chacotriosa aislada de *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Ñuatípytá) sobre la hipertensión inducida por L-NAME en ratas

Soverina soledad<sup>1</sup>, Acevedo Belén<sup>2</sup>, González Jazmin<sup>3</sup>, Arrúa Wilfrido<sup>4</sup>, Campuzano Miguel<sup>5</sup>, Heinichen Olga<sup>6</sup>, Alvarenga Nelson<sup>7</sup>, Figueredo Susy<sup>8</sup>, Hellión-Ibarrola María del Carmen<sup>9</sup> e Ibarrola Derlis<sup>10</sup>.

[solsoverina@gmail.com](mailto:solsoverina@gmail.com)<sup>1</sup>, [belen\\_acevedo7@hotmail.com](mailto:belen_acevedo7@hotmail.com)<sup>2</sup>, [jazgonzalez92@hotmail.com](mailto:jazgonzalez92@hotmail.com)<sup>3</sup>, [wilfrido678@hotmail.com](mailto:wilfrido678@hotmail.com)<sup>4</sup>, [mbublitz@qui.una.py](mailto:mbublitz@qui.una.py)<sup>5</sup>, [olgahena@qui.una.py](mailto:olgahena@qui.una.py)<sup>6</sup>, [nelson@qui.una.py](mailto:nelson@qui.una.py)<sup>7</sup>, [figuemed@hotmail.com](mailto:figuemed@hotmail.com)<sup>8</sup>, [chellion@qui.una.py](mailto:chellion@qui.una.py)<sup>9</sup>, y [dibarrol@qui.una.py](mailto:dibarrol@qui.una.py)<sup>10</sup>

Facultad de Ciencias Químicas-UNA e Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud-San Lorenzo- Paraguay

PROGRAMA PROCIENCIA – CONVOCATORIA 2013 - PROYECTO 035

D.A. Ibarrola Ph.D



# Objetivo

- **Determinar la influencia de la administración oral sub-crónica del extracto bruto (EB) y de la saponina esteroidal nuatigenina-3-O- $\beta$ -chacotriosa (Sap-3Obeta) aislada de *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Ñuatípytá) sobre la hipertensión inducida por L-NAME en ratas.**
- **Objetivos específicos**
  1. Determinar la LD50 e influencia comportamental oral aguda de la saponina esteroidal nuatigenina-3-O- $\beta$ -chacotriosa(Sap-3Obeta) aislada de *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Ñuatípytá) en ratas.
  2. Determinar la influencia de la administración oral sub-crónica del EB y Sap-3Obeta sobre la presión arterial y frecuencia cardiaca de ratas con hipertensión inducida por L-NAME (RH-L-NAME).
  3. Determinar la influencia de la administración oral sub-crónica de EB y Sap-3Obeta sobre el peso corporal de RH-L-NAME.
  4. Determinar la influencia de la administración oral sub-crónica de EB y Sap-3Obeta sobre el perfil de la función renal de RH-L-NAME.
  5. Determinar la influencia de la administración oral sub-crónica de EB y Sap-3Obeta sobre la remodelación ventricular de RH-L-NAME.
  6. Determinar la influencia de la administración oral sub-crónica de EB y Sap-3Obeta sobre el perfil de la función hepática y lipídica de RH-L-NAME.

D.A. Ibarrola Ph.D

# INTRODUCCIÓN

- La hipertensión es una patología de alta prevalencia mundial y corresponde a uno de los problemas principales de salud pública. Según reportes de la OMS (1), afecta a 1000 millones de personas en el mundo y en América y el Caribe afecta a 250 millones de personas (1).
- Nitro-L-Arginina-metilester hidro-clorhidrato (L-NAME) es un conocido inhibidor irreversible de la Óxido Nítrico Sintasa (NOs) debido a su analogía estructural con la L-Arginina, al unirse a la NOs disminuye la producción de Óxido Nítrico (NO) y aumento de la síntesis de renina, ocasionando un incremento en la adhesión y agregación plaquetaria, la quimiotaxis de monocitos y su adhesión endotelial, respuestas vasoconstrictoras y la migración y proliferación de células del músculo liso vascular, estos efectos están relacionados con la hipertensión arterial (2).
- *S. sisymbriifolium* es utilizado popularmente como diurético y antihipertensivo. Experimentalmente hemos establecido el efecto antihipertensivo del extracto bruto y el nuatigenosido aislado (Nuatigenina-3- $\alpha$ - $\beta$ -chacotriosa) de en ratas hipertensas (ARH-DOCA) (3).
- En este trabajo se propone determinar la influencia de la administración oral sub-crónica del extracto bruto (EB) y de la saponina esteroideal nuatigenina-3-O- $\beta$ -chacotriosa (Sap-3Obeta) aislada de *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Ñuatí pytá) sobre la hipertensión inducida por L-NAME como modelo de hipertensión en ratas.

(1) OMS. 2013. Información general sobre la hipertensión en el mundo. WHO. Document Production. Services, Suiza 38p

(2) Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. Department of Pharmacology, State University of New York, Brooklyn 11203. 1989

(3) Ibarrola, D.A., et al., Antihypertensive effect of nuatigenin-3-O- $\beta$ -chacotriose from *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Solanaceae) (nuatí pytá) in experimentally hypertensive (ARH + DOCA) rats under chronic administration. Phytomedicine (2011), doi:10.1016/j.phymed.2011.01.012



# MATERIALES Y MÉTODOS

- La metodología es de diseño experimental.. Las raíces de la planta fueron obtenidas de Caacupé.
- Se utilizaron Ratas Wistar de ambos sexos (200-350 g.) y la inducción de la hipertensión arterial se llevó a cabo mediante la administración intraperitoneal de 10mg/kg de Nitro-L-Arginina-metil ester hidro-clorhidrato (L-NAME) (3) de dos veces al día (tabla 1).
- La medición de la presión arterial, se realizó a través de un método no invasivo, utilizando un equipo de la marca CODA™ (Kent Scientific Corporation) de ocho canales.
- Después de 24 horas del último tratamiento los animales fueron anestesiados en tiempo secuencial empleando Ketamina-Xilacina intraperitoneal para la extracción sanguínea vía punción intracardiaca.
- Los resultados se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar (SD) y el análisis estadístico se realizó ANOVA o regresión lineal según los casos para estimar la relación entre la variable dependiente y la variable independiente.
- Se consideró valores con probabilidad inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ) como significativos. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas y aprobado por el mismo según CEI 186/15.

D.A. Ibarrola Ph.D

# Diseño experimental

TABLA 1 Grupos (N= 32 ratas)	Machos	Hembras	Pre-tratamiento 6 semanas	Tratamiento 6 semanas	
				1h	6h
G1: Control negativo	8	8	Solución salina NaCl 0,1mL/100 g peso corporal p.o	Sol. salina 0,1mL/100 g peso corporal p.o	Sol. salina 0,1mL/100 g peso corporal p.o
G2: Control hipertensión positiva	8	8	Solución salina NaCl 0,1mL/100 g peso corporal p.o	L-NAME 10 mg/kg, i.p.	L-NAME 10 mg/kg, i.p.
G3: Control antihipertensivo	8	8	Enalapril 15 mg/kg, i.p.	L-NAME 10 mg/kg, i.p.	L-NAME 10 mg/kg, i.p.
G4: Extracto Bruto Solanum sisymbriifolium.	8	8	Extracto Bruto 100 mg/kg/día, p.o.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10 mg/kg, i.p.
G5: Arginina control sustrato NOs	8	8	Arginina 100 mg/kg/día, p.o.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10 mg/kg, i.p.
G6: Saponina Esteroidal En Proceso de finalización 1.0 mg/kg/dia p.o. 10.0 mg/kg/dia p.o.	8	8	Saponina 1.0 mg/kg/día, p.o.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10 mg/kg, i.p.
			Saponina 10.0 mg/kg/día, p.o.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10mg/kg, i.p.

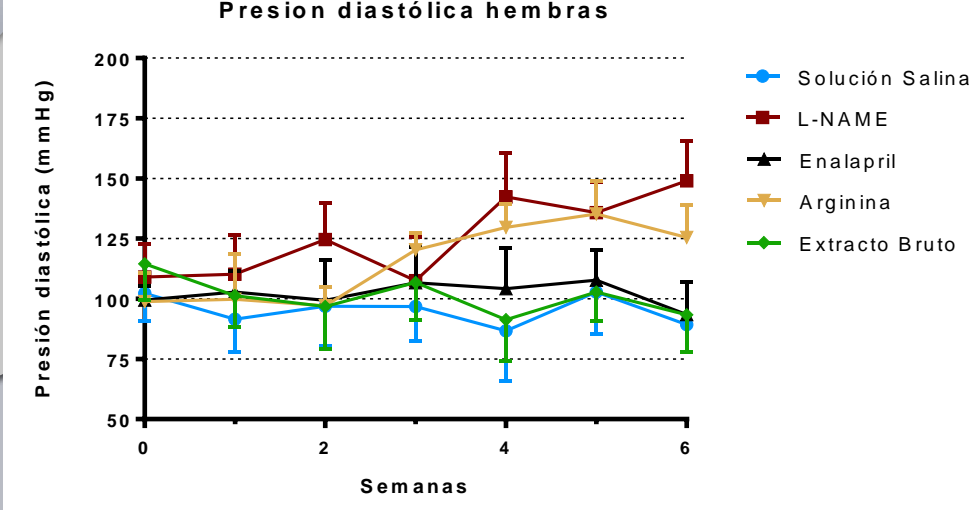
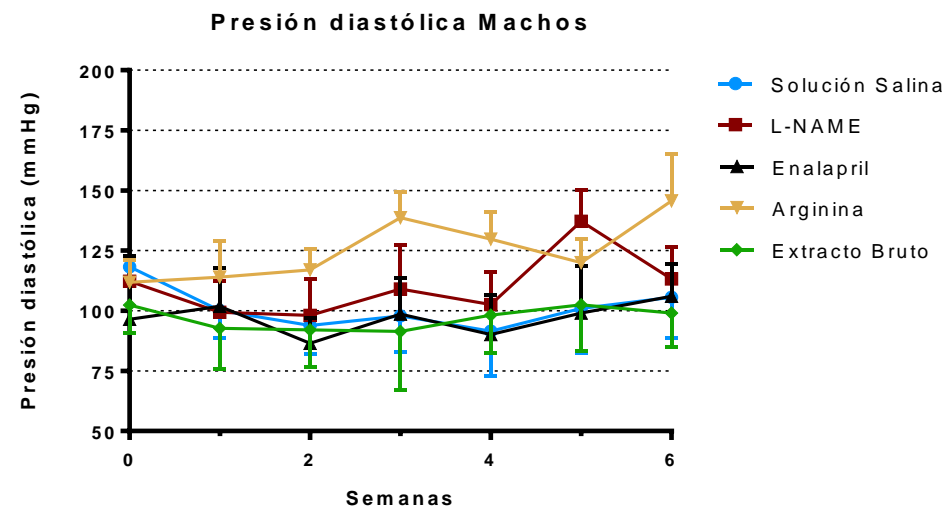
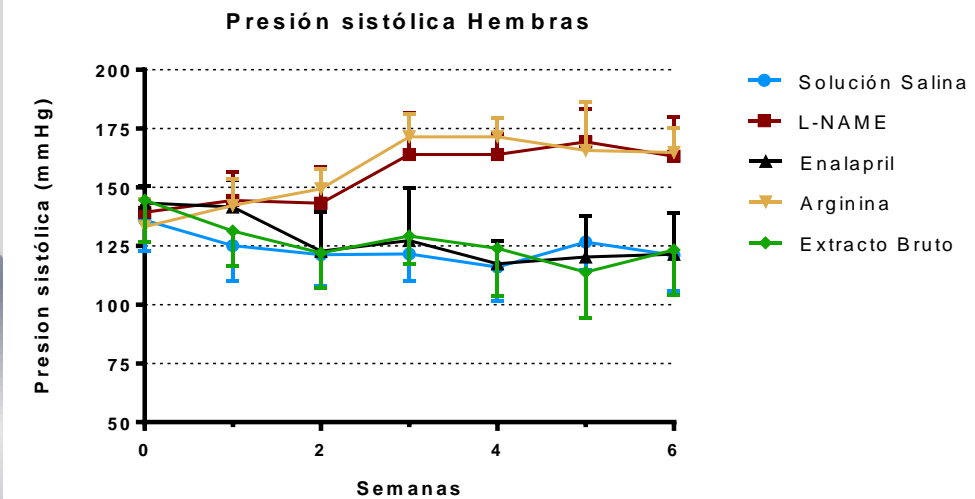
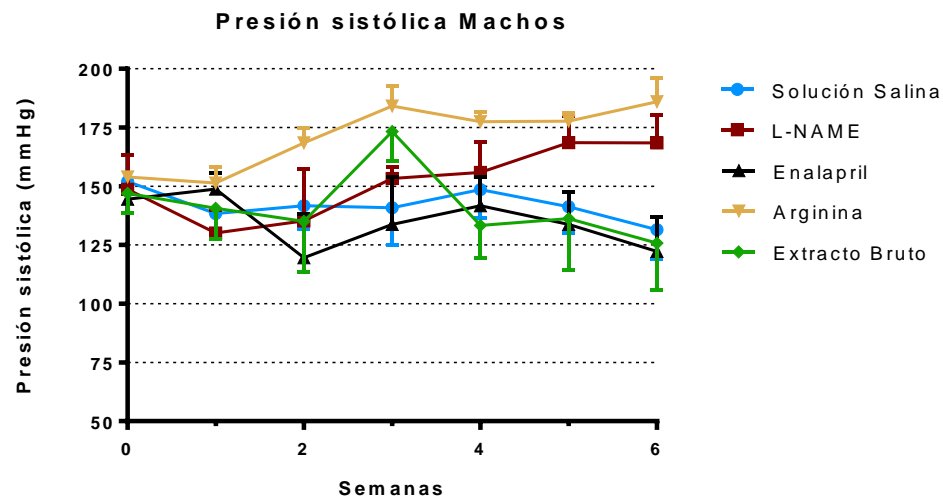
D.A. Ibarrola Ph.D

# Resultados

- La presión arterial sistólica, diastólica y media de ratas (ambos sexos) con hipertensión inducida con L-NAME tratados durante 6 semanas con 100 mg/kg, p.o., se mantuvieron dentro de los niveles óptimos en comparación con los parámetros del grupo control positivo (Fig 1).
- La parámetros indicadores del funcionamiento hepático no fueron modificados de manera significativa. Del mismo modo el peso corporal, la glicemia y la lipemia no fueron modificadas significativamente (datos no se muestran) .
- Los niveles de ácido úrico, creatinina y urea en orina de 24 horas de ratas de ambos sexos no fueron modificados de manera significativa. .
- En todos los casos los datos están graficados como promedio  $\pm$ SD de 16 animales por grupo (n=8 machos y 8 hembras).
- Todos los resultados obtenidos están pleno análisis y serán ajustados según los casos y en concordancia con evaluaciones adicionales en plena ejecución

D.A. Ibarrola Ph.D

**Variación de la presión arterial sistólica (a) y diastólica (b) de grupos de ratas hipertensas por L-NAME y sometidos a diferentes tratamientos durante 6 semanas**





## Nivel de ácido úrico, creatinina y urea en orina de 24 horas de ratas

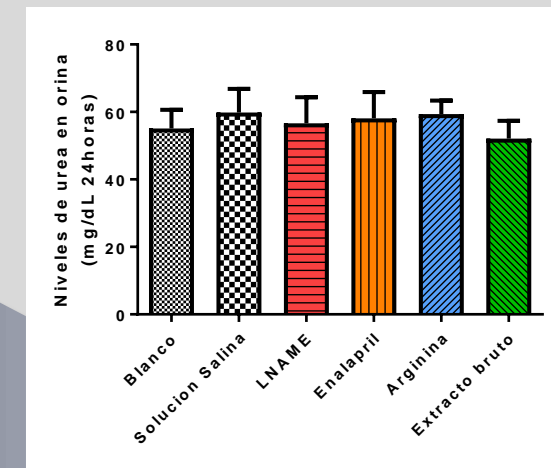
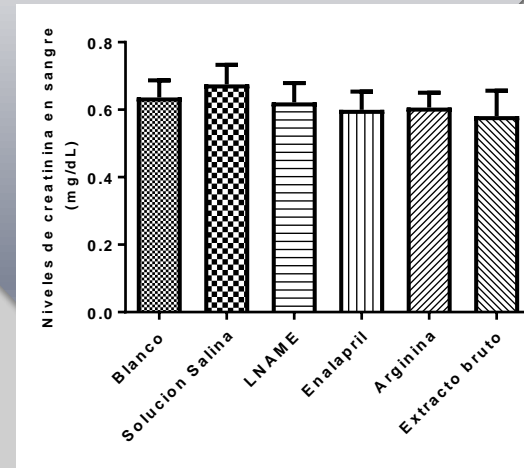
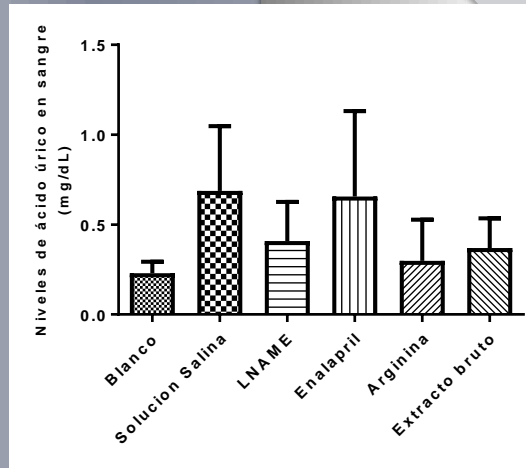
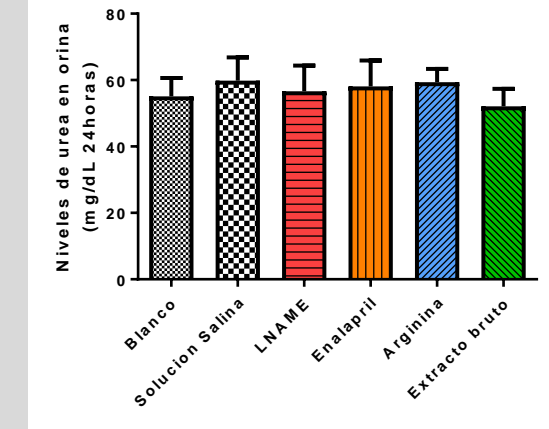
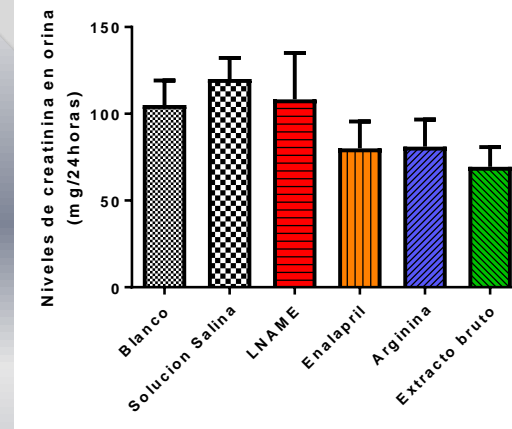
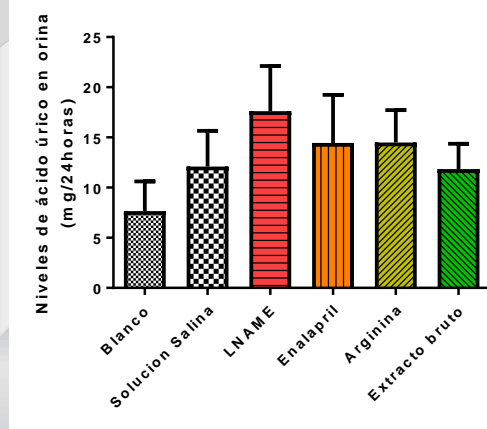
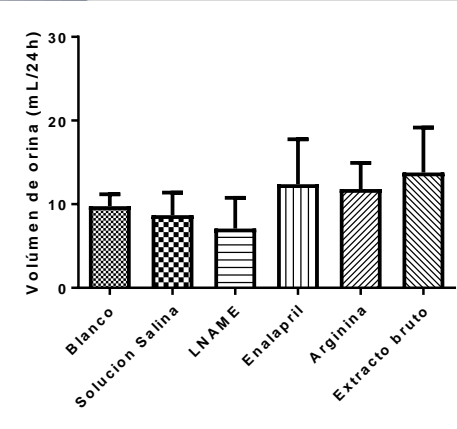


Fig. 2: Variación de los niveles de ácido úrico, creatinina y urea en orina de 24 horas de ratas de ambos sexos. El comportamiento de parámetros urinarios en orina de 24 horas, denota mayoritariamente tendencia al daño en el grupo control positivo y protección en los grupos control antihipertensivo y los tratados con ñuati pyta. D.A. Ibarrola Ph.D

## Nivel de GOT, GPT y ALP de ratas

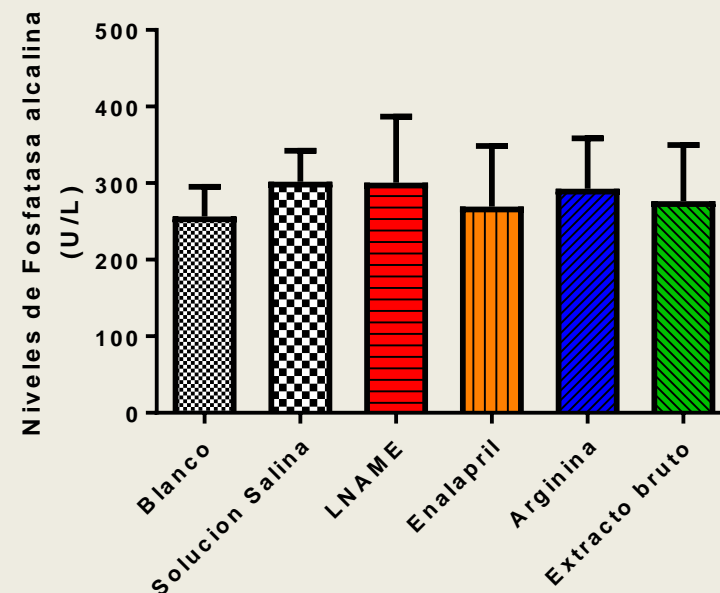
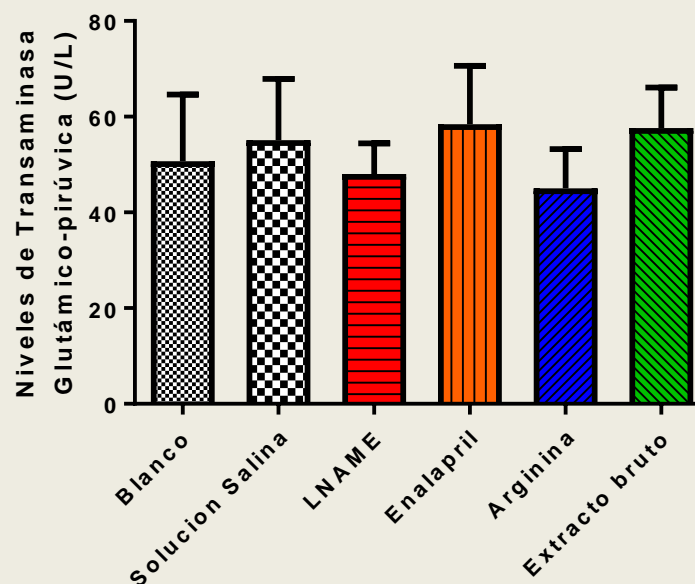
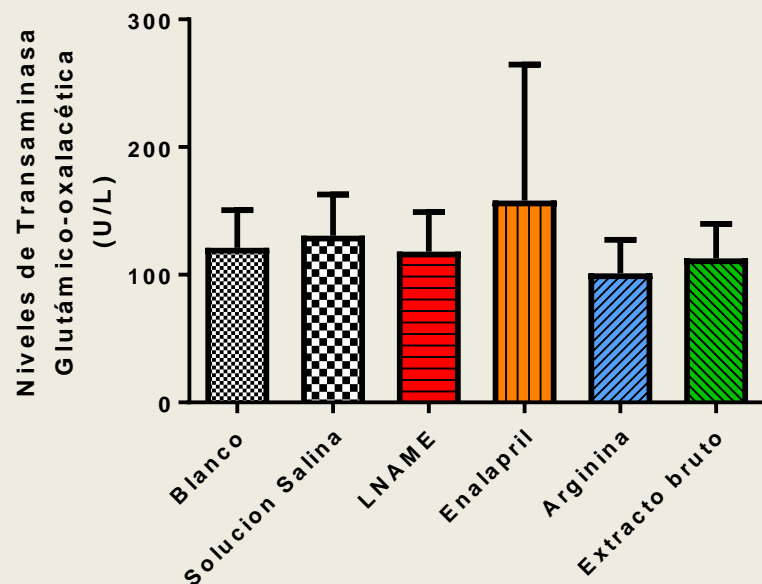


Fig. 2: Variación de los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina de ratas de ambos sexos. El comportamiento de parámetros hepáticos, denota poca influencia tóxica del ñuati pyta en los animales sometidos a 30 días de tratamiento.

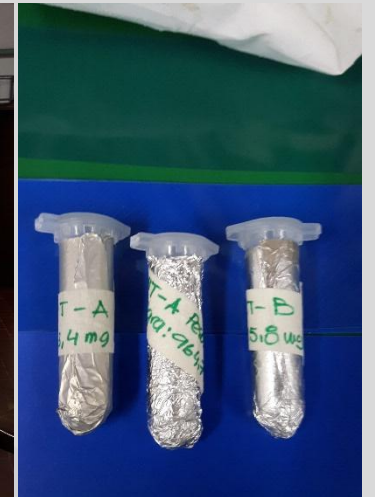
D.A. Ibarrola Ph.D

# Conclusiones

- La administración oral sub-crónica (6 semanas) del extracto bruto de *S. sisymbriifolium* Lam (Ñuatĩ pytä) demostró la capacidad de prevenir de manera significativa el incremento de la presión arterial sistólica, diastólica y media en ratas con hipertensión inducidas con L-NAME. Este hallazgo es compatible con un potencial efecto cardioprotector del extracto bruto de *S. sisymbriifolium* Lam. y de intensidad similar al enalapril.
- Además, no afecta de manera significativa el peso corporal, la glicemia, el nivel de colesterol, triglicéridos, VLDL, LDL y HDL de ratas de ambos sexos y con hipertensión inducida con L-NAME. Del mismo modo, no provocó variación significativa de la función hepática y renal de ratas de ambos sexos y con hipertensión inducida con L-NAME.
- Al presente 6 estudiantes finalizaron sus Tesis de grado con diferentes partes de este proyecto. Además, en este año 2 estudiantes finalizan estudios complementarios como Tesis de grado
- Partes de los resultados fueron presentados en congresos nacionales e internacionales



# Formación de RRHH



*Farmacología pre-clínica de Plantas medicinales del Paraguay: Un puente de vinculación entre la tradición, la investigación, la innovación y el desarrollo*

D.A. Ibarrola Ph.D

Nuestros recursos naturales, nuestra riqueza tangible, nuestra Farmacia viva, nuestro motor y alegría