



IX Congreso Nacional de Ciencias Químicas

«Los desafíos de la química moderna»



Posible efecto protector renal de *Solanum sisymbriifolium* LAM. (SOLANACEAE) en ratas hipertensas por N^ω-Nitro-L-Arginina metilester.

Hellión-Ibarrola, MC.; Campuzano, A.; Ovando, F.; Arrúa, K.; Rodas, E.; Alvarenga, N.; Figueredo, S.; Heinichen, O.; Campuzano, MA.; Montalbetti, Y.; y. Ibarrola, DA

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas UNA. Campus UNA. 2169. San Lorenzo. Paraguay. + 595 21 585564. chellion@qui.una.py

Introducción

La hipertensión es una patología de alta prevalencia mundial y corresponde a uno de los problemas principales de salud pública, afectando a 1000 millones de personas en el mundo (1). El *Solanum sisymbriifolium* Lam., se usa tradicionalmente en la medicina paraguaya como diurético y antihipertensivo. En estudios previos hemos establecido las propiedades antihipertensivas del *S. sisymbriifolium*, en ratas con hipertensión por regeneración suprarrenal y acetato de deoxicorticosterona (ARH+DOCA) (2). La disrupción experimental del sistema del óxido nítrico (NO) endotelial en las ratas genera un modelo animal conveniente de hipertensión experimental acompañada de daño renal. El hidrocloreto de N^ω-Nitro-L-arginina metilester (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 aumenta la síntesis de renina, ocasionando respuestas vasoconstrictoras, migración y proliferación de células del músculo liso vascular, determinantes en el desarrollo de la hipertensión arterial y fallas renales (3).

Objetivo

Evaluar la potencial actividad protectora renal del extracto bruto de la raíz de *S. sisymbriifolium* en ratas con hipertensión inducida por el N^ω-Nitro-L-arginina metilester (L-NAME).

Materiales y Métodos

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 L-NAME dos veces al día (tabla 1). 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. La concentración sérica de creatinina, el perfil lipídico, la diuresis y el nivel de electrolitos en orina fueron determinados al final de las seis semanas (Figura 1)

TABLA 1 Grupos (N= 32 ratas)	Pre-tratamiento 6 semanas		Tratamiento 6 semanas	
			1h	6h
G1: Control negativo	S. Salina 0,1mL/100g peso corporal p.o			
G2: Control hipertensión positiva	S. Salina 0,1mL/100g peso corporal p.o	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10mg/kg, i.p.
G3: Control antihipertensivo	Enalapril 15mg/kg, i.p.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10mg/kg, i.p.
G4: Extracto Bruto <i>Solanum sisymbriifolium</i> (Extracto Ss).	Extracto Bruto 100mg/kg/día, p.o.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10mg/kg, i.p.	L-NAME 10mg/kg, i.p.
G5: Arginina- control sustrato NOs		En desarrollo		
G6: Saponina esteroideal		En desarrollo		

Los resultados se expresan como promedio ± desviación estándar (SD) y el análisis estadístico se realizó empleando ANOVA seguida de comparaciones múltiples de Tuckey. 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.

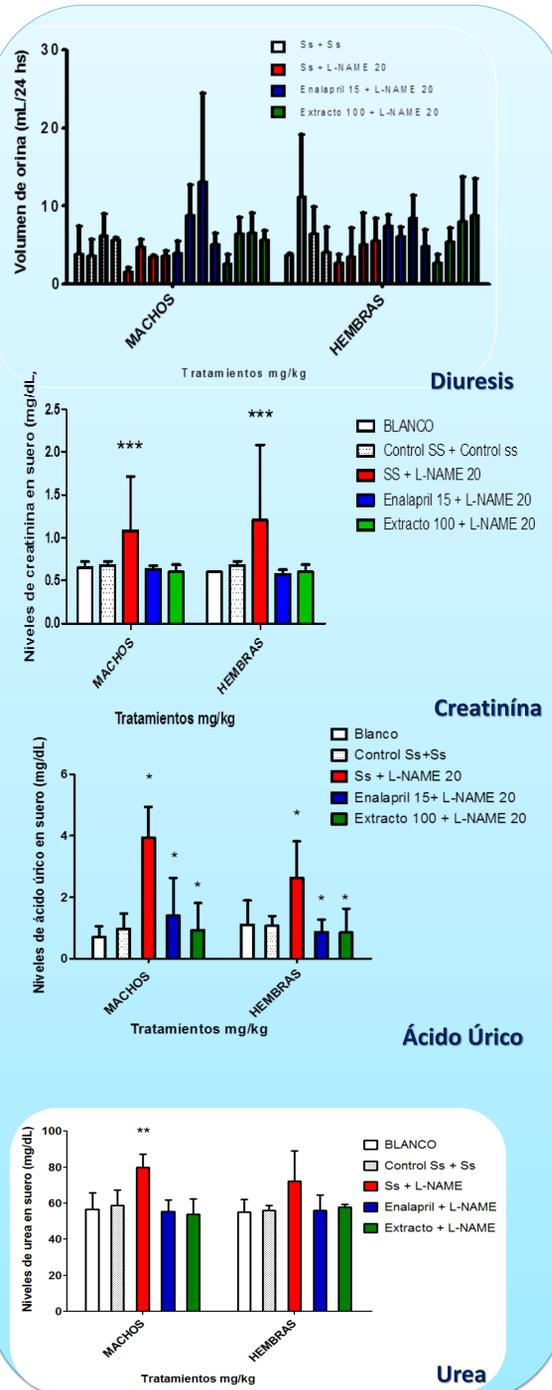
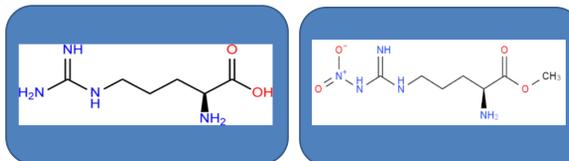


Figura 2. a) Variación de la diuresis (b) Creatinina (c) Acido úrico d) Urea de grupos de ratas hipertensas por L-NAME y sometidos a diferentes tratamientos durante 6 semanas



Resultados y Discusión

Grupos de animales pre-tratados con el extracto Ss y Enalapril denotaron niveles séricos de creatinina, ácido úrico, urea y diuresis similares al grupo control (Figura 1). Sin embargo, niveles séricos de creatinina, creatinina, ácido úrico, urea incrementados y reducción de la diuresis, la eliminación del ion potasio de los animales tratados con L-NAME fueron observados. El L-NAME es un conocido inhibidor irreversible de la Óxido Nítrico Sintasa (NOs) y promotor de cambios adversos como la peroxidación lipídica, daños proteicos y reducción de enzimas antioxidantes en el corazón, el riñón y el hígado entre otros (4). La administración oral del extracto SS podría preservar la integridad del riñón dado la similitud de efectos comparados al Enalapril. Además, no hubo variación significativa de la lipemia y niveles de electrolitos en los grupos extracto Ss y Enalapril comparados al control. (datos no se muestran). Todos los resultados son preliminares y serán confirmados con trabajos complementarios actualmente en ejecución

Conclusión

La administración oral sub-crónica (6 semanas) del extracto bruto de *S. sisymbriifolium* Lam (Ñuati pytã) demostró la capacidad de prevenir de manera significativa la función renal ratas con hipertensión inducidas con L-NAME, verificadas por los niveles séricos de creatinina, ácido úrico, urea y diuresis similares al grupo control. Este hallazgo es compatible con un potencial efecto nefroprotector del extracto bruto de *S. sisymbriifolium* Lam. y con intensidad similar al enalapril, un conocido antihipertensivo y nefroprotector de uso clínico. Estudios farmacológicos complementarios e histo-patológicos adicionales están en plena ejecución.



Figura 1. A) Cajas metabólicas caseras, B) Caja metabólica comercial C) Acomodamiento de ratas en las cajas metabólicas caseras.

REFERENCIAS

- OMS. 2013. Información general sobre la hipertensión en el mundo. WHO. Document Production. Services, Suiza 38p
- Ibarrola, D.A., et al., Antihypertensive effect of nuaigenin-3-O-β-chacotriose from *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Solanaceae) (nuati pytã) in experimentally hypertensive (ARH + DOCA) rats under chronic administration. *Phytomedicine* (2011), doi:10.1016/j.phymed.2011.01.012.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. Department of Pharmacology, State University of New York, Brooklyn 11203. 1989
- Kumar Sharma, D.; Manral, A.; Saini, V.; Singh, A.; Srinivasan, BP.; and Tiwaria, M. 2012. Novel diallyldisulfide analogs ameliorate cardiovascular remodeling in rats with L-NAME-induced hypertension. *Cardiovascular pharmacology* in: *European Journal of Pharmacology* 691 (2012) 198–208.