



# IX Congreso Nacional de Ciencias Químicas

«Los desafíos de la química moderna»



## Posible efecto cardioprotector de *Solanum sisymbriifolium* LAM. (SOLANACEAE) en ratas hipertensas por N<sup>ω</sup>-Nitro-L-Arginina metilester.

Ibarrola, DA; Campuzano, A.; Ovando, F.; Coronel, C.; Velázquez, A.; Alvarenga, N.; Figueredo, S.; Heinichen, O.; Campuzano, MA.; Montalbetti, Y.; y Hellión-Ibarrola, MC.

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas UNA. Campus UNA. 2169. San Lorenzo. Paraguay. + 595 21 585564. dibarrol@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. El hidró-clorhidrato de N<sup>ω</sup>-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 (3).

### Objetivo

Evaluar la potencial actividad cardioprotectora-antihipertensiva del extracto bruto de la raíz de *S. sisymbriifolium* en ratas con hipertensión inducida por el N<sup>ω</sup>-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). 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 dos canales (Figura 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.

| TABLA 1<br>Grupos (N= 32 ratas)                                  | Pre-tratamiento<br>6 semanas              | Tratamiento 6 semanas                     |   |
|--|---|---|---|
|  |   | 1h  | 6h  |
| G1: Control negativo   | S. Salina<br>0,1mL/100g peso corporal p.o | S. salina<br>0,1mL/100g peso corporal p.o | S. salina<br>0,1mL/100g peso corporal p.o |
| G2: Control hipertensión positiva                                | S. Salina<br>0,1mL/100g peso corporal p.o | L-NAME 10mg/kg,<br>i.p.                   | L-NAME<br>10mg/kg, i.p.                   |
| G3: Control antihipertensivo                                     | Enalapril 15mg/kg,<br>i.p.                | L-NAME 10mg/kg,<br>i.p.                   | L-NAME<br>10mg/kg, i.p.                   |
| G4: Extracto Bruto <i>Solanum sisymbriifolium</i> (Extracto Ss). | Extracto Bruto<br>100mg/kg/día, p.o.      | L-NAME 10mg/kg,<br>i.p.                   | L-NAME<br>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 regresión lineal 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.



Figura 1. A) Ñuati pyta (*S. sisymbriifolium*) en flor B) Proceso de extracción C) Proceso de concentrado de extracto y D) Determinación de presión arterial empleando el equipo automatizado de determinación de Presión arterial por método no invasivo

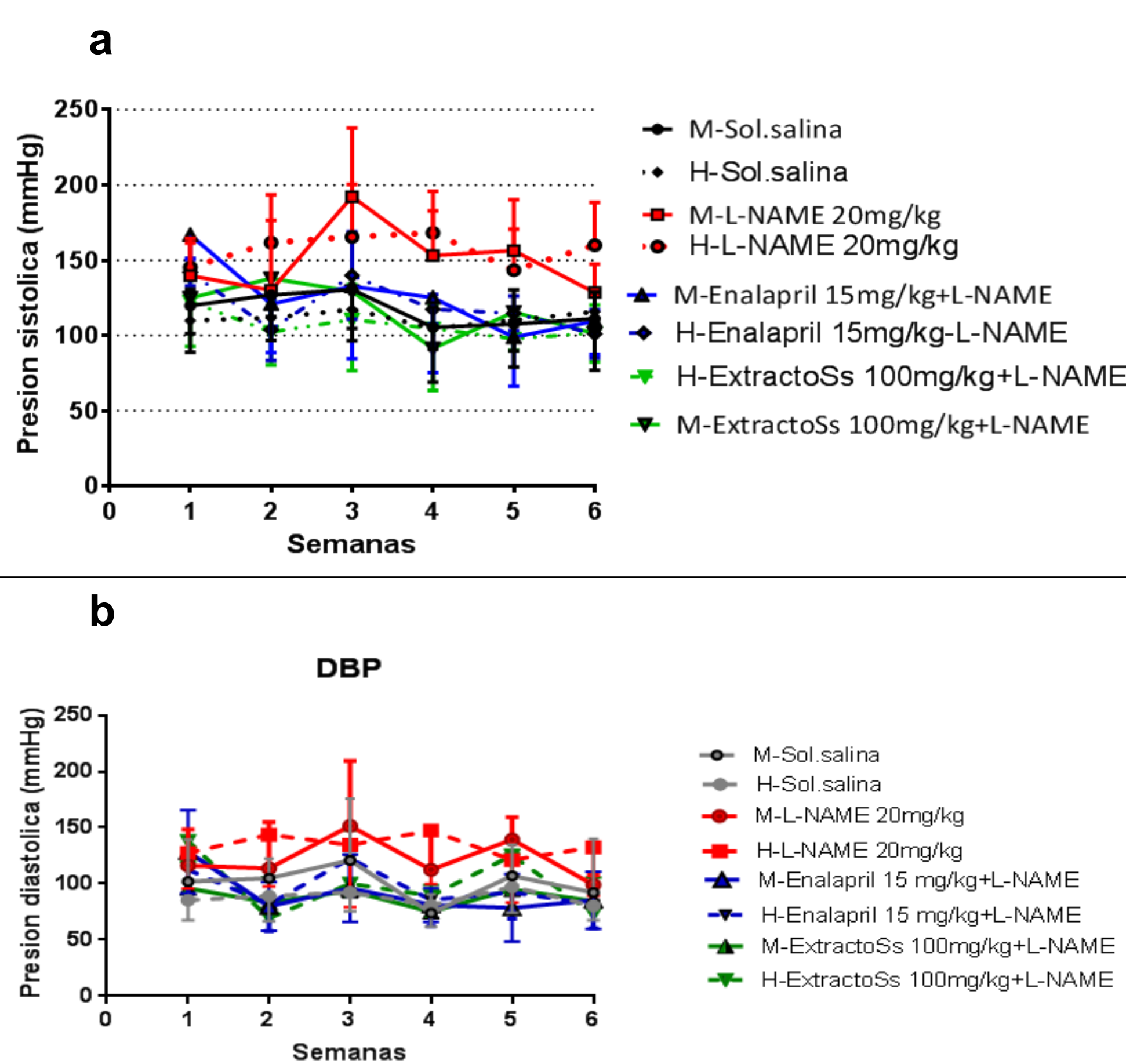


Figura 2. Variación de la presión arterial sistólica (a) y diastólica (b) de grupos de ratas hipertensas por L-NAME y sometidos a diferentes tratamientos durante 6 semanas

### Resultados y Discusión

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., del extracto Ss se mantuvieron dentro de los niveles óptimos en comparación con los parámetros del grupo control positivo (Figura 2 a y b). La disrupción experimental del sistema del óxido nítrico (NO) endotelial mediante L-NAME en las ratas genera un modelo animal conveniente de hipertensión experimental. 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. La administración oral del extracto SS podría preservar la expresión endotelial de la Nos dado la similitud de efecto comparado al Enalapril (4). Adicionalmente el peso corporal y la glicemia no fueron modificadas significativamente por el tratamiento con el extracto SS (datos no se muestran) dando un perfil de seguridad importante. Todos los resultados obtenidos son preliminares y serán ajustados según resultados adicionales en plena ejecución.

### Conclusión

La administración oral sub-crónica (6 semanas) del extracto bruto de *S. sisymbriifolium* Lam (Ñuati 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 con intensidad similar al enalapril, un conocido antihipertensivo y cardioprotector de uso clínico. Estos resultados preliminares nos animan a proseguir con estudios farmacológicos complementarios e histo-patológicos adicionales tendientes a ampliar conocimientos ya disponibles sobre la farmacología de este recurso natural.

#### REFERENCIAS

- OMS. 2013. Información general sobre la hipertensión en el mundo. WHO. Document Production. Services, Suiza 38p
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. Department of Pharmacology, State University of New York, Brooklyn 11203. 1989
- Ibarrola, D.A., et al., Antihypertensive effect of nuatigenin-3-O-β-chacotriose from *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Solanaceae) (nuati pytä) in experimentally hypertensive (ARH + DOCA) rats under chronic administration. Phytomedicine (2011), doi:10.1016/j.phymed.2011.01.012.
- 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



Proyecto Asociativo: Facultad de Ciencias Químicas-UNA e Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud- San Lorenzo- Paraguay  
Financiado por el CONACYT a través del Programa PROCENCIA con recursos del Fondo para la Excelencia e investigación – FEI del FONACIDE CONVOCATORIA 2013 - PROYECTO 035

