

## Efecto del extracto acuoso de las hojas de "copey", *Clusia coclensis* (Clusiaceae) sobre la respuesta del reflejo barorreceptor en ratas

Mildred García González<sup>1,2</sup>, y Orlando Morales Matamoros<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Ensayos Biológicos, Universidad de Costa Rica -2060 Costa Rica

<sup>2</sup> Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica-2060 Costa Rica.

(Recibido 31-I-1996. Revisado 27-I-1997. Aceptado 7-III-1997.)

**Abstract:** Here we analyse the effects of intravenous (i.v.) injection of an aqueous leaf extract of *Clusia coclensis*. It was injected through a catheter implanted in the jugular vein at a speed of 30 ml/hr. with a dose of 40 mg/kg, to six Sprague-Dawley (S.D.N.) rats (three males and three females) and a group of 6 hypertensive rats (S.H.R.), (three males and three females). Blood pressure was measured directly with a catheter in the femoral arteria and the rate of heart beating with needle electrodes. An hypotensive effect ( $p < 0.01$ ) was recorded in both groups. it was the consequence of a blood pressure decrease of 63.4% in the normotensive rats and of 69.7% in the hypertensive rats. There was an statistically significant change in heart beating rate in hypertensive rats (13.61%) but not in normotensive rats (4.96%). A bilateral 1 min carotid occlusion for 2 min prior and 2 min post administration of the extract produced an increase in blood pressure and in heart beating rate. These parameters were not modified by the extract administration. After supression of the chronotropic mechanisms and baroreflex response, the cardiovascular effect of *Clusia coclensis* appears to be caused by a parasympathomimetic effect, either through a decrease in contraction strength or in the cardiac output. It could also be a direct effect on the smooth muscle of the peripheric blood vessels decreasing resistance. Both mechanisms of action could explain this hypotensor effect.

**Key words:** *Clusia coclensis*, cardiovascular effects, aqueous extract, blood pressure, baroreceptor reflex.

El valor medicinal de las plantas se atribuye a la presencia en sus tejidos de una o varias sustancias químicas, denominadas, el principio activo, que produce un efecto fisiológico (Thomson 1980).

Una de las plantas utilizadas en la medicina tradicional de Costa Rica para el tratamiento de la hipertensión arterial es *C. coclensis*, conocida como "azahar de monte", "copey" o "copecillo" (Poveda 1990, comunicación personal). El efecto hipotensor del extracto acuoso de las hojas de esta planta, administrado endovenosamente en animales anestesiados, ha sido demostrado en perros por Villalobos y Hasbun (1986) y en ratas por García-González y Morales (1996).

*Clusia coclensis* Standl, pertenece a la sub-familia Clusoidae, que presenta frecuentemente los siguientes metabolitos secundarios: xantonas polioxigenadas, xantonas isopreniladas, chromonoxantonas, furanoxantonas, benzofenonas y flavonoides (Ollis 1970). Se ha demostrado que los derivados de las xantonas son efectivos en la inhibición de alergias y en el tratamiento del asma, porque poseen propiedades broncodilatadoras (Jones *et.al* 1977).

Para establecer el posible mecanismo de acción del efecto hipotensor provocado por la administración endovenosa del extracto acuoso de las hojas de *C. coclensis*, en este trabajo se analiza la respuesta del reflejo barorreceptor provocado por oclusión carotídea en ratas

albinas normotensas e hipertensas, antes y después de la administración, ya que este reflejo regula (en corto plazo) la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La disminución de la presión arterial, conduce a una acción refleja dirigida a aumentar la presión y se le conoce como reflejo presor. Este mecanismo compensatorio tiene especial importancia para las drogas de poca actividad en receptores beta y por lo tanto de poca acción cardioaceleradora directa.

### MATERIALES Y METODOS

**Recolección:** Las hojas se recolectaron en San Luis de Santo Domingo de Heredia, Costa Rica, en julio de 1991. Una muestra botánica fue depositada en el herbario del Museo Nacional de Costa Rica (No. 90578).

**Preparación del extracto acuoso:** Medio kilo de hojas finamente divididas se licuaron en 2.5 l de agua destilada. La solución se calentó a 80 °C por 20 min. Se filtró al vacío con un embudo Buchner y papel de filtro Whatman No.1. Finalmente el material obtenido se liofilizó.

**Preparación de la dosis:** Con base en el efecto hipotensor obtenido por García-González y Morales (1996), se utilizó una dosis de 40 mg/kg peso del animal, diluyendo la cantidad de liofilizado correspondiente en 0.5 ml de solución salina al 0.9%.

**Preparación de los animales:** Se utilizaron seis ratas albinas, adultas, tres machos y tres hembras, con masas corporales entre 300 y 400 g, de las cepas SDN (Sprague Dawley) y seis ratas con las mismas características de la cepa SHR (Spontaneous Hypertensive Rats). Las ratas se mantuvieron en jaulas individuales, a temperatura ambiente (22 - 26 °C) en el bioterio de la Universidad de Costa Rica, alimentadas *ad libitum* con gránulos PIENSOS (San José, Costa Rica) y agua potable. Se mantuvieron con un ciclo de 12 hr luz y 12 hr oscuridad.

Las ratas se anestesiaron con nembutal sódico, administrado intraperitonealmente con una dosis única de 40 mg/kg.

Para administrar el extracto acuoso por vía intravenosa a una velocidad de infusión de 30 ml/hr, se implantó un catéter en la vena

yugular externa, y se utilizó una bomba de infusión (Harvard Apparatus Incorporation Mod 11, South Natick, Mass., EUA). Para registrar la presión arterial y la frecuencia cardíaca por medio de un polígrafo fisiológico (Grass Instruments Quincy, Mass., EUA), se colocó otro catéter en la arteria femoral y electrodos de aguja en las cuatro extremidades de la rata, conectados a un electrocardiografo incorporado en el polígrafo. Los catéteres utilizados fueron de polietileno PE-50 (Clams Adams Corporation I.D.=.58 mm y O.D.=.965mm).

Se disecaron las arterias carótidas en el punto donde abandonan la aorta, colocando en cada una de las carótidas una pinza para obstruir completamente el flujo sanguíneo y evitar que llegue sangre a los senos carotídeos donde se localizan los barorreceptores.

La maniobra de oclusión carotídea se realizó de forma bilateral con un minuto de duración, y se llevó a cabo 2 min antes y 2 min después de la aplicación del extracto acuoso de las hojas de *C. coclensis*.

En todas las ratas se realizó antes de la administración del extracto un registro control de la presión arterial media (PAM) y de la frecuencia cardíaca (FC) durante 10 min.

Los datos fueron registrados y expresados como el valor medio  $\pm$  el error estándar. Tratamiento y control fueron comparados con la distribución "t de Student" pareada.

### RESULTADOS

El efecto hipotensor provocado por la administración endovenosa del extracto acuoso de las hojas de *C. coclensis* fue estadísticamente significativo ( $p \leq 0.01$ ) comparado con los valores control, en ambas cepas de ratas (Figs. 1 y 3). No fue significativa la disminución de la frecuencia cardíaca, comparado con los valores control en las ratas normotensas, pero sí fue estadísticamente significativa ( $p \leq 0.01$ ) la disminución de la frecuencia cardíaca en las ratas hipertensas, solamente durante el primer minuto después de la administración (Figs 2 y 4).

La maniobra de oclusión carotídea bilateral realizada en ratas normotensas e hipertensas, provocó la respuesta esperada de un barorreflejo normal, un incremento significativo ( $p \leq 0.01$ )

de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca tanto antes como después de la aplicación del extracto, comparándose los valores de presión arterial y frecuencia cardíaca obtenidos durante la oclusión, con los valores correspondientes, anteriores a la realización de esta maniobra (Figs 1 - 4). Una vez liberada la oclusión de las carótidas, se registró un descenso tanto de la presión arterial media como de la frecuencia cardíaca, retornando a los valores previos a la realización de la oclusión.

44 mmHg de presión arterial media y 28 latidos/min en frecuencia cardíaca. En las ratas hipertensas, el cambio antes de la administración del extracto fue de 19 mmHg en presión arterial media y 30 latidos/min en frecuencia cardíaca y después de la administración del extracto el aumento en presión arterial durante la maniobra de oclusión carotídea bilateral fue de 17 mmHg en presión arterial media y 24 latidos/min en frecuencia cardíaca.

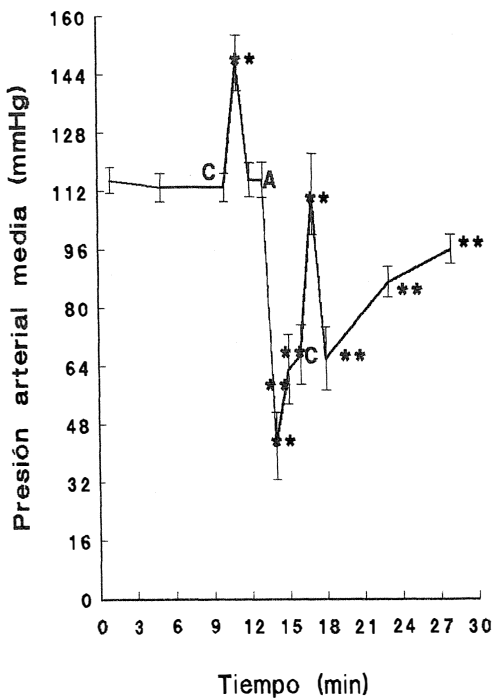


Fig. 1. Efecto del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* sobre la respuesta de presión arterial media del reflejo barorreceptor en ratas Sprague Dawley normotensas. \*\*\*= $p \leq 0.01$  C=Oclusión Carotídea Bilateral A=Administración del extracto

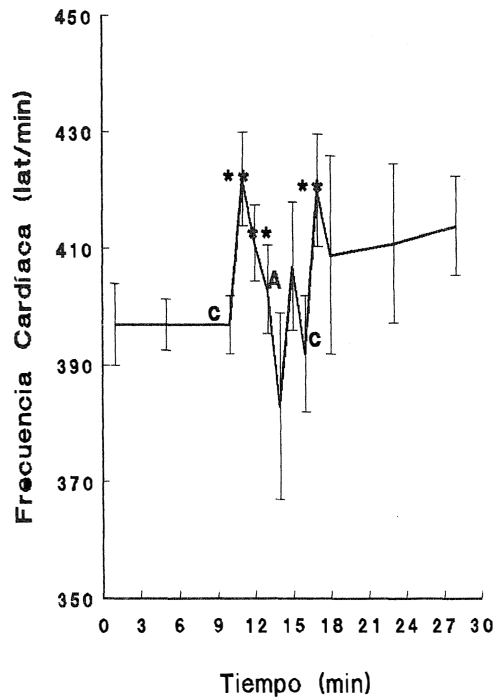


Fig. 2. Efecto del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* sobre la respuesta de frecuencia cardíaca del reflejo barorreceptor en ratas Sprague Dawley normotensas. \*\*\*= $p \leq 0.01$  C=Oclusión Carotídea Bilateral A=Administración del extracto

No se presentó diferencia entre las respuestas a la oclusión carotídea por efecto del extracto acuoso. En las ratas normotensas, el aumento en presión arterial media y en frecuencia cardíaca, durante la maniobra de la oclusión carotídea, antes de la administración del extracto fue de 34 mmHg y 25 latidos/min y después de la administración el cambio fue de

### DISCUSION

La prueba de oclusión carotídea bilateral se emplea para determinar el funcionamiento del reflejo barorreceptor. Este reflejo cardiovascular, es importante en la regulación de la presión arterial. Los receptores de este barorreflejo se localizan en el seno carotídeo y en el cayado

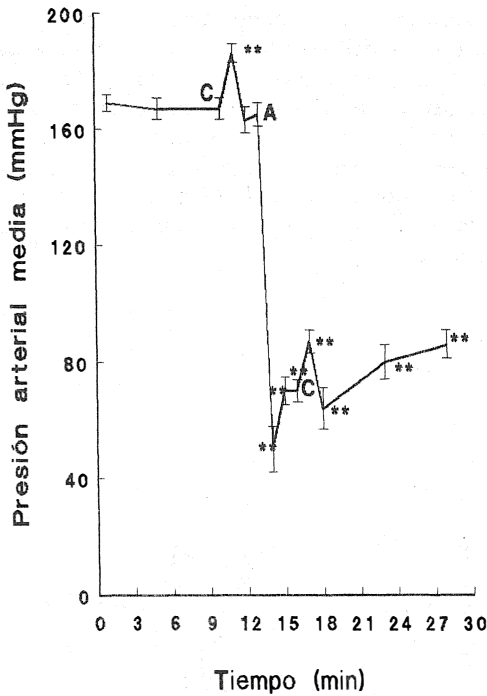


Fig. 3. Efecto del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* sobre la respuesta de presión arterial media del reflejo barorreceptor en ratas hipertensas.  
 \*\*= $p \leq 0.01$  C=Oclusión Carotídea Bilateral  
 A=Administración del extracto

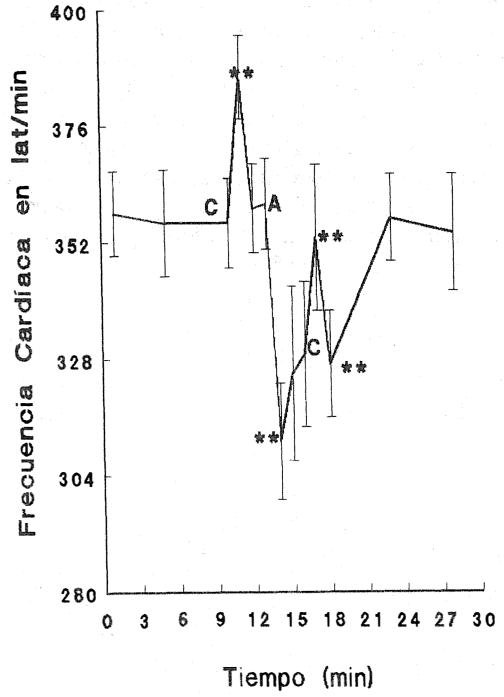


Fig. 4. Efecto del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* sobre la respuesta de frecuencia cardíaca del reflejo barorreceptor en ratas hipertensas.  
 \*\*= $p \leq 0.01$  C=Oclusión Carotídea Bilateral  
 A=Administración del extracto

aórtico. Son estimulados por la distensión de las estructuras en donde están situados.

Una baja de la presión arterial disminuye la frecuencia de los impulsos aferentes en los nervios de los senos aórticos y carotídeos. Esta disminución de la presión arterial da como resultado una estimulación del área presora del centro vasomotor del bulbo raquídeo, de modo que vías eferentes simpáticas aumentan la frecuencia y la contractilidad del miocardio y aumenta el tono vaso y venoconstrictor (Smith y Kampine 1984).

La disminución de la presión sanguínea conduce a una acción refleja dirigida a aumentar la presión hacia su nivel normal.

Los resultados obtenidos demostraron que la administración endovenosa del extracto acuoso total de hojas de *C. coclensis*, en dosis de 40 mg/kg peso del animal, en ratas albinas anestesiadas, normotensas (SDN) e hipertensas

(SHR), provoca de forma inmediata una disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, ambas respuestas transitorias. Estos resultados concuerdan con los estudios previos (García-González y Morales 1996).

Este efecto hipotensor máximo por ser transitorio, puede atribuirse a una acción por la acetilcolina, o a efectos parasimpaticomiméticos, ya que este efecto es de corta duración y por lo tanto puede atribuirse a la gran concentración de acetilcolinesterasa que existe en las terminaciones nerviosas colinérgicas (García-González y Morales 1996).

La profunda disminución de la presión arterial media no correlaciona con la disminución de la frecuencia cardíaca observada en las ratas normotensas y esto excluye un efecto cronotrópico negativo como causa de la hipotensión. En el caso de las ratas hipertensas,

la disminución estadísticamente significativa de la frecuencia cardíaca, solo se presentó en el primer minuto después de la administración del extracto, y esto no se correlaciona con el efecto hipotensor sostenido, por lo tanto también se descarta un efecto hipotensor debido a un efecto cronotrópico negativo. En ambos modelos biológicos el cambio de presión arterial después de la administración del extracto correspondió a -63,5% para las ratas normotensas y -70% para las hipertensas, así el cambio en la frecuencia cardíaca fue de -5% para las ratas normotensas y -13,7% para las hipertensas.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, durante la oclusión carotídea bilateral en ratas normotensas e hipertensas, indican que los componentes del extracto acuoso de *C. coclensis*, no afectan las vías del reflejo barorreceptor, ya que al realizar la maniobra de oclusión carotídea bilateral, se obtiene la misma respuesta antes y después de la aplicación del extracto. Esto es corroborado por la reacción cardiovascular de compensación (aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial), que se observa después del efecto hipotensor máximo producido por este extracto.

Eliminados los mecanismos cronotrópico y de modificación de la respuesta de los barorreceptores, queda por establecerse que los efectos cardiovasculares de *C. coclensis*, se deban a un efecto parasimpaticomimético, ya sea a través de un estímulo directo de los componentes acuosos del extracto sobre el miocardio, disminuyendo así la fuerza de la contracción cardíaca y el gasto cardíaco, o bien, mediante un efecto directo sobre los vasos periféricos disminuyendo la resistencia. Ambos mecanismos provocarían una disminución de la

presión arterial, tal como se observa por la aplicación del extracto de *C. coclensis*.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Luis Poveda de la Universidad Nacional de Heredia, Costa Rica por la identificación y ayuda en la recolección del material vegetal y a Jollyanna Malavassi del Depto. de Fisiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica por la revisión y las sugerencias que realizó sobre el borrador de este trabajo.

## REFERENCIAS

- García-González, & M. O. Morales. 1996. Efectos cardiovasculares del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* (Guttiferae). Rev. Biol. Trop. 44: 87-91
- Goodman, et al. 1990. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Médica Panamericana, Buenos Aires, 114 p
- Jones, W.D., W. Albrecht, N. Munro & K. Stewart 1977. Antiallergic agents xanthone-2,7-dicarboxylic. Acid Derivatives. J. Med.Chem. 20: 594-595
- Ollis, W. 1970. Xanthone, polyisoprenylated xanthonoids, and a polyisoprenylated "Benzophenone". Ann. Acad. Brasil Cienc. (42) Supl.: 9-23.
- Smith, J.J. & J.P. Kampine. 1984. Fisiología Circulatoria. Médica Panamericana. Buenos Aires, 164 p.
- Thomson, W.A.R.D.M. 1980. Guía práctica ilustrada de las plantas medicinales. Editorial Blume, Barcelona, p 11.
- Villalobos, J & C. Hasbun. 1986. The effect of *Clusia coclensis* on the blood pressure of dogs. Fitoterapia 57: 375-376.