

Acción vaso-periférica del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* (Clusiaceae)

Mildred García-González^{1,2} y Orlando Morales Matamoros

¹ Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, 2060, Costa Rica.

² Laboratorio de Ensayos Biológicos, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica, 2060, Costa Rica.

Recibido 12-VI-1997. Corregido 18-II-1998. Aceptado 27-IV-1998.

Abstract: Aqueous leaf extract of *Clusia coclensis* was applied at a dose of 40 mg/kg intravenously to isolated posterior extremities of six normotensive Sprague-Dawley rats and six Spontaneously Hypertensive rats anaesthetized with sodium nembutal. The perfusion was done in the abdominal artery using as carrier Krebs bicarbonate ringer at 37°C and keeping constant perfusion pressures of 100 mmHg in normotensive rats and 150 mmHg in hipertensive rats. The venous return was measured in the inferior vena cava. The extract induced a significant reduction of the venous return beginning 2 min after application, in both rat types. This may reflect a peripheral vasoconstriction that, in whole organism, would have an hipertensive effect. Therefore, the mechanism of the alledgedly systemic hipotensive effect of the aqueous extract of *Clusia coclensis* leaves resides probably at a central level, probably acting by a reduction of the contractibility of the myocardium.

Key words: *Clusia coclensis*, Guttiferae, cardiovascular effects, traditional medicine, herbal medicine, hypertension, leg perfusion.

El progreso de la síntesis química y su inyección en la farmacopea ha desplazado el uso de las plantas medicinales (Ocampo y Maffioli 1987). Sin embargo, recientemente se ha vuelto a incrementar el interés por explorar las diferentes especies vegetales con el fin de descubrir sustancias de probada actividad farmacológica (Albornoz 1980).

Una de las plantas utilizadas en la medicina tradicional costarricense para el tratamiento de la hipertensión arterial es *C. coclensis*, conocida como "azahar de monte", "copey" o "copeicillo" (Poveda 1990).

En estudios previos se informó un efecto hipotensor del extracto acuoso de las hojas de *C. coclensis*, administrado endovenosamente tanto en perros (Villalobos y Hasbun 1986) como en ratas normotensas (SDN) e hipertensas (SHR) (García-González y Morales-Matamoros 1996).

La resistencia de los vasos sanguíneos periféricos es un factor decisivo para determinar los valores de la presión arterial y por ende del funcionamiento del sistema cardiovascular. La técnica del tren posterior aislado de rata, se utiliza para medir de forma directa el posible efecto que pueda tener un extracto sobre la vasomotilidad

de los vasos sanguíneos a nivel periférico, o sea sobre la resistencia periférica.

En el presente trabajo se analizan los efectos del extracto acuoso de las hojas de *C. coclensis*, en el tren posterior aislado de ratas normotensas e hipertensas, con el fin de demostrar un posible mecanismo de acción a nivel periférico.

MATERIALES Y METODOS

Extractos de plantas: Las hojas de *C. coclensis* Standl se recolectaron en San Luis de Santo Domingo de Heredia durante el mes de julio de 1991. Una muestra botánica fue depositada en el herbario del Museo Nacional de Costa Rica bajo el número 90578. Para preparar el extracto se licuaron 0.5 kg de hojuelas finamente divididas en 2.5 l de agua destilada y desionizada. La mezcla se calentó a 80°C por 20 min. El extracto se filtró al vacío con un embudo de Buckner y papel de filtro Watman No. 1. Finalmente el material obtenido se liofilizó.

Preparación de los animales: Se utilizaron 12 ratas albinas adultas, machos y hembras, con pesos corporales entre 300 y 400 g, de las cepas SDN (Sprague Dawley) y SHR (Spontaneously Hypertensive Rats). Los animales se mantuvieron a temperatura ambiente (22°C - 26°C), y en forma individual en el bioterio de la Universidad de Costa Rica, alimentadas con gránulos (PIENSOS, San José, Costa Rica) y agua potable *ad libitum*.

Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico administrado intraperitonealmente a una dosis única de 40 mg/kg.

Con el fin de mantener una perfusión constante del tren posterior y para la administración del extracto, se cateterizó la arteria aorta abdominal. Se aplicó una solución fisiológica (Ringer Krebs bicarbonato) a una temperatura constante de 37°C y con una presión de 100 mmHg para los animales normotensos y de 150 mmHg para los animales hipertensos. Para obtener la presión constante se colocó un frasco de Mariotte a una altura de 135 cm y de 203.5 cm sobre el nivel horizontal del miocardio de los animales normotensos e hipertensos respectivamente.

El retorno venoso se midió en ml/min con un catéter en la vena cava inferior y recolectando el flujo en una probeta graduada.

Los catéteres utilizados fueron tubos de polietileno PE-50 (Clay Adams Corporation I. D.= 58mm y O. D.= 965mm)

El extracto acuoso de *C. coclensis* se aplicó con una dosis de 40 mg/kg peso del animal, correspondiente a la dosis de mayor efecto encontrada previamente (García-González y Morales-Matamoros 1996).

En todos los animales se registró como control el retorno venoso durante los 3 min previos a la aplicación del extracto.

El extracto se preparó en 0.5 ml de solución salina al 0.9%. Después de su aplicación se registró el retorno venoso cada minuto durante 11 min consecutivos.

Con el fin de verificar la respuesta periférica, se administró al final 0.5 ml de adrenalina (1:20 000), registrándose el retorno venoso durante los 4 min posteriores.

Los datos se expresan como valores medios más o menos el error estándar. Tratamientos y testigos se compararon con el test "t de Student" modalidad pareada.

RESULTADOS

Respuesta de ratas normotensas: La administración del extracto acuoso en ratas normotensas, provoca una disminución del retorno venoso en los primeros 2 min después de haber administrado el extracto (Fig. 1), que es estadísticamente significativa respecto a los controles ($p \leq 0.01$).

Respuesta de ratas hipertensas: En las ratas hipertensas se obtuvo una disminución del retorno venoso que fue estadísticamente significativo ($p \leq 0.01$), en el primer minuto después de la administración del extracto (Fig. 2).

En los dos tipos de rata, la administración de 0.5 ml de adrenalina (1:20 000), provocó una disminución significativa del retorno venoso ($p \leq 0.01$), en los 4 min posteriores a su aplicación.

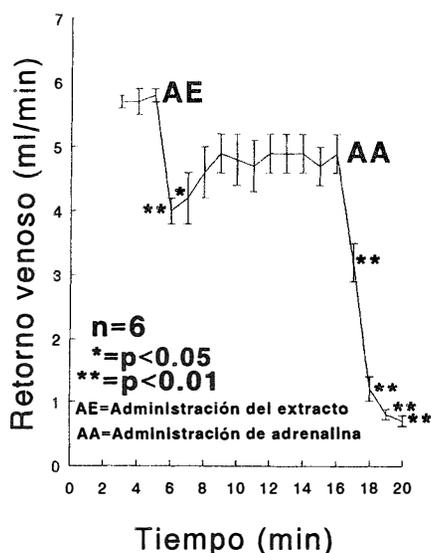


Fig. 1. Efecto del extracto acuoso de *Clusia coclensis* (40 mg/kg) sobre el retorno venoso, en el tren posterior de ratas albinas normotensas.

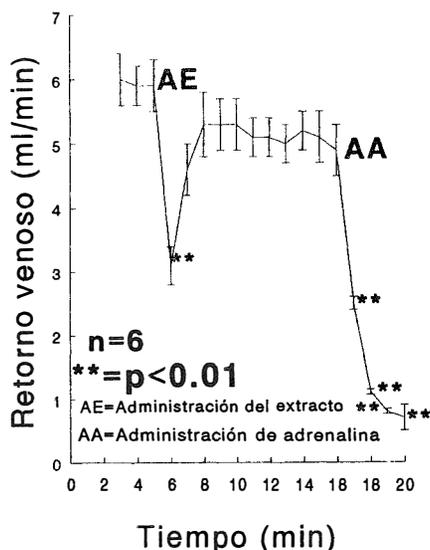


Fig. 2. Efecto del extracto acuoso de *Clusia coclensis* (40 mg/kg) sobre el retorno venoso, en el tren posterior de ratas albinas hipertensas.

DISCUSION

Dado que la adrenalina posee un potente efecto vasoconstrictor conocido, la disminución del retorno venoso luego de su aplicación, demuestra que los animales de ensayo eran viables y reaccionaban adecuadamente.

La disminución del retorno venoso observado tanto en ratas SDN, como en las SHR, luego de la administración del extracto acuoso de *C. coclensis*, podría ser causada en principio, tanto por una vasoconstricción como por un aumento de la permeabilidad capilar. Sin embargo, debido a la rapidez de la respuesta, se considera que la vasoconstricción es el factor determinante. El tiempo de reacción fue comparable al tiempo de reacción obtenido con la aplicación de la adrenalina.

El hecho de que las respuestas fueran transitorias en ambas cepas de ratas, puede explicarse por una baja afinidad entre un hipotético ligando vasoconstrictor y un receptor periférico.

El aumento de la resistencia periférica demostrado en este trabajo tendería a provocar un aumento de la presión arterial y por lo tanto no puede explicar el efecto hipotensor que se registró en animales intactos (Villalobos y Hasbun 1986, García-González y Morales-Matamoras 1996) por inyección endovenosa del extracto acuoso.

En un estudio anterior (García-González y Morales-Matamoras 1996) se registró una disminución de la frecuencia cardíaca en ratas inyectadas con un extracto de *C. coclensis*, pero se concluyó que este efecto no puede explicar la amplitud del efecto hipotensor ni anti-hipertensivo, al no encontrarse correspondencia entre el efecto hipotensor y el cronotrópico. Por otra parte, un posible efecto hipotensor a través de la respuesta de los barorreceptores también ha sido excluido recientemente (García-González y Morales-Matamoras 1997).

Debido a lo anterior, se puede concluir que la hipotensión provocada por la administración del extracto acuoso de *C. coclensis* en animales intactos (Villalobos y Hasbun 1986, García-González y Morales-Matamoras 1996), debe ser atribuida a una acción directa sobre el

miocardio, disminuyendo la fuerza de la contracción cardíaca. Este efecto es probablemente tan fuerte que contrarresta y se sobrepone a la vasoconstricción periférica encontrada en este estudio.

RESUMEN

Se inyectó extracto acuoso de hojas de *Clusia coclensis* en dosis de 40 mg/kg por vía endovenosa en el tren posterior aislado de 6 ratas normotensas (SDN) y 6 ratas hipertensas (SHR). El extracto provocó en ambas cepas de ratas una reducción significativa del retorno venoso. Se concluye que el extracto de *Clusia* provoca un efecto vasoconstrictor periférico, por lo que el efecto hipotensor y anti-hipertensivo encontrado anteriormente, podría ser atribuido a un efecto directo sobre el miocardio, mediante una disminución en la fuerza de la contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo).

REFERENCIAS

- Albornoz, A. 1980. Productos Naturales. Estudio de las sustancias y drogas extraídas de las plantas. Publicaciones de la Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 39 p.
- García-González, M. & O. Morales-Matamoros. 1996. Efectos cardiovasculares del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* (Guttiferae). Rev. Biol. Trop. 44: 87-91.
- García-González, M & O. Morales-Matamoros. 1997. Efecto del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* (Clusiaceae) copey, sobre la respuesta del reflejo baror-receptor en ratas. Rev. Biol. Trop. 45: 999-1004.
- Poveda, L. 1990. Comunicación personal. Escuela de Ciencias Ambientales. Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica.
- Villalobos, J & C. Hasbun. 1986. The effect of *Clusia coclensis* on the blood pressure of dogs. Fitoterapia 57: 375-376.