



## Investigación original

# EVALUACIÓN VASCULAR Y EFECTO HIPOTENSOR DE PLANTAS DEL GÉNERO MARILA.

Morán Pinzón, Juan<sup>1</sup>; Agudo Olmedo, Dionisio<sup>2</sup>; Prashad Gupta, Mahabir<sup>2</sup> y De León Guerrero, Estela<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá, Panamá.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Farmacognóstica de la Flora Panameña, Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá, Panamá.

## Resumen

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil de actividad cardiovascular de diferentes extractos de las plantas *Marila laxiflora* y *Marila pluricostata* pertenecientes al género *Marila*.

En estudios *in vitro* realizados en anillos de aorta de ratas Sprague-Dawley (250-270 g) precontraídos con fenilefrina (FE)  $1 \times 10^{-6}$  M, todos los extractos presentaron un efecto vasodilatador concentración dependiente, observándose que el extracto diclorometánico de las hojas de *M. pluricostata* (H-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) presentó el mayor efecto relajante ( $95.60 \pm 2.40\%$ ), mientras que el extracto metanólico de las ramas de *M. laxiflora* (R-MeOH) demostró un efecto máximo de  $63.49 \pm 3.07\%$ , significativos comparados con el control.

En otro grupo de ensayos se evaluó el efecto hipotensor de una sola dosis de 150 mg/kg, administrada por vía I.P., de los extractos de las plantas con mayor efecto vasodilatador en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), utilizando el método de presión incruenta.

Los resultados indican que los extractos de *M. laxiflora* presentaron solamente un ligero efecto hipotensor durante la primera hora; sin embargo, los extractos de *M. pluricostata* ejercen efecto hipotensor significativo que se mantiene hasta las seis horas después de la administración.

Desde el punto de vista farmacológico, estos hallazgos sugieren que los compuestos químicos presentes en los extractos de las plantas del género *Marila*, podrían tener buen perfil de actividad cardiovascular.

**Palabras Clave:** Anillos de aorta, *Marila pluricostata*, *Marila laxiflora*, Efecto vasodilatador, Efecto hipotensor.

Recibido: Marzo 2008. Aceptado: Marzo 2008. Publicado: Marzo 2008.

## Abstract

This study was designed to investigate the cardiovascular effect of different extracts from *Marila laxiflora* and *Marila pluricostata*, which belong to *Marila* genus.

On aortic rings from Sprague-Dawley male rats (250-270g) contracted by phenylephrine (PE  $1 \times 10^{-6}$  M) all extracts assayed, induced a concentration-dependent relaxation, however dichloromethanic extract from leaves of *Marila pluricostata* (H-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) showed the higher vasorelaxant effect ( $95.60 \pm 2.40\%$ ) while the methanolic extract from *M. laxiflora* (R-MeOH) reached an effect of  $63.49 \pm 3.07\%$ .

In other experiments, our group has investigated the hypotensive activity of a single dose (150 mg/Kg) by intraperitoneal administration of extracts with higher vasorelaxant effect using tail-cuff technique in unanesthetized spontaneous hypertensive rats.

Extracts from *M. laxiflora* caused a poor hypotensive effect during first hour, while extracts from *M. pluricostata* showed a significative hypotensive response which was observed until six hours after administration.

On pharmacological point of view, our results have suggested that chemical compounds present on extracts from *Marila* genus plants could have an interesting profile of cardiovascular activity.

**Keywords:** Aortic rings *Marila pluricostata* *Marila laxiflora*  
Vasorelaxant effect, Hypotensive effect

## Introduction

A lo largo de su existencia, el hombre ha desarrollado grados de adaptación para las patologías y se ha valido de los recursos que la naturaleza le proporciona, siendo las plantas, por su amplia distribución y accesibilidad, la principal fuente de uso para el alivio de las enfermedades [1,2].

Panamá posee una inmensa biodiversidad [3] y aproximadamente solo cinco por ciento de las plantas han

sido objeto de investigaciones para la búsqueda de compuestos con actividad biológica [4].

Dentro de esta amplia diversidad se encuentran las plantas del género *Marila* [5], donde se incluyen las especies: *Marila laxiflora* y *Marila pluricostata*, pertenecientes a la familia Gluttiferae.

*Marila laxiflora* es conocida como: goma [6], pachaqué y lenguillo [7], se describe la presencia de ácido betulínico,

xantonas [8] y de un derivado poliisoprenilado de floroglucinol, la laxifloranona [9]. Los estudios realizados sobre actividad farmacológica muestran que la laxifloranona inhibe el efecto citopático de la infección de VIH *in vitro* y que el extracto diclorometánico de *Marila laxiflora* posee actividad antifúngica y antiprotozoaria [10].

*Marila pluricostata*, en Costa Rica es conocida con el nombre de camarón [6], pero no posee ningún nombre común en Panamá. El extracto diclorometánico de esta planta presentó actividad citotóxica sobre líneas celulares cancerosas, lo

cual llevó al aislamiento y caracterización de diecisiete 4-fenilcumarinas, algunas de las cuales mostraron actividad citotóxica [11]. Otros compuestos de la serie presentaron efecto anti-VIH al bloquear a la proteína Tat [12].

Al momento no existe información sobre la actividad cardiovascular de estas plantas, razón por la cual fueron seleccionadas, para realizar un tamizado vascular de diferentes extractos de las partes aéreas de estas plantas.

## Objetivo

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil de actividad cardiovascular de diferentes extractos

de las plantas *Marila laxiflora* y *Marila pluricostata* pertenecientes al género *Marila*.

## Método y Material

### Material vegetal

Las plantas objeto del presente estudio fueron recolectadas en el Parque Soberanía y Llano Cartí, provincia de Panamá, por los licenciados Alex Espinosa y Carlos Guerra.

La identificación taxonómica definitiva fue establecida por el Licdo. Alex Espinosa y muestras de cada espécimen reposan en el Herbario de la Universidad de Panamá. Las hojas y ramas de *Marila laxiflora* fueron depositadas bajo los números de referencia de voucher F2272 y F4692, respectivamente. Ambas partes de esta planta fueron recogidas en estado estéril en el mes de marzo del 2000.

A las hojas y ramas de *Marila pluricostata* les fueron asignadas los números de voucher F6905 y F4740,

respectivamente. Esta planta fue recogida en el mes de octubre del 2005 en estado de floración.

### Preparación de los extractos

Las hojas y ramas de ambas plantas recolectadas fueron secadas, cortadas en trozos y pulverizadas a temperatura ambiente.

De treinta a cincuenta gramos del material vegetal pulverizado, de las hojas y ramas de *M. laxiflora* fueron extraídas con cloroformo o diclorometánico por maceración con agitación por 24 horas. El extracto se filtró y concentró en un evaporador rotatorio a una temperatura de -40 °C (T) hasta aproximadamente 25 mL. Los extractos clorofórmicos y diclorometano se secaron completamente en el Turbo Vap II con flujo de nitrógeno. Los

extractos metanólicos fueron secados siguiendo el mismo procedimiento anterior y adicionalmente fueron colocados en un liofilizador LABCONCO FREZON 6, hasta obtener los extractos en forma de polvo. Este mismo procedimiento fue realizado con las hojas y ramas de *M. pluricostata*, exceptuando la extracción con cloroformo. Los porcentajes de rendimiento obtenidos para los diferentes extractos fueron: clorofórmico de hojas de *M. laxiflora*, 4.33; metanólico hojas de *M. laxiflora*, 3.08; metanólico de ramas de *M. laxiflora*, 4.40; diclorometánico de hojas de *M. pluricostata*, 4.61 y metanólico de ramas de *M. pluricostata*, 4.34.

### Procedimiento farmacológico

#### Animales

Todos los procedimientos llevados a cabo durante el estudio fueron realizados con base en los lineamientos establecidos en el Manual: Guide for the Care and Use of Laboratory Animals del Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) [13].

En la realización de los estudios de tamizado vascular de los diferentes extractos de *M. laxiflora* y *M. pluricostata*, se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos (250-270 g).

Para la evaluación del efecto hipotensor se utilizaron ratas espontáneamente hipertensas (SHR) machos de 8 a 10 semanas de nacidas y como control normotenso fueron utilizadas ratas de la cepa Wistar Kyoto (WKY).

Todos los animales se alimentaron con una dieta estándar (Massury<sup>®</sup>, Canadá) y se mantuvieron en jaulas en grupos de seis animales cada una con acceso libre a la comida y la bebida. El tiempo de luz estuvo determinado por ciclos de 12

horas de luz y 12 horas de oscuridad, la temperatura se mantenía a  $22 \pm 1$  °C.

#### Estudios *in vitro* en anillos de aorta

Anillos de aorta aislada de rata con o sin endotelio fueron preparados de acuerdo a procedimientos estándares [14,15].

Las ratas fueron sacrificadas por exsanguinación carotídea y la arteria aorta descendente fue rápidamente removida y colocada en solución Krebs-Henseleit cuya composición (mM) es: NaCl 118, KCl 4.74, CaCl<sub>2</sub> 1.8, NaHCO<sub>3</sub> 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 1.2 y Glucosa 11. La solución se mantuvo constantemente gaseada con una mezcla de gas carbógeno (95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>) a un pH de 7.4.

La aorta se limpia del exceso de tejido conectivo y graso y se cortó en segmentos de 4 mm, aproximadamente. A través de la luz de cada segmento se introdujeron dos ganchos de acero inoxidable (Tissue Holder Letica<sup>®</sup>), uno se fijó al baño de órganos y el otro se ató al transductor isométrico TRI 201 Letica<sup>®</sup> que estuvo conectado a un amplificador ISO 501 y éste a su vez a un polígrafo Letica<sup>®</sup> 2006. Cada anillo se coloca en el baño de órganos (Letica<sup>®</sup> modelo LE 13206), con 15 mL de solución Krebs-Henseleit a  $36 \pm 1$  °C. Los anillos fueron montados ajustando la tensión basal a 2 g y se dejaron estabilizar durante 60 minutos, renovando la solución nutritiva cada 15 minutos y reajustando la tensión cuando fuera necesario.

Antes de realizar el procedimiento, se comprobó la existencia de endotelio funcional mediante la adición de una concentración submáxima de acetilcolina (ACh) de  $1 \times 10^{-4}$  M en presencia de una contracción inducida con  $1 \times 10^{-6}$  M de fenilefrina (FE). Consideramos que el endotelio es

funcional cuando la relajación producida por ACh es >60 %.

Una vez comprobada la funcionalidad endotelial, se renovó la solución nutritiva y el tejido se dejó estabilizar por una hora.

Después del periodo de estabilización, adicionamos FE ( $1 \times 10^{-6} \text{M}$ ) y en presencia de la máxima contracción realizamos una curva concentración respuesta de los diferentes extractos de las plantas, añadiendo concentraciones crecientes y acumulativas. Entre una concentración y otra se esperaba 15 minutos, tiempo estandarizado para observar el efecto máximo. Cada anillo fue expuesto a un solo extracto y durante la experimentación siempre se mantuvo un anillo expuesto a las concentraciones equivalentes de DMSO utilizadas para disolver los productos.

Un segundo grupo de experimentos fue realizado en anillos con endotelio denudado, con la intención de evaluar el extracto con mayor efecto vasodilatador. En este caso, en los anillos de aorta, el endotelio fue removido introduciendo una aguja rugosa a la luz vascular y después de este procedimiento cada anillo fue colocado en el baño de órgano aislado, como se describió con anterioridad. La denudación del endotelio se comprobó al adicionar la misma concentración de ACh y obteniendo relajaciones <10% en estos anillos.

#### **Estudio del efecto hipotensor agudo**

Las ratas SHR y WKY fueron divididas en grupos de seis y los valores de presión arterial media (PAM) y frecuencia cardíaca (FC) fueron determinadas por el método de determinación de presión incruenta [16,17], utilizando el computador modelo LE5007 LETICA®.

Los valores de PAM y FC son determinados calculando el promedio de cinco determinaciones consecutivas que no difieran entre sí en más de 10 mm Hg.

La evaluación del efecto hipotensor fue realizada determinando los parámetros a tiempo 0 y 1, 3 y 6 horas después de la administración intraperitoneal de los extractos. Simultáneamente se mantuvieron dos grupos controles: un grupo SHR que recibió el vehículo (control hipertenso) y otro grupo de ratas WKY sin tratamiento (control normotenso).

#### **Fármacos**

Hidrocloruro de acetilcolina, hidrocloruro de fenilefrina, cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de calcio, sulfato de magnesio heptahidratado, bicarbonato de sodio, glucosa, hidrógeno fosfato de potasio, proporcionados por la casa Sigma-Aldrich.

Las muestras de los diferentes extractos de *M. pluricostata* y *M. laxiflora* fueron proporcionadas por el Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña (CIFLORPAN) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Panamá.

Para los ensayos *in vitro*, los extractos fueron disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO), y las concentraciones empleadas fueron  $1 \times 10^{-5}$ - $3 \times 10^{-4}$  g/mL para *M. laxiflora*, mientras que para *M. pluricostata* se emplearon concentraciones de  $1 \times 10^{-6}$ - $3 \times 10^{-5}$  g/mL, esta diferencia fue basada en la potencia presentada por los extractos. Para los experimentos *in vivo* la dosis empleada fue de  $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de peso corporal y los extractos de *M. laxiflora* fueron suspendidos en carboximetilcelulosa al 5% (CMC) mientras que los de *M. pluricostata* en

tween 80 al 2%, debido a las características de solubilidad de cada extracto.

### **Análisis de los datos**

La eficacia vasodilatadora y la potencia de los diferentes extractos se expresan como efecto máximo relajante ( $E_{MAX}$ ) y concentración eficaz cincuenta ( $CE_{50}$ ), calculada como g/mL requeridos para producir el 50% del efecto relajante frente a contracciones inducidas por FE. El valor de la  $CE_{50}$  no se pudo calcular para efectos <50%.

## **Resultados:**

### **Efecto de los extractos en anillos de aorta**

La estimulación de los anillos de aorta con FE induce una contracción sostenida durante más de dos horas. La adición en concentraciones acumulativas de los extractos clorofórmico de hojas (H- $CHCl_3$ ), metanólico de hojas (H-MeOH), y metanólico de ramas (R-MeOH) de la planta *M. laxiflora* ejercieron un efecto vasodilatador significativo sobre la contracción inducida por FE cuando se comparó con el efecto producido por el DMSO en anillos con endotelio funcional (Fig. 1). De los extractos ensayados el que produjo mayor efecto relajante fue R-MeOH con un  $E_{MAX}=63.49\pm 3.07$  y una  $CE_{50}= 4.7\times 10^{-5}$  g/mL (cuadro No. 1).

Al ensayar los extractos diclorometánico de hojas (H- $CH_2Cl_2$ ) y metanólico de ramas (R-MeOH) obtenidos de *M. pluricostata*, observamos un efecto vasodilatador mayor que con cualquiera de los extractos de *M. laxiflora* antes

Los datos de PAM y FC son expresados como el porcentaje de aumento o disminución del parámetro en función del valor inicial.

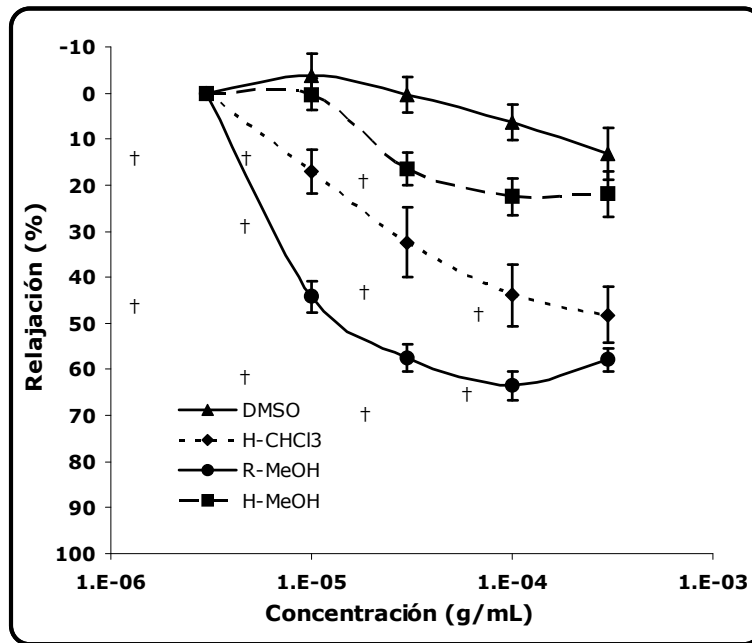
Todos los datos son expresados como promedio  $\pm$  error estándar de 6 a 8 experimentos. Los análisis fueron realizados utilizando regresión no lineal de las curvas concentración respuesta con el programa Graph Pad Prism<sup>®</sup> 4.0 y las comparaciones entre los diferentes grupos fueron realizadas utilizando la prueba de ANOVA considerando como significativas cuando  $p<0.05$ .

descritos. Los valores de  $E_{máx}$  para los extractos H- $CH_2Cl_2$  y R-MeOH fueron de  $95.60\pm 2.40$  y  $92.80\pm 4.76$ , respectivamente (Fig. 2).

Dado el efecto observado con el extracto H- $CH_2Cl_2$  de *M. pluricostata*, procedimos a evaluarlo en anillos con endotelio denudado ( $E^-$ ), observándose una significativa reducción de la actividad vasodilatadora produciendo un  $E_{MAX}=29.43\pm 8.06$  (Fig. 3).

### **Efecto hipotensor agudo**

Los efectos sobre la PAM después de la administración intraperitoneal de una dosis de 150 mg/kg de los diferentes extractos de *M. laxiflora* y *M. pluricostata* están resumidos en el cuadro N°2. Se observa que todos los grupos poseen valores de PAM muy similares antes de recibir ningún tratamiento.



**Figura N°1.** Curvas concentración-respuesta obtenidas con diferentes extractos de *Marila laxiflora* o dimetilsulfóxido (DMSO) en anillos de aortas de ratas Sprague Dawley precontraídos con FE  $1 \times 10^{-6}$  M,  $\dagger = p < 0.05$  frente a DMSO.

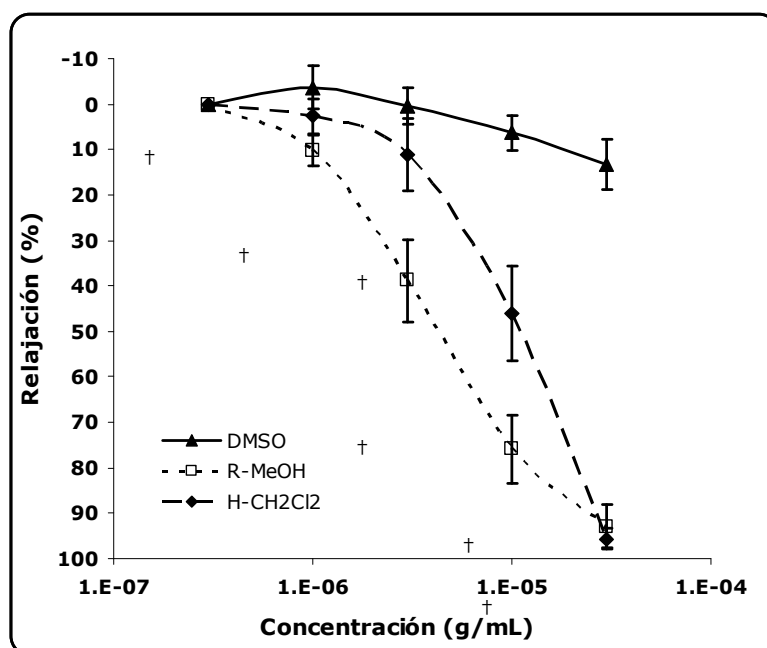
Después de la primera hora de administración se observa que las ratas que recibieron los extractos H-CHCl<sub>3</sub> y R-MeOH de *M. laxiflora* desarrollan una PAM inferior a la inicial (2.0 y 3.9%, respectivamente), en tanto que las SHR controles muestran un incremento de este parámetro en el tiempo.

Podemos observar que después de seis horas de tratamiento, solo las ratas que recibieron H-CH<sub>3</sub>Cl mantienen diferencias significativas con el grupo control, pero esta desigualdad no es producida por un descenso real de la PAM, sino más bien por el incremento que desarrolla el grupo control.

Por su parte, los extractos de *M. pluricostata*, producen un efecto

hipotensor significativo que se manifiesta desde la primera hora, obteniendo los valores máximos de reducción del 14.3% y 13.3% para el extracto H-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y R-MeOH, respectivamente. Este efecto hipotensor disminuye a lo largo del tiempo de medición pero es mantenido hasta la sexta hora luego de su administración.

En cuanto a la FC (datos no mostrados) ninguno de los extractos ensayados presentó cambios significativos de este parámetro. Ninguno de los extractos redujo la PAM ni la FC de manera similar a los valores obtenidos en el grupo de las ratas WKY.

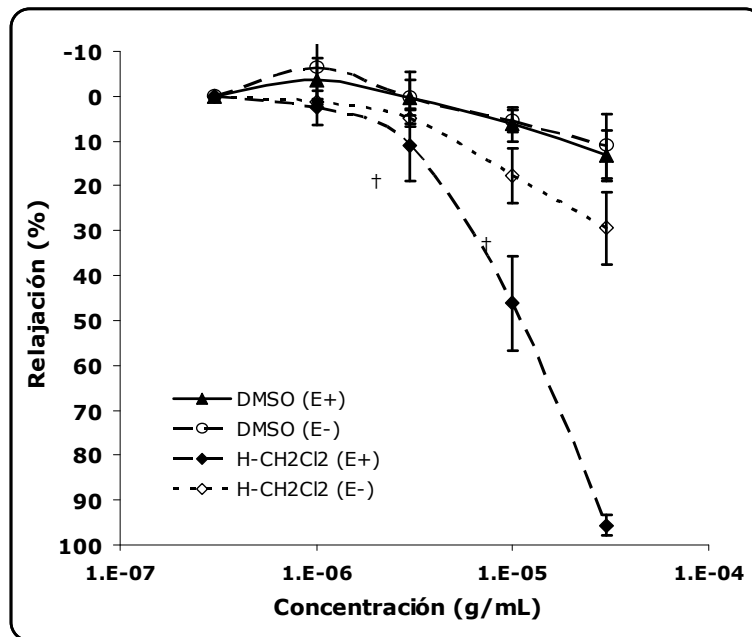


**Figura N°2.** Curvas concentración-respuesta obtenidas con diferentes extractos de *Marila laxiflora* o dimetilsulfóxido (DMSO) en anillos de aortas de ratas Sprague-Dawley precontraídos con FE  $1 \times 10^{-6}$  M,  $^\dagger = p < 0.05$  frente a DMSO.

Extracto	$E_{MAX}$ (% Relajación)	$CE_{50}$ (g/mL)
DMSO	$13.30 \pm 5.64$	ND
<i>Marila laxiflora</i>		
H-CHCl <sub>3</sub>	$48.25 \pm 6.09^\dagger$	ND
R-MeOH	$63.49 \pm 3.07^\dagger$	$4.7 \times 10^{-5}$
H-MeOH	$21.94 \pm 4.96$	ND
<i>Marila pluricostata</i>		
R-MeOH	$92.80 \pm 4.76^\dagger$	$6.1 \times 10^{-6}$
H-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	$95.60 \pm 2.40^\dagger$	$9.5 \times 10^{-6}$

**Cuadro. N°1.** Valores máximos de relajación ( $E_{MAX}$ ) y de concentración eficaz 50 ( $CE_{50}$ ) obtenidos de las curvas concentración respuesta de diferentes extractos de *Marila laxiflora* y *Marila pluricostata*, realizadas en aortas de ratas Sprague Dawley.  $^\dagger = p < 0.05$  frente a DMSO. ND= no determinado.





**Figura N° 3.** Curvas concentración-respuesta obtenidas con el extracto diclorometano de *Marila pluricostata* y dimetilsulfóxido (DMSO) en anillos de aortas de ratas Sprague Dawley con endotelio (E<sup>+</sup>) y sin endotelio (E<sup>-</sup>), precontraídos con FE  $1 \times 10^{-6}$  M. <sup>†</sup>= $p < 0.05$  frente a anillos con endotelio.

<b>PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (PAM)</b>				
<i>Marila laxiflora</i>				
<b>Grupos</b>	<b>t= 0</b>	<b>t= 1</b>	<b>t= 3</b>	<b>t= 6</b>
H-CH <sub>3</sub> Cl	143.30±4.79	140.40±3.33 <sup>†</sup> (↓2.0%)	145.92±6.05 (↑1.8%)	137.52±4.09 <sup>†</sup> (↓4.0%)
R-MeOH	137.08±3.70	131.74±2.85 <sup>†</sup> (↓3.9%)	144.88±5.20 (↑5.6%)	162.19±8.03 (↑18.3%)
CMC	142.79±5.89	152.99±4.18 (↑7.1%)	154.60±3.88 (↑8.3%)	149.00±4.37 (↑4.3%)
<i>Marila pluricostata</i>				
<b>Grupos</b>	<b>t= 0</b>	<b>t= 1</b>	<b>t= 3</b>	<b>t= 6</b>
H-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	156.23±3.70	133.93±2.75 <sup>†</sup> (↓14.3%)	144.19±4.97 <sup>†</sup> (↓7.7%)	142.31±1.11 <sup>†</sup> (↓8.9%)
R-MeOH	147.57±5.53	127.84±4.07 <sup>†</sup> (↓13.3%)	143.09±2.66 <sup>†</sup> (↓3.0%)	133.25±4.21 <sup>†</sup> (↓9.7%)
TWEEN	155.40±3.88	158.75±6.58 (↑2.1%)	160.22±5.23 (↑3.1%)	160.27±4.62 (↑3.1%)
WKYs	90.67±1.85	92.57±1.47 (↑2.1%)	96.46±2.17 (↑6.4%)	93.26±2.17 (↑2.8%)

**Cuadro. N°2** Efectos sobre la presión arterial media producidos por la administración I.P. de 150 mg/kg de los diferentes extractos de *Marila laxiflora* y *Marila pluricostata* en ratas SHR. <sup>†</sup>=*p*<0.05 frente al control

## Discusión

El presente estudio investigó, por primera vez, el efecto relajante vascular de diferentes extractos de plantas del género *Marila* frente a contracciones inducidas por FE en anillos de aorta aislada.

Nuestros resultados demuestran claramente que los extractos de *M. laxiflora* y *M. pluricostata* exhiben, efecto vasodilatador significativo de manera dependiente de concentración en anillos con endotelio funcional comparado con el vehículo DMSO.

Es importante denotar, que en el caso de los extractos de *M. laxiflora*, se observó un ligero efecto relajante para el extracto H-MeOH; mientras que los extractos H-CHCl<sub>3</sub> y R-MeOH presentaron el mayor efecto.

Por su parte, los extractos de *M. pluricostata*, fueron los que mostraron la mayor intensidad de efecto (mayor del 90%), lo que sugiere que los compuestos presentes en esta planta ejercen una marcada actividad. Además, cabe señalar que según nuestros resultados, los extractos de *M. pluricostata* muestran una mayor potencia, referenciado por las diferencias entre las CE<sub>50</sub> obtenidas. Ninguno de estos extractos generó efectos irreversibles pues en todos los casos, el tejido respondió a la estimulación con el agente contracturante, después de la exposición a los diferentes extractos, lo que indica que sus efectos vasculares se pueden explicar por modificaciones

fisiológicas o bioquímicas generadas sobre el tejido.

Una amplia gama de mecanismos han sido descritos para la relajación del músculo liso vascular, por lo que no nos es posible postular un mecanismo probable que explique el efecto relajante de los extractos a partir de estos únicos datos. Relacionando el efecto contráctil inducido por la FE, el cual está determinado por la activación de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos y su mecanismo de señalización, que involucra aumento de la actividad de fosfolipasa C (PLC) para producir trifosfato de inositol ( $IP_3$ ) y diacilglicerol (DAG), que finalmente aumentarán los niveles de calcio intracelular [18,19], existe la posibilidad que los compuestos presentes en el extracto intervengan en el mecanismo desarrollado como puede ser bloqueo de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, inhibiendo la entrada de calcio o bloqueando su salida del retículo sarcoplásmico [20].

Otros mecanismos vasodilatadores, de relevancia, en el músculo liso es el efecto mediado por productos derivados del endotelio como son el óxido nítrico (NO), prostaciclina ( $PGI_2$ ) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) [21].

Para determinar el rol del endotelio vascular en el efecto relajante de los extractos, seleccionamos el extracto  $H-CH_2Cl_2$  de *M. pluricostata*, observando que la eliminación del endotelio, reduce significativamente el efecto vasodilatador, tanto que no presenta diferencia con el solvente empleado, por esto podemos decir que el extracto ensayado ejerce acciones dependientes de endotelio.

A la vista de los resultados vasodilatadores mostrados por los extractos, se considera interesante

evaluar su posible efecto hipotensor agudo utilizando ratas genéticamente hipertensas (SHR); pues esta ampliamente descrito el efecto hipotensor de compuestos con acción vasodilatadora [20,22].

Con la administración I.P de los extractos seleccionados de *M. laxiflora* se observó una ligera disminución de la PAM, pero la diferencia significativa que existe entre las ratas que recibieron los extractos y el grupo que recibe CMC, está acentuada por el incremento de la PA que presentó el grupo control. Esta conclusión es válida por el hecho que no existen diferencias significativas de los valores de PA a tiempo cero cuando se compara frente a la PAM obtenida a los diferentes tiempos después de la administración de los extractos.

Se puede decir que aunque el método empleado para medir la PA no es traumático, no deja de ser estresante por lo que es lógico que el animal desarrolle cierto grado de estrés durante las mediciones. Este efecto se ve reflejado quizás en los valores de PAM del grupo control donde se observó un aumento significativo. Los grupos que recibieron los extractos de *M. laxiflora*, sin embargo no desarrollaron incrementos de la PA, lo que podría ser atribuido a un ligero efecto sedante, observado en los animales, o estar relacionado con sus acciones vasodilatadoras descritas en tejidos *in vitro*.

En cuanto a los extractos de *M. pluricostata*, observamos que ambos producen un efecto hipotensor desde la primera hora y que dicho efecto se mantiene a lo largo de la medición.

En base a las acciones cardiovasculares presentadas por los extractos ensayados en ratas SHR, podríamos decir que el efecto hipotensivo puede

estar relacionado con sus acciones vasodilatadoras demostradas en arteria aorta [16,23]. Sin embargo para este último punto habrá que recordar que el efecto vasodilatador *in vitro* demostró ser dependiente de la función endotelial, y son muchos los reportes que señalan que en las SHR el progreso de la HTA se acompaña con hipertrofia vascular y disfunción endotelial [24,25]. Esta lesión endotelial, si estuviera instaurada en los animales empleados, sería quizás el

punto que contrarrestaría la acción hipotensora de los extractos.

Estos efectos manifestados por los diferentes extractos de las plantas del género *Marila*, son muy interesantes y aportan información relevante sobre sus acciones cardiovasculares, además la similitud tanto en el efecto vascular como en los estudios *in vivo* de ambas plantas nos sugiere la existencia de componentes químicos similares que pueden estar en diferente proporción o cantidad en cada una de ellas.

## Conclusiones

Este estudio proporciona la primera evidencia que los extractos de las plantas *M. laxiflora* y *M. pluricostata* exhiben efectos relajantes y que pudiesen estar relacionados con una dependencia endotelial.

Los estudios *in vivo*, aportan información sobre la presencia de compuestos en los extractos con potencial utilidad en enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial.

## Agradecimientos

A la Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT) por el financiamiento obtenido a través del proyecto I+D 0404160/13-2004 y el Proyecto estímulo 2005.

A la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado de la Universidad de Panamá por el apoyo brindado.

## Bibliografía

1 FRUSCIANTE, L., BARONE, A. y CARPUTO, D. Evaluation and use of plant biodiversity for food and pharmaceuticals. *Fitoterapia* 2000, 71:S66-S72.

2 FRESQUET J.. Plantas y medicinas. *Fitoterapia*. 2000; 1: 49-57.

3 Barthlott, W, Lauer, W. and Placke, A. Global Distribution of Species Diversity in Vascular Plants. In: Von Carl Troll, B. (Edit.) *Erdkunde*. Arch fur Wissenschaftliche Geographie. Boss Verlag Kleve, 1996. pag. 317-327.

4 Gupta M.P. Investigaciones farmacognósticas sobre la flora panameña. *Anales de la Real*

*Academia Nacional de Farmacia* 2004; 70(4): 839-883.

5 CORREA, M.D., FOSTER, R. y GALDAMES, C. 2001 Catálogo de plantas vasculares de Panamá, 1<sup>st</sup> ed. Universidad de Panamá. Instituto Smithsonian de Investigaciones Tropicales, Novo Art: Bogota, Colombia pp:1-600.

6 QUESADA, R. y FERNÁNDEZ, J. Kurú: *Revista Forestal (Costa Rica)*. 2005; 2(4): 1-45.

7 Consorcio TLBG / UP /STRI Informe Final de la Región Occidental de la Cuenca del Canal. Págs 233-288.

- 8 IOSET, J.R., MARSTON, A. y GUPTA M. Antifungal xanthenes from roots of *Marila laxiflora*. *Pharm. Biol.* 1988; 36: 103-106.
- 9 BOKESCH, H.R., GROWEISS, A. y MCKEE TC. Laxifloranone, a new phloroglucinol derivative from *Marila laxiflora*. *J Nat Prod.* 1999; 62: 1197-1199.
- 10 WENIGER, B., ROBLEDO, S. y ARANGO, G. Antiprotozoal activities of Colombian plants. *J Ethnopharmacol.* 2001; 78: 193-200.
- 11 LÓPEZ-PÉREZ, J.L., OLMEDO, D., DEL OLMO, E., VASQUEZ, Y., SOLIS, P.N., GUPTA, M.P. y SAN FELICIANO, A. Cytotoxic 4-Phenylcoumarins from leaves of *Marila pluricostata*. *J. Nat. Prod.* 2005; 68: 369-373.
- 12 BEDOYA, L., BELTRÁN, M., SANCHO, R., OLMEDO, D., SANCHEZ-PALOMINO, S., DEL OLMO, E., LOPEZ-PEREZ, J.L., MUÑOZ, E., SAN FELICIANO, A. y ALCAMI, J. 4-Phenylcoumarins as HIV transcription inhibitors. *J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2005; 15(20): 4447-4450.
- 13 INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESOURCES COMMISSION ON LIFE SCIENCES NATIONAL RESEARCH COUNCIL 1996. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academy Press, Washington, D.C. 125 págs.
- 14 GANADO P, SANZ M, PADILLA E, TEJERINA T. An in vitro study of different extracts and fractions of *Allium sativum* (garlic): vascular reactivity. *J Pharmacol Sci.* 2004; 94:434-442.
- 15 GUERRERO MF, PUEBLA P, CARRÓN R, MARTÍN ML, ARTEAGA L, ROMÁN LS. Assessment of the antihypertensive and vasodilator effects of ethanolic extracts of some Colombian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2002; 80:37-42.
- 16 ABREU, I.C., MARINHO, A.S., PAES, A.M., FREIRE, S.M., OLEA, R.S., BORGES, M.O. y BORGES AC. Hypotensive and vasorelaxant effects of ethanolic extract from *Jatropha gossypifolia* L. in rats. *Fitoterapia.* 2003; 74: 650-657.
- 17 GUERRERO, E.I., ARDANAZ, N., SEVILLA, M.A., AREVALO, M.A. y MONTERO, M.J. Cardiovascular effects of nebivolol in spontaneously hypertensive rats persist after treatment withdrawal. *J Hypertens.* 2006; 24(1): 151-158.
- 18 HOROWITZ, A., MENICE, C.B., LAPORTE, R. y MORGAN K.G. Mechanisms of smooth muscle contraction *Physiol Rev.* 1996; 76: 967-1003.
- 19 KARAKI, H., OZAKI, H., HORI, M., MITSUISAITO, M., AMANO, K., HARADA, K., MIYAMOTO, S., NAKAZAWA, H., WON, K.J. y SATO, K. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev.* 1997; 49(2): 157-230.
- 20 CONSOLINI, A.E. y MIGLIORI, G.N. Cardiovascular effects of the South American medicinal plant *Cecropia pachystachya* (ambay) on rats. *J Ethnopharmacol.* 2005; 96(3): 417-422.
- 21 MONCADA, S. y HIGGS, E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol.* 2006; 147 Suppl 1: S193-S201.
- 22 NICASIO, P. y MECKES, M. Hypotensive effect of the hydroalcoholic extract from *Jacaranda mimosaeifolia* leaves in rats. *J Ethnopharmacol.* 2005; 97(2): 301-304.
- 23 TESTAI, L., CHERICONI, S., CALDERONE, V., NENCIONI, G., NIERI, P., MORELLI, I. y MARTINOTTI E. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol.* 2002; 81(1): 105-109.
- 24 MORI, Y., OHYANAGI, M., KOIDA, S., UEDA, A., ISHIKO, K. y IWASAKI, T. Effects of endothelium-derived hyperpolarizing factor and nitric oxide on endothelial function in femoral resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2006; 29(3): 187-195.
- 25 CUZZOCREA, S., MAZZON, E., DUGO, L., DI PAOLA, R., CAPUTI, A.P., SALVEMINI, D. Superoxide: a key player in hypertension. *FASEB J.* 2004; 18(1): 94-101.

**Correspondencia:**

**Juan Morán Pinzón**

Profesor del Departamento de Farmacología de  
la Facultad de Medicina de la Universidad de  
Panamá.

Dirección Postal: 0824-00082. Panamá,

República de Panamá

e-mail: coljamp@hotmail.com