

Efectos cardiovasculares del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* (Guttiferae)

Mildred García González^{1,2} y Orlando Morales Matamoros¹

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

² Laboratorio de Ensayos Biológicos, Universidad de Costa Rica - 2060 Costa Rica.

(Rec. 15-IX-1994 Rev. 24-I-1995 Ac. 15-III-1995)

Abstract: Aqueous extracts of the leaves of *Clusia coclensis*, (Guttiferae) injected intravenously to 42 normal Sprague-Dawley rats and to 42 Spontaneous Hypertensive rats, in 7 different doses, induced a rapid and transitory decrease in blood pressure and heart frequency. The magnitude of blood pressure decrease was dose-dependent. The effect was statistically significant ($p \leq 0.01$), probably due to sympathetic stimuli.

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

En la medicina tradicional costarricense existe una amplia gama de plantas medicinales (Pérez 1938, Arias 1950). Algunas de ellas se han usado en el tratamiento de la hipertensión arterial (Albornoz 1963, Ginzburg 1976, Nuñez 1982, Sarkis y Campos 1985). Esto ha estimulado la investigación orientada a descubrir especies de plantas con efectos terapéuticos y la comprobación de estos efectos en modelos biológicos de laboratorio para su posible uso en humanos.

Existen estudios que muestran que alrededor de las dos terceras partes de la población mundial se medica con drogas crudas, esto es, con las comúnmente denominadas "yerbas curativas" (Albornoz 1980).

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo en varios padecimientos que contribuyen notoriamente a la mortalidad general. Costa Rica tiene una elevada incidencia de hipertensión arterial (HTA) (Ministerio de Salud de Costa Rica 1989) y ésto hace que sea importante el estudio de toda sustancia que ayude a disminuir la incidencia o sus complicaciones.

Una planta, utilizada en la medicina tradicional de las zonas altas de nuestro país para el tratamiento de la hipertensión arterial es *Clusia coclensis*, popularmente conocida como "azahar de monte", "copey" o "copeicillo" (Poveda 1989). Tradicionalmente se ha reportado que los habitantes de zonas altas utilizan los extractos acuosos de las hojas del género *Clusia* como un tranquilizante (Poveda 1989).

Clusia está constituido por 200 especies distribuidas en regiones tropicales y subtropicales. En Costa Rica este género se encuentra representado por 17 especies (Hasbun *et al.* 1985), con varios géneros de la sub-familia Clusioideae (Guttiferae) que son utilizados en la medicina popular (Nuñez 1982).

Los estudios llevados a cabo en *Clusia* destacan las áreas fitoquímica y taxonómica (Karanjgoakar *et al.* 1973, Dreyer 1974, Chandler y Hooper 1979, Van Den Berg 1979, González *et al.* 1983, Delle Monache *et al.* 1984, Salama 1986, Delle Monache *et al.* 1987, Hasbun *et al.* 1989).

Los estudios anteriores revelan la presencia de xantonas isopreniladas, triterpenos, xantoi-

des, benzofenonas y flavonoides, los que se caracterizan por sus metabolitos de gran solubilidad en agua.

Sin embargo ha sido poco documentada la verificación de los efectos terapéuticos atribuidos a *Clusia coclensis*, a excepción del trabajo realizado por Villalobos y Hasbun en el que la administración endovenosa de extractos acuosos de las hojas de *Clusia coclensis* en perros anestesiados, produce un efecto hipotensor (Villalobos y Hasbun 1986).

En el presente trabajo se informan y discuten los efectos del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis*, sobre la presión arterial media y la frecuencia cardíaca, en ratas albinas normotensas e hipertensas.

MATERIAL Y METODOS

Extractos de plantas: Las hojas de *Clusia coclensis* Standl se recolectaron en San Luis de Santo Domingo de Heredia durante el mes de julio de 1990. La preparación del extracto se realizó con 0.5 kg de hojuelas finamente divididas y licuadas con 2.5 L de agua destilada y desionizada. Luego se calentó éste a 80 °C por 20 min. El preparado se filtró al vacío con un filtro Buchner y papel de filtro Watman #1. Finalmente el material obtenido se liofilizó.

Preparación de los animales: Se utilizaron 84 ratas albinas adultas, machos y hembras, con pesos entre 300 y 400 gramos, de las cepas SDN (Sprague Dawley) y SHR (Spontaneous Hypertensive Rats). Los animales se mantuvieron a temperatura ambiente (22 °C - 26°C) en sus respectivas jaulas 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 nembutal sódico al 0.75%, administrado intraperitonealmente a una dosis única de 40 mg/kg.

Se implantó un catéter en la vena yugular externa para administrar la disolución del extracto, utilizando una bomba de infusión (Harvard Apparatus Incorporation Model 11, South Natick, Mass., USA). Se colocó otro catéter en la arteria carótida, para registrar la presión arterial media por medio de un polígrafo fisiológico (Grass Instruments Quincy, Mass., USA). En ambos casos se utilizaron catéteres de polietileno PE-50 (Clams Adams Corporation

I.D=.58mm y O.D=.965mm). El registro de la frecuencia cardíaca se realizó mediante electrodos de aguja conectados a un electrocardiógrafo incorporado en el polígrafo.

En todos los animales se realizó un registro control de la presión arterial media (PAM) y de la frecuencia cardíaca (FC) durante 15 min. Se administraron dosis del extracto vegetal de 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 100 mg del extracto liofilizado/kg de peso del animal. Cada dosis fue disuelta en 0.5 ml de disolución salina y probada en seis ratas S.D.N y en seis ratas S.H.R. La PAM y la FC se registraron en forma continua durante 60 min.

El menor valor de PAM registrado durante el período de observación después de la administración del extracto, se tomó como el efecto hipotensor máximo, y la recuperación porcentual de la PAM se calculó relacionando este valor con el de la PAM a los 60 min.

Los datos fueron registrados y expresados como el valor medio \pm el error estándar. Tratamientos y testigos fueron comparados con la distribución "t de Student" en modalidad pareada.

RESULTADOS

En ambas cepas de ratas se obtuvo una disminución de la PAM proporcional a la dosis utilizada (Fig. 1 y 2). La máxima disminución de la PAM en ratas normotensas, se obtuvo con una dosis de 100 mg/kg (100 %). En los animales hipertensos, la dosis de 100 mg/kg no fue letal. El mayor porcentaje de disminución de la PAM (88%) se obtuvo en este caso con la dosis de 50 mg/kg. Con las dosis de 20, 30, 50 y 100 mg/kg, los animales normotensos, mostraron una respuesta hipotensora mayor que las ratas hipertensas ($p \leq 0.05$).

Con la dosis menor (5 mg/kg) el efecto hipotensor fue mayor en las ratas hipertensas (-19.8%) que en las ratas normotensas

(-6.2%). Con dosis de 50 y 100 mg/kg el efecto hipotensor fue mayor en las ratas normotensas (-100%) que en las ratas hipertensas (-96.4%). Las ratas normotensas sucumbieron a la dosis de 100 mg/kg, mientras que las hipertensas lograban mantener su actividad vasculocinética.

Para ambas cepas de animales el efecto hipotensor máximo fue transitorio. El inicio de la

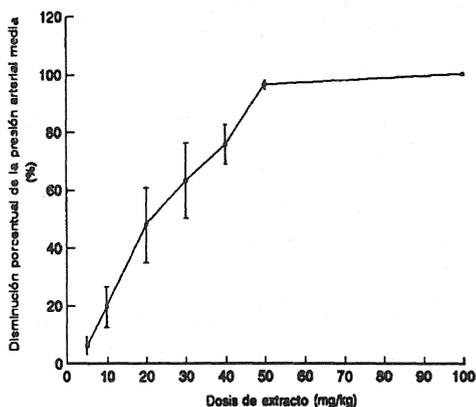


Fig. 1. Disminución porcentual máxima de la presión arterial media en ratas albinas normotensas, según las dosis del extracto de *C. coclensis*.

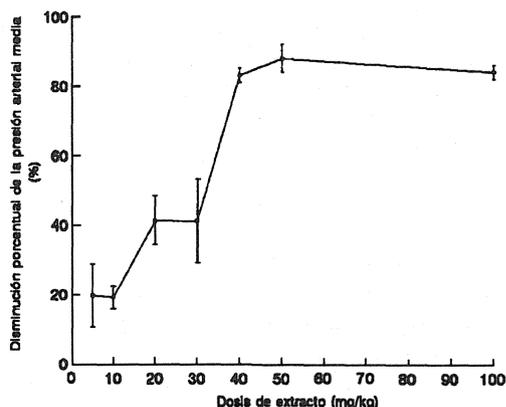


Fig. 2. Disminución porcentual máxima de la presión arterial media en ratas albinas hipertensas, según las dosis del extracto de *C. coclensis*.

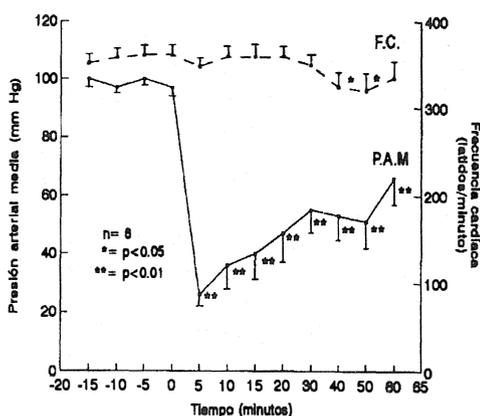


Fig. 3. Evolución temporal de los efectos cardiovasculares de *C. coclensis* (40 mg/kg) en ratas albinas normotensas. El tiempo 0 (cero) indica la administración del extracto.

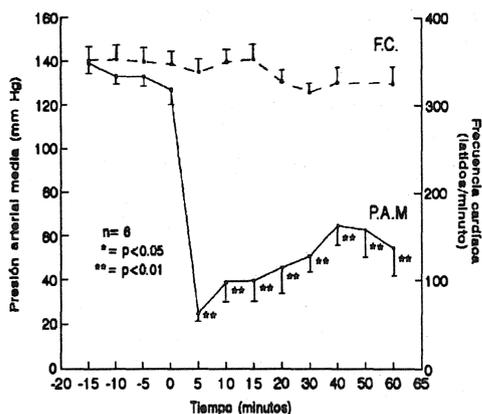


Fig. 4. Evolución temporal de los efectos cardiovasculares de *C. coclensis* (40 mg/kg) en ratas albinas hipertensas. El tiempo 0 (cero) indica la administración del extracto.

recuperación de la PAM se observó de forma inmediata después de alcanzar la hipotensión máxima, excepto en las SHR con la dosis de 20 mg/kg en las que la hipotensión se mantuvo por 15 min.

Las curvas dosis-respuesta para ambas cepas muestran que es alrededor de los 40 mg/kg donde se obtiene una mayor variación de la PAM que permite trabajar con poco riesgo de causar lesiones por hipotensión.

La respuesta hipotensora máxima en ratas normotensas, obtenida con la administración endovenosa de 40 mg/kg, se obtuvo a los 5 min. La hipotensión observada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$), comparada al control. Sin embargo, todos los valores de presión arterial después de la administración se mantuvieron bajos ($p \leq 0.01$) (Fig. 3).

El efecto hipotensor máximo se acompañó de una disminución de la FC que no fue esta-

dísticamente significativa. En los animales hipertensos la disminución de la PAM, posterior a la administración intravenosa del extracto, fue estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$). Sin embargo el cambio observado en la FC no fue significativo (Fig. 4).

DISCUSION

Las curvas obtenidas con el efecto hipotensor del extracto acuoso de *C. coclensis* en ambas cepas de ratas mostraron una relación de tipo sigmoideo (Fig. 1 y 2), lo cual permite establecer una relación entre las dosis administradas y la disminución porcentual de la presión arterial media en un sistema saturable. Estos datos concuerdan con los obtenidos por Villalobos y Hasbun después de la administración del extracto de *Clusia coclensis* en perros (Villalobos y Hasbun 1986).

La hipotensión máxima no se acompañó de un efecto de meseta o "plateau", después de la administración del extracto, en ninguna de las cepas utilizadas. La recuperación de la presión arterial se inició en el momento en el que se alcanzó la máxima hipotensión, posiblemente por una eliminación o metabolización rápida del principio activo; ésto puede deberse a la posible ausencia de una unión fuerte entre el principio activo y el receptor, o bien al efecto de los mecanismos de compensación desencadenados por la misma hipotensión.

La recuperación máxima después del efecto hipotensor se alcanza a los 60 min en ambas cepas de ratas. Estos datos difieren con los publicados por Villalobos y Hasbun (Villalobos y Hasbun 1986), los cuales registraron una recuperación a los 7 min posteriores a la administración del extracto en perros anestesiados.

Los resultados obtenidos muestran que la administración del extracto acuoso de hojas de *C. coclensis*, en dosis de 40 mg/kg provoca una hipotensión inmediata del 76% en relación a las cifras normales de presión arterial en ratas normotensas y de 83% en ratas hipertensas, lo que evidencia su acción hipotensora y antihipertensiva.

El cambio en la PAM fue acompañado por una ligera disminución en la FC, sin ser estadísticamente significativo en las ratas hipertensas (Fig. 3 y 4) pero sí en las ratas normotensas durante los minutos 45 y 50 del registro. La relación del efecto hipotensor con la disminución

de la FC fue observado previamente por Salas después de la administración del extracto liofilizado de *Cecropia obtusifolia* en perros (Salas 1985).

La disminución importante de la PAM en ambas cepas de ratas, acompañada de una ligera disminución de la FC, excluye la participación directa de un efecto cronotrópico negativo como causante de la hipotensión provocada por *C. coclensis*.

La causa de la hipotensión puede encontrarse en la alteración en alguno de los elementos de la regulación de la presión arterial, tal como el de un efecto directo inotrópico negativo. Este mecanismo fue propuesto por Peñalba para justificar la hipotensión causada por la administración endovenosa del extracto de *Momordica charantia* en preparaciones de perros (Peñalba 1984), así como por Salas para justificar la acción hipotensora causada por la administración endovenosa del extracto liofilizado de *Cecropia obtusifolia* en perros anestesiados (Salas 1985).

Se puede proponer que la hipotensión obtenida por la administración endovenosa del extracto acuoso de las hojas de *Clusia coclensis* se deba a un efecto simpaticolítico, tal como el caso de los hipotensores metildopa y la clonidina, cuyos mecanismos de acción son mediante la estimulación de los receptores alfa 2-adrenérgicos en el tallo cerebral (Goodman 1990). También cabe la posibilidad de tener un efecto parasimpaticomimético, un estímulo directo por parte del principio activo sobre el miocardio, el cual provoca el efecto inotrópico negativo.

AGRADECIMIENTOS

A Enrique Freer Bustamante del Depto de Fisiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica y a Jaime E. García González de la Escuela de Biología de la Universidad de Costa Rica, por la revisión y las sugerencias que realizaron sobre el borrador de este trabajo.

REFERENCIAS

- Albornoz, A. 1963. Farmacognosia II Parte. Guía farmacognósica de drogas vegetales y de plantas con interés económico de actualidad. Depto de Publicaciones de la Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela. Ciudad Universitaria. Caracas. Venezuela. p. 2-49.

- Albornoz, A. 1980. Productos Naturales. Estudio de las sustancias y drogas extraídas de las plantas. Publicaciones de la Universidad Central de Venezuela. Caracas. p. 39-42.
- Arias, P. C. 1950. Plantas que curan y plantas que matan. Tratado teórico práctico de botánica medicinal para la curación de todas las enfermedades. México. p. 7-10.
- Chandler, R.F. y Hooper, S.N. 1979. Friedelin and associated Triterpenoids. Review. *Phytochemistry*. 18: 711-724.
- Delle Monache, F. Delle Monache, G. Cavalcanti, J and Pinheiro, R. 1987. An unexpected dihydropheanthrene from *Clusia paralycola*. *Tetrahedron Lett.* 28(5):563-566. (Eng)
- Delle Monache, F. Marquia, M. Nicoletti, M. 1984. Two new tocotrienolic acids from the fruits of *Clusia grandiflora* lith. *Gazz. Chim. Ital.* 114 (3-4):135-137.
- Dreyer, D.L. 1974. Xanthochymol from *Clusia rosea*. (Guttiferae). *Phytochemistry*. 13: 2883-2884.
- Ginzburg, S. 1976. Medicinal plants used by the Bribri and Cabecar Indians of Costa Rica. Grinnell College. A.C.M. Field Program. 14 p.
- González, G.J. Cuellar, V. Betancourt, A. y Pinzon, M. 1983. Benzophenone from the fruits of *Clusia ellipticifolia*. *Phytochemistry* 22(9):2088-2090.
- Goodman A. y otros. 1990. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7° Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 114, 753 p.
- Hasbun, C., Calvo, M., Barrios, M., Arguedas, E. Calvo, A., Jiménez, R., Poveda, L. 1985. Distribución de Friedelina en especies del género *Clusia* (Guttiferae) de Costa Rica. *Ing. Cien. Quím.* Vol 9, No.3 : 96-97.
- Hasbun, C. Castro, O. Delle Monache, F. 1989. Phytochemical investigation on *Clusia coclensis*. *Fitoterapia*. 60 (2):190
- Karanojgoakar, C.G. Rama, A.V. Vekjaraman, K. Yemul, S.S. y Palmer, K.J. 1973. The constitution of Xanthochymol and Isoxanthochymol. *Tetrahedron Letters* 5: 4977-4980.
- Ministerio de Salud. 1989. Departamento Sistema de Información y Estadística. Sección Otros Programas Prioritarios. Mortalidad General de las Enfermedades del Aparato Circulatorio correspondiente a los años 1987-1988. p. 1-5.
- Núñez, E. 1982. Plantas Medicinales de Costa Rica y su folclore. 3° Edición. Editorial Universidad de Costa Rica. San José-Costa Rica. p. 101-194.
- Peñalba, R. 1984. Efectos de extractos liofilizados de *Mormordica charantia* sobre la glicemia y la presión arterial en preparaciones caninas agudas y crónicas. Tesis de Maestría en Fisiología. Universidad de Costa Rica. San José-Costa Rica. 75p.
- Pérez, C.R. 1938. Sinopsis de medicina vegetal. Conocimientos útiles al alcance de todos sobre plantas medicinales. Imprenta Borrásé Hnos. San José. Costa Rica. p. 4-12.
- Poveda, L. 1989. Comunicación personal. Escuela de Ciencias Ambientales. Universidad Nacional. Heredia. Costa Rica.
- Salama, A. M. 1986. Isolation of friedelin and epifriedelinol from the *Clusia ellipticifolia* a. Cuatr. Stem Bark. *Rev. Colomb. Cienc. Quím-Farm.* 15:99-104.
- Salas, I.G. 1985. Mecanismo de acción cardiovascular de los extractos frescos liofilizados de *Cecropia obtusifolia* Bertol. Tesis de Maestría. Universidad de Costa Rica. San José-Costa Rica. 27, 60 p.
- Sarkís, S.A. y V. M. Campos. 1985. Curanderismo Tradicional del Costarricense. 1° Edición. Lehmann Editores. San José. Costa Rica. p. 101-103.
- Van Den Berg, M.E. 1979. Revision of Brazilian species of the genus *Rhedia* (Guttiferae). *Acta Amazoica* 9 (1): 43-74.
- Villalobos, J y Hasbun, C. 1986. The effect of *Clusia coclensis* on the blood pressure of dogs. *Fitoterapia* Vol 57 (5):375-376.