

Acciones de *Casimiroa edulis* (Rutacea) sobre la presión arterial media y frecuencia cardiaca en ratas albinas

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

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

² Centro de Investigación y Docencia, COOPESALUD R.L., San José, Costa Rica.

³ Laboratorio de Ensayos Biológicos, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

(Rec. 3-IX-1993. Acep. 8-II-1994)

Abstract: Aqueous extracts of *Casimiroa edulis* leaves injected intravenously to 20 normal Spague-Dawley rats produced a rapid and transitory increase in blood pressure. The amplitude of the blood pressure rise was dose dependent. The increase was statistically significant ($p \leq 0.01$) at a concentration of 220 mOsm/l, and was associated with a significant heart rate decrease ($p \leq 0.01$) probably secondary to baroreceptor stimuli. The application of 130 mOsm/l of the extract did not produce a significant increase in blood pressure, which was followed by a rapid pressure normalization. The slight increase in cardiac rate during the pressure lift was probably due to sympathetic stimuli.

Key words: *Casimiroa edulis*, cardiovascular effects.

El estudio de compuestos farmacológicamente activos presentes en plantas utilizadas en medicina popular tiene una amplia tradición (Pittier 1957, Núñez 1975, (Anónimo 1977)). Este tipo de estudios recientemente ha adquirido mayor importancia debido a la inminente extinción de numerosas especies tropicales.

Casimiroa edulis (Llave et Lex) es un árbol perteneciente a la familia Rutaceae (Montiel 1980), distribuido desde el Norte de México hasta Colombia y popularmente conocido en Costa Rica como "matasano". Sus frutos, de sabor agradable, han sido utilizados en medicina popular como somnífero. Son tóxicos si se ingieren en exceso, lo que refleja su nombre popular. Otras dos especies del género *Casimiroa*, a saber *C. sapota* y *C. tetrameria*, se han confundido a menudo con *C. edulis* debido a la similitud de su fruto.

La composición química de extractos de semillas de *C. edulis* ha sido ampliamente investigada desde la década de los 50 (Meisels y Sondheimer 1957, Sondheimer y Meisels 1958, Sondheimer et al. 1959, Mechoulán et al. 1961, Dalta et al. 1969, Panzica y Townsend 1973).

La administración endovenosa de extractos de semillas en perros, produce un efecto hipotensor, analgésico y depresor del sistema nervioso, con paro respiratorio y muerte por sobredosis (Anónimo) 1977, Lozoya et al. 1977, Lozoya y Enríquez 1981). La administración de extractos de semillas en forma oral ha demostrado también una acción hipotensora en el animal intacto (Lozoya et al. 1978). El uso de extractos de hojas no ha sido documentado como se ha hecho con las semillas.

El objetivo de este trabajo es describir los efectos en la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) de el extracto acuoso de hojas de *C. edulis* en dos concentraciones administradas por vía endovenosa en ratas albinas normotensas anestesiadas.

MATERIAL Y METODOS

Extractos de plantas: Los extractos se prepararon con las hojas de *C. edulis* recolectadas en los jardines del Museo Nacional de Costa

Rica durante los meses de agosto y setiembre. Para la preparación del extracto de 130 mOsm/l se tomaron 100 g de hojas frescas maceradas y se agregó 700 ml de agua destilada. El macerado se calentó a 100°C durante 45 min. El sobrenadante fue filtrado con gaza y papel filtro Watmann #1. Para la preparación del extracto de 220 mOsm/l, se tomó la misma cantidad del macerado de hojas frescas y se agregó 400 ml de agua destilada, se calentó a 100°C durante 45 min y el sobrenadante se filtró con gaza y papel filtro Watmann #1. La osmolaridad fue ajustada y medida en el extracto acuoso con un microosmómetro.

Preparación de los animales: Se utilizaron ratas adultas Sprague-Dawley de ambos sexos con un peso entre 300 y 450 g. Los animales se mantuvieron a temperatura ambiente (22°C - 26°C) en sus respectivas jaulas en el bioterio de la Universidad de Costa Rica, recibiendo alimento granulado (Pienso, San José, Costa Rica) y agua potable *ad libitum*.

El procedimiento de anestesia se realizó por la vía *i.p.* con 35 mg/kg de pentobarbital sódico. Se cateterizó la vena yugular externa, y la arteria femoral, con tubos de polietileno. Para obtener el trazo electrocardiográfico se colocaron subcutáneamente electrodos de aguja en las cuatro extremidades. La frecuencia cardíaca (FC) se determinó contando las ondas R por minuto en la derivación D_{II} del electrocardiograma. Para medir los valores de la presión arterial media (PAM) el cateter en la arteria femoral se conectó al transductor de presión de un polígrafo fisiológico. Los extractos de planta fueron aplicados endovenosamente en la vena yugular externa, por medio de un catéter de polietileno (PE-50) y utilizando una bomba de infusión continua (1 ml/min).

Se utilizaron dos grupos de animales, cada uno con 10 ratas y se les controló la PAM y la FC durante 10 min. previamente a la administración del extracto. Este registro se utilizó como autotestigo al resultado del experimento. A cada grupo se le aplicó 0.5 ml del extracto, el primero a una concentración de 180 mOsm/l y el segundo a 220 mOsm/l. El efecto del extracto se registró en forma continua durante 20 min.

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

RESULTADOS

Treinta segundos después de la administración del extracto se registró un aumento rápido y transitorio de la PAM. La PAM se estabilizó en niveles basales 2 a 5 min después de la inyección. La magnitud del aumento de la presión arterial media y su duración son significativamente mayores ($p \leq 0.01$) con el extracto de 220 mOsm/l que con el de 130 mOsm/l. (Fig. 1).

Con el extracto de 220 mOsm/l se observó un descenso inmediato de la FC en 63 latidos/min, seguido de una recuperación a los 10 min. El extracto de 130 mOsm/l no tuvo efectos significativos ($p > 0.05$) sobre la FC (Fig. 2).

Con ambos extractos, la PAM se estabilizó después del aumento inicial de la presión arterial en valores inferiores a los "valores testigo" iniciales, mostrando un efecto hipotensor tardío que se mantuvo durante 15 min. Existe una relación proporcional entre la concentración del extracto y la magnitud del efecto hipotensor.

DISCUSION

El aumento transitorio de la presión arterial con la aplicación endovenosa de extractos de *C. edulis*, no ha sido informado hasta el momento cuando se han utilizado extractos de semillas (Sondheimer y Meisels 1958, (Anónimo) 1977, Lozoya *et al.* 1977, Lozoya y Enríquez 1981). Se descartó que el efecto hipertensor fuera causado por el aumento del volumen perfundido, porque con el mismo volumen de solución salina perfundido durante el registro de control previo a la administración de los extractos de la planta, no se observó aumento de la presión. Otros trabajos realizados con la misma metodología (Ramírez y Quirós 1981, Peñalba 1984, Salas 1987, Romero 1989), no mencionan aumentos de presión arterial por el aumento del volumen perfundido. La relación entre la magnitud del aumento transitorio de presión arterial y la concentración del extracto permiten sugerir que se trata de un efecto debido al extracto de *C. edulis*.

La disminución de la presión arterial registrada tras la elevación inicial mostró una relación directa con la dosis empleada. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Lozoya y

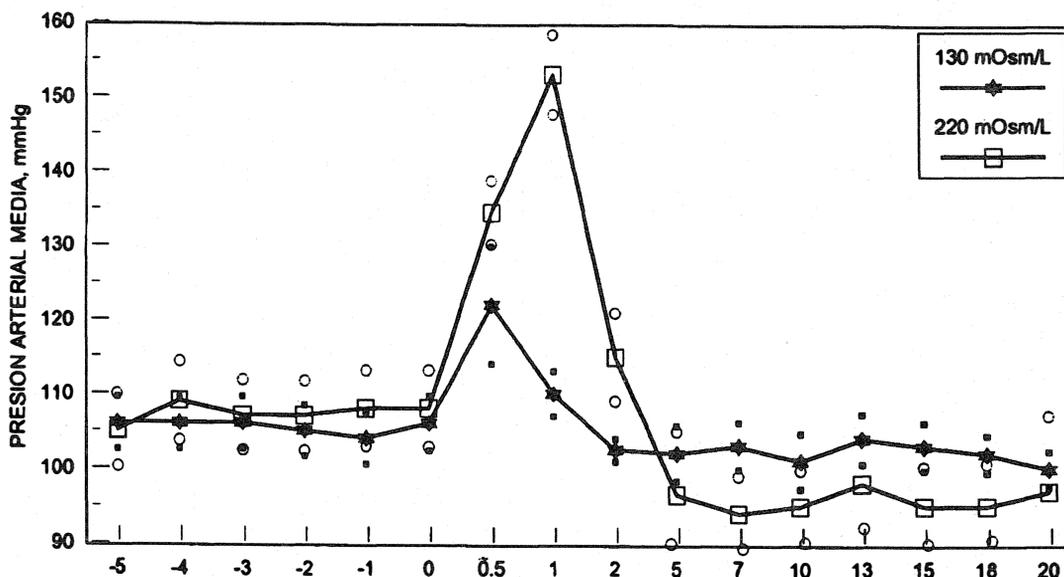


Fig. 1. Variación de la presión arterial media en ratas albinas por extractos acuosos de *Casimiroa edulis*.

Enríquez (1981), quienes determinaron que el grado de hipotensión es proporcional a la dosis.

Los trabajos similares hechos por el Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales, (Anónimo 1977) han mencionado que el extracto alcohólico de las semillas de esta especie tiene un vigoroso efecto hipotensor con dosis tan bajas como 0.3 mg/kg de peso del extracto crudo, probablemente porque las semillas contienen mayor concentración de sustancias activas que las hojas.

Para llevar a cabo el análisis de los cambios producidos en la presión arterial por la administración de extractos de *C. edulis*, se debe tener presente conceptos de fitoquímica, ya que la síntesis de productos vegetales varía de una zona geográfica a otra, como también de acuerdo a la estación del año o a las horas del día (Thompson 1980). Estos factores podrían ser la causa de la diferencia en los resultados obtenidos por Lozoya *et al.* (1977) y los de la presente investigación, en cuanto a que no se ha informado un efecto hipertensor inicial.

Se debe considerar también la técnica de extracción. A diferencia de Lozoya *et al.* (1977), quienes extrajeron los principios activos utilizando solventes, en nuestro caso el material fue

sometido a ebullición. Tradicionalmente las infusiones de semillas u hojas son administradas por vía oral, absorbiéndose estas a través de la mucosa intestinal (Lozoya *et al.* 1978). En otros estudios (Lozoya y Enríquez 1981) se informa que el extracto de semillas de *C. edulis* administrado por gastroclisis tenía iguales efectos que administrado en forma endovenosa, siendo los efectos en éste último caso inmediatos, mientras que en la aplicación intragástrica los efectos hipotensores se presentaron entre los 10 a 15 min.

Los efectos farmacológicos de los extractos alcohólicos y acuosos de semillas de *C. edulis*, administrados por vía endovenosa en gatos, perros y cobayos (Lozoya *et al.* 1977) produjeron efectos similares, mostrando estos últimos una acción menos intensa.

La hipotensión producida por los extractos de semillas de *C. edulis* se podría deber a un efecto periférico, afectando los vasos mesentéricos, carotídeos y musculares (Anónimo 1977). Basándose en el procedimiento de "circulación cruzada", se han obtenido evidencias sobre el tipo de hipotensión, siendo ésta debida a dilatación de los vasos sanguíneos (Lozoya y Enríquez 1981).

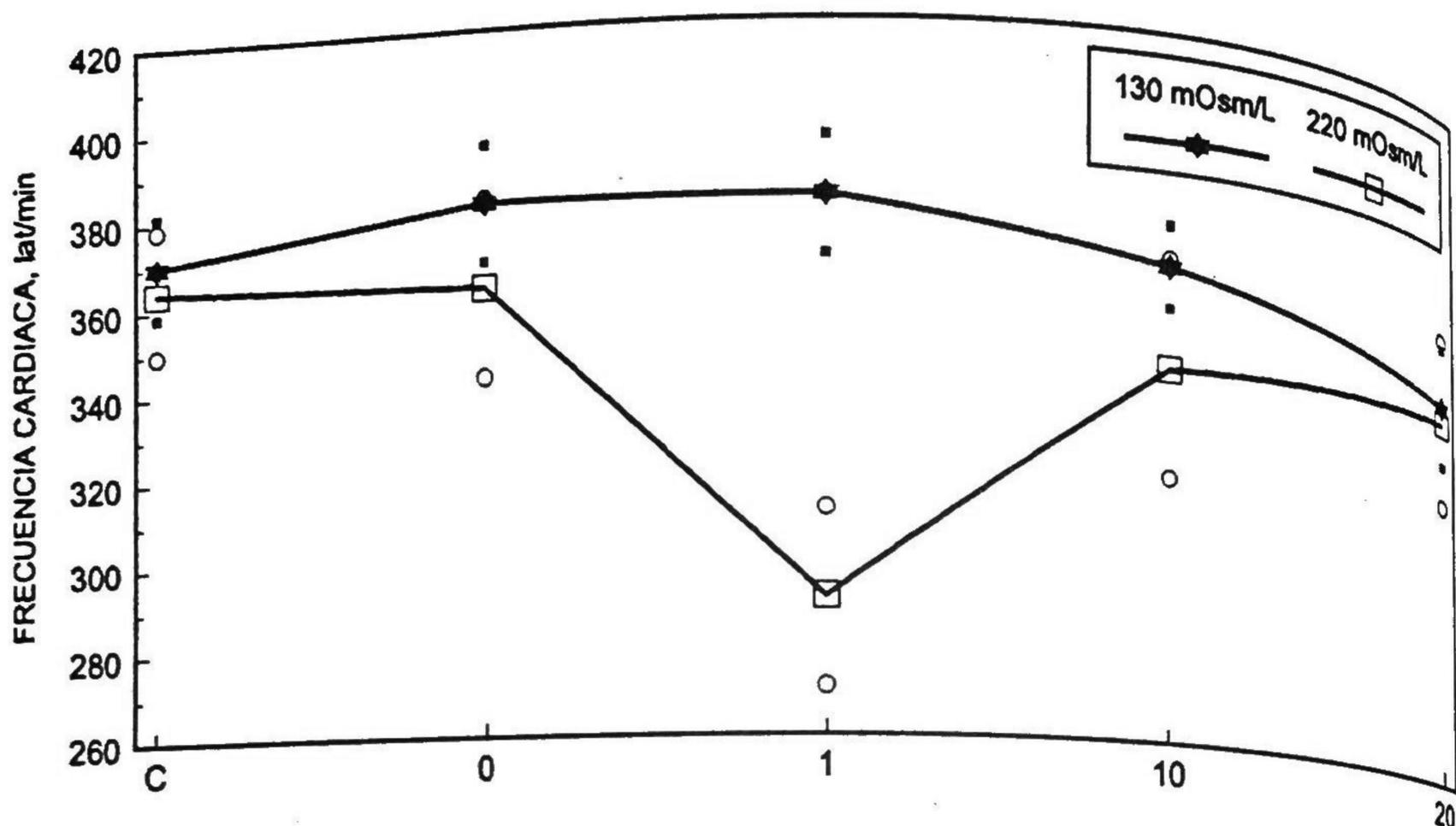


Fig. 2. Variación de la frecuencia cardíaca en ratas albinas por extractos acuosos de *Casimiroa edulis*.

La administración del extracto acuoso a una concentración de 130 mOsm/l, produjo un aumento no significativo de la F.C. Este aumento se produjo en el momento en que fue registrado el aumento de PAM. Esto podría explicarse por un efecto vasoconstrictor transitorio y una respuesta compensatoria vasodilatadora. Esto ya ha sido propuesto en los estudios de "circulación cruzada" (Lozoya y Enríquez 1981).

La bradicardia significativa ($p \leq 0.01$) producida por la administración de la dosis de 220 mOsm/l, fue descrita también por Lozoya *et al.* (1977), utilizando dosis altas de extractos de semilla de *Casimiroa*. Esta respuesta bradicardizante podría explicarse por un reflejo originado en los baroreceptores, cuyas fibras aferentes viajan por los vagos, produciendo un efecto parasimpático. Con dosis de 1.5 a 3 mg/kg se producen efectos tóxicos sobre el corazón. Como consecuencia de una descarga vagal severa que puede producir el paro cardíaco con un abatimiento brusco de la presión arterial. La muerte por intoxicación ocurre por paro cardíaco y la recuperación de la presión arterial es a veces lograda mediante la inyección de adrenalina (Anónimo 1977).

La acción de extractos acuosos y etanólicos de semillas de *C. edulis* sobre el músculo liso de la aorta, tráquea, vejiga, íleo terminal y útero; produjo efectos inmediatos y evidentes en la contractilidad, dándose un aumento tanto en

la frecuencia como en la amplitud y el tono de contracción (Lozoya *et al.* 1977, Lozoya y Enríquez 1981). La respuesta aórtica es una vasoconstricción, en tanto que el efecto general es de una vasodilatación.

Los estudios farmacológicos con el compuesto aislado del extracto alcohólico de las semillas de *C. edulis* concluyeron que una sola sustancia es responsable de los efectos tanto oxitócicos e hipotensores en los animales de ensayo (perro y tejido aislado de cobayo). Estudios espectroscópicos del producto aislado de la semilla, sugieren la presencia de un derivado tipo histamínico y se ha propuesto que las propiedades hipnóticas, conocidas popularmente, pueden ser la consecuencia de un efecto indirecto, resultado de una acción compensatoria debida a la hipotensión sostenida, que al producir un efecto parasimpaticomimético, propicia la aparición del sueño como respuesta fisiológica (Lozoya *et al.*, 1977, 1978. Lozoya y Enríquez 1981).

RESUMEN

Inyectando extractos acuosos de hojas del árbol *Casimiroa edulis* de manera intravenosa en 20 ratas normales (tipo Spague-Dawley) se produjo un aumento rápido pero temporal en su

presión sanguínea. La amplitud de ese aumento dependió de la dosis. El aumento fue estadísticamente significativo ($p < 0.01$) a una concentración de 220 mOsm/l, y se asoció ($p < 0.01$) con una disminución del ritmo cardiaco, probablemente secundario en relación con estímulos basorreceptores. Al aplicar 130 mOsm/l del extracto no se aumentó significativamente la presión, lo cual fue seguido de una normalización rápida. El ligero aumento del ritmo cardiaco probablemente se debió a estímulos simpáticos.

REFERENCIAS

- Anónimo. 1977. Medicina Tradicional. *Casimiroa edulis*. Llave et Lex. Zapote blanco. Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales. (I.M.E.P.L.A.M.), México, D.F., p. 1-3.
- Datta, S.C., U.S. Murti, U., & I.R. Seshadri. 1969. A new synthesis of zapotin, zapotinin and relate of flavones. *Ind. J. Chem. Sec. B*. 7: 746-750.
- Lozoya, X., G. Romero, M. Olmedo & A. Bondani. 1977. Farmacodinamia de los extractos acuoso y alcohólico de la semilla de *Casimiroa edulis*. *Arch. Inv. Méd.* 8:145-154.
- Lozoya, J., D. Rodríguez, J. Ortega, & R. Enríquez. 1978. Aislamiento de una sustancia hipotensora de la semilla de *Casimiroa edulis*. *Arch. Inv. Méd.* 9:565-573.
- Lozoya, X. & R. Enríquez. 1981. El zapote blanco, investigación sobre una planta medicinal mexicana. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. *Ciencia Desarrollo (México)* 20: 134-134.
- Mechoulan, R., F. Sondheimer, A. Melera & F.A. Kincl. 1961. The structure of zapotidine. *J. Am. Chem. Soc.* 83:2022-2023.
- Meisels, A. & F. Sondheimer. 1957. The constituents of *Casimiroa edulis*. Llave et Lex. III. The structure of Casimiroin. *J. Chem. Soc.* 79:6328-6333.
- Montiel, M. 1980. Introducción a la flora de Costa Rica. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 21p.
- Núñez, M.E. 1975. Plantas medicinales de Costa Rica y su folclore. Editorial Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 233 p.
- Panzica, R. & V. Townsend. 1973. The total synthesis: the alkaloid Casimiroedine, and Imidazaole Nucleoside. *J. Am. Chem. Soc.* 95:8737-8740.
- Peñalba, R. 1984. Efectos de extractos liofilizados de *Momordica charantia* sobre la glicemia y la presión arterial en preparaciones caninas agudas y crónicas. Tesis de Maestría, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
- Pittier, H. 1957. Ensayo sobre plantas usuales de Costa Rica. Editorial Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 198 p.
- Ramírez, M.F. & R.J.L. Quirós. 1981. Estudio de las alteraciones fisiológicas provocadas por las fracciones de veneno de *Botrops asper*. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 42 p.
- Romero, M. 1989. Acción cardiovascular de extractos acuosos de hojas de *Zyzygium jambos* (L.) Alston. Tesis de Maestría, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
- Salas, I.G. 1987. Antihypertensive effect of *Cecropia obtusifolia* (Moraceae) leaf extract on rats. *Rev. Biol. Trop.* 35:127-130.
- Sondheimer, F. & A. Meisels. 1958. The constituents of *Casimiroa edulis*. Llave et Lex. IV. Identification of Edulein with 7-methoxy-1-methyl-2-phenyl-4-quinolone. *Org. Chem.* 23:762-763.
- Sondheimer, F., A. Meisels & E. Kincl. 1959. Constituents of *Casimiroa edulis*. Llave et Lex. V. Identity of Casimirolic acid and Obacunone. *Org. Chem.* 24:870-870.
- Thompson, W. 1980. Guía práctica ilustrada de las plantas medicinales. Blume, Barcelona, España. 60 p.