



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

***“Efectos cardiovasculares de *Azadirachta indica* en ratas
hiperglucémicas.”***

Tesis profesional

Para obtener el título de:

QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

Presenta:

p.Q.F.B. FABIOLA RAMÍREZ LUNA

Asesor de tesis:

Doctor en Ciencias

DANIEL GODÍNEZ HERNÁNDEZ

Co-asesor de tesis:

Maestra en Farmacología Básica

BLANCA NATERAS MARÍN

Morelia, Michoacán, Agosto de 2014

COMITÉ TUTORAL

D.C. Zurisaddai Hernández Gallegos

D.C. Marcia Yvette Gauthereau Torres

M.C. Héctor Urquiza Marín

D.C. Christian Cortés Rojo

D.C. Luis Fernando Ortega Varela

AGRADECIMIENTOS

A Dios que me ha acompañado a lo largo de mi camino al conocimiento y permitirme ahora concretar mi sueño de ser QFB.

A mis padres Fermín Ramírez Puerco y María Araceli Luna Beltrán por todo su apoyo para realizar mi carrera, por el amor y las enseñanzas que he necesitado para salir a delante y ser la persona que ahora soy.

A mis asesores: D.C. Daniel Godínez Hernández por darme la oportunidad de realizar este proyecto, por todo su apoyo y por compartirme sus valiosos conocimientos, a la M.C. Blanca Nateras Marín por su gran apoyo académico y moral, estando ahí en momentos difíciles, compartiendo buenos momentos y grandes lecciones gracias por todo su cariño, sin mis asesores esto no hubiera sido posible.

A mis sinodales: D.C. Zurisaddai Hernández Gallegos por su paciencia y gran apoyo en todo momento, haciendo grandes aportes para mejorar este proyecto. A la D.C. Marcia Yvette Gauthereau Torres y al M.C. Héctor Marín Urquiza por su apoyo y valiosas aportaciones para el proyecto.

Al Médico José Rafael Rodríguez Bonaparte por compartirme sus conocimientos, al M.C: Eliseo Estrada Suárez por compartir conmigo sus conocimientos además de ser un gran amigo.

A mis hermanas: Jessica y Aylín, por apoyarme en momentos difíciles y hacer mi vida más divertida, las amo.

A mis compañeros de laboratorio de farmacología: Xochit, Zaira, Eduardo y Jesús por darme siempre ánimos, apoyarme, compartir pláticas, conocimientos y diversión.

A todos mis amigos que siempre estuvieron apoyándome y sobre todo a Maricela Chávez y Nahari Barajas, mis grandes amigas.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	i
Índice general	ii
Introducción	ii
Índice de figuras	v
Índice de tablas	v
Abreviaturas	viii
I. RESUMEN	1
1.1 Abstract	2
II. INTRODUCCIÓN	3
1. Sistema cardiovascular	3
1.1. Presión arterial	9
1.2. Regulación de la presión arterial	11
1.2.1. Mecanismos reguladores nerviosos.	12
1.2.2. Mecanismos de regulación local	15
1.2.3. Regulación hormonal sistémica de la presión arterial.	17
2. Hipertensión arterial	20
2.1. Clasificación etiológica	21
3. Perspectiva actual de la hipertensión arterial.	23
4. Hiperglucemia.	24

5. Diabetes mellitus y su clasificación	24
6. Medicina tradicional (herbolaria).	26
7. Árbol del Neem.....	28
7.1. Botánica.....	29
7.2. Compuestos químicos del neem.....	29
7.3. Propiedades farmacológicas.....	31
7.3.1 Actividad hipoglicemiante	33
7.3.2 Efectos sobre el sistema cardiovascular.	33
III. JUSTIFICACIÓN	34
IV. HIPÓTESIS.....	35
V. OBJETIVOS.....	35
1. Objetivo general	35
2. Objetivos particulares	35
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	36
1. Diseño experimental	36
2. Modelo de rata anestesiada.....	37
3. Medición de la presión arterial	38

4. Aumento de la concentración de glucosa	38
5. Curvas concentración respuesta a la fenilefrina	38
6. Fármacos y soluciones	39
7. Preparación de soluciones.....	40
8. Análisis de estadístico	41
 VII. RESULTADOS	 42
 VIII. DISCUSIÓN	 54
 IX. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS	 59
 X. REFERENCIAS	 60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema cardiovascular humano	4
Figura 1. Tipo de vasos sanguíneos.	5
Figura 3. Representación de la presión arterial sistólica y diastólica.....	10
Figura 4. El sistema nervioso autónomo y su control de la presión arterial.	13
Figura 5. El control de la resistencia arteriolar periférica.	15
Figura 6. Mecanismos bioquímicos de contracción y relajación del músculo liso vascular.....	18
Figura 7. Árbol de “neem” (<i>Azadirachta indica</i>)	28
Figura 8. Estructura química de los compuestos bioactivos del árbol del neem....	30
Figura 9. Animales utilizados en experimentación	36
Figura 10. Medición de la presión arterial	37
Figura 11. Registro típico de la contracción en respuesta a la fenilefrina en el modelo de animal anestesiado.....	39
Figura 12. Efecto de la solución del extracto de neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica en respuesta a fenilefrina.....	43

Figura 13. Efecto de la solución del extracto de neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica en respuesta a fenilefrina en presencia de una infusión de glucosa.....	45
Figura 14. Efecto de la solución del extracto de neem sobre la presión arterial basal sistólica y diastólica.....	47
Figura 15. Comparación del efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica de una concentración de 3.1 µg/ml de fenilefrina en los distintos tratamientos.....	49
Figura 16. Comparación del efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica de una concentración de 10 µg/ml de fenilefrina en los distintos tratamientos.....	51
Figura 17. Comparación del efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica de una concentración de 31 µg/ml de fenilefrina en los distintos tratamientos.....	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión arterial según “NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica”	20
Tabla 2. Principales fármacos antihipertensivos	22
Tabla 3. Actividad biológica de los compuestos químicos del árbol de neem.	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II

ATP: Trifosfato de adenosina

BA: Antagonistas alfa adrenérgicos

BB: Antagonistas beta adrenérgicos

CA: Bloqueadores de canales de calcio

DM: Diabetes mellitus

EDRF: Factor relajante derivado del endotelio

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ERO: Especies reactivas de oxígeno

HTA: Hipertensión arterial

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Colesterol de baja densidad

MLV: Músculo liso vascular

NO: Óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

PAS: Presión arterial sistólica

SC: Sistema Cardiovascular

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

I. RESUMEN

El interés por las posibilidades terapéuticas que ofrecen los fármacos de origen vegetal (fitofármacos) se ha incrementado en los últimos años. Sobre todo se utiliza la herbolaria en la medicina tradicional para el tratamiento de algunas enfermedades relevantes en nuestro país, como lo son la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA), siendo éstas las principales causas de riesgo cardiovascular. La coexistencia de DM y HTA tienen como consecuencia una elevación en los niveles de glucosa sanguínea y presión arterial fomentando así el deterioro del sistema cardiovascular. Por lo anterior, el tratamiento se centra en normalizar los niveles de glucosa y evitar el aumento de la presión arterial, respectivamente. Dentro de la herbolaria utilizada como tratamiento para estas enfermedades se encontró el árbol de *Azadirachta indica* ("neem") ya que existen reportes de una actividad hipotensora por parte del extracto.

Objetivo: Determinar el efecto del extracto de hoja de *Azadirachta indica* sobre la presión arterial durante la hiperglucemia en la rata.

Material y metodología: El modelo utilizado para medir la presión arterial de la rata fue el de "animal completo anestesiado", induciendo un estado de hiperglucemia aguda. Al administrar una infusión constante de glucosa (318 mg/ml) por medio de una cánula en la vena femoral, se determinó el efecto de una infusión del extracto hidroalcohólico de *Azadirachta indica* sobre la respuesta contráctil a un agonista adrenérgico α_1 (fenilefrina) y sobre la presión arterial.

Resultados: Se observó que la respuesta contráctil a la fenilefrina se incrementó en condiciones de altas concentraciones de glucosa. El extracto hidroalcohólico de neem en un estado de hiperglucemia no contrarrestó el efecto de incremento de la PA inducido por la fenilefrina. Sin embargo, se observó que el "neem" causó una considerable disminución de la presión arterial, cuando no está presente el estado de hiperglucemia.

Conclusión: Con base en los resultados obtenidos se encontró que el extracto hidroalcohólico de *Azadirachta indica* (neem) no presentó un efecto hipotensor en ratas hiperglucémicas, sin embargo, se presentó un efecto hipotensor en ausencia de la hiperglucemia.

Palabras clave: Hipertensión arterial, hiperglucemia, neem, fenilefrina, hipotensor.

1.1 ABSTRACT

The interest in the therapeutic potential of drugs of plant origin (herbal medicine) has increased in recent years. Especially herbal used in traditional medicine for the treatment of some important diseases in our country, such as diabetes mellitus (DM) and hypertension (HT), these being the main causes of cardiovascular risk. The coexistence of DM and hypertension have resulted in a rise in blood glucose levels and blood pressure, thus promoting the deterioration of the cardiovascular system. Therefore, treatment focuses on normalizing glucose levels and prevent the increase in blood pressure respectively. In herbalism used as a treatment for these diseases tree *Azadirachta indica* ("neem") and found that there are reports of hypotensive activity of the extract.

Objective: To determine the effect of leaf extract of *Azadirachta indica* on blood pressure during hyperglycemia in the rat.

Material and methods: The model used to measure the blood pressure of the rat was "completely anesthetized animal", inducing a state of acute hyperglycemia. When administering a constant infusion of glucose (318 mg / ml) via a cannula in the femoral vein, the effect of an infusion of the hydroalcoholic extract of *Azadirachta indica* determined on the contractile response to an α_1 adrenergic agonist (phenylephrine) and blood pressure.

Results: It was observed that the contractile response to phenylephrine increased under high glucose concentrations. The hydroalcoholic extract of neem "in a state of hyperglycemia not offset the effect of BP increase induced by phenylephrine. However, it was observed that the "neem" caused a significant decrease in blood pressure, when the state of hyperglycemia is present.

Conclusion: Based on the results it was found that the hydroalcoholic extract of *Azadirachta indica* (neem) did not present a hypotensive effect in hyperglycemic rats, however, showed a hypotensive effect in the absence of hyperglycemia.

Keywords: Hypertension, hyperglycemia, neem, phenylephrine, hypotensive.

II. INTRODUCCIÓN

1. SISTEMA CARDIOVASCULAR

La presión sanguínea o presión arterial (PA) se define como la fuerza que ejerce la sangre sobre la superficie de las paredes de los vasos sanguíneos; la PA produce la distensión de la pared del vaso, y el desplazamiento de la sangre desde las zonas de mayor presión hacia zonas de menor presión, lo que determina que la sangre realice su recorrido por todo el sistema cardiovascular (Gal *et al.*, 2007).

El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos (figura 1). El corazón funciona como una bomba pulsátil que genera la fuerza necesaria para impulsar a la sangre por los vasos sanguíneos. Los vasos conducen la sangre a los distintos tejidos, donde se realiza el intercambio de sustancias y la llevan de regreso desde los tejidos nuevamente al corazón.

La función del sistema cardiovascular es, por lo tanto, el transporte de la sangre a todas las partes del cuerpo, con sustancias tales como:

- Nutrientes, agua y gases (oxígeno que entra en los pulmones) que llegan al cuerpo desde el exterior.
- Productos de desecho resultantes de la actividad celular, conduce el dióxido de carbono hacia los pulmones y los productos de desecho metabólico, principalmente hacia los riñones para su excreción.
- Hormonas, secretadas por glándulas endocrinas hasta sus células diana.
- Anticuerpos, que conforman las defensas del organismo.

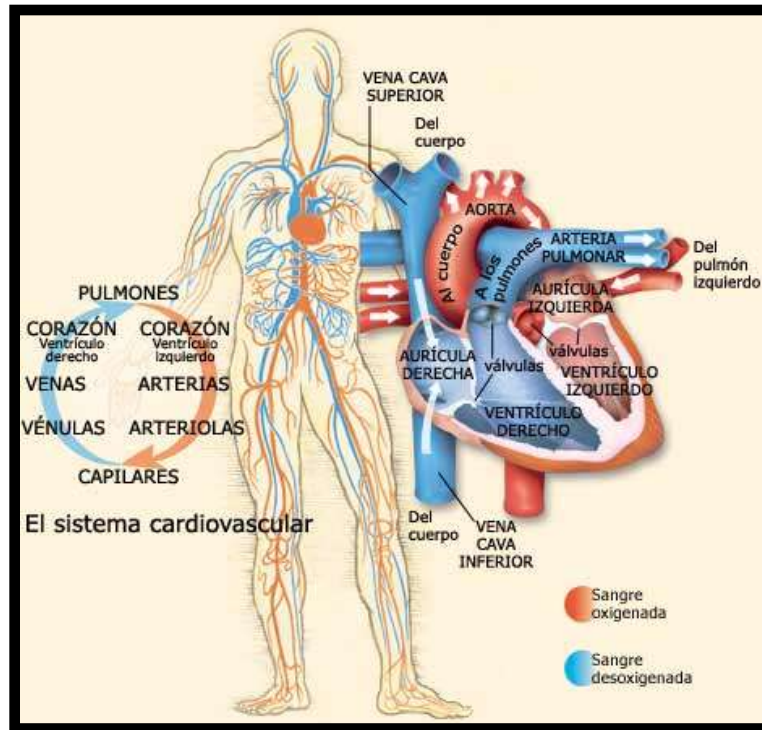


Figura 1. Sistema cardiovascular humano. Conducción de la sangre a todo el cuerpo a través del corazón y los vasos sanguíneos. Imagen tomada de <http://pshychik.wordpress.com/2012/07/03/sistema-cardiovascular-ciclo-cardiaco-presion-arterial/>.

El corazón es un órgano musculoso formado por 4 cavidades: dos superiores, las aurículas y dos inferiores, los ventrículos. Las aurículas son cámaras de pared fina que reciben la sangre de las grandes venas y la pasan a los ventrículos, las paredes de los ventrículos son más gruesas que las de las aurículas, siendo las de mayor grosor las del ventrículo derecho.

El corazón está innervado por fibras nerviosas autónomas, tanto del sistema parasimpático como del sistema simpático, que forman el plexo cardíaco. Las ramas del plexo cardíaco innervan el tejido de conducción, los vasos sanguíneos coronarios y el miocardio auricular y ventricular. Las fibras simpáticas proceden de los segmentos medulares cervical y torácico. La innervación parasimpática deriva de los nervios vagos o X par craneal (Moore *et al.*, 2003).

Los vasos sanguíneos forman una red de conductos que transportan la sangre desde el corazón a los tejidos y viceversa. Los vasos sanguíneos poseen músculo liso en sus paredes dispuesto en capas circulares. La contracción del músculo liso vascular (MLV) permite la reducción del diámetro del vaso, mientras que su relajación produce vasodilatación. El músculo liso vascular mantiene un estado de semicontracción llamado tono vascular, resultado de un equilibrio de estímulos relajantes y constrictores que actúan de manera simultánea y dependiendo de distintas situaciones, el principal estímulo constrictor del MLV es el sistema simpático.

Existen cinco tipos de vasos sanguíneos: arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas.

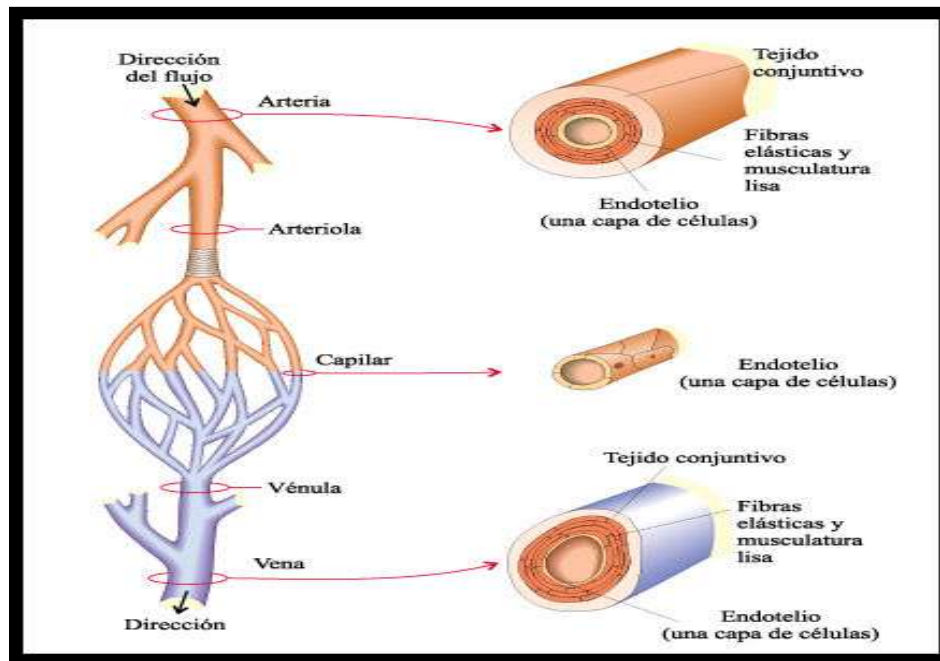


Figura 2. Tipo de vasos sanguíneos. Composición de las capas de la pared de los distintos vasos sanguíneos. Imagen tomada de <http://ecociencia.fateback.com/articulos/circulacion.htm>

Las paredes de los grandes vasos, arterias y venas, están constituidas por tres capas:

- La capa interna o túnica íntima: está constituida por un endotelio (epitelio escamoso simple), su membrana basal y una capa de fibras elásticas.
- La capa media o túnica media: está compuesta por tejido muscular liso y fibras elásticas. Esta capa es la que difiere más, en cuanto a la proporción de fibras musculares y elásticas, así como en el grosor entre venas y arterias.
- La capa externa o túnica adventicia, que se compone principalmente de tejido conectivo, sirve para anclar el vaso sanguíneo en su sitio.

La función de las arterias es transportar la sangre a presión alta hacia los tejidos, por ello cuentan con paredes vasculares fuertes; los vasos arteriales de gran calibre son expandibles y elásticos, absorben gran parte de la energía que otorga el ventrículo a la sangre para devolverla con retroceso elástico durante la diástole, lo que rectifica el flujo. A medida que el sistema arterial se divide en arterias de calibre menor se modifica la pared, con reducción de la cantidad de fibras elásticas y aumento en cantidad de músculo liso vascular. Las arterias se subdividen en dos grupos: arterias elásticas (incluyen la arteria aorta y la pulmonar) y arterias musculares; éstas últimas dan lugar a las arteriolas (Moore *et al.*, 2003).

Las arteriolas son las ramas más pequeñas de este sistema y actúan como válvulas de control de flujo hacia los capilares; las arteriolas tienen una pared muscular importante, que ante estímulos adrenérgicos, pueden cerrar el flujo hacia un lecho determinado o bien dilatarse y aumentarlo. Las arteriolas son ramas

terminales del sistema arterial y son vasos de resistencia al flujo, convierten el flujo cardiaco intermitente en un flujo continuo en el nivel capilar. El lecho que comprende arteriolas, capilares y vénulas se denomina microcirculación.

Los capilares son los vasos más pequeños del sistema y su función es el intercambio de líquidos, nutrientes, electrolitos, hormonas y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial, por lo que sus paredes son muy delgadas y con uniones permeables que permiten el intercambio; los capilares carecen de tejido muscular o elástico; los capilares confluyen formando las vénulas.

Las vénulas son similares a los capilares con una pared delgada compuesta por un tejido epitelial y una capa pequeña de tejido conectivo; recolectan sangre desde los capilares y confluyen de manera gradual en troncos venosos de mayor diámetro para conducir la sangre de regreso al corazón. Debido a que las presiones en el sistema venoso son bajas sus paredes son delgadas, las venas son más superficiales que las arterias.

Las venas de calibre mayor poseen válvulas a lo largo de su recorrido para prevenir el flujo retrógrado, de tal modo que la sangre pueda ascender libremente hacia el corazón.

Como ya habíamos mencionado el corazón actúa como una bomba que distribuye la sangre por el sistema cardiovascular por medio de los fenómenos eléctricos (potencial de acción y su propagación) y mecánicos (sístole: contracción; diástole: relajación) que tienen lugar durante cada latido cardiaco.

El ciclo cardiaco hace referencia a este patrón repetido de contracción, relajación y llenado ventriculares (Pocock y Richards 2002). El trabajo cardiaco es cíclico y se repite de manera incesante. La función sistólica permite la expulsión ventricular y la función diastólica permite el llenado de sangre en los ventrículos.

Los fenómenos eléctricos del corazón se traducen en la contracción (tras la despolarización) y relajación (tras la repolarización) cíclica de las fibras musculares cardíacas auriculares y ventriculares (Ganong, 2010). La contractilidad o el acoplamiento excitación-contracción asocian los fenómenos eléctricos de membrana con la activación de la maquinaria contráctil del citoplasma, donde el elemento fundamental es el calcio que entra al citoplasma, acoplando a la miosina y actina provocando contracción. La relajación es fenómeno activo y es producto de la extracción del calcio citosólico.

Como consecuencia de estos eventos se da el llenado y el vaciado cíclico de las cavidades cardíacas; este proceso fue dividido en dos periodos según Harvey: diástole y sístole, los valores normales de las presiones que corresponden a dichos procesos en un individuo adulto joven son de 120/80 mm Hg, respectivamente (Pocock y Richards 2002). Esto permite que la sangre se distribuya por todo el sistema, así el volumen de sangre que fluye a través de cualquier tejido por unidad de tiempo (ml/minuto) se denomina flujo sanguíneo, el cual se debe a la diferencia de presión entre las arterias que irrigan la región en cuestión y las venas que la drenan, a esta diferencia se le llama presión de perfusión.

El volumen de sangre bombeada a partir de un ventrículo cada minuto se le conoce como gasto cardíaco (Pocock y Richards, 2002); la distribución del gasto cardíaco entre las diferentes partes del cuerpo depende de la diferencia de presión entre dos puntos del sistema vascular y de la resistencia al flujo sanguíneo. La resistencia ofrecida por los vasos sanguíneos al flujo de sangre se conoce como resistencia vascular.

La resistencia vascular es la fuerza que se opone al flujo de sangre, principalmente como resultado de la fricción de ésta contra la pared de los vasos.

En la circulación general, la resistencia vascular o resistencia periférica la presentan todos los vasos de la circulación general, contribuyendo a ella en mayor parte los vasos de pequeño calibre (arteriolas, capilares y vénulas). Los vasos arteriales grandes tienen un gran diámetro y la velocidad del flujo es elevada, por lo cual es mínima la resistencia al flujo. Por el contrario, los vasos sanguíneos de calibre pequeño y su longitud, además de la viscosidad de la sangre (determinada principalmente por el hematocrito) son factores que pueden modificar la resistencia vascular.

Por lo tanto puede decirse que la resistencia vascular y el gasto cardiaco influyen directamente en la presión arterial.

Sin embargo, la modificación del diámetro de las arteriolas induce importantes modificaciones de la resistencia periférica. El principal centro regulador del diámetro de las arteriolas es el SNA.

1.1 PRESIÓN ARTERIAL.

La presión arterial sanguínea, como anteriormente mencionamos, es la fuerza ejercida por la sangre circulante sobre las paredes arteriales y se determina mediante el gasto cardiaco (potencia de bombeo) y la resistencia de las paredes al flujo sanguíneo (Billat, 2002).

La presión arterial varía durante el ciclo cardíaco, es máxima en la raíz de la aorta y arterias y va disminuyendo a lo largo del árbol vascular, siendo mínima en la aurícula derecha. La sangre fluye a través de los vasos conforme un gradiente de presión entre la aorta y la aurícula derecha.

La presión arterial es un fenómeno oscilante y periódico que alcanza, en cada ciclo cardiaco un valor máximo y uno mínimo. Durante la sístole ventricular la

presión arterial adquiere su valor máximo (presión sistólica) y sus valores son aproximadamente de 120 mmHg. La presión mínima coincide con la diástole ventricular (presión diastólica) y su valor (60 a 80 mmHg) está en relación con la elasticidad de las arterias que transmiten la energía desde sus paredes a la sangre durante la diástole (figura 3).

Sístole: significa acercamiento y es la contracción que permite el vaciado o expulsión de la sangre del ventrículo y de la aurícula en el que se produce el acercamiento de las paredes.

Diástole: significa separación, es el periodo de llenado de sangre del ventrículo y aurícula en el que se produce la separación de sus paredes; coincide con el periodo de reposo o relajación muscular.

La presión sistólica refleja la contractilidad ventricular izquierda, mientras que la presión diastólica indica el estado de la resistencia vascular periférica (contracción vascular).

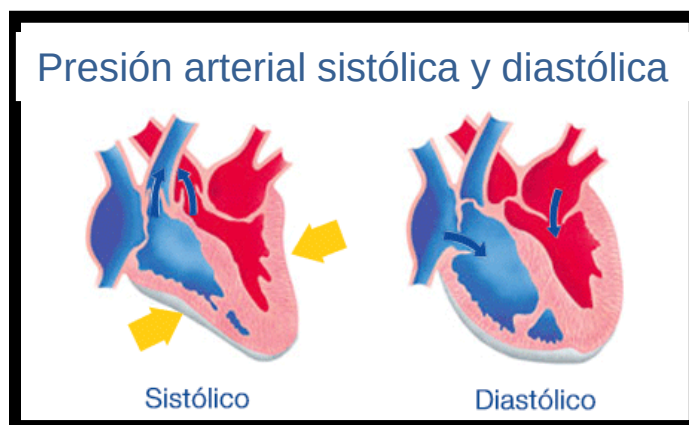


Figura 3. Representación de la presión arterial sistólica y diastólica. La presión sistólica es la fuerza sobre la paredes arteriales tras la expulsión de la sangre por la contracción del corazón en cambio la presión diastólica es la fuerza ejercida tras el llenado ventricular. Imagen tomada de <http://es.euroclinx.net/presion-sanguinea-sistolica-y-diastolica.html>.

La presión arterial está determinada por el gasto cardíaco y la resistencia ofrecida por las arteriolas (resistencia periférica total), es decir que el valor de la presión arterial está directamente relacionado con la volemia y el gasto cardíaco e inversamente proporcional a la resistencia vascular. Como se mencionó anteriormente en un adulto joven y sano en reposo, la presión sistólica es de 120 mmHg mientras que la presión diastólica es de unos 80 mmHg, es decir 120/80 mmHg. Cabe destacar que hay diversos factores que influyen en la presión arterial incluso en reposo, uno de ellos es la edad; de modo que a los 70 años la presión arterial media es mayor y este aumento significativo de la presión se debe a la disminución de la elasticidad de las arterias causada en general por la arteriosclerosis (endurecimiento de las arterias).

1.2 REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

Para mantener unos valores de presión arterial que permitan la correcta irrigación de todos los órganos de nuestro organismo y adaptarse a sus necesidades energéticas, es preciso un estricto control estos valores de presión arterial y del flujo sanguíneo, por lo que existen distintos mecanismos implicados en el control de la presión arterial.

Los ajustes circulatorios se realizan mediante la modificación del gasto cardíaco, cambio en el diámetro de los vasos de resistencia (sobre todo en arteriolas) o modificación de la cantidad de sangre acumulada en los vasos de capacitancia (venas) (Barrett & Ganong, 2010).

El calibre de los vasos sanguíneos se ajusta en parte por autorregulación ya que existe una regulación sistémica que modula la liberación de sustancias activas (adrenalina, noradrenalina, acetilcolina) de las terminaciones nerviosas que llegan a los vasos sanguíneos. Por otra parte, el calibre de los vasos también es afectado por la producción local de metabolitos vasoactivos (como endotelina y óxido

nítrico). Los mecanismos de regulación sistémica y los mecanismos locales actúan simultáneamente para ajustar las respuestas vasculares en todo el cuerpo.

1.2.1 Mecanismos reguladores nerviosos.

Aunque las arteriolas y los otros vasos de resistencia tienen una innervación más densa, todos los vasos sanguíneos, salvo los capilares y las vénulas, contienen músculo liso y reciben fibras nerviosas motoras de la división simpática del sistema nervioso autónomo (SNA; figura 4).

El SNA se subdivide en sistema nervioso simpático y parasimpático, donde la regulación se da por medio de estímulos corticales y subcorticales además de mecanismos reflejos como los barorreceptores y quimiorreceptores presentes en la pared de la aorta y las carótidas.

Las fibras noradrenérgicas simpáticas terminan en los vasos sanguíneos en todas partes del organismo para mediar la vasoconstricción; los vasos sanguíneos poseen receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 y β) que pueden ser activados por adrenalina o noradrenalina, al estimular los receptores α_1 y β_1 se produce excitación y una contracción del MLV lo que conlleva a una vasoconstricción ocasionando un aumento de presión arterial por el contrario los α_2 y β_2 producen inhibición y una vasodilatación (Naranjo, 2012).

Los impulsos de los nervios simpáticos al corazón aumentan la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico), la velocidad de transmisión en el tejido conductor cardíaco y la fuerza de contracción (efecto inotrópico). También inhiben los efectos de la estimulación parasimpática vagal que disminuye la frecuencia cardíaca. Además de su innervación vasoconstrictora, los vasos de resistencia de los músculos esqueléticos también están innervados por fibras vasodilatadoras, de la

división parasimpática del SNA, las cuales aunque viajan con los nervios simpáticos, son colinérgicas (Barrett & Ganong, 2010).

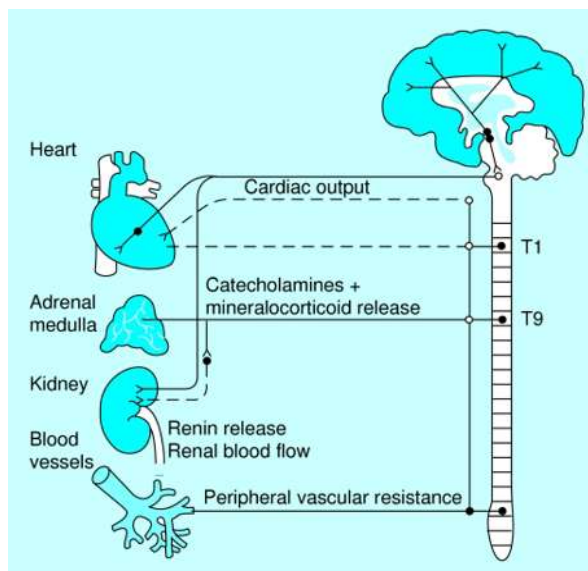


Figura 4. El sistema nervioso autónomo y su control de la presión arterial. Tomado de Swales et al., *Clinical atlas of hypertension*. London: Gower Medical, 1991.

El SNA regula la circulación por medio de impulsos que pueden ser: aferentes o eferentes. Los aferentes informan al centro cardiovascular de los cambios en la presión arterial que vienen a través de receptores sensoriales periféricos, como barorreceptores y quimiorreceptores.

Los barorreceptores son receptores de estiramiento en las paredes del corazón y los vasos sanguíneos; los impulsos procedentes de estos receptores se transmiten al tronco cerebral (por medio del nervio vago) dichos receptores se encuentran en la aorta y en el seno carotídeo. Estos receptores reconocen un aumento en la presión arterial y mandan la señal al centro cardiovascular, lo cual da como consecuencia una inhibición de la actividad simpática al corazón y los

vasos sanguíneos, además de un aumento en la actividad vagal. Una disminución en la actividad de las fibras vasoconstrictoras simpáticas genera una vasodilatación, que a su vez, disminuye la resistencia periférica y en consecuencia, la presión arterial (Barrett & Ganong, 2010).

Si se produce una disminución en la presión arterial hay una disminución en la descarga de barorreceptores produciendo un aumento en la actividad de los nervios simpáticos y una disminución de la actividad de nervios parasimpáticos aumentando así la presión arterial; estos cambios de activación de los barorreceptores constituyen el reflejo barorreceptor, los cuales son reguladores a corto plazo de la presión arterial.

Los quimiorreceptores son células sensibles a la presión de oxígeno, presión de dióxido de carbono e iones hidrógeno; se encuentran en la bifurcación carotídea y en la aorta. La activación de estos receptores ocurre en estado de hipoxia o cuando la presión arterial desciende, ya que disminuye el flujo sanguíneo por consiguiente hay una acumulación de dióxido de carbono, iones hidrógeno.

La disminución de la presión de oxígeno ocasiona un aumento en la presión arterial. Este reflejo quimiorreceptor, cabe destacar, es especialmente potente a presiones bajas cuando el barorreceptor está relativamente inactivo.

Por su parte, los impulsos eferentes: son los que viajan desde el centro cardiovascular (a través de nervios del sistema nervioso simpático y parasimpático) hasta el sistema nervioso periférico.

1.2.2 Mecanismos de regulación local (control del diámetro de los vasos sanguíneos).

La capacidad de los tejidos para controlar su propio flujo sanguíneo se conoce como autorregulación. La mayoría de los lechos vasculares posee una capacidad intrínseca para compensar los cambios moderados en la presión de perfusión mediante variaciones en la resistencia vascular, de manera que el flujo sanguíneo permanece relativamente constante (Barrett & Ganong, 2010). El músculo liso de todos los vasos sanguíneos manifiesta un grado de tensión en reposo conocida como tono vascular, los cambios de tono vascular alteran el diámetro de los vasos sanguíneos y en consecuencia la resistencia vascular. Si aumenta el tono (por contracción del músculo liso) se produce una vasoconstricción y aumenta la resistencia vascular; si el tono disminuye se produce una vasodilatación y por lo tanto una disminución de la resistencia vascular.

El tono de un vaso sanguíneo está controlado por diversos factores, que se dividen en dos amplias categorías: mecanismos intrínsecos y mecanismos extrínsecos.

El control intrínseco de los vasos sanguíneos (teoría miogénica de la autorregulación) es ocasionado por la respuesta del músculo liso al estiramiento, la temperatura y los factores químicos liberados localmente; mientras que el control extrínseco es ejercido por el sistema nervioso autónomo y por las hormonas circulantes (figura 5).

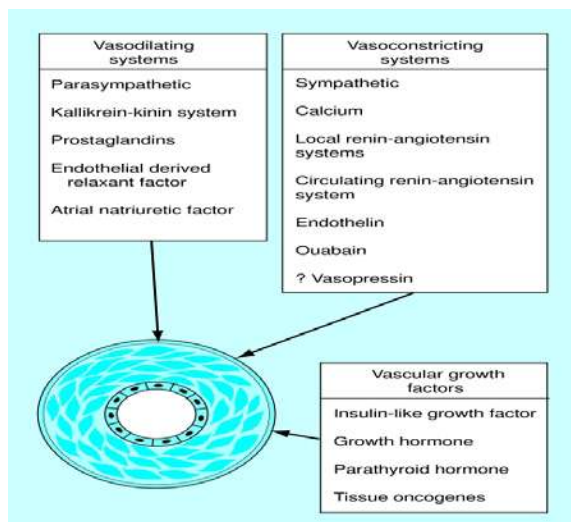


Figura 5. El control de la resistencia arteriolar periférica. Tomado de Beevers *et al.*, 1999 *Hypertension in practice*. 3^a ed. Londres.

El control intrínseco o control local de los vasos sanguíneos, trata de autorregular y mantener el flujo sanguíneo relativamente constante cuando ocurren cambios de presión de perfusión; cuando la presión se modifica, el flujo sanguíneo lo hace en el mismo sentido. Esta autorregulación es independiente del sistema nervioso y es consecuencia del tono vascular como respuesta a los cambios de presión. Dentro del control local de los vasos sanguíneos se encuentra la vasodilatación (teoría metabólica de la autorregulación), un fenómeno que se produce como respuesta a la liberación local de sustancias químicas vasoactivas, y que también puede desempeñar un papel importante en la autorregulación del flujo.

Los cambios metabólicos que producen vasodilatación incluyen el descenso en la presión de oxígeno, el pH, el aumento del CO₂, el aumento en la osmolaridad, el aumento de la temperatura y de sustancias como el potasio, el lactato y la histamina; estos cambios inducen relajación de las arteriolas y los esfínteres precapilares (Barrett & Ganong, 2010).

El endotelio vascular produce sustancias químicas vasodilatadoras y vasoconstrictoras. En particular las células endoteliales de las arterias y venas sintetizan factores vasodilatadores como la prostaciclina, el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) también conocido como óxido nítrico el cual se produce como respuesta a una variedad de estímulos, dichos estímulos incluyen la bradicinina, la acetilcolina y el estrés de cizallamiento ejercido sobre el endotelio por el flujo de sangre. Las células endoteliales también producen endotelina-1, uno de los vasoconstrictores más potentes.

El óxido nítrico (NO) se produce por un desdoblamiento de la arginina gracias a la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) presente en la membrana endotelial. La actividad de esta enzima es regulada por el nivel de calcio intracelular. El óxido nítrico formado en el endotelio difunde a las células de músculo liso, donde activa la guanilil ciclasa soluble que produce 3,5-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), el cual a su vez media la relajación del músculo liso vascular (Barrett & Ganong, 2010).

1.2.3 Regulación hormonal sistémica de la presión arterial.

Muchas hormonas circulantes afectan al sistema vascular. Las hormonas vasodilatadoras incluyen: cininas (bradicinina y calidina), péptido intestinal vasoactivo y péptido natriurético auricular. Mientras que las hormonas vasoconstrictoras circulantes incluyen: vasopresina, noradrenalina, adrenalina y angiotensina II (Barrett & Ganong, 2010) (figura 6).

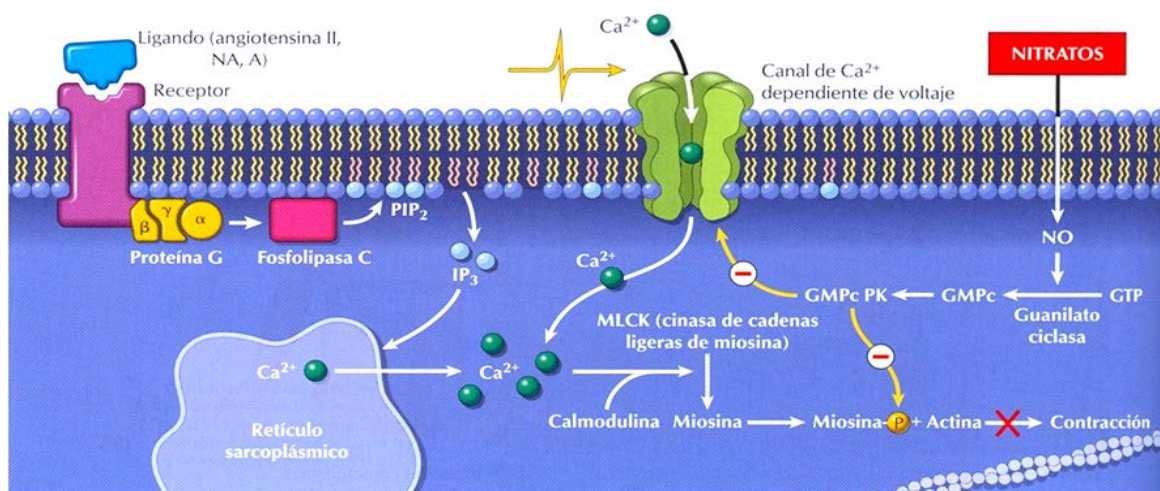


Figura 6. Mecanismos bioquímicos de contracción y relajación del músculo liso vascular. Las catecolaminas y la angiotensina II producen vasoconstricción al igual que el aumento de calcio citosólico que proviene del espacio extracelular o del retículo sarcoplásmico. Los nitratos producen vasorrelajación mediante la producción de óxido nítrico dependiente de endotelio. Tomado de Raffa *et al.*, Farmacología Básica Ilustrada (Fármacos utilizados en los trastornos del sistema cardiovascular IV. Angina. Hipertensión arterial). 1ª ed. España: Elsevier Masson; 2008. p. 5,104, 123.

La vasopresina es un vasoconstrictor potente y su función es la regulación de la presión arterial. La noradrenalina tiene acción vasoconstrictora generalizada, mientras la adrenalina dilata los vasos en músculo esquelético e hígado.

La angiotensina II tiene un efecto vasoconstrictor generalizado y se forma por acción de la enzima convertidora de angiotensina sobre la angiotensina I, la cual se libera por el efecto de la renina proveniente de los riñones sobre el angiotensinógeno circulante. A su vez, la secreción de la renina aumenta cuando cae la presión sanguínea o cuando se reduce el volumen del líquido extracelular; por esto, la angiotensina II ayuda a mantener la presión sanguínea. Por otra parte, la renina incrementa la ingestión de agua y estimula la secreción de aldosterona; por ello la producción de angiotensina II puede ser considerado como parte del

mecanismo homeostático que opera para preservar el volumen del líquido extracelular.

Como se mencionó anteriormente, el mantenimiento de una presión normal de la sangre depende del equilibrio entre el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. Cuando alguno de estos factores se ven modificados por un cambio en los mecanismos fisiológicos implicados en el mantenimiento de la presión normal de la sangre la presión arterial puede elevarse. Si ésta alteración es persistente puede desarrollarse hipertensión arterial.

La mayoría de los pacientes con hipertensión esencial tienen un gasto cardíaco normal, pero una resistencia periférica elevada. La resistencia periférica es determinada no por las grandes arterias o los capilares, sino por las pequeñas arteriolas, cuyas paredes contienen células de músculo liso.

La contracción de las células musculares lisas se cree que está relacionado con un aumento en la concentración de calcio intracelular (figura 6), lo que puede explicar el efecto vasodilatador de fármacos que bloquean los canales de calcio. La constricción prolongada del músculo liso se cree que induce cambios estructurales con engrosamiento de las paredes de los vasos arteriulares, posiblemente mediadas por la acción prolongada de la angiotensina II, que conduce a un aumento irreversible en la resistencia periférica (Beevers *et al.*, 2001).

2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) representa un problema de salud pública y afecta al 31.5% de los adultos mexicanos. Ésta tasa se encuentra entre las cifras más altas a nivel mundial (Campos-Nonato *et al.*, 2013).

Se define como hipertensión arterial, al padecimiento multifactorial caracterizado por el aumento sostenido de la presión arterial sistólica, diastólica o ambas por arriba de 140/90 mmHg (NOM-030-SSA2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica). La HTA se clasifica, por cifras, de acuerdo a los criterios mostrados en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de la HTA según Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica

Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Presión arterial normal	120 a 129	80 a 84
Presión arterial fronteriza	130 a 139	85 a 89
Hipertensión 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensión 2	160 a 179	100 a 109
Hipertensión 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

La HTA es un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con elevación crónica de la presión arterial sufren daño en los llamados

“órganos blanco”. Los principales “órganos blanco” de la HTA son el corazón, el cerebro, el riñón y la retina.

2.1. Clasificación etiológica.

La HTA se puede clasificar en primaria o esencial y secundaria.

La HTA primaria o esencial se presenta en la mayor parte de los casos, y en éste no hay una causa orgánica identificable; entre otros mecanismos participan la herencia, alteraciones en el sistema nervioso simpático, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, las resistencias arteriolas periféricas, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la sensibilidad al sodio y la resistencia a la insulina.

En la HTA secundaria: se identifica una causa orgánica, que puede ser:

- Renal: glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales.
- Vascular: coartación de la aorta, hipoplasia de la aorta, trombosis de la vena renal, arteritis.
- Endocrina: enfermedades de la tiroides o de la paratiroides, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma.
- Sistema nervioso central: tumores, encefalitis, apnea del sueño.
- Físicas: quemaduras.
- Inducidas por medicamentos: esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos.
- Inducidas por tóxicos: cocaína, plomo.
- Inducidas por el embarazo: incluye pre-eclampsia y eclampsia.

Para el tratamiento de la HTA existen seis clases principales de fármacos: diuréticos (tiazidas como clorotiazida, hidroclorotiazida, clortalidona, entre otros),

antagonistas beta adrenérgicos (BB) (prazosina, propanolol) bloqueadores de canales de calcio (CA), inhibidores de ECA (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y antagonistas alfa-1 adrenérgicos (BA), además también están disponibles fármacos de acción central y vasodilatadores arteriales.

La indicación de un determinado tipo de fármaco se hará de acuerdo a las circunstancias clínicas del paciente. Por ejemplo, en pacientes diabéticos los IECA y ARA II reducen la progresión de la nefropatía diabética.

Los pacientes dislipémicos pueden ser tratados con BA, IECA o CA. En presencia de enfermedad arterial periférica se deben usar con precaución los antagonistas beta adrenérgicos, en gestantes puede administrarse metildopa, BA y vasodilatadores (como la hidralazina y el minoxidil) (Rodríguez *et al.*, 2013).

Tabla 2. Principales fármacos antihipertensivos. Imagen tomada de Kumar y Clarks 2009.

Table 13.23 Drugs used in heart failure		
Drug	Dose (initial/target)	Precautions
ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonists		Monitor renal function and avoid if baseline serum creatinine >250 µmol/L or baseline BP < 90 mmHg
Captopril	6.25 mg × 3 daily/25–50 mg × 3 daily	
Enalapril	2.5 mg daily/10 mg × 2 daily	
Ramipril	1.25–2.5 mg daily/2.5–5 mg × 2 daily	
Candesartan	4 mg daily/32 mg daily	
Valsartan	80 mg daily/320 mg daily	
Losartan	50 mg daily/100 mg daily	
Beta-blockers		Caution in obstructive airways disease, bradyarrhythmias Avoid in acute heart failure until cardiovascularly stable
Bisoprolol	1.25 mg daily/10 mg daily	
Carvedilol	3.125 mg daily/50 mg daily	
Nebivolol	1.25 mg daily/10 mg daily	
Diuretics		Monitor renal function and check for hypokalaemia and hypomagnesaemia
Furosemide	20–40 mg daily/max. 250–500 mg daily	
Bumetanide	0.5–1.0 mg daily/max. 5–10 mg daily	
Bendroflumethiazide	2.5 mg daily/max. 10 mg daily	
Metolazone	2.5 mg daily/max. 10 mg daily	
Aldosterone antagonists		For severe heart failure Monitor renal function, check for hyperkalaemia, gynaecomastia with spironolactone
Spironolactone	12.5–25 mg daily/max. 50–200 mg daily (lower if on ACE inhibitor)	
Eplerenone	25 mg daily/50 mg daily	
Cardiac glycosides		
Digoxin	0.125–0.25 mg daily (reduce dose in elderly or if renal impairment)	Caution in renal impairment, conduction disease and if on amiodarone
Vasodilators		
Isosorbide dinitrate	20–40 mg × 3 daily	
Hydralazine	37.5–75 mg × 3 daily	

3. PERSPECTIVA ACTUAL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, las cuales son la principal causa de la mortalidad en los países desarrollados y en la mayoría de los países en vías de desarrollo (Velazco y Hernández, 2001), como en nuestro país que afecta a 31.5% de los adultos mexicanos.

La HTA ha incrementado con el paso de los años, en tan solo seis años, entre 2000 y 2006, la prevalencia de HTA incrementó 19.7% hasta afectar a 1 de cada 3 adultos mexicanos mayores de 20 años (31.6%) (ENSANUT 2012).

Existen diversos factores que contribuyen a la aparición de la HTA, entre los cuales se encuentra la edad, una alta ingesta de sodio, dietas ricas en grasas saturadas, el sedentarismo, el tabaquismo y algunas enfermedades crónicas como diabetes mellitus, obesidad y dislipidemias.

La prevalencia actual de HTA en México es de 31.5% y es más alta en adultos con obesidad (42.3%) que en adultos con índice de masa corporal (IMC) normal (18.5%) y en adultos con diabetes (65.6%) que sin esta enfermedad (27.6%,). ENSANUT 2012. Existen prevalencias entre los grupos de mayor y menor edad, por ejemplo, en 2012 la distribución de la prevalencia de HTA fue 4.6 veces más baja en el grupo de 20 a 29 años de edad que en el grupo de 70 a 79 años.

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus se encuentran estrechamente relacionadas ya que la HTA se presenta más entre los pacientes diabéticos; y al coexistir aumentan el peligro de mortalidad por enfermedad cardiovascular. Algunos de los factores involucrados en esta asociación son que las dos entidades aumentan conforme a la edad, así como en la diabetes mellitus, la hiperglicemia presente contribuye al deterioro de los vasos sanguíneos (Velazco y Hernández, 2001).

4. HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia puede referirse a la glucosa alterada en ayuno o a la hiperglucemia compatible con diabetes, dependiendo de las concentraciones de glucosa según los criterios especificados en la NOM-015-SSA2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. En el caso de la hiperglucemia en ayuno, ésta se refiere a la elevación de la glucosa por arriba de lo normal (>100 mg/dl) durante el periodo de ayuno.

Mientras que la hiperglucemia postprandial es la glucemia por arriba de 140 mg/dl, dos horas después de la comida.

La hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con, disfunción o fallo de diversos órganos especialmente los ojos, el riñón, el SNP, el corazón y los vasos sanguíneos. Existen varias causas de hiperglucemia como enfermedades del páncreas, inducida por fármacos o tóxicos, endocrinopatías, infecciones, pero una de las causas más comunes de hiperglucemia es un desorden metabólico llamado diabetes mellitus.

5. DIABETES MELLITUS Y SU CLASIFICACIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico caracterizado por una hiperglucemia debida a un déficit de secreción de insulina, a un defecto en su acción o a ambas.

La DM se clasifica en diabetes primaria o diabetes secundaria, dependiendo de la causa que la origina.

La diabetes primaria es una hiperglucemia crónica debido a un déficit absoluto (DM tipo I) o relativo (DM tipo II), de insulina, con una glucemia igual o superior a

126 mg/dl de glucosa en ayunas. Dentro de la DM primaria también se incluye la diabetes gestacional.

Dentro de la diabetes tipo I se reconocen dos subtipos: la que es mediada por mecanismos inmunogénicos (es la DM I clásica y está ligada a la HTA) y la diabetes idiopática que afecta específicamente a personas asiáticas o africanos (que a diferencia de la diabetes clásica no se asocia a HTA). La diabetes tipo I puede presentarse a cualquier edad pero es más frecuente en jóvenes y es el tipo de diabetes en la que existe destrucción de células beta del páncreas, generalmente con déficit absoluto de insulina (Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus).

La diabetes tipo II es más frecuente en personas adultas (mayores de 40 años) y habitualmente obesos. En este tipo de diabetes se presenta resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en la producción de esta hormona, que puede ser absoluta o relativa.

La diabetes gestacional, hace referencia a cualquier tipo de diabetes diagnosticada en el transcurso del embarazo. Su importancia radica en que aumenta el riesgo de diversas complicaciones obstétricas, como el sufrimiento fetal, la macrosomía, la muerte intrauterina y los problemas neonatales.

La diabetes secundaria se produce como consecuencia de alguna afección como: enfermedades pancreáticas, defectos genéticos, enfermedades endocrinas, infecciones, o algunos síndromes genéticos como el síndrome de Down, de Turner, entre otros.

Existen varias complicaciones de la DM, como son la retinopatía diabética y la nefropatía, que puede llegar a causar insuficiencia renal crónica, enfermedades cardiovasculares y arterioescleróticas debido a que presentan frecuentemente HTA y dislipidemias; las dislipidemias son complicaciones frecuentes de la DM y

se caracteriza por los niveles bajos de colesterol HDL y niveles altos de colesterol LDL y triglicéridos.

Varios grupos de fármacos hipoglucémicos están actualmente disponibles para el tratamiento de la DM, los grupos de fármacos más utilizados son las sulfonilureas (tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida, entre otros), las biguamidas (menformina y metformina), los análogos de la meglitinida (repaglinida y nateglinida), las tiazolidinadionas (rosiglitazona y pioglitazona) (Tripathi *et al.*, 2008).

6. MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA.

En la Grecia antigua, el antiguo oriente y los mayas, entre otras culturas, se aplicaba la terapéutica médica con plantas, en forma de cataplasmas o infusiones. La herbolaria se ha retomado en nuestros días, debido a que se han obtenido extractos de sustancias naturales para tratar varias enfermedades.

El uso de los extractos de plantas se basa en el conocimiento de la herbolaria tradicional y en la creciente cantidad de investigaciones clínicas. El uso terapéutico se logra después de seleccionar el extracto adecuado para los diversos tratamientos y después de definir sus propiedades farmacológicas y sus ingredientes activos. Se ha demostrado que para la mayoría de los extractos son más de un constituyente los involucrados en sus efectos farmacológicos.

Para lograr un tratamiento exitoso se debe estandarizar los procedimientos de extracción para obtener así extractos de alta calidad; debe cuidarse que los principios activos se encuentren en cantidades ideales mientras que los constituyentes indeseables permanezcan lo más bajo posible.

El control de calidad de estos productos, es un proceso múltiple y complejo, que debe cubrir todas las etapas desde el cultivo del material vegetal hasta el control de producto terminal y la evaluación de su estabilidad y calidad a lo largo del tiempo, para llegar, idealmente, a la estandarización de los mismos, tal y como lo establece la Organización Mundial de la Salud. Esto es un proceso bastante complicado, debido a la complejidad de la matriz en cuestión y las variaciones biológicas que se presentan entre cosecha y cosecha (De Torres *et al.*, 2012).

Los fitofármacos son un nuevo tipo de medicamentos que se elaboran con extractos de plantas que tienen un largo uso tradicional en la medicina popular de algún país y cuyo uso se ha validado por estudios científicos preclínicos (química, efectos de componentes activos, toxicología) y clínicos (estudios clínicos controlados en seguridad y eficacia). Sus propiedades farmacológicas han abierto un nuevo campo de estudio sobre la acción en el organismo de compuestos naturales que, hasta hace poco, eran desconocidos y cuyos efectos están revolucionando a la terapéutica moderna.

El interés por las posibilidades terapéuticas que ofrecen los fármacos de origen vegetal (fitofármacos) se ha incrementado (Legorreta & Tortoriello, 2004). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que el 80% de las personas que vive en los países en desarrollo utiliza la medicina tradicional herbolaria para resolver sus problemas de salud (Kumar y Navaratnam, 2013). Por ello, los fitofármacos son un recurso terapéutico de gran valor, especialmente en México.

7. ÁRBOL DEL NEEM

El neem (*Azadirachta indica*) o árbol margosa (figura 7) es un árbol nativo de la zona este de la India y Burma, crece al sureste de Asia y oeste de África. Algunos árboles recientemente se plantaron en el Caribe, en países de Centroamérica y México (Ruiz y Magdalena, 2011).

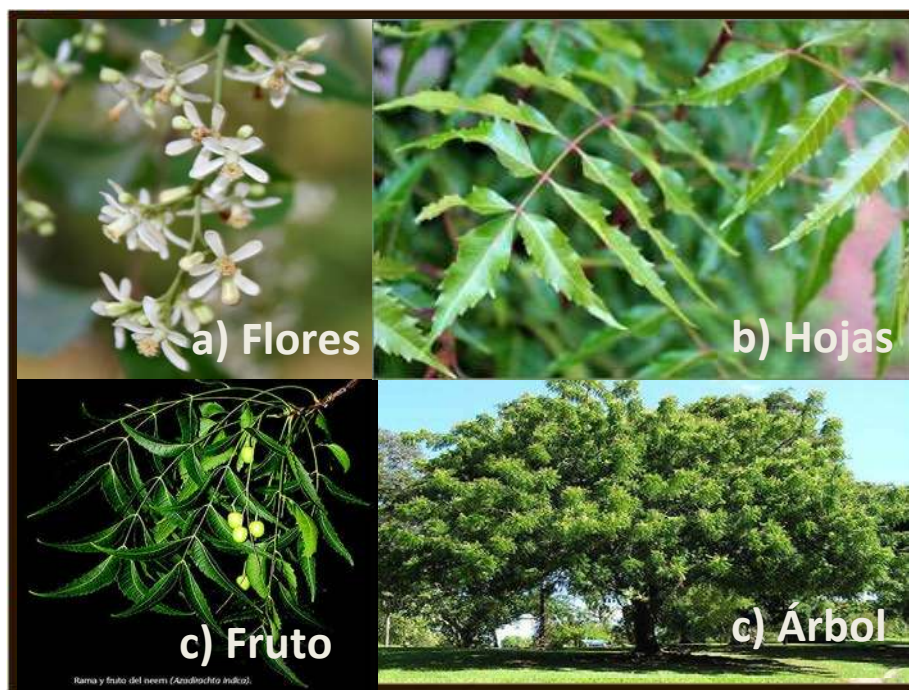


Figura 7. Árbol de “neem” (*Azadirachta indica*). a) Flores, b) hojas, c) fruto y d) árbol. Imagen tomada de <http://yaqui-neem.blogspot.mx/p/el-neem.html>.

7.1 BOTÁNICA

De acuerdo a la posición taxonómica del árbol del neem, éste pertenece al orden: Rutales, sub orden: Rutinae, familia: Meliaceae, subfamilia: Melioideae, tribu: Melieae, género: *Azadirachta*, especie: *indica*.

El árbol de neem es un árbol de hoja perenne que puede alcanzar de 15 a 20 metros de altura, con abundante follaje durante todas las temporadas del año, su tronco es corto y de aproximadamente 120 cm de diámetro, de corteza dura y agrietada. El tallo de las hojas mide de 20 a 40 cm de longitud con 20 a 31 hojas verdes, asimétricas de márgenes dentados. Posee inflorescencias de las cuales se ramifican de 150 a 250 flores blancas que se caracterizan por su dicogamia. Su fruto es una drupa ovalada o ligeramente redonda.

Azadirachta indica es un árbol que puede desarrollarse en diferentes tipos de suelo pero sobrevive mejor en zonas tropicales y subtropicales. Varias de las partes del árbol se han utilizado en la medicina tradicional para el remedio casero contra varias enfermedades humanas.

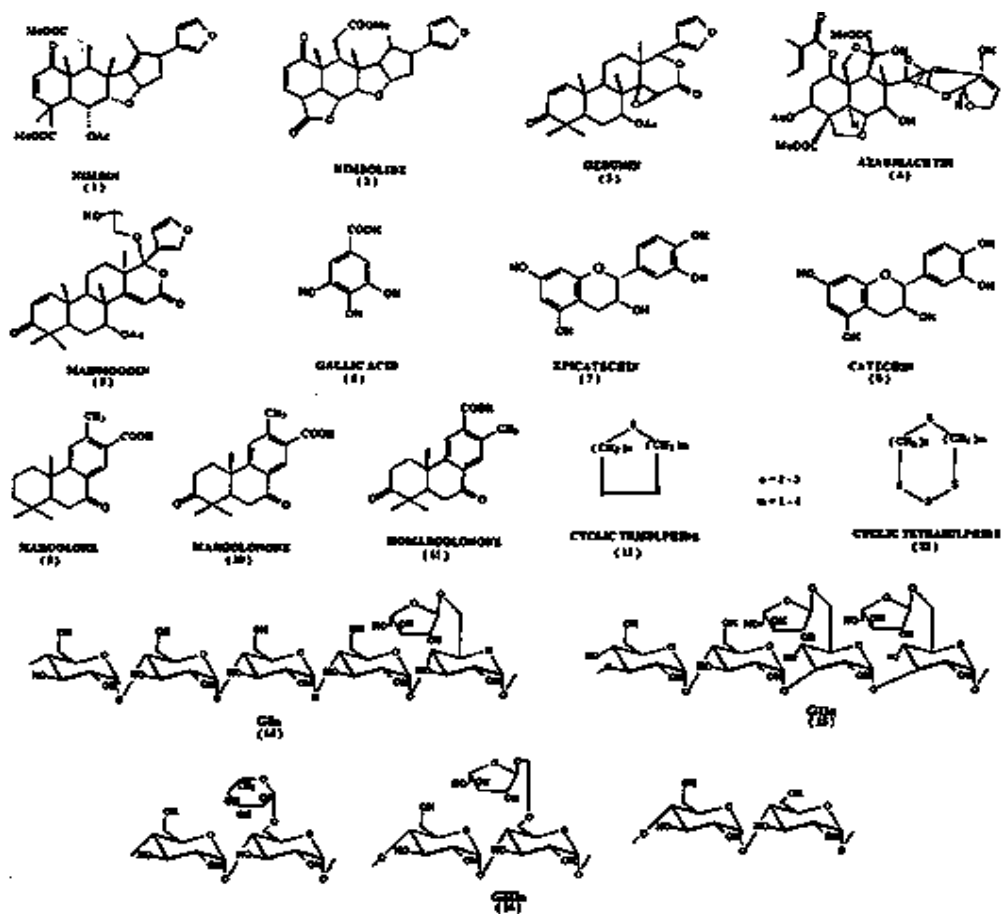
7.2 COMPUESTOS QUÍMICOS DEL NEEM

La investigación química de los compuestos del neem se llevó a cabo a mediados del siglo XX. El primer reporte fue publicado por Siddiqui en 1942, siendo el primer compuesto en aislar el nimbin, un compuesto amargo aislado a partir de aceite de neem. Posteriormente se han aislado más de 135 compuestos de las diferentes partes del árbol de neem. Los compuestos se han dividido en dos clases principales: los isoprenoides y otros (Biswas *et al.*, 2002).

Los isoprenoides incluyen diterpenoides y triterpenoides, como son protomeliacinas, limonoides, azadirona y sus derivados, además de gedunina y

otros derivados de compuestos tipo vilasinina y C-secomeliacinas, tales como el nimbin, salanina y azadiractina. Los compuestos no-isoprenoides incluyen proteínas (aminoácidos) y carbohidratos (polisacáridos), compuestos sulfurosos, compuestos polifenólicos (tales como los flavonoides y otros glucósidos, dihidrochalcona, cumarina y taninos), compuestos alifáticos, etc. (figura 8). A pesar de que se ha aislado un buen número de compuestos, solo de pocos se ha estudiado su bioactividad (Biswas *et al.*, 2002).

Figura 8. Estructura química de los compuestos bioactivos del árbol del neem. Tomada de Chattopadhyay, "Biological Activities and Medicinal Properties of Neem (*Azadirachta Indica*).
Current Science 82, no. 11 (2002): 1336–45.



7.3 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El árbol de neem se conoce desde la antigüedad por sus diversas propiedades medicinales (tabla 3). Todas las partes del árbol del neem se han utilizado desde tiempos antiguos como remedios caseros contra algunos padecimientos.

Tabla 3. Actividad biológica de los compuestos químicos del árbol de neem. Tomada de Chattopadhyay, "Biological Activities and Medicinal Properties of Neem (Azadirachta Indica)." *Current Science* 82, no. 11 (2002): 1336–45.

Table 1. Some bioactive compounds from neem

Neem compound	Source	Biological activity	Reference
Nimbidin		Anti-inflammatory	21
		Antiarthritic	22
		Antipyretic	23
		Hypoglycaemic	24
		Antigastric ulcer	25, 26
		Spermicidal	29
		Antifungal	30
		Antibacterial	30
		Diuretic	31
Sodium nimbidate		Anti-inflammatory	21, 22
Nimbin (1)	Seed oil	Spermicidal	28
Nimbolide (2)	Seed oil	Antibacterial	32, 33
		Antimalarial	34
Gedunin (3)	Seed oil	Antifungal	35
		Antimalarial	33
Azadirachtin (4)	Seed	Antimalarial	37
Mahmoodin (5)	Seed oil	Antibacterial	18
Gallic acid (6), (-) epicatechin (7) and catechin (8)	Bark	Anti-inflammatory and immunomodulatory	38
Margolone (9), margolonone (10) and isomargolonone (11)	Bark	Antibacterial	39
Cyclic trisulphide (12) and cyclic tetrasulphide (13)	Leaf	Antifungal	40
Polysaccharides		Anti-inflammatory	41
Polysaccharides GIa(14), GIb	Bark	Antitumour	42
Polysaccharides GIIa(15), GIIIa(16)	Bark	Anti-inflammatory	43
NB-II peptidoglycan	Bark	Immunomodulatory	44, 45

Numbers in parentheses indicate structures shown in Figure 1.

CURRENT SCIENCE, VOL. 82, NO. 11, 10 JUNE 2002

El aceite, el extracto de corteza y las hojas del árbol de neem, se utilizan como terapéuticos para padecimientos como la lepra, helmintiasis intestinal, desórdenes respiratorios, constipación, así como en el mejoramiento de la salud en general. El aceite de neem también presenta varios usos en infecciones de la piel. Mezclas de la corteza, las hojas, la raíz, las flores y el fruto, también se han usado para aliviar las afecciones en la piel como prurito, úlceras y ardor.

Entre otras propiedades conferidas al árbol de neem, se encuentra su capacidad como antiséptico, cicatrizante y contra enfermedades de la piel. También se ha revelado que la parte soluble en agua del extracto alcohólico de las hojas, posee importante propiedad anticonceptivo, actividad hepatoprotectora, así como actividad hipolipidémica, antihiperglicemiante e hipotensiva en ratas alimentadas con dieta aterogénica (Hashmat *et al.*, 2012).

El neem posee actividad antibacteriana, antiviral, antiinflamatoria, antioxidante y es usado para enfermedades de la piel como el acné, la psoriasis, el eczema, la tiña e incluso verrugas persistentes, siendo también eficaz contra las infecciones parasitarias (Kumar y Navaratnam, 2013).

Del árbol de neem se han aislado varios fitoquímicos, principalmente de las hojas y se ha demostrado que actúan como agentes inmunomoduladores, antidiabético, antiulcerosos, antipalúdicos, antifúngicos, antimutagénicos y anticancerígenos. Un informe reciente indicó que la azadiractina posee propiedades anti-tumorales. El nimbolide, un limonoide derivado de las hojas y las flores de la planta se ha demostrado que presenta numerosas actividades biológicas, incluyendo su acción como anti-cancerígeno (Aggarwal *et al.*, 2011).

7.3.1 ACTIVIDAD HIPOGLICEMIANTE

Estudios han reportado que *Azadirachta indica* puede mejorar la hiperlipidemia e hiperinsulinemia en ratas con diabetes inducida por estreptozocina y, por lo tanto, *Azadirachta indica* puede ser considerado potencialmente como un agente antidiabético (Gutiérrez *et al.*, 2011; Ocvirk *et al.*, 2013).

7.3.2 EFECTOS SOBRE SISTEMA CARDIOVASCULAR

Algunos fitoquímicos aislados de las hojas de la planta *Azadirachta indica* han mostrado acción antiinflamatoria y antidiabética, así como una mejora en la función cardiovascular en ratas diabéticas (Aggarwal *et al.*, 2011). El extracto a una dosis de 200 mg/kg disminuye significativamente el nivel de colesterol en sangre en animales de prueba (Mukherjee *et al.*, 1995).

El extracto de la hoja de *Azadirachta indica* también ejerce actividad cardioprotectora en el modelo experimental de necrosis miocárdica por isoprenalina en ratas, en comparación con la vitamina E, un antioxidante cardioprotector (Peer *et al.*, 2008).

Los extractos de neem tienen efecto antioxidante y afectan el metabolismo de lípidos, entonces podrían disminuir el estrés oxidativo y provocar un efecto hipolipidémico para prevenir enfermedades cardiovasculares (Ruiz y Magdalena, 2011). Por otra parte, el extracto hidroalcohólico de las hojas de neem, probado en gatos, produce una caída de la presión arterial (Chattopadhyay, 1997).

III. JUSTIFICACIÓN.

En nuestro país y en todo el mundo una de las principales causas de mortalidad son las enfermedades cardiovasculares.

Dentro de las afecciones cardiovasculares vale la pena destacar a la hipertensión. En la mayoría de los pacientes no existe una causa determinada (hipertensión esencial); y la hipertensión puede estar causada por disposiciones hereditarias y factores de riesgo externos como lo son: estrés, obesidad, tabaquismo, estilo de vida sedentaria, consumo excesivo de alcohol, sal y por enfermedades como la diabetes mellitus.

La hipertensión no tratada puede producir múltiples daños a órganos y tejidos de vital importancia como lo son: ojos, riñones, cerebro, corazón y vasos sanguíneos entre otros. En la actualidad existe una gran variedad de medicamentos con mecanismos de acción diferentes pero todos encaminados a la disminución de la presión arterial. Sin embargo, el tratamiento con estos medicamentos suele ser costoso, pueden provocar efectos secundarios no deseados en el cuerpo y además una administración prolongada puede causar desensibilización. Debido a que es frecuente el desarrollo de la HTA en pacientes diabéticos, la elección de un medicamento antihipertensivo debe basarse no solo en la reducción de la presión arterial sino en el mejor control glicémico, el perfil lipídico y de los desórdenes trombóticos.

Por lo anterior, muchos pacientes recurren a tratamientos de medicina tradicional, evitando los efectos adversos de la medicina convencional y logrando mejorar su calidad de vida.

Con estos señalamientos resulta importante el desarrollo de nuevos agentes con propiedades antidiabéticas y/o antihipertensivas, en donde las plantas medicinales son una buena opción. Entre los diversos tratamientos alternativos

cabe resaltar la utilización del árbol del neem (*Azadirachta Indica*), ya que varios estudios han demostrado que tiene efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular.

VI.-HIPÓTESIS.

El extracto hidroalcohólico de la hoja de *Azadirachta indica* presenta efecto hipotensor en rata anestesiada en un estado de hiperglucemia

V.- OBJETIVOS.

1.-Objetivo general

Determinar el efecto del extracto de hoja de *Azadirachta indica* sobre la presión arterial de la rata.

2.- Objetivos particulares

a).- Analizar el efecto del extracto hidroalcohólico de la hoja de *Azadirachta indica* sobre la presión arterial en rata con la infusión de glucosa.

b).- Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico de la hoja de *Azadirachta indica* sobre la respuesta adrenérgica en rata con la infusión de glucosa.

VI.- MATERIALES Y MÉTODOS

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

Animales

En el presente trabajo se emplearon ratas macho de cepa Wistar, con un peso de 550 ± 50 g (20 semanas de edad), las cuales estuvieron alojadas en jaulas con acceso “*ad libitum*” a alimento y a agua, con un ciclo de luz oscuridad de 12h, cada uno. La temperatura de alojamiento osciló entre $22 \pm 2^\circ\text{C}$ (figura 9).



Figura 9. Animales utilizados en experimentación.

Durante el desarrollo experimental se formaron tres grupos aleatoriamente, uno correspondió al grupo control, el otro al grupo tratado con neem y el tercero al grupo tratado con glucosa y neem.

2. MODELO DE RATA ANESTESIADA.

El modelo consiste en anestesiarse a la rata con pentobarbital sódico a una dosis de 53 mg/kg de peso, por vía intraperitoneal, hasta la presentación de la anestesia profunda. Una vez anestesiado, se aseguró el animal a la cama de experimentación para realizar la traqueotomía, con el objetivo de mantener las vías aéreas permeadas y de ser necesario dar respiración asistida con la bomba de respiración (Hugo Basile, 2cc/100 gr de peso del animal). Se procedió a canular las venas femorales tanto la izquierda como la derecha para la administración de los fármacos.



Figura 10. Medición de la presión arterial. Se observa el transductor de presión acoplado al sistema de adquisición de datos.

Se realizó una vagotomía y se prosiguió con la canulación de la carótida derecha (cánula PE 10) para la medición de la presión arterial (sistólica y diastólica), dicha cánula contenía una solución de heparina a una concentración de 100 UI/ml para evitar la coagulación de la sangre y evitar errores en la medición de la presión arterial. En la vena femoral izquierda se administraron las soluciones glucosadas y/o de neem y en la vena femoral derecha los fármacos que ayudaran

a realizar las curvas concentración-respuesta, el agonista utilizado fue la fenilefrina a distintas concentraciones.

3. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La presión arterial fue medida por medio de la canulación de la arteria carótida y utilizando un transductor de presión (Grass) que a su vez se acopló a un sistema de adquisición de datos (Biopac) para la medición de la presión sistólica y diastólica. Para el registro de la PA se utilizó un programa computacional (Acqknowledge versión 3.8.2).

4. AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE.

Para simular un estado de hiperglucemia, se administró una infusión de glucosa a través de la vena femoral izquierda de la rata, posteriormente se hizo una curva concentración-respuesta a fenilefrina (curva control), para luego volver a administrar una infusión glucosada pero ahora adicionada con el extracto de neem y llevar a cabo otra curva a fenilefrina para comparar el efecto de la administración del neem en la presión arterial de la rata en condiciones de hiperglucemia.

5. CURVAS CONCENTRACIÓN- RESPUESTA.

Con el propósito de determinar el efecto vasopresor, se llevaron a cabo las curvas dosis-respuesta a fenilefrina a distintas concentraciones (3.1 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$ y 31 $\mu\text{g/ml}$) en ausencia y en presencia de infusión de glucosa e infusión glucosada con extracto de neem (figura 11), dichas soluciones se administraron en la vena femoral derecha.

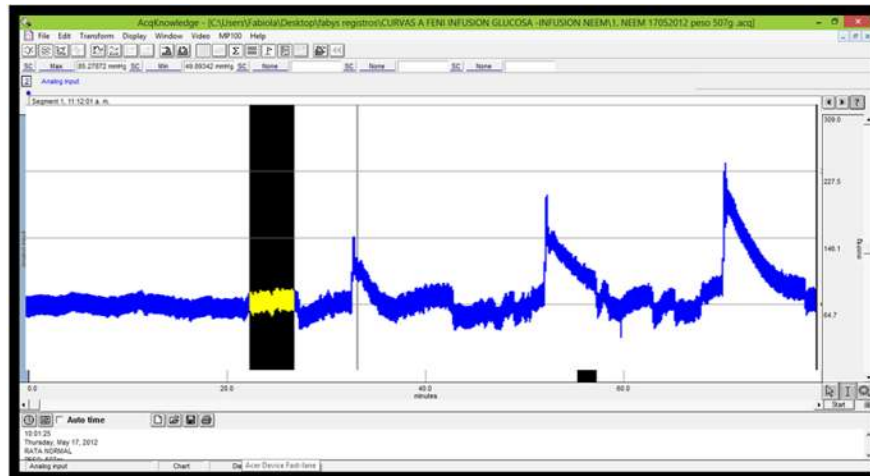


Figura 11. Registro típico de la contracción en respuesta a la fenilefrina en el modelo de animal anestesiado, tras la administración de una infusión de glucosa y una infusión de glucosa y neem.

6. FÁRMACOS Y SOLUCIONES.

- Heparina a concentración de 100 UI/ml.
- Fenilefrina.
- Solución salina al 0.9%.
- Solución de Extracto hidroalcohólico de neem (310 mg/ml).
- Solución de glucosa (318 mg/dl).
- Solución de extracto hidroalcohólico de neem (310 mg/ml) y glucosa.

Extracto hidroalcohólico de neem

Para la obtención del extracto de *Azadirachta indica* se realizó una maceración alcohólica de hojas de neem. Las hojas frescas se dejaron secar a la sombra (al aire libre durante tres días) para posteriormente ser trituradas en un mortero. Después se agregó alcohol etílico al 70% en proporción de 100 g de hojas de neem por cada litro de alcohol etílico, esta mezcla fue dejada por un periodo de 3 semanas en un frasco de vidrio ámbar. Una vez listo el extracto, se filtró con algodón y se llevó a un rotavapor para concentrarlo hasta sequedad. Para la aplicación del extracto a los animales de experimentación, el producto del extracto obtenido se diluyó a la concentración deseada con solución salina.

7. PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

Solución salina al 0.9%: se pesó 0.9 g de NaCl por cada 100 ml de agua destilada.

Fracción soluble del extracto de neem (infusión de neem): se pesó 310 mg del extracto de neem por cada ml de solución salina al 0.9% y se filtró con algodón.

Solución glucosada: la solución concentrada de glucosa que se administró a los animales se preparó a una proporción de 318 mg por cada 100 ml de solución salina.

Solución de glucosa y neem: ésta se preparó a una proporción de 310 mg del extracto en 1ml de solución glucosada.

Solución de ácido ascórbico: se pesó 5 mg del reactivo por cada ml de agua destilada.

Para las soluciones de fenilefrina se empleó una solución madre, pesando 1 mg de fenilefrina por cada ml de solución de ácido ascórbico, de la cual se prepararon distintas diluciones de fenilefrina: 3.1 µg/ml, 10 µg/ml y 31 µg/ml usando como diluyente solución salina al 0.9%.

8. ANALISIS DE ESTADÍSTICO

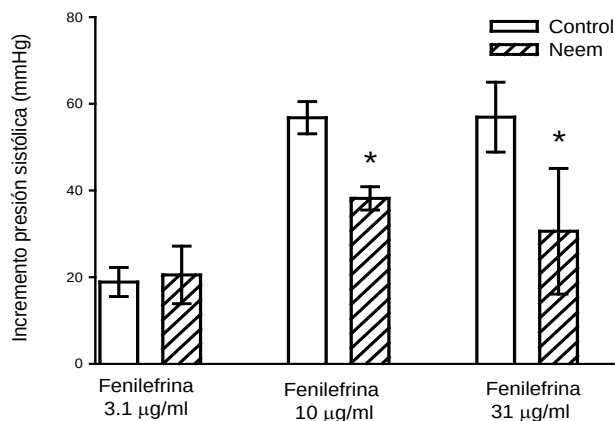
Los datos correspondientes a la presión arterial sistólica y diastólica de ratas macho Wistar, se expresaron como el promedio $\pm$ el error estándar. Dichos datos se analizaron mediante pruebas de varianza (ANOVA) de una o dos vías seguida de la prueba Tukey, para determinar la significancia estadística entre los grupos experimentales, considerando que las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

VII.- RESULTADOS

1.- Efecto de la solución del extracto de neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica en respuesta a la fenilefrina.

En la figura 12 se presenta el incremento de la presión sistólica (panel a) y diastólica (panel b), en ratas control y tratadas con la solución del extracto de neem, tras la administración de distintas concentraciones de fenilefrina (3.1 µg/ml, 10 µg/ml y 31 µg/ml). Al comparar los incrementos se observó que en la administración de la dosis 3.1µg/ml de fenilefrina no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el incremento de la presión en el grupo control y el tratado con neem. En contraste, tras la administración de las concentraciones de 10 y 31 µg/ml se observó un menor incremento de la presión arterial en el grupo tratado con neem en comparación con el grupo control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas tanto en la presión sistólica como en la diastólica (paneles a y b).

a)



b)

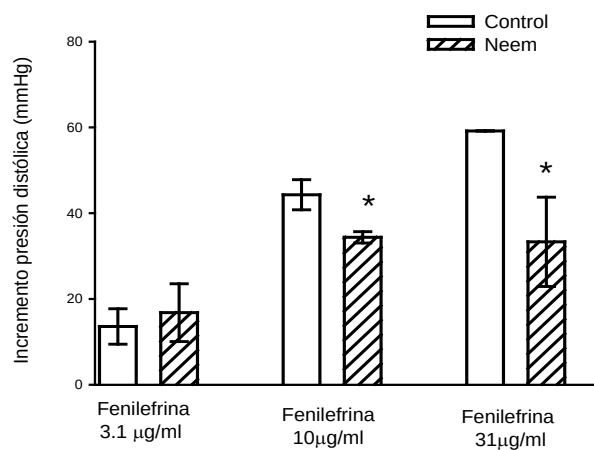
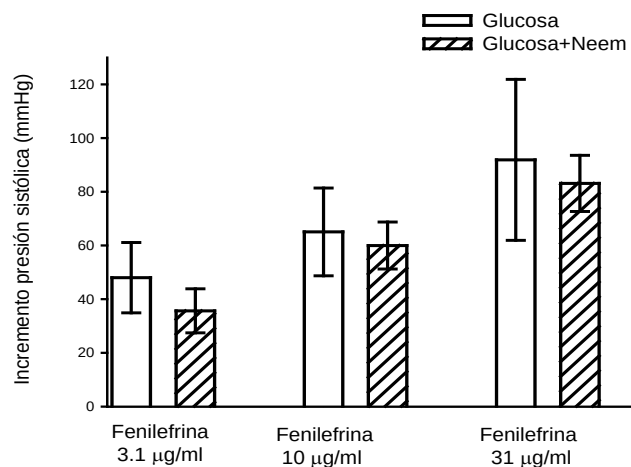


Figura 12. Efecto del neem sobre la presión arterial sistólica (a) y diastólica (b) tras la administración de tres concentraciones de fenilefrina (3.1µg/ml, 10 µg/ml y 31 µg/ml) en ratas grupo control y grupo tratadas con extracto hidroalcohólico de neem.. Las barras representan el promedio $\pm$ el error estándar de ratas (n=3). * $p < 0.05$ vs. control, ANOVA 2 de 2 vías seguida de la prueba de Tukey.

2.- Efecto de la solución del extracto de neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica en respuesta a fenilefrina en presencia de una infusión de glucosa.

En la figura 13 se ilustra los incrementos de la presión arterial sistólica a distintas concentraciones de fenilefrina en ratas tratadas con glucosa y con glucosa y el extracto de neem. En esta figura se observa que existe una relación concentración respuesta a la fenilefrina, es decir, a mayor concentración de fenilefrina hay un mayor incremento en la presión, tanto diastólica como sistólica. La comparación entre los grupos nos indica que no hay diferencias significativas a la acción de la fenilefrina entre el grupo control que recibió el tratamiento con neem y glucosa, en comparación con el grupo que no recibió glucosa; tanto para la presión sistólica como en la presión diastólica.

a)



b)

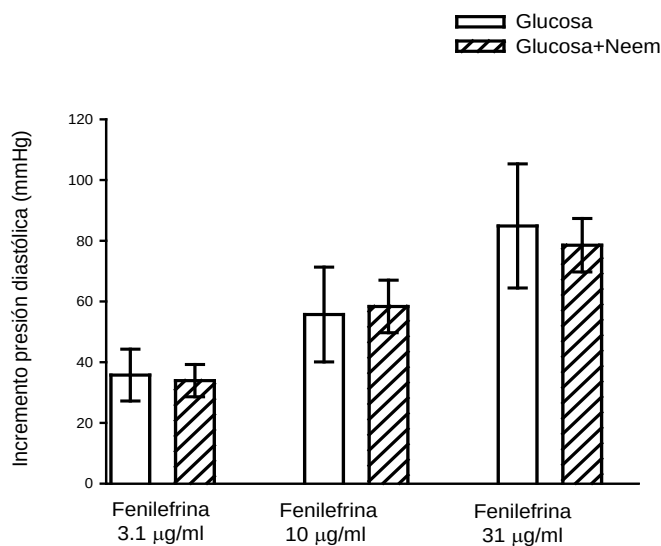
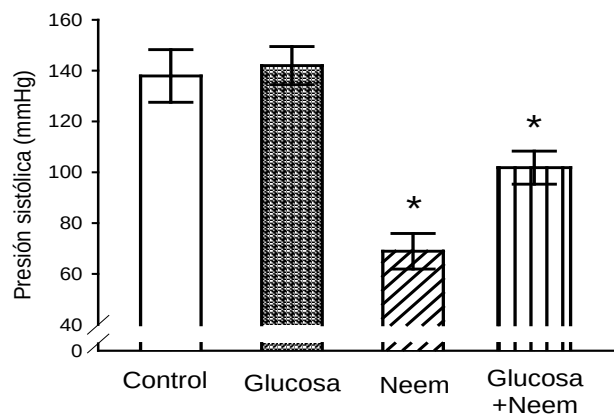


Figura 13. Influencia del neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica a distintas concentraciones de fenilefrina (3.1, 10 y 31 µg/ml) en ratas grupo control, grupo tratadas con glucosa y grupo con glucosa y extracto hidroalcohólico de neem. Las barras representan el promedio $\pm$ el error estándar de 7 ratas. * $p < 0.05$ vs. Control glucosa, ANOVA 1 vía seguida de la prueba de Tukey.

3.- Efecto de la solución del extracto de neem sobre la presión arterial basal sistólica y diastólica.

En la figura 14 se representan las presiones arteriales sistólica (panel a) y diastólica (panel b) observando que tras la administración de glucosa no hay diferencia de la presión arterial con respecto al control, en cambio al comparar éstos con el grupo al que se administró neem se observa una disminución significativa en este último tanto en la presión sistólica como en la diastólica. Asimismo, el grupo con glucosa más neem presentó una presión sistólica y diastólica menor que el grupo control y glucosa sola, pero no al grado que se alcanzó el grupo de neem.

a)



b)

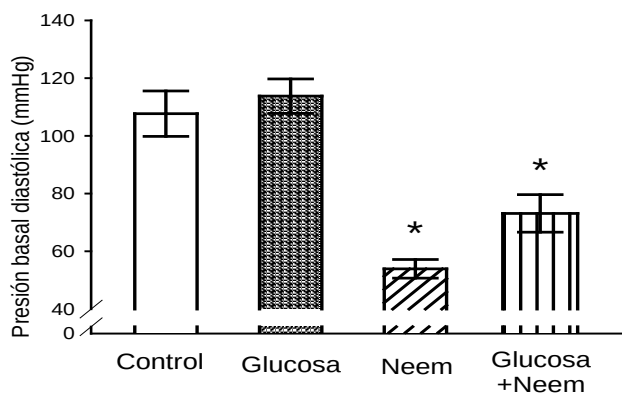


Figura 14. Influencia del neem sobre la presión arterial basal sistólica y diastólica en ratas de grupo control, grupo tratadas con glucosa, grupo tratadas con neem y grupo al que se administró glucosa con extracto hidroalcohólico de neem. En el panel a) se muestran la presión arterial sistólica y en b) se representa la presión arterial diastólica. Las barras representan el promedio $\pm$ el error estándar de 9 ratas. * $p < 0.05$ vs. Control glucosa, ANOVA 1 vía seguida de la prueba de Tukey.

4.- Comparación del efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica de una concentración de 3.1 µg/ml de fenilefrina en los distintos tratamientos.

En la figura 15 se ilustran los incrementos de presión arterial a la concentración de 3.1µg/ml de fenilefrina. Al comparar los incrementos en la presión obtenidos cuando se administró la fenilefrina, se observa que el grupo con hiperglucemia presentó un incremento de más del doble con respecto al grupo control. En el caso del grupo administrado con neem no se observa un cambio en los incrementos de la presión arterial con respecto al control. Mientras que en el grupo administrado con glucosa y neem simultáneamente hubo un incremento significativo de las presiones tanto sistólica como diastólica con respecto al grupo control, alcanzando valores similares a la del grupo con alta concentración de glucosa sobre todo en el caso de la presión diastólica.

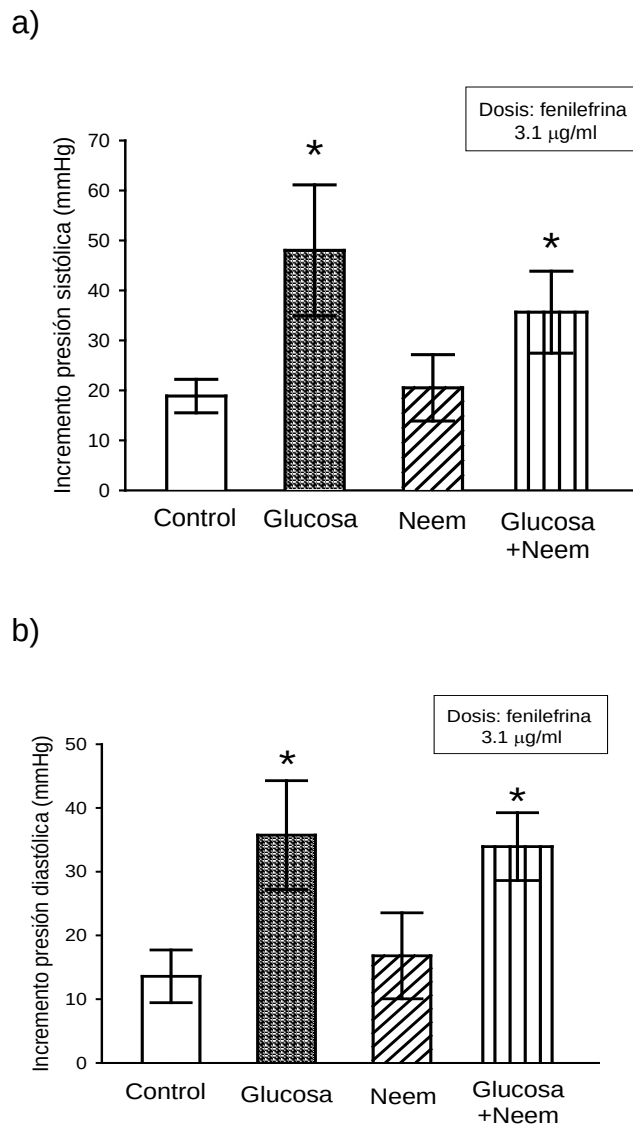
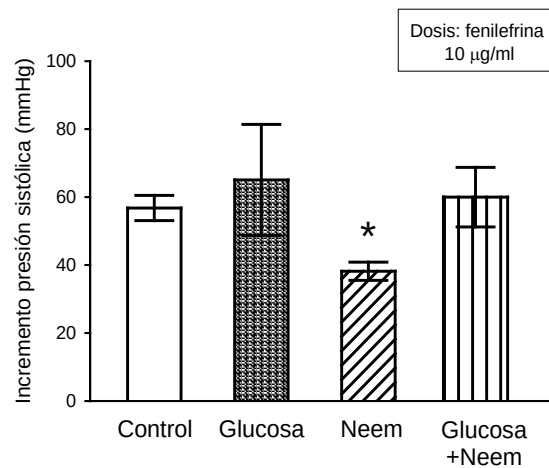


Figura 15. Influencia del neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica a una concentración de fenilefrina 3.1 μ g/ml en ratas de grupo control, grupo tratadas con glucosa, grupo tratadas con neem y grupo al que se administró glucosa con extracto hidroalcohólico de neem. En el panel a) se muestran los incrementos en la presión sistólica y en b) se representan los incrementos de la presión diastólica. Las barras representan el promedio $\pm$ el error estándar de 9 ratas. * $p < 0.05$ vs. Control, ANOVA 1 vía seguida de la prueba de Tukey.

5.- Comparación del efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica de una concentración de 10 µg/ml de fenilefrina en los distintos tratamientos.

En la figura 16 se presentan los incrementos en la presión arterial en respuesta a fenilefrina a una concentración de 10 µg/ml. En esta figura se observa que solo el grupo tratado con neem presentó un incremento significativamente menor que el grupo control, en tanto que los grupos con hiperglucemia y con hiperglucemia más neem se observó una ligera a tendencia a incrementar la presión arterial.

a)



b)

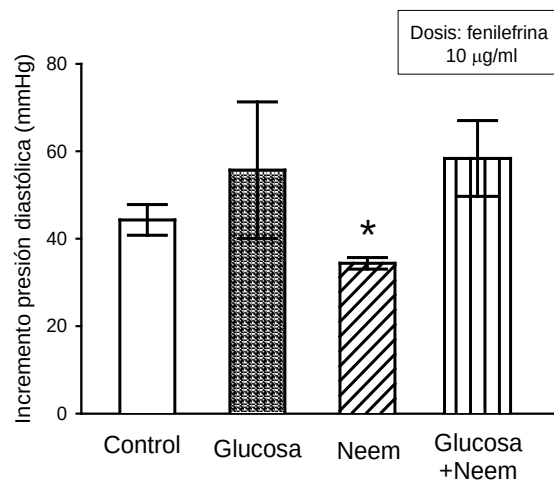
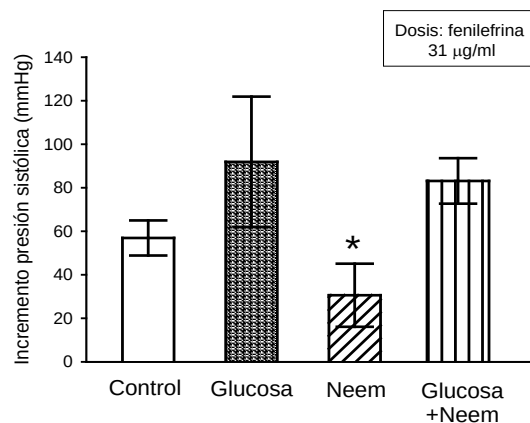


Figura 16. Influencia del neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica a una concentración de fenilefrina de 10µg/ml en ratas de grupo control, grupo tratadas con glucosa, grupo tratadas con neem y grupo al que se administró glucosa con extracto hidroalcohólico de neem. En el panel a) se muestran los incrementos en la presión sistólica y en el b) se representan los incrementos de la presión diastólica. Las barras representan el promedio $\pm$ el error estándar de 9 ratas. * $p < 0.05$ vs. Control, ANOVA 1 vía seguida de la prueba de Tukey.

6.- Comparación del efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica de una concentración de 31 µg/ml de fenilefrina en los distintos tratamientos.

En la figura 17 se muestran los incrementos en la presión arterial de los diferentes tratamientos en respuesta a fenilefrina a una concentración de 31 µg/ml. La respuesta a esta concentración de glucosa fue similar a la observada a 10 µg/ml, es decir al comparar el grupo de neem con el grupo control se observa una disminución significativa en el incremento de la presión. Por su parte los grupos con hiperglucemia e hiperglucemia más neem tienden a aumentar a presión aunque los incrementos no son significativos.

a)



b)

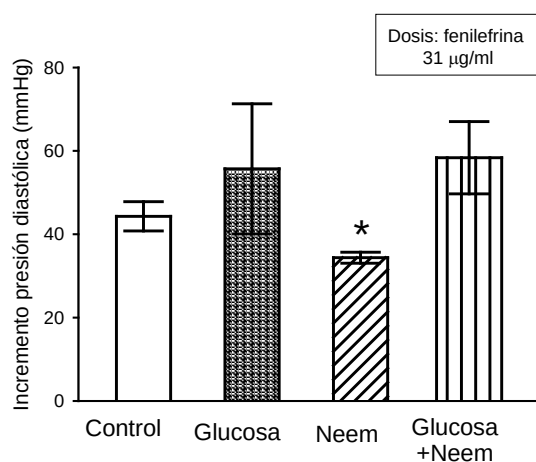


Figura 17. Influencia del neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica a una concentración de fenilefrina de 31µg/ml en ratas de grupo control, grupo tratadas con glucosa, grupo tratadas con neem y grupo al que se administró glucosa con extracto hidroalcohólico de neem. En el panel a) se muestran los incrementos en la presión sistólica y en el b) se representan los incrementos de la presión diastólica. Las barras representan el promedio $\pm$ el error estándar de 9 ratas. * $p < 0.05$ vs. Control, ANOVA 1 vía seguida de la prueba de Tukey.

VIII.- DISCUSIÓN.

En el presente trabajo de tesis se utilizó un modelo de rata anestesiada para evaluar el efecto biológico del extracto de *Azadirachta indica* (neem) sobre la presión arterial. En dicho modelo se indujo un estado simulado de hiperglucemia aguda mediante la administración por infusión de una solución concentrada de glucosa, para analizar el efecto de ésta sobre la presión arterial y el efecto hipotensor del extracto del neem en condiciones de hiperglucemia.

La hipertensión se caracteriza por la elevación sostenida de la presión arterial y se origina por diversas causas. Se ha visto una relación muy estrecha entre la hiperglucemia y la hipertensión, reportándose que la hiperglucemia incrementa la presión arterial hasta 40mmHg (Villafaña *et al.*, 2004). La HTA se origina a menudo a causa de la diabetes mellitus, una enfermedad metabólica que produce alteraciones estructurales de la pared de los vasos sanguíneos (Velazco y Hernández, 2001), modificando la resistencia vascular y por ello afecta directamente a la presión arterial. De esta manera la coexistencia de HTA y diabetes fomenta el deterioro de la vasodilatación mediada por el endotelio, lo que altera el funcionamiento del sistema cardiovascular.

La importancia de estudiar el efecto del extracto hidroalcohólico de hojas de neem sobre el sistema cardiovascular y su relación con la hiperglucemia, es que ésta juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Para los propósitos de este estudio, se analizó primeramente el efecto del estado de hiperglucemia sobre la presión arterial, para lo cual se monitorizó la presión arterial de ratas anestesiadas tras la administración de la infusión constante de glucosa. Dados los antecedentes acerca del efecto biológico del estado de hiperglucemia era de esperar un aumento sostenido de la presión arterial, ya que tras los estudios realizados por Díaz en 2006, se sabe que una

exposición a elevadas concentraciones de glucosa sanguínea puede generar un incremento de especies reactivas de oxígeno (ERO). Dichas ERO pueden interaccionar con el óxido nítrico (NO) inactivándolo (Díaz, 2006) y, al ser éste un agente vasodilatador provocará un aumento en la presión arterial.

Varios estudios también refieren que niveles elevados de glucosa en vasos sanguíneos causan contracción vascular. En un trabajo realizado por Estrada en 2010, se analizó el efecto de diferentes concentraciones elevadas de glucosa sobre la respuesta contráctil a fenilefrina en anillos de aorta torácica de rata, encontrándose que la glucosa por sí misma causa un efecto contráctil sobre los anillos de aorta, el cual se creó es debido a un efecto de tipo osmótico. Con base en los antecedentes mencionados, en el presente trabajo de tesis se esperaba un aumento sostenido de la presión arterial en el modelo de rata anestesiada en estado de hiperglucemia, sin embargo, nuestros resultados indican (figura 14) que la hiperglucemia no indujo un aumento significativo de la PA basal, posiblemente porque a diferencia de un sistema de órgano aislado (anillos de aorta) en el animal íntegro existen los diversos mecanismos regulación de la presión arterial que pueden contrarrestar la vasoconstricción dada por el exceso de glucosa. En nuestro trabajo se realizó la sección bilateral del nervio vago y con ello se descarta la influencia del sistema nervioso parasimpático, el cual regula los cambios de presión favoreciendo la vasodilatación. No obstante existen también otros mecanismos locales y hormonales que modulan la presión arterial, sugiriéndose que debido a ello no se mostró una presión arterial elevada de manera constante.

La influencia de la hiperglucemia en la respuesta adrenérgica se observó tras realizar las curvas dosis-respuesta con un agonista simpaticomimético (fenilefrina a distintas concentraciones), donde se muestra que la hiperglucemia aguda tiende a incrementar la respuesta adrenérgica (figura 15) lo que concuerda con los resultados obtenidos por Cruz-Medina (2010), en su estudio Cruz-Medina realizó

experimentos *in vitro* con riñón de ratas normotensas e hipertensas a las cuales administró glucosa a distintas concentraciones y posteriormente se realizó una curva a fenilefrina, observando en ambos grupos de ratas un aumento en la presión de perfusión del riñón, concluyendo que la hiperglucemia aguda causa una vasoconstricción renal significativa, y que la glucosa aumenta la presión de perfusión renal de manera dependiente de la concentración y aumenta la respuesta presora adrenérgica renal.

Al estudiar el efecto del neem sobre la presión arterial sistólica y diastólica (figura 12), se puede observar claramente que a las concentraciones de 10 $\mu\text{g/ml}$ y 31 $\mu\text{g/ml}$ se tiene una disminución en el incremento de la respuesta (presión arterial) a fenilefrina lo que corrobora el efecto de disminución de presión arterial reportado para el neem; la falta de efecto antihipertensivo observado a la dosis menor de fenilefrina (3.1 $\mu\text{g/ml}$) puede ser el reflejo de que el efecto de los antihipertensivos es más notable cuando el aumento de la presión arterial es mayor. El efecto de la disminución de la presión del neem también puede ser interpretado de los resultados mostrados en la figura 14, en donde el grupo tratado con neem disminuyó las presiones basales esto en comparación con el grupo control.

En la figura 13, panel a), se observan los incrementos a la respuesta adrenérgica pero a diferencia con la primera figura, es que ésta se encuentra en presencia de un estado simulado de hiperglucemia, mostrando una ligera tendencia pero no significativa a la disminución del incremento de presión arterial para el grupo tratado con neem.

Este efecto hipotensor del neem solo se observó en los grupos que no presentan hiperglucemia.

Como se puede observar en las figuras 15, 16 y 17 donde se comparan los incrementos de presión arterial a las concentraciones de fenilefrina probadas (3.1

µg/ml, 10 µg/ml y 31 µg/ml) se muestra que no existen diferencias en el incremento en la presión entre el grupo con hiperglucemia más neem. Cabe hacer notar que en ambos grupos los incrementos de presión arterial son superiores al del grupo control, por lo que se sugiere que la glucosa aumenta la reactividad de la respuesta adrenérgica y la actividad biológica del neem no es capaz de contrarrestar éste aumento en el incremento de presión.

Algo similar puede ser observado en los resultados mostrados en la figura 14, en donde la presencia de hiperglucemia contrarrestó el efecto hipotensor del neem.

Los resultados obtenidos en el trabajo concuerdan con los reportados por Naranjo en 2012. En su trabajo este autor realizó experimentos en un modelo de rata de DM química (estreptozotocina), que después recibieron un tratamiento con extracto hidroalcohólico de hojas de neem durante 21 días por vía oral, a las que se les midió la presión arterial usando el animal completo (un modelo de rata anestesiada) y se realizaron curvas a fenilefrina, observándose que en las ratas con DM tiende a aumentar la presión arterial y la glucemia. Concluyendo que el tratamiento con neem no revertía el efecto hipertensor inducido por la fenilefrina en ratas con DM; sin embargo, al medir la presión basal sí se observó una disminución significativa de la PA.

Los resultados obtenidos en la presente tesis (en ratas sin hiperglicemia) son comparables a los antecedentes a los reportados por algunos otros investigadores como Peer *et al.*, en 2008, que confiere al extracto acuoso de la hoja de *Azadirachta indica* una actividad cardioprotectora; Hashmat *et al.*, en 2012 quienes reportaron que la administración de extracto acuoso de neem impidió el desarrollo de la hipertensión en ratas; al igual que el trabajo de Biswas *et al.*, en 2002, en el que se habla de la propiedad vasodilatadora del extracto etanólico crudo de neem probado en ratones. El efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de hojas

de *Azadirachta indica* puede deberse a que entre sus componentes se encuentran compuestos del tipo de los flavonoides, a los cuales se les atribuye dicho efecto, sugiriendo que los flavonoles-O-glucósidos que forman parte de los componentes del extracto, pueden ser responsables su actividad hipotensora (Chattopadhyay 1997).

Otro aspecto que cabe destacar de los resultados de este trabajo es que la presencia de glucosa altera el buen funcionamiento de la regulación de la presión arterial, ya que tras la estimulación de receptores adrenérgicos se ve una respuesta exacerbada en el incremento de presión arterial en ratas con hiperglucemia.

Dado el amplio uso que tienen los fitofármacos en todo el mundo y el rápido crecimiento del mercado de los productos herbolarios, es imperioso llevar a cabo estudios de sus actividades biológicas. Estos estudios que deben ser considerados complementarios en la adquisición de datos confiables, tanto para los prestadores de salud como para los pacientes. Por ello, la importancia del presente trabajo en el que se probó el efecto del extracto de neem sobre el sistema cardiovascular en un estado de hiperglucemia, ya que se presumía por su efecto hipotensor e hipoglucemiante, se podía llegar a administrar en pacientes hipertensos con DM. Sin embargo, nuestro trabajo sugiere que en pacientes diabéticos el neem no puede ejercer en forma efectiva su efecto hipotensor o antihipertensivo.

IX.- CONCLUSIÓN

El extracto hidroalcohólico de la hoja de *Azadirachta indica* no presenta efecto hipotensor en rata anestesiada cuando se encuentra presente un estado de hiperglucemia.

PERSPECTIVAS

Para observar un efecto más claro del extracto de neem y tratar de estandarizar la dosis exacta para producir su efecto vasodilatador, se propone llevar el extracto a evaporación hasta peso constante y probar su solubilidad con algunos solventes que faciliten su disolución y administración. Además usando el mismo modelo experimental (rata anestesiada), podría estudiarse el efecto del extracto de neem administrándose por separado de la solución glucosada para descartar la posible interacción directa entre los compuestos del extracto de neem y la glucosa que pudieran anular los efectos del primero.

Además se puede trabajar la parte química para poder aislar los componentes del extracto de neem, por ejemplo los flavonoles-O-glucósidos que según la literatura son los que producen hipotensión y así mismo estudiarlos por separado para encontrar el compuesto responsable de dicho efecto.

X.-REFERENCIAS.

- Aggarwal, B. B., Prasad, S., Reuter, S., Kannappan, R., Yadev, V. R., Park, B, Sung, B. (2011). Identification of novel anti-inflammatory agents from Ayurvedic. Medicine for prevention of chronic diseases. *Current drug targets*, 1595–1653.
- Ashafa, A. O. T., Orekoya, L. O., & Yakubu, M. T. (2012). Toxicity profile of ethanolic extract of *Azadirachta indica* stem bark in male Wistar rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 811–817.
- Barrett, K. E., & Ganong, W. F. (2010). *Ganong fisiología médica*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Beatriz Gal Iglesias; Adrián Ares Luque; et al, 2007. *Bases de la fisiología*. Libro. 2ª Edición, Editorial Tebar. Madrid.
- Beevers, Gareth, Gregory Y H Lip, and Eoin O'Brien. (2001). "The Pathophysiology of Hypertension." *BMJ: British Medical Journal* 322, no. 7291.
- Billat, V. (2002). Fisiología y Metodología del Entrenamiento. *De la teoría a la práctica*. Editorial Paidotribo.
- Bisht, S., & Sisodia, S. S. (2010). Anti-hyperglycemic and antidyslipidemic potential of *Azadirachta indica* leaf extract in STZ-Induced diabetes mellitus. *Pharm Sci Res*, 622–627.
- Biswas, K., Chattopadhyay, I., Banerjee, R. K., & Bandyopadhyay, U. (2002). Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*). *Current science*, 1336–1345.

- Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Rojas-Martínez, R., Pedroza, A., Medina-García, C., & Barquera-Cenera, S. (2013). Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública de México*, 55(suplemento 2). Retrieved from <https://siid.insp.mx/textos/com-5354120.pdf>
- Chattopadhyay, R. R. (1997a). Effect of *Azadirachta indica* hydroalcoholic leaf extract on the cardiovascular system. *General pharmacology*, 449–451.
- Cruz Medina Juan Carlos (2010). Efecto de la hiperglucemia sobre la presión de perfusión renal. (Tesis). p 40-44
- De Torres, N. W., Pérez, P. L. C., Ramírez, L. P. A., Barrón, A. G., Valero, K. S., Franco-Monsreal, J. Pacheco-Hernández, Y. (2012). El control de calidad de productos herbolarios en la Salud Pública. *Salus*. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2012/spn121a.pdf>
- Díaz Arce, D. (2006). Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 25(3).
- Dvorkin A Mario, Cardinali P Daniel. (2010). Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª Edición en Español. Editorial Médica Panamericana.
- ENSANUT 2012.
- Estrada Suárez Eliseo. (2010). Efecto de la glucosa a concentraciones elevadas sobre la respuesta contráctil a fenilefrina en aorta torácica de rata. (Tesis). p. 55-58.
- Fox S I. (2008) Fisiología Humana. 10ª ed. Madrid, Ed. McGraw-Hill-Interamericana.

- Gal Iglesias Beatriz, Meritxell Lopez Ana. (2007). Bases de la Fisiología. Editorial Tebar.
- Gutierrez, R. M. P., Gomez, Y. G. Y., & Guzman, M. D. (2011). Attenuation of nonenzymatic glycation, hyperglycemia, and hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats by chloroform leaf extract of *Azadirachta indica*. *Pharmacognosy Magazine*, 254–259.
- Guyton AC. (2006). Tratado de Fisiología Médica. 11^a ed. Madrid: Elsevier España.
- Hashmat, Imam, Hussain Azad, and Ajij Ahmed. (2013). “Neem (*Azadirachta indica* A. Juss)-A Nature's Drugstore. Retrieved from <http://www.isca.in/IJBS/Archive/v1i6/14.ISCA-IRJBS-2012-150.pdf>.
- Hypertension Arterial Adultos ENSANUT 2012.
- Javier, C., & Montero, F. J. C. (2007). *Fisiología aplicada al deporte*. Editorial Tebar.
- Khosla, P., Gupta, A., & Singh, J. (2002). A study of cardiovascular effects of *Azadirachta indica* (neem) on isolated perfused heart preparations. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 241–244.
- Koley, K M, and J Lal. (1994). “Pharmacological Effects of *Azadirachta indica* (neem) Leaf Extract on the ECG and Blood Pressure of Rat.” *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 38, no. 3, 223–25.
- Kumar, V. S., & Navaratnam, V. (2013). Neem (*Azadirachta indica*): Prehistory to contemporary medicinal uses to humankind. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, p 505–514.

- Legorreta, L., & Tortoriello, J. (2004). Aceptación de los fitofármacos por médicos y pacientes en clínicas de atención primaria. *Rev Med IMSS*, 125–130.
- Manuel Velasco, Hernández H Rafael. (2001). Manual de Hipertensión Arterial al Día. Ed Mc Graw-Hill Interamericana de Venezuela, S.A. p 59-69, 102-111.
- Moore, Keith L., and Anne M. R. Agur. (2003). Fundamentos de Anatomía: con Orientación Clínica. Ed. Médica Panamericana.
- Mukherjee, P. K., Bhakta, T., Pal, S., Pal, M., Saha, B. P., & Das, A. K. (1995). Anti-cholesterolaemic activity of a fraction of *Azadirachta indica* leaf extract on rats. *Ancient science of life*, 150–153.
- Naranjo Ortiz Francisco Daniel. (2012). “Efectos cardiovasculares de *Azadirachta indica* en ratas wistar hiperglucémicas”.(Tesis). p 55-79.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2013. Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Retrieved November 9, 2013, from <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/030ssa29.html>
- Ocvirk, S., Kistler, M., Khan, S., Talukder, S. H., & Hauner, H. (2013). Traditional medicinal plants used for the treatment of diabetes in rural and urban areas of Dhaka, Bangladesh - an ethnobotanical survey. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, p 43.
- Peer, P. A., Trivedi, P. C., Nigade, P. B., Ghaisas, M. M., & Deshpande, A. D. (2008). Cardioprotective effect of *Azadirachta indica* A. Juss. on isoprenaline induced myocardial infarction in rats. *International Journal of Cardiology*, 123–126.

- Pillai, N.R., G. Santhakumari, and Johannes Laping. (1984). "Some pharmacological actions of 'nimbidin'- a bitter principle of *Azadirachta indica*-a juss (neem)." *Ancient Science of Life* 4, no. 2 , 88–95.
- Raffa B, Rawla M, Portyansky B. Netter. 2008. *Farmacología Básica Ilustrada (Fármacos utilizados en los trastornos del sistema cardiovascular IV. Angina. Hipertensión arterial)*. 1ª ed. España: Elsevier Masson. p. 5,104, 123.
- Riella, M. C., & Martins, C. (2004). *Nutrición y riñón*. Ed. Médica Panamericana.
- Rodríguez García J L (2011). Green Book Retrieved, Ed. MARBAN. 186-197.
- Ruiz, Ib. O., & Magdalena, I. (2011). Efecto antioxidante e hipolipemiante del Neem (*Azadirachta indica*) (Tesis). Retrieved from <http://www.repositoriodigital.ipn.mx/handle/123456789/8910>
- Russo, R. O., & Speranza Sánchez, M. (2006). Los flavonoides en la terapia cardiovascular. *Revista Costarricense de Cardiología*, 13–18.
- Thompson, E. B., & Anderson, C. C. (1978). Cardiovascular effects of *Azadirachta indica* extract. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1476–1478.
- Tripathi, K. D. 2008. *Farmacología En Odontología: Fundamentos*. Ed. Médica Panamericana.
- Villafaña, S., Huang, F., & Hong, E. (2004). Role of the sympathetic and renin angiotensin systems in the glucose-induced increase of blood pressure in rats. *European Journal of Pharmacology*, p 143–150.

