

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y  
BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA



EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA Y EFECTO  
DIURÉTICO DEL *Lachemilla pinnata* EN ANIMALES DE  
EXPERIMENTACIÓN.

Tesis de grado presentada para la obtención del Grado de Licenciatura

POR: DARIO AYCA MAMANI

TUTORES: JUAN LUIS ARIAS MIRANDA Msc.

EDUARDO GONZALES DAVALOS Ph. D.

LA PAZ – BOLIVIA

Julio, 2012

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y  
BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA

Tesis de grado:

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA Y EFECTO  
DIURÉTICO DEL *Lachemilla pinnata* EN ANIMALES DE  
EXPERIMENTACIÓN.

Presentado por: Univ. Dario Ayca Mamani.

Para optar el grado académico de *Licenciado en Bioquímica*

Nota numeral:.....

Nota literal:.....

Ha sido.....

Director de la carrera de Bioquímica: Lic. Amalia Espinoza.

Tutores: Msc. Juan Luis Arias Miranda.

Ph. D. Eduardo Gonzales Dávalos.

Tribunal: Ph. D. Esther Ninoska Flores.

Tribunal: Ph. D. Katty Terrazas.

Tribunal: Msc. Dagoberto Cáceres Paja.

LA PAZ – BOLIVIA

Julio, 2012

## **DEDICATORIA.**

**A Dios por todo.**

**A mis padres, Damián y Alejandrina por confiar en mi, apoyarme en todos los momentos de mi vida y por todo aquello que nunca voy a poder pagarles.**

**A mi hermana: Yesica quien ha sabido fortalecerme con su cariño.**

**A mis abuelos Primitiva, Armando y Justina que gracias a sus valiosos consejos he crecido.**

**A familiares, tíos, primos, amigos que han sabido entusiasmarme y acompañarme en los caminos de la vida.**

**Reciban estas sencillas palabras con el más sincero sentimiento y aprecio que puedo expresar.**

*Darío*

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés, por permitirme formarme académicamente.**

**Al Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas por haberme acogido en sus instalaciones.**

**Agradezco de todo corazón a mis asesores Dr. Luis Arias y Dr. Eduardo Gonzales por todo su apoyo y confianza emitido durante la realización de este trabajo.**

**A la Dra. Esther Flores, Dra. Katty Terrazas y Dr. Dagoberto Cáceres por la orientación que me dieron para la culminación de mi tesis.**

**A mis hermanos de vida, Cervando y Juan Pablo por estar siempre ahí.**

**A mis amigos: Santiago, Félix, Edson, Oscar, Cristian B.**

**A mis mejores amigas, Paola, Claudia, Sandra, Carla, Tania, Anita, Naty, Helga, Roxana Q., Tatiana A., María A., Fabiola P., Mildred, Pilar, Daly, Alba, Elba, Mery, Sonia, Claudia C, Daniela S., e Isabel que hicieron de mi vida universitaria una experiencia inolvidable.**

**A Mabel por toda la amistad que me brindo...gracias.**

**A mi amiga, compañera y enamorada Andreina, por apoyarme en todo momento.**

## TABLA DE CONTENIDO

I.	PORTADA	
II.	CALIFICACIONES	
III.	DEDICATORIA	
IV.	AGRADECIMIENTOS	
V.	TABLA DE CONTENIDO	
VI.	INDICE DE ILUSTRACIONES Y CUADROS	
VII.	RESUMEN	
VIII.	SUMMARY	
1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	MARCO TEORICO.....	4
2.1.	ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	4
2.1.1.	INSUFICIENCIA CARDIACA.....	4
2.1.2.	FISIOPATOLOGIA.....	4
2.1.3.	ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.....	6
2.1.4.	DIAGNOSTICO.....	7
2.1.5.	FACTORES PREDISONENTES.....	8
2.1.5.1.	HIPERTENSION ARTERIAL.....	10
2.1.5.2.	ASPECTOS GENERALES.....	10
2.1.5.3.	EPIDEMIOLOGIA.....	11
2.1.5.4.	CLASIFICACIÓN.....	15
2.1.5.5.	DIAGNOSTICO.....	17
2.2.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	18
2.2.1.	DIURETICOS.....	18
2.2.2.	CLASIFICACION DE LOS DIURETICOS.....	20
2.2.3.	MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIURETICOS.....	21
2.2.3.1.	DIURETICOS DE ASA.....	22
2.2.3.1.1.	FUROSEMIDA.....	23
2.2.3.1.2.	DESCRIPCIÓN.....	23
2.2.3.1.3.	MECANISMO DE ACCIÓN.....	23
2.2.3.1.4.	VIA DE ADMINISTRACIÓN.....	23

2.2.3.1.5.	FARMACOCINETICA.....	24
2.2.3.1.6.	INTERACCIONES FARMACOLOGICA.....	24
2.2.3.1.7.	RESISTENCIA A LOS DIURETICOS.....	24
2.2.3.1.8.	REACCIONES ADVERSAS.....	27
2.2.3.1.8.1.	SITUACIONES ESPECIALES.....	28
2.3.	CONCEPTO DE PLANTA MEDICINAL.....	30
2.3.1.	PRINCIPIO ACTIVOS DE LAS PLANTAS.....	30
2.3.2.	PLANTAS EN LA MEDICINA TRADICIONAL.....	30
2.3.3.	PLANTAS MEDICINALES UTILIZADAS EN BOLIVIA.....	33
2.3.4.	PLANTAS CON ACTIVIDAD DIURETICA EMPLEADOS EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	35
2.3.4.1.	<i>Equisetum giganteum</i> .....	35
2.3.4.2.	PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	35
2.3.5.	<i>Lachemilla pinnata</i> .....	36
2.3.6.	FITOQUIMICA DE LA ESPECIE <i>pinnata</i> .....	37
2.4.	TOXICIDAD .....	38
2.4.1.	TOXICIDAD AGUDA.....	40
2.4.1.1.	DEFINICIÓN DE TOXICIDAD AGUDA.....	40
2.4.1.2.	ESTUDIO DE TOXICIDAD EN PLANTAS.....	40
2.4.1.3.	REACCIONES ADVERSAS DE LAS PLANTAS MEDICINALES.....	42
2.4.1.4.	PLANTAS QUE PROVOCAN TOXICIDAD.....	44
2.4.1.5.	CRITERIOS APLICABLES AL ESTUDIO DE LA TOXICIDAD.....	44
2.4.1.6.	RELACION DOSIS – EFECTO.....	46
3.	OBJETIVOS.....	49
4.	MATERIALES Y METODOS.....	50
4.1.	MATERIALES.....	50
4.1.1.	MATERIAL BIOLÓGICO.....	50
4.1.2.	MATERIAL FUNGIBLE.....	50
4.1.3.	EQUIPOS.....	50
4.1.4.	REACTIVOS.....	51

4.2. MÉTODOS.....	52
4.2.1. RECOLECCION DEL MATERIAL VEGETAL.....	52
4.2.2. PREPARACION DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO.....	52
4.2.3. EVALUACION DE LA ACTIVIDAD DIURETICA.....	54
4.2.4. COMPORTAMIENTO GENERAL EN RATONES.....	55
4.2.5. DETERMINACION DE LA DOSIS LETAL MEDIA.....	56
4.2.6. DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL <i>Lachemilla pinnata</i> .....	56
5. ANALISIS ESTADISTICO.....	58
6. RESULTADOS .....	59
6.1. EVALUACIÓN DEL EFECTO DIURETICO.....	59
6.2. EVALUACION DE LA DOSIS LETAL MEDIA DL50.....	70
6.3. DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA A DOSIS UNICAS.....	71
6.4. DETERMINACION DE LA TOXICIDAD AGUDA A DOSIS CONTINUAS.....	78
7. DISCUSIÓN .....	83
8. CONCLUSIONES.....	86
9. BIBLIOGRAFIA.....	88
ANEXOS.....	102
FOTOGRAFIAS.....	110

**ÍNDICE DE ILUSTRACIONES Y CUADROS**  
**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>N°</b>	<b>Pág.</b>
1. Factores de riesgo cardiovascular.....	9
2. Pacientes con Hipertensión Arterial de acuerdo a género y factores predisponentes.....	13
3. Hipertensión Arterial de acuerdo a ciudad y sexo.....	14
4. Clasificación de la hipertensión arterial según su etiología.....	15
5. Clasificación de la hipertensión arterial (VII JNC).....	16
6. Definición y clasificación de los niveles de presión arterial (ESH-ESC).....	16
7. Causas de resistencia a los diuréticos.....	26
8. Reacciones adversas más frecuentes de los principales grupos de fármacos antihipertensivos.....	29
9. Relación entre porcentaje de población indígena y números de terapeutas.....	32
10. Características químicas y composición de la especie pinnata.....	37
11. Tipos de reacciones adversas a plantas medicinales.....	43
12. Causa de los efectos nocivos de los medicamentos.....	46
13. Escala de valores DL <sub>50</sub> .....	48
14. Efecto del EHA-Lp sobre la excreción de la carga salina en ratones hembras hasta las 24 horas.....	62
15. Efecto del EHA-Lp sobre la excreción de la carga salina en ratones machos hasta las 24 horas.....	63
16. Porcentaje de mortalidad en 24 horas y signos de toxicidad observados en ratones machos y hembras después de la administración oral EHA-Lp (N=10)..	70
17. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 30 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	71



18. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 60 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	72
19. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 120 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	73
20. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 240 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	74
21. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 480 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	75
22. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta las 24 horas después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	76
23. Peso de órganos (g) a las 24 horas en ratones hembras, machos, control y tratado con EHA-Lp a dosis de 1000, 2000 y 3000 mg/kg.....	77
24. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos al día 1 después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	78
25. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos al día 7 después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	79
26. Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos al día 14 después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).....	80
27. Peso corporal (g) a, 1, 7 y 14 días de ratones hembras y machos, control y tratados con los EHA-Lp a dosis de 1000 mg/kg (N=10).....	81
28. Peso de órganos (g) a 14 días en ratones hembras, machos, control y tratados con EHA-Lp a dosis de 1000mg/kg. (N=10).....	82

## ÍNDICE DE FIGURAS

Nº	Pág.
1. Efecto de diuresis vs dosis.....	19
2. Mecanismo de acción de los diuréticos.....	22
3. Efecto diurético de furosemida en ratones hembras.....	60
4. Efecto diurético de furosemida en ratones machos.....	61
5. Efecto diurético del EHA-Lp a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg en ratones machos hasta los 90 min.....	64
6. Efecto diurético del EHA-Lp a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg en ratones machos hasta las 24 horas.....	65
7. Efecto diurético del EHA-Lp a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg en ratones hembras hasta las 90 min.....	66
8. Efecto diurético del EHA-Lp a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg en ratones hembras hasta las 24 horas.....	67
9. Efecto diurético del EHA-Lp a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg en ratas hembras hasta los 90 min.....	68
10. Efecto diurético del EHA-Lp a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg en ratas hembras hasta las 24 horas.....	69

## **RESUMEN.**

Las enfermedades cardiovasculares en la actualidad son una de las principales causas de morbimortalidad en la mayoría de los países, siendo la hipertensión arterial un factor de riesgo cardiovascular frecuente y de elevada prevalencia en personas de la tercera edad.

En el presente trabajo se realizó un estudio experimental con el objetivo de evaluar el efecto diurético y la toxicidad aguda del Extracto Hidroalcoholico de *Lachemilla pinnata* (sillu, sillu) en animales de experimentación.

El tratamiento de la hipertensión continúa siendo un reto terapéutico, aunque el uso de diuréticos es el tratamiento de primera línea, éste muchas veces va acompañado de efectos secundarios indeseables y en muchos casos tóxicos que compromete la vida del paciente. *Lachemilla pinnata* es una planta Boliviana utilizada en la medicina tradicional por su actividad diurética, por lo que demostrada su actividad podría constituirse en una alternativa para el tratamiento de la hipertensión arterial. Sin embargo la introducción de plantas y sus productos en la terapéutica debe efectuarse sobre una base científica que valide tanto sus acciones farmacológicas como su ausencia de toxicidad.

Para la determinación del efecto diurético se utilizó el método Wiebelhaus (1965). Se ha utilizado como control positivo al fármaco de referencia furosemida (20 mg/kg), control negativo solución fisiológica (NaCl 0.9%) y el Extracto Hidroalcoholico *Lachemilla pinnata* (EHA-Lp) a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg. Una vez tratados los animales fueron colocados en cajas metabólicas y se determinó el volumen de diuresis a los 90 y 24 hrs. El efecto diurético generado por el EHA-Lp a dosis 1000 mg/kg, muestra niveles de significancia  $p < 0.01$  en comparación a grupo control negativo, efecto similar al ejercido por el grupo control positivo.

El EHA-Lp no presenta actividad tóxica oral aguda en ratones albinos suizos, no provocan mortalidad ni síntomas indicativos de este efecto a dosis de 1000 mg/kg, llegando a la conclusión de que el producto no posee actividad toxica

**Palabras Claves:** *Lachemilla pinnata*, Diuréticos, Toxicidad aguda, Plantas medicinales, hipertensión arterial.

## SUMMARY.

Cardiovascular diseases are now one of the main causes of morbidity and mortality in many countries. Among these diseases, the hypertension is a frequent cardiovascular risk factor with a high prevalence in elderly people.

In the present work an experimental study, aimed to evaluate the diuretic effect and acute toxicity of the hydroalcoholic extract of *Lachemilla pinnata* (sillu, sillu) in experimental animals was performed.

The treatment for the hypertension continues to be a therapeutic challenge, although the use of diuretics is the treatment of first line, it is often accompanied with undesirable secondary effects, in many cases toxic effects compromise patient's life. *Lachemilla pinnata* is a bolivian plant used in traditional medicine for its diuretic activity, for its known activity is demonstrated, it could be considered as a new alternative for hypertension treatment. However, the introduction of plants and their products must be made taking in account scientific basis to validate both their pharmacological actions and its lack of toxicity.

In order to determine the diuretic effect we have used the Wiebelhaus (1965) method. As a positive control The drug Furosemide (20mg/Kg) was used, as a negative control a saline solution (NaCl 0,9 %) and the *Lachemilla pinnata* (EHA-Lp) hydroalcoholic extract at doses of 100, 500 and 1000 mg/Kg. Administered the doses the animals were placed in metabolic boxes and the urine volume at 90 and 24 hours was determinated. The diuretic effect generated by EHA-Lp dose 100 mg/Kg, shows levels of significance  $p < 0.01$  compared to negative control group, a similar effect was achieved by the positive control group.

The EHA-Lp shows no oral toxic activity in Swiss albino mice, no mortality or symptoms at 1000 mg/Kg dose was observed, leads to the conclusion that product has no toxic activity.

**Keywords:** *Lachemilla pinnata*, diuretics, acute toxicity, medicinal plants, hypertension arterial.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades cardiovasculares, a pesar de tratamientos establecidos continua siendo un reto terapéutico, es así que la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) ha ido aumentando en la mayor parte del mundo y el numero de personas que cursan este tipo de patologías ha ido escalando a pesar de una extensa gama de opciones terapéuticas.

Las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2004 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo. Las muertes por ECV afectan por igual a ambos sexos, y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios. Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por ECV, y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte.

Aunque estudios con un gran número de pacientes han reforzado el uso de diuréticos como fármacos de primera línea, se determina la importancia que tiene en el tratamiento de estas enfermedades considerando que los fármacos empleados tienen un efecto antihipertensivo, pero muchos pacientes requieren del uso de 3 o 4 agentes para poder llegar a la meta de lograr un adecuado control de su hipertensión arterial. La Organización Mundial de la Salud (OMS), considera esta enfermedad como una epidemia silenciosa, puesto que en muchas ocasiones no produce síntomas y es la causante de graves accidentes cardiovasculares. En la mayoría de los países la prevalencia se encuentra entre un 15% y el 30%. La frecuencia de HTA aumenta con la edad, demostrándose que después de los 50 años casi el 50% de la población padece de HTA. En muchos países es la causa más frecuente de consulta médica y de mayor demanda de uso de medicamento (Ministerio de Salud, Cuba., 1998).

El panorama en Bolivia es similar, considerando el limitado acceso de la población a los servicios de salud, su cuantificación queda un tanto oculta, debido a la falta de datos estadísticos actuales, por dificultades en el registro y la poca claridad en el diagnóstico.

Encuesta realizada por la Sociedad Boliviana de Cardiología (1997) en centros nosocomiales importantes de Bolivia, muestran que de una muestra poblacional de 2533 personas 31.8 y 36.5 % presentaron hipertensión arterial tanto en hombres y mujeres respectivamente. En la actualidad, a pesar de los nuevos fármacos disponibles, el uso de los diuréticos todavía representa una excelente alternativa de tratamiento antihipertensivo en diversos grupos de pacientes y constituyen una de las clases más valiosas de medicamentos a elegir como terapia inicial en la Hipertensión Arterial Esencial, sin embargo la utilización de estos fármacos van acompañado de Reacciones Adversas a Medicamento (RAM) lo cual dificulta su tratamiento.

A pesar del gran desarrollo alcanzado por la síntesis química, en la actualidad las plantas medicinales continúan siendo un valioso arsenal de sustancias o de precursores de las mismas o de materia prima para la industria farmacéutica. Según la OMS (2002) aproximadamente el 80% de personas de todo el mundo utilizan la medicina tradicional en la atención primaria en salud y esta se atribuye a su accesibilidad, asequibilidad por parte de la población. Existe un gran número de especies vegetales con acción diurética, así como principios activos responsables de esta actividad. Lo más destacable de estas plantas es que suelen producir un aumento de excreción, principalmente de agua, sin que generalmente se vea aumentada la eliminación de iones. Estas plantas presentan una acción suave y cuantitativamente inferior a la de los diuréticos de síntesis, sin embargo la introducción de estas en la terapéutica debe efectuarse sobre una base científica que valide tanto sus acciones farmacológicas como su toxicidad (Arteche y col., 1998).

La caracterización farmacológica de un producto a nivel preclínico no está completa si no se ha examinado exhaustivamente sus posibles reacciones adversas, capaces potencialmente de producir efectos tóxicos. Dentro de la batería de ensayos de primera barrera se encuentran los estudios de toxicidad a dosis única imprescindibles en la estimación del potencial tóxico de una sustancia, referido como el estudio cuali-cuantitativo de los fenómenos tóxicos y de su aparición en función del tiempo tras la administración de una dosis única de la sustancia o de varias dosis fraccionadas en el transcurso de 24 horas (Dipascuale y col., 2001).

La aplicación de los métodos alternativos en el campo de la toxicología es reciente y coincide con la oposición social al uso indiscriminado de animales de experimentación, así como la necesidad que tenía esta ciencia de dar un paso de avance en la evaluación del riesgo de toxicidad. Corrientes Regulatorias Medioambientales han considerado por razones éticas y económicas el uso racional y humano de los animales de experimentación, contribuyendo a la adopción internacional de criterios regulatorios en la validación y análisis de métodos alternativos científicamente seguros, menos costosos, rápidos y extrapolables que favorezcan la implantación de las 3R propuestas por Rusell y Burch (1959) referidas a Reducir (disminución), Refinar (perfeccionamiento) y Reemplazar (sustitución) el uso animal, unido a una 4R de Responsabilidad por parte de los investigadores.

*Lachemilla pinnata* (*L. pinnata*) conocido como Sillu sillu, planta autóctona de Bolivia de crecimiento endémico en las regiones andinas, es una hierba anual pigmea con tallos tendidos. Se tiene información que *L. pinnata* es utilizada en la medicina tradicional boliviana para el tratamiento de diferentes usos medicinales, siendo la mas frecuentes las de tratamiento cardiovascular (Girault., 1985). Sin embargo no se dispone de información científica sobre esta actividad, que demostrada la misma podría constituirse en una alternativa para el tratamiento de patologías cardiovasculares, particularmente la Hipertensión arterial.

Dentro de este marco el propósito del presente trabajo de investigación fue en el de contribuir en la evaluación de la toxicidad aguda y la determinación de la actividad diurética del Extracto Hidroalcoholico de *Lachemilla pinnata* (EHA-Lp) en animales de experimentación.

## **2. MARCO TEORICO.**

### **2.1. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.**

#### **2.1.1. INSUFICIENCIA CARDIACA.**

La insuficiencia cardiaca (IC) es la incapacidad del corazón para suplir las demandas metabólicas del organismo, por una disminución de la función contráctil. La IC es el estado final de muchas enfermedades cardiacas (Segarra y col., 2001).

#### **2.1.2. FISIOPATOLOGÍA.**

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es uno de los problemas de Salud Pública de mayor envergadura dada su incidencia en la población, con una prevalencia en personas de edad avanzada, este síndrome clínico es caracterizada por:

- a) Signos y síntomas de sobrecarga de volumen intravascular e intersticial, como falta de aire y edema.
- b) Manifestación de perfusión tisular inadecuada, como fatiga o poca tolerancia al ejercicio.

Los pacientes pueden tener una o ambas de estas características, se recomienda el termino “insuficiencia cardiaca” a “insuficiencia cardiaca congestiva” porque muchos pacientes con insuficiencia cardiaca no manifiestan congestión pulmonar o sistémica (Fuster y col., 1992).

Las normas expuestas por la *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) para la práctica clínica sugieren un nuevo enfoque en la clasificación de la insuficiencia cardiaca, que destaca tanto la evolución como la progresión de la enfermedad (Hunt y col., 2001).

Se describen cuatro estadios de insuficiencia cardiaca

1. El estadio A identifica a los pacientes con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca, pero que no tienen alteraciones estructurales cardiacas.
2. El estadio B se refiere al paciente con alteración estructural cardiaca, pero que nunca ha desarrollado síntomas de insuficiencia cardiaca.



3. El estadio C destaca al paciente con síntomas pasados o actuales de insuficiencia cardiaca, asociados a enfermedad cardiaca estructural y subyacente.
4. El estadio D designa al paciente con enfermedad en estadio terminal que requiere estrategias terapéuticas especializadas como asistencia circulatoria mecánica, infusión continua de inotrópicos, trasplante cardiaco o atención medica permanente.

Solo los dos últimos estadios califican para el diagnostico tradicional de insuficiencia cardiaca o con propósitos de clasificación. Este sistema de clasificación tiene como finalidad complementar pero no de reemplazar a la clasificación funcional de New York Heart Association (NYHA).

La insuficiencia cardiaca congestiva puede ser el resultado de alteraciones pericárdicas, miocárdicas, endocárdicas o de los grandes vasos, pero la mayoría de los pacientes tiene síntomas de disfunción ventricular izquierda. Esta entidad es a menudo multifactorial y presenta características de hipertensión, enfermedad cardiaca isquémica y sobrecarga de volumen. Típicamente, la insuficiencia cardiaca implica disfunción sistólica con depresión de la función contráctil que provoca deterioro de la fracción de eyección y del gasto cardiaco y, frecuentemente dilatación de la cavidad ventricular. La disfunción diastólica se reconoce cada vez mas como una característica importante en un grupo menor de pacientes con insuficiencia cardiaca (Stauffer., 1990).

Este término denota la alteración del llenado ventricular izquierdo y presión auricular izquierda normal, lo cual da lugar a congestión venosa pulmonar y sistémica con disfunción sistólica escasa o nula. La disfunción diastólica es sobre todo frecuente en pacientes con hipertensión arterial sistémica, hipertrofia ventricular o enfermedad infiltrativa. La disfunción ventricular izquierda clínicamente importante, activa mecanismos neurohormonales que promueven la retención de líquidos y podría perpetuar o empeorar la insuficiencia cardiaca. La activación neurohormonal en la insuficiencia cardiaca abarca alteraciones del sistema nervioso autónomo, como adaptación de los barorreceptores y periférica y la función endotelial (Treasure y col., 1993).

### **2.1.3. ASPECTOS EPIDEMIÓLOGICOS.**

A pesar de los continuos avances en el tratamiento de muchas enfermedades cardiovasculares, sigue siendo un hecho preocupante la insuficiencia cardíaca (IC) que, continua en aumento y que, a pesar de la existencia de tratamientos más eficaces, esta enfermedad continua produciendo una morbimortalidad importante y supone un consumo creciente de recursos sanitarios (Rosamond y col., 2007; Stewart y col., 2002).

Algunos de los factores que contribuyen a elevar el número de pacientes con IC son el envejecimiento de la población, la mayor supervivencia tras el infarto de miocardio, el tratamiento de la hipertensión arterial que sigue siendo insuficiente y una mejora en el pronóstico de los pacientes con esta patología establecida. De hecho, la extraordinaria mejora que se ha producido en el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad ha cambiado la perspectiva que se tenía sobre la misma, pasando de ser similar a una enfermedad maligna a convertirse en una enfermedad crónica (Sánchez y col., 2011).

La insuficiencia cardíaca (IC) es una complicación grave, generalmente progresiva e irreversible a la que están expuestos la mayoría de los pacientes cardíacos y en particular, los que padecen de enfermedad coronaria, hipertensión arterial, valvulopatías o miocardiopatías (Navarro y col., 2002).

Durante la última década se ha revelado como uno de los problemas de salud pública de mayor envergadura por su extraordinaria incidencia y su impacto social, económico y sobre todo, humano ya que supone una grave limitación de la calidad de vida del individuo que la padece (Navarro y col., 2002).

Algunos de los factores que contribuyen a elevar el número de pacientes con IC son el envejecimiento de la población, la mayor supervivencia tras el infarto de miocardio, el tratamiento de la hipertensión arterial que sigue siendo insuficiente y una mejora en el pronóstico de los pacientes con esta patología establecida (Sánchez y col., 2011).

#### **2.1.4. DIAGNOSTICO.**

Los antecedentes personales, el examen físico, el electrocardiograma (ECG) y la radiografía del tórax revisten gran utilidad para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva (Konstam y col., 1994).

Para evaluar el estado del paciente se necesitan datos específicos acerca de la función sistólica y diastólica ventricular izquierda. El ecocardiograma bidimensional con Doppler es el método diagnóstico de elección para evaluar pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca. Estos estudios aportan la mayor información sobre el corazón, como las dimensiones del ventrículo izquierdo, la motilidad parietal y la función, además de proveer datos referentes a las válvulas cardiacas, las cavidades auriculares, el ventrículo derecho y el pericardio (Echevarria y col., 1983).

El péptido natriúretico cerebral (BNP) es una neurohormona cardiaca secretada por los ventrículos cardiacos como respuesta a la expansión del volumen ventricular y a la sobrecarga de presión, se han demostrado elevadas concentraciones de BNP en pacientes con disfunción ventricular izquierda, y se correlaciona con la clasificación de la NYHA y el pronóstico (Madda y col., 1998).

Sin embargo, dado que el diagnóstico de IC no debe ser único, como recomienda la Sociedad Europea de Cardiología, a la hora de establecer el mismo, hay que tener presentes los datos aportados por la valoración clínica, el examen físico y pruebas complementarias. Por lo tanto según esta Sociedad para definir la IC precisamos:

1. Síntomas de IC (en reposo o durante el ejercicio).
2. Evidencia objetiva (preferiblemente por ecocardiografía) de disfunción cardiaca (sistólica y/o diastólica) - en reposo -, y en los casos de diagnóstico dudoso.
3. Respuesta al tratamiento dirigido a la IC.

En cualquier caso, no hay valores de corte precisos en las medidas de disfunción valvular, cardiaca o ventricular o en los cambios de flujo, presión, dimensión o volumen que puedan utilizarse globalmente y de forma indiscutible para identificar a los pacientes con fallo cardiaco (López., 2009).

### 2.1.5. FACTORES PREDISPONENTES.

Las enfermedades que pueden conducir a una situación de IC son muy variadas y su reconocimiento tiene gran trascendencia, que puede modificar el enfoque diagnóstico, terapéutico y preventivo, así como condicionar el pronóstico. Estos se pueden dividir en:

#### 1) Causas predisponentes etiológicas.

Son las alteraciones congénitas o adquiridas (en circulación coronaria, pericardio, miocardio, endocardio y válvulas cardiacas) que producen una disfunción de la fisiología normal del corazón. La principal es la cardiopatía isquémica. El riesgo de desarrollar IC tras un IAM se multiplica por 10 el primer año y por 20 los sucesivos. Las miocardiopatías dilatada y las cardiopatías congénitas son otras etiologías de IC predisponentes menos prevalentes en la población (López., 2009).

#### 2) Causas probablemente etiológicas.

Se asocian con una mayor incidencia de IC y se puede considerar que son condicionantes necesarios pero no suficientes. Solo si no son tratados o se asocian a otros factores el paciente acabara desarrollando IC. Actualmente la hipertensión arterial conjuntamente con la arteriosclerosis coronaria, son las dos causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca. Las causas determinantes de IC son las que alteran los mecanismos reguladores de la función ventricular, las condiciones de carga hemodinámica y la frecuencia cardíaca (Segovia y col., 2004).

Según el estudio de Framingham, el riesgo de IC se duplica en la población que presenta HTA ligera y se cuadriplica cuando los valores de presión arterial superan los 160/95 mm Hg. Si además existe hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), el riesgo se multiplica por 17. La diabetes mellitus (DM), el otro protagonista de este grupo, tiene una gran importancia especialmente en las mujeres ya que el riesgo de desarrollar IC se multiplica por 5 veces con respecto a las sanas (López., 2009).

### 3) Causas no etiológica

En las causas no etiológicas no existe una relación causa-efecto directa con la IC. Se han evidenciado en análisis realizados sobre amplias poblaciones y deben ser entendidas como meros marcadores de riesgo, incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, el sobrepeso, la cardiomegalia, la capacidad vital reducida, la proteinuria y las anomalías en el electrocardiograma basal (Segovia y col., 2004).

**TABLA N° 1. Factores de riesgo cardiovascular**

#### **FACTORES MAYORES DE RIESGO**

---

- Hipertensión
- Tabaquismo
- Obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>)
- Inactividad física
- Dislipidemia
- Diabetes mellitus
- Microalbuminuria o filtración glomerular estimada <60 ml/min
- Edad ( >55 años para el hombre, >65 años para la mujer)
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura

#### **DAÑO EN ÓRGANO BLANCO**

---

- Corazón
  - ❖ Hipertrofia ventricular izquierda
  - ❖ Angina o infarto antiguo de miocardio
  - ❖ Falla cardiaca
- Cerebro
  - ❖ Isquemia cerebral transitoria o ECV
  - ❖ Enfermedad renal crónica
  - ❖ Enfermedad arterial periférica
- Retinopatía

---

*VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Chobanian y col., 2003.*

**2.1.5.1. HIPERTENSION ARTERIAL.****2.1.5.2. ASPECTOS GENERALES.**

Se han elaborado diversos criterios para definir y clasificar la hipertensión arterial, existiendo mucha similitud entre ellas las publicadas por la *VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (VII JNC) y por la *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology* (ESH-ESC).

De acuerdo con éstas, se define la hipertensión arterial (HTA) con base en cifras de presión arterial sistólica mayor o igual de 140 mm Hg o presión arterial diastólica mayor o igual de 90 mm Hg.

La presión arterial viene determinada por dos variables: gasto cardíaco y resistencias periférica, sobre estos parámetros intervienen determinantes indirectos de la presión arterial como son la actividad nerviosa central y periférica, la reserva corporal de sodio y líquido extracelular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, mediadores locales como óxido nítrico prostaglandinas, cininas, etc., (López., 2010).

Aunque en la gran mayoría de los casos no se conoce la causa que origina una alteración en las cifras de presión arterial, en la hipertensión establecida, el patrón hemodinámico se caracteriza por gasto cardíaco normal o disminuido y resistencias periféricas altas, relacionado generalmente con aumento de sustancias vasoactivas que actuarían sobre el músculo liso o con cambios estructurales en la pared vascular con el resultado final de reducción del calibre vascular. Existe una serie de factores fisiopatológicos relacionados con la HTA como son: factores genéticos y ambientales, retención excesiva de sodio, aumento de la actividad del sistema nervioso adrenérgico, disfunción endotelial, resistencia a insulina/hiperinsulinismo, alcohol y dieta (López., 2010).

La hipertensión arterial es un cuadro clínico muy frecuente, especialmente a partir de los 40 – 50 años. Es una enfermedad progresiva que si no se trata adecuadamente produce un alto índice de mortalidad por insuficiencia renal problemas cardíacos, accidentes vasculares, cerebrales, entre otros (Ahumada y col., 2002).

**2.1.5.3. EPIDEMIOLOGIA.**

La hipertensión arterial continúa siendo un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular ya que produce una gran carga en morbilidad y mortalidad. La hipertensión arterial es una enfermedad de alta prevalencia en todo el mundo y es la más sobresaliente entre las enfermedades cardiovasculares (Varela., 2007).

VARIABLES como desarrollo fetal, peso placentario, bajo peso al nacer, bajo perímetro cefálico y ganancia acelerada de peso durante el primer año de vida, se han relacionado con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial. Aunque las adaptaciones post-natales pueden ser las responsables de este comportamiento, incluso otros factores que pueden actuar en edades entre los 16 y 25 años, modifican la respuesta hipertensiva hacia los 50 años de edad o favorecen la aparición de complicaciones cardiovasculares, hasta el 90% de las personas de 55 años de edad sin hipertensión arterial, pueden desarrollar esta condición con su expectativa de vida. (Hansson y col., 2000; Law y col., 1993; Law y col., 2002).

Estudios de corte transversal muestran que el 20% de la población general, puede sufrir hipertensión arterial. Sobre los 50 años de edad, la prevalencia es de 50% y en mayores de 80 años es del 65% (Wilson., 1997; Hanes., 1996).

Así mismo se atribuye que la hipertensión arterial se asocia con industrialización, migración, primer grado de consanguinidad y características psicosociales como ingreso económico, hábitat y rasgos de personalidad. La hipertensión arterial está presente en el 35% de todos los eventos cardiovasculares ateroscleróticos y en el 49% de todos los casos de falla cardíaca e incrementa el riesgo de eventos cerebro-vasculares (Padwal y col., 2001; Qureshi y col., 2002).

La hipertensión arterial es la primera causa de enfermedad coronaria isquémica, de enfermedad cerebro-vascular y de falla cardíaca, y es la segunda causa de enfermedad renal terminal. La relación entre la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular es fuerte, continua (equiparable a relación de dosis efecto), consistente a través de los diferentes estudios, independiente y plausible con el conocimiento actual de la biología.

Los pacientes con hipertensión arterial esencial que no presentan un descenso promedio de más de 10 mm Hg en la noche, tienen mayor riesgo de desarrollar lesión de órgano blanco y mayor morbilidad y mortalidad (Mc Alister y col., 2001).

Varios estudios demuestran la relación entre el aumento de la presión arterial y el riesgo cardiovascular. El riesgo atribuible de hipertensión arterial para enfermedad coronaria, es de 70% en mujeres y de 60% en hombres (Varela., 2007).

En la actualidad, se estima que el 25% de la población mundial es hipertensa, y ello podría llegar al 29% para el año 2025. En general, a pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, menos de la tercera parte de los pacientes hipertensos están adecuadamente controlados, y un porcentaje significativo de éstos aún presenta riesgo aumentado de futuros eventos comparados con la población de no hipertensos. A medida que se mejora el desarrollo socioeconómico de los países, la prevalencia de hipertensión arterial aumentará, tendencia que podría cambiarse instaurando modificaciones del estilo de vida en estas poblaciones (Kearney y col., 2005; Kaplan y col., 2006).

En Bolivia la hipertensión arterial tiene una prevalencia importante en nuestro medio, aproximadamente de un 23 % en la población general. Se determinó que la mayor frecuencia de pacientes con hipertensión se encuentra entre los 41 y 70 años, con predominio en el sexo femenino, la experiencia del Instituto Nacional de Tórax de la ciudad de La Paz indica que el 19.5% de las consultas son por hipertensión y el 12% de las hospitalizaciones obedecen a la misma causa o sus complicaciones, considerando que la principal causa de muerte en todos los Hospitales de la Caja Nacional de Salud son las enfermedades cardiovasculares (Mercado., 2005; Renjel., 2006).

La Sociedad Boliviana de Cardiología, 1997 efectuó una encuesta de HTA, en las ciudades importantes de Bolivia, diseñada con metodología estadística epidemiológica, aplicando fórmula muestral con un límite de confianza del 95%, realizada en domicilios predeterminados a persona mayores de 29 años, por muestreo estadístico aleatorio, a través de personal entrenado y un formulario de encuesta específico, basada en datos del Censo Nacional de Población y Vivienda del año 1992 y su cartografía respectiva así como los de la Encuesta Nacional de Demografía y Salud de 1994.



Tabla N° 2.

Pacientes con Hipertensión Arterial de acuerdo a género y factores predisponentes.

<b>Total de casos</b>	<b>La Paz 460</b>	<b>El Alto 395</b>
Hombres	207/45%	188/47.6%
Mujeres	253/55%	207/52.4%
<b>Edad muestral</b>	>29 años	>29 años
Edad promedio	45.9 +/-11.6	42.9+/-13.6
<b>Tiempo de residencia</b>		
<5 años	28/6%	33/8%
> 5 años	452/94%	362/92%
<b>Idiomas que habla</b>		
Aimara	53.26%	63.26%
Quechua	31.90%	30.90%
<b>Consumo de alcohol</b>	56.80%	58.80%
<b>Tabaquismo</b>	25.90%	21.90%
Normotensos	283/71.64	295/64.13%
Normal Alta	80/17.31%	59/14.93%
<b>Hipertensión arterial</b>	85/18.47%	53/13.41%
<b>Toma de TA anterior a la encuesta</b>		
<b>Sobre total encuestados</b>		
<b>SI</b>	329/71.5%	171/43.29%
<b>NO</b>	115/25%	210/53.16%
<b>NO responde</b>	16/3.5%	14/3.5%
<b>Sobre Hipertensos encontrados</b>		
SI	49/57.64%	17/32%
NO	36/42.36%	33/62.2%
NO responde		3/5.6%

	<b>Ciudad de La Paz</b>		<b>Ciudad de El Alto</b>	
	Numero	%	Numero	%
Total encuestados	460	100.00	395	100.00
Normotensos	295	64.13	283	71.64
Normal Alta	80	17.39	59	14.93
H. sistólica y diastólica	58	12.60	40	10.12
H. sistólica	27	5.86	13	3.29
<b>Total Hipertensos</b>	85	18.47	53	13.41
<b>Varones</b>	45	52.9	29	54.7
<b>Mujeres</b>	40	47.1	24	45.3

**Tabla N° 3.**  
**Hipertensión Arterial de acuerdo a ciudad y sexo.**

<b>Ciudad</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>Total</b>
Cochabamba	20.4 (16.1-24.7)	16.7 (13.2-20.1)	18.5 (15.8-21.2)
La Paz	24.4 (19.2-29.8)	13.9 (10.3-17.6)	19.1 (15.9-22.3)
Santa Cruz	22.3 (17.9-26.9)	23.3 (19.4-27.1)	22.8 (19.9-25.8)
El Alto	13.9 (9.6-18.1)	9.1 (6.2-12.0)	11.4 (8.8-14.0)
<b>Total</b>	20.9 (18.4-23.3)	16.3 (14.5-18.2)	18.6 (17.0-20.1)

Fueron encuestadas 2533 personas 41% de sexo masculino y 59% femenino. Hipertensión arterial: 18.6% presentaba HTA (Tabla 1), siendo mas frecuente en el sexo masculino (20.9%). La ciudad de Santa Cruz demostró la mayor prevalencia y El Alto la menor.

Otro factor importante es la migración, es así que cuando las poblaciones migran de un hábitat natural a uno industrializado, aumentan el consumo de alimentos procesados, la ingestión de grasa de origen animal, de sal, azúcar y azúcares refinados, llevan una vida sedentaria y se exponen a contaminación ambiental, incluida la sonora, todos factores asociados con la hipertensión arterial. Los inmigrantes adquieren los hábitos de los lugareños y con ello los factores de riesgo y enfermedad que ellos poseen. Del estudio de estas poblaciones emigrantes, comparándolas con quienes permanecen en sus lugares de origen, se evidencia que aumentan el índice de masa corporal y desarrollan cifras elevadas de presión arterial sistólica y diastólica (Whelton., 1994).

La prevalencia detectada de hipertensión, y otros factores asociados demuestra cifras muy significativas, exponiendo a la población del país a una condición de riesgo creciente de ECV y ataques cerebrales. Las cifras detectadas son similares a la de otras latitudes y en la medida de la urbanización y modificación de los estilos de vida a patrones no saludables, existe la clara amenaza de incremento de enfermedades crónicas no comunicables. La experiencia internacional demuestra evidencias en este sentido y que las acciones de Salud Publica pueden ser eficientes y beneficiosas, con una respuesta rápida en la declinación de la morbimortalidad cardiovascular (Palmero., 1995).

#### 2.1.5.4. CLASIFICACIÓN.

La HTA puede clasificarse atendiendo a tres criterios: la etiología, las cifras de presión sistólica y diastólica, y la importancia de las lesiones orgánicas. En el 95% de los pacientes hipertensos, la etiología de la HTA no puede ser identificada, (HTA primaria); definiéndose como HTA secundaria en aquellos en los que ésta es conocida (Molina y col., 1997).

La clasificación de hipertensión arterial según su etiología se clasifica como primaria o esencial en más de 90% de los casos, (Hernández y col., 2000).

**Tabla N° 4: Clasificación de la hipertensión arterial según su etiología**

<b>Diagnostico</b>	<b>Incidencia (%)</b>
Hipertensión esencial	90.0
Enfermedad renal	4.0
Renovascular	4.0
Coartación aórtica	1.0
Aldosterismo primario	0.5
Síndrome de Cushing	0.2
Feocromocitoma	0.2

Hernández., y col. 2000.

Sin embargo en base al diagnostico de la presión arterial el VII JNC considera como presión arterial normal la menor de 120/80 mm Hg; incluye, además, el término de pre hipertensión para la presión arterial sistólica (PAS) entre 120 y 139 mm Hg y la presión arterial diastólica (PAD) entre 80 y 89 mm Hg, con el fin de alertar sobre los posibles candidatos a presentar HTA y así mejorar la detección en la población general; conserva el estado 1 de la clasificación anterior con PAS de 140 a 159 mm Hg y PAD de 90 a 99 mm Hg y fusiona en el estado 2 los hipertensos más graves con PAS 160 y PAD 100 mm Hg.

Cuando la PAS y la PAD caen en diferentes categorías, debe seleccionarse la más alta para la clasificación de la HTA. En términos generales, la clasificación de la HTA según los niveles de PA, recoge en mayor medida el riesgo poblacional (Chalmers., 1996).

**TABLA N° 5.****Clasificación de la hipertensión arterial (VII JNC)**

<b>Categoría</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>
Normal	< 120	< 180
Prehipertensión	120 - 139	80 - 89
HTA estado 1	140 - 159	90 - 99
HTA estado 2	160	100

*VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Chobanian y col., 2003.*

Por otro lado la (ESH-ESC) conserva la siguiente clasificación.

**TABLA N° 6.****Definición y clasificación de los niveles de presión arterial (ESH-ESC)**

<b>Categoría</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>
Óptima	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 89
Normal alta	130 - 139	85 - 89
Grado 1 (leve)	140 - 159	90 - 99
Grado 2 (moderada)	160 - 179	100 - 109
Grado 3 (severa)	> 180	> 110
HTA sistólica aislada	> 140	< 90

*European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension (ESH-ESC), Guidelines Committee. Mancia y col., 1999.*

**2.1.5.5. DIAGNOSTICO.**

No pocas veces la primera manifestación de la HTA es el daño en órganos blanco, con aparición de enfermedad coronaria (EC), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), evento cerebrovascular (ECV) o enfermedad renal crónica (ERC). En general, los síntomas de la HTA, cuando se presentan, son inespecíficos e incluyen cefalea, mareo y acúfenos. Para hacer el diagnóstico de HTA, se debe promediar dos o más mediciones tomadas con un intervalo de dos minutos, por lo menos. Si éstas difieren por más de 5 mm Hg, se deben obtener mediciones adicionales. Es recomendable realizar tomas en días diferentes antes de establecer el diagnóstico definitivo (García y col., 2004).

Antes de considerar a un paciente como hipertenso e iniciar un tratamiento antihipertensivo, es recomendable una especial precaución en el estudio diagnóstico, las condiciones de medida de la PA y la clasificación de los grupos de riesgo; evitando los tratamientos indiscriminados, y en la medida de lo posible, el tratamiento de pacientes que en realidad no son hipertensos (Molina, 1997; Allan, 1997; Botey, 1998).

Haciendo un diagnóstico minucioso mediante historia clínica, examen físico, investigaciones de laboratorio y técnicas de medida adecuadas; los cuales se especifican detalladamente en cada uno de los protocolos considerados (Monster., 1996; Shepsl., 1997; Molina y col., 1997).

Los objetivos del diagnóstico del paciente hipertenso podrían resumirse en cuatro puntos, coincidentes en todos los protocolos de tratamiento: confirmar la existencia de una elevación mantenida de la presión sanguínea, identificar posibles causas de la HTA, evaluar la presencia e importancia de lesiones orgánicas y/o de enfermedades asociadas y establecer otros factores de riesgo cardiovascular que pueden definir el pronóstico y determinar el posible tratamiento (Molina, 1997; Allan, 1997; Botey, 1998).

La clasificación de los pacientes hipertensos basada en datos epidemiológicos, observacionales y de intervención, teniendo en cuenta los factores de riesgo asociados y las posibles complicaciones, constituye un método simple y seguro para decidir la instauración del tratamiento en la práctica clínica, así como para determinar las líneas generales del mismo en cada paciente (Molina, 1997; Allan, 1997; Botey, 1998).

## **2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

### **2.2.1. DIURÉTICOS.**

En las últimas décadas, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) mostró grandes avances debidos, en gran parte, al mayor conocimiento de la fisiopatología de este síndrome. El cambio fue de tal magnitud que el tratamiento médico en la actualidad representa sólo uno de los pilares del manejo de la insuficiencia cardíaca, además del tratamiento quirúrgico y eléctrico, con dispositivos cada vez más sofisticados. Paradójicamente, en la era de los grandes avances tecnológicos, los fármacos más antiguos en el tratamiento de la IC, que son la digital y los diuréticos, siguen usándose como parte del arsenal terapéutico. Si bien el uso de la digital fue disminuyendo en forma progresiva con el tiempo, los diuréticos, según los registros y los estudios a gran escala en IC siguen siendo el tratamiento más indicado, llegando al 90% ó más en la mayoría de las series (Álvarez., 2009).

Los objetivos terapéuticos en la insuficiencia cardíaca son aumentar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y paliar los síntomas. El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca descansa en una serie de sustancias que actúan a niveles diferentes.

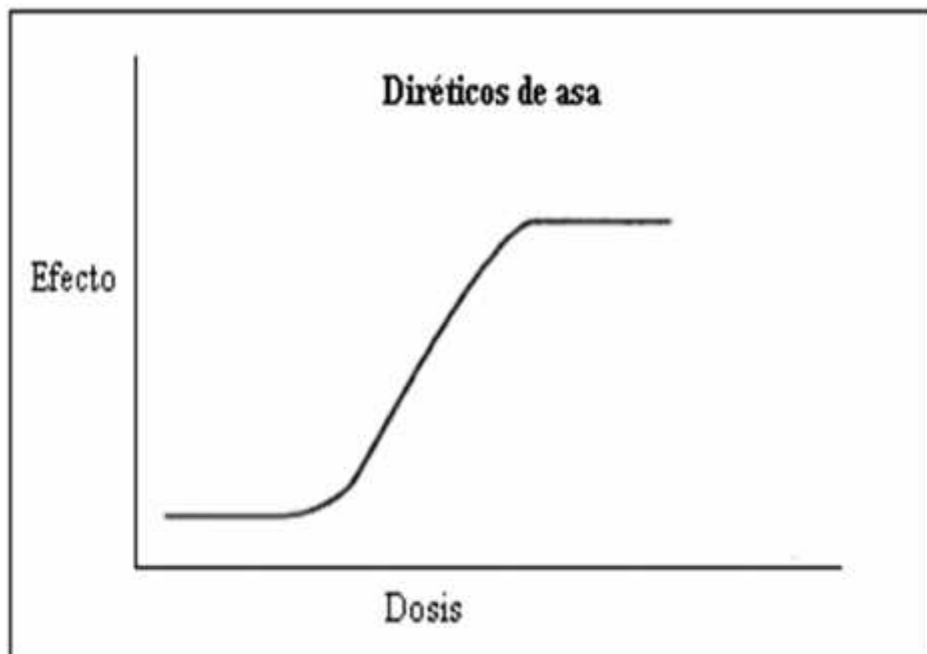
Algunos de los grupos implicados en particular los que antagonizan los efectos indeseables de la activación neurohormonal, han demostrado de forma reiterada que pueden mejorar la supervivencia de los enfermos que padecen este síndrome (De Teresa., 2007).

Los diuréticos de asa (furosemida, ácido etacrínico, bumetanida y torasemida) constituyen la base del tratamiento diurético en la insuficiencia cardíaca. Estos fármacos inhiben el cotransporte  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Cl}^-$  a nivel de la zona ascendente del asa de Henle, dando lugar a una natriuresis y diuresis intensa. Son fármacos que precisan un determinado umbral de concentración para ejercer su acción y que, alcanzando su techo de acción, no producen más diuresis aunque se incremente la dosis (Page., 1998).

Sin embargo el uso de diuréticos puede propiciar la aparición de trastornos electrolíticos como hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, cuya importancia radica tanto en la facilitación de la intoxicación digitalica como en la aparición de arritmias graves (extrasistolia, taquicardia o fibrilación ventricular) o la presencia de síntomas de debilidad muscular (Añorve y col., 2001).

Por otro lado, el tratamiento alternativo de las enfermedades cardiovasculares se basa en la modificación del estilo de vida es uno de los caminos importantes dentro del tratamiento no farmacológico que incluye promover un estilo de vida que incluya disminuir los factores de riesgo atribuibles a la HTA como son la hipercolesterolemia y tabaquismo entre otros, mas al contrario incluir condiciones de vida como una alimentación sana, variada y un patrón de actividad física regular, al ser una patología crónica, por lo cual frecuentes controles, monitoreo continuo y refuerzo periódico de las pautas de cambio, son un requisito fundamental (Burrows., 2000).

**Figura N° 1. Efecto de diuresis vs dosis.**



De Teresa y col., 2007

Son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrólitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos), (Flores., 1996).

Los diuréticos incrementan la excreción renal de  $\text{Na}^+$  y agua, aunque hablando en términos estrictos diuresis solo significa un aumento del volumen de orina. El efecto primario de la mayoría de fármacos diuréticos es reducir la reabsorción de  $\text{Na}^+$ , siendo un efecto secundario el aumento de la pérdida de agua, (Page., 1998).

De acuerdo con ello, la finalidad principal de los diuréticos se dirige al tratamiento de los edemas, tratamiento de la hipertensión arterial, las hipercalcemias, la diabetes insípida, el glaucoma, las intoxicaciones, etc.

Cada segmento de la nefrona posee en su epitelio mecanismos especializados en el transporte de determinados iones; por lo tanto, la acción del diurético en un segmento determinado provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrólitos, (Flores., 1996).

### 2.2.2. CLASIFICACION DE LOS DIURETICOS.

La clasificación que predomina actualmente es la que combina, en lo posible, la eficacia diurética, con el sitio de acción y con la estructura química.

- a) **Diuréticos de máxima eficacia.** Actúan en los segmentos diluyentes; la fracción de eliminación de  $\text{Na}^+$  superior al 15%. Los más importantes son los sulfamiloilbenzoatos, furosemida, bumetanida y piretanida, el derivado de la sulfonilurea torasemida (torasemida), el derivado del ácido fenoxiacético ácido etacrínico y la tiazolidona etozolina.
- b) **Diuréticos de eficacia mediana.** Actúan en la porción final del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo distal; la fracción de eliminación de  $\text{Na}^+$  es del 5-10%. Pertenecen a este grupo las benzotiadiazinas (tiazidas e hidrotiazidas): hidroclorotiazida, altizida, bendroflumetiazida y mebutizida.



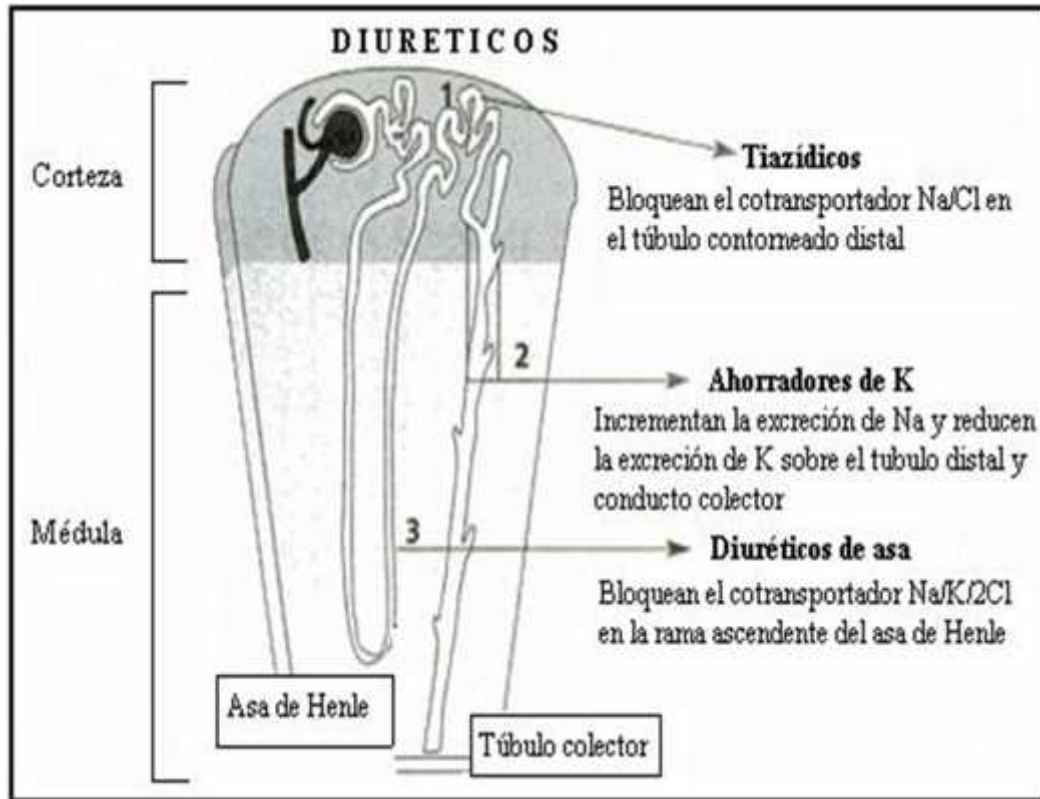
- c) **Diuréticos de eficacia ligera.** La fracción de eliminación de  $\text{Na}^+$  es inferior al 5%. Su sitio de acción es variable:
- ✓ Ahorradores de  $\text{K}^+$ : actúan en el último segmento del túbulo distal por inhibición de la aldosterona: espironolactona y canrenoato de potasio con independencia de la aldosterona: amilorida y triamtereno.
  - ✓ Inhibidores de la anhidrasa carbonica: acetazolamida y diclorfenamida.
  - ✓ Agentes osmóticos: actúan en el túbulo proximal: manitol e isosorbida  
Su capacidad natriurética es baja y por ello .su efecto antihipertensivo es limitado, (Flores., 1997).

### 2.2.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS.

Los diuréticos ejercen su mecanismo de acción de la siguiente manera:

- ✓ Los diuréticos de asa bloquean el cotransportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, lo que resulta en una excreción del 15-25% del  $\text{Na}^+$  filtrado.
- ✓ Los diuréticos tiazídicos bloquean el cotransportador  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  en la parte inicial del túbulo contorneado distal, resultando en la excreción de un 5% de  $\text{Na}^+$  filtrado.
- ✓ Los diuréticos ahorradores de potasio incrementan la excreción de  $\text{Na}^+$  en un 2-3% y reducen la excreción de  $\text{K}^+$  actuando sobre el final del túbulo distal y el conducto colector.
- ✓ La diuresis ahorradora de potasio se produce por el bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  lumbinales o por el bloqueo de los receptores citoplasmáticos de mineralocorticosteroides.
- ✓ Los diuréticos osmóticos reducen la reabsorción de agua, conduciendo a la subsiguiente disminución de la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en el túbulo proximal y en la rama descendente del asa de Henle, (Page., 1998).

Figura. N° 2. Mecanismos de acción de los diuréticos.



De Teresa y col., 2007.

### 2.2.3.1. DIURÉTICOS DE ASA.

Los diuréticos de asa como indica su nombre, actúan sobre el asa de Henle, y en particular sobre la rama ascendente gruesa del asa, donde se reabsorben aproximadamente el 25% de  $\text{Na}^+$  filtrado. Son los más potentes de todos los agentes diuréticos y se denominan diuréticos de techo alto, que permiten la excreción de un 15 a un 25% del  $\text{Na}^+$  filtrado, en vez del 1% o menos que se excreta normalmente con una dieta habitual. Los segmentos de la nefrona situados posteriormente a la rama gruesa ascendente de asa de Henle no son capaces de reabsorber del todo el aumento de carga de  $\text{Na}^+$  producida por los diuréticos de asa. El principal ejemplo de este grupo de diuréticos es la furosemida, siendo otros ejemplos el ácido etacrínico, la bumetanida y la torasemida, (Flores., 1996).

**2.2.3.1.1. FUROSEMIDA.****2.2.3.1.2. DESCRIPCIÓN.**

Este es un diurético químicamente emparentado con las sulfonamidas que se caracteriza por una gran eficacia, utilizado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial, Insuficiencia Cardíaca posee un comienzo de acción rápido. La furosemida es ligeramente más potente, es eficaz por vía oral y su acción diurética es independiente de las alteraciones del equilibrio ácido básico, no solo actúa sobre los túbulos proximales y distales si no también sobre la rama ascendente del asa de Henle, (Gennaro., 2003).

La furosemida está indicada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cirrosis hepática, enfermedad renal y en el manejo de pacientes selectos con hipertensión, (Gennaro., 2003).

**2.2.3.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN.**

El mecanismo de acción molecular de los diuréticos de asa es una acción inhibitoria sobre el cotransportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  en la membrana luminal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Esta porción de la nefrona es impermeable al agua y dota al riñón de la capacidad de concentrar la orina mediante la generación de hipertonicidad en el intersticio medular. Los diuréticos de asa reducen la tonicidad del intersticio medular y, por tanto, inhiben la reabsorción de agua en el conducto colector.

También aumenta la excreción de potasio porque al aumentar la cantidad de sodio que llega al túbulo distal se incrementa el intercambio con potasio por acción del sistema renina-angiotensina., (Page., 1998).

**2.2.3.1.4. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.**

La furosemida se administra por vía oral y parenteral; cuando se la administra por vía oral el efecto diurético comienza en el curso de 1 hora, alcanza una máxima intensidad en el curso de 1 a 2 horas y persiste durante 6 a 8 horas; por vía intravenosa el efecto comienza desde los 5 minutos, (Gennaro., 2003).

#### **2.2.3.1.5. FARMACOCINÉTICA.**

Estudios farmacocinéticos indican que el máximo efecto diurético se produce entre los 20 y los 60 minutos después de la administración. El volumen de distribución aparente promedio de la droga equivale a un 11.4% del peso corporal y es independiente de la dosis. Se demostró que la principal vía de eliminación es la renal, con la excreción promedio de un 92% de la dosis administrada y una depuración renal media de 149 mL/min, (Gennaro., 2003).

#### **2.2.3.1.6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.**

Al igual que otros diuréticos la furosemida participa de numerosas interacciones medicamentosas. Este diurético aumenta la toxicidad del litio y la teofilina, atenúa la respuesta arterial a la noradrenalina y antagoniza los efectos relajantes musculares esqueléticos de la tubocuránina y puede potenciar la acción de la succinilcolina. La administración simultánea de indometacina puede reducir los efectos natriureticos y antihipertensivos de la droga. Esta interacción también puede tener lugar con otros agentes antiinflamatorios con esteroides (AINE) como el ibuprofeno o el naproxeno. La metolazona ejerce una acción sinérgica con la furosemida e induce una diuresis marcada en pacientes resistentes a esta última, (Gennaro., 2003).

#### **2.2.3.1.7. RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS.**

El aumento de la incidencia de la insuficiencia cardíaca, y el mayor número de pacientes con formas avanzadas, tienen como consecuencia la aparición de mayores problemas en el manejo de población, tal como la resistencia a los diuréticos.

Se define como un complejo proceso que resulta de cambios estructurales en el riñón, activación neurohormonal y alteraciones de la absorción tubular. En forma práctica, sería la necesidad de administrar dosis más altas de diuréticos para lograr respuesta terapéutica esperada.

Intervienen múltiples factores en su aparición, entre ellos la tolerancia a corto plazo, que se trata de una disminución del efecto diurético luego de la administración de la primera dosis y tendría un efecto protector, evitando la depleción de volumen.

Por otro lado, la administración crónica de diuréticos por mecanismos que no se conocen lleva a la hipertrofia de las células del túbulo distal con mayor absorción de sodio a este nivel y disminución de la diuresis. Así, la disminución de la perfusión renal y la disminución de la secreción tubular del fármaco, también son causantes del fenómeno de resistencia.

La falta de adherencia al tratamiento y las dietas ricas en sodios se consideran factores de pseudoresistencia que interfieren en el manejo de los pacientes. El uso de diuréticos endovenosos, preferentemente en forma de infusión continua, el aumento de la dosis de los mismos, la restricción de sodio y agua, el bloqueo tubular y el uso de inotrópicos son algunas de las estrategias para el tratamiento de la resistencia, (De Pasquale y col., 2005; Iyengar y col., 2006).

La hipoperfusión renal grave, como ocurre en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) o cirrosis avanzada es otra causa de resistencia a diuréticos. Si la fracción de solutos absorbidos en la nefrona proximal produce un reparto insuficiente de filtrado a las zonas distales de acción de los diuréticos, éstos no serán eficaces. La insuficiencia renal también suele producir resistencia a diuréticos, debido a que la reducción de la filtración glomerular produce una disminución del reparto del fármaco a su lugar de acción dentro de la luz tubular. Por consiguiente en pacientes con insuficiencia renal se requieren dosis progresivamente más elevadas de diuréticos, (Goldman y col., 2000).

Según Oliveri y colaboradores (1999) deben ser considerados resistentes a los diuréticos cuando demuestran retención hidrosalina progresiva a pesar de la administración de la dosis creciente de diuréticos.

Una de las causas más frecuentes de resistencia a los diuréticos es la falta de restricción de sodio. El incumplimiento de la dieta hipo sódica puede detectarse midiéndose la excreción de sodio en la orina, (Oliveri y col., 1999).

Otra causa importante está dada por las alteraciones farmacocinéticas, que consisten en alteraciones de la absorción y alteraciones de la secreción tubular (por insuficiencia renal, drogas como AINE, etc.). El uso de AINE bloquea el aumento del flujo medular producido por la furosemida, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) estimula la reabsorción de sodio, estas drogas causan retención hidrosalina durante el tratamiento diurético a pesar del mantenimiento del flujo medular, (Oliveri y col., 1999).

**Tabla N° 7.**

<b>Causas de resistencia a los diuréticos</b>
Falta de cumplimiento del paciente
Falta de restricción sódica
Falta de ingestión del diurético
Biodisponibilidad disminuida
Alteración de la secreción tubular de diuréticos
Insuficiencia renal
Edad
Insuficiencia cardiaca
Trasplante renal
Fármacos: AINE, captopril, cimetidina
Disminución del filtrado glomerular
Fármacos: AINE, antihipertensivos
Hipoxemia
Hipovolemia efectiva
Aumento de la reabsorción de sodio
Insuficiencia cardiaca
AINE
Adaptación al tratamiento diurético crónico

Insuficiencia cardiaca., Oliveri y col., 1999.

La resistencia a diuréticos puede superarse normalmente con suspender el tratamiento de los fármacos causantes y el cumplimiento estricto de una dieta baja en sodio o con el aumento de la dosis de los diuréticos utilizados (Goldman y col., 2000).

Una forma efectiva de vencer la resistencia a diuréticos en la insuficiencia cardiaca, es la administración intravenosa, siendo preferible la administración en perfusión continua al empleo de volúmenes intermitentes, (De Teresa y col., 2007).

#### **2.2.3.1.8. REACCIONES ADVERSAS.**

Los efectos adversos asociados con la furosemida comprenden una reducción de los flujos sanguíneos renal, cerebral y cardiaco; la pérdida de potasio con alteraciones cardiacas y neuromusculares resultantes; un aumento del nivel sérico de ácido úrico y el nivel sanguíneo de glucosa; reacciones alérgicas; raros casos de dermatitis exfoliativa; prurito, trombocitopenia y leucopenia. También pueden observarse parestesias, visión borrosa, hipotensión postural, náuseas, vómitos o diarrea. Además se han reportado efectos ototoxicos, (Gennaro., 2003).

Las tiazidas y los diuréticos del asa comparten Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) derivadas directamente de la alteración del balance electrolítico que generan por su peculiar mecanismo de acción. Esto justifica que pueda aparecer hipopotasemia en ambos grupos o hipocalcemia con los diuréticos del asa. La hipopotasemia puede ser grave, ya que predispone a las arritmias ventriculares y a la muerte súbita. Por ello se recomienda el uso conjunto de suplementos de potasio o de un diurético ahorrador de potasio, aunque el uso dosis bajas de diuréticos junto con una dieta pobre en sodio mantiene el efecto hipotensor y evita la hipopotasemia, (López., 2010).

El uso conjunto de tiazidas y Enzimas Convertidora de Angiotensina I (IECA) está especialmente indicado para evitar este problema pues los IECA potencian la acción del diurético y evitan la pérdida de a potasio, al disminuir la actividad de la aldosterona. La posibilidad de hipocalcemia desaconseja el uso de los diuréticos de asa en pacientes con osteoporosis.

Otras RAM menos frecuentes pero derivadas también de la alteración electrolítica que producen estos diuréticos son hipomagnesemia con peligro de arritmias o hiponatremia, más frecuentes en ancianos, (López., 2010).

Los efectos adversos con el uso de IECA también pueden atribuir a sus dos acciones farmacológicas principales:

1. Efectos relacionados con la supresión de angiotensina (hipotensión, empeoramiento de la función renal e hipercalcemia).
2. Efectos adversos asociados a la potenciación de la cinina (tos, edema angioneurótico y otros no bien relacionados como erupción cutánea, alteraciones del gusto, anomalías fetales, neutrocitopenia, efectos relacionados con el grupo sulfidril, y proteinuria en rango nefrótico, (Teo y col., 2002).

Otras reacciones adversas detectadas con las tiazidas son hiperuricemia, hiperglucemia y alteraciones del perfil lipídico con incrementos de los triglicéridos y lipoproteínas LDL., lo que implica precaución en pacientes con gota, diabetes o hiperlipemias. Hay que destacar que esta RAM se destaca con dosis elevadas de tiazidas pero su incidencia es menor a dosis utilizadas actualmente, (López., 2010).

#### **2.2.3.1.8.1. SITUACIONES ESPECIALES.**

A partir de un análisis del estudio por el *Digitalis Investigation Group* (DIG) (1997) se alertó del mayor riesgo de mortalidad por el uso de digoxina en mujeres; cuando se analizó en forma más detallada este hallazgo, se pudo ver que a pesar de que el sexo femenino presentó una mortalidad del 33,1% con el uso de la droga frente al 28,9% en el sexo masculino, esto fue consecuencia de un mayor niveles de digoxina en sangre en las mujeres (Rathore y col., 2002). Así, se observó que existe una relación lineal entre la digoxinemia y la mortalidad, que es igual en hombres y mujeres (Adams y col., 2005). En base a lo expuesto, podríamos concluir, que los efectos adversos observados en las mujeres, serían más que una cuestión de género, una cuestión de dosis, (Gheorghide y col., 2006).



**Tabla N° 8.**

**Reacciones adversas más frecuentes de los principales grupos de fármacos antihipertensivos.**

<b>FARMACOS</b>	<b>RAM</b>
Diuréticos tiazídicos	Hipopotasemia Hiperglucemia
Diuréticos de asa	Además de las anteriores: hipocalcemia y ototoxicidad
Diuréticos ahorradores	Hiperpotasemia Ginecomastia (espironolactona) Disminución de libido (espironolactona) Úlcera péptica (espironolactona)
Calcio antagonistas	Cefaleas Rubor Formación de edemas Bradicardia (verapamilo y diltiazem) Estreñimiento (verapamilo)
IECA	Tos Angioedema Hiperpotasemia
-bloqueantes	Broncoespasmo Bradicardia Vasoconstricción periférica Trastornos de sueño Aumento de LDL
-bloqueantes	Hipotensión ortostática Cefaleas Sedación

Manual de Farmacología. López y col., 2005.

### **2.3. CONCEPTO DE PLANTA MEDICINAL.**

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), planta medicinal es “toda especie vegetal en la que el todo, o una parte de la misma, está dotada de actividad farmacológica”. Por su parte, Ratera (1980), define a las plantas medicinales como el conjunto de vegetales con principios químicos (ingredientes activos) que proporcionan una utilidad terapéutica.

#### **2.3.1. PRINCIPIOS ACTIVOS DE LAS PLANTAS.**

Los principios activos de las plantas corresponden a las sustancias presentes en ellas dotadas de actividad farmacológica, (Guerrero., 2008).

La cantidad de principios activos puede variar en una misma especie y depende principalmente de los factores ecológicos (humedad, temperatura, etc.) y del lugar donde el vegetal se ha desarrollado, (Guerrero., 2008).

Si bien todas las especies vegetales contienen principios químicos activos que son capaces de calmar dolores y curar enfermedades, también lo pueden intoxicar y causar la muerte, cuando no son administradas de un modo adecuado, (Ratera., 1980).

#### **2.3.2. PLANTAS EN LA MEDICINA TRADICIONAL.**

Con el impresionante incremento de la demanda de alternativas terapéuticas ajenas en conceptos y prácticas al modelo científico biomédico, la medicina tradicional se enmarca hoy en día en un contexto que hace algunos años no existía, (Taddei y col., 1999; Campos., 1997).

Prueba de esto es el notable crecimiento de algunos de sus recursos en países industrializados, que ha venido acompañado por cambios en la composición de la oferta de servicios terapéuticos, formas distintas de entender la salud y la enfermedad, así como la utilización combinada de muchas de estas formas terapéuticas, (Eisenberg y col., 1998; Wearn y col., 1998).

Actualmente, las plantas en la medicina tradicional representan una opción importante de respuesta ante las necesidades de atención a la salud en diferentes países de América Latina y el Caribe a pesar de su presencia subordinada en los sistemas oficiales de salud y de la situación de ilegalidad que comúnmente guardan. Esta participación ha sido reconocida por organizaciones internacionales de salud como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la propia Organización Panamericana de la Salud (OPS) de quienes ha emanado intentos de apoyo y promoción de políticas dirigidas a ensayar formas distintas de articulación de esta medicina con los sistemas oficiales de salud, enfocadas primordialmente en la atención primaria a la salud, (Nigenda y col., 2001).

A diferencia de la biomédica oficial, la medicina tradicional ha sido caracterizada a partir de elementos culturales orientados a la sanación que varían en su combinación. Como uno de sus rasgos preponderantes se ha destacado su dimensión místico-religiosa, así como el uso de prácticas distintivas como la herbolaria (Pres., 1980; Coreil., 1990).

El sector tradicional tiene una presencia importante en la mayoría de los países latinoamericanos, con diferentes formas de expresión según región y localidad, siendo uno de sus nichos “naturales” las zonas rurales, habitadas primordialmente por poblaciones indígenas.

Sin embargo, existen evidencias de una expansión de la medicina tradicional hacia zonas urbanas, simultánea a la aparición de otras prácticas terapéuticas no originarias de la región, (Nigenda y col., 2001).

La presencia regional de la medicina tradicional parece estar ligada a la presencia de poblaciones indígenas. Por lo tanto, es importante destacar que los desarrollos más relevantes se observan en países donde la población indígena representa un porcentaje importante en la población total, Sin embargo la difusión de la medicina tradicional hacia zonas urbanas y los esfuerzos de regulación podrían perfilar en un corto plazo un panorama que confrontaría las formas prototípicas de práctica de la medicina tradicional y generar así la necesidad de integración con otras opciones terapéuticas, cada vez más accesibles a la población, siendo una de ellas la biomedicina, (Nigenda y col., 2001).

Tabla N° 9.

<b>RELACION ENTRE PORCENTAJE DE POBLACION INDIGENAS Y NUMEROS DE TERAPEUTAS</b>			
<b>País</b>	<b>N° de terapeutas</b>	<b>% de población indígena</b>	<b>Población total *</b>
<u>Bolivia</u>	<u>5 000</u>	<u>71%</u>	<u>7 413 834</u>
Chile	10 000	8%	13 348 834
Costa Rica	19	1%	3 360 000
Ecuador	-	38%	11 936 858
Guatemala	900	66%	9 800 000
México	-	14%	94 700 000
Nicaragua	2 500		4 139 486
Perú	-	47%	22 639 443
R. Dominicana	2 000 a 3 000		71 373

\* Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana/Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Salud de las Américas. Washington. D.C.: OPS 1998.

Es así que desde tiempos remotos el hombre hizo uso de las plantas con fines alimenticios y medicinales, aprendiendo primero del comportamiento de los animales y luego a través de su propio instinto, generado en base al método del acierto y el error (conocimiento empírico). De esta manera supo distinguir entre especies benéficas y dañinas, constituyendo el primer escalón en la extensa historia de la fitoterapia.

En el mundo existen unas 250 mil especies vegetales de los cuales solo se conocen científicamente el 10% de ellas, Esto no significa que el resto no sea medicinal, si no que aun carecen de evidencia científica que las avale como tales.

Teniendo en cuenta el escaso conocimiento de las especies que habitan el planeta y la alta demanda poblacional de las mismas, comprenderemos que es muy largo el camino que aun queda por recorrer y muchos de los medicamentos que restan por descubrir para lograr que el hombre tenga la calidad de vida que se merece, (Alonso., 2004).

### **2.3.3. PLANTAS MEDICINALES UTILIZADAS EN BOLIVIA.**

Las características ecológicas y culturales de los Andes de Bolivia ofrecen variedad de prácticas respecto a la medicina tradicional, cuyos protagonistas son las plantas medicinales. Se conocen alrededor de 3.000 especies de plantas medicinales identificadas y verificadas en los herbarios del país; sin embargo, las investigaciones no han abarcado la totalidad de las etnias, quienes son los que poseen este conocimiento.

En este sentido, la cultura Kallawayas aparece como el líder, pues ha contribuido al conocimiento del uso y manejo de plantas medicinales de la región y con importantes medicinas para la humanidad, (Vidaurre., 2006).

Los esfuerzos y emprendimientos que se hicieron con perspectivas de manejo, uso y valoración de productos naturales de la biodiversidad boliviana o incorporación de valor agregado a especies introducidas y adaptadas a la región aún son insuficientes. Esto ha conducido a que se desarrollen acciones relacionadas con la prospectiva de plantas medicinales potenciales en el país, a partir de políticas de gobierno, (AIS., 1999).

La sección de Asuntos Étnicos, perteneciente al Ministerio de Salud Pública, es la entidad encargada de la regulación de la medicina tradicional en Bolivia. Existe una iniciativa de regulación de la medicina tradicional en Bolivia. Dicha propuesta se conoce como Resolución Suprema N° 198771, fechada en La Paz, el 18 de enero de 1984. Tiene jurisdicción nacional y da personalidad jurídica a una asociación de curadores diversos (naturistas, acupunturistas, yatiris y médicos kallawayas, entre otros.) La participación de las organizaciones no gubernamentales que trabajan en el campo es importante ya que a algunas de ellas les es conferido cierto papel regulatorio. Por ejemplo, la Sociedad Boliviana de Medicina Tradicional (Sobometra), que integra una gran cantidad de los médicos tradicionales del país, (Nigenda y col., 2001).

En el país existe un permiso oficial para el ejercicio de la práctica de los terapeutas tradicionales. No obstante, de acuerdo con la información obtenida solo un 10% de los terapeutas tradicionales cuentan con este permiso. En primer lugar, dado que muchos de los terapeutas no cuentan con una formación o entrenamiento reconocido y estandarizado, su reconocimiento formal por parte de la agencia reguladora requiere

de la definición de criterios mucho mas precisos, que incluyan aspectos como la experiencia y la evaluación de los usuarios de los servicios. El segundo aspecto que dificulta la regulación es la gran variedad de terapias que ponen en juego los proveedores de servicios y la dificultad que representa evaluar su aplicación técnica correcta y su efectividad. Por su parte el Colegio de Médicos Boliviano reconoce el uso de la medicina tradicional en Bolivia, (Nigenda y col., 2001).

En este sentido, el conocimiento académico del número de plantas medicinales para el país ha incrementado, inicialmente se estimaba que existían 1.500 especies de plantas medicinales reconocidas esencialmente por los grupos étnicos, (Beck y col., 1999).

Actualmente, Giménez & Ibisch (2003) indican que se conocen alrededor de 3000 especies de plantas medicinales identificadas y verificadas en distintos herbarios del país. Sin embargo, no se ha abarcado la totalidad de las culturas, ni de las plantas medicinales existentes.

El procedimiento de la medicina tradicional busca métodos terapéuticos que recuperen la salud de forma global. Un ejemplo de ello son las plantas utilizadas como diuréticos, purgantes o para la limpieza de sangre, ya que el sistemas renal, digestivo o sanguíneo se encuentran funcionando normalmente, el organismo expulsa agentes nocivos a la salud, (Vidaurre., 2006).

Generalmente las partes utilizadas de las plantas medicinales han sido principalmente las hojas (Girault., 1987; Vidaurre., 2000; Macía y col. 2005; Aguirre 2006), pero también se utilizan otras partes como las flores, frutos, semillas, raíces, corteza o en algunos casos la planta entera con diferentes formas de suministro; las comúnmente utilizadas son las infusiones, jugos, emplastos, frotamientos, baños, y ceremonias mágicas curativas; (Alba y col., 1993; Vidaurre 2000; Macía y col. 2005).

Es así, que estos recursos genéticos representan oportunidades para impulsar el desarrollo económico, enmarcado dentro la sostenibilidad y equidad social. Estos recursos genéticos necesitan ser conservados junto al conocimiento tradicional que se tiene sobre ellos con continuas investigaciones, (Vidaurre., 2006).

### **2.3.4. PLANTAS CON ACTIVIDAD DIURÉTICA EMPLEADOS EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.**

#### **2.3.4.1. *Equisetum giganteum*.**

Existen 15 especies vivas del genero *Equisetum* y todas comprenden el grupo de plantas llamadas comúnmente “cola de caballo” en referencia a las raíces negras del *Equisetum* que recuerda a la cola de un caballo, (Hauke., 1993).

La Cola de Caballo pertenece a la familia Equisetaceae y son morfológicamente muy distintivas: plantas con tallos monopodiales, fuertemente silicificados; ramas verticiladas con los nudos y entrenudos notorios. Los tallos son fotosintetizadores y las hojas escamosas muy reducidas presentes en los nudos del tallo, (Debenedetti., 2009).

Se utiliza la planta entera. Los tallos son ricos en sales silícicas y potásicas, conteniendo sus cenizas un 60-70% de silicio. Contiene ácido equisético, flavonoides, esteroides, saponósidos y alcaloides, (Navarro y col., 2003)

#### **2.3.4.2. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.**

Esta especie ha sido estudiada desde el punto de vista farmacológico por varios autores. Estos trabajos comprueban algunos de los usos etnomédicos que se le atribuyen. Ensayos en animales comprobaron la actividad diurética de los extractos metanólicos y acuosos de las partes aéreas de la planta, (Pérez y col., 1985; Cáceres y col., 1987).

La acción farmacológica central es la diurética, que se debe a la riqueza en sales de potasio y a la presencia de saponósidos. Siendo muy interesante la acción remineralizante, de la cual es, responsable las sales de silicio, (Navarro y col., 2003).

Está indicada en tratamientos cortos. Primeramente en la litiasis renal, edemas y oliguria, siendo también recomendada en casos de desmineralización, osteoporosis o consolidación de fracturas. A dosis terapéuticas no presenta ningún efecto secundario, aunque en personas propensas al estreñimiento puede presentar un ligero efecto astringente de fácil solución, (Navarro y col., 2003).

### 2.3.5. *Lachemilla pinnata*.

El producto vegetal *Lachemilla pinnata* (sillu, sillu) de nombre común en nuestro medio es conocido como Sillu sillu, Yurak, chchapi, churitika (Quechua), pichi pichi (Aymara), (Girault., 1987).

La planta posee la siguiente clasificación taxonómica:

Reino: vegetal

Clase: *Dycotyedoneae*,

Sub clase: *Illidaceas*

Orden: *Rosales*

Familia: ROSACEAE

Genero: *Lachemilla*,

Especie: *pinnata*

División *angiosporna*

*Lachemilla pinnata* es una planta autóctona de Bolivia de crecimiento endémico en las regiones andinas cuya descripción botánica indica que es una hierba anual pigmea con tallos tendidos, velludas hojas con 3 segmentos 2 – 3 lobalos y 3 – 6 mm de longitud, tienen la característica de crecer en valles con climas húmedos, arenosos y pedregosos adyacentes a ríos o lagos, (Girault., 1987).

Se tiene información que *L. pinnata* es utilizada en la medicina tradicional boliviana para el tratamiento de diferentes enfermedades, siendo la mas frecuentes para el tratamiento de de afecciones renales, enfermedad de la vejiga, enfermedad del hígado, cólicos hepáticos, actividad antiinflamatoria, analgésica, antiinfeccioso y Antiséptico, (Girault., 1987).

Para el tratamiento medicinal se hace uso de la fruta, hoja, tallo y raíz de la planta utilizando en forma de baños de infusión, decocción, cataplasma y cocimiento de la hoja, (Girault 1987; De Lucca 1992).

Estudios preliminares sobre la actividad diurética muestran un efecto similar con datos mostrados (Medina., 2004).



### 2.3.6. FITOQUIMICA DE LA ESPECIE *pinnata*.

El análisis fitoquímico de la especie *pinnata* realizada por Yamagishi y col, (1988) identifica los siguientes componentes:

**Tabla N° 10.**

**Características químicas y composición de la Especie *pinnata*.**

Características químicas	Composición
Componentes fenólicos	Acido para -hidroxibenzoico
	Acido cafeico
	Acido Cumárico
	Acido ferúlico
	Acido siríngico
Flavonoides	Diarabinósido de quercetol
	Glucósido de camferol
Ácidos orgánicos	Acido acético
	Acido Málico
	Acido Cítrico
	Acido oxálico
	Acido succínico
Triterpenos	Alfa-amirina
	Beta-amirina
Acetatos	Briofolona
	Briofinol
	18-alfa-oleanona
	Taraxasterol
Esteroles	Briofilol
	24-etil-25-hidroxi-colesterol
	Beta-sitosterol

Biblioteca digital de la medicina Tradicional Mexicana.

## **2.4. TOXICIDAD.**

Se denomina toxicidad “a la actividad toxica, concreta y especifica, vinculada a la estructura química de una sustancia exógena al organismo por su interacción con moléculas endógenas (receptor)”, (Bello y col., 2001).

Precisamente esta actividad biológica es la que permite juzgar acerca de la capacidad que posee una sustancia para poder actuar como nociva para un organismo vivo bajo unas determinadas condiciones. Sin embargo este concepto nunca se emplea de manera absoluta si no relativa, debido a que en su actividad biológica pueden incidir las más diversas variables, (Bello y col., 2001). Por ello es, normal que se haga referencia a la toxicidad de una sustancia química como una propiedad relativa, cuya magnitud pueda estar modulada por diferentes factores: el medio ambiente y el tiempo de exposición, las características del individuo, la vía de administración, la estructura química y la dosis.

La toxicidad presentada por un xenobiotico puede ser calificada de dos maneras:

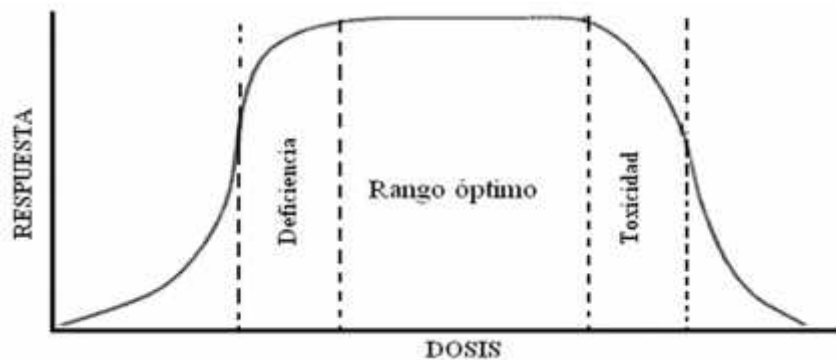
1. Directa: Cuando el efecto nocivo es producido por la estructura primaria del xenobiotico, tal como penetra en el organismo vivo.
2. Indirectas: Cuando el efecto toxico es provocado por algún metabolito formado en la metabolización del xenobiotico.

Cuando los mecanismos disponibles por un organismo vivo tienen capacidad para neutralizar de modo rápido la actividad de una sustancia química extraña que ha penetrado en el, o incluso para eliminarla, suele ocurrir la recuperación de la normalidad fisiológica. Sin embargo en el caso contrario de una superación de dichos mecanismos, resultan inevitables que se produzcan alteraciones bioquímicas o fisicoquímicas con la aparición de los síntomas conocidos como intoxicación, (Bello y col., 2001).

Es importante señalar que los síntomas del fenómeno toxico solo se ponen de manifiesto cuando la concentración del agente toxico sobrepasa ciertos limites a nivel de receptor, limites que pueden ser variables según los casos.

Esta circunstancia permite que algunas estructuras puedan actuar como medicamento a unas dosis mientras que a otras mas elevadas se comporten como tóxicos mas o menos potentes, (Bello y col., 2001).

**Gráfico N° 1. Efecto Dosis – Respuesta.**



Fundamentos de ciencia toxicológica. Bello y col., 2001

En consecuencia, la actividad toxica de una sustancia química puede ser conceptualizada como la conexión existente entre los niveles a los que se encuentra dentro de un organismo y los efectos nocivos que provoca en el mismo. Con relación al tiempo transcurrido entre la exposición al xenobiotico y la manifestación del daño toxico se puede hablar de dos tipos de toxicidad:

1. Inmediata: Aquella donde los efectos provocados por una sola dosis de exposición aparecen los efectos nocivos dentro de un corto periodo de tiempo, siempre inferiores a los 25 días.
2. Diferida: Aquella en la que los efectos tóxicos aparecen después de una exposición al xenobiotico bastante prolongada.

A su vez, en esta segunda se pueden distinguir dos modalidades:

- a) Prolongada, que responde a una exposición frecuente al xenobiotico durante un tiempo superior a la decima parte de la vida del organismo vivo afectado.
- b) A largo plazo, que aparece como consecuencia de exposición a dosis muy débiles pero repetidas durante toda la vida del organismo afectado, (Bello y col., 2001).

## **2.4.1. TOXICIDAD AGUDA.**

### **2.4.1.1. DEFINICIÓN DE TOXICIDAD AGUDA.**

Se define a la toxicidad aguda como la capacidad de una sustancia para producir efectos adversos dentro de un corto plazo de tiempo (usualmente 24 horas. Pero se admite hasta 14 días) después de la administración de una dosis única (o una exposición dada) o tras dosis o exposiciones múltiples en 24 horas, (Repetto y col., 2009).

La toxicidad aguda de una sustancia química se refiere a los efectos que se manifiestan tras la administración por vía oral o cutánea de una sola dosis de dicha sustancia, de dosis múltiples administradas a lo largo de 24 horas, o como consecuencia de una exposición por inhalación durante 4 horas, (Nations United., 2005).

La toxicidad es una cualidad a la vez intrínseca y relativa de todas las sustancias que depende de un conjunto de condiciones y circunstancias, como son los procesos de biotransformación, así como los mecanismos de defensa del individuo, todo lo cual está determinado por las características genéticas de cada uno, (Bello y col., 2001).

### **2.4.1.2. ESTUDIOS DE TOXICIDAD DE PLANTAS.**

Las alternativas terapéuticas a base de plantas y de la medicina tradicional han ocasionado una creciente atracción y atención por investigadores, empresarios, industria farmacéutica, laboratorios artesanales y de la población necesitada, debido a la efectividad observada y reportada así como otros factores étnicos culturales y comerciales. Los productos naturales tienen una aceptación cada vez mayor en el mercado farmacéutico y cosmético, particularmente aquellos que cuentan con el debido respaldo científico que asegura su eficacia e inocuidad, (Gonzales y col., 2011).

En el contexto Latinoamericano y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la medicina tradicional tiene como uno de sus principales tratamientos a las hierbas y a los productos derivados de ellas. Por utilización tradicional de los tratamientos herbarios se entiende un empleo prolongado en el tiempo, bien establecido y ampliamente reconocido como inocuo u eficaz (OMS., 2001).

Las plantas contienen múltiples componentes químicos que se pueden tipificar como activos porque provocan diversos efectos o respuestas en el organismo, el perfil que los describe es referido como actividad biológica, (Gonzales y col., 2011).

En el contexto del uso tradicional de las plantas medicinales, en general se propone que la actividad deriva de las combinaciones químicas presentes en la planta en su forma natural, en vez de considerar un componente específico como el responsable de la actividad biológica o de los beneficios atribuidos, (Gonzales y col., 2011).

Contrario a la creencia popular, las plantas y las preparaciones vegetales pueden causar efectos adversos y tóxicos, reacciones alérgicas severas e interacciones peligrosas con medicamentos convencionales y pueden interferir con pruebas de laboratorio, (Sáenz., 2004).

Mas allá del riesgo que se presenta por efectos adversos y por interacciones con medicamentos, existe el riesgo que no se observa de forma inmediata, es decir cuando el efecto adverso se manifiesta mas tardíamente, manifestándose un daño a nivel genético, produciendo teratogenicidad, cancerogenesis, y/o alteraciones en la reproducción. Los síntomas de una intoxicación consisten en irritación de la garganta, nauseas y vómitos, convulsiones, dolor de cabeza, visión borrosa y dificultad en los movimientos.

Los estudios a nivel preclínico sobre toxicidad se constituyen en elementos de mucha importancia para demostrar la seguridad en el uso de productos naturales y muchas veces son base para realizar los estudios clínicos, aunque en este punto también se debe considerar el uso tradicional milenario de las plantas medicinales, que es un fuerte respaldo para el desarrollo de estudios clínicos. Los extractos o los fitocomplejos están constituidos por varias moléculas bioactivas algunas potencialmente toxicas, donde la concentración como indicamos anteriormente podría ser crucial.

Los estudios sobre eficacia y seguridad se constituyen en la parte mas importante y mas requerida en países como Bolivia, para la utilización e industrialización de estos productos con fines de comercialización así como para potenciar el uso de plantas medicinales y el de cumplir con los requisitos normativos del ministerio de salud para productos naturales, (Gonzales y col., 2011).

### 2.4.1.3. REACCIONES ADVERSAS DE LAS PLANTAS MEDICINALES.

A partir de los años setenta del siglo pasado, en muchos países del mundo, se comienza a producir un cambio importante en cuanto al estudio y empleo de las plantas medicinales; como resultado de un llamado realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1977, para recuperar la “medicina tradicional” y validar el conocimiento que sobre ella se tenía con el debido rigor científico.

Estos productos se promocionan con especial énfasis para ciertos problemas para los que la medicina “convencional” no tiene unas respuestas claras e inmediatas, pero también para casi todo tipo de síntomas y dolencias. Existe la falsa creencia de que las plantas medicinales no producen reacciones adversas, en parte por ser naturales y en parte también porque la experiencia de su uso ancestral nos pondría a salvo de tales eventualidades. Aún siendo así las cosas en muchas ocasiones las plantas mismas o sus combinaciones no son tan conocidas, su uso en personas que no las toleran puede ser peligroso; con las plantas medicinales se asocian en particular ciertos problemas como intoxicaciones por una identificación errónea de la planta; contaminación del producto con microorganismos, con otras plantas, con productos químicos “metales pesados”, con otros fármacos o con alérgenos. También se pueden dar variaciones en el contenido de los principios activos dependiendo de la estación de recolección, la zona o a las condiciones de crecimiento, (Serrano y col., 2003).

Las plantas medicinales contienen principios activos, que si bien son los responsables de las propiedades terapéuticas que se les atribuyen, también lo son de las intoxicaciones y reacciones adversas que pueden aparecer si se emplean en dosis inadecuadas o por períodos prolongados, (Ochoa y col., 2006).

La falta de información objetiva y actualizada sobre los posibles riesgos y beneficios que puede provocar el uso de las plantas medicinales, es una de las causas principales de que la población se automedique con ellas, alegando que son inocuas y más seguras, por el simple hecho de ser naturales, (Drug and Therapeutics Bulletin., 1986).

Tabla N° 11.

<b>Tipos de reacciones adversas a las plantas medicinales</b>		
<b>Tipo</b>	<b>Características</b>	<b>Ejemplo</b>
A	Farmacológicamente predecibles, dependiente de la dosis y baja mortalidad	Sedación excesiva por valeriana
B	Idiosincráticas, no predecibles no dependiente de la dosis y alta mortalidad	Hepatitis por hipersensibilidad al te verde Enlentecimiento intestinal
C	Farmacológicamente predecibles, se desarrollan durante el uso prolongado de la planta medicinal	El uso crónico de laxantes Antraquinónicos
D	Efectos en un periodo de meses o años relacionados con la cantidad de dosis acumulada	Carcinoma urotelial por aristoloquia
E	Ocurren tempranamente tras la supresión de la planta medicinal	Síndrome de abstinencia tras la supresión de la valeriana

Castillo y col., 2007

La utilidad de las plantas medicinales, que en muchos casos se trata de remedios tradicionales que no han sido evaluados clínicamente pero su tolerabilidad esta abalada por su uso masivo.

Además, y a diferencia de los medicamentos cuya seguridad se encuentra permanentemente bajo sospecha, las plantas medicinales gozan de un respaldo de inocuidad amparada por el convencimiento de que “lo natural no puede ser malo”. La base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dispone de más de 5000 registros de reacciones adversas por plantas medicinales y algunos estudios han estimado una incidencia del 8% de episodios adversos. Por otro lado la Food and Drug Administration (FDA) recibió alrededor de 500 comunicaciones de reacciones adversas a plantas medicinales, (Castillo y col., 2007).

**2.4.1.4. PLANTAS QUE PROVOCAN TOXICIDAD.**

El conocimiento del recurso vegetal ha sido una meta del hombre desde que éste aparece en la escala zoológica. Frecuentemente la publicidad de ciertos medicamentos, cosméticos, alimentos, etc., los presenta como productos absolutamente seguros alegando que por ser productos naturales son de máxima salubridad y absolutamente seguros. Esta rotunda afirmación no deja de ser falso porque “natural” no es sinónimo de “sano” en la naturaleza existen numerosas sustancias, que pueden generar un efecto tóxico al hombre, (Repetto y col., 2009).

Debido a que se ha observado que algunas de las plantas de uso común en la población son plantas tóxicas, consideramos que es de suma importancia el tener un conocimiento sobre la toxicidad o no de una planta medicinal, de este modo validar o rechazar la utilización de esta.

**2.4.1.5. CRITERIOS APLICABLES AL ESTUDIO DE LA TOXICIDAD.**

Para llevar a cabo los estudios, la toxicología ha tenido la necesidad de precisar una serie de conceptos con el fin de hacer posible la interpretación adecuada de los resultados obtenidos en los diversos métodos de evaluación aplicados y deducir conclusiones que pueden ser conceptuales como correctas. Es así, que los estudios de toxicidad constituyen hoy día una parte muy importante dentro del desarrollo experimental y se extienden prácticamente a lo largo de todo el proceso clínico. El objetivo de los mismos es evaluar el riesgo o peligro potencial que un agente puede generar durante exposiciones agudas o crónicas. En cualquier caso, los estudios de toxicidad están diseñados para obtener la mayor información posible sobre los efectos adversos que pueden tener lugar bajo condiciones experimentales.

El principal recurso para establecer de modo experimental de evaluación de la toxicidad lo constituyen las pruebas con animales. En las pruebas de toxicidad con animales se utilizan ejemplares que permitan una experimentación relativamente asequible y cuya respuesta general a los efectos de los tóxicos sea extrapolable al



hombre. Estas determinaciones pueden realizarse con algunas variantes, ya sea modificando la duración o frecuencia de la exposición.

En primer lugar, hay que hacer referencia a los términos efecto y respuesta que aunque a veces se utiliza como sinónimos, en cambio no lo son (Bello y col., 2001).

Se entiende como efecto cualquier cambio producido por una sustancia química sobre un sistema biológico concreto. Una misma sustancia puede dar lugar a efectos muy diversos, desde el punto de vista sub clínicos o inapreciable hasta mortales, siempre en función de la dosis a las que actué.

De acuerdo a esta gradación de la nocividad se distinguen dos calificaciones diferentes:

1. Efecto adverso, aquellos que provocan una disminución en los niveles normales de las funciones anatómicas, fisiológicas o conductistas del individuo.
2. Efectos tóxicos, aquellos resultados nocivos consecuentes a la acción del toxico que se manifiestan por una alteración del equilibrio fisiológico corporal.

Estos efectos pueden ser de dos tipos:

- a. Reversibles cuando sean consecuencia de un enlace débil entre estructura toxica y receptor. Dependerá de la presencia del toxico a una concentración determinada y desaparecen cuando se elimine lo toxico.
- b. Irreversibles cuando se deban a enlaces covalentes entre toxico y receptor, difícilmente destruibles. El daño provocado persiste aun cuando el toxico desaparezca del lugar, que pueden llevar a parámetros como:
  - i. Concentración del toxico, o de sus metabolitos, en los tejidos o en los fluidos biológicos.
  - ii. Modificación de parámetros fisiológicos o bioquímicos, tales como las actividades enzimáticas, la formación de metahemoglobina, los niveles de azúcar etc.
  - iii. Alteraciones en alguna función fisiológica, que pueden ser medidas de forma objetiva: reflejos nerviosos, diuresis renal, capacidad respiratoria, etc., (Bello y col., 2001).

De acuerdo con esto cualquier sustancia puede actuar como toxico, ya que tanto los productos exógenos como los propios constituyentes del organismo, cuando se encuentran en excesivas proporciones, pueden producir trastornos tóxicos.

**Tabla N° 12. Causa de los efectos nocivos de los medicamentos**

---

POR CAUSAS GENERALES COMO:

- Toxicidad intrínseca (citotóxicos)
- Sobredosificación
- Interacción

POR CAUSAS PARTICULARES:

Efectos adversos o indeseables

- Secundarios (hipopotasemia por diuréticos)
- Colaterales (Taquicardia por anticolinergicos)
- Intolerancia
- Idiosincrasia
- Hipersensibilidad

---

Repetto., 1997.

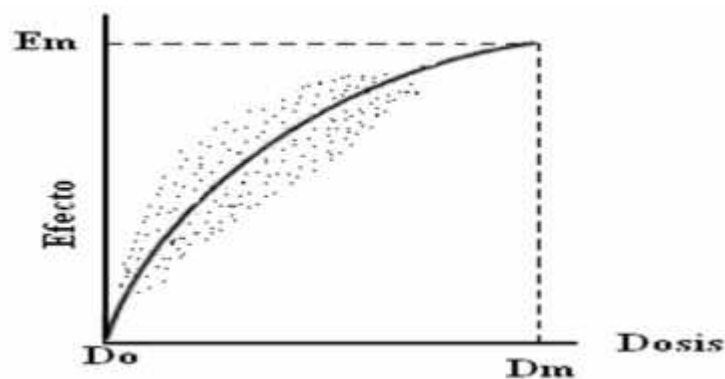
#### **2.4.1.6. RELACIÓN DOSIS – EFECTO.**

En toxicología, la actividad nociva de una sustancia química se traduce en la replica del ser vivo bajo la forma de unos efectos tóxicos. La cuantificación de la toxicidad de una sustancia solo resulta fácilmente cuando se comprende muy bien los mecanismos de su toxicidad, de tal modo que sea posible diseñar un sistema modelo para llevarla a cabo. Sin embargo, esta situación no es la habitual en los estudios toxicológicos, donde la mayoría de las veces se conoce únicamente la estructura química del toxico. En la mayoría de los casos no interesa obtener el dato de una toxicidad absoluta si no el dato “relativo” que permita comparar los efectos tóxicos de esa sustancia con otros ya conocidos (Bello y col., 2001).

En la práctica se manejan dos conceptos de efecto toxico:

- a) Efecto toxico gradual: que aumenta de modo progresivo con el incremento de la dosis hasta llegar a una dosis ( $D_m$ ) en la que se alcanza un efecto máximo ( $E_m$ ).
- b) Efecto toxico cuántico: es aquel en el que un individuo puede manifestar una alteración, que será la máxima posible, o bien no experimentara modificación alguna, es decir responde a la ley del “todo o nada”.

**Gráfico N° 2. Representación de la grafica Dosis-Efecto.**



Es tipo de efecto determinado en primer lugar en muchos estudios toxicológicos, porque se considera como un punto de partida: se mide la toxicidad correspondiente a la administración de una sola dosis, normalmente en ratas y por vía oral.

Las dosis letales se calculan a partir de un número suficiente de animales para que los resultados obtenidos puedan tener una significación estadística, de este modo se obtiene:

- ✓ La Dosis letal absoluta ( $DL_{100}$ ), que corresponde a la mínima cantidad de sustancia con capacidad para provocar la muerte de todos los animales del grupo ensayado bajo condiciones definidas.
- ✓ La Dosis letal media ( $DL_{50}$ ), que equivale a la cantidad de sustancia que mata al 50% de la población en estudio.
- ✓ La Dosis letal mínima ( $DL_{01}$ ), que corresponde a la menor cantidad de sustancia capaz de provocar la muerte de algún animal en el grupo experimental.
- ✓ La Dosis umbral ( $D_u$ ), que concierne al nivel de sustancia por debajo del cual no se espera que aparezcan efectos nocivos aunque sean de carácter leve.

Para indicar la potencia de cualquier tipo de sustancia toxica se ha venido utilizando una escala de valores basada en la  $DL_{50}$  de la sustancia.

**Tabla N° 13. Escala de valores  $DL_{50}$**

<b>Parámetro</b>	<b><math>DL_{50}</math></b>
Extremadamente toxico	< 1 mg/Kg
Altamente toxico	1 – 50 mg/Kg
Moderadamente toxico	50 – 500 mg/Kg
Ligeramente toxico	0,5 – 5 g/Kg
Prácticamente no toxico	1. 5 – 15 g/Kg

Repetto., 1997.

Cuando se trata de cuantificar el efecto toxico de una sustancia se debe ser considerado un factor de gran importancia: el tiempo de exposición.

En la práctica, los síntomas que aparecen después de un tiempo corto de exposición a una dosis relativamente elevada pueden diferir de modo notable de aquellos otros que surgen después de una exposición mas prolongada en el tiempo y a una dosis relativamente baja. En el primer caso se habla de toxicidad aguda, mientras que en el segundo se califica como toxicidad crónica, (Bello y col., 2001).

### **3. OBJETIVOS.**

#### **a. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la toxicidad aguda y la actividad diurética de la especie *Lachemilla pinnata* utilizada tradicionalmente en Bolivia para afecciones cardiovasculares en ratones y ratas de experimentación.

#### **b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Realizar la extracción hidroalcohólica del extracto de *L. pinnata* por el método de maceración.
- Determinar la DL<sub>50</sub> en ratones albinos suizos.
- Determinar la toxicidad aguda a dosis única no letal del extracto hidroalcohólico del *L. pinnata* en ratones hembras y machos.
- Evaluar la toxicidad aguda a dosis continuas no letales hasta 14 días del extracto hidroalcohólico de *L. pinnata* en ratones hembras y machos.
- Determinar el efecto diurético del extracto hidroalcohólico de *L. pinnata* (EHA-Lp.) a dosis de 100, 500 y 1000mg/Kg. En comparación con el fármaco patrón furosemida (20mg/kg).

#### **4. MATERIALES Y MÉTODOS.**

##### **4.1. MATERIALES.**

##### **4.1.1. MATERIAL BIOLÓGICO.**

- Se utilizaron ratones albinos suizos de ambos sexos, con un peso corporal comprendido entre 25 y 30g., y ratas hembras albinos suizos comprendidos entre 250 y 300 g., en condiciones estándares de humedad, temperatura ( $20 \pm 2$  °C), fotoperiodos (ciclos de luz/oscuridad de 12/12 h), fueron alimentados con ración peletizada y agua *ad libitum*.
- Extracto vegetal, especie *L. pinnata*.

##### **4.1.2. MATERIAL FUNGIBLE.**

- Algodón
- Papel Filtro 0.2  $\mu\text{m}$
- Jeringas (1 mL)
- Vaso precipitados (500 mL)
- Pipetas Graduadas (1 – 2 mL)
- Embudo de separación
- Viales *Eppendorf*
- Bureta (250 mL)
- Erlenmeyer (1000 mL)
- Parafilm

##### **4.1.3. EQUIPOS.**

- Balanza analítica Modelo BP – 210S Sartorius, industria Japonesa.
- Baño María marca Quimis, industria Brasileira.
- Caja metabólica diurética.
- Estufa Modelo Venticell, GERMANI.
- Liofilizador Modelo CHRIST, Alpha 2 -4, GERMANI.
- Rota evaporador Modelo Heidolph, Laborota GERMANI.

**4.1.4. REACTIVOS.**

- Etanol al 96° GL
- Twen 20
- Furosemida (40 mg/Kg.)
- Solución Fisiológica Isotónica (NaCl 0.9%)
- Agua Destilada

## **4.2. MÉTODOS.**

### **4.2.1. RECOLECCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL.**

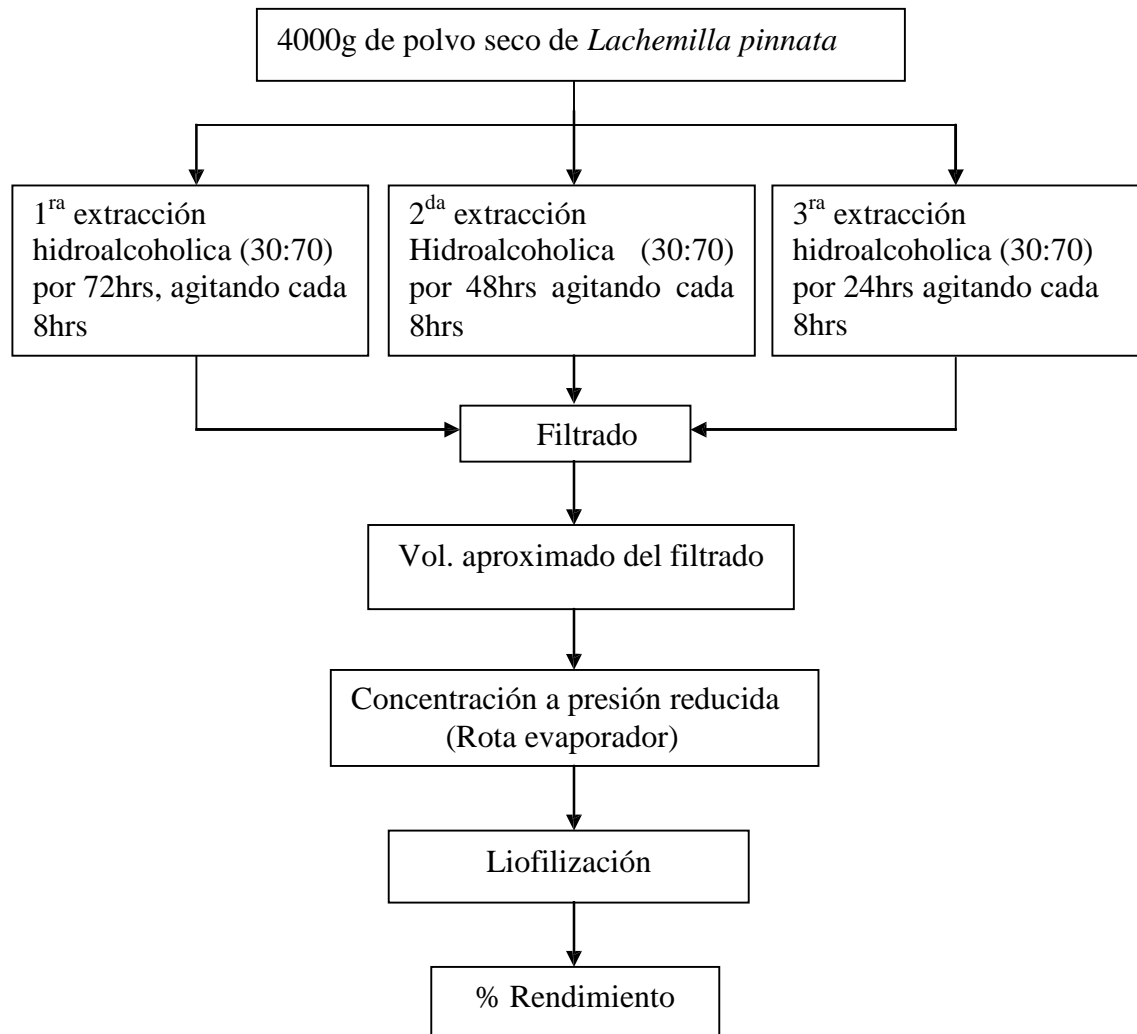
La recolección de la especie *L. pinnata* se realizó de la población de Huatajata, provincia Omasuyos ubicada al oeste distante a 70 km de la ciudad de La Paz a orillas del Lago Titicaca a una altura aproximadamente de 4000m/s/n/m en el mes de mayo del 2011 durante su estado vegetativo.

### **4.2.2. PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO.**

El material vegetal colectada en cantidad de 4000 g fue secado por un periodo de 15 días a una temperatura de 25 °C privadas de luz, y convertido en polvo a través de un molino eléctrico, se sometió a maceración hidroalcoholica (30:70) en frascos de vidrio de 1 litro que fueron cerrados herméticamente, los cuales fueron depositados durante un periodo de 96 horas, siendo esta agitada cada 8 horas.

La solución se filtró a través de papel filtro whatman, y esta fracción fue concentrada a presión reducida en un rotaevaporador (110 rpm y a 35 °C) para eliminar el exceso de solvente de la muestra. La maceración obtenida se llevo a congelación a – 70 °C por 3 días para su posterior liofilización.



**Esquema N° 1.****Marcha de extracción hidroalcohólica.****Rendimiento**

4000 g de Materia prima ----- 100% de EHA-Lp

487 g.----- X

Rendimiento. = 12,2 %

### 4.2.3. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DIURÉTICA.

Para la evaluación de la actividad diurética se utilizó el método Wiebelhaus (1965), para ello se utilizaron 50 ratones jóvenes adultos (25 hembras, 25 machos) Albinos Suizos procedentes del bioterio de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas (FCFB) con un peso comprendido entre 25 – 30g.

Todos los animales fueron mantenidos en condiciones estándares de humedad, temperatura ( $20 \pm 2$  °C) y fotoperiodos (ciclos de 12 hrs. luz/ 12 hrs. oscuridad). Para el estudio comparativo del extracto se formaron 5 grupos de 10 animales (5 hembras, 5 machos) cada uno distribuidos aleatoriamente de la siguiente forma:

- Grupo I: tratados con solución de cloruro de sodio al 0,9 % administrados en volumen de 0,1mL/10g de peso corporal administrados vía oral por canulación intragástrica (control negativo).
- Grupo II: tratados con el EHA-Lp a dosis de 100 mg/kg, disuelto en solución fisiológica (SF) administrados en volumen de 0,1mL/20g de peso corporal vía oral por canulación intragástrica.
- Grupo III: tratados con el EHA-Lp a dosis 500 mg/kg, disuelto en solución fisiológica (SF) administrados en volumen de 0,1mL/20g de peso corporal vía oral por canulación intragástrica.
- Grupo IV: tratados con el EHA-Lp a dosis de 1000 mg/kg, disuelto en solución fisiológica (SF) administrados en volumen de 0,1mL/kg de peso corporal vía oral por canulación intragástrica.
- Grupo V: tratados con furosemida con dosis de 20 mg/kg de peso corporal, disuelto en solución fisiológica (SF) administrados en volumen de 0,1mL/20g de peso corporal vía intraperitoneal (control positivo).

Luego de la administración, los animales fueron colocados de forma individual en jaulas metabólicas y se registró el volumen de orina acumulado a los 90 min y 24 horas post-administración.

Para calcular la acción diurética y el porcentaje de carga salina excretada de las drogas en cada grupo, se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$\text{ACCIÓN DIURÉTICA} = \frac{\text{Excreción urinaria del grupo tratado}}{\text{Excreción urinaria del grupo control}} \times 100$$

$$\% \text{ DE CARGA SALINA EXCRETADA} = \frac{\text{Volumen de orina}}{\text{Volumen de carga salina}} \times 100$$

#### 4.2.4. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN RATONES.

La evaluación de la DL50 del extracto hidroalcohólico de *L. pinnata* se realizará en base de la metodología descrita por el CYTED y la *Organization for Economic Cooperation and Development*, (OECD., 2001).

Se administrará dosis de 1000, 2000 y 3000 mg/kg por vía oral del EHA-Lp y solución fisiológica al grupo control. Tras la administración de los extractos se observará y determinarán los siguientes efectos sobre el SNC a los 30, 60, 120, 240, 480 minutos hasta las 24 horas: actividad motora, ataxia, pérdida de reflejos de erección, analgesia, anestesia, parálisis de patas anteriores, parálisis de patas traseras, parálisis de la cabeza, pérdida de la actividad prensil, reacción de alarma, reflejo corneal, reflejo pineal, temores finos del cuerpo, temores toscos del cuerpo, fasciculaciones, convulsiones tónicas, convulsiones clónicas, convulsiones mixtas, erección de la cola (Straub), prueba de Rabichaud.

Se evaluará también los parámetros sobre la Regulación Autonómica como: salivación, lagrimación, micción, diarrea, erección pilomotora, frecuencia y profundidad respiratoria, así como parámetros de evaluación a nivel ocular como: ptosis parpebral, nistagmus. También se observaran parámetros sobre efectos subjetivos como agresividad, pasividad, actividad temerosa así como evaluación de la temperatura rectal (°C).

#### 4.2.5. DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL MEDIA DL<sub>50</sub>.

Para la evaluación de la DL<sub>50</sub> se utilizó aleatoriamente, tres grupos de ratones de 10 (5 hembras y 5 machos) con un peso comprendido entre 25 – 30 g, a los que se administraron por vía oral dosis de 1000, 2000 y 3000 mg/kg de extracto hidroalcohólico *Lachemilla pinnata* (EHA-Lp). Se determinó el porcentaje de sobrevivencia y/o mortalidad de los ratones en cada dosis administrada.

Al concluir el período experimental se procedió al sacrificio de los animales por dislocación cervical para el posterior estudio anatomopatológico macroscópico del corazón, riñón, bazo, pulmones, hígado, estómago e intestinos.

#### 4.2.6. DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL *Lachemilla pinnata*.

Para la evaluación de la toxicidad aguda de *Lachemilla pinnata* se ha evaluado a través del Test hipocrático, que es una prueba multidimensional que da una idea general de los efectos tóxicos y/o farmacológicos más manifiestos de los productos en estudio. A partir de los datos obtenidos, los estudios posteriores se dirigen a profundizar aquellos efectos que se manifiestan o presenten mayor interés.

De acuerdo al Test hipocrático descrito por el CYTED y la OECD, se utilizaron 20 ratones albinos suizos (10 hembras y 10 machos) los cuales fueron conformados de manera aleatoria. Los animales fueron distribuidos en dos grupos de 10 (5 hembras y 5 machos), por cada grupo (un grupo tratado y un grupo control), con un peso corporal comprendido entre 25 -30 g, todos los animales fueron mantenidos en condiciones experimentales de humedad, temperatura ( $20 \pm 2$  °C) y fotoperiodos (ciclos de 12 hrs luz/12 hrs oscuridad). La alimentación consistió en ración peletizada y agua *ad libitum*.

La sustancia de ensayo fue administrada con un ayuno previo de 6 horas por vía oral mediante cánula intragástrica, a dosis única de 1000 mg/kg de peso corporal,

teniendo en cuenta la ausencia de signos o síntomas de toxicidad por esta vía de administración.

Los animales fueron observados individualmente durante los primeros 30 minutos post administración con especial atención durante las primeras 4 horas y diariamente hasta los 14 días del experimento, registrándose signos y síntomas de toxicidad.

Las observaciones estuvieron dirigidas a la determinación de: muerte y tiempo de ocurrencia de la misma, signos y síntomas de toxicidad incluyendo parámetros del Test hipocrático como: actividad motora, ataxia, analgesia, anestesia, pérdida de reflejo corneal, parálisis de patas anteriores y posteriores, parálisis de la cabeza, actividad prensil, reacción de alarma, temblores finos y groseros del cuerpo, convulsiones clónica y tónicas y mixtas; a nivel periférico, salivación, erección de la cola, micción, diarrea, movimiento circular; agresividad, pasividad y peso corporal. Se prestó especial atención a la potencial ocurrencia de tembor, convulsiones, salivación, diarrea, letargo, somnolencia y coma.

Se controló el peso vivo de los animales en los días 1, 7 y 14 del experimento como uno de los parámetros demostrativos de toxicidad.

Al concluir el período experimental se procedió al sacrificio de los animales por dislocación cervical para el posterior estudio anatomopatológicos macroscópico del corazón, riñón, bazo, pulmones, hígado, estomago e intestinos.

## **5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Todos los datos obtenidos durante el estudio fueron tabulados y almacenados en una base de datos según el programa estadístico MINITAB 15 para Windows XP.

Para establecer si las diferencias entre ambos grupos (tratado y control) fueron estadísticamente significativas se utilizó la prueba paramétrica ANOVA. Se aceptó  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  como indicadores de las diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos se exponen como el promedio de grupo  $\pm$  desviación estándar.

## 6. RESULTADOS.

La especie medicinal *Lachemilla pinnata* conocido como Sillu sillu, es una planta medicinal utilizada tradicionalmente por sus propiedades medicinales, entre ellas: tratamiento de enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial), hepáticas, antiinflamatorias entre otras.

### 6.1. EVALUACIÓN DEL EFECTO DIURÉTICO.

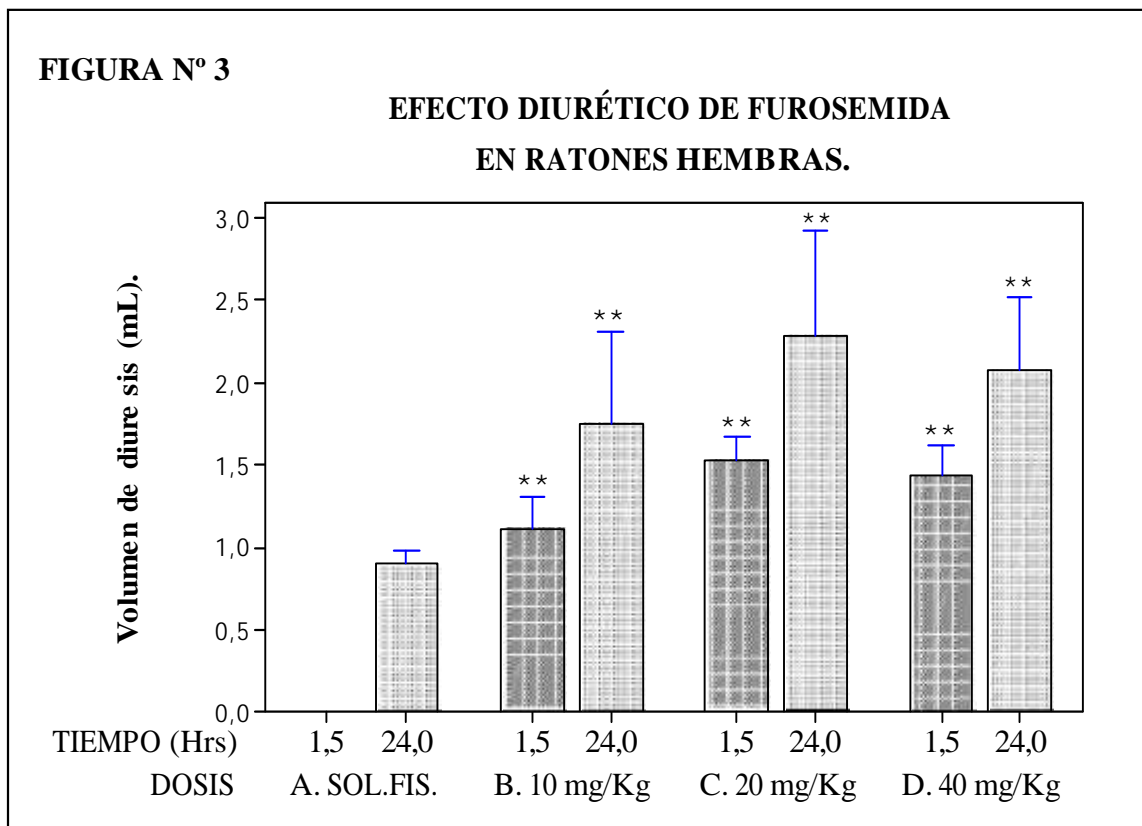
Siguiendo el método de Wiebelhaus (1965), descrito anteriormente, se obtuvieron los volúmenes de orina excretados por cada uno de los ratones a las 1.5 y 24 horas, luego de haber administrado los tratamientos asignados a cada grupo, se ha utilizado como fármaco de referencia a la furosemida a dosis de 20mg/kg para el grupo control positivo, el EHA-Lp fue administrado a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg a los grupos experimentales y agua *ad libitum* para el grupo control negativo (solución fisiológica).

De los resultados obtenidos en diuresis acumulados durante un periodo de 24 horas se obtuvo un promedio con su respectiva desviación estándar para cada uno de los grupos.

La evaluación del efecto diurético del EHA-Lp se determinó con los volúmenes promedio de orina que se acumularon a lo largo del total de las 24 horas, comparando con los volúmenes promedios de orina excretados por el grupo control negativo (solución fisiológica) y analizarlos estadísticamente.

Al obtener los promedios y desviaciones estándar se procedió a aplicar el análisis de varianza de un solo factor (ANOVA) para determinar si existe o no diferencia significativa entre los grupos tratados con el EHA-Lp y el grupo control negativo (solución fisiológica), fueron considerados estadísticamente significativos como:  $p < 0.05$  y  $p < 0.01$  para un nivel de confianza del 95 y 99% respectivamente.

En la figura N° 3 se observa la estandarización del efecto diurético en ratones hembras a diferentes dosis y tiempo, muestran un mayor efecto farmacológico a dosis de 20mg/kg y a un tiempo de 24 horas, mostrando grados de significancia ( $p < 0.01$ ) en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica).



Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

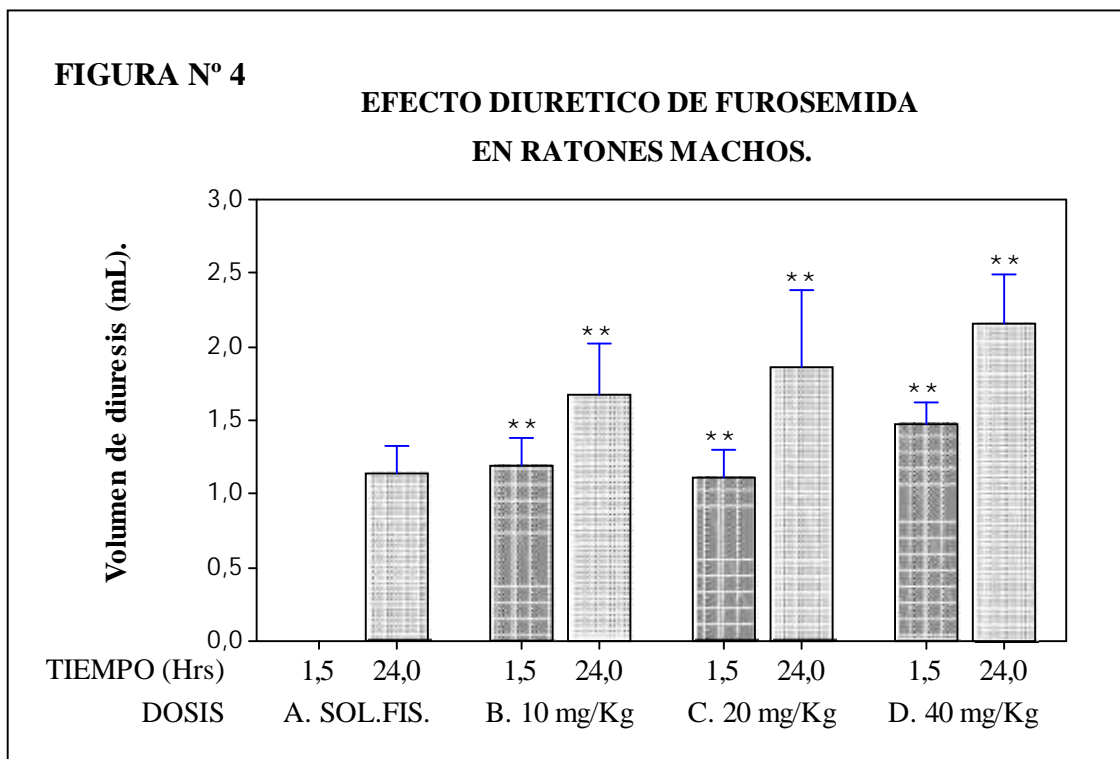
\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

La estandarización del efecto diurético permite identificar la dosis correcta y el tiempo donde se genera mayor el efecto farmacológico, para esto se ha utilizado el fármaco de referencia (furosemida) a diferentes dosis (10, 20 y 40mg/kg) en comparación con el grupo control negativo (solución fisiológica).



En la figura N° 4 se observa la estandarización del efecto diurético en ratones machos a diferentes dosis y tiempo, de igual manera se observa un mayor efecto farmacológico a dosis de 20mg/kg y a un tiempo de 24 horas, mostrando grados de significancia ( $p < 0.01$ ) en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica).



Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

Este ensayo nos ha permitido identificar la dosis correcta y adecuada del efecto diurético de la furosemida el cual es de 20mg/kg en ratones hembras y machos, que coincide con la literatura como la dosis adecuada a emplear en la evaluación de la actividad diurética. (Habib y col., 2005; Pérez y col., 2009; Pérez y col., 2010).

En la tabla 14 y 15 se observa la acción diurética y el porcentaje de carga salina excretada generado por la furosemida (20mg/kg) y el EHA-Lp a dosis de 100, 500 y 100 mg/kg en ratones hembras y machos hasta las 24 horas.

El porcentaje de carga salina excretada evalúa el efecto diurético generado durante 24 horas, en comparación al volumen administrado inicialmente, que demuestra la eficacia de una sustancia. Se puede observar un aumento significativo del porcentaje de carga salina tanto con la furosemida ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ ) y el EHA-Lp con dosis de 100 y 1000 mg/kg en ratones hembras y machos respectivamente, produjo un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) en comparación al grupo control (solución fisiológica).

Por su parte la acción diurética es un parámetro de evaluación entre la excreción urinaria del grupo tratado (furosemida 20mg/kg) y el grupo control (solución fisiológica), este es un indicador de acción farmacológica ejercida. Según este parámetro se ha generado un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) en todas las dosis del EHA-Lp (100, 500 y 1000 mg/kg) tanto en ratones hembras y machos a las 24 horas en comparación al grupo control (solución fisiológica).

**Tabla N° 14.**

**Efecto del EHA-Lp sobre la excreción de la carga salina en ratones hembras hasta las 24 horas.**

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	% de Carga salina excretada	Acción diurética
Solución Salina (Control)		34,3±0,3	1
Furosemida	20mg/kg	68,8±0,1**	2,1±0,4**
EHA-Lp	100mg/kg	28,3±0,1	8,1±0,2**
EHA-Lp	500mg/kg	41,9±0,1*	1,4±0,5**
EHA-Lp	1000mg/kg	41,4±0,4**	9,6±0,2**

Cada valor representa la Media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

**Tabla N° 15.****Efecto del EHA-Lp sobre la excreción de la carga salina en ratones macho hasta las 24 horas.**

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	% de Carga salina excretada	Acción diurética
Solución Salina (Control)		41,1±0,8	1
Furosemida	20mg/kg	72,6,±0,2**	1,8±0,3**
EHA-Lp	100mg/kg	56,8±0,8*	1,4±0,2**
EHA-Lp	500mg/kg	54,9±0,1	1,2±0,3**
EHA-Lp	1000mg/kg	41,3±46,7	96,4±2,3**

Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

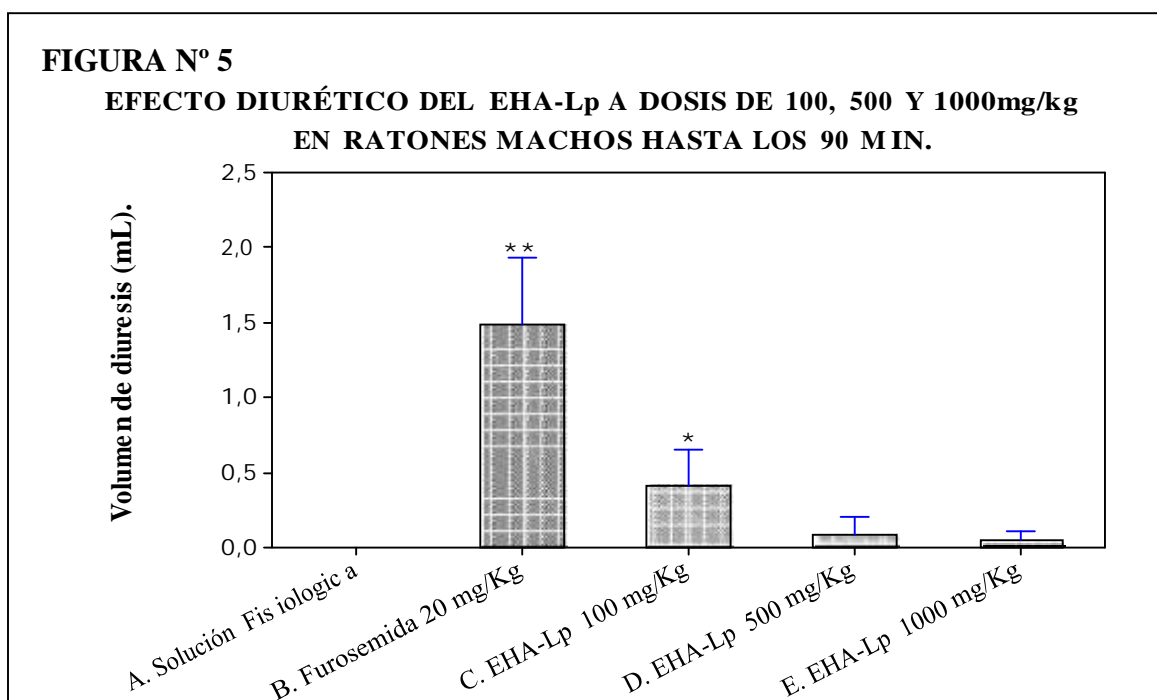
\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

Estos ensayos permiten evaluar parámetros como la eficacia y la acción farmacológica ejercida de manera cualitativa y que tiene el objetivo de valorar la actividad diurética de una especie vegetal estudiada.

En ambos casos tanto en el porcentaje de carga salina excretada y la acción diurética en ratones hembras y machos a las 24 horas, el EHA-Lp y al parecer muestra un efecto diurético similar a la furosemida y probablemente por la presencia de sus componentes fenólicos, flavonoides, ácidos orgánicos, Triterpenos, acetatos u esteroides muy diferente al control negativo (solución fisiológica).

En la figura N° 5 se observa la comparación del efecto diurético en ratones machos a los 90 minutos post administración del extracto, se observa una diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) con el fármaco de referencia (furosemida 20 mg/kg) en comparación al grupo control (solución fisiológica). El EHA-Lp a dosis 100 mg/kg genera un efecto similar estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica).



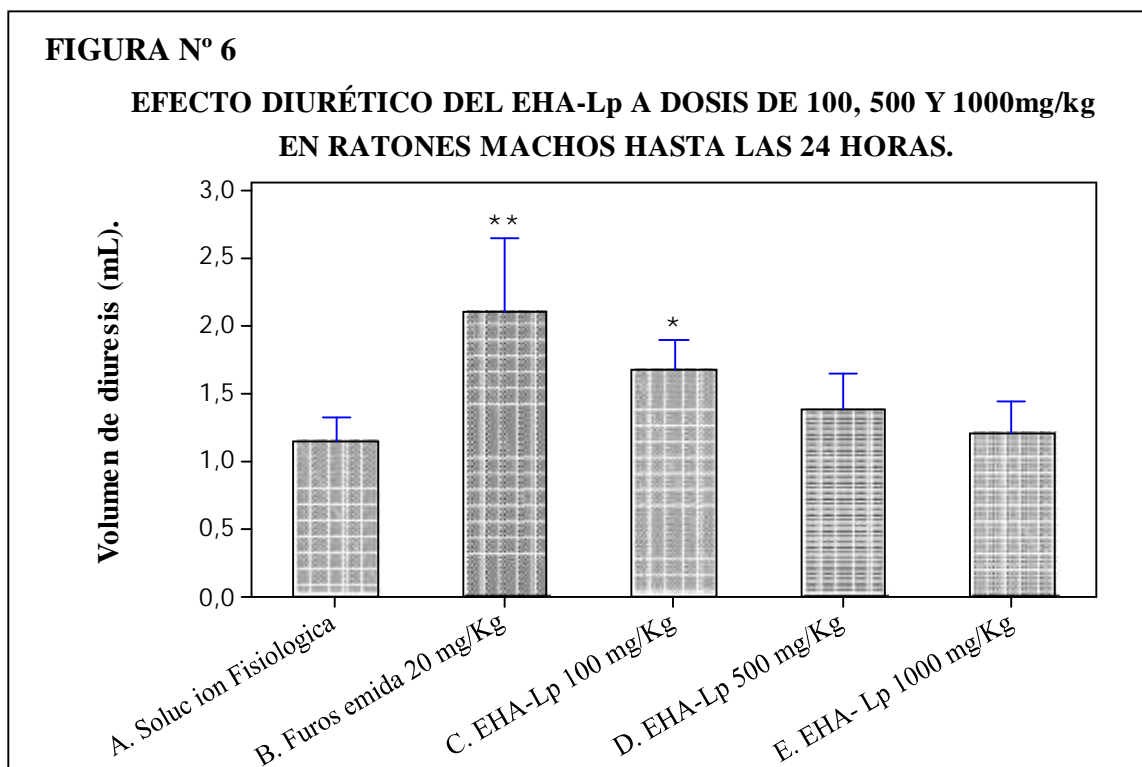
Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

El efecto diurético generado a los 90 minutos post administración muestra que el fármaco de referencia (furosemida 20 mg/kg) generó un efecto farmacológico esperado logrando la excreción máxima de volumen urinario, efecto que es estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ) en comparación al grupo control. Así mismo el efecto diurético generado por el EHA-Lp no fue dosis dependiente, debido a que la excreción diurética del grupo tratado a dosis de 1000 mg/kg fue inferior a la dosis administrada de 100 mg/kg.

En la Figura N° 6 el efecto farmacológico es similar al anterior, el efecto diurético en ratones machos a las 24 horas post administración, se observa nuevamente una diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) con el fármaco de referencia (furosemda 20 mg/kg) en comparación con el grupo control (solución fisiológica) que presento mayor efecto diurético. Así mismo el EHA-Lp a dosis 100 mg/kg genera un efecto diurético inferior al fármaco de referencia en la generación del efecto diurético, sin embargo esté muestra niveles de significancia ( $p < 0,05$ ), en comparación al grupo control.



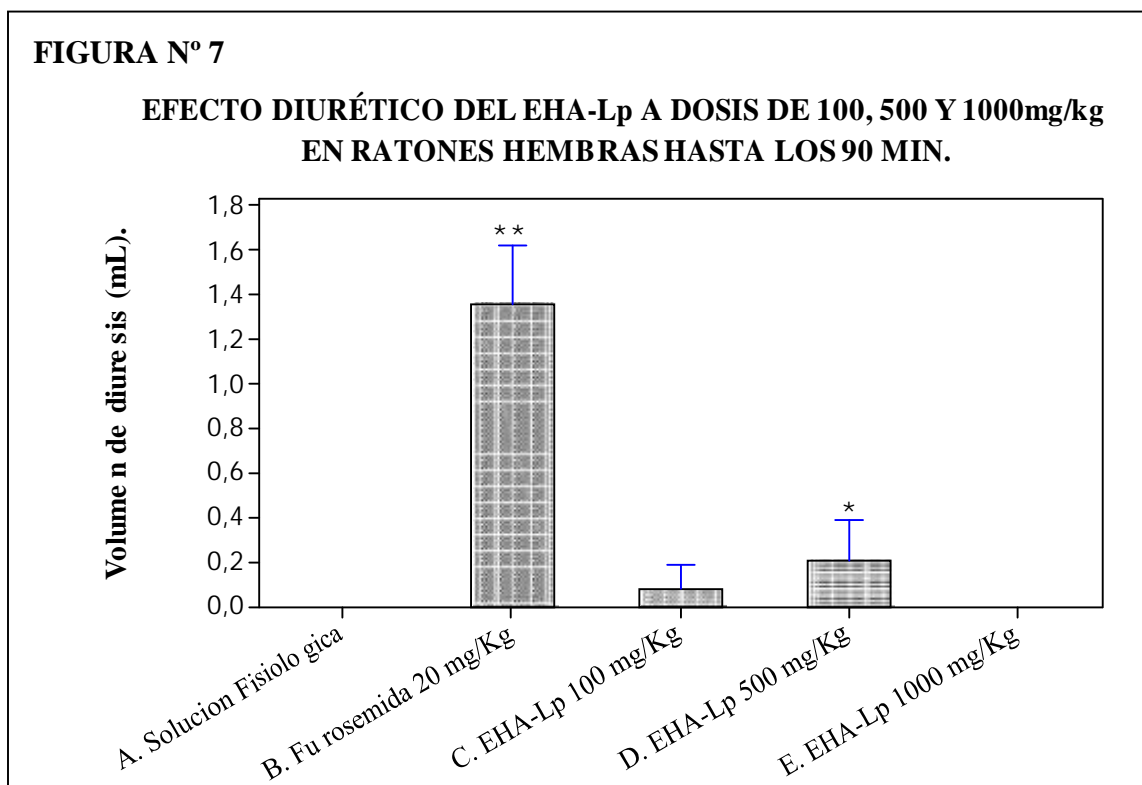
Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

Es bueno mencionar que de igual forma el efecto diurético para este tiempo fue inversamente proporcional a la dosis, debido a que la excreción de orina del grupo tratado a dosis de 1000 mg/kg aun fue inferior que cuando se trataron con dosis de 100 mg/kg.

En la figura N° 7 muestra la comparación del efecto diurético en ratones hembras a los 90 minutos post administración, se observa una diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) con el fármaco de referencia (furosemida 20 mg/kg), en comparación con el grupo control (solución fisiológica) que presento mayor efecto diurético. El EHA-Lp a dosis 500 mg/kg genera un efecto diurético inferior al fármaco de referencia, pero que muestra niveles de significancia ( $p < 0,05$ ) en el efecto diurético en comparación al grupo control.



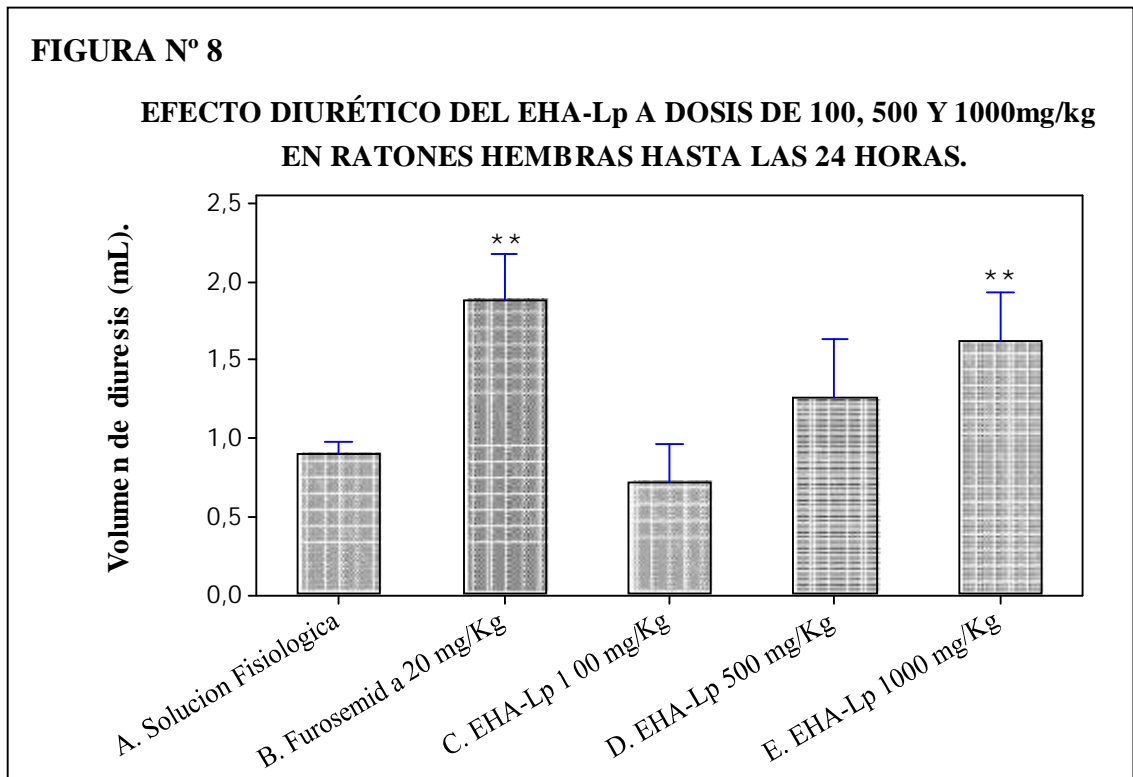
Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

El efecto diurético generado en ratones hembras difiere en comparación a los ratones machos a un tiempo de 90 minutos post administración, generando en este caso mayor actividad diurética a una dosis mayor a lo anterior, de igual manera el efecto diurético no fue dosis dependiente, debido a que la excreción de orina del grupo tratado a dosis de 1000 mg/kg fue inferior que cuando se trataron con dosis de 500 mg/kg.

En la Figura N° 8 se muestra la comparación del efecto diurético en ratones hembras a las 24 horas post administración, se observa un efecto diurético similar entre el fármaco de referencia (furosemida 20 mg/kg) y el EHA-Lp (1000 mg/kg) que muestran niveles de significancia ( $p < 0,01$ ) respecto al grupo control.



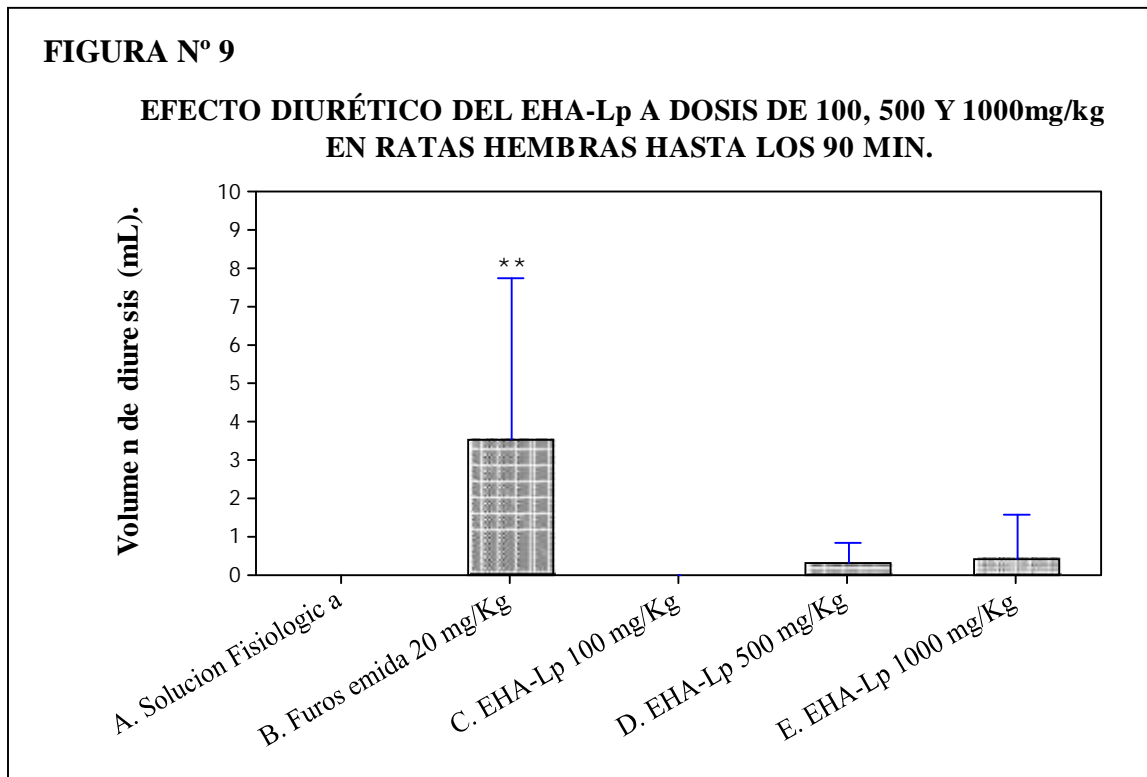
Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

En el ensayo experimental realizado con ratones hembras a un tiempo de 24 horas se ha podido identificar que existe una marcada correlación entre dosis y volumen de orina, y/o una relación directamente proporcional a la dosis que demuestra y se hace mas evidente el efecto farmacológico que fue mas acentuada en el ultimo nivel de dosis (1000 mg/kg), por lo que es considerada la dosis mas efectiva de diuresis en relación al tiempo y la dosis en ratones hembras.

La Figura N° 9 muestra la comparación del efecto diurético en ratas hembras a los 90 minutos post administración, se observa que solo existe una diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) que corresponde al fármaco de referencia (furosemida 20 mg/kg), que presentó mayor efecto diurético en comparación con el grupo control (solución fisiológica).



Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

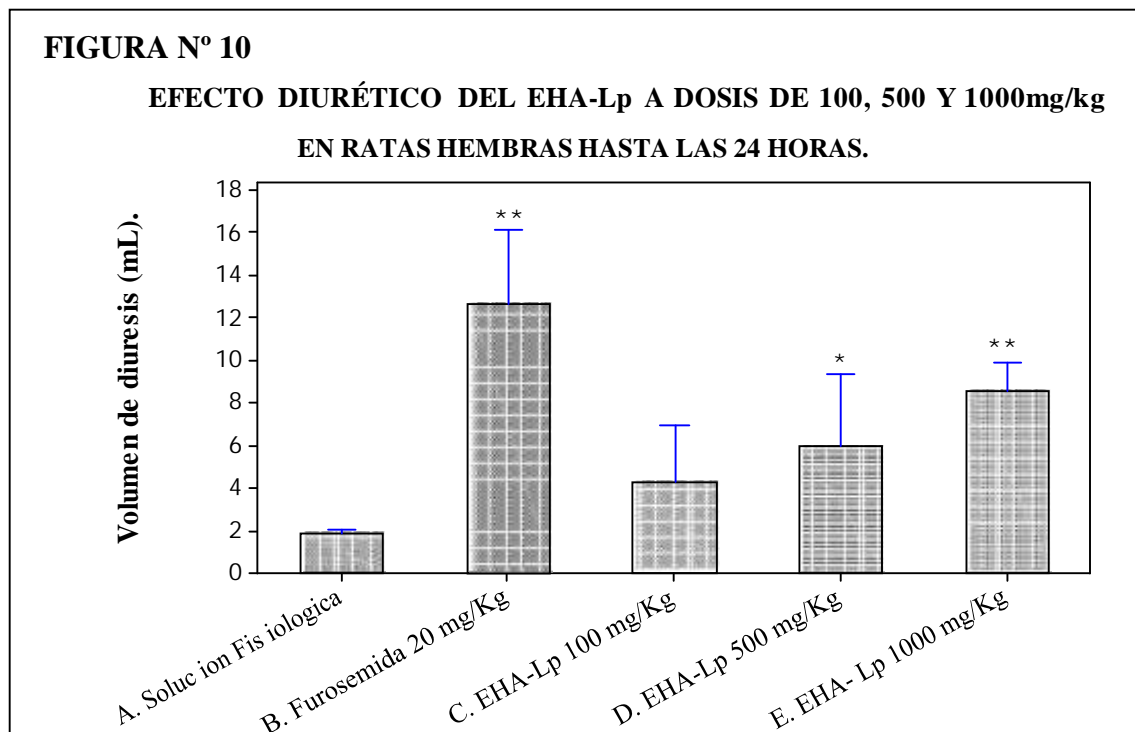
La evaluación del efecto diurético del EHA-Lp a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg en ratas genera un efecto diurético ascendente inferior no significativo en comparación al grupo control, sin embargo este efecto se ve favorecido en relación al incremento de la dosis, incremento que no fue estadísticamente significativo en comparación al grupo control (solución fisiológica).

El grupo control (solución fisiológica), no reportó ningún efecto diurético a los 90 minutos, lo que difiere de manera particular con los demás grupos tratados.



En la Figura N° 10 muestra la comparación del efecto diurético en ratas hembras a las 24 horas post administración, se observa una diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) con el fármaco de referencia (furosemida 20 mg/kg), en comparación con el grupo control (solución fisiológica) que presentó mayor efecto diurético.

El EHA-Lp a dosis 500 y 1000 mg/kg genera un efecto diurético que muestra niveles de significancia  $p < 0,05$  y  $p < 0,01$  respectivamente en comparación al grupo control.



Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

El efecto diurético generado a las 24 horas post administración en ratas, muestra que existe un mayor efecto diurético en el control positivo (furosemida 20 mg/kg) y en el EHA-Lp a dosis de 1000 mg/kg, los cuales muestran grado de significancia  $p < 0,01$  en comparación al grupo control. Así mismo el EHA-Lp a dosis de 500 mg/kg muestra un efecto diurético similar con grado de significancia de  $p < 0,05$ .

## 6.2. EVALUACIÓN DEL LA DOSIS LETAL MEDIA DL<sub>50</sub>.

Dentro de las baterías de ensayos de primera línea sobre evaluación del efecto toxico propuesto por Dipasculé (2001) se encuentran la toxicidad a dosis únicas que son imprescindibles en la estimación del potencial toxico de una sustancia, para el estudio cuali-cuantitativo de los fenómenos tóxicos y de su aparición en función del tiempo post administración de una dosis única en el transcurso de 24 horas. Para esta evaluación se determino el porcentaje de sobrevivencia y/o mortalidad de acuerdo al número de ratones en cada dosis administrada.

La administración de una dosis límite de 3000 mg/kg de masa corporal no provocó muertes de los animales o síntomas indicativos de toxicidad, lo que indica que DL<sub>50</sub> es superior a las dosis empleadas descartando de esta manera la posibilidad de un efecto toxico.

### Tabla N° 16.

**Porcentaje de mortalidad en 24 horas y signos de toxicidad observados en ratones machos y hembras después de la administración oral EHA-Lp (N=10).**

Dosis (mg/kg)	Mortalidad (%)	Signos de toxicidad	Animales que mostraron signos de toxicidad	Porcentaje de sobrevivencia
S.F.	0	0	0	100%
1000	0	0	0	100%
2000	0	0	0	100%
3000	0	0	0	100%

DL<sub>50</sub>: no mortalidad

Las regulaciones para la ejecución de la toxicidad aguda plantean, que si no existen informes anteriores de toxicidad de la sustancia que se investiga es posible utilizar una dosis límite de 2000 mg/kg de masa corporal, sin embargo utilizando dosis de 3000 mg/kg tampoco muestran signos de toxicidad, lo cual respalda la ausencia de toxicidad dado que son extractos de plantas sobre las que no se ha señalado un antecedente de toxicidad en su extenso uso tradicional.

### 6.3. DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA A DOSIS ÚNICAS.

Para la determinación del ensayo de toxicidad aguda a dosis únicas, se ha registrado todos los parámetros del Test Hipocrático, de los cuales solo fueron reportados aquellos que mostraron mayor relevancia, identificando los signos y síntomas considerados como parámetros de toxicidad.

En la Tabla N° 17 se muestra la observación de los signos y síntomas de los primeros 30 minutos post administración del extracto, muestran un marcado interés en la expresión de los siguientes signos y síntomas como: analgesia, conducta pasiva y conducta temerosa, que son significativos en comparación al grupo control.

**Tabla N° 17.**

**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 30 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
			-	-	+	+	-
S.F.	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/10
2000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	3/10*	3/10*	5/10*
	M	0/10	0/10	0/10	2/10*	4/10*	4/10*
3000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	3/10*	6/10*	3/10*
	M	0/10	0/10	0/10	6/10*	8/10*	4/10*

\* Síntomas presentados a los 30 min.

Sin embargo la manifestación de los signos, síntomas como: analgesia y conducta pasiva durante las primeras horas post administración del EHA-Lp demuestran las propiedades farmacológicas aplicables de la especie medicinal, confirmando de esta manera estudios realizados por Ortiz y col., 1990.

En la tabla N° 18 se observa la evaluación y registro de los parámetros del Test Hipocrático hasta los 60 min post administración del EHA-Lp, muestran signos y síntomas que hacen referencia a los observados durante los primeros 30 minutos, como Analgesia: el cual muestra un incremento en la sintomatología que muestra grados de significancia (\*) en comparación al grupo control (solución fisiológica), la cual está relacionado con la dosis administrada, llegando a generar analgesia de mayor efecto a dosis de 3000 mg/kg.

Conducta pasiva: en este tipo de parámetro de evaluación muestra una disminución de la sintomatología en comparación a los efectos observados durante los primeros 30 minutos.

Conducta temerosa: este tipo de parámetro de evaluación muestra una disminución evidente de la sintomatología, incluso a dosis elevadas en comparación a los efectos observados durante los 30 minutos.

**Tabla N° 18.**  
**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 60 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
		-	-	-	+	+	-
S.F.	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	3/10*	1/10*	1/10*
	M	0/10	0/10	0/10	4/10*	2/10*	1/10*
3000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	5/10*	2/10*	1/10*
	M	0/10	0/10	0/10	7/10*	2/10*	1/10*

\* Síntomas presentados a los 60 min.

En la Tabla N° 19 se observa la evaluación y registro de los parámetros del Test Hipocrático hasta los 120 min post administración del EHA-Lp, muestran de igual manera los signos y síntomas que hacen referencia a los observados durante los primeros 60 minutos, como Analgesia: que a diferencia del parámetro observado anteriormente existe una disminución en la sintomatología, mostrando dicho efecto solo a dosis de 3000 mg/kg.

Sin embargo los síntomas durante los primeros 120 minutos fueron de mayor prevalencia sobre la analgesia, no mostrando otros efectos en ratones hembras y machos

**Tabla N° 19.**

**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 120 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
		-	-	-	+	+	-
0	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
3000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	3/10*	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	5/10*	0/10	0/10

\* Síntomas presentados a los 120 min.

En la tabla N° 20 se observa el efecto del EHA-Lp sobre la evaluación del test hipocrático, en ratones machos y hembras

En ratones machos se muestra que a los 240 minutos el EHA-Lp produce una disminución de la analgesia y la conducta temerosa, presentándose solo en 3 ratones este efecto farmacológico, los cuales son significativos en comparación al grupo control negativo que no presenta este tipo de sintomatología.

En ratones hembras a los 240 minutos de igual manera el EHA-Lp produce una disminución del efecto de analgesia, presentándose solo en uno.

Sin embargo los signos y síntomas solo se presentan a dosis de 3000 mg/kg y no así a dosis de 1000 y 2000 mg/kg.

**Tabla N° 20.**

**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 240 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
		-	-	-	+	+	-
0	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
3000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	3/10*	0/10	0/10

\* Síntomas presentados a los 240 min.

En la tabla N° 21 se observa el efecto del EHA-Lp sobre la evaluación del test hipocrático, en ratones machos y hembras.

En ratones machos muestra que a los 480 minutos el EHA-Lp no produce ningún efecto farmacológico, con una ausencia total de la analgesia y la conducta temerosa. No presentando niveles de significancia en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica)

De la misma manera en ratones hembras a los 480 minutos no produce ningún efecto farmacológico, no presentando niveles de significancia en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica).

**Tabla N° 21.**

**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta los 480 min después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
			-	-	+	+	-
0	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
3000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

No se presentan síntomas de toxicidad a los 480 min.

En la tabla N° 22 se observa el efecto del EHA-Lp sobre la evaluación del test hipocrático, en ratones machos y hembras.

En esta tabla se muestra que tanto en ratones machos y hembras a las 24 horas post administración del EHA-Lp no produce ningún efecto farmacológico, a todas las dosis utilizadas con una ausencia total de los signos y síntomas presentados inicialmente, asemejándose el comportamiento al grupo control negativo (solución fisiológica).

**Tabla N° 22.**

**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos hasta las 24 horas después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
			-	-	+	+	-
0	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
3000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

No se presenta síntomas de toxicidad a las 24 horas.



En la tabla N° 23 se observa el peso de órganos a las 24 horas post administración del EHA-Lp en ratones hembras y machos.

La evaluación de la toxicidad a dosis únicas a través del peso de órganos internos muestran un nivel de significancia en ratones hembras de: intestino, pulmón, estomago, riñones e hígado y en machos de bazo, estomago e hígado, mostrando grados de significancia en dosis de 2000 y 3000 mg/kg en comparación al grupo control (solución fisiológica), si bien existe cierto grado de toxicidad, cabe mencionar que las dosis empleadas son bastante elevadas.

**Tabla N° 23.**

**Peso de órganos (g) a las 24 horas en ratones hembras, machos, control y tratados con EHA-Lp a dosis de 1000, 2000 y 3000 mg/kg.**

	Peso de órganos	Control (Sol. Fisiológica)	EHA-Lp (1000mg/kg)	EHA-Lp (2000mg/kg)	EHA-Lp (3000mg/kg)
<b>Hembras</b>					
	Corazón	0,12±0,01	0,11±0,01	0,12±0,02	0,12±0,02
	Intestino	3,11±0,30	2,55±0,23*	2,07±0,15*	3,14±0,22*
	Pulmón	0,24±0,05	0,17±0,02*	0,22±0,02	0,21±0,02
	Bazo	0,09±0,04	0,06±0,01	0,05±0,01	0,07±0,01
	Estomago	0,27±0,01	0,39±0,08*	0,20±0,01**	0,20±0,03**
	Riñones	0,30±0,01	0,26±0,02	0,66±0,85	0,31±0,03
	Hígado	1,34±0,07	1,20±0,06	0,97±0,06**	1,34±0,10
<b>Machos</b>					
	Corazón	0,16±0,02	0,12±0,02	0,14±0,01	0,14±0,01
	Intestino	2,69±0,27	2,83±0,24	2,74±0,25	2,58±0,21
	Pulmón	0,21±0,02	0,23±0,04	0,24±0,02	0,22±0,03
	Bazo	0,06±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01
	Estomago	0,46±0,11	0,36±0,06	0,26±0,10	0,30±0,07*
	Riñones	0,35±0,06	0,40±0,07	0,35±0,01	0,35±0,02
	Hígado	1,29±0,14	1,51±0,12*	1,23±0,09	1,16±0,08

Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

#### 6.4. DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA A DOSIS CONTINUAS.

En la tabla N° 24 se observa el comportamiento general de ratones hembras y machos al día 1 post administración oral del EHA-Lp.

En ratones machos muestra que el EHA-Lp genera un comportamiento de conducta temerosa que se presenta solo en uno, el cual no muestra diferencia en comparación al grupo control negativo ya que este de igual manera presenta dicho efecto.

**Tabla N° 24.**

**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos al día 1 después de la administración oral del EHA-Lp., (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
		-	-	-	+	+	-
S.F.	H	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	2/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	1/10*
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*	2/10*
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*

\* Síntomas presentados al primer día post administración; N =10

En ratones hembras muestra que el EHA-Lp genera un comportamiento de conducta pasiva y conducta temerosa los cuales se presentaron en dos ratones hembras, de igual manera no hay diferencia en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica) ya que presentaron el mismo efecto.

En la tabla N° 25 se observa el comportamiento general de ratones hembras y machos al día 7 post administración oral del EHA-Lp.

En ratones machos el EHA-Lp no muestra ningún efecto farmacológico o parámetro del test hipocrático, con ausencia total de comportamiento pasivo y temeroso, no presentando diferencias en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica).

**Tabla N° 25.**

**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos al día 7 después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
		-	-	-	+	+	-
0	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

\* Síntomas presentados al día 7 post administración; N =10.

En ratones hembras el EHA-Lp muestra un efecto farmacológico de conducta pasiva, el cual presenta diferencia en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica) ya que no presenta dicho efecto.

El efecto mostrado en ratones hembras, fue generado en una mínima cantidad de animales siendo esta casi inapreciable.

En la tabla N° 26 se observa el comportamiento general de ratones hembras y machos al día 14 post administración oral del EHA-Lp.

En ratones machos el EHA-Lp no muestra ningún efecto farmacológico o parámetro del test hipocrático, con ausencia total de comportamiento pasivo y temeroso, no presentando diferencias en comparación al grupo control negativo (solución fisiológica).

**Tabla N° 26.**

**Efectos sobre el comportamiento general en ratones hembras y machos al día 14 después de la administración oral del EHA-Lp (N=10).**

Dosis	Sexo	Ataxia	C. tónicas	C. clónicas	Analgesia	C. pasiva	C. temerosa
		-	-	-	+	+	-
0	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
1000 mg/kg	H	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	M	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

No presentan signos y síntomas de toxicidad.

En ratones hembras el EHA-Lp de igual manera a los ratones machos, no presentan efectos farmacológicos diferentes al grupo control negativo (solución fisiológica).

En la tabla N° 27 se observa el peso corporal a los 1, 7 y 14 días post administración en ratones hembras y machos a dosis 1000 mg/kg.

En ratones machos el EHA-Lp presenta al primer día una disminución de peso con niveles de significancia ( $p < 0,01$ ), en comparación al grupo control, sin embargo esta diferencia no fue apreciable al cabo del tratamiento hasta los 14 días, donde la masa corporal como indicador de toxicidad, se comporto dentro de los parámetros establecidos para la curva de crecimiento de la especie y línea del modelo biológico utilizado.

**Tabla N° 27.**

**Peso corporal (g) a 1, 7 y 14 días de ratones hembras y machos, control y tratados con el EHA-Lp a dosis de 1000 mg/kg., (N=10).**

	Control (S. Fisiológica)	EHA-Lp (1000 mg/kg)
Peso corporal		
Hembras		
1° día	25,5± 0,56	26,1±1,35
7° día	27,5± 0,57	27,1±1,86
14 día	29,5± 0,55	29,9±2,89
Machos		
1° día	27,7± 1,03	25,6±0,43**
7° día	29,6± 1,02	27,5±1,96
14 día	31,5± 1,04	29,5±3,61

Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

En la tabla N° 28 se observa el peso de órganos a los 14 días en ratones hembras y machos, como el grupo control y tratado a una dosis administrada del EHA-Lp de 1000 mg/kg donde se puede identificar que en los órganos como corazón, estomago, hígado e intestino existe una diferencia estadísticamente significativa en relación al peso en ambos grupos tratados, sin embargo esta diferencia del peso de órganos no ha generado los signos y síntomas característicos de un efecto toxico.

**Tabla. N° 28.**

**Peso de órganos (g) a 14 días en ratones hembras, machos, control y tratados con EHA-Lp a dosis de 1000mg/kg., (N=10).**

Peso de órganos		Control (Sol Fisiológica)	EHA-Lp (1000mg/kg)
<b>Hembras</b>			
	Corazón	0,12±0,15	0,15±0,02 *
	Intestino	3,01±0,51	3,21±0,29
	Pulmón	0,23±0,06	0,24±0,02
	Bazo	0,23±0,02	0,24±0,30
	Estomago	0,25±0,02	0,34±0,05*
	Riñones	0,34±0,03	0,36±0,02
	Hígado	1,48±0,16	1,51±0,14*
<b>Machos</b>			
	Corazón	0,15±0,03	0,16±0,01
	Intestino	2,61±0,28	3,86±0,55**
	Pulmón	0,25±0,03	0,26±0,01
	Bazo	0,17±0,23	0,23±0,25
	Estomago	0,49±0,06	0,42±0,08
	Riñones	0,47±0,01	0,49±0,03
	Hígado	1,44±0,02	1,81±0,17**

Cada valor representa la media + S.E.M., N=10 (ANOVA de un factor).

\*  $P < 0,05$

\*\*  $P < 0,01$

## 7. DISCUSIÓN.

Los diuréticos incrementan el volumen urinario por lo que son utilizados para regular tanto el volumen como la composición del medio interno en diferentes afecciones como la hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndromes nefróticos, entre otros.

La furosemida es un diurético de asa de alta eficacia que ha sido ampliamente utilizado en este modelo de diuresis, incluidos varios estudios con especies vegetales, motivo de su elección para la evaluación de este estudio como control positivo, (Camargo y col., 2004; Maghrani y col., 2005)

La evaluación de la actividad diurética fue realizado en base a la metodología descrita por Wiebelhaus (1965), donde se ha observado que el grupo control (solución fisiológica), el efecto diurético fue inferior a los grupos tratados, la diuresis del EHA-Lp a dosis de 1000 mg/kg es similar al efecto ejercido por la furosemida a dosis de 20 mg/kg, lo cual demuestra su actividad diurética.

La evaluación del efecto diurético tanto en ratones y en ratas del Extracto Hidroalcoholico *Lachemilla pinnata* (EHA-Lp) queda demostrado en el presente trabajo al generarse un efecto diurético significativo en todos los niveles de dosis ensayadas: 100, 500 y 1000 mg/kg, en comparación con el grupo control (solución fisiológica).

La furosemida (20 mg/kg) generó un mayor efecto diurético comparado con el EHA-Lp de significación estadística a partir de los 1.5 horas de medición de la orina. A partir de las 24 horas, las diferencias entre furosemida y EHA-Lp no fueron significativas.

El inicio de acción del efecto diurético de EHA-Lp es retardado comparado con la furosemida, lo que puede obedecer a factores farmacocinéticos o farmacodinámicos de los principios activos de la planta (Hernán y col., 2006)

El efecto diurético ejercido por el EHA-Lp en animales de experimentación puede ser causada por principios activos de naturaleza química muy variada. Frecuentemente, la presencia de varios de estos principios en la misma planta es la responsable de la acción diurética. Los principales principios activos que pueden

intervenir en la acción diurética son aceites esenciales, flavonoides, saponósidos y sales de potasio, (Arteche y col., 1998).

En cuanto a su mecanismo de acción, parece ser que algunos aceites esenciales, saponósidos y flavonoides podrían actuar a nivel glomerular (más que en el túbulo), provocando un aumento de la circulación renal e incrementando así la tasa de filtración glomerular y la formación de orina primaria, (Arteche y col., 1998; Cañigüeral y col., 1998)

Sin embargo, las sales de potasio podrían producir un efecto diurético, esto puede ser explicado si tenemos en cuenta los informes sobre varias especies vegetales que presentan potasio en su composición, al cual se atribuye el efecto diurético de la planta a través de un proceso osmótico, (Arteche y col., 1998; Cañigüeral y col., 1998; Bofill y col., 2006).

Por otra parte la evaluación de la toxicidad aguda a dosis continuas a nivel preclínico constituye en elementos de mucha importancia para demostrar la seguridad en el uso de productos naturales, corresponden a la fase inicial del desarrollo de un medicamento y están contemplados como parte de los pre-requisitos para realizar los estudios de tipo clínico, los cuales se encuentran especificados en la ley del medicamento 1937 del ministerio de salud y deportes de Bolivia.

Además los ensayos preclínico nos ofrecen información necesaria sobre el efecto de las sustancias, comprobando su efecto mediante diversos modelos experimentales o ensayos farmacológicos.

Los signos y síntomas indicativos de toxicidad fueron identificados a través del Test Hipocrático, que es una prueba multidimensional que da una idea general de los efectos tóxicos y/o farmacológicos mas manifiestos de la planta en estudio (*Lachemilla pinnata*).

La evaluación y registro realizada a través del Test Hipocrático en diferentes tiempos post administración del EHA-Lp a dosis de 1000, 2000 y 3000 mg/kg, en una fase inicial de evaluación mostró síntomas como analgesia, conducta pasiva y conducta temerosa, los cuales desaparecieron en el transcurso del ensayo.



Los síntomas observados a las dosis administradas como la actividad analgésica, este posiblemente dado por un efecto a nivel del sistema nervioso periférico, por otra parte en respuesta a la exposición de la manipulación desencadenantes del estrés en los animales de experimentación se puede producir la activación de neuronas magnocelulares del hipotálamo y la síntesis de otras hormonas como la vasopresina (AVP) y la oxitocina, estas hormonas son liberadas directamente en el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis). Los vasos portales de la eminencia media ponen en comunicación al hipotálamo con la hipófisis anterior o adenohipófisis. Al llegar a la adenohipófisis, la CRH estimula la secreción de la  $\beta$ -endorfina, un péptido opiáceo responsable de la analgesia asociada al estrés, (Kofman 2002; Teague y cols., 2007).

La presencia de sintomatología relacionado con una conducta pasiva y temerosa fue mostrada hasta los 60 minutos post administración, los cuales fueron desapareciendo en el transcurso del ensayo, liberando de esta manera síntomas indicativos de toxicidad, sin embargo considerando que los animales están también sometidos a diferentes tipos de estresores, derivados de la rutina del laboratorio, entre ellos se incluyen el ruido, vibración, traslado, jaulas metabólicas y la manipulación que son factores desencadenantes de estrés, que según Ottenweller (2000) producen efectos a corto plazo sobre la conducta, fisiología y sistema inmune, que posiblemente justifica el comportamiento de los ratones expresados durante el ensayo.

Sin embargo la sintomatología mostrada no es significativa, ya que solo se presento en una pequeña cantidad de animales de experimentación los cuales a su vez desaparecieron al término de los 480 min.

Las regulaciones para la ejecución de la toxicidad aguda plantean, que si no existen informes anteriores de toxicidad de la sustancia que se investiga es posible utilizar una dosis límite de 2000 mg/kg de masa corporal, sin embargo utilizando dosis de 3000 mg/kg tampoco muestran signos de toxicidad, lo cual respalda la ausencia de toxicidad dado que son extractos de plantas sobre las que no se ha señalado un antecedente de toxicidad en su extenso uso tradicional.

## 8. CONCLUSIONES.

- El extracto hidroalcohólico liofilizado de *Lachemilla pinnata* presenta actividad diurética a dosis de 100, 500 y 1000 mg/kg tanto en ratones y ratas de ambos sexos, así mismo se demostró que el extracto posee mayor efecto diurético a dosis de 500 y 1000 mg/kg en un periodo de 24 horas, mostrando grados de significancia  $p < 0.05$  y  $p < 0.01$  respectivamente en comparación al grupo control.
- El extracto de *Lachemilla pinnata* no presenta actividad tóxica aguda por administración oral en ratones albinos suizos. El producto no provoca mortalidad ni síntomas indicativos de efecto tóxico a dosis de 1000 mg/kg.
- El incremento del peso corporal como indicador de toxicidad estuvo dentro de los parámetros establecidos para la curva de crecimiento de la especie y línea de estudio.
- Los estudios anatomopatológicos macroscópicos muestran un aumento significativo en peso de órganos como: estómago, hígado e intestino, en todos los casos el resultado fue un indicador de baja toxicidad.
- Tras la administración de los extractos a dosis 1000, 2000 y 3000 mg/kg no se observó mortalidad a las 48 horas, por lo tanto la posible mortalidad o Dosis Letal media ( $DL_{50}$ ) podría presentarse sólo a dosis superiores de 3000 mg/kg vía oral, calificándose éstos, según el Sistema Global Armonizado, como “No clasificadas” (“No tóxicas”).

- De esta manera a través del estudio realizado, se evidencia el efecto diurético del uso en la medicina tradicional de la especie *Lachemilla pinnata* y la ausencia de toxicidad de la planta.
  
- La extracción de los principios activos de la especie *Lachemilla pinnata* fue realizada por el método de maceración hidroalcohólica (30:70), logrando obtener un rendimiento del 12,2%.

**9. BIBLIOGRAFIA.**

1. ADAMS, F., PATTERSON, J., GATTIS, W., O' CONNOR, C., LEE, C., SCHWARTZ, T. y GHEORGHIA, M. 2005. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 46: 497 – 504.
2. ETNOBOTANICA. 1990. Por Ortiz G “et al” 1ª ed. México. sp.
3. ALBA, J. y TARIFA, L. 1993. Los Jampiris de Raqaypampa. *Cenda*, (1): 377.
4. ALLAN, K. 1997. Audit of diagnosis and management of hypertension in primary care. *BMJ* 315(7103): 314.
5. ALONSO, J. 2004. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Argentina, Corpus libro. 1360p.
6. ALVAREZ, M. 2009. Digital y diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. La Habana. sp.
7. AÑORVE, A. y SANCHEZ, E. 2001. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca. *Revista mexicana de enfermería cardiológica* 9(4):31 – 38.
8. ARTECHE, A., VANACLOCHA, B., y GUENECHEA, J. 1998. Vademécum de prescripción. Plantas medicinales. 3ª ed. Barcelona, Masson. sp.
9. BECK, S., PANIAGUA, N. y PAZ, C. 1999. Potenciales de los recursos fitogenéticos nativos de Bolivia. *Editorial Ugarte* (1): 1 – 3.
10. BELLO, J. y LÓPEZ, A. 2001. Fundamentos de ciencia toxicológica. *Días de Santos* (1): 30 – 32.

11. BERMÚDEZ, D. y JIMENEZ, E. 2001. Evaluación de la toxicidad aguda de extractos de plantas medicinales por un método alternativo. Santa Clara (1): 1 – 4.
12. BIOFFIL, M., LORENZO, G., MONTEAGUDO, E., SUEIRO, M., MARTINEZ, Y., MATOS, J. y LOY, S. 2006. Diuretic Activity of five medicinal plants used popularly in cuba. Pharmacology on line 3 (1): 7.
13. BOFFILL, M. 2008. Plantas medicinales usadas en Cuba con efecto diurético comprobado experimentalmente. Cuba, Medicentro. 4p.
14. BOTEY, A. 1998. Tratamiento de la hipertensión arterial. Entre todos no lo hacemos mal del todo. Med Clin 110(7): 259 – 62.
15. CAMARGO, M. F., BERDEJA, B. y MIRANDA, G. 2004. Diuretic effect of the aqueous extract of *Bidens odorata* in the rat. J Ethnopharmacol 95: 363 – 366.
16. CASTILLO, E., GARCIA, I. y MARTINEZ, S. 2007. Manual de Fitoterapia. 1ª ed. Madrid, Elsevier. 501p.
17. CAMPOS, R. 1997. Curanderismo, medicina indígena y proceso de legalización. Nueva Antropol 52: 67 – 87.
18. CAÑIGUERAL, S., VILA, R., y WICHTL, M. 1998. Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisanas. OEMF Internacional 1: sp.
19. CHALMERS, J. 1996. The treatment of hypertension. Clin Pharmacol 42(1): 29 – 35.
20. COREIL, J. 1990. Anthropology and primary health care. Bulder: West View Press. sp.

21. CUBA, Ministerio de Salud Pública. 1995. Resolución Ministerial 5/95: Integración de las prácticas de la medicina tradicional y natural al sistema de salud, mayo 1995. 5p.
22. CUBA. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). 1998. Diagnóstico y Control de la Hipertensión Arterial, agosto 1998. sp.
23. DE LA GÁLVEZ, A. y TAMAYO, C. 2001. Mortalidad en la ciudad de La Paz 1999. La Paz, Cuadernos del Hospital de Clínicas. 79p.
24. DE PASCUALE, C., DUNNE, J., MINSON, R., y ARMOLDO, L. 2005. Hypotension is associated with diuretic resistance in severe chronic heart failure, independent of renal function. *Eur J Heart Fail* 7: 888 – 891.
25. DIPASCUALE, L. y WALLACE, H. 2001. Acute toxicity and eye irritancy. In: Principles and methods of toxicology. Philadelphia, Taylor and Francis. sp.
26. DE TEREZA, E. y DE TEREZA A. 2007. Insuficiencia cardiaca para el debate. Ed. Médica Panamericana. 400p.
27. EISENBERG, D., DAVIS, R., ETTNER, S., APPEL, S., WILKEY, S. y ROMPAY, M. 1998. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990 – 1997. Results of a follow up national survey. *JAMA* 280 (18): 1569 – 1575.
28. ELLISON, D. 1991. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 114 (1): 886 – 894.
29. ENCARNA, C. 2007. Manual de fitoterapia. Madrid, Elsevier. 506p.
30. STEWART, S., JENKINS, A., BUCHAN, S., MCGUIRE, A., COPEWELL, S. y MCMURRAY, J. 2002. The current costs of heart failure to the National Health Services in the UK. *Eur J Heart Fail* 4: 361 – 371.

31. GARCIA, P., URREGO, J., D'ACHIARDI, R. y DELGADO, V. 2004. Hipertensión arterial: diagnóstico y manejo. *Universista Médica* 45 (2): 1 – 2.
32. GHEORGHIA, M., VELDHUISEN, D. y COLUCCI, W. 2006. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation* 113: 2556 – 2564.
33. GIMÉNEZ, A. y IBISCH, P. 2003. Uso de la biodiversidad como recurso genético. *Editorial FAN*, (1): 313 – 323.
34. GIRAULT, L. 1987. Kallawaya, Curanderos Itinerantes de los Andes. UNICEF-OPS-OMS. 1: 670.
35. GUERRERO, N. 2008. Uso y valoración de plantas medicinales y tintóneas presentes en Santiago del estero (1): 1 – 5.
36. GOLDMAN, L. y BRAUNWALD, E. 2000. *Cardiología en atención primaria*. 1ª ed. España, Elsevier. 541p.
37. GUERRERO, N. 2008. Uso y valoración de plantas medicinales y tintóneas presentes en Santiago del estero 1: 123 – 125.
38. HABIB, N., DAUD, A., y SÁNCHEZ, A. 2005. Efecto diurético de extracto acuoso y alcohólico de flores de *Phrygilanthus cutifolius* (corpo) en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 10: 3 – 4.
39. HANES, D., WEIR, M., y SOWERS, J. 1996. Gender considerations in hypertension pathophysiology and treatment. *Am J Med* 101:10 – 21.
40. HANSSON, L., KILANDRE, L. y OHRVALL, M. 2000. Epidemiology of hypertension. En: *Hypertension*. Oparil S y Weber M. St. Louis: Ed. Saunders 4 – 19.

41. HERNANDES, HEILI., BELLO, A., y CORONADO, J. 2000. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. 1ª ed. Buenos Aires. 40p.
42. HERNAN, J., PALACIOS, M., y GUTIÉRREZ, O. 2006. Efecto diurético de la especie *Salvia scutellarioides* en ratas. *Biomédica* 26 (1): 145 – 149.
43. IYENGAR, S. y ABRAHAM, W. 2006. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 3: 41 – 45.
44. JACANIMIJOY, A. 1998. Iniciativas para la protección de los derechos de los titulares del conocimiento tradicional, las poblaciones indígenas y las comunidades locales. DOCUMENTO PRESENTADO en la Mesa Redonda sobre Propiedad Intelectual y Pueblos Indígenas: Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. 23y 24 de Julio de 1998. Ginebra. s.p.
45. JAÚREGUI, P. 1999. Morbimortalidad en el departamento de Cardiología del Instituto Nacional del Tórax. Publicación Técnica 1: sp.
46. KAPLAN, N. y OPIE, L. 2006. Controversies in Cardiology 2. Controversies in hypertension. *Lancet* 367:168 – 176.
47. KEARNEY, P., WHELTON, M., REYNOLDS, K., MUNTNER, P., WHELTON, P. y HE, J. 2005. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365:217 – 223.
48. KOFMAN, O. 2002. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 26: 457 – 470.
49. LAW, S. y SHIELL, A. 2002. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age 105: 1088 – 1092.
50. LAW, C., SWIET, M. y OSMOND, C. 1993. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 306: 24 – 27.



51. LÓPEZ, E. y MARTÍNEZ, S. 2007. Seguridad de los medicamentos fitoterápicos. Madrid, Elsevier. 501p.
52. LOPEZ, J. 2009. Insuficiencia Cardíaca: Un enfoque multidisciplinar. Madrid, Editorial Club Universitario. 84p.
53. MCALISTER, F. y STRAUS, S. 2001. Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *BMJ* 322: 908 – 911.
54. MACÍA, M., GARCÍA E. y VIDAURRE P. 2005. Anethnobotanical survey of medicinal plants comercialized in the markets of La Paz and El Alto. *Journal of Ethnopharmacology* 97(1): 337 – 350.
55. MAGHRANI, M., ZEGGWAGH, N., HALOUI, M., y EDDOUKS, M. 2005. Acute diuretic effect of aqueous extract of *Retama raetam* in normal rats. *Journal Ethnopharmacol* 99: 31 – 35.
56. MERCADO, L. 2005. Tratamiento de la Hipertension Arterial. *Colegio Medico Cochabamba* 1: 1 – 3.
57. MOLINA, D. 1997. Hipertension arterial en Medicina de Familia. *Fundación Sociedad Andaluz de Medicina Familiar y Comunitaria* (1): 1.
58. MORÓN, F., VILLÁN J. y MARTINEZ, MJ. 1991. Plantas medicinales. *Rev. Cubana* (7): 276 – 284.
59. MORÓN, F. y LEVY, M. 2002. Plantas medicinales y medicamentos herbarios. *Ciencias Médicas* (1): 195 – 205.
60. MORON, M. R. 2002. Plantas medicinales y medicamentos herbarios. La Habana, Editorial Ciencias Médicas. 205p.
61. MORALES, M. 2006. Fitomedicina y fitoterapia en Chile: Aspectos históricos y desafíos futuros. *Ediciones Phytomed chile*. (1): 1 – 6.

62. MOSER, M. 1996. Management of hypertension, part I. *Am Fam Physician* 53(3): 2295 – 2302.
63. NIGENDA, G., MORA, G., ALDAMA, S. y OROZCO, E. 2001. La practica de la medicina tradicional en América Latina y el Caribe: el dilema entre regulación y tolerancia. *Salud publica de Mexico* 43 (1): 1 – 14.
64. NIGENDA, G., LOCKETT, L., MANCA, C. y MORA, G. 2001. Non-biomedical health care practices in the state of Morelos, Mexico. *Sociol Health Illness*. sp.
65. OCHOA, A., GONZÁLES, Y. y VISO, F. 2006. Las reacciones adversas de las plantas medicinales y sus interacciones con medicamentos. *Universidad de Oriente* 10(4):1 – 10.
66. OTTENWELLER, J. E. 2000. Animal Models (Nonprimate) for Human Stress. *Encyclopedia of Stress*. Academic Press. Fink. San Diego, sp.
67. OLIVERI, R. y THIERER, J. 1999. Insuficiencia cardiaca. Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana. 703p.
68. OMINO, E. y KOKWARO, J. 1993. Ethnobotany of Apocynaceae species in Kenya. *Journal of Ethnopharmacology* 40 (1): 167–180.
69. PADWAL, R., STRAUS, S. y MCALISTER, F. 2001. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ* 322: 977 – 980.
70. PALMERO, E. 1995. Diagnósticos Cardiológicos en 1072 pacientes Hospitalizados. Servicio de Cardiología, Hospital Obrero N° 1. La Paz, Latido 1995. 1256p.
71. PANIAGUA, E. A. 1996. Manual de diagnostico y terapéutica medica en atención primaria. Madrid. Ediciones Díaz de Santos. 1256p.

72. PÉREZ, M., BOFFIL, M., GONZÁLEZ, D., MONTEAGUDO, E., MEDEZ, R., DIAS, E., BLANCO, F., IGLESIAS, N., y VERDECIA, B. 2009. Efecto de la administración oral continuada de *Boldoa purpurascens* cav. Sobre diferentes variables fisiológicas en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 15 (2): 3 – 12.
73. PÉREZ, M., SUEIRO, M., BOFFILL, M., MORÓN, F., VICTORIA, M., MONTEAGUDO, E., y LORENZO, G. 2010. Actividad diurética de una decocción de *Costus pictus*. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 15 (2): 3 – 12.
74. PRES, I. 1980. Problems in the definition and classification of medical systems. *Soc Sci Med* 14 (1): 45 – 57.
75. QUÍMICA. 1989. Por Yamagishi “et al” 1ª ed. México, Biblioteca digital de la Medicina tradicional Mexicana. 10p.
76. QUISPE, M., VINO E. y CARVAJAL R. 1995. Modelo para el estudio de plantas con actividad antiofídica. CONGRESO INTERNACIONAL de Medicina Alternativa. La Paz, Universidad Mayor de San Andrés. Servicio de Laboratorios de Diagnostico e Investigaciones en Salud (1): 10 – 81.
77. RENJEL, F. 2006. Prevalencia y manejo de la hipertensión arterial en pacientes mayores de 25 años que acudieron a la consulta del hospital univalle, entre enero y noviembre del 2006 1: 1 – 5.
78. PALMERO, E. 1995. Diagnosticos Cardiológicos en 1072 pacientes Hospitalizados. Hospital Obrero N° 1 de La Paz. *Latido* 1(3): 10 – 34.
79. PALMERO, E. 1996. Hipertensión Arterial Sistémica encuestas en la ciudad de La Paz y El Alto. 1: 1 – 10.
80. RATERA, E. 1980. Plantas de la flora Argentina empleadas en medicina popular. *Ediciones Hemisferio Sur* (1): 185 - 189.

81. RATHORE, S., WANG, Y. y KRUMHOLZ, H. 2002. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. 1ª ed. Engl, J Med. 1411p.
82. REPETTO, M. 1997. Toxicología fundamental. Madrid. Ediciones Díaz de Santos. 406p.
83. REPETTO, M. y REPETTO, G. 2009. Toxicología fundamental. Madrid, Ediciones Díaz de Santos. 620p.
84. ROSAMOND, W., FLEGAL, K., FRIDAY, G., FURIE, K., GO, A. y GREENLUD, K. 2007. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics sub committee. Circulation 115: 69 – 171.
85. SANCHEZ, E., RODRIGUEZ, C., ORTEGA, T., DIAZ, B. y GARCIA, C. 2011. Tratamiento de la sobrecarga de volumen en la insuficiencia cardíaca refractaria. Insuficiencia Cardíaca 6 (1): 19 – 26.
86. SEGARRA, E. [s.a.]. Fisiología de los aparatos y sistemas. Editor universidad de cuenca (1): 557
87. SEGOVIA, J., PULPÓN, A., PEREIRA, R. y SILVA, L. 2004. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. Rev. Esp. Cardiol. 57(3): 250 – 259.
88. SERRANO, A., CABRERA, L., SALDAÑA, M., RUIZ, B. y AVENDAÑO, C. 2003. Riesgos de las plantas medicinales en uso concomitante con medicamentos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 27(6):161 – 167.
89. SHEPS, S. 1997. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 157(21): 2413 – 2446.

90. STAUFFER, J. y GAASCH, W. 1990. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Texas. Prog Cardiovasc.* 332p.
91. TADDEI, G., SANTILLAN, M., ROMERO, J. y ROMERO M. 1999. Aceptacion y uso de las plantas medicinales en medicina familiar. *Salud publica* 41 (3): 216 – 220.
92. TAGBOTO, S. y TOWNSON, S. 2006. Antiparasitic properties of medical plants and other naturally occurring products. *Adv. Parasitol* 50 (1): 199 – 295.
93. TEAGUE, C. R., DHABHAR, F. S., BARTON, R. H., BECKWITH-HALL, B., POWELL, J., COBAIN, M., SINGER, B., MCEWEN, B. S., LINDON, J. C., NICHOLSON, J. K. y HOLMES, E. 2007. Metabonomic studies on the physiological effects of acute and chronic psychological stress in Sprague-Dawley rats. *J Proteome* 6: 2080 – 2093.
94. TEO, K., YUSUF, S. y PFEFFER, M. 2002. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 360: 1037 – 1043.
95. TREASURE, C. y ALEXANDER, R. 1993. The dysfunctional endothelium in heart failure. USA, *J Am Coll Cardiol.* 221p.
96. TESHOME, N., MEKONNEN, C. y URGA, K. 2004. Diuretic effect of the crude extracts of *Carissa edulis* in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 95: 57 – 61.
97. VARELA, E. 2007. Aspectos epidemiológicos, Guías colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Colombiana de Cardiología* 13:189 – 193.
98. VIDAURRE, P. 2000. Plantas utilizadas como medicina, vendidas en la ceja de la ciudad de El Alto PASANTIA DE INVESTIGACION. La Paz, Universidad Mayor de San Andrés, Carrera de Biología (1): 35.

99. VIDAURRE, P. 2006. Plantas medicinales en los andes de Bolivia. Herbario Nacional de Bolivia 1, Universidad Mayor de San Andrés 1:264 – 284.
100. WEARN, A., y GREENFIELD, S. 1998. Access to complementary medicine in general practice: Survey in one health authority. J R Soc. Med. 91(9): 465 – 470.
101. WHELTON, P. 1994. Epidemiology of hypertension. Lancet 344: 101 – 106.
102. WILSON, P., 1997. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease and heart failure. Am J Cardiol 80: 3 – 8.
103. WILLCOX, M. y CONSENTINO, M. 2001. Natural products for the treatment of tropical diseases. Trends Parasitol (1): 58 – 60.
104. WIEBELHAUS, V.D., WEINSTOCK, J. y MAASS, A.R. 1965. The diuretic and natriuretic activity of triamterene and several related pteridines in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 149: 397 – 403.
105. A RAPID BEDSIDE TEST FOR B-TYPE PEPTIDE TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS ADMITTED FOR DECOMPENSATED HEART FAILURE: A PILOT STUDY. 2001. Por Cheng V “et al” 1<sup>ra</sup> ed. USA. Coll Cardiol. 391p.
106. ACC/AHA GUIDELINES FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN THE ADULT. 1ra ed. USA. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2001. Por Hunt S “et al” 1ra ed. Texas. 3007p.
107. AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO. 2006. Extracto de la raíz de *Cimicifuga racemosa* y lesiones hepáticas. España. sp.
108. AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO. 2000. Nefropatía irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia*. sp.

109. AIS. 1999. El consumo de Fármacos de Origen Natural. La Paz. 52p.
110. CARDIOVASCULAR DISEASE. 2006. Por Gaziano T “et al”. 1ª ed. USA. 662p.
111. CIRCULATING LEVEL OF CARDIAC NATRIURETIC PEPTIDES MEASURED BY HIGHLY SENSITIVE AND SPECIFIC INMUNORADIOMETRIC ASSAY IN NORMAL SUBJECTS AND IN PATIENTS WITH DIFFERENT DEGREES OF HEART FAILURE. 1998. Por Clerico A “et al” 1ª ed. USA. J Endocrinol Invest. 179p.
112. CONFERENCIA MAGISTRAL: Estrategias de la OMS sobre Medicina Tradicional Natural: 2002 – 2005. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 224p.
113. CONGESTIVE HEAR FAILURE: Echocardiographic insights. 1983. Por Echeveria H “et al”. 1ª ed. USA, Am J Med. 755p.
114. CYDED/CNPq. 2002. Métodos de evaluación de la actividad Farmacológica de plantas medicinales, Ediciones Rivaplamed. 62p.
115. DIGITALIS INVESTIGATION GROUP. 1997. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure: the Digitalis Investigation Group. 1ª ed. N Engl J Med. 533p.
116. ESTUDIOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA. 2011. Por Eduardo Gonzales “et al”. 1ª ed. La Paz. 255p.
117. EVALUATION AND CARE OF PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION. 1994. Por Konstam “et al” 1ra ed. US, Department of Health and Human Services. AHCPR publication. 94p.
118. EXISTE REALMENTE UNA ASOCIACION ENTRE LA OBESIDAD INFANTIL Y LA DEL ADULTO MAYOR. 2000. Por Burrows “et al” 1ª ed. Santiago, Editorial Universitaria. 285p.

119. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA EN INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCK CARDIOGENICO. [s.a.]. Por Francisco Navarro “et al” 1ª ed. Madrid. 89p.
120. GUIDELINES SUBCOMITTE WHO. 1999. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. 1ª ed. USA, Hypertension.183p.
121. INSUFICIENCIA CARDIACA, Tratamiento de la sobrecarga de volumen en IC refractaria. 2011. Por E. Sánchez “et al”. 1ª ed. Madrid. 128p.
122. INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCKCARDIOGÉNICO. Guía de practicas clínica de la Sociedad Española de Cardiología. 2002. Por Francisco Navarro “et al”. 1ª ed. Barcelona. 89p.
123. LA PATHOGENESIS OF CORONARY ARTERY DISEASE AND THE ACUTE CORONARY SYNDROMES. 1992. Por Fuster V. “et al” 1ra ed. US, N Engl J Med. 326p.
124. MANUAL DE FARMACOLOGIA: GUIA PARA EL USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO. 2005. Por Alicia Lopez “et al” 1ª ed. Madrid, Elsevier. 400p.
125. OECD. 2002. Guideline for the testing of chemicals. Acute Dermal Irritation/Corrosion. 404p.
126. OECD. 2001. Método B.1. Toxicidad oral aguda. Método de dosis fijas OECD TG, 420p.
127. OECD. 2001. Guideline for testing of chemical. Organization for Economic Co-operation and Development. Guide 425. sp.
128. OSTEOPATHIC ASSOCIATION AMERICAN. 2006. Fundamentos de medicina osteopática. 2ª ed. USA, Ed. Médica Panamericana. 1379p.



129. PENNYROYAL TOXICITY: Measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literatura. 1996. Por Anderson “et al” 1<sup>ra</sup> Edición, Ann Intern Med. 726 – 734p.
130. PLASMA BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AS A BIOCHEMICAL MARKER OF HIGH LEFT VENTRICULAR END-DIASTOLIC PRESSURE IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC LEFT-VENTRICULAR DYSFUNCTION. 1998. Por Madda K “et al” 1<sup>ra</sup> ed. USA, Am Heart J. 832p.
131. PRESION ARTERIAL EN UNA POBLACION AYMARÁ RESIDENTE EN ALTURA. 1987. Por Taboada G “et al” 1<sup>a</sup> ed. La Paz, Salud Boliviana. 50p.
132. PROGRAMA NACIONAL Prevención, Diagnostico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial [s.a.]. La Habana Cuba. 18p.
133. QUIMICA. 1989. Por Yamagishi “et al” 1<sup>ra</sup> ed. Barcelona. 520p.
134. CHOBANIAN, A., BAKRIS, G., BLACK, H., CUSHMAN, W., GREEN, L., IZZO, J., JONES, D., MATERSON, B., OPARIL, S., WRIGHT, J. y ROCCELLA, E. 2003. VII report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: noviembre de 2003, American Heart Association. 1206-1252p.
135. THE CURRENT COSTS OF HEART FAILURE TO THE NATIONAL HEALTH SERVICES IN THE UK. 2002. Por Stewart S “et al”. 1<sup>a</sup> ed. USA, Eur J Heart Fail. 371p.
136. UTILITY OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN THE DIAGNOSIS OF CONGESTIVE HEAR FAILURE IN AN URGENT-CARE SERTING. 2001. Por Dao Q “et al” 1<sup>a</sup> ed. USA. J Am Coll Cardiol. 385p.
137. UNITED NATIONS. 2005. Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos. 1<sup>a</sup> ed. United Nations Publications. 551p.

## ANEXOS.

## Anexo N° 1.

---

**EFFECTO DIURÉTICO EN RATONES HEMBRAS DE SOLUCIÓN FISIOLÓGICA (NaCl 0,9%).**


---

	<b>Vol. Administrado.</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
H <sub>1</sub> (26,2)	0,26	0	1,00
H <sub>2</sub> (26,4)	0,26	0	0,95
H <sub>3</sub> (26,9)	0,27	0	0,85
H <sub>4</sub> (26,8)	0,26	0	0,90
H <sub>5</sub> (26,8)	0,26	0	0,80
<b>Promedio</b>	<b>0,26</b>	<b>0</b>	<b>0,90</b>
<b>DS</b>	<b>0,004</b>	<b>0</b>	<b>0,08</b>

---

H: Ratón Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 2.

---

**EFFECTO DIURÉTICO EN RATONES MACHOS DE SOLUCIÓN FISIOLÓGICA (NaCl 0,9%).**


---

	<b>Vol. administrado</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
M <sub>1</sub> (27,9)	0,27	0	1,20
M <sub>2</sub> (26,1)	0,26	0	1,40
M <sub>3</sub> (29,6)	0,29	0	0,95
M <sub>4</sub> (29,1)	0,29	0	0,95
M <sub>5</sub> (29,6)	0,29	0	1,20
<b>Promedio</b>	<b>0,28</b>	<b>0</b>	<b>1,14</b>
<b>DS</b>	<b>0,013</b>	<b>0</b>	<b>0,19</b>

---

M: Ratón Macho (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 3.

---

**EFEECTO DIURÉTICO EN RATONES HEMBRAS DE FUROSEMIDA  
A DOSIS DE 20 mg/kg.**


---

	<b>Vol. Administrado.</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
H <sub>1</sub> (27,7)	0,27	0,95	1,45
H <sub>2</sub> (26,4)	0,26	1,31	1,81
H <sub>3</sub> (28,3)	0,28	1,52	2,21
H <sub>4</sub> (26,8)	0,27	1,71	2,15
H <sub>5</sub> (28,8)	0,29	1,28	1,81
<b>Promedio</b>	<b>0,27</b>	<b>1,35</b>	<b>1,89</b>
<b>DS</b>	<b>0,011</b>	<b>0,285</b>	<b>0,31</b>

---

H: Ratón Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 4.

---

**EFEECTO DIURÉTICO EN RATONES MACHOS DE FUROSEMIDA  
A DOSIS DE 20 mg/kg.**


---

	<b>Vol. Administrado.</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
M <sub>1</sub> (29,6)	0,29	2,10	2,41
M <sub>2</sub> (29,3)	0,29	1,10	2,81
M <sub>3</sub> (29,6)	0,29	1,10	1,31
M <sub>4</sub> (29,3)	0,29	1,85	2,11
M <sub>5</sub> (28,1)	0,28	1,29	1,82
<b>Promedio</b>	<b>0,29</b>	<b>1,49</b>	<b>2,09</b>
<b>DS</b>	<b>0,004</b>	<b>0,46</b>	<b>0,57</b>

---

M: Ratón Macho (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 5.

**EFFECTO DIURÉTICO EN RATONES HEMBRAS DEL EHA-Lp****A DOSIS DE 100 mg/kg.**

	<b>Vol. Administrado.</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
H <sub>1</sub> (26,6)	0,26	0,00	0,45
H <sub>2</sub> (25,5)	0,25	0,25	0,81
H <sub>3</sub> (27,4)	0,27	0,16	0,61
H <sub>4</sub> (25,3)	0,25	0,00	1,12
H <sub>5</sub> (25,1)	0,25	0,00	0,61
<b>Promedio</b>	<b>0,26</b>	<b>0,08</b>	<b>0,72</b>
<b>DS</b>	<b>0,009</b>	<b>0,12</b>	<b>0,26</b>

H: Ratón Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 6.

**EFFECTO DIURÉTICO EN RATONES MACHOS DEL EHA-Lp****A DOSIS DE 100 mg/kg.**

	<b>Vol. Administrado.</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
M <sub>1</sub> (29,5)	0,29	0,00	1,81
M <sub>2</sub> (29,1)	0,29	0,42	1,95
M <sub>3</sub> (30)	0,30	0,45	1,51
M <sub>4</sub> (30)	0,30	0,65	1,71
M <sub>5</sub> (30)	0,30	0,55	1,41
<b>Promedio</b>	<b>0,30</b>	<b>0,41</b>	<b>1,68</b>
<b>DS</b>	<b>0,004</b>	<b>0,25</b>	<b>0,22</b>

M: Ratón Macho (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 7.

**EFFECTO DIURÉTICO EN RATONES HEMBRAS DEL EHA-Lp****A DOSIS DE 500 mg/kg.**

	<b>Vol. Administrado.</b>	<b>Vol. diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. diuresis 24 hrs.</b>
H <sub>1</sub> (26)	0,26	0,31	1,11
H <sub>2</sub> (25)	0,25	0,00	0,71
H <sub>3</sub> (27,1)	0,27	0,31	1,21
H <sub>4</sub> (25,5)	0,25	0,41	1,74
H <sub>5</sub> (25,5)	0,25	0,00	1,51
<b>Promedio</b>	<b>0,26</b>	<b>0,21</b>	<b>1,26</b>
<b>DS</b>	<b>0,009</b>	<b>0,19</b>	<b>0,39</b>

H: Ratón Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 8.

**EFFECTO DIURÉTICO EN RATONES MACHOS DEL EHA-Lp****A DOSIS DE 500 mg/kg.**

	<b>Vol. Administrado</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
M <sub>1</sub> (25)	0,25	0,00	1,31
M <sub>2</sub> (25)	0,25	0,00	1,11
M <sub>3</sub> (25)	0,25	0,10	1,11
M <sub>4</sub> (25)	0,25	0,30	1,67
M <sub>5</sub> (25)	0,25	0,00	1,67
<b>Promedio</b>	<b>0,25</b>	<b>0,08</b>	<b>1,37</b>
<b>DS</b>	<b>0,00</b>	<b>0,13</b>	<b>0,28</b>

M: Ratón Macho (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 9.

---

**EFFECTO DIURÉTICO EN RATONES HEMBRAS DEL EHA-Lp**  
**A DOSIS DE 1000 mg/kg.**


---

	Vol. Administrado	Vol. Diuresis 1.5 hrs.	Vol. Diuresis 24 hrs.
H <sub>1</sub> (30)	0,3	0,20	2,00
H <sub>2</sub> (25)	0,25	0,02	1,60
H <sub>3</sub> (28,1)	0,28	0,25	1,45
H <sub>4</sub> (25,8)	0,26	0,15	1,45
H <sub>5</sub> (25)	0,25	0,00	1,40
<b>Promedio</b>	<b>0,27</b>	<b>0,12</b>	<b>1,62</b>
<b>DS</b>	<b>0,013</b>	<b>0,11</b>	<b>0,33</b>

---

H: Ratón Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 10.

---

**EFFECTO DIURÉTICO EN RATONES MACHOS DEL EHA-Lp**  
**A DOSIS DE 1000 mg/kg.**


---

	Vol. administrado	Vol. Diuresis 1.5 hrs.	Vol. Diuresis 24 hrs.
M <sub>1</sub> (25)	0,25	0,15	0,95
M <sub>2</sub> (25)	0,25	0,05	1,20
M <sub>3</sub> (26,6)	0,26	0,00	1,10
M <sub>4</sub> (28)	0,28	0,00	1,20
M <sub>5</sub> (25)	0,25	0,05	0,90
<b>Promedio</b>	<b>0,26</b>	<b>0,05</b>	<b>1,07</b>
<b>DS</b>	<b>0,01</b>	<b>0,06</b>	<b>0,14</b>

---

M: Ratón Macho (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 11.

---

**EFFECTO DIURETICO EN RATAS HEMBRAS DE SOLUCIÓN  
FISIOLÓGICA: NaCl 0,9%**


---

	Vol. administrado	Vol. Diuresis 1.5 hrs.	Vol. Diuresis 24 hrs.
H <sub>1</sub> (215)	2,10	0,00	2,00
H <sub>2</sub> (210)	1,80	0,00	1,70
H <sub>3</sub> (238)	2,38	0,00	1,60
H <sub>4</sub> (225)	2,25	0,00	0,40
H <sub>5</sub> (215)	2,15	0,00	1,30
<b>Promedio</b>	<b>2,14</b>	<b>0,00</b>	<b>1,40</b>
<b>DS</b>	<b>0,22</b>	<b>0,00</b>	<b>0,61</b>

---

H: Rata Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 12.

---

**EFFECTO DIURETICO EN RATAS HEMBRAS DE FUROSEMIDA  
A DOSIS DE 20 mg/kg.**


---

	Vol. administrado	Vol. Diuresis 1.5 hrs.	Vol. Diuresis 24 hrs.
H <sub>1</sub> (216)	0,43	3,60	11,00
H <sub>2</sub> (235)	0,45	7,30	16,20
H <sub>3</sub> (218)	0,45	6,00	12,00
H <sub>4</sub> (239)	0,46	2,50	8,00
H <sub>5</sub> (210)	0,40	2,00	6,50
<b>Promedio</b>	<b>0,44</b>	<b>4,28</b>	<b>10,74</b>
<b>DS</b>	<b>0,02</b>	<b>2,29</b>	<b>3,77</b>

---

H: Rata Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 13.

**EFFECTO DIURETICO EN RATAS HEMBRAS DEL EHA-Lp****A DOSIS DE 100 mg/kg.**

	<b>Vol. administrado</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
H <sub>1</sub> (215)	0,34	0,00	6,20
H <sub>2</sub> (205)	0,28	0,00	2,80
H <sub>3</sub> (300)	0,50	0,00	4,00
H <sub>4</sub> (240)	0,41	0,00	3,50
H <sub>5</sub> (222)	0,36	0,00	4,50
<b>Promedio</b>	<b>0,38</b>	<b>0,00</b>	<b>4,20</b>
<b>DS</b>	<b>0,08</b>	<b>0,00</b>	<b>1,28</b>

H: Rata Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

## Anexo N° 14.

**EFFECTO DIURETICO EN RATAS HEMBRAS DEL EHA-Lp****A DOSIS DE 500 mg/kg.**

	<b>Vol. administrado</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
H <sub>1</sub> (260)	0,39	0,50	8,20
H <sub>2</sub> (315)	0,40	0,50	4,00
H <sub>3</sub> (285)	0,39	1,00	6,00
H <sub>4</sub> (250)	0,38	0,60	4,10
H <sub>5</sub> (262)	0,39	0,45	3,90
<b>Promedio</b>	<b>0,39</b>	<b>0,61</b>	<b>5,24</b>
<b>DS</b>	<b>0,01</b>	<b>0,22</b>	<b>1,87</b>

H: Rata Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL



## Anexo N° 15.

**EFEECTO DIURETICO EN RATAS HEMBRAS DEL EHA-Lp****A DOSIS DE 1000 mg/kg.**

	<b>Vol. administrado</b>	<b>Vol. Diuresis 1.5 hrs.</b>	<b>Vol. Diuresis 24 hrs.</b>
H <sub>1</sub> (260)	0,42	1,80	8,60
H <sub>2</sub> (300)	0,51	0,00	4,50
H <sub>3</sub> (285)	0,48	0,00	3,20
H <sub>4</sub> (289)	0,49	0,40	5,00
H <sub>5</sub> (275)	0,44	0,39	5,60
<b>Promedio</b>	<b>0,47</b>	<b>0,52</b>	<b>5,38</b>
<b>DS</b>	<b>0,03</b>	<b>0,74</b>	<b>2,01</b>

H: Rata Hembra (peso corporal); Volumen administrado y de diuresis: mL

**Anexo N° 16.** Parámetros de evaluación del test hipocrático

Nombre del experimento: _____ : _____ Nombre del evaluador: _____ Fecha _____ Hora _____ Sexo: _____ Peso: _____ Tratamiento: _____ Vía de Adm.: _____
---

	<b>TIEMPO POST ADM</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>Obs.</b>
	<b>OBSERVACIONES</b>															
	<b>SNC</b>															
1	Disminución de la actividad motora															
2	Ataxia															
3	Perdida reflejo de erección															
4	Parálisis de patas anteriores															
5	Parálisis de la cabeza															
6	Pérdida de la habilidad prensil															
7	Reacción de alarma															
8	Reflejo corneal															
9	Reflejo pineal															
10	Tremores finos del cuerpo															
11	Fasciculaciones															
12	Convulsiones clónicas															
13	Erección de la cola (Straub)															
	<b>REGULACION AUTONOMICA</b>															
14	Salivación															
15	Lagrимación															
16	Micción															

**FOTOGRAFIAS.**

**Fotografía N° 1.** Especie vegetal *Lachemilla pinnata*



**Fotografía N° 2.** Maceración hidroalcohólica del *Lachemilla pinnata*.



**Fotografía N° 3.** Filtración del macerado obtenido.



**Fotografía N° 4.** Concentración del Extracto Hidroalcoholico *Lachemilla pinnata*.



**Fotografía N° 5.** Liofilización del Extracto Hidroalcoholico *Lachemilla pinnata*.



**Fotografía N° 6.** Evaluación del efecto diurético.



**Fotografía N° 7.** Evaluación de la toxicidad aguda.

