Efecto Vasodilatador del Extracto Etanólico de *Solanum tuberosum*

Diana M. Buitrago, Javier Rincón y Mario F. Guerrero

RESUMEN

La hipertensión arterial es un problema de salud pública de primera orden en todo el planeta, asociada a una mayor probabilidad de eventos coronarios, que a su vez constituyen la primera causa de muerte. Los productos naturales ofrecen alternativas terapéuticas que contribuyen a disminuir la morbimortalidad de trastornos de alto impacto en salud pública, como los de orden cardiovascular. *Solanum tuberosum*, comúnmente llamada "papa", figura dentro de las especies utilizadas etnobotánicamente en Colombia para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). En este estudio se evaluó el efecto vasodilatador *in vitro* del extracto etanólico de la corteza (cáscara) de *Solanum tuberosum* variedades (vs.): sabanera y pastusa en anillos vasculares de aorta. Los resultados obtenidos demuestran que el extracto etanólico de ambas variedades poseen efectos vasodilatadores en anillos aislados de aorta obtenidos de ratas *Wistar* previamente contraídos con Angiotensina I (AI) y Angiotensina II (AII) a $3x10^{-7}$ M, siendo más representativo el efecto por la var. pastusa (pD`2: 5,1) en anillos contraídos por AII.

***Palabras Clave*: *Solanum tuberosum*, anillos de aorta, vasodilatador, angiotensina II.**

I. INTRODUCCIÓN

La Hipertensión arterial primaria o esencial es considerado uno de los primeros factores de riesgo a nivel mundial de morbimortalidad por enfermedades coronarias como el accidente cerebro vascular (ACV), infarto agudo al miocardio (IAM) e insuficiencia renal [1]. En Colombia alcanza una prevalencia de 23% en la población adulta y un 28% de mortalidad anual a consecuencia de los trastornos cardiovasculares [2].

Los productos naturales desde la antigüedad han sido una fuente importante de sustancias utilizadas con fines terapéuticos, y si bien la farmacología actualmente se sustenta principalmente de fármacos surgidos de la química combinatoria, aquéllos siguen constituyéndolo, dada la inmensa diversidad química de sus metabolitos y los avances en los métodos de aislamiento de moléculas, una clara alternativa para obtener principios activos que sirvan de base en la obtención de nuevos fármacos que contribuyan a reducir el impacto de la hipertensión.

Solanum tuberosum comúnmente denomina "papa", es una de las especies utilizadas por la tradición popular en Colombia para el tratamiento de la hipertensión arterial [3]. En trabajos previos se mostraron efectos hipotensores del extracto etanólico de esta especie, tanto en ratas normotensas como en hipertensas [4, 5]. Adicionalmente, el extracto de las vs pastusa ejerce efectos antiagregantes plaquetarios notables, comparables a los del ácido acetil salicílico cuando se utiliza ácido araquidónico como agente inductor [6].

En éste estudio se evaluó el efecto el extracto etanólico de *Solanum tuberosum* vs. pastusa y sabanera sobre el tono vascular en anillos de aorta de ratas *Wistar*.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Material Vegetal

Los tubérculos de la especie *Solanum tuberosum* var. pastusa y var. sabanera (10 kg por variedad), fueron adquiridos en el mercado popular (Paloquemao) en Bogotá D.C. Colombia, provenientes de los departamentos de Boyacá y Pasto. Los tubérculos sanos y frescos fueron cortados a una profundidad aproximada de 3 mm para obtener la cáscara, que fue sometida a secado en un horno de aire circulante 40ºC y posterior triturado, para obtener 1Kg de material pulverizado de la var. sabanera y 1,2 Kg de material pulverizado de la var. Pastusa.

El extracto etanólico (EE) de cada variedad se obtuvo por percolación con etanol al 96% en frío durante 72 horas, posteriormente se filtró al vacío, se concentró en rotavapor y se desecó al vacío para retirar el disolvente. En el momento del experimento el extracto etanólico se preparó en dimetilsufóxido (DMSO, 0,1%).

Protocolo Experimental

Primer Autor: dmbuitragor@unal.edu.co, Estudiante de Doctorado Ciencias Farmacéuticas, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia.

Segundo Autor: puebla@usal.es, Profesora, Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, España.

Tercer Autor: mfguerrerop@yahoo.com, Profesor, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia.

Financiación: Fondo de investigación de la Universidad Nacional de Colombia (Código Hermes: 13723, 4595. 5580).

Se emplearon ratas *Wistar* machos normotensas con pesos de 300-450 g, suministradas por el Bioterio del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, bajo condiciones controladas, ciclos de 12h/12h oscuridad, temperatura 21+/-1ºC, agua y comida (concentrado) *ad libitum*, y esquemas adecuados de desinfección y sanitización.

Los animales, se sacrificaron en cámara de éter, para extraer la arteria aorta desde el diafragma hasta el cayado aórtico, la cual se disecó y colocó en solución de Krebs oxigenada con carbógeno (CO2: 95%, O2: 5%).

A continuación se cortaron anillos de aorta torácica (3-5 mm de longitud), libres del tejido conectivo y graso circundantes y se sumergieron en copas de Allhin que contenían 10 ml de solución de Krebs con la siguiente composición (mM): $CaCl_2$ 1.5, NaCl 119, KCl 4.7, KH_2PO_4 1.2, $MgSO_4$ 1.2 (Merck), $NaHCO_3$ 25, EDTA 0.03, L-ascórbico 0.6 y glucosa 11; mantenida a 37 °C y aireada con la mezcla carbógena (pH=7,4). Cada anillo se fijó mediante finos alambres de acero inoxidable, por su extremo inferior a la base del baño y por su extremo superior a un transductor isométrico acoplado al sistema de amplificación de señal y de registro computarizado (lab trax, WPI®). Los anillos se sometieron a una tensión de base de dos gramos, y se dejó un período de estabilización aproximado de 60 minutos, efectuando cambios de la solución nutricia cada 15 minutos y ajustando la tensión de base cuando sea necesario.

Con el fin de observar la integridad de los anillos y estabilizada la tensión vascular se incorporó a cada baño KCl (60 mM) hasta que la respuesta alcanzo un valor estable de contracción (fase de meseta). Alcanzada la fase de meseta se lavó la preparación con solución de Krebs hasta que la contracción descendió a la tensión de base. Se adicionaron concentraciones no acumulativas de 10^{-6} g/mL, $5x10^{-6}$ g/mL, 10^{-5} g/mL del extracto etanólico de *Solanum tuberosum* var. sabanera y var. pastusa. Transcurridos 20 minutos de incubación con los extractos se procedió a la administración única de AI ($3x10^{-7}$M), AII ($3x10^{-7}$M) y en forma acumulativa AII ($3x10^{-12}$- $3x10^{-5}$ M). Se usó como control DMSO.

Análisis Estadístico

Los datos se expresan en términos de porcentaje con respecto a la magnitud alcanzada por los anillos en fase de meseta. Se efectuó un análisis de varianza en cada punto de concentración y posteriormente la prueba de diferencias múltiples de Dunnet de acuerdo la prueba de homogeneidad de varianzas. Se asumió como significativa una p<0,05, también se obtuvo la constante de potencia del antagonista (pD'2: el logaritmo negativo de la concentración necesaria para reducir el efecto máximo en un 50%). El tratamiento de los datos se efectúa mediante los programas de ordenador Excel (2010) y SPSS (v. 13).

III. Resultados

Los extractos etanólicos de *S. tuberosum* var. pastusa y var. sabanera inhiben la contracción inducida por AI (3x10-7 M), AII (3x10-7 M) en anillos de aorta. Los resultados demuestran que el efecto ejercido por el extracto etanólico de S. *tuberosum* var. pastusa es mayor sobre AII que en AI (Figs. 1, 2), de igual modo es más potente la inhibición producida por el extracto etanólico var. pastusa que la variedad sabanera.

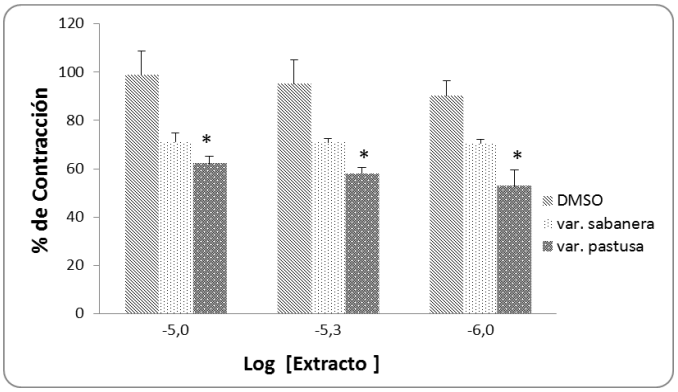

Fig. 1. Efecto inhibitorio del extracto etanólico de *S. tuberosum* var. pastusa y var. sabanera sobre AI ($3x10^{-7}$ M). Cada punto representa el promedio ± e.s.m. de al menos 5 anillos; **p*<0,05 con respecto al control.

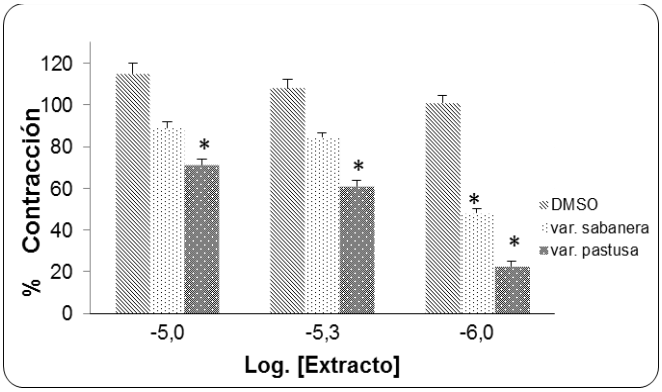

Fig. 2. Efecto inhibitorio del extracto etanólico de *S. tuberosum* var. pastusa y var. sabanera sobre AII ($3x10^{-7}$ M). Cada punto representa el promedio ± e.s.m. de al menos 5 anillos; **p*<0,05 con respecto al control.

En base a los resultados anteriores, se realizaron pruebas de concentraciones acumulativas del agonista AII ($3x10^{-12}$-$3x10^{-5}$ M), evaluando el extracto etanólico de la var. pastusa en anillos de aorta, Se pudo evidenciar que el efecto inhibitorio del extracto etanólico de la var. pastusa es concentración-dependiente, presentándose un pD`2 de 5,1 (fig. 3).

IV. Discusión

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten demostrar que el extracto etanólico de *Solanum tuberosum* var. pastusa y var. sabanera poseen efectos vasodilatadores en anillos de aorta precontraídos con AI y AII, siendo representativos los efectos presentados por el extracto etanólico de la var. pastusa en presencia de AII, lo que sugiere que la corteza de *S. tuberosum* posee efectos inhibitorios de los receptores de

angiotensina II. Estos datos se pueden correlacionar con los resultados observados *in vivo* por otros autores en donde mostraron que está especie presenta efectos antihipertensivos en ratas genéticamente hipertensas e hipotensores en ratas normotensas [4, 5].

Po otra parte, estudios previos utilizando el extracto etanólico de *S. tuberosum* permitieron concluir que esta especie inhibe la agregación plaquetaria en presencia del inducotr ácido araquidónico [6], lo que indica que la corteza de tubérculo de *S. tuberosum* posee efectos cardiovasculares vinculados con actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria lo que significa un aporte importante en la búsqueda de alternativas novedosas para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

S*olanum tuberosum* como otros alimentos vegetales acumulan una gran cantidad de metabolitos secundarios, en los que se incluyen ácidos fenólicos como el ácido cafeico y ácido clorogénico, antocianinas y glicoalcaloides como α-chaconina y α-solanina [7, 8]. Es importante poder evidenciar de estos compuestos cual o cuales son los responsables de los efectos antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores visto en el extracto etanólico de esta especie y a su vez poder identificar con mayor claridad cual es el mecanismo por el cual *S. tuberosum* inhibe la contracción inducida por AII en anillos de aorta.

V. Conclusiones

Nuestro estudio permite demostrar que el extracto etanólico obtenidos de la corteza del tubérculo de *S. tuberosum* var. pastusa posee efectos vasodilatadores concentración dependiente en anillos de aorta precontraídos con AII. Se requiere de trabajos adicionales que permitan caracterizar e identificar los principios bioactivos de *Solanum tuberosum*.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Vicerrectoria de Investigación de la Universidad Nacional de Colombia, a Colciencias por el apoyo a través del programa de créditos condonables a Doctorados Nacionales 2005.

Referencias

[1] M. S. Alcasena, J. Martínez, J. Romero, "Hipertensión arterial sistémica: Fisiopatología", *Anales*, vol.21, pp.165-173, 2000.

[2] L.P Báez, M. I. Bohórquez, R. Botero, G. S. Cuenca, R. D`Achiardi, F Garrido, A Gómez, C Luengas, F Manzur, G. A. Márquez, A. Muñoz, L. M. Otero, N. L. Roa, A. C. Palacio, P. Peña, E Ramírez, J. F. Saaibi, D. Sánchez, C Silva, A. Suarez, L. F. Tenorio, M. Urina, J. C. Urrego, E. A. Varela, J. Vergara, "Guías Colombianas para el diagnostico y tratamiento de la hipertensión arterial", *Rev. Colombiana de cardiología*, vol. 13, No. 1, pp.187-313, 2010.

[3] H. García Barriga, "Flora Medicinal de Colombia". *Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional*, Bogotá, Colombia, Tomo II, pp.84-91, 1975.

[4] M. F. Guerrero, R. Carrón, M. Martín, "Identificación de la actividad hipotensora del extracto etanólico de *Solanum tuberosum* en ratas". *Revista Colombiana de Ciencias Químico- Farmacéuticas*, vol. 32, No. 1, pp.30-36, 2002.

[5] J. M. Gómez, M. F. Guerrero, "Evaluación de los efectos cardiovasculares del extracto y compuestos de *Solanum tuberosum* en rata desmedulada", *Vitae*, vol. 16, No. 3, pp. 320-326, 2009.

[6] D. M. Buitrago, G. Ramos, J. Rincón, M.F. Guerrero, "Actividad antiagregante plaquetaria del extracto etanólico de *Solanum tuberosun* en plaquetas humanas", *Vitae*, vol. 14, No. 1, pp. 49-54, 2007.

[7] F. Leri, M. Innocenti, L. Andrenelli, V. Vecchio, N. Mulinacci, "Rapid HPLC/DAD/MS method to determine phenolic acids, glycoalkaloids and anthocyanins in pigmented potatoes (*Solanum tuberosum L.*) and correlations with variety and geographical origin", *Food Chem*, vol. 125, pp. 750-759, 2011.

[8] M. Friedman, C. Levin, "Analysis and biological activities of potato glicoalkaloids, calystegine alkaloids, phenolic compounds, and anthocyanins", *Advances in Potato Chemistry and Technology*, chapter 6, pp. 126-161, 2009.