

# Efectos cardiovasculares de la perezona en la rata anestesiada

Horacio Vidrio, Gaudencio Alcántara

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

(Recibido, junio 24, 1992; aceptado, septiembre 17, 1992)

## Resumen

Los efectos cardiovasculares de la perezona, una benzoquinona obtenida de la raíz de la planta catártica *Acourtia cuernavacana*, se determinaron en ratas anestesiadas con uretano. En dosis dentro del rango tóxico, el compuesto produjo una hipotensión prolongada acompañada de bradicardia, que después de dosis extremas se siguió de taquicardia. Los experimentos diseñados para esclarecer la naturaleza de estas respuestas mostraron que el pretratamiento con indometacina impidió la hipotensión pero no la bradicardia. El bloqueo del parasimpático con atropina redujo ligeramente la bradicardia, mientras que el bloqueo ganglionar con mecamilamina la abolió por completo, dando lugar a la aparición de taquicardia. Ninguno de los antagonistas autonómicos afectaron la hipotensión. Estos resultados sugieren que en la rata la perezona disminuye la presión arterial por liberación de prostaglandinas vasodilatadoras. La bradicardia que acompaña a esta respuesta es mediada por influencias sobre el control autonómico de la frecuencia cardíaca. La taquicardia que se presenta en ciertas condiciones parece ser debida a una acción directa sobre el marcapaso del corazón, posiblemente consecutiva a movilización intracelular de calcio en esta estructura.

**Palabras clave:** Perezona - Quinonas - Presión arterial - Frecuencia cardíaca - Prostaglandinas

## Summary

The cardiovascular effects of perezona, a benzoquinone obtained from the roots of the cathartic plant *Acourtia cuernavacana*, were determined in urethane-anesthetized rats. At doses within the toxic range, the compound produced prolonged hypotension and bradycardia, followed at extreme doses by tachycardia. Experiments designed to elucidate the nature of these responses showed that pretreatment with indomethacin prevented hypotension but not bradycardia. Parasympathetic blockade with atropine slightly reduced bradycardia, whereas ganglionic blockade with mecamylamine abolished it completely, giving rise to tachycardia. None of the autonomic antagonists affected hypotension. These results suggest that in the rat perezona reduces blood pressure through release of vasodilator prostaglandins. The bradycardia that accompanies this response is mediated by influences on the autonomic control of heart rate. The tachycardia occurring under certain conditions appears to be due to a direct action on the pacemaker of the heart, possibly through intracellular mobilization of calcium in this structure.

**Key words:** Perezona - Quinones - Blood pressure - Heart rate - Prostaglandins

## Introducción

La perezona es una benzoquinona que se encuentra en plantas de los géneros *Perezia*, *Acourtia* y *Jungia* de la familia de las compuestas. Los extractos o el polvo de las raíces de estas plantas se han usado en la medicina tradicional mexicana como catárticos, bajo la designación genérica de *Pipitzahoac*<sup>1</sup>. La estructura química de la perezona fue dilucidada por Walls y colaboradores<sup>2</sup>. En algunos estudios farmacológicos preliminares se encontró que la sustancia es sumamente irritante y que produce una reacción de estiramiento corporal al inyectarse por vía intraperitoneal a ratones y ratas<sup>3</sup>.

relaja el intestino de conejo y de rata<sup>4</sup> y que inhibe tanto la actividad espontánea como las contracciones inducidas por calcio en el útero de rata<sup>5</sup>. Con base en esta última observación se postuló que la perezona podría inhibir el flujo de calcio al interior de las células, comportándose por lo tanto como los llamados "antagonistas del calcio". Puesto que los agentes de este tipo ejercen importantes efectos sobre el músculo cardíaco y el músculo liso vascular<sup>6</sup>, de gran utilidad en la terapéutica cardiovascular<sup>7</sup>, pareció de interés determinar los efectos de la perezona sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca del animal íntegro e investigar el mecanismo de tales efectos. En

Por otro lado, se ha comunicado que la perezona

este trabajo se presentan resultados de un estudio preliminar llevado a cabo con este fin.

### Material y métodos.

Como fuente de perezona se utilizó *Acourtia cuernavacana*, que se colectó en las cercanías de Tres Mariás, Morelos. Lotes de 200 g de raíz seca y molida se sometieron a reflujo con 2 litros de hexano, después de lo cual el disolvente se evaporó y el condensado se cristalizó con una mezcla de benceno y hexano (1:1). La pureza e identidad del sólido amarillo-naranja obtenido se controló en forma aproximada por determinación del punto de fusión (103-104 °C).

Se utilizaron ratas Wistar machos de 185 a 260 g de peso. Los animales se anestesiaron con uretano, 1.5 g/kg i.p., y se colocaron cánulas en la tráquea para facilitar la respiración espontánea, en una arteria femoral para registro de la presión arterial, en la cavidad peritoneal para la administración de perezona y, en su caso, en una vena femoral para pretratamiento con diversos agentes farmacológicos. La presión arterial media se registró en un polígrafo por filtración electrónica de la señal de un transductor de presión conectado a la cánula arterial. La frecuencia cardíaca se registró en otro canal del polígrafo mediante un tacógrafo disparado por la señal sin filtrar del transductor de presión. Estos parámetros se registraron en forma continua antes y por 2 hs después de la administración de perezona. Todos los experimentos se llevaron a cabo en grupos de 6 ratas.

En una primera serie de 4 grupos se determinaron los efectos sobre presión arterial y frecuencia cardíaca de 25, 50 y 100 mg/kg i.p. de perezona y de su vehículo; experimentos preliminares mostraron que dosis menores carecían de influencia sobre estos parámetros. En otros 3 grupos se midieron los efectos de 50 mg/kg de la quinona en ratas pretratadas por vía intravenosa 3 a 5 min antes con indometacina, 2.5 mg/kg; atropina, 1 mg/kg; o mecamilamina, 2.5 mg/kg.

La perezona se disolvió en aceite de maíz, la indometacina en una solución de carbonato de sodio y la atropina y la mecamilamina en solución isotónica de cloruro de sodio. Los volúmenes en que se inyectaron los fármacos fueron 3 ml/kg para la quinona y 1 ml/kg para los demás agentes. El significado estadístico de las diferencias en las respuestas a la perezona en los grupos pretratados y el control se determinó por la prueba no paramétrica de Wilcoxon y Wilcox para comparaciones de varios tratamientos con un control<sup>8</sup>.

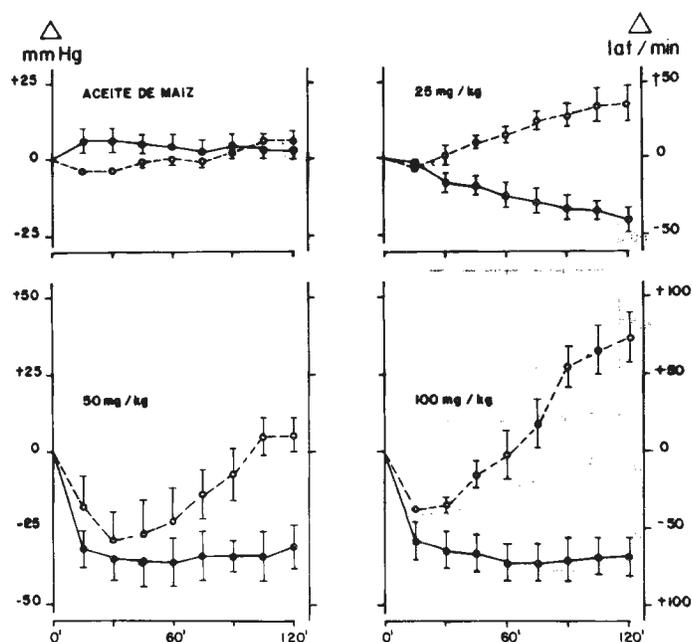


Fig. 1. Efectos de diversas dosis de perezona y de su vehículo sobre la presión arterial media (círculos llenos, líneas continuas) y la frecuencia cardíaca (círculos vacíos, líneas discontinuas) de ratas anestesiadas. Los círculos corresponden a medias de 6 animales; las líneas verticales indican los errores tipo. Las abscisas corresponden a tiempo después de la administración intraperitoneal de perezona o su vehículo; las ordenadas, a cambios de presión (escalas izquierdas) y de frecuencia (escalas derechas) en relación a los valores previos a la inyección.

### Resultados

Los valores basales de presión arterial y frecuencia cardíaca en las 24 ratas sin pretratar fueron  $101.73 \pm 1.65$  (E.T.) mmHg y  $314.73 \pm 4.31$  latidos/min, respectivamente. Las cifras para los diversos grupos pretratados no difirieron en forma significativa de estos valores (análisis de varianza de una ruta). Como se muestra en la Fig. 1, estos parámetros se mantuvieron estables después de la administración de aceite de maíz. La perezona produjo una clara caída de la presión arterial que alcanzó su máximo con la dosis de 50 mg/kg. Los cambios de frecuencia cardíaca variaron con las distintas dosis y consistieron en taquicardia de instalación lenta con 25 mg/kg, bradicardia prolongada con 50 mg/kg y bradicardia inicial seguida de taquicardia con 100 mg/kg (Fig. 1). Puesto que los efectos más consistentes de la perezona - hipotensión y bradicardia - fueron claros con 50 mg/kg, esta dosis se utilizó en los experimentos en animales pretratados para explorar el mecanismo de tales respuestas. La Fig. 2 muestra que el inhibidor de la ciclo oxigenasa indometacina impidió la hipotensión pero no la bradicardia por perezona. El bloqueador ganglionar mecamilamina no afectó la hipotensión, pero convirtió la bradicardia en taquicardia. El

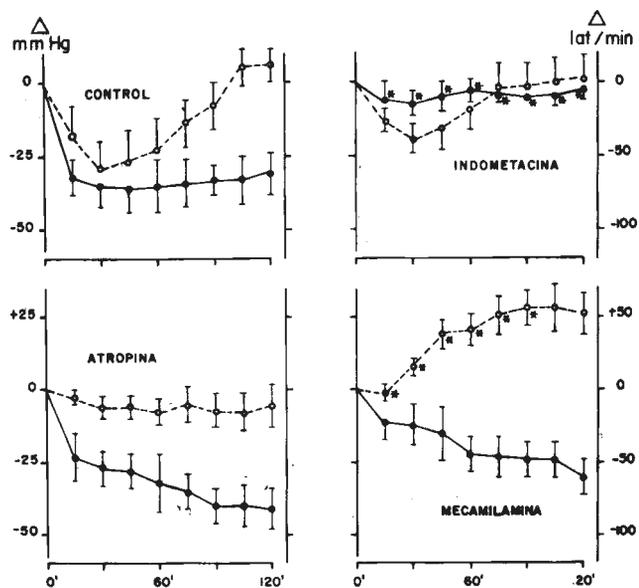


Fig. 2. Efectos de 50 mg/kg de perezona sobre la presión arterial media (círculos llenos, líneas continuas) y la frecuencia cardíaca (círculos vacíos, líneas discontinuas) de ratas sin pretratar (control) o pretratadas por vía intravenosa con indometacina, 2.5 mg/kg, atropina, 1 mg/kg, o mecamilamina, 2.5 mg/kg. Los círculos corresponden a medias de 6 animales; las líneas verticales indican los errores tipo y los asteriscos, diferencias significativas con el grupo control. Las abscisas corresponden a tiempo después de la administración de perezona; las ordenadas, a cambios de presión (escalas izquierdas) y de frecuencia (escalas derechas) en relación a los valores previos a la inyección.

bloqueador colinérgico, atropina, no modificó en forma significativa ninguna de las respuestas, aunque tendió a reducir la bradicardia.

### Discusión.

Los resultados del presente estudio indican que la perezona comparte con los antagonistas del calcio su efecto hipotensor. Puede considerarse que esta acción se presenta con dosis dentro del rango tóxico, puesto que la dosis letal media del compuesto en la rata Wistar macho es del orden de 37 mg/kg, i.p.<sup>9</sup>. Debe señalarse, sin embargo, que la perezona produce la muerte en forma retardada y que la cifra arriba mencionada corresponde a mortalidad observada dentro de las primeras 24 hs después de su administración. El hallazgo de que la hipotensión es antagonizada por indometacina sugiere su mediación a través de prostaglandinas vasodilatadoras y no por inhibición del flujo de calcio al músculo liso vascular.

La liberación de prostaglandinas como mecanismo de acción hipotensora se ha descrito para agentes como la hidralazina y el minoxidil, cuyas respuestas también se impiden con indometacina<sup>10</sup>. De acuerdo con estos resultados, la hipotensión por perezona tendría el mismo mecanismo que la irritación peritoneal que produce esta sustancia, ya que ambos fenómenos no ocurren si la síntesis de prostaglandinas se inhibe previamente con indometacina (este estudio) o aspirina<sup>3</sup>.

La disminución de frecuencia cardíaca que acompaña a la hipotensión después de la dosis intermedia de perezona, parece obedecer a otro mecanismo, puesto que no se afecta por indometacina. La modificación de esta respuesta por los agentes bloqueadores probados sugiere la participación de cambios en el control de la frecuencia cardíaca por el sistema nervioso autónomo. Al parecer, por una acción central, la perezona incrementaría el tono parasimpático del corazón y disminuiría la influencia del simpático, efectos recíprocos que llevan a una reducción de la frecuencia cardíaca. Por ello, la atropina, que sólo afecta al componente parasimpático de la respuesta, la reduce en forma parcial y no significativa. En cambio, la mecamilamina, al bloquear ambas divisiones del sistema autónomo, oblitera por completo la bradicardia.

El origen de la importante taquicardia tardía producida por la dosis alta de perezona, así como de la que se presenta después del bloqueo ganglionar con mecamilamina, no fue aclarado en el presente estudio. Sin embargo, a este respecto debe mencionarse que la perezona es capaz de inducir liberación de calcio de mitocondrias aisladas<sup>11</sup>. Si esto ocurre en células intactas como las del nodo sinusal del corazón, es de esperarse que el calcio proveniente de las mitocondrias pase al citoplasma, dando lugar a un aumento en su concentración intracelular. Puesto que el nodo sinusal es especialmente sensible a cambios en la concentración interna de este ion<sup>6</sup>, es posible que en tales condiciones aumente su automatismo y dé lugar a la taquicardia observada.

Agradecimiento. Los autores agradecen al Dr. J.L. Villaseñor del Instituto de Biología de la UNAM su colaboración en la identificación botánica del material utilizado como fuente de perezona

## Referencias

1. Flores L. Manual terapéutico de las plantas mexicanas. *Anal Inst Med Nac* 1907;9:297-391.
2. Walls F, Padilla J, Joseph-Nathan P, Salmón M, Romo J. La estructura de la perezona. *Bol Inst Quím* 1965;17:3-11.
3. García Yáñez E, Campos AE, Luján M, Alcántara G. El fenómeno de estiramiento inducido por perezona en rata y ratón y su utilidad en el bioensayo de analgésicos. *Bol Estud Med Biol* 1982;32:167.
4. Enríquez R, Ortega J, Lozoya X. Active components in *Perezia* roots. *J Ethnopharmacol* 1980;2:389-94.
5. Perusquía M, Ibañez R, Alcántara G. Relaxant effect of perezona on contraction of isolated rat uterus. *Med Sci Res* 1991;19:857-8.
6. Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977;17:149-66.
7. Godfraind T, Miller R, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol Rev* 1986;38:321-416.
8. Wilcoxon F, Wilcox R. Some rapid approximate statistical procedures. Pearl River, New York: American Cyanamid Co., 1963.
9. Alcántara G, García Yáñez E, Mendoza V, Nateras B, Sánchez A, Campos AE, García Mondragón J. Acute toxicity of perezona and some analogues. 8th International Congress of Pharmacology, Tokyo, 1981, p.359.
10. Haeusler G, Gerold M. Increased levels of prostaglandin like material in the canine blood during arterial hypotension produced by hydralazine, dihydralazine and minoxidil. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979; 310:155-67.
11. Cuéllar A, Cárabez A, Chávez E. Ca<sup>2+</sup> releasing effect of perezona on adrenal cortex mitochondria. *Life Sci* 1987; 41:2047-54.