



**Universidad Nacional
"Hermilio Valdizán"**

Facultad de Medicina

**"EFECTIVIDAD DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE MATICO
COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS
HIPERTENSOS CON TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO
CONVENCIONAL DEL HOSPITAL II ESSALUD –
HUÁNUCO – 2013-2014".**

Tesistas:

**Edwin Rogelio Atencio Mauricio
José Manuel Luicho Sobrado
Mijail Lizardo Soto Pozo**

**Para Optar el Título Profesional de
Médico Cirujano**

**Huánuco – Perú
2015**

DEDICATORIA: El presente trabajo está dedicado a nuestros padres que fueron el pilar fundamental en nuestro proceso formación, y a nuestros maestros que con sus enseñanzas forjaron en nosotros la vocación médica.

**EFFECTIVIDAD DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE MATICO COMO
COADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS HIPERTENSOS CON
TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO CONVENCIONAL DEL HOSPITAL II
ESSALUD – HUANUCO – 2013-2014**

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la efectividad del extracto etanólico de matico como coadyuvante en pacientes adultos hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional.

DISEÑO DE ESTUDIO: experimental, ensayo clínico prospectivo, longitudinal, aleatorizado, de fase II a doble ciego.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se incluyeron 20 pacientes con hipertensión arterial del programa de Hipertensión del Hospital II EsSalud Huánuco, los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos grupos (experimental y control); el grupo experimental recibió tratamiento antihipertensivo más extracto etanólico de matico y el grupo control recibió tratamiento antihipertensivo más placebo. Las variables a analizar fueron la variación de la presión arterial y la aparición de efectos colaterales. El análisis estadístico se realizó con t de Student, Chi cuadrado, ANOVA y U Mann Whitney.

RESULTADOS: La media de la edad fue de 66,35±8,15 años, del grupo experimental fue 65,50 (±9,09) años y del grupo control de 67.20 ±7,48 años. La media inicial de presión arterial sistólica, diastólica y PAM fue de 142.15±14.19, 79.65±8.31, 100.45±7.61 respectivamente. Se observó que en la tercera y cuarta semana hubo diferencia estadísticamente significativa entre la diferencia de medias de la PAM respecto a la PAM inicial ($p=0,01$ y $p=0,002$, con 95% de intervalo de confianza) y la diferencia de medias de la PAD con la PAD inicial ($p=0,04$ y $p=0,007$, con 95% de intervalo de confianza). Además no hubo efectos colaterales ni evidencia de toxicidad durante las cuatro semanas de estudio.

CONCLUSIONES: El extracto etanólico de matico fue coadyuvante efectivo del tratamiento antihipertensivo convencional en la disminución de la presión arterial media y diastólica en pacientes hipertensos a partir de la tercera semana de tratamiento, y demostró ser seguro.

Palabras Clave: Hipertensión arterial, matico, *Piper aduncum*, extracto etanólico.

**EFFECTIVENESS OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF MATICO LIKE
ADJUNCTIVE IN YEARS OLD PATIENTS WITH HYPERTENSION WITH
CONVENTIONAL ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF ESSALUD
HOSPITAL II- HUANUCO-2013-2014.**

ABSTRACT

OBJECTIVES: The aim of this study was determine the effectiveness of the ethanolic extract of matico like adjunctive in years old patients with hypertension with conventional antihypertensive treatment.

DESIGN: Experimental, prospective clinical trial, longitudinal, randomized, phase II, double blind.

METHODOLOGY: This study included twenty patients with arterial hypertension of the program of hypertension of EsSalud hospital, who were randomly assigned in two groups (experimental group and control group). The experimental group included 10 hypertensive patients who received antihypertensive treatment plus ethanolic extract of matico and the control group included 10 hypertensive patients who received antihypertensive treatment plus placebo. The variables to evaluate were: the variation on the blood pressure and the appearing on side effects. The statistical analysis was developed with t Student, Chi cuadrado, ANOVA and U Mann Whitney.

RESULTS: The mean of age of the total of patient was $66,35 \pm 8,15$ years; $65,50 \pm 9,09$ years for the experimental group and $67.20 (\pm 7,48)$ for the control group. Initially, the mean of systolic, diastolic and mean blood pressure was 142.15 ± 14.19 , 79.65 ± 8.31 , 100.45 ± 7.61 respectively. En the third and fourth week was observed statistically significant difference between the difference of mean of the MBP respect to MBP initial ($p = 0,01$ y $p = 0,002$, with 95% confidence interval) and the difference of mean of the DBP respect to DBP initial ($p = 0,04$ y $p = 0,007$, with 95% confidence interval). Also there were no side effects, neither proof of toxicity during four weeks of this study.

CONCLUSIONES: Ethanolic extract of matico was effective adjuvant to conventional antihypertensive treatment in reducing diastolic y mean blood pressure in hypertensive patients from the third week of treatment, and proved to be safe

Key Word: Arterial hypertension, matico, Piper aduncum ethanolic extract.

INDICE.

CONTENIDO	Página
RESUMEN.	1
SUMARY.	2
INTRODUCCIÓN	4
CAPITULO I: MARCO TEÓRICO.	6
1. Antecedentes.	6
2. Bases teóricas.	9
CAPITULO II METODOLOGÍA	26
1. Pregunta de investigación	26
2. Hipótesis.	26
3. Objetivos de la investigación.	27
4. Diseño de la tesis.	28
5. Población.	28
6. Muestra.	29
7. Criterios de inclusión.	29
8. Criterios de exclusión.	29
9. Tamaño de la muestra.	30
10. Proceso de aleatorización a los grupos de estudio.	30
11. Grupo de estudio.	30
12. Operacionalización de variables.	31
13. Desarrollo del estudio en general.	35
14. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.	38
15. Análisis estadístico.	39
16. Aspectos éticos	39
CAPÍTULO III: RESULTADOS	41
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.	43
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES.	46
CAPÍTULO VI: LIMITACIONES.	47
CAPÍTULO VII. SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES.	48
CAPITULO VIII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	49
ANEXOS	56

INTRODUCCIÓN.

La hipertensión arterial es una de las enfermedades no transmisibles que el ministerio de salud identifica como un importante problema de salud por ser relevante causa de morbilidad y factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. El 59,7% de personas hipertensas no son reconocidas como tal y más aún del total de hipertensos solo el 32% de ellos recibe tratamiento de un médico u otro profesional de la salud (1).

En los últimos 25 años, la prevalencia mundial se ha incrementado en un 60%; los chinos reportan cerca de 120 millones y los norteamericanos otros 70 millones (2).

La prevalencia ajustada para la edad de la hipertensión en la población adulta general en diferentes países de Latinoamérica (encuestas nacionales o muestreos sistemáticos aleatorizados) varía entre el 26 al 42% (3).

En el Perú; los estudios Tornasol I y II reportan prevalencias cercanas al 25% y que de acuerdo con las proyecciones de la población nacional actual, plantearía la existencia de no menos de 4,5 millones de hipertensos peruanos, y de los cuales solo una minoría (30%) tendría algún tipo de seguro que podría garantizarle el control médico e indispensable medicación. (2)

En la población de Huánuco es común el uso yerbas y plantas medicinales, entre las cuales se tiene al Matico (*Piper aduncum*) por sus propiedades antisépticas y

antiinflamatorias, las propiedades antihipertensivas del Matico son desconocidas en nuestro medio, razón por la cual no es requerido por dicha propiedad (4).

El efecto antihipertensivo del Matico (*Piper aduncum*) ha sido demostrado mediante un estudio previo en animales de experimentación, pero queda pendiente valorar su efectividad en pacientes hipertensos (5).

Con este estudio pretendemos demostrar la efectividad del Matico (*Piper aduncum*) como coadyuvante al tratamiento antihipertensivo convencional. En consecuencia surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es la efectividad de extracto etanólico de Matico como coadyuvante en pacientes adultos hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional del Hospital II EsSalud- Huánuco – 2013-2014?

CAPITULO I: MARCO TEORICO

1. ANTECEDENTES:

En Brasil, José R. Santin, et al. evaluaron la toxicidad aguda, la genotoxicidad, y la mutagenicidad del extracto de etanol de *Piper aduncum* usando ratas, a los cuales se le administro una dosis de 2g/kg del extracto y al grupo control se le administro placebo.

Después de la administración oral comparada al grupo control no se observaron signos o manifestaciones de toxicidad aguda, la evaluación macroscópica de las vísceras de los animales fueron completamente normales, y no hubo cambios significativos en el peso en los 14 días de observación. La genotoxicidad fue evaluada con una técnica electroforética rápida y simple, la cual no fue estadísticamente diferente al grupo control para detectar la presencia de lesiones en el ADN. La mutagenicidad fue evaluada en eritrocitos policromaticos de la medula ósea y no demostró diferencias significativas al grupo control (6).

En Ecuador, Alessandra Guerrini, et al. evaluaron las actividades biológicas y farmacológicas de los aceites esenciales de las hojas de *Piper aduncum* y *Piper obliquum* y no encontraron actividad genotóxica en cepas de *Salmonella typhimurium*. Las pruebas antimicrobianas se realizaron en bacterias Gram + y Gram -, dermatofitos y hongos fitopatogénicos y los mejores resultados fueron provistos por *Piper aduncum* en contra de las cepas fúngicas con inhibición completa a 500 µg/ml. Las propiedades mutagénico protectoras, fueron evaluadas usando acido sódico, 2-nitrofluorano y 2-aminoantraceno

como mutágenos/promutágenos, fueron observadas las propiedades en contra del promutágeno 2-aminoantraceno, probablemente a consecuencia de la desactivación del microsomal. Evidenciaron ausencia de propiedades analgésicas y las actividades antitrombóticas preliminares, y una acción antiplaquetaria limitada en contra de tres agonistas diferentes. También llegaron a la conclusión de que ambos aceites tienen una capacidad antioxidante muy limitada (7).

En Chile, Letelier M, et al. desarrollaron un extracto hidroalcohólico estandarizado de las hojas de Matico, en términos de contenido polifenólico total, ellos pretendían demostrar que este extracto podría ser útil en acelerar el proceso de curación de las heridas, con este fin estudiaron los efectos in vivo en ratas de experimentación bajo condiciones generales de homeostasis. Como resultado del tratamiento oral de este extracto en ratas masculinas adultas Sprague-Dawley, durante 12 días, no se alteró su hemograma ni sus parámetros químicos clínicos. Además, demostraron que el tratamiento con el mismo extracto pudo acelerar la curación de las heridas en estos animales, el acortamiento directo probablemente se produzca en la etapa inflamatoria del proceso cicatrizante. Estos datos demuestran que los efectos locales de este extracto estandarizado del Matico tienden a mantener sus propiedades de curación de heridas, sin alterar la homeostasis general de los animales (8).

En el Perú, Jorge Arroyo et al. determinaron el efecto antihipertensivo del extracto de *Piper aduncum*, sobre la hipertensión inducida por L-NAME, en ratones *Muss*

musculus, en dicha intervención utilizó 36 ratones divididos en seis grupos de seis ratones cada grupo, uno sin hipertensión (control negativo) y cuatro con hipertensión inducida por L-NAME: un control positivo y tres grupos para las dosis de 50, 150 y 300 mg/kg, respectivamente. 1) normal solvente 10 mL/kg; 2) L-NAME 50 mg/kg (LN) vía oral durante 5 días; 3) LN + enalapril 20 mg/kg; 4) LN + Matico 50 mg/kg; 5) LN + Matico 150 mg/kg; 6) LN + Matico 300 mg/kg, el tratamiento oral se realizó por vía oral durante 25 días. Las medidas de presión arterial se realizaron 2 veces por semana por las mañanas y para la evaluación del efecto antihipertensivo se utilizó los valores de los días 19, 23 y 26 de iniciado el tratamiento. Las concentraciones del extracto de *Piper aduncum* presentaron una reducción de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y de la presión arterial media en comparación con el grupo control, observándose mayor reducción al usar las dosis de 50 y 150 mg/kg de extracto de matico. Así el presente estudio ha demostrado un efecto antihipertensivo relativamente efectivo con el extracto etanólico de Matico en comparación con la del grupo control (5).

En la actualidad, se dispone de 2 guías por parte de las agencias reguladoras europea y estadounidense para ejecutar los estudios de primera administración en humanos. La guía de la FDA, incluye una tabla de conversión que tiene en cuenta la especie animal y que simplemente consiste en multiplicar la dosis sin efectos adversos en la especie animal más sensible (NOAEL), obtenida en una especie por el factor de conversión correspondiente (**Anexo 1**). Estos factores de conversión se basan en la

asunción de que las dosis entre especies se equiparan cuando estas se han normalizado, de acuerdo a la superficie corporal. (9)

2. BASES TEÓRICAS:

2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

2.1.1. Definición

La presión arterial es producto del gasto cardiaco y la resistencia periférica, estas a su vez dependen de la función coordinada del corazón, vasos sanguíneos, riñones y sistema nervioso, los que son regulados por factores neurohumorales, tales como el sistema renina- angiotensina-aldosterona, la actividad adrenérgica, las prostaglandinas vasoconstrictoras y las endotelinas que elevan la presión arterial, mientras que otros como el óxido nítrico, las prostaglandinas vasodilatadores y las bradicininas la disminuyen (10).

La hipertensión arterial debe ser considerada como una enfermedad o condición clínica crónica que compromete fundamentalmente los vasos sanguíneos, en forma tanto funcional como estructural. La hipertensión arterial condicionará el desarrollo de múltiples enfermedades cardiovasculares que se presentan como producto de que la presión arterial está por encima de los valores establecidos como “normales” (11).

2.1.2. Epidemiología

A nivel mundial, según informes recientes de la Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial, la hipertensión arterial, con una prevalencia de 25%, afecta al 15%

de la población del planeta. Se calcula que cerca de mil millones de personas en el mundo la padecen (12).

La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en todos los continentes y es especialmente abrumador en los países de ingresos bajos y medianos. La hipertensión arterial es la principal causa de morbilidad en los mayores de 65 años, grupo etario en el que alcanza la mayor prevalencia (60%). En jóvenes y niños la prevalencia de la hipertensión arterial va en aumento; se reporta que 30% de los jóvenes y entre 3% y 7% de los niños presentan la enfermedad. Es preocupante que niños y jóvenes ya la padezcan porque les hace más propensos a sufrir algún episodio cardíaco como infarto agudo de miocardio, ictus o arritmias en edades tempranas de la vida. De acuerdo a los datos obtenidos de múltiples trabajos de investigación efectuados en distintos países en los últimos años, la gran mayoría de las personas hipertensas no están bien controladas, ignoran su condición de tales y otros, a pesar de que la conocen, continúan con valores elevados de presión arterial, lo que representa un grave problema de salud. La identificación de factor de riesgo cardiovascular ha permitido ejecutar estrategias de salud pública que han contribuido a la disminución de la morbilidad asociada a enfermedad cardiovascular en países desarrollados (12).

La prevalencia de la hipertensión arterial en el Perú se ha incrementado de 23,7 %, según el estudio TORNASOL I (Enero – Diciembre 2004), a 27,3 % de acuerdo a los resultados de TORNASOL II (Marzo 2010 – Enero 2011). También se observó un

aumento de la prevalencia de hipertensos en todos los grupos según la clasificación del VII Reporte (JNC VII) y por lo tanto una disminución de normotensos 43,9 % a 35,8%. Al comparar los dos estudios TORNASOL todas las cifras de prevalencia de hipertensión arterial se han incrementado significativamente en las tres regiones naturales de nuestro país, en la costa de 27,3% a 31,6% (mujeres de 23,4 a 28,8%; varones de 31,3% a 34,5%), en la sierra de 20,4% a 23,2% (mujeres de 17,6 a 20% y varones de 23,3% a 26,8%), en la selva de 22,7% a 26,6% (mujeres de 19,5% a 24,8%; varones de 25,9 a 28,3%), en las poblaciones por debajo de los tres mil m.s.n.m subió de 18,8% a 24,5% (mujeres de 16,8% a 19,7%; varones de 20,9 a 29,4%) y en las ciudades situadas por encima de los tres mil m.s.n.m. las prevalencias son similares: 22,1% y 22,2%, (las variaciones por sexo fueron, mujeres de 18,5% a 20,3% y varones de 25,7% a 24,3%). Los hipertensos de la costa en promedio siguen predominando sobre las otras regiones, y los de la selva ocupan el segundo lugar. La hipertensión arterial en los varones sigue siendo más prevalente en todas las regiones naturales cuando se consideran en sus cifras totales y no por edades (13).

En Huánuco, la prevalencia de hipertensión arterial en el personal administrativo de la UNHEVAL fue de 10% (14).

2.1.3. Fisiopatología.

La hipertensión arterial se caracteriza básicamente por la existencia de una disfunción endotelial, con ruptura del equilibrio entre los factores relajantes del vaso

sanguíneo (óxido nítrico, factor hiperpolarizante del endotelio) y los factores vasoconstrictores (principalmente endotelinas). Es conocida la disminución a nivel del endotelio de la prostaciclina-PGI₂-vasodepresora y el aumento relativo del tromboxano A₂ intracelular vasoconstrictor (15).

El sistema renina – angiotensina – aldosterona, un sistema sumamente complejo, que comprende una serie de proteínas y 4 angiotensinas (I, II, III y IV) con actividades propias y específicas. El sistema renina – angiotensina – aldosterona, además de sus acciones propiamente vasculares, induce estrés oxidativo a nivel tisular, el que produce tanto cambios estructurales como funcionales, especialmente disfunción endotelial, que configuran la patología hipertensiva. Las acciones de la angiotensina II incluyen: contracción del músculo liso vascular arterial y venoso, estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona, liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas, modulación del transporte del sodio por las células tubulares renales, aumento del estrés oxidativo por activación de las oxidasas, nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) dependientes, estimulación de la vasopresina, estimulación del centro dipsógeno en el sistema nervioso central, antagonismo del sistema del péptido atrial natriurético-natural y tipo C, incremento de la producción de endotelina 1 y de prostaglandinas vasoconstrictoras. La angiotensina II y la aldosterona poseen, asimismo, acciones no hemodinámicas: aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con actividad proinflamatoria, estimulación de la

producción de especies reactivas de oxígeno nefrotóxicas, incremento de la proliferación celular y de la remodelación tisular, con aumento de la síntesis de citoquinas profibróticas y factores de crecimiento y reducción de la síntesis del óxido nítrico y del péptido atrial natriurético-natural. Se describe actualmente nuevas angiotensinas de acción vasodepresora, que provienen de la angiotensina 1-7, que es una proteína esencialmente vasodilatadora y antiproliferativa. La angiotensina 1-9 es de actividad intermedia entre la angiotensina 1 y la angiotensina 1-7. La angiotensina 1-9 se convierte en angiotensina 1-7 y nunca en angiotensina II (15).

La angiotensina 1-9 se convierte en angiotensina 1-7 por acción de una endopeptidasa tisular, la neprilisina, de alta concentración en el endotelio vascular. Una nueva angiotensina, la angiotensina 1-12, posee también acción vasodepresora. Se ha descrito dos enzimas convertidoras de angiotensina: la enzimas convertidoras de angiotensina 1, que es la enzima fisiológica clásica, y la enzimas convertidoras de angiotensina 2, que es la enzima que lleva a la formación de la angiotensina 1-7, deprimida en algunos pacientes con hipertensión arterial (15).

El endotelio es un órgano diana de la hipertensión ya que, como consecuencia de su localización anatómica, está expuesto a fuerzas mecánicas sanguíneas. El principal mecanismo inductor y mediador de la disfunción endotelial hipertensiva es la presión arterial elevada, responsable de un incremento de las fuerzas de roce sobre las células endoteliales vasculares. La disfunción endotelial se manifiesta como una reducida

respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio o mayor respuesta constrictora dependiente o independiente del endotelio, como consecuencia de una alteración en el equilibrio entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores. Dicho desequilibrio sería debido a una menor producción de agentes endoteliales vasodilatadores junto con una expresión de vasoconstrictores normal o incrementada, o bien, a una producción normal de vasodilatadores acompañada de una sobreexpresión de la acción vasoconstrictora. El estímulo para la generación de óxido nítrico endotelial y la contribución del óxido nítrico endotelial al tono basal, están deterioradas en poblaciones hipertensas (16).

La endotelina 1 tiene un poderoso efecto vasoconstrictor además de acciones antinatriuréticas y mitogénicas, ejerciendo estos efectos biológicos a través de la activación de receptores específicos. Tanto por su poder vasoconstrictor como por su capacidad para inducir hipertrofia, podría participar en la patogénesis de la elevación de la presión arterial y/o en el mantenimiento de la misma como se postula en modelos animales experimentales y en hipertensión esencial en humanos. Gran cantidad de trabajos experimentales han sido publicados, sobre todo en animales, y existen evidencias a favor y en contra del compromiso de la endotelina 1 en la hipertensión arterial. La estimulación de la endotelina 1 podría mediar el efecto de varias sustancias vasoactivas y factores de crecimiento. Así, la endotelina 1 podría estimular la conversión de angiotensina I en angiotensina II y la interacción entre estas dos hormonas sería potencialmente importante.

El óxido nítrico, la prostaciclina, el péptido atrial natriurético y la endotelina 3, entre otros, inhiben la producción de la endotelina 1 (17).

2.1.4. Clasificación

La clasificación está basada en la media de dos o más medidas adecuadas, tomada la presión arterial en dos o más visitas en consulta. (**Anexo 2**). La prehipertensión no es una categoría de enfermedad. Más bien es una designación para identificar a los individuos con alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial, para que tanto pacientes como médicos estén alertas al riesgo y preparados para intervenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad. Los individuos pre hipertensos no son candidatos de terapia farmacológica basado en sus niveles de presión arterial y deberían ser firmemente advertidos de la conveniencia de llevar unos estilos de vida saludables para reducir el riesgo de desarrollo de hipertensión arterial en el futuro. Esta clasificación no estratifica los hipertensos según la presencia o ausencia de factores de riesgo o daño de órganos vulnerables para hacer diferentes recomendaciones de tratamiento, según estén presentes algunos de ellos o ambos. El JNC sugiere que todas las personas con hipertensión (Estadios 1 y 2) sean tratadas. El objetivo de tratamiento para los hipertensos sin otras patologías acompañantes es de <140/90 mmHg (18).

Según el grupo de trabajo para el tratamiento de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) en su clasificación desdobra a la categoría de prehipertensión considerada en el séptimo

reporte de la JNC como dos categorías denominadas normal y normal alta (19). (**Anexo 3**).

2.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la hipertensión arterial, se basa en la historia clínica, el examen físico y exámenes auxiliares. Aunque en la actualidad existen modernos equipos digitales, el instrumento clásicamente utilizado es el esfigmomanómetro anaeroide o de mercurio con brazalete adecuado. Para medir la presión arterial el paciente debe haber descansado por los menos 5 minutos, debe estar sentado con el brazo descubierto y apoyado, el brazalete debe estar colocado al nivel del corazón. El procedimiento de la toma de presión arterial consiste en localizar el latido de la arteria braquial, seguidamente colocar el tensiómetro e insuflar hasta 30 mmHg, o encima de la presión sistólica, al llegar a este punto se coloca el estetoscopio en la fosa antecubital y se comienza a desinflar el manguito lentamente a razón de 2-3 mmHg por segundo. Así el valor de la presión arterial sistólica o máxima se determina por el primer ruido de Korotkoff y la presión arterial diastólica o mínima por el último ruido. En general los exámenes auxiliares son usados para valorar la condición del paciente y las posibles complicaciones productos de la propia hipertensión. Así, el hemograma, electrolitos, creatinina, perfil lipídico, el nivel de glicemia, análisis de orina son usados como exámenes de rutina. (11).

2.1.5. Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión arterial debe estar direccionado a obtener un eficiente control de la presión arterial y regresión del daño a los órganos blanco. De acuerdo al JNC 7, el algoritmo para el tratamiento de hipertensión arterial, primero es la modificación del estilo de vida y, luego, de acuerdo a la estratificación del riesgo y estadio de hipertensión, el tratamiento es farmacológico (20).

Las medidas no farmacológicas encaminadas a cambiar el estilo de vida son instauradas en sujetos hipertensos, tanto como tratamiento de inicio o como complementando al tratamiento farmacológico antihipertensivo. Así se reconocen como útiles para reducir la presión arterial y el riesgo de enfermedades cardiovasculares el control del peso, el consumo de sal, la actividad física, abandono del tabaco y la disminución del consumo de bebidas alcohólicas (21).

Los principales efectos beneficiosos del tratamiento farmacológico antihipertensivo se deben a la reducción de la presión arterial en sí, y son en gran parte independientes de los fármacos utilizados. Los diuréticos tiazídicos, los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina pueden reducir suficientemente la presión arterial y causar una disminución significativa e importante de los episodios cardiovasculares. Así pues, todos estos fármacos son adecuados como tratamiento

antihipertensivo de inicio y de mantenimiento en monoterapia o en ciertas combinaciones de ellos (19).

La Sociedad Americana de Hipertensión, recomienda como terapia combinada preferida a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) más diuréticos, bloqueadores de los receptores de AT II (BRAT) más diuréticos, IECA más bloqueadores de canales de calcio (BCC) o ARA II más bloqueadores de canales de calcio; y como terapia combinada aceptable los betabloqueadores más diuréticos, betabloqueadores más bloqueadores de canales de calcio o este último con diuréticos. Las combinaciones terapéuticas menos efectivas son IECAS mas BRAT, IECA mas BB y BRAT con BB (22).

2.2. MATICO

2.2.1. Taxonomía y nomenclatura

Reino: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Piperales

Familia: Piperaceae

Género: Piper

Epíteto Específico: aduncum

Autor Epíteto Específico: L.

Nombre Científico: *Piper aduncum* (23).

La familia Piperaceae comprende un número extenso de arbustos, hierbas y lianas que se encuentran en lugares sombríos y húmedos de todo el mundo. Comprende de 10 a 12 géneros entre ellos están el género *Piper*, *Piperomia*, *Pothomarphe*, *Ottonia*, *Sarchorhachis* y *Trianaeopiper*; todos representados en la flora colombiana. Las especies del género *Piper*, se caracterizan por tener hojas alternas; inflorescencias opuestas, raramente axilares, simples o compuestas; bráctea floral deltoide, triangular, ocasionalmente lisa, brillante; flores densamente agrupadas sobre el eje vertical; anteras dehiscentes en un plano vertical, horizontal u oblicuo; pistilo de 3-5 carpelos, fruto liso, estiloso, deprimido o truncado (24).

Siendo el género *Piper* es el más estudiado dentro de la familia Piperaceae, albergando el mayor número de especies con actividad biológica comprobada (25).

El Matico también es conocido en otros lugares como cordoncillo; higuillo, higuillo oloroso; cordoncillo blanco; oyú-yu; aperta Ruão y Matico. Otro nombre vernáculo que en Perú recibe *P. aduncum* es: "yerba del soldado" (26).

2.2.2. Características y Distribución geográfica

El Matico es un arbolillo delgado, erecto de 4 m de alto, de tallos verdes, glabros, nudos hinchados. Hojas con peciolo corto; lámina ovada, de 15 x 9 cm, oblicuamente atenuada en la base, largamente atenuada en el ápice; superficie escabrosa, nervadura

secundaria mayor levantada desde la mitad inferior de la vena media. Inflorescencia erecta, 4 mm de grosor, 12 cm de largo, curvado, blanco (26).

El género *Piper* se distribuye en zonas pantropicales y subtropicales, la mayor diversidad de especies se encuentra en el neotrópico (700 subespecies), seguido del sur de Asia (300 subespecies) (26).

En el Perú, se encuentra en las regiones de Amazonas, Ayacucho, Cajamarca, Cuzco, Huánuco, Junín, Loreto, Madre de Dios, Paseo, San Martín y en Ucayali (4).

En la ciudad del Cusco, se continúa con la práctica del uso y manejo de especies de plantas medicinales que en su mayoría son provenientes del conocimiento ancestral; el Matico (*Piper aduncum*) es empleado por sus características antiinflamatorias y cicatrizantes (27).

2.2.3. Actividades biológicas e investigación clínica

Las hojas de Matico se utilizan actualmente para: infecciones urinarias, resfrío, antidiarreico, tratar úlceras, bronquitis, heridas y antiséptico vaginal, y herpes (6).

En el Cusco, el Matico es empleado por sus características antiinflamatorias y cicatrizantes (27).

Un ensayo fitoquímico del extracto etanólico de las hojas del Matico, mostró como metabolitos secundarios a los flavonoides en mayor cantidad, seguido de alcaloides, saponinas, aceites, compuestos fenólicos, etc. (4, 5).

Los flavonoides son una familia de compuestos polifenólicos con una fuerte actividad antioxidante, presente en frutas, vegetales y en otras plantas comestibles. Más de 5000 flavonoides distintos se han sido identificados hasta ahora, y varios centenares se conocen por estar presentes en los alimentos ingeridos todos los días. Varios efectos benéficos sobre la salud han sido atribuidos a los flavonoides y a la dieta rica en estos componentes. Estos incluyen efectos anticancerígenos, antiinflamatorios, y protección cardiovascular. Hay un incremento en la evidencia de que los flavonoides pueden afectar el tono vascular y la función cardíaca directamente a través de canales iónicos cardiovasculares (28, 29).

Se han demostrado, en estudios prospectivos, una correlación inversa entre la ingesta de flavonoides en la dieta y la mortalidad de cardiopatías coronarias (30).

Así los flavonoides han despertado el interés de los farmacólogos debido al amplio espectro de actividades biológicas que presentan, existiendo varios con acción relajante sobre el músculo liso vascular, en experimentos *in vitro* sobre arterias aisladas de animales de experimentación (28, 31, 32).

Un flavonoide en particular, la quercetina, ha sido estudiada en ensayos usando células, modelos animales de experimentación, y pruebas clínicas en humanos, y en estos últimos años está ganando popularidad como una terapia natural para la hipertensión y la salud vascular. Existen evidencias para apoyar diversos mecanismos potenciales por las cuales, la quercetina puede disminuir la presión arterial y disminuir la severidad de la

hipertensión en animales y en humanos. Estos mecanismos son: una disminución del estrés oxidativo, interferencia con el sistema renina – angiotensina – aldosterona, y/o mejora de la función vascular en el endotelio de forma dependiente o independiente. Debido a que el estrés oxidativo ha sido vinculado a un deterioro de la vasodilatación y de la función renal en modelos animales con hipertensión, muchos estudios han evaluado el rol de los antioxidantes para tratar la hipertensión. Así los índices de estrés oxidativo fueron más bajos después del tratamiento con quercetina, el mejoramiento de la función endotelial fue atribuido al efecto antioxidante de la quercetina. En relación con el sistema renina - angiotensina – aldosterona, la quercetina ha demostrado inhibir la enzima convertidora de angiotensina in vitro, presumiblemente a través de su capacidad de quelar iones metales como el zinc. Interesantemente los mecanismos por los cuales los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tales como el captopril inhiben esta enzima por unión a átomos de zinc en sitio activo de la enzima, que enlentece la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Con respecto a la función vascular del endotelio, estudios anteriores se enfocaron en determinar si la quercetina mejora la función vascular debido a mecanismos dependientes de óxido nítrico, sin embargo los hallazgos de estudios recientes sugieren que el efecto antihipertensivo de la quercetina se debe al descenso de los niveles de endotelina 1 (33).

La quercetina ejerce efectos sistémicos, de antiagregación y de vasodilatación coronaria in vitro y reduce la presión arterial, el estado oxidativo y el daño de órganos

blancos en modelos animales de experimentación con hipertensión, incluyendo ratas con hipertensión espontánea. La ingesta crónica de la quercetina también disminuye la presión arterial en sujetos hipertensos en estadio 1; pero no modifica la presión arterial en sujetos normotensos ni en los prehipertensos. Sin embargo no hay estudios que analizan el efecto agudo de la quercetina oral sobre la presión arterial (30).

Otro tipo de flavonoide, la luteolina, aislado de *Cynara scolymus*L., incrementó la actividad del promotor de la sintasa del óxido nítrico endotelial y la expresión del ARNm de sintasa del óxido nítrico endotelial, en células endoteliales humanas, con el consecuente incremento de óxido nítrico (34).

En un estudio denominado “Efecto coadyuvante del extracto etanólico de *Passiflora edulis* (maracuyá) en la reducción de la presión arterial en pacientes tratados con enalapril”; los flavonoides, así como también fenoles, y antocianinas; contribuyeron a reducir la presión arterial con sus propiedades diuréticas, antioxidantes y vasorrelajantes, por incremento de la producción de óxido nítrico (35).

Por lo tanto, los flavonoides pueden influir, potencialmente, en aquellos estados cardiovasculares patológicos en los que intervengan: los productos de la peroxidación lipídica, especialmente en el terreno vascular y coronario; los procesos inflamatorios y de secreción mastocítica, las moléculas de adhesión endotelial. De tal manera, los efectos protectores contra la enfermedad cardiovascular podrían deberse a acciones como: la disminución de la oxidación de las LDL, el aumento de las concentraciones de HDL, la

reducción de la liberación de mediadores a partir de mastocitos cardíacos y la disminución de la inflamación cardiovascular, la inhibición de la agregación plaquetaria y los daños vasculares derivados de la formación de trombos, la vasodilatación y otros efectos antihipertensivos (28, 31).

2.2.4. Efectos adversos

Aunque no se conoce con exactitud la biotoxicidad de esta planta, la etnomedicina lo considera como una de las plantas con propiedades medicinales, que no produce efectos secundarios cuando se usa en la dosis adecuada (36).

En estudio en Brasil, no se observaron signos o manifestaciones de toxicidad aguda, después de la administración oral de una dosis de 2g/kg de extracto de matico en animales de experimentación, la evaluación macroscópica de las vísceras de los animales fueron completamente normales, y no hubo cambios significativos en el peso en los 14 días de observación. La genotoxicidad y la mutagenicidad no fueron estadísticamente diferentes al grupo control (7).

Otro estudio, en Chile, pretendía demostrar que un extracto hidroalcohólico de las hojas de Matico podría ser útil en acelerar el proceso de curación de las heridas. Los datos de este estudio demuestran que los efectos locales de este extracto del Matico tienden a mantener sus propiedades de curación de heridas, sin alterar la homeostasis general de los animales (8).

En el Perú se realizó un estudio para determinar el efecto protector del extracto etanólico de las hojas del Matico en la cirrosis hepática inducida en ratas, comparado con silimarina; donde se evidenció entre los principales hallazgos histológicos, la disminución del daño a la estructura hepática en ratas con cirrosis inducida, influenciada por el extracto etanólico del Matico. Sin embargo se desconoce el mecanismo específico por el cual este extracto protege contra el daño hepático; sin embargo, estaría directamente relacionado a los metabolitos que la componen (37).

3. DEFINICION DE TERMINOS:

3.1. Presión Arterial: Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias (38).

3.2. Matico: Es un árbol pequeño delgado de la familia de la pimienta. Se distribuye en toda la cuenca amazónica, Perú, Brasil, Colombia, Paraguay, Ecuador y Bolivia (39).

3.3. Hipertensión arterial: Es el término empleado para describir la presión arterial mayor o igual 140/90 (40).

3.4. Tratamiento antihipertensivo convencional: Grupo de medicamentos para tratar la hipertensión arterial (41).

3.5. Extracto: Los extractos son preparaciones de consistencia líquida, semisólida, o sólida, obtenidos a partir de drogas vegetales (42).

3.6. Efectividad: La medida de efectividad de una intervención pretende conocer el resultado alcanzado por la misma en condiciones habituales de uso. (43)

CAPITULO II: METODOLOGIA

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la efectividad de extracto etanólico de Matico como coadyuvante en pacientes adultos hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional del Hospital II EsSalud- Huánuco – 2013-2014?

2. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis de investigación:

- El extracto etanólico de matico como coadyuvante al tratamiento antihipertensivo convencional es efectiva para reducir los niveles de la presión arterial en pacientes adultos hipertensos del Hospital II EsSalud Huánuco, 2013-2014.

2.2. Hipótesis estadística:

- **H_A**: El extracto etanólico de matico como coadyuvante al tratamiento antihipertensivo convencional es efectiva para reducir los niveles de la presión arterial en pacientes adultos hipertensos del Hospital II EsSalud Huánuco, 2013-2014.
- **H₀**: El extracto etanólico de matico como coadyuvante al tratamiento antihipertensivo convencional no es efectiva para reducir los niveles de la presión arterial en pacientes adultos hipertensos del Hospital II EsSalud Huánuco, 2013 - 2014.

<p>Ha: $X_{PAe} < X_{PAc}$</p>	<p>➤ La media de la presión arterial en el grupo experimental es menor que la media de la presión arterial en el grupo control.</p>
<p>Ho: $X_{PAe} \geq X_{PAc}$</p>	<p>➤ La media de la presión arterial en el grupo experimental es mayor o igual que la media de la presión arterial en el grupo control.</p>

3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

3.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la efectividad del extracto etanólico de matico como coadyuvante en pacientes adultos hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional del Hospital II EsSalud–Huánuco 2013-2014

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Estimar la media de la Presión Arterial en pacientes adultos hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional.
- Estimar la media de la Presión Arterial en pacientes adultos hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional más extracto etanólico de matico.
- Comparar la media de la Presión Arterial de pacientes adultos hipertensos que reciben tratamiento convencional más extracto etanólico de matico con la media de la Presión

Arterial de pacientes adultos hipertensos que reciben tratamiento antihipertensivo convencional.

- Identificar los efectos adversos del extracto etanólico de matico en pacientes adultos hipertensos del Hospital EsSalud II - Huánuco.

4. DISEÑO DE LA TESIS.

4.1. Tipo de estudio

- Según la interferencia del investigador: Experimental.
- Según la comparación de las poblaciones: Comparativo.
- Según la evolución del fenómeno estudiado: Longitudinal.
- Según el periodo en el que se capta la información: Prospectivo.

4.2. Diseño de estudio

- Experimental, Ensayo clínico aleatorizado de fase II, y doble ciego.

5. POBLACIÓN.

El estudio está constituido por pacientes hipertensos pertenecientes al “Programa de control de Hipertensión Arterial” del hospital II Es salud Huánuco 2013-2014, que cumplan los criterios establecidos para el estudio.

- **Población Diana:** Pacientes asegurados con hipertensión arterial.
- **Población Accesible:** Pacientes adultos asegurados con hipertensión arterial del Hospital II EsSalud – Huánuco, que acuden al programa de control de hipertensión arterial.

- **Población Elegible:** Pacientes adultos asegurados con hipertensión arterial del Hospital II EsSalud – Huánuco, que acuden al programa de control de hipertensión arterial y que cumplan con los criterios de inclusión.
- **Unidad de Análisis:** Un paciente hipertenso del Hospital II EsSalud – Huánuco, pertenecientes al Programa de control de hipertensión arterial.

6. MUESTRA.

Se realizó un muestro no probabilístico por conveniencia de una población total de 600 pacientes, siendo 80 los que cumplieron con los criterios de inclusión y 20 los que al final aceptaron voluntariamente ser incluidos dentro del estudio.

7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes adultos hipertensos del programa de control de hipertensión arterial.
- Pacientes adultos hipertensos y sin patología orgánico-funcional subyacentes.
- Pacientes adultos hipertensos con exámenes de laboratorio de entrada al estudio sin alteraciones, a excepción del perfil lipídico.
- Firma del consentimiento informado.
- Mayores de 18 años de edad.

8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes adultos hipertensos con diabetes mellitus, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, fumadores, e infarto de miocardio previo.

- Pacientes adultos hipertensos con exámenes de laboratorio de entrada al estudio con alteraciones, a excepción del perfil lipídico.
- Pacientes adultos hipertensos del programa de control de hipertensión arterial que no tengan buena adherencia al tratamiento convencional.
- Pacientes mujeres adultos gestantes hipertensas del programa de control de hipertensión arterial.

9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El tamaño de la muestra establecido para un ensayo clínico en fase I/II es entre 20 a 80 (44). La muestra elegida para nuestro estudio fue de 20 participantes, en un total de 10 individuos para el grupo experimental y 10 individuos para el grupo control asignados de forma aleatoria. (44).

10. PROCESO DE ALEATORIZACIÓN A LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Los pacientes una vez seleccionados y luego de haber firmado el consentimiento informado, fueron aleatorizados al grupo de tratamiento (extracto etanólico de matico), o grupo control por medio de la técnica de la moneda (cara: grupo experimental, sello: grupo control). Cada paciente tuvo la misma probabilidad de ser asignado a cada uno de los dos grupos.

11. GRUPO DE ESTUDIO.

Se clasificó en dos grupos (experimental y control): un grupo experimental (n=10) que recibieron tratamiento antihipertensivo convencional más extracto etanólico de

matico. Un grupo control (n=10) que recibieron tratamiento antihipertensivo convencional más placebo.

12. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

▪ EXTRACTO ETANÓLICO DE MATICO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Sustancia obtenida por extracción de una parte de una materia prima, a menudo usando un solvente como etanol o agua.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Hojas de matico llevadas a sequedad con una temperatura menor de 40 °C, pulverizadas, y maceradas en alcohol etílico de 96°, durante 3 meses días; con agitación constante todos los días, se filtró y evaporó el solvente a temperatura de $\leq 40^{\circ}\text{C}$, hasta obtener un residuo untuoso con peso constante, las cuales fueron formuladas en jarabe de 300 mg/ 5 ml de extracto etanólico de matico.

CATEGORÍA: Si

No

▪ PRESIÓN ARTERIAL

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es la fuerza que ejerce la sangre sobre la superficie endotelial de un vaso sanguíneo.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Medición de la presión arterial con el uso esfigmomanómetro en pacientes con 5 minutos de reposo previo y sentado, con brazo apoyado y a nivel del corazón.

CATEGORÍA: Presión en mmHg.

▪ **PESO**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es la fuerza de atracción que ejerce la gravedad sobre la masa de un cuerpo.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Número de kilogramos medidos con una balanza.

CATEGORÍA: Peso en kilogramo. (Kg)

▪ **TALLA**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Estatura o altura, medida de una persona desde los pies a la cabeza.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Estatura en metros medida con cinta métrica.

CATEGORÍA: Talla en metros (m)

▪ **IMC**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Índice del peso de una persona en relación con su altura.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Kilogramos medidos con una balanza dividida con la estatura al cuadrado.

CATEGORÍA: Índice de masa corporal en m/kg^2

▪ **EDAD**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Años transcurridos desde la fecha de nacimiento que figura en el DNI.

CATEGORÍA: Edad en años

▪ **GÉNERO**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Característica del ser humano que lo diferencia en masculino y femenino.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Corresponde al género según figure en el DNI.

CATEGORÍA: Femenino.

Masculino

▪ **GRADO DE INSTRUCCIÓN**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Nivel de desarrollo intelectual de acuerdo a estudios realizados.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Preparación académica según los niveles no superior y superior.

CATEGORÍA: Superior.

Secundaria.

Primaria.

Analfabeto.

▪ **EJERCICIO FÍSICO**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Variedad de actividad física planificada, estructurada y repetitiva.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Ejercicio física realizada por al menos 30 minutos al día.

CATEGORÍA: Si.

No.

▪ **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTIHIPERTENSIVO**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Conjunto de medios farmacológicos cuya finalidad es la disminución de la presión arterial.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Fármacos antihipertensivos que toma al día.

CATEGORÍA: IECA

ARA II

IECA + DIURÉTICO

ARA II + DIURÉTICO

BB + DIURÉTICO

CA ANTAGONISTAS + DIURÉTICO

IECA + ARA II + DIURÉTICO

IECA + CA ANTAGONISTA

BB + ARA II + DIURÉTICO

IECA + ARA II

ARA II + CA ANTAGONISTA + DIURÉTICO

▪ EFECTOS COLATERALES

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Consecuencias indeseables, displacenteras, perjudiciales y tóxicos al tratamiento con el extracto etanólico de Matico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Valores fuera de los rangos normales establecidos para los exámenes de laboratorio considerados en el Estudio.

CATEGORÍA: Presencia.

Ausencia.

13. DESARROLLO DEL ESTUDIO EN GENERAL.

13.1. OBTENCION DEL EXTRACTO ETANOLICO DE MATICO

13.1.1. Recolección de matico:

La recolección del matico (*Piper aduncum*) se realizó del centro poblado menor de Vichaycoto y de Huaylla, pertenecientes al distrito de Pillcomarka y a la provincia de Ambo respectivamente. Fueron recolectadas las hojas de matico en buen estado de conservación, libres de parásitos y que no fueron fumigados.

13.1.2. Transporte, análisis fitoquímico y procesamiento:

Las hojas de matico una vez recolectadas fueron transportadas en cajas para mantener su morfología y estructura, una pequeña cantidad se envió a la ciudad de Lima para su análisis fitoquímico, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, (Anexo 4), y la cantidad de hojas restantes se procedieron al secado en sombra, a

temperatura ambiente sobre papel blanco, por un periodo de 21 días con movimientos constantes cada 3 días para el secado homogéneo.

Una vez obtenido el resultado del análisis fitoquímico, se procedió a moler las hojas secas mediante molino, con el producto en forma de polvo se procedió al kilaje y envió a la ciudad de Lima para la elaboración de extracto etanólico de matico en jarabe; el cual consistió en la maceración de 10 kg de polvo de las hojas de matico en alcohol al 96% en envases de vidrio de 4 litros herméticamente cerrados durante 3 meses con agitación diaria de cada envase. Pasado los tres meses se filtró el contenido de cada envase, la primera filtración se realizó con algodón y luego con papel filtro sobre un embudo Buhner y matraz kitasato al vacío reuniéndolos en 05 envases de vidrio con capacidad para 10 litros, luego se procedió a concentrar el filtrado en el rotavapor a 60°C y 40 rpm hasta obtener la tercera parte del líquido colocado en el balón.

Se terminó de concentrar el extracto en estufa sobre placas petri y a 40°C por 5 días. Una vez obtenido el extracto seco se procedió a pesarlo para la obtención del rendimiento y posterior elaboración del jarabe, obteniéndose así un peso de 325 g de extracto seco por lo que el rendimiento está al 3.25 % con alcohol de 96°.

Se pesó un total de 300 gramos de extracto seco y se procedió a tritarlo en un mortero homogeneizándolo con tween al 0.003% para emulsionar las grasas del extracto seco. Una vez emulsionado se procedió a agregar el jarabe simple y los demás excipientes según la fórmula. **(Anexo 5).**

Una vez homogenizado todo se envaso con ayuda una probeta de vidrio, 150 mL del jarabe en cada envase. Finalmente se tapó y se etiquetó.

13.2. DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO

13.2.1. Dosis, vía y forma de administración y duración del tratamiento con el producto de investigación.

En base al estudio realizado por Jorge Arroyo et al. que determinaron el efecto antihipertensivo del extracto etanolico de *Piper aduncum*, donde se observó la mayor reducción de la presión arterial al usar las dosis de 50 y 150 mg/kg . A la vez teniendo en consideración los criterios de selección para la dosis inicial de fármacos en humanos de la FDA. Se administró por vía oral a cada paciente a una dosis de 100mg/kg/FC/día.

Para un paciente a de 70 kilogramos promedio, se multiplicó por el factor de conversión (FC) de 0.08, se obtuvo que la dosis a administrar fue de 600 mg a cada paciente por día, durante el periodo que duró la investigación.

13.2.2. Medidas para valorar el cumplimiento de la administración del producto de investigación

Se realizó visitas domiciliarias cada semana para verificar el cumplimiento de la dosificación, además se preguntó al sujeto por vía telefónica una vez a la semana.

13.2.3. TIPO DE TRATAMIENTO EN EL GRUPO CONTROL

Como tratamiento al grupo control se le asigno placebo en forma de jarabe más las dosis de antihipertensivos asignados por su médico tratante.

13.2.4. DESARROLLO DEL ENSAYO CLINICO

Previo a administración del tratamiento

Luego de haber asignado aleatoriamente a los pacientes a cada grupo del estudio, se procedió a la toma de la presión arterial inicial y exámenes de laboratorio basales.

Durante administración del tratamiento

Una vez obtenido los resultados de los parámetros bioquímicos basales y de la medición inicial de la presión arterial de cada paciente, se proporcionó al grupo experimental el jarabe de extracto etanólico de matico para ser administrado por vía oral a una dosis de 600 mg (10 ml) cada 24 horas en ayunas. Al grupo control se proporcionó 10 ml de placebo (jarabe de almidón) para ser administrado por vía oral cada 24 horas en ayunas. Se realizaron visitas domiciliarias cada 7 días por las mañanas, durante el tiempo que duró la investigación, con la finalidad de la medición de la presión arterial y verificar el cumplimiento del tratamiento indicado.

Post administración del tratamiento

Una vez cumplido el tratamiento planteado durante 4 semanas se procedió a la toma de control de exámenes de laboratorio y posterior análisis de resultados.

14. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS.

El proceso de recolección de información se realizó por dos personas idóneas y capacitadas para la toma de la presión arterial, con tensiómetro electrónico automática de brazo CH-453 (Citizen Systems Japan), según los parámetros establecidos en la JNC-7, y

para recolección de datos en formularios elaborados y validados para el presente estudios. (Anexo 6 y 7).

15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se elaboró la base de datos con el programa Excel Microsoft office 2013, esta fue posteriormente procesada y transformada en el paquete estadístico SPSS versión 19 y en el programa Epidat, el mismo que fue provisto por la Facultad de Medicina. Para la comparación de medias de variables cuantitativas de distribución normal, que cumplen los criterios de homogeneidad y la prueba de normalidad de shapiro- wilk se usó la T de Student y para las variables que no tiene distribución normal se usó la U de Mann Whitney. Para el análisis de variables cualitativas dicotómicas se usó la prueba estadística Chi cuadrado con corrección de Fisher, para un intervalo de confianza de 95% para un $p < 0,05$ en cada uno de ellos respectivamente.

16. ASPECTOS ÉTICOS.

El proyecto de tesis fue revisado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital II EsSalud de Huánuco antes de su aprobación.

Antes del ingreso al estudio se entregó un consentimiento informado a cada paciente para su aprobación y firma, para ratificar su participación en el estudio, además en ningún momento se retiró el tratamiento antihipertensivo convencional a los pacientes con el fin de no perjudicar su régimen terapéutico actual. El consentimiento informado

fue confeccionado según el modelo vigente provisto por el Instituto Nacional de Salud.

(Anexo 13)

CAPÍTULO III: RESULTADOS

De un total 80 pacientes que cumplían con los criterios de selección, 20 pacientes aceptaron la participación voluntaria, firmaron un consentimiento informado, y fueron aleatorizados para integrar los dos grupos de estudio; 10 pacientes fueron asignados al grupo experimental (pacientes que reciben extracto etanólico de matico más su tratamiento antihipertensivo) y 10 al grupo control (pacientes que reciben placebo más su tratamiento antihipertensivo). La media de la edad fue de $66,35 \pm 8,15$ años, 75% de los pacientes fueron mujeres y el grado de instrucción más frecuente fue de secundaria (55%) (**Anexo 8**). La edad media para el grupo experimental fue de $65,5 \pm 9,09$ años y para el grupo control de $67,20 \pm 7,48$ años (**Anexo 9**).

De los 20 pacientes del estudio, 7 (35%) tenían como tratamiento antihipertensivo un ARA II más un diurético y 4 (20%) un IECA más un diurético. Además al inicio la media de IMC fue de 28.18 ± 3.72 , la media de presión arterial sistólica, diastólica y PAM fue de 142.15 ± 14.19 , 79.65 ± 8.31 , 100.45 ± 7.61 respectivamente. (**Anexo 10**).

Con respecto al género en el grupo experimental, 60% eran del sexo femenino y 40% del sexo masculino. En el grupo control 90% pertenecían al sexo femenino y 10 % al sexo masculino. En el análisis bivariado de las variables cualitativas como género, grado de instrucción recategorizada, hemograma y tipo de tratamiento antihipertensivo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupo control y experimental. (**Anexo 11**).

En el análisis bivariado de las variables cuantitativas observamos en la semana tres que la diferencia de medias de la PAM respecto a la PAM inicial mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$); así como la diferencia de medias de la PAD respecto a la PAD inicial evidenció diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$). Asimismo, en la semana cuatro observamos que la diferencia de medias de la PAD con la PAD inicial mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$); así como la diferencia de medias de la PAM respecto a la PAM inicial halló diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). (**Anexo 12**).

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

La Hipertensión Arterial es una Enfermedad No Transmisible, un padecimiento crónico, de causa u origen variado y que se caracteriza por el aumento anormal de la presión arterial. (1)

La Hipertensión Arterial prolongada a veces no tiene ninguna consecuencia en el organismo. Sin embargo, la presencia de una presión excesiva de la sangre daña de forma importante el sistema vascular, atribuyéndosele ser causa del endurecimiento de las arterias que dificulta el circular de la sangre por ellas, constituyéndose en el factor de riesgo más importante en el origen de enfermedades cardíacas, cerebro vasculares y de la insuficiencia renal crónica. (1)

Los resultados obtenidos en este ensayo clínico fase II, muestran que la incorporación de extracto etanólico de Matico por vía oral a una dosis de 600 mg/día, no altera de forma significativa los niveles de glucosa, urea, creatinina, las transaminasas y hemograma. Dichos resultados se podrían relacionar con los estudios preclínicos de Maria Letelier et al. (8) que desarrollaron un extracto hidroalcohólico de las hojas de Matico, en términos de contenido polifenólico, ellos pretendían demostrar que este extracto podría ser útil en acelerar el proceso de curación de las heridas, con este fin estudiaron los efectos in vivo en ratas de experimentación bajo condiciones generales de homeostasis. Como resultado del tratamiento oral de este extracto en ratas masculinas adultas Sprague-Dawley, durante 12 días, no se alteró su hemograma ni sus parámetros químicos clínicos.

Asimismo, estudios realizados por José Santin et al. (6) evaluaron la toxicidad aguda, la genotoxicidad, y la mutagenicidad del extracto de etanol de *Piper aduncum* en ratas, a los cuales se le administró una dosis de 2g/kg del extracto y al grupo control se le administró placebo. Después de la administración oral comparada al grupo control no se observaron signos o manifestaciones de toxicidad aguda, la evaluación macroscópica de las vísceras de los animales fueron completamente normales, y no hubo cambios significativos en el peso en los 14 días de observación. La genotoxicidad fue evaluada con una técnica electroforética rápida y simple, la cual no fue estadísticamente diferente al grupo control para detectar la presencia de lesiones en el ADN. La mutagenicidad fue evaluada en eritrocitos policromáticos de la médula ósea y no demostró diferencias significativas al grupo control.

La evaluación de los niveles de la presión arterial, que es el objetivo principal del estudio, mostró una disminución estadísticamente significativa en la diferencia de la PAD y PAM en la tercera y cuarta semana con respecto a las PAD y PAM inicial, en los pacientes del grupo experimental en comparación con el grupo control. Dichos resultados podrían ser concordantes con los hallazgos de Jorge Arroyo et al. (5), cuando determinaron en un estudio preclínico, denominado “El efecto antihipertensivo del extracto de *Piper aduncum*, sobre la hipertensión inducida por L-NAME, en ratones *Mus musculus*”. En dicho estudio el tratamiento se realizó por vía oral durante 25 días. Las medidas de presión arterial se realizaron 2 veces por semana por las mañanas y para la

evaluación del efecto antihipertensivo se utilizó los valores de los días 19, 23 y 26 de iniciado el tratamiento.

Las concentraciones del extracto de *Piper aduncum* que presentaron una reducción de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y de la presión arterial media en comparación con el grupo control, fue al usar las dosis de 50 y 150 mg/kg de extracto etanólico de matico. Por otro lado se podría atribuir al Matico dicho efecto hipotensor debido a los componentes de las hojas ricos en flavonoides y taninos; asimismo, podríamos mencionar que este trabajo guarda cierta relación con los hallazgos de Juan Rojas. et al. (35) cuando determinaron “El efecto coadyuvante del extracto etanólico de *Passiflora edulis* (maracuyá) en la reducción de la presión arterial en pacientes tratados con enalapril”. Dichos pacientes se asignaron a cuatro grupos de estudio donde recibieron enalapril más placebo, enalapril mas 1g, 1,5g y 2g de extracto etanólico en cápsulas. Donde la PAD y PAM reduce significativamente desde la segunda semana de tratamiento con 2g/día. de extracto etanólico en capsulas de 500mg.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

1. El extracto etanólico de Matico como coadyuvante en pacientes adultos hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional presenta una reducción estadísticamente significativa en la diferencia de la PAD y PAM en la tercera y cuarta semana con respecto a las PAD y PAM inicial, respectivamente; en los pacientes del grupo experimental en comparación del grupo control, a una dosis de 600 mg/día vía oral por un periodo de 30 días.
2. El extracto etanólico de Matico vía oral en jarabe es bien tolerada y no reporta efectos adversos agudos en un periodo de 30 días.
3. El extracto etanólico de Matico vía oral en jarabe no poseen efectos hepatotóxicos ni nefrotóxicos agudos.

CAPÍTULO VI: LIMITACIONES

Una primera limitación fue la poca aceptación de los pacientes para participar voluntariamente en el estudio, debido a la poca disponibilidad de tiempo de los pacientes participantes para cumplir todo el proceso de estudio y la falta de cultura participativa en investigaciones médicas. Por lo que fue necesario ampliar el tiempo para captar la muestra de pacientes.

Una segunda limitación fue el no obtener todos los exámenes de laboratorio considerados para el estudio, esto debido a la falta de reactivos para algunos exámenes de laboratorio en el Hospital EsSalud II Huánuco; además de no contar con los recursos económicos necesarios para procesar los exámenes de laboratorio faltantes de forma particular.

Una tercera limitación fue el tiempo empleado para realizar nuestro estudio, ya que probablemente los resultados serían favorables si se hubiese prolongado el tiempo de estudio; considerando que el Matico es un producto natural y sus efectos podrían evidenciarse mejor a largo plazo.

Finalmente otra limitación fue la carencia de estudios sobre la administración de extracto etanólico de matico por vía oral en pacientes humanos en pacientes con hipertensión arterial.

CAPÍTULO VII. SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

Promover la investigación acerca de las propiedades antihipertensivas del matico con inclusión de una mayor cantidad de pacientes, que nos permitan llevar a mejores conclusiones para el uso del extracto etanólico de matico como alternativa al tratamiento de la hipertensión arterial.

Incentivar a la EAP de Agronomía de la UHEVAL para un mejor estudio del Matico, en cuanto a sus variedades, distribución en nuestra región y sus propiedades medicinales, y el estudio de diversas “plantas medicinales” de nuestra región que podrían tener efectos benéficos para la salud, los cuales son usados por una gran mayoría de nuestra población; pero de los que no se cuentan estudios de investigación.

Promover la actividad física de los pacientes, pertenecientes a al programas de hipertensión arterial, de manera constante.

Motivar a los alumnos de la facultad de Medicina y a la población estudiantil de la UNHEVAL en su conjunto a realizar trabajos de investigación que permitan aumentar el conocimiento científico.

CAPITULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Quispe LI, Sanchez A. Prevalencia de la hipertensión arterial en personas de 50 y más años de edad. Informe técnico N°1 Salud Familiar: ENDES 2010-I setiembre; 1-11.
2. Medina F, Hipertensión arterial, Revista peruana de cardiología; 2012; Vol.38 (1); 5.
3. Sánchez R, Ayala M, Baglivo H, Velázquez C, Burlando G, et al. Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial, Revista Chilena de Cardiología 2010; Vol. 29 (1); 118
4. Mejía K, Rengifo E. Plantas medicinales de uso popular en la Amazonía Peruana [Internet]. Lima: Instituto de Investigación de la Amazonía Peruana – Gobierno Regional de Loreto - Agencia Española de Cooperación Internacional, 2ª ed., 2000 [citado el 5 de junio 2013]. 286 p. Disponible en: <http://www.iiap.org.pe/Upload/Publicacion/L017.pdf>
5. Arroyo J, Hañari R, Tinco A, Baca D, Domínguez L, Buendía J. Efecto antihipertensivo del extracto de *Piper aduncum* ‘matico’ sobre la hipertensión inducida por L-NAME en ratones. An Fac med. 2012; 73(4):275-280.
6. Santin J, Silveira A, Muller E, Claudino V, Alexandre B. Cruz A, et al. Evaluation of the acute toxicity, genotoxicity and mutagenicity of ethanol extract of *Piper aduncum*, Journal of Medicinal Plants Research; 2011; Vol. 5(18); 4475-4480.

7. Guerrini A, Sacchetti G, Rossi D, et al. Bioactivities of *Piper aduncum* L. and *Piper obliquum* Ruiz & Pavon (Piperaceae) essential oils from Eastern Ecuador, *Environmental Toxicology and Pharmacology*; 2009; Vol. 27:39–48
8. Letelier M, Jones R, López C, Palma K, Paula Aracena, Razmilic I, et al. Safety profile and wound healing properties of a standardized buddleja globosa hope (matico) extract in sprague-dawley rats. *Rev. Farmacol. Chile* (2012) 5(2): 13.
9. Hernández-López C. First-in-human clinical trials: comparison of EMEA and FDA guidelines. *Med Clin (Barc)*. 2009 Jan 17;132(1):30-4.
10. Hurtado A. Hipertensión Arterial Primaria ¿qué papel tiene el sodio?, *Revista peruana de cardiología*; 2012; Vol.38 (1); 37-39.
11. Ruiz M, Segura V, Rodríguez M. Guía de diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial, *Sociedad Peruana de Cardiología*; 2011; primera edición; 7-8.
12. Medina L. Hipertensión arterial en el Perú. Aspectos epidemiológicos y hemodinámicos, *Revista Peruana de Cardiología*; 2012 Vol. (38); 23-24.
13. Segura V, Agusti C, Ruiz M. Factores de Riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares en el Perú II. Estudio TORNASOL II. *Revista Peruana de Cardiología*; 2013; Vol. 39 (1);3.
14. Raraz V J, Raraz V O, Dámaso M. Hipertensión en el personal administrativo de una universidad pública de Huánuco, 2009, *CIMEL*; 2011; Vol.16 (1); 30.

15. Wagner G. Fisiopatología de la hipertensión arterial, An Fac med; 2010; Vol. 71(4); 225-229.
16. Duin B, Sosa C. Rol del óxido nítrico en la patogénesis de la hipertensión arterial. Boletín Médico de Postgrado Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental. Lisandro Alvarado; 2010. Vol. 26; 5-6.
17. Rosseaux M, Reyes B, Rodríguez Q, Acosta B. Endotelina, su papel en la Hipertensión Arterial. Revista 16 de abril. [En línea]. 2010. [fecha de acceso 23 de julio de 2013]; disponible en: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/240/05.html>.
18. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, et al. Séptimo informe del comité nacional conjunto en prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial; 2003; Vol. 42; 4.
19. Giuseppe M, Robert F, Krzysztof N, Josep R, Guidelines for the management of arterial hypertension, ESH/ESC; 2013; Vol. 31 (7);1308
20. Bryce M. Actualización y raciocinio del mejor tratamiento Antihipertensivo. An Fac med; 2010; Vol. 71(4); 251-255.
21. SOSA R. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. An Fac med; 2010; Vol.71 (4);241-244.
22. Gradman A, Basile J, Carter B, Bakris G, Combination therapy in hypertension, American Society of Hypertension Writing Group; 2010; Vol. 4(1); 42-50.

23. Biovirtual.unal.edu.co [Página principal en Internet]. Instituto de Ciencias Naturales. *Piper aduncum* L. – Piperaceae. Colombia [acceso el 22 mayo del 2013]. Disponible en:
<http://www.biovirtual.unal.edu.co/ICN/?controlador=ShowObject&accion=show&iid=202014>
24. Calle J. Contribución al estudio de algunas especies de la familia Piperaceae [En línea]. 2011.[Fecha de acceso 22 julio del 2013]; N°01 URL disponible en:[http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V4N1P47 - 57.pdf](http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V4N1P47-57.pdf).
25. Giraldo A. Estudio Fitoquímico de Piper Pesaresanum y Piper Crassinervium (Piperaceae) [tesis de grado]. Universidad Tecnológica de Pereira, Facultad de Tecnología, Escuela de Tecnología Química Pereira 2012.
26. Abreu O, Rodríguez A, Morgado M, Cao L. Farmacognosia, farmacobotánica, farmacogeografía y farmacoetimología del platanillo de Cuba (*Piper aduncum* subespecie *ossanum*). Revista Cubana de Plantas Medicinales; 2012; Vol. 17(2): 181-193.
27. Huamantupa I, Cuba M, Urrunaga R, Paz E, Ananya N, Callalli M, et al. Riqueza, uso y origen de plantas medicinales expandidas en los mercados de la ciudad del Cusco Rev. Perú. Biol. 2011; 18(3): 283 – 291

28. Flores, E. Metabolitos secundarios bioactivos de especies del género Piper de la flora boliviana [tesis doctoral]. España: Universidad de la Laguna; 2006
29. Saponara S, Carosati E, Mugnai P, Sgaragli G, Fusi F. The flavonoid scaffold as a template for the design of modulators of the vascular Cav1.2 channels. *British Journal of Pharmacology* (2011) 164 1684–1697
30. Galindo P, Rodríguez-Gómez I, González-Manzano S, Dueñas M, Jiménez R, Menéndez C, Vargas F, Tamargo J, Santos-Buelga C, Pérez-Vizcaíno F, Duarte J. Glucuronidated quercetin lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via deconjugation. *PLoS One*. 2012; 7(3):e32673.
31. Álvarez E, Orallo F. Actividad biológica de los flavonoides (II). Acción cardiovascular y sanguínea. *Offarm [Revista electrónica]*. 2003 [Citado 3 de julio del 2013];22(11): 102-109. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13055925&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=4&ty=75&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=4v22n11a13055925pdf001.pdf
32. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años y más. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.

33. Larson A, Symons D, y Jalili T. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: review of efficacy and mechanisms. *Adv Nutr* January 2012 *Adv Nutr* vol. 3: 39-46.
34. Li H, Xia N, Brausch I, Yao Y, Forstermann U. Flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) upregulate endothelial-type nitric-oxide synthase gene expression in human endothelial cells. *J Pharmacol Experiment Ther*. 2004;310(3):926-32.
35. Rojas J, Ronceros S, Robert Palomino, Salas M, Azañero R, Cruz H. et al. Efecto coadyuvante del extracto etanólico de *Passiflora edulis* (maracuyá) en la reducción de la presión arterial en pacientes tratados con enalapril. *An Fac med*. 2009;70(2):103-8.
36. Planta medicinal promisorio del presente siglo [en línea]. Perú. URL disponible en: http://www.oocities.org/fitoterapia_peru/matico.htm
37. Arroyo J, Almora Y, Quino M, Raez E, Martínez J, Buendía J. et al. Efecto protector en cirrosis hepática inducida en ratas del extracto etanólico de las hojas de *Piper aduncum* comparado con silimarina. *An Fac med*. 2012; 73(2):85-91
38. Presión arterial alta [en línea]. Estados Unidos. medline.plus; 2012 [fecha de acceso 23 de julio de 2013]. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/highbloodpressure.html>.

39. Plantas medicinales [en línea]. Perú.URL disponible en: <http://simplemente-plantas.blogspot.com/2011/06/plantas-medicinales-matico.html>.
40. Hipertensión. [en línea]. Estados unidos. medline.plus; 2013 [fecha de acceso 23 de julio de 2013]. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000468.htm>.
41. Medicamentos antihipertensivos. [en línea]. Estados unidos. medline.plus; 2013 [fecha de acceso 23 de julio de 2013]. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007484.htm>
42. Extracto [en línea]. España: real academia española; 2001. [fecha de acceso 23 de julio de 2013]. URL disponible en: <http://lema.rae.es/drae/?val=extracto>
43. Conde J. Eficacia y efectividad: una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas 2002. Rev. Nefrología. Vol. 22 (3): 219-222.
44. Gil Alfonso Magos Guerrero, Marte Lorenzana-Jiménez. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. Rev Fac Med UNAM Vol. 52 No. 6 Noviembre - Diciembre, 2009.

ANEXOS

ANEXO 1

TABLA 1. Conversión de la dosis en animales (mg/kg) a las dosis equivalentes en humanos o DEH (mg/kg), asumiendo un peso promedio de 60 kg en humanos.

ESPECIE ANIMAL ^a	DEH*
Conejo.	0,32
Mono (macacos)	0,32
Perro.	0,54
Rata.	0,16
Ratón.	0,08

*Multiplicar la dosis en animal por la cifra indicada.

^a Animales más empleados en investigación.

Fuente: Hernández-López C. First-in-human clinical trials: comparison of EMEA and FDA guidelines. Med Clin (Barc). 2009 Jan 17; 132(1):30-4.

ANEXO 2

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL JNC 7

NORMAL	< 120 mmHg.	< 80 mmHg.
PREHIPERTENSIÓN	120 - 139 mmHg	80 - 89 mmHg
ESTADIO 1	140 - 159 mmHg	90 - 99 mmHg
ESTADIO 2	> 160 mmHg.	> 100 mmHg.

Fuente: VII Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; 2003

ANEXO 3

TABLA 3. Clasificación de la hipertensión arterial. Según la Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Hipertensión.

Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión de grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión de grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	≤ 90

Fuente: ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. 2013

ANEXO 4

Tabla 4. Ensayo fitoquímico del extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum* "Matico".

ANALITO	RESULTADO
Flavonoides	+++
Taninos	++
Alcaloides	++
Compuestos fenólicos	+
Azucares	+
Glúcidos	+
Quinonas	-
Triterpenos Y Esteroides	-
Lactonas	-
Saponinas	-
Aminoácidos Libres.	-

Leyenda: (+++) Abundante cantidad. (++) Moderada cantidad. (+) Trazas. (-) no detectable

Fuente: CENPROFARMA-UNMSM

ANEXO 5

Tabla 5. Fórmula para la preparación del jarabe del extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum* "Matico".

COMPUESTO	CANTIDAD	PORCENTAJE (%)	USO
Ácido cítrico	15 g	0.3	Antioxidante, regulador de pH, y saborizante
Extracto seco de matico	300 g	6	Principio activo
Sabor a menta	1.0 mL	0.02	Saborizante
Sabor a fresa	1.0 mL	0.02	Saborizante
Sabor a manzana	0.5 mL	0.01	Saborizante
Jarabe simple csp	5000 mL	100	Vehículo

Fuente: CENPROFARMA-UNMSM.

*se envasó 150 mL del jarabe en botella color ámbar.

ANEXO 6

FICHA DE RECOLECCIÓN

Nº de Ficha: ____

EFFECTIVIDAD DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE MATICO COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS HIPERTENSOS CON TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO CONVENCIONAL HOSPITAL II ESSALUD – HUANUCO 2013 -2014

Nombre del Paciente: _____

	PESO (kg)	TALLA (m)	IMC (Kg/m²)
MEDICIÓN INICIAL			
MEDICIÓN FINAL			

	PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)		
	PRESION ARTERIAL SISTOLICA (PAS)	PRESION ARTERIAL DIASTOLICA (PAD)	PRESION ARTERIAL MEDIA (PAM)
MEDICIÓN INICIAL			
MEDICIÓN 1			
MEDICIÓN 2			
MEDICIÓN 3			
MEDICION 4			

ANEXO 7

FICHA DE RECOLECCIÓN DE EXAMENES AUXILIARES

Nº de Ficha: ____

EFFECTIVIDAD DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE MATICO COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS HIPERTENSOS CON TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO CONVENCIONAL DEL HOSPITAL II ESSALUD – HUANUCO 2013 - 2014

	MEDICIÓN 1 (INICIO)	MEDICIÓN 2 (TÉRMINO)
Glicemia		
Urea		
Creatinina		
Colesterol total		
Colesterol HDL		
Colesterol LDL		
Triglicéridos		
TGO		
TGP		
GGTP		
F. alcalina		
Hemograma	<hr/> <hr/> Normal <input type="checkbox"/> (0) Anormal <input type="checkbox"/> (1)	<hr/> <hr/> Normal <input type="checkbox"/> (0) Anormal <input type="checkbox"/> (1)

ANEXO 8

Tabla 6. Características epidemiológicas de los pacientes del Estudio

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Femenino	15	75
Masculino	5	25
Grado de Instrucción		
Superior	7	35
Secundaria	11	55
Primaria	2	10
Analfabeto	0	0
	Media	DS
Edad (años)	66,35	8,152

Fuente: Elaboración Propia

ANEXO 9

Tabla 7. Características epidemiológicas de pacientes del estudio.

CARACTERISTICA	USO DE EXTRACTO ETANÓLICO DE MATICO			
	SI (N=10)		NO (N=10)	
	Media	DS	Media	DS
Edad (años)	65,50	9,09	67,20	7,48

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 10

Tabla 8. Características Clínicas de los pacientes del Estudio

Tratamiento antihipertensivo	Frecuencia	Porcentaje (%)
IECA	1	5
ARA II	1	5
IECA + DIURÉTICO	4	20
ARA II + DIURÉTICO	7	35
BB + DIURÉTICO	1	5
CA ANTAGONISTAS + DIURÉTICO	1	5
IECA + ARA II + DIURÉTICO	1	5
IECA + CA ANTAGONISTA	1	5
BB + ARA II + DIURÉTICO	1	5
IECA + ARA II	1	5
ARA II + CA ANTAGONISTA + DIURÉTICO	1	5
Extracto etanólico de Matico		
Sí	10	50
No	10	50
Hemograma Completo		
 Inicial		
Normal	19	95
Patológico	1	5
 Final		
Normal	20	100
Patológico	0	0
Ejercicio Físico		
Sí	0	0
No	20	100
	Media	DS
Peso	68,1	8,955
Talla	1,556	0,07632
IMC	28,1805	3,72309

PRESIÓN ARTERIAL

PAS	142,15	14,191
PAD	79,65	8,312
PAM	100,45	7,612
PAS1	134,9	11,792
PAD1	76,75	9,994
PAM1	96,1	8,252
PAS2	129,55	13,652
PAD2	75,4	6,89
PAM2	93,5	7,81
PAS3	132,05	13,945
PAD3	75,4	7,762
PAM3	94,3	8,066
PAS4	132,3	14,419
PAD4	76,75	4,557
PAM4	95,15	5,432

GLUCOSA

Inicial	101,5	15,288
Final	100,65	29,906

UREA

Inicial	30,95	7,917
Final	27,1	8,117

CREATININA

Inicial	70,65	37,55035
Final	78,15	30,2155

TRANSAMINASAS**TGO**

Inicial	20,5	10,113
Final	37,25	78,717

TGP

Inicial	27,55	20,694
Final	44,95	95,227

Fuente: Elaboración Propia

ANEXO 11

Tabla 9. Análisis Inferencial variables cualitativas en el uso de Extracto Etanólico de Matico como coadyuvante en pacientes hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional del Hospital II EsSalud - Huánuco 2013-2014.

CARACTERÍSTICA	USO DE EXTRACTO DE MATICO				Chi ²	P	RR	RR IC 95%	
	SI (N=10)	%	NO (N=10)	%				Inf.	Sup.
GENERO					2,4	0,15	0,17	0,02	1,88
Femenino.	6	40%	9	60%					
Masculino.	4	80%	1	20%					
GRADO DE INTRUCCION									
Superior.	6	86%	1	14%					
Secundario.	4	36%	7	64%					
Primario.	0	0%	2	100%					
GRADO DE INSTRUCCIÓN (RECATORIZADO).					0,38	0,54	3,31	0,25	44,99
Superior-Secundario.	10	56%	8	44%					
Primario.	0		2	100%					
HEMOGRAMA INICIAL					0,5	1,0	2,1	0,18	24,01
Normal.	10	53%	9	47%					
Patológico.	0	0%	1	100%					
TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO					9,14	0,52			
IECA	1	100%	0	0%					
ARA II	1	100%	0	0%					
IECA+DIURÉTICO	2	50%	2	50%					
ARA_II+DIURÉTICO	3	43%	4	57%					
B_BLOCK+DIURETICO	0	0%	1	100%					
CA ANATAGONISTA + DIURETICO	1	100%	0	0%					
IECA+ARA_II+DIURÉTICO	1	100%	0	0%					
IECA+CA_ ANTAGONISTA	0	0%	1	100%					
B_BLOCK + ARA_II + DIURÉTICO	0	%	1	100%					
IECA + ARA_II	1	100%	0	0%					
ARAII+CA_ ANTAG+DIURÉTICO	0	0%	1	100%					

Fuente: Elaboración propia

ANEXO 12

Tabla 10. Análisis Inferencial variables cuantitativas en el uso de Extracto Etanólico de Matico como coadyuvante en pacientes hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional del Hospital II EsSalud - Huánuco 2013-2014.

CARACTERISTICA	USO DE EXTRACTO DE MATICO				P
	SI (N=10)		NO (N=10)		
	Media	DS	Media	DS	
SEMANA I					
Diferencia de PAS1-PAS0 (mmHg)	-10,50	12,80	-4,00	13,7	0,29
Diferencia de PAD1-PAD0 (mmHg)	- 4,50	6,00	-1,30	8,80	0,35
Diferencia de PAM1-PAM0 (mmHg)	-6,60	6,80	-2,10	8,10	0,19
SEMANA II					
Diferencia de PAS2-PAS0 (mmHg)	-14,10	14,90	-11,10	19,1	0,7
Diferencia de PAD2-PAD0 (mmHg)	7,40	7,70	-1,10	13,20	0,21
Diferencia de PAM2-PAM0 (mmHg)	9,70	7,60	-4,20	12,90	0,26
SEMANA III					
Diferencia de PAS3-PAS0 (mmHg)	-17,30	14,60	-12,90	19,70	0,8
Diferencia de PAD3-PAD0 (mmHg)	-8,50	8,80	0,00	8,20	0,04
Diferencia de PAM3-PAM0 (mmHg)	-11,50	9,20	-0,80	9,30	0,01
SEMANA IV					
Diferencia de PAS4-PAS0 (mmHg)	-17,70	11,60	-2,00	19,40	0,052*
Diferencia de PAD4-PAD0 (mmHg)	-8,00	4,80	2,00	9,80	0,007*
Diferencia de PAM4-PAM0 (mmHg)	-11,30	4,60	0,70	8,80	0,002*
TRANSAMINASAS					
TGO-Final.	20,60	10,39	53,90	111,16	0,73*
TGP-final.	21,40	13,08	68,50	133,19	0,21*
PERFIL RENAL					
Creatinina final.	0,90	0,23	0,80	0,12	0,26
Urea final.	24,90	6,45	29,30	9,31	0,23
Glucosa final.	93,10	13,64	108,20	39,69	0,12*

* U de Mann-Whitney.

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 13

CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFFECTIVIDAD DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE MATICO COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS HIPERTENSOS EN CON TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO CONVENCIONAL HOSPITAL II ESSALUD – HUANUCO – 2014.

Investigadores: Edwin Atencio M; José Luicho S. y Mijail Soto P.
Lugar de estudio: HOSPITAL II EsSalud – HUANUCO.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme este consentimiento.

1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales problemas de salud pública debido a su alta prevalencia y asociación con un incrementado riesgo de morbimortalidad por causas cardiovasculares. En la población de Huánuco es común el uso yerbas y plantas medicinales, entre las cuales se tiene al matico (*Piper aduncum*) por sus propiedades antisépticas y antiinflamatorias; las propiedades antihipertensivas del matico son desconocidas en nuestro medio, razón por la cual no es requerido por dicha propiedad.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo: Determinar la efectividad del extracto etanólico de matico como coadyuvante en pacientes adultos hipertensos con tratamiento antihipertensivo convencional en el Hospital II EsSalud–Huánuco 2014.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que las concentraciones del extracto de *Piper aduncum*, en animales de experimentación, presentaron una reducción de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media en comparación con la del grupo control.

Con este estudio conocerá con claridad, si usted puede ayudar su tratamiento de la hipertensión usando el Matico; asimismo nos permitirá en el futuro brindar beneficios a otros pacientes gracias al conocimiento que podemos obtener de las propiedades del Matico.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se administrará el jarabe de extracto etanólico de Matico conjuntamente con su tratamiento convencional para la hipertensión arterial que viene recibiendo del programa del EsSalud. Se medirá la presión arterial cada 7 días y estará a cargo de un entrevistador capacitado quien le visitará en su domicilio y/o programa de hipertensión. Asimismo se tomará una muestra de sangre al inicio y final del Estudio para detectar posibles alteraciones de los parámetros bioquímicos.

5. RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO.

En Brasil evaluaron la toxicidad aguda, genotoxicidad, y la mutagenicidad del extracto de etanol de *Piper aduncum*, usando animales de experimentación a los cuales se le administró una dosis de 2g/kg del extracto y al grupo control se le administró placebo. Después de la administración oral comparada al grupo control no se observaron signos o manifestaciones de toxicidad aguda, la evaluación macroscópica de las vísceras de los animales fueron completamente normales, y no hubo cambios significativos en el peso en los 14 días de observación. Asimismo, pudiera haber efectos secundarios que nosotros desconozcamos. En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES.

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNHEVAL en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio a través de:

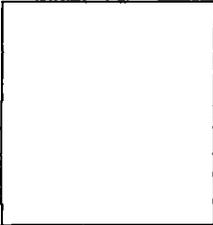
- Miembros del comité de ética de la universidad Nacional Hermilio Valdizan.
- Miembros del comité de ética del Hospital II EsSalud – Huánuco.
- Llamar al cel. 97947013 de Edwin Atencio Mauricio.

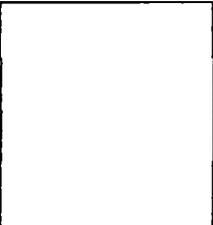
Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria.

He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

FIRMA DEL PARTICIPANTE  -----
HUELLA FECHA Y HORA
DIGITAL

TESTIGO  -----
HUELLA FECHA Y HORA
DIGITAL

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

ENTREVISTADOR FECHA Y HORA



"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"
UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILO VALDIZÁN
HUANUCO – PERÚ
FACULTAD DE MEDICINA

DECANATO

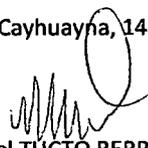
**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL
DE MÉDICO CIRUJANO**

En la ciudad de Huánuco, ciudad Universitaria de Cayhuayna, a los catorce días del mes de febrero del dos mil quince, siendo las 10:00 horas, y de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos de la UNHEVAL, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Medicina, los miembros integrantes del Jurado Calificador de Tesis, designados con Resolución N° 0062-2015/UNHEVAL-FCM-D de fecha 12 de febrero 2015, para proceder a la Sustentación de tesis colectiva titulada "EFECTIVIDAD DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE MATICO COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ADULTOS HIPERTENSOS CON TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO CONVENCIONAL DEL HOSPITAL II ESSALUD – HUANUCO – 2013-2014", elaborado por los Bachilleres en Medicina Humana de la Facultad de Medicina **Edwin Rogelio ATENCIO MAURICIO, José Manuel LUICHO SOBRADO y Mijail Lizardo SOTO POZO**, para obtener el TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO, conformado el Jurado por los siguientes docentes:

- | | |
|----------------------------------|-------------|
| - Mg. Carlos A. NAVARRO MANCHEGO | Presidente |
| - Mg. Joel TUCTO BERRIOS | Secretario |
| - Méd. Germán GUIASOLA LOBON | Vocal |
| - Méd. José B. GUTARRA VARA | Accesitario |

Finalizado el acto de sustentación de Tesis Colectiva, el Presidente del Jurado Evaluador indica a los sustentantes y al público presente retirarse de la sala de sustentación por un espacio de cinco minutos para deliberar y emitir la calificación final, quedando los sustentantes **Edwin Rogelio ATENCIO MAURICIO, José Manuel LUICHO SOBRADO y Mijail Lizardo SOTO POZO**, APROBADO, con la nota de 17 equivalente a MUY BUENO, con lo cual se da por concluido el proceso de sustentación de Tesis a las 11:15 horas en fe de la cual firmamos.


Mg. Carlos A. NAVARRO MANCHEGO
PRESIDENTE

Cayhuayna, 14 de febrero de 2015

Mg. Joel TUCTO BERRIOS
SECRETARIO


Méd. Germán GUIASOLA LOBON
VOCAL

- Bueno (14,15,16)
- Muy Bueno (17,18)
- Excelente (19 y 20)