



TLATEMOANI
Revista Académica de Investigación
Editada por Eumed.net
No. 28 – Agosto 2018
España
ISSN: 19899300
revista.tlatemoani@uaslp.mx

Fecha de recepción: 30 de abril de 2018
Fecha de aceptación: 19 de junio de 2018

EFFECTO CARDIOPROTECTOR DE *MATRICARIA RECUTITA* EN PROCESOS DE ISQUEMIA Y REPERFUSION

Autores:

José David Torres Tirado
david.tirado@uaslp.mx
María Eugenia Sánchez Briones
eugenia.sanchez@uaslp.mx
Gustavo Enrique Echevarría Villa
roshu90@gmail.com
Dra. Gabriela Pérez Flores
gabriela.perez@uaslp.mx

Universidad Autónoma de San Luis Potosí

RESUMEN

El miocardio es considerado el tejido con más importancia en el corazón, el cual tiene la capacidad de contraerse y relajarse en respuesta a estímulos intrínsecos y extrínsecos, anatómicamente está rodeado de una red vascular capilar que lo irriga continuamente llevando nutrientes y oxígeno además de eliminar productos de desecho del tejido. Es importante evitar el daño al miocardio causado por procesos de isquemia-reperfusión para reducir las complicaciones funcionales, fisiológicas y clínicas. El daño al miocardio es dependiente del tiempo de

isquemia, una isquemia prolongada puede ejercer efectos irreversibles. La isquemia en miocardio ocurre cuando el flujo sanguíneo vascular en el corazón es bloqueado parcial o totalmente, dando lugar a un daño por la falta de oxígeno y nutrientes y por la acumulación de dióxido de carbono. La isquemia lleva a una disminución de la capacidad contráctil del corazón y de su función como bomba, afectando negativamente la calidad de vida del paciente. La isquemia al miocardio se asocia a una mortalidad alta. El uso de plantas medicinales en el tratamiento de enfermedades data de tiempos muy antiguos y actualmente se sigue haciendo uso extensivo de las plantas medicinales. *Matricaria recutita* es una planta utilizada para tratar ansiedad, problemas digestivos, diarrea, cólicos, antiparasitario y con actividad antioxidante debido a sus metabolitos. *Matricaria recutita* es una hierba de 20 a 50 cm originaria de Europa y Asia, siendo introducida en muchos países entre ellos México. Hay pocos reportes en la literatura que muestren el efecto cardioprotector de la *Matricaria recutita*. En el presente estudio el objetivo fue evaluar el efecto cardioprotector de un extracto hidroalcohólico (50:50 agua-alcohol) de hojas, tallos y flores de *Matricaria recutita* frente al daño causado por una isquemia total de 10 minutos y posterior reperfusión en ratas wistar, midiendo bajo diferentes flujos coronarios la contracción vascular, la contractilidad ventricular y la conducción eléctrica.

Para llevar a cabo el proyecto se obtuvieron las hojas, tallos y flores de *Matricaria recutita*, se molieron y se pesaron 200 gramos para someterlos a maceración durante 5 días en una solución 50 % alcohol metílico y 50 % agua. Posteriormente el extracto se filtró y se llevó a rotavapor para concentrarlo, para finalmente almacenarlo a 4 °C para su posterior uso. A ratas wistar se les administró el extracto hidroalcohólico de *Matricaria recutita* vía oral a una dosis de 0.5 mg/kg durante 15 días, durante este tiempo las ratas se pesaron y observaron continuamente. Luego del periodo de tratamiento con el extracto las ratas fueron sacrificadas mediante una administración de pentobarbital sódico y heparina. Se extrajo el corazón de cada animal y se montó en el sistema de corazón aislado bajo la técnica de Langendorff. Se evaluaron las respuestas del tejido inicial antes y después de una isquemia total de 10 minutos y posterior reperfusión a tres

diferentes flujos 8, 10 y 12 ml/min. Las respuestas fueron la presión de perfusión coronaria como la variable indicadora de la contracción vascular, la contracción ventricular y la actividad eléctrica medida como retardo aurículo-ventricular. No se hallaron diferencias significativas entre las respuestas de los corazones de ratas control o tratados con el extracto de la planta antes de isquemia. En cambio las respuestas después de isquemia de los corazones tratados con el extracto hidroalcohólico de *Matricaria recutita* resultaron estadísticamente mayores al compararse el grupo control. Los resultados indican que el pretratamiento con extracto hidroalcohólico de *Matricaria recutita* mejora la respuesta contráctil vascular y ventricular así como eléctrica después de isquemia y reperfusión. Lo anterior sugiere la cardioprotección por el consumo de extracto hidroalcohólico de *Matricaria recutita*.

PALABRAS CLAVE: *Matricaria recutita*, Isquemia, Contracción Ventricular, Contracción Vascular, Cardioprotección.

ABSTRACT

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF *MATRICARIA RECUTITA* IN ISCHEMIA AND REPERFUSION PROCESS

The myocardium is considered the most important tissue in the heart, which has the ability to contract and relax in response to intrinsic and extrinsic stimuli, it is anatomic surrounded by a capillary vascular network that irrigates it continuously carrying nutrients and oxygen and also serves to eliminate waste products from the tissue. It is important to avoid damage to the myocardium caused by ischemia-reperfusion processes to reduce functional, physiological and clinical complications. Damage to the myocardium is time-dependent of ischemia, prolonged ischemia can exert irreversible effects. Myocardial ischemia occurs when the vascular blood flow in the heart is partially or totally blocked, resulting in damage due to lack of oxygen and nutrients and the accumulation of carbon dioxide. Ischemia leads to a decrease in the contractile capacity of the heart and its

function as a pump, negatively affecting the quality of life of the patient. Myocardial ischemia is associated with high mortality. The use of medicinal plants in the treatment of diseases dates from ancient times and medicinal plants are still widely used today. *Matricaria recutita* is a plant used to treat anxiety, digestive problems, diarrhea, colic, antiparasitic and antioxidant activity due to its metabolites. *Matricaria recutita* is an 20 to 50 cm herb with origin from Europe and Asia and was introduced in many countries among them in Mexico. There are few reports in the literature that show the cardioprotective effect of *Matricaria recutita*. In the present study the objective was to evaluate the cardioprotective effect of a hydroalcoholic extract (50:50 water-alcohol) of leaves, stems and flowers of *Matricaria recutita* against the damage caused by a total ischemia of 10 minutes and subsequent reperfusion, measuring under different coronary flow vascular contraction, ventricular contractility and electrical conduction.

To carry out the project, the leaves, stems and flowers of *Matricaria recutita* were obtained, ground and weighed 200 grams to undergo maceration for 5 days in a 50% methanol and 50% water solution. Afterwards, the extract was filtered and rotavapor was used to concentrate it, to finally store it at 4 °C for its later use. Wistar rats were administered with the hydroalcoholic extract of *Matricaria recutita* orally at a dose of 0.5 mg/kg during 15 days, in this time the rats were weighed and observed continuously. After the treatment period with the extract the rats were sacrificed by means of an administration of sodium pentobarbital and heparin. The heart of each animal was extracted and placed in the isolated heart system under the Langendorff technique. The responses of the initial tissue before and after a total ischemia of 10 minutes and subsequent reperfusion were evaluated at three different flows 8, 10 and 12 ml / min. The responses were coronary perfusion pressure as the variable indicating vascular contraction, ventricular contraction and electrical activity measured as atrio-ventricular delay. No significant differences were found between the responses of the hearts of control or treated rats with the extract of the plant before ischemia. In contrast, the responses after ischemia of the hearts treated with the hydroalcoholic extract of *Matricaria recutita* were statistically higher when the control group was compared. The results indicate that

the pretreatment with hydroalcoholic extract of *Matricaria recutita* improves the vascular and ventricular contractile response as well as electrical after ischemia and reperfusion. The above suggests cardioprotection due to the consumption of hydroalcoholic extract of *Matricaria recutita*.

Keywords: *Matricaria recutita*, Ischemia, Ventricular Contraction, Vascular Contraction, Cardioprotection.

INTRODUCCIÓN

El corazón es un órgano hueco formado por dos aurículas y dos ventrículos que trabajan rítmicamente para distribuir la sangre en el organismo a tres niveles: sistémico; pulmonar; y el área coronaria. La distribución de la sangre en el organismo genera un aporte continuo de oxígeno, disminuye la cantidad de dióxido de carbono, ayuda a eliminar sustancias de desecho, reparte nutrientes y sustancias fisiológicas a los tejidos corporales entre otros. Lo anterior pone en manifiesto que cualquier daño que se genere al corazón representa un efecto negativo en la calidad de vida del individuo (Nieminen et al 2015).

La enfermedad cardiaca isquémica es el nombre común para una serie de efectos que consisten en la falta de oxigenación y nutrientes a nivel del miocardio y también un aumento de dióxido de carbono y desechos metabólicos. La isquemia puede llevar a desarrollar infarto al miocardio en donde se genera un daño irreversible, el tamaño del infarto depende de la duración y la zona afectada por la isquemia pudiendo causar desde daños ligeros hasta la muerte. La angina pectoris es un tipo de isquemia que no causa la muerte, pero afecta al tejido cardiaco mientras que la isquemia crónica lleva a falla cardiaca y muerte por infarto cardiaco (Conti 2010).

El daño al miocardio por isquemia (falta de oxígeno y nutrientes) y reperfusion (retorno de flujo sanguíneo a una zona isquémica) son condiciones presentes a nivel clínico en diversas patologías como son infarto al miocardio, angioplastia

coronaria, terapia trombolítica, revascularización coronaria y trasplante cardiaco (Ojha et al 2012). La isquemia y la reperfusión están asociados a la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), éstas generan la oxidación de moléculas con actividad fisiológica dando lugar a daño y muerte celular (Leiris et al 2006). Las ERO son moléculas abundantes y de fácil difusión que son producidas de manera normal a nivel fisiológico. Las mitocondrias producen ERO al reducir de forma incompleta electrones del oxígeno durante la producción de ATP en la cadena respiratoria (Venereo, 2002). En esta reacción se generan moléculas inestables como el ion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (HO^\cdot) (Cárdenas et al 2006; Venereo, 2002).

En procesos de isquemia y reperfusión las especies reactivas de oxígeno representan un papel importante en la patogénesis cardíaca. El tejido cardíaco sometido a isquemia presenta disminución en su función contráctil ventricular, arritmias, disminución de mecanismos antioxidantes propios del tejido y alteraciones en la permeabilidad celular. Se han reportado los efectos benéficos del uso de terapias antioxidantes para prevenir los efectos negativos causados por la producción de especies reactivas de oxígeno (Gupta et al 2004).

Un modelo ampliamente aceptado y representativo de la función cardíaca es el modelo de corazón aislado de Langendorff (Gupta et al 2004, Leiris 2006). El modelo se ha utilizado para estudios farmacológicos, evaluar la función del miocardio, la conducción eléctrica, reactividad vascular y daño endotelial, además de ser un modelo que representa los procesos de isquemia, reperfusión y precondicionamiento a isquemia (Ronglinh et al 2012). El principio de la técnica de corazón aislado de Langendorff es la de mantener el tejido cardíaco vivo a través de perfundir el corazón a través de las coronarias. Lo anterior se logra cuando se utiliza una cánula insertada en la aorta ascendente del corazón permitiendo perfundir solución retrógradamente, causando que la válvula aortica se cierre dando lugar a un flujo continuo hacia las arterias coronarias, para finalmente terminar en la aurícula derecha y viajar hacia la arteria pulmonar observándose un

goteo del corazón montado con la técnica de Langendorff (Skrzypiec-Spring et al 2007).

La prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares está basada en conocer los mecanismos fisiológicos que ocurren en proceso de isquemia y reperfusión. Entre las alternativas de prevención encontramos que los consumos de sustancias naturales podrían disminuir los daños, algunas de estas sustancias son consumidas por la población de manera rutinaria y cultural como por ejemplo a través de las infusiones de plantas medicinales (Hamidreza et al 2017).

El uso de plantas con fines terapéuticos ha sido importante y de gran impacto para la humanidad (Faruque et al 2018). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2015) el 80% de la población mundial utiliza tratamientos basados en plantas medicinales, siendo más común en áreas rurales (Molnar et al 2017). La planta *Matricaria recutita* o *Manzanilla de castilla* es una hierba perenne que se utiliza como antiinflamatorio, antiséptico y antiespasmódico, por lo que las áreas de la salud donde puede encontrarse como componente de productos son: dermatología, estomatología, otorrinolaringología, medicina interna, gastroenterología, pediatría entre otras. La *Matricaria recutita* contiene sesquiterpenos, flavonoides, cumarinas y poliacetilenos. Se ha documentado que las cumarinas y flavonoides tienen propiedades antioxidantes que podría contribuir a disminuir el daño cardíaco asociado a procesos isquémicos (Hamidreza et al 2017, Molnar et al 2017).

JUSTIFICACIÓN

Los datos actuales muestran que las enfermedades cardiovasculares ocupan la primera causa de muerte a nivel mundial (OMS 2015). La muerte celular derivada de procesos de isquemia/reperfusión (I/R), son el principal determinante del daño asociado a cardiopatía isquémica afectando directamente la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Debido a lo anterior es importante encontrar

estrategias que ayuden a prevenir o corregir los daños celulares ocurridos en un proceso isquémico, siendo la prevención un tema prioritario.

El modelo de corazón aislado es una herramienta muy utilizada para el estudio in vivo de los mecanismos fisiopatológicos cardiacos determinantes de la muerte por I/R. Por otro lado, el uso de plantas medicinales para mejorar la salud se ha realizado desde hace mucho tiempo, dando lugar a la búsqueda de moléculas con capacidades farmacológicas protectoras en extractos de las plantas medicinales. Una de las plantas con alto potencial cardioprotector es *Matricaria recutita* del cual existen muchos estudios relacionados a sus efectos sobre el sistema digestivo (Hamidreza et al 2017) pero no existen estudios que demuestren sus efectos a nivel cardiaco.

En la presente investigación se llevó a cabo la administración vía oral del extracto hidroalcohólico de *Matricaria recutita* en ratas para evaluar los efectos cardioprotectores del consumo de extracto sobre el proceso I/R. Se utilizó el modelo de corazón aislado de Langendorff para medir la contracción vascular o resistencia vascular coronaria, la contracción ventricular izquierda y el retardo aurículo ventricular como parámetros de la vitalidad y funcionalidad del corazón después de I/R.

METODOLOGÍA

Obtención del extracto de la planta *Matricaria recutita*

Las hojas, tallos y flores (planta completa) de *Matricaria recutita* fueron adquiridos en un mercado regional de Ciudad Valles, San Luis Potosí, México. Posteriormente fueron lavados con agua destilada y sometido a 50 °C en una estufa durante 3 días hasta sequedad. El material seco se molió en una licuadora hasta tener un polvo fino y uniforme. El extracto hidroalcohólico se preparó utilizando 3 litros de una mezcla 50:50 de metanol:agua y 500 g de planta seca, mediante maceración durante 5 días. Al término de la maceración, el etanol fue

extraído por evaporación utilizando un sistema de rotavapor (IKA RV) determinándose la relación masa/peso para una concentración final de 100 mg/ml en agua.

Modelo animal

Las ratas se obtuvieron del Centro de Biociencias de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Cada rata fue sexo macho, cepa wistar, con un peso entre 350 a 450 g. Las ratas fueron mantenidas durante dos semanas a temperatura de 24 °C, con una humedad relativa entre 60 y 80 %, con ciclos de luz oscuridad 12 h x 12h. Su alimento fue estándar para rata marca Lab Diet 5008 y agua purificada, ambos fueron consumidos por las ratas *ad libitum*, de acuerdo a la NOM-062-ZOO-1999 que dicta las especificaciones técnicas para la reproducción, cuidado y uso de animales de laboratorio.

Administración de Extracto en Animales

Las ratas fueron marcadas en la cola para su identificación. Los tratamientos se asignaron aleatoriamente formando dos grupos: tratamiento y control. Al grupo tratamiento se administró vía oral 1 ml del extracto de *Matricaria recutita*, mientras que al grupo control se administró por esta misma vía 1 ml de solución salina. Este proceso se realizó una vez al día a la misma hora durante 15 días consecutivos. Al finalizar el periodo de administración de los tratamientos las ratas fueron sacrificadas.

Modelo de Corazón Aislado de Langendorff

Al finalizar el periodo de tratamiento, los animales fueron anestesiados mediante la administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg/kg) seguido de una dosis de heparina sódica (500 IU). Posteriormente y bajo respiración artificial, se llevó a cabo una incisión en el tórax y se extrajo el corazón. El corazón se montó en el sistema de Langendorff con un flujo de solución fisiológica Krebs-Henseleit

(KH) burbujeada con una mezcla de 95 % O₂ / 5 % CO₂ utilizando las siguientes concentraciones de reactivos (en mM): 127 NaCl, 6 KCl, 1.8 CaCl₂, 1.2 NaH₂PO₄, 1.2 MgSO₄, 25 NaHCO₃, 5 dextrosa, 2 piruvato, pH 7.4, 37 °C. La frecuencia cardíaca se mantuvo constante a 4.5 Hz mediante aplicación de pulsos cuadrados eléctricos utilizando un par de electrodos colocados en la aurícula derecha. Se permitió un período de estabilización de 10 min antes de del proceso I/R. Para realizar las curvas de flujo, el corazón fue sometido a un flujo de 8, 10 y 12 ml/min, permitiendo un periodo de 10 minutos para lograr un equilibrio en cada flujo y determinar los parámetros de vitalidad del corazón. Estas curvas de flujo se realizaron antes y después de la isquemia en el grupo control y el grupo tratamiento.

Resistencia Vascular Coronaria

La resistencia vascular se determinó a partir de mediciones de la presión de perfusión coronaria (PPC). La PPC se registró a través de un transductor de presión conectado a una rama lateral de la cánula de perfusión. La PPC al final del período de estabilización y a un flujo coronario de 8 ml/min se tomó como control antes de cada tratamiento. También se registró la PPC a flujos de 10 y 12 ml/min.

Contracción Ventricular Izquierda

La contracción ventricular izquierda (CVI) se determinó a partir de mediciones en los cambios en la presión ventricular izquierda a diferentes flujos coronarios. Para ello, un pequeño globo de látex unido al extremo de un catéter lleno de líquido fue introducido en el ventrículo izquierdo a través de la aurícula izquierda. Se inyectaron 0.5 ml de agua con una jeringa dentro del globo para crear una presión diastólica y, tras la contracción ventricular, la presión desarrollada y su amplitud se registró continuamente con un detector de presión.

Retardo Aurículo-Ventricular (A-V)

El retardo A-V fue medido vía dos electrodos conectados a un osciloscopio. Un electrodo fue colocado en la orejuela de la aurícula izquierda y el segundo

electrodo fue colocado en el ápex del ventrículo izquierdo para determinar sus potenciales de acción correspondientes. Hemos establecido que el tiempo en pasar entre estas dos mediciones eléctricas (retardo A-V) mide el tiempo de conducción eléctrico a través de nodo A-V y por tanto la velocidad de conducción del nodo corresponde a una relación $1/\text{Retardo A-V}$. Después de 10 minutos de estabilización, el retardo A-V fue medido.

Análisis de Datos

Se formaron dos grupos de comparación: grupo control y grupo tratamiento. El grupo de tratamiento consistió en la administración oral de extracto de *Matricaria recutita* y el grupo control recibió solución salina. Se obtuvieron respuestas a flujo de 8, 10 y 12 ml/min antes y después de isquemia. La cantidad de experimentos para cada tratamiento fue de seis. Los datos presentados en las gráficas corresponden al porcentaje de cada respuesta después de isquemia comparada con la respuesta inicial considerada al 100% antes isquemia del mismo corazón. Los resultados fueron expresados como la media \pm error estándar. Las diferencias estadísticas se evaluaron utilizando una *t* de *student* comparando dos grupos. El valor de *p* para definir diferencia significativa fue ≤ 0.05 . Para la creación de las gráficas y el análisis estadístico se utilizó el programa OriginLab 9.0.

RESULTADOS

Los parámetros de función cardiaca tras isquemia mejoran con el tratamiento de *Matricaria recutita*

Un parámetro evaluado en este trabajo fue la presión de perfusión coronaria (PPC). La PPC es un parámetro que nos permite medir la función de músculo liso presente en los vasos sanguíneos del corazón y que indica la respuesta vascular del corazón. La respuesta vascular es dependiente del flujo coronario por lo que la PPC se midió a tres diferentes flujos 8, 10 y 12 ml/min. Los resultados del experimento de medición de la PPC que comparan las ratas control versus las ratas que recibieron el tratamiento con *Matricaria recutita* se muestran en figura 1. Al comparar los valores de la PPC antes de isquemia entre los corazones control y

los corazones tratados con el extracto de *Matricaria recutita* no encontramos diferencias significativas (figura 1, comparación entre barras blancas). Luego comparamos la PPC antes y después de la isquemia y encontramos que fue significativamente menor para corazones control y tratamiento (figura 1, comparación entre barras blancas y rayadas, con símbolo “*”), esta disminución en la PPC se explica por el daño en el tejido que provoca la isquemia. Interesantemente cuando realizamos la comparación después de isquemia entre la PPC de corazones control contra los corazones con tratamiento encontramos que el segundo grupo mostro una PPC estadísticamente mayor para todos los flujos evaluados (figura 2, comparación barras rayadas con símbolo “a”). Estos datos indican que los corazones obtenidos de ratas que recibieron el extracto de la planta *Matricaria recutita* muestran un efecto protector por mostrar una disminución menor en la PPC después de isquemia.

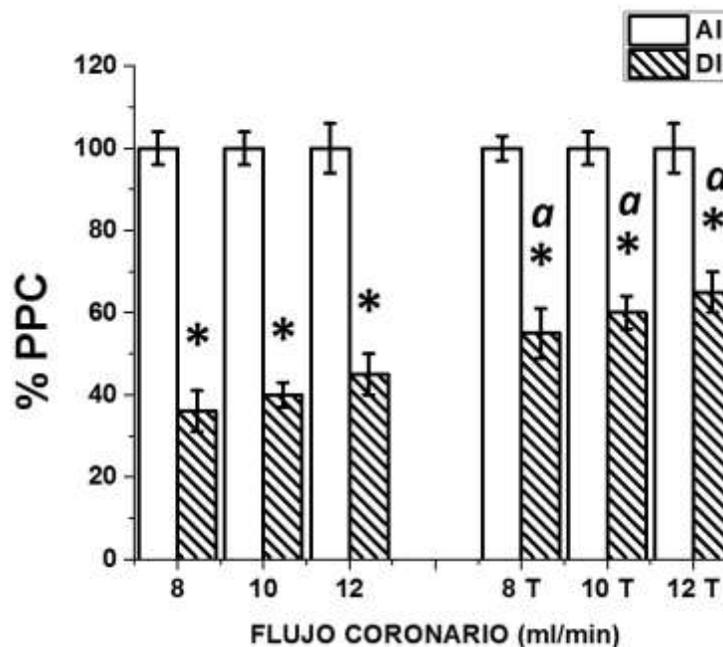


Figura 1. La presión de perfusión mejora tras isquemia en corazones que recibieron tratamiento con *Matricaria recutita*. Se presentan las respuestas de la PPC en función del flujo coronario a 8, 10 y 12 ml/min. Los tiempos marcados con T corresponden a las respuestas de corazones tratados con *Matricaria recutita*. En barras blancas se representa la respuesta antes de isquemia (AI) y en barras rayadas se representa la respuesta después de someter al tejido a isquemia (DI). La respuesta fue obtenida tras la reperfusión después de 10 minutos de isquemia total. Los valores representan el valor medio de 6 repeticiones \pm error estándar. El signo “*” representa diferencia estadística entre los tiempos antes y después de isquemia y la letra “a” representa diferencias entre los corazones con tratamiento (T) respecto al control. Se aplicó una prueba t *student* para realizar las comparaciones estadísticas.

Los resultados de la evaluación de la contracción ventricular izquierda (CVI) que comparan las ratas control versus las ratas que recibieron el tratamiento con *Matricaria recutita* se muestran en figura 2.

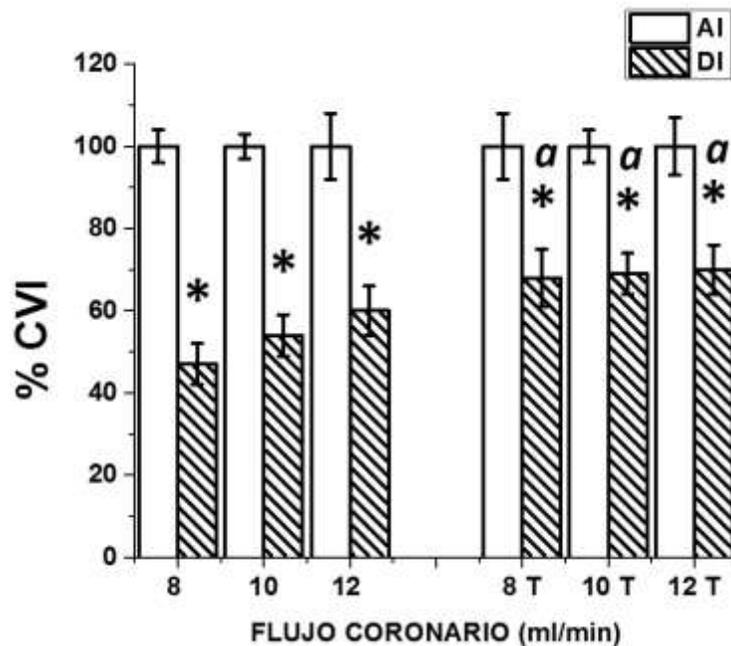


Figura 2. La contracción del ventrículo izquierdo mejora tras isquemia en corazones que recibieron tratamiento con *Matricaria recutita*. Se presentan las respuestas de la contracción del ventrículo izquierdo en función del flujo coronario a 8, 10 y 12 ml/min. Los tiempos marcados con T indican las respuestas de corazones tratados con *Matricaria recutita*. En barras blancas se representa la respuesta antes de isquemia (AI) y en barras rayadas se representa la respuesta después de someter al tejido a isquemia (DI). La respuesta a isquemia fue obtenida tras 10 minutos de isquemia total. Los valores representan el valor medio de 6 repeticiones \pm error estándar. El signo “*” representa diferencia estadística entre los tiempos antes y después de isquemia y el signo “a” representa diferencias entre los corazones con tratamiento (T) y control. Se aplicó una prueba t *student* para realizar las comparaciones estadísticas.

La contracción ventricular no mostró diferencias antes de isquemia entre los corazones control y corazones con tratamiento (barras blancas). Luego de la isquemia encontramos que en todos los corazones (control y tratamiento) la contracción ventricular fue menor. Después de la isquemia encontramos mayor

CVI en corazones con tratamiento del extracto de *Matricaria recutita* al comparar contra las respuestas de los corazones control. Estos datos indican que el extracto de las plantas mejora en la contracción ventricular después de isquemia.

Finalmente medimos la variable de retardo aurículo-ventricular (A-V) que indica la

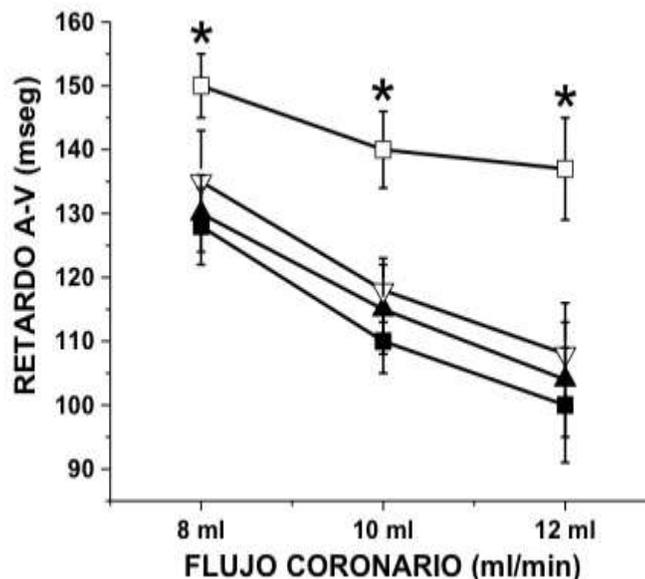


Figura 3. El retardo A-V no se modifica después de isquemia en corazones tratados con *Matricaria recutita*. Se midió el retardo en función del flujo coronario a 8, 10 y 12 ml/min. Las figuras negras corresponden a la condición antes de isquemia y las blancas a la condición después de isquemia. Los cuadrados corresponden a la condición control y los triángulos a la condición con el tratamiento de *Matricaria recutita*. Cada punto es el valor medio \pm error estándar de una serie de repeticiones de 6. La prueba estadística utilizada fue *t student* para comparar cada punto.

capacidad eléctrica del corazón que está directamente relacionado con el acople excitación-contracción (Torres-Tirado et al 2016). El retardo A-V disminuye en función del flujo porque el flujo facilita la conducción eléctrica del corazón. Los resultados al medir el retardo A-V contra flujo se muestran en figura 3.

Nuevamente encontramos que las condiciones iniciales entre los corazones control y tratados con el extracto de *Matricaria recutita* no son estadísticamente diferentes (figuras negras). Luego de isquemia se observó un incremento en el retardo auricular en corazones control (cuadros blancos). Para los corazones tratados con el extracto de *Matricaria recutita* después de isquemia, el retardo aurículo ventricular no fue diferente a la condición antes de isquemia (triángulos blancos versus triángulos negros).

DISCUSIÓN

En el presente estudio el objetivo fue evaluar si el tratamiento con *Matricaria recutita* o *Manzanilla de castilla* disminuye el daño causado por isquemia en corazón aislado de rata. Nuestros resultados muestran que el tratamiento oral durante 15 días con un extracto hidroalcohólico de *Matricaria recutita* disminuye el daño al tejido cardiaco con reperfusión después de 10 minutos de isquemia.

La función cardiaca fue evaluada a través de los parámetros de la presión de perfusión coronaria, la contracción del ventrículo izquierdo y en la conducción eléctrica cardiaca. Interesantemente, se encontró que las respuestas antes de isquemia en los corazones con tratamiento fueron semejantes a las condiciones control lo que indica que el consumo del extracto durante el periodo de tiempo evaluado no modifica a la función cardiaca. Por otro lado las respuestas después de isquemia en corazones de ratas tratadas con solución salina disminuyen hasta un 40 %, lo que revela un daño importante a nivel fisiológico en el tejido cardiaco. Los parámetros evaluados en este estudio mostraron ser menos afectados después de isquemia en corazones de ratas tratadas con el extracto de la planta en comparación a corazones de ratas tratadas con la solución salina.

El modelo de corazón aislado de Langendorff se utilizó en este estudio porque es un modelo ampliamente aceptado para demostrar el daño al miocardio por procesos de isquemia y reperfusión, ya que ofrece la ventaja de eliminar la participación de otros elementos fisiológicos como la inervación del sistema

nervioso (Goff et al 2016). En el modelo de corazón aislado, la respuesta en la presión de perfusión coronaria representa la contracción vascular que es regulada por la capa media del vaso sanguíneo que está compuesta por musculo liso vascular. La contracción del ventrículo izquierdo nos indica de manera directa la función del miocito cardiaco. El músculo liso vascular y el miocito cardiaco son los primeros en sufrir un daño por isquemia. Nuestros hallazgos indican que la presión de perfusión coronaria es mejor con el tratamiento de la planta después de isquemia en comparación al control (figura 1). Este efecto fue similar al observado en la contracción del ventrículo izquierdo posterior a isquemia (figura 2).

Por otro lado, la conducción eléctrica cardiaca está determinada por estructuras nerviosas que son sensibles a isquemia y reperfusión (Kleber et al 1986). Los datos mostraron que la conducción aurículo ventricular no se modificó después de isquemia en corazones de ratas que consumieron el extracto hidroalcohólico de *Matricaria recutita* (figura 3). Encontramos que el incremento de flujo en el corazón disminuye la respuesta eléctrica medida como el retardo A-V, estos datos son semejantes a lo reportado previamente por Torres-Tirado y colaboradores (2016).

Se ha mostrado como los procesos de isquemia y reperfusión son causantes de la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y daño directo al miocardio (Gupta et al 2004; Ojha et al 2012). Es ampliamente descrito que el incremento de especies reactivas de oxígeno durante procesos de isquemia y reperfusión resulta en una alteración en el bombeo de sangre por el corazón y en disfunción ventricular (Andelová et al 2005). Dentro de los mecanismos de defensa del tejido cardiaco contra las ROS se encuentran la enzima SOD (súper oxido dismutasa), glutatión peroxidasa y catalasa (Ojha et al 2012). La participación de agentes antioxidantes durante la isquemia puede reducir el daño causado por las especies reactivas de oxígeno producidas durante la isquemia (Andelová et al 2005).

La posible explicación para los efectos cardioprotector del consumo del extracto de *Matricaria recutita* es que elementos presentes en el extracto induzcan la

incorporación de factores antioxidantes en la membrana del miocito cardiaco o que incremente los mecanismos antioxidantes intrínsecos (Chandrashekhar et al 2012). En nuestro estudio no incorporamos agentes antioxidantes que prevenga la oxidación de membrana durante el experimento, ya que éste se realizó en corazones de rata que recibieron previamente la administración del extracto y durante los ensayos solo se infundió solución Krebs-Henseleit que no contiene agentes antioxidantes. Otra alternativa es que exista adhesión de antioxidantes a las proteínas endoteliales las cuales funcionen como amortiguador de los daños causados por las especies reactivas de oxígeno. El alcance de éste estudio no permitió establecer las bases moleculares de la cardioprotección del extracto de *Matricaria recutita*, quedando por explorar las opciones antes propuestas.

Chandrashekhar y cols (2010) han reportado reducción en el daño neuronal asociado a isquemia utilizando extractos metanolicos de *Matricaria recutita*, esto al disminuir la producción de lactato deshidrogenasa y creatina kinasa muscular lo que indica un efecto protector durante isquemia global cerebral (Chandrashekhar et al 2010).

CONCLUSIONES

nuestro trabajo muestra que el consumo oral de extracto de *Matricaria recutita* disminuye el daño isquémico al mejorar la contractilidad vascular, ventricular y conducción eléctrica los cuales son respuestas fisiológicas alteradas directamente por la producción de especies reactivas de oxígeno durante la isquemia y reperfusión.

REFERENCIAS

Andelová E, Barteková M, Pancza D, Styk J, Ravingerová T (2005). "The Role of NO in Ischemia/Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart", *Gen Physiol Biophys* 24, 411—426.

Cárdenas-Rodríguez N, Pedraza-Chaverri J (2006). "Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes: aspectos básicos", *Educación química*, 17(2):164-173. [En línea]: <https://bit.ly/2I1dCXB>.

Chandrashekhar V, Ranpariya L, Ganapaty A, Parashara A, Muchandi A (2010). "Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* Linn against global model of ischemia in rats", *Journal of Ethnopharmacology* 127(3):645-651.

Chandrashekhar V, Patel M, Nidavani R, Vadiya N, Ganapaty S (2012). "Anti-ischemic Effect of German Chamomile (*Matricaria recutita* L.) Against Ischemia/reperfusion Induced Myocardial Damage in Isolated Rat Heart", *Pharmacologia* 3 (9). 406-142.

Conti (2010). "Grading chronic angina pectoris (myocardial ischemia)", *Clin Cardiol* 33(3):124-5.

Faruque M, Uddin S, Barlow J, Hu S, Dong S, Cai Q, Li X, Hu X (2018). "Quantitative Ethnobotany of Medicinal Plants Used by Indigenous Communities in the Bandarban District of Bangladesh", *Frontiers in Pharmacology* 9:40.

Goff R, Howard B, Quallich I, Laizzo P (2016). "The novel in vitro reanimation of isolated human and large mammalian heart-lung blocs", *BMC Physiology* 4;16(1):4.

Gupta K, Mohanty I, Talwar K, Dinda A, Joshi S, Bansal P, Saxena A, Arya D (2004). "Cardioprotection from ischemia and reperfusion injury by *Withania somnifera*: A hemodynamic, biochemical and histopathological assessment", *Molecular and Cellular Biochemistry* 260: 39–47.

Hamidreza Y, Akhtar S, Shima C, Vahid K, Fatemeh H, Ali D, Yahya J, Ayesheh E, Masumeh M, Fateme N (2017). "Hydro-alcoholic extract of *Matricaria recutita*

exhibited dual anti-spasmodic effect via modulation of Ca²⁺channels, NO and PKA2-kinase pathway in rabbit jejunum Avicenna”, *Journal of Phytomedicine* 7(4): 334-344.

Kléber A, Janse M, Wilms-Schopmann F, Wilde A, Coronel R (1986). “Changes in conduction velocity during acute ischemia in ventricular myocardium of the isolated porcine heart”, *Circulation* 73: 189-198.

Leiris J, Rakotavao A, Boucher F (2006). “Oxidative stress and ischemia”, *Heart Metab* 31: 5–7.

Molnar M, Mendesević N, Subarić D, Banjari I, Jokić S (2017). “Comparison of various techniques for the extraction of umbelliferone and herniarin in *Matricaria chamomilla* processing fractions”, *Chemistry Central Journal* 11: 78.

Nieminen M, Dickstein K, Fonseca C, Serrano J, Parissis J, Fedele F, Wikström G, Agostoni P, Atar S, Baholli L, Brito D, Comín J, Édes I, Gómez Mesa J, Gorjup V, Herrera Garza E, González Juanatey R, Karanovic N, Zymlínska R (2015). “The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations”, *International Journal of Cardiology* 19: 256-264.

Ojha S, Saurabh B, Sujata J, Santosh K, Singh A (2012). “Protective effect of hydroalcoholic extract of *Andrographis paniculata* on ischemia-reperfusion induced myocardial injury in rats”, *Indian J. Med. Res.* 135: 414-421.

Organización Mundial de la Salud (2015). “Enfermedades cardiovasculares”. [En línea]: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

Ronglih L, Podesser B, Lim C (2012). “The continuing evolution of the Langendorff and ejecting murine heart: new advances in cardiac phenotyping”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303: H156–H167.

Skrzypiec-Spring M, Grotthus B, Szeląg A, Schulz R (2007). "Isolated heart perfusion according to Langendorff—Still viable in the new millennium", *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 55: 113–126.

Torres-Tirado D, Knabb M, Castaño I, Patrón-Soberano A, De Las Peñas A, Rubio R. (2016) "Candida glabrata binds to glycosylated and lectinic receptors on the coronary endothelial luminal membrane and inhibits flow sense and cardiac responses to agonists", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1; 310(1): R24-32.

Venereo Gutiérrez R (2002). "Daño oxidativo, radicales libres y antioxidants", *Revista Cubana de Medicina Militar* 31(2): 126-133. [En línea]: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v31n2/mil09202.pdf>

Apoyos

Este proyecto se realizó con fondos propios y fondos PRODEP DSA/103.5/14/11016, DSA/103.5/16/7431 y FAI C14FAI-04-32.32.