Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Actividad vasodilatadora de los extractos hidroalcohólico y acuoso de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss (Perejil) en anillos aórticos aislados de ratas albinas

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica

AUTOR

Luis Alberto ROJAS RÍOS

ASESOR

Dra. Elena Rafaela BENAVIDES RIVERA

Lima, Perú

2025



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Roja L. Actividad vasodilatadora de los extractos hidroalcohólico y acuoso de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss (Perejil) en anillos aórticos aislados de ratas albinas [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2025.

Metadatos complementarios: autor / asesor

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Rojas Ríos
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09738868
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-2531-7744
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Dra. Elena Rafaela Benavides Rivera
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08561544
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-0929-9574
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Dr. Mario Carhuapoma Yance
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	28297248
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Dr. Ernesto Raúl Torres Véliz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	21849530
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Oscar Herrera Calderón
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	44789288
Datos de investigación	
Línea de investigación	Recursos y productos naturales con potencial farmacéutico, alimentario y cosmético.

Grupo de investigación	PRECLIN
Agencia de financiamiento	No corresponde
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima-Cercado Coordenadas: 12°03′20″S 77°01′25″O
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021 - 2025
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Siendo las **11:00 hrs. del 11 de diciembre de 2025** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el: Dr. Mario Carhuapoma Yance e integrado por los siguientes miembros: Dra. Elena Rafaela Benavides Rivera (asesora), Dr. Ernesto Raúl Torres Véliz y el Dr. Oscar Herrera Calderón, para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"Actividad vasodilatadora de los extractos hidroalcohólico y acuoso de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss (Perejil) en anillos aórticos aislados de ratas albinas"**, presentado por el Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental **Luis Alberto Rojas Ríos.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Doctor en Farmacia y Bioquímica**, Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación, el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Excelente - Diecinueve (19)

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental **Luis Alberto Rojas Ríos,** el Grado Académico de **Doctor en Farmacia y Bioquímica**.

Siendo las 12:20 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 12:30 hrs. del 11 de diciembre del 2025

Dr. Mario Carhuapoma Yance (P. P. T.C.)
Presidente

Dra. Elena Rafaela Benavides Rivera (P.P. T. C.)
Miembro - Asesora

Dr. Ernesto Raúl Torres Véliz (P. P.D.E.)
Miembro

Dr. Oscar Herrera Calderón (P. Asoc. T. C.)
Miembro

Observaciones:

Jr. Puno 1002 – Lima 1
Apartado Postal 4559 Lima 1
Teléfono 619-7000 anexo 4812
Email:upg.farmacia@unmsm.edu.pe

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Dra. Elena Rafaela Benavides Rivera, en mi condición de asesora acreditado con el Dictamen N° 00209/FFB-UPG/2023 de la tesis, cuyo título es: **Actividad vasodilatadora de los extractos hidroalcohólico y acuoso de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss (Perejil) en anillos aórticos aislados de ratas albinas,** presentado por el Mg**. Luis Alberto Rojas Ríos,** para optar al Grado Académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **13%** de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento a lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención al Grado Académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica.

Lima, 25 de noviembre de 2025

Firma de la asesora

Dra. Elena Rafaela Benavides Rivera

DNI: O8561544

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Situación problemática 1

1.2 Formulación del problema 2

1,2.1 Problema general 2

1,2.2 Problemas específicos 2

1.3 Justificación de la investigación 2

1.3.1 Justificación teórica 2

1.3.2 Justificación práctica 3

1.4 Objetivos 3

1.4.1 Objetivo general 3

1.4.2 Objetivos específicos 3

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

2.1.1 Antecedentes internacionales 4

2.1,2 Antecedentes nacionales 5

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Hipertensión 6

2.2.2 *Petroselinum crispum* 16

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de investigación 17

3.2 Consideraciones éticas 17

3.3 Diseño metodológico 17

3.4 Unidad de análisis 17

3.5 Población de estudio 17

3.6 Tamaño de muestra 17

3.7 Criterios de selección 17

3.7.1 Criterios de inclusión 17

3.7.2 Criterios de exclusión 17

3.8 Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos.

3.8.1 Recolección de la muestra vegetal 17

3.8.2 Identificación de la muestra vegetal 17

3.8.3 Preparación de la muestra Vegetal 18

3.8.4 Preparación de los extractos. 18

3.8.5 Diseño experimental

3.8.5.1 Determinación del efecto vasodilatador en anillo aórtico aislado 18

3.8.5.2 Determinación de la curva concentración respuesta de la Fenilefrina. 20

3.8.5.3 Determinación de la actividad vasodilatadora de la solución acuosa por decocción de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss. 20

3.8.5.4 Determinación de la actividad vasodilatadora de la solución acuosa por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss. 21

3.8.5.5 Determinación de la actividad vasodilatadora de la solución hidroalcohólica de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss. 21

3.8.5.6 Determinación de la concentración efectiva media (CE_{50}). 22

3.8.5.7 Marcha fitoquímica del extracto acuoso por infusión. 22

3.8.5.8 Evaluación del probable mecanismo de acción del extracto acuoso). 23

3.8.5.9 Determinación de la toxicidad aguda oral según la OCDE. Método de arriba y abajo. 23

3.9 Procesamiento de la información o de datos 24

IV. RESULTADOS

4.1 Recolección de la muestra vegetal. 25

4.2 Identificación de la muestra vegetal 25

4.3 Preparación de la muestra vegetal. 25

4.4 Obtención de extractos 25

4.4.1 Obtención del extracto por decocción 25

4.4.2 Obtención del extracto por infusión 25

4.4.3 Obtención del extracto Hidroalcohólico 26

4.5 Parte experimental

4.5.1 Determinación de la curva concentración respuesta de fenilefrina. 26

4.5.2 Determinación del efecto vasodilatador del extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 27

4.5.3 Determinación del efecto vasodilatador del extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de ratas. 28

4.5.4 Determinación del efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 29

4.5.5 Comparación de los porcentajes de inhibición de los extractos acuosos por decocción e infusión y el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss. 30
4.5.6 Determinación de la Concentración efectiva media. 34
4.5.7 Determinación de los metabolitos secundarios del extracto acuoso por infusión. 36
4.5.8 Determinación del probable modo de acción del efecto vasodilatador del extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 39
4.5.9 Determinación de la toxicidad aguda oral según la OCDE. Método de arriba y abajo. 48
V. DISCUSIÓN
VI. CONCLUSIONES 49
VII. REFERENCIAS 56
VIII. ANEXOS 57
. 61

RESUMEN

En este estudio se evaluó la actividad vasodilatadora de tres extractos de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (hidroalcohólico, acuoso por infusión y acuoso por decocción) en anillos aórticos aislados de ratas albinas. Los extractos mostraron actividades diferenciales, siendo el extracto acuoso por infusión el más potente, con una relajación máxima de 88,42 %, seguido del extracto por decocción (25,10 %), mientras que el extracto hidroalcohólico alcanzó solo 12,28 %. La curva concentración–respuesta permitió determinar una CE_{50} de 0,004703 % para el extracto por infusión, lo que confirma su elevada potencia vasodilatadora.

En anillos sin endotelio o tratados con L-NAME (300 μM), el extracto por infusión no produjo relajación, lo que demuestra que su efecto es endotelio-dependiente y probablemente mediado por la vía eNOS–NO, en concordancia con la respuesta observada frente a acetilcolina y con la ausencia de acción directa sobre el músculo liso vascular.

El análisis fitoquímico evidenció que el extracto por infusión contiene mayores cantidades de triterpenoides, isoflavonas y alcaloides; el extracto por decocción, azúcares reductores, fenoles y triterpenoides; y el hidroalcohólico, principalmente fenoles, aminoácidos, grupos amina y alcaloides. Estas diferencias químicas explicarían la variabilidad en la actividad vasodilatadora.

La evaluación de toxicidad aguda indicó que el extracto por infusión presenta una DL_{50} mayor a 2000 mg/kg, lo que sugiere baja toxicidad aguda. En conjunto, los resultados muestran que el extracto acuoso por infusión de P. crispum posee potente actividad vasodilatadora, endotelio-dependiente, mediada por NO y respaldada por un perfil fitoquímico y toxicológico favorable.

Palabras clave: *Petroselinum crispum,* aorta aislada, actividad vasodilatadora

ABSTRACT

This study evaluated the vasodilator activity of three extracts of *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (hydroalcoholic, aqueous infusion and aqueous decoction) in isolated aortic rings from albino rats. The extracts showed differential activities, with the aqueous infusion being the most potent, producing a maximal relaxation of 88.42 %, followed by the decoction extract (25.10 %), while the hydroalcoholic extract reached only 12.28 %. The concentration–response curve allowed the determination of an EC_{50} of 0.004703 % for the infusion extract, confirming its high vasodilator potency.

In endothelium-denuded rings or rings pretreated with L-NAME (300 μM), the infusion extract did not produce relaxation, demonstrating that its effect is endothelium-dependent and probably mediated by the eNOS–NO pathway, which is consistent with the response observed to acetylcholine and with the absence of a direct effect on vascular smooth muscle.

Phytochemical analysis showed that the infusion extract contains higher levels of triterpenoids, isoflavones and alkaloids; the decoction extract contains reducing sugars, phenols and triterpenoids; and the hydroalcoholic extract mainly phenols, amino acids, amine groups and alkaloids. These chemical differences may explain the variability in vasodilator activity among the extracts.

The acute toxicity assessment indicated that the infusion extract has an LD_{50} greater than 2000 mg/kg, suggesting low acute toxicity in the experimental model. Overall, the results show that the aqueous infusion extract of *P. crispum* exhibits potent, endothelium-dependent vasodilator activity mediated by NO and supported by a favorable phytochemical and toxicological profile.

Keywords: *Petroselinum crispum*, isolated aorta, vasodilatory activity

Résumé

Cette étude a évalué l'activité vasodilatatrice de trois extraits de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (hydroalcoolique, aqueux par infusion et aqueux par décoction) sur des anneaux aortiques isolés de rats albinos. Les extraits ont montré des activités différenciées, l'extrait aqueux par infusion étant le plus puissant, avec une relaxation maximale de 88,42 %, suivi de l'extrait par décoction (25,10 %), tandis que l'extrait hydroalcoolique n'a atteint que 12,28 %. La courbe concentration–réponse a permis de déterminer une CE_{50} de 0,004703 % pour l'extrait par infusion, confirmant sa forte puissance vasodilatatrice.

Sur des anneaux dépourvus d'endothélium ou prétraités par la L-NAME (300 µM), l'extrait par infusion n'a pas induit de relaxation, ce qui démontre que son effet est endothélio-dépendant et probablement médié par la voie eNOS–NO, en accord avec la réponse observée à l'acétylcholine et avec l'absence d'action directe sur le muscle lisse vasculaire.

L'analyse phytochimique a montré que l'extrait par infusion contient des teneurs plus élevées en triterpénoïdes, isoflavones et alcaloïdes ; l'extrait par décoction renferme des sucres réducteurs, des phénols et des triterpénoïdes ; et l'extrait hydroalcoolique principalement des phénols, acides aminés, groupes amine et alcaloïdes. Ces différences chimiques expliquent la variabilité de l'activité vasodilatatrice entre les extraits.

L'évaluation de la toxicité aiguë a indiqué que l'extrait par infusion présente une DL_{50} supérieure à 2000 mg/kg, suggérant une faible toxicité aiguë dans le modèle étudié. Globalement, les résultats montrent que l'extrait aqueux par infusion de *P. crispum* possède une activité vasodilatatrice puissante, endothélio-dépendante, médiée par le NO et soutenue par un profil phytochimique et toxicologique favorable.

Mots-clés : *Petroselinum crispum*, aorte isolée, activité vasodilatatrice

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de la PA en el consultorio y grados de HTA 6

Tabla 2. Composición de la solución de Krebs-Henseleit 19

Tabla 3. Marcha Fitoquímica 22

Tabla 14. Prueba Tukey de comparación múltiple 32

Tabla 16. Concentración efectiva media 35

Tabla 17. Estudio fitoquímico del extracto por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss. 36

Tabla 18. Estudio fitoquímico del extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss. 37

Tabla 19. Estudio fitoquímico del extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss. 38

Tabla 20. Prueba t de Student para acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos intactos con corrección de Welch. 42

Tabla 21. Prueba t de Student para acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos denudados con corrección de Welch. 44

Tabla 22 Prueba t de Student para Fenilefrina vs extracto acuoso por infusión (0,006 %) con L-NAME (300µM) en anillos aórticos con corrección de Welch. 45

Tabla 27. Prueba t de Student para muestras independientes con corrección de Welch de acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos intactos 55

Tabla 29 Prueba t de Student para muestras independientes con corrección de Welch de Acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillo aórtico denudado. 57

Tabla 31 Prueba t de Student para Fenilefrina vs extracto acuoso por infusión (0,006 %) con L-NAME (300µM) en anillos aórticos con corrección de Welch. 58

Tabla 32 Prueba t de Student para Fenilefrina vs extracto acuoso por infusión (0,006 %) con L-NAME (300µM) en anillos aórticos con corrección de Welch a partir de los 300 segundos. 60

Tabla 33 Determinación de los pesos de los ratones tratados 61

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismo de regulación del tono simpático basal. 8

Figura 2. Mecanismo de retroalimentación positiva de la hiperreactividad simpática. 9

Figura 3. Mecanismos involucrados en la fisiopatología de la hipertensión inducida por obesidad. 11

Figura 4. Mediadores derivados del endotelio. 13

Figura 5. Resumen de la guía hipertensión 2019 de NICE 15

Figura 6. Planta de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss 16

Figura 7. Curva concentración respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo decocción) 26

Figura 8. Disminución de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 27

Figura 9. Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata 27

Figura 10. Curva concentración respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo infusión) 28

Figura 11. Inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 28

Figura 12. Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 29

Figura 13. Curva concentración respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo extracto hidroalcohólico) 29

Figura 14. Inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 30

Figura 15. Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 30

Figura 16. Comparación de las curvas de porcentaje de disminución de la respuesta máxima de los extractos acuosos por decocción, por infusión y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 31

Figura 17. Comparación de las curvas de disminución de la respuesta máxima de los extractos acuosos por decocción, por infusión y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata 31

Figura 18. Comparación de las medias de los extractos acuosos por infusión, decocción e hidroalcohólico. 33

Figura 19. Prueba de normalidad QQ plot de los porcentajes de inhibición de los extractos acuosos por infusión, decocción e hidroalcohólico 33

Figura 20. Curva porcentaje de inhibición de la respuesta máxima del extracto acuoso por infusión 34

Figura 21. Curva de respuesta máxima versus tiempo (s) de clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M en solución de Krebs-Henseleit oxigenada. 39

Figura 22. Curva de respuesta máxima versus tiempo (s) de clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M en solución de Krebs-Henseleit oxigenada y acetilcolina 10^{-5} molar. 39

Figura 23. Curva de respuesta máxima vs tiempo (s) de fenilefrina 10^{-8} M en solución de Krebs-Henseleit oxigenada y extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 %. 40

Figura 24. Curva de respuesta máxima vs tiempo (s) de fenilefrina 10^{-8} M en Krebs-Henseleit oxigenada y acetilcolina 10^{-5} molar en anillo aórtico de rata denudada. 40

Figura 25. Curva de respuesta máxima vs tiempo (s) de clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M en de Krebs-Henseleit oxigenada y extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % en anillo aórtico de rata denudado. 41

Figura 26. Curva de respuesta máxima vs tiempo (s) de fenilefrina 10^{-8} M en Krebs-Henseleit oxigenada y extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % en L-NAME 300µM. 41

Figura 27. Comparación de curvas de respuesta máxima vs tiempo (s), en Krebs-Henseleit oxigenada con fenilefrina 10^{-8} M, de acetilcolina 10^{-5} M y extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss 0,006 %. 42
Figura 28. Estimación de la Prueba t de Student de acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos intactos con corrección de Welch. 43
Figura 29. Comparación de las curvas de respuesta máxima versus tiempo (s) de clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M en solución de Krebs-Henseleit oxigenada de acetilcolina 10^{-5} Molar y extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % en anillos aórticos denudados. 43
Figura 30. Estimación de la Prueba t de Student de acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos denudados con corrección de Welch. 44
Figura 31 Comparación del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss (0,006 %) con L-NAME (300µM) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) vs curva respuesta tiempo de fenilefrina en anillo aórtico de rata. 45
Figura 32. Estimación de la Prueba t de Student con corrección de Welch de CCT de fenilefrina vs extracto acuoso por infusión con L-NAME 300 µM. 46
Figura 33 Comparación del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) con L-NAME (300µM) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) vs curva respuesta tiempo de fenilefrina en anillo aórtico de rata) a partir de los 300 segundos. 47
Figura 34. Estimación de la Prueba t de Student con corrección de Welch de CCT de fenilefrina vs extracto acuoso por infusión con L-NAME (300 µM) a partir de los 300 segundos. 48

Índice de Anexos

Anexo 1: Constancia N° 323-USM-MHN-2023. 63

Anexo 2: Tabla N° 4 Valores de la curva concentración-respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo decocción) 64

Anexo 3: Tabla N° 5 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 64

Anexo 4: Tabla N° 6 Valores de respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto acuoso por decocción de Petroselinum crispum (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 55

Anexo 5: Tabla N° 7 Valores de la curva concentración-respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo infusión) 65

Anexo 6: Tabla N° 8 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de la curva concentración-respuesta Fenilefrina con el extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata 66

Anexo 7: Tabla N° 9 Valores de respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 66

Anexo 8: Tabla N° 10 Valores de la curva concentración-respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo hidroalcohólico). 67

Anexo 9: Tabla 11 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 67

Anexo 10: Tabla 12 Valores de respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 67

Anexo 11: Tabla 13 Porcentajes de inhibición de la respuesta máxima de los extractos acuoso por decocción e infusión y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata. 68

Anexo 12: Tabla 14 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima 68

Anexo 13: Tabla 20 Valores y promedio de la Curva de respuesta máxima versus tiempo (s) de clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M en solución de Krebs-Henseleit oxigenada. 69

Anexo 14: Tabla 21 Valores y promedio de la Curva del efecto de acetilcolina (10^{-5} M) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata. 69

Anexo 15: Tabla 22 Valores y promedio del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata. 70

Anexo 16: Tabla 23 Valores y promedio del efecto de acetilcolina (10^{-5} M) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata denudada. 70

Anexo 17: Tabla 24 Valores y promedio del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata denudada. 71

Anexo 18: Tabla 25 Valores y promedio del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % con L-NAME 300µM sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata. 71

Anexo 19 Tabla 26 Valores y promedio de la comparación de los efectos de Acetilcolina (10^{-5} M) y extracto de perejil (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata. 72

Anexo 20: Tabla 28 Valores y promedio de la comparación de los efectos de Acetilcolina (10^{-5} M) y extracto de perejil (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillos aórticos denudados. 72

Anexo 21: Tabla 30 Valores y promedio de la comparación del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) con L-NAME (300µM) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) vs curva respuesta tiempo de fenilefrina en anillo aórtico de rata. 73

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Situación problemática

Las enfermedades cardiovasculares involucran a una serie de afecciones del sistema circulatorio vascular que incluyen corazón y vasos sanguíneos (1), provocando el deceso de aproximadamente 17 millones de personas, con una proyección a más de 23 millones para el año 2030 (2).

La hipertensión arterial (HTA) o presión arterial alta, es una de las enfermedades crónicas más comunes, que en el 2010 afectaba al cerca de 1,390 millones, de las personas adultas en todo el mundo, presentando un porcentaje de 31,5, 1,040 millones, en los países de ingreso bajo y medio comparado con un 28,5, 349 millones, en los países de altos ingresos (3).

La creciente prevalencia de hipertensión se atribuye al crecimiento de la población, el envejecimiento y los factores de riesgo conductuales, como la dieta poco saludable, el abuso del consumo de alcohol, la falta de actividad física, el exceso de peso y la exposición persistente a situaciones que generan estrés. La presión arterial alta (HTA) tiene serias implicaciones para la salud de la sociedad, ya que es un factor de riesgo importante para eventos cardiovasculares graves, un control deficiente de esta enfermedad puede provocar daño cardiaco, ocular o a nivel cerebral (4). La HTA, proceso complejo que está determinado por factores genéticos, epigenéticos y ambientales, con sus intrincadas interacciones (5), es un desafío importante para la salud pública de todo el mundo debido a su alta prevalencia con el aumento concomitante de riesgo para la enfermedad cardiovascular.

El INEI en su documento Perú: Enfermedades Transmisible y no Transmisibles 2022, recopilados según la encuesta de ENDES encontró que el 16,2 de personas mayores de 15 años presentaron presión alta, siendo los hombres los más afectados con un 20,1 % de hipertensos comparados con el 12,5 de mujeres con presión alta; las personas que habitan las costas presentan un 17,2 de afectados a diferencia de los habitantes de las zonas rurales que corresponden al 11,9. Relacionado con las regiones las personas de la costa, sierra y selva, el porcentaje de personas afectas es el 18,7, 12,4 y 11,2 respectivamente (6).

En los otros países de Latinoamérica, la situación es igual de problemática, se calculan que cerca de 1,6 millones de personas fallecen con patologías relacionadas con enfermedades cardiovasculares, siendo los fallecidos menores a 70 años cerca de 500 000. En un estudio sobre prevalencia de la hipertensión arterial en 6 países sudamericanos como Argentina,

Brasil, Chile, Colombia, Perú y Uruguay se encontró una prevalencia de aproximadamente 44 %, de estos el 58,9 sabían de su enfermedad, de los cuales solo el 53,3 % recibía tratamiento y el 37,6 % tenía bajo control su presión arterial elevada (7).

1.2. Formulación del problema

Problema general

¿Los extractos hidroalcohólico y acuoso, por infusión y decocción, de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss, presentarán actividad vasodilatadora en anillos aórticos aislados de ratas albinas?

1.2.1. Problemas específicos

1. ¿Presentarán efecto vasodilatador los extractos hidroalcohólico y acuoso, por infusión y decocción, de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillos aórticos aislados de ratas albinas? y ¿qué extracto presentará mayor efecto?
2. ¿Cuál será la concentración efectiva media (CE_{50}) del extracto que presente mayor efecto vasodilatador?
3. ¿Tendrá actividad vasodilatadora el extracto de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss que previamente haya presentado mayor efecto vasodilatador en anillos aórticos, sin endotelio, aislados de ratas albinas?
4. ¿Cuál es el probable mecanismo de acción del extracto de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss que presente mayor actividad vasodilatadora en anillos aórticos aislados de ratas albinas?
5. ¿Cuál será la composición fitoquímica los extractos hidroalcohólico y acuoso, por infusión y decocción, de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss?
6. ¿Cuál será la toxicidad aguda del extracto de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss que presente mayor actividad vasodilatadora en ratones albinos según la guía OCDE 425?

1.3. Justificación de la investigación

1.3.1 Justificación teórica

La hipertensión arterial es una de las enfermedades silenciosas que provoca la mayor cantidad de decesos a nivel global, presentándose principalmente en los países de mediano y bajos recursos económicos, debido a que estos presentan problemas por su bajo poder económico, por lo que, la cobertura de salud se encuentra muy limitada y el costo de los tratamientos para lograr un buen control de la presión arterial es elevado;

debido a esto último, es necesario buscar entre los recursos naturales, que son de fácil acceso, alguno que sea de utilidad para disminuir la presión arterial elevada.

1.3.2 Justificación práctica

Los resultados de la investigación servirán para demostrar la utilidad del consumo de las hojas de *Petroselinum crispum* como una alternativa en el manejo de la hipertensión arterial.

1.4. Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Evaluar la actividad vasodilatadora de los extractos hidroalcohólico y acuoso, por infusión y decocción, de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss*;* y la toxicidad aguda del extracto que presente mayor actividad vasodilatadora.

1.4.2 Objetivos específicos

1. Evaluar el efecto vasodilatador de los extractos hidroalcohólico y acuoso, por infusión y decocción, de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillos aórticos aislados de ratas albinas y establecer cuál de ellos presenta el mayor efecto.
2. Hallar la concentración efectiva media (CE_{50}) del extracto que presente mayor efecto vasodilatador.
3. Determinar la actividad vasodilatadora del extracto de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss que previamente haya presentado mayor efecto vasodilatador en anillos aórticos aislados sin endotelio de ratas albinas.
4. Verificar el probable mecanismo de acción del extracto que presente mayor actividad vasodilatadora en anillos aórticos aislados de ratas albinas.
5. Realizar la marcha fitoquímica de los extractos hidroalcohólico y acuoso, por infusión y decocción, de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss.
6. Determinar la toxicidad aguda del extracto de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss que presente mayor actividad vasodilatadora en ratones albinos según la guía OCDE 425.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes internacionales

Ziyyat, A et al en su trabajo: Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco, hallaron que el 67 de las personas diabéticas y/o hipertensas encuestadas utilizaron las plantas como recurso terapéutico natural encontrándose entre ellas la especie Petroselinum crispum (8).

Saad B et al en su trabajo de investigación: The Effect of Parsley in the Treatment of UTI in Iraqi Patients, encontraron que los pacientes tratados con *Petroselinum crispum* presentaron beneficios como: disminución de la disuria, dolor suprapúbico con gran significancia estadística, concluyendo que la utilización de este recurso natural *Petroselinum crispum* es un agente promisorio para implementar como terapía alternativa en el tratamiento de infección del tracto urinario (ITU) (9).

Ajebli M et al en su estudio: Antihypertensive activity of *Petroselinum crispum* through inhibition of vascular calcium channels in rats, encontraron que el extracto acuoso por decocción de las hojas de *Petroselinum crispum* presentó actividad vasorrelajante en anillos aórticos de ratas albinas al igual que disminuyó la presión arterial, concluyendo que esta actividad era endotelio independiente y podría deberse a mecanismos que involucran acción sobre los canales (10).

Wassal A. et al en su trabajo de investigación: Assessment of The Potential Role of Parsley (*Petroselinum crispum*) Leaves Extract in Ameliorating Cyclosporin A- Induced Nephrotoxicity in Rats, concluyeron que la administración del extracto metanólico de *Petroselinum crispum* presentó actividad antiinflamatoria y antioxidante pudiendo revertir el efecto nefrotóxico provocado por la Ciclosporina A (11).

Frattani, F. S., et al en su trabajo: Oral treatment with a chemically characterized parsley (Petroselinum crispum var. neapolitanum Danert) aqueous extract reduces thrombi formation in rats, determinaron que la administración tanto oral como endovenosa del extracto acuoso de parsley, presentaron actividad antitrombótica en el modelo de trombosis venosa y arterial profunda en ratas. Concluyendo que la administración del extracto de esta especie biológica puede utilizarse como una alternativa natural como agente antitrombótico (12).

Ashry A., et al en su trabajo: Protective efficiency of parsley (*Petroselinum crispum*) against oxidative stress, DNA damage and nephrotoxicity induced with antituberculosis drugs, encontraron que la administración por vía oral de extracto, liofilizado

reconstituido, de hojas de parsley durante seis semanas, minimizaron el daño renal provocado por la administración tanto de rifampicina como isoniacida, concluyendo que dicho recurso natural presentaría una alternativa para minimizar el efecto nefrotóxico provocado por la terapia a largo plazo tanto de rifampicina como isoniacida (13).

2.1.2. Antecedentes nacionales

Villarreal J., et al en su investigación: Actividad antihipertensiva del extracto etanólico de *Petroselinum sativum* HOFFM "Perejil" sobre ratas tratadas con L-NAME, encontraron que las ratas tratadas con 200 y 600 mg/Kg/día del extracto hidroalcohólico de hojas frescas de perejil, durante 9 días, mostraron una presión arterial sistólica (PAS) aproximadamente de 142,0 y de 143,5 mmHg respectivamente, los animales no tratados con el extracto hidroalcohólico presentaron una PAS aproximada de 179,3 mmHg, Concluyendo que los animales hipertensos por L-name tratados con los extractos hidroalcohólicos de perejil presentaron una menor elevación de la presión arterial (14).

Troncoso L, et al en su trabajo de investigación: Efecto antioxidante y hepatoprotector del *Petroselinum sativum* (perejil) en ratas, con intoxicación hepática inducida por paracetamol, encontraron como resultado que los animales tratados con estrujado de la especie en investigación presentaron un mayor efecto hepatoprotector que los animales administrados con un fármaco hepatoprotector (FHP) (purinor) y a nivel histológico no se encontraron cambios morfológicos en los animales tratados comparados con los animales blancos y los tratados con el FHP (15).

Guevara-Vásquez A M, et al en su trabajo de investigación: Efecto del infuso de *Petroselinum sativum* sobre la insuficiencia hepática inducida en *Rattus norvegicus* var. Albinus, donde indujeron el daño hepático con paracetamol, usando como comparador a la silimarina, encontraron que los animales tratados con infusión de hojas de perejil presentaron una disminución significativa de las enzimas hepáticas en comparación con las ratas control y grupo comparativo con silimarina y mantuvo la estructura morfológica normal de las células hepáticas (16).

Miraval E, et al en su trabajo: Efecto protector del *Petroselinum crispum* (MILL.) A.W. Hill (perejil) frente a la hepatotoxicidad crónica inducida con etanol en ratas albinas Holtzman, encontraron que el extracto hidroalcohólico de la planta en estudio no presentó ningún efecto hepatoprotector (17).

Echevarría-Merino H, et al en su trabajo de investigación: Reporte de consumo de plantas medicinales en gestantes del Centro de Salud Viña Alta, La Molina. Lima, Perú, hallaron

que el 86 % de las gestantes consumieron productos naturales y, dentro de ellas, el 20 % consumieron *Petroselinum crispum* (18).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Hipertensión arterial

2.2.1.1. Introducción

La hipertensión arterial es una patología donde la presión arterial sistólica es mayor de 140 y la diastólica mayor a 90 milímetros de mercurio (mmHg), ésta ha sido clasificada, de acuerdo a su origen: hipertensión primaria, que corresponde aproximadamente al 95 de los casos y su causa no está identificada, e hipertensión secundaria, enfermedad que es consecuencia de otra etiología (19). La clasificación de la presión arterial sistólica/diastólica para personas mayores de 18 años es óptima cuando es menor de 120/80, normal menor de 130/85, normal alta 130-139/85-89, hipertensión grado 1 es 140-159/90-99 e hipertensión grado 2 mayor de 160/100 mmHg (20).

La hipertensión arterial es denominada el asesino silencioso, debido a que las manifestaciones de esta enfermedad se presentan mucho tiempo después del inicio de la enfermedad, originando la falla funcional de los órganos vitales sensibles al incremento crónico de la presión arterial, como son: el corazón, provocando infarto al miocardio, ateroesclerosis e insuficiencia cardiaca; los riñones, produciendo insuficiencia renal; el cerebro, provocando ictus y los ojos, desarrollando ceguera; la hipertensión arterial es la principal causa de muertes a nivel mundial (21).

El origen de la hipertensión primara no está establecida con certeza, las causas que la inician son muy diversas, involucra alteraciones de la función cardiaca: disminución del gasto cardiaco, alteración de la función renal con retención del ion Sodio, sobre activación del sistema nervioso simpático y alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona entre otras. También encontramos causas ambientales como: obesidad, excesiva ingesta de sal en la alimentación, estrés, envejecimiento y factores hereditarios (22).

Clasificación:

En la siguiente tabla encontramos la clasificación de la presión arterial según la Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (23).

Tabla 1. Clasificación de la PA en el consultorio y grados de HTA

Categoría	PAS (mm Hg)		PAD (mm Hg)
Óptima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/u	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA grado 3	≥180	y/o	≥110
HTA sistólica aislada	≥140	y	<90
HTA diastólica aislada	<140	y	≥90

2.2.1.1. Aumento del gasto cardiaco

Tanto el ritmo cardiaco como la resistencia vascular periférica son dos factores muy importantes en la regulación del gasto cardiaco, los cuales van a aumentar o disminuir adecuando el gasto cardiaco a las necesidades del organismo, este proceso es fundamental en la homeostasis de la circulación sanguínea, este incremento crónico que se produce va a desarrollar la hipertensión arterial, adicionalmente, el incremento del gasto cardiaco va a modificar la morfología de los vasos sanguíneos, produciendo hipertrofia vascular y originando a su vez la hiperreactividad arterial, este último es el causante de las crisis hipertensiva por excesivo incremento del tono vascular (19). Se ha sugerido que el inicio de la hipertensión en niños y adultos jóvenes es debido a una causa hemodinámica, es decir, un incremento del ritmo cardiaco y del volumen sistólico aumentando el gasto cardiaco y por ende la presión arterial y si no llega a controlarse derivará en hipertensión (24). En otros estudios se ha reportado que cerca de un tercio de los pacientes jóvenes con prehipertensión presentaron un estado hipercinético de la función cardiaca con presencia de taquicardia y elevación del gasto cardiaco (25).

2.2.1.2. Sistema autonómico simpático

El sistema nervioso autónomo está conformado por dos grandes grupos neuronales, el sistema nervioso autonómico simpático (SNAS) y parasimpático (SNAP), ambos sistemas están interactuando constantemente para mantener la homeostasis, el SNS se activa cuando hay necesidad de aumentar el gasto cardiaco, provocado por el desarrollo de actividades intensas como ejercicios, contrariamente, la actividad del SNAP se incrementa en las noches y cuando se presenta un incremento constante de la actividad simpática, todo lo anterior mencionado se produce mientras se está produciendo la actividad intensa y cesa al terminar la actividad intensa. Los mecanismos por los cuales

el SNAS mejora la irrigación de los órganos principales es de aumentar el cronotropismo, inotropismo y lusotropismo cardiaco, con el consecuente incremento del gasto cardiaco. Aumenta la contracción de las arteriolas, es decir de los pequeños vasos, aumentando la resistencia periférica, pero produce la vasodilatación de los grandes vasos, redistribuyendo de esta manera la circulación al tejido muscular estriado y los órganos principales (26).

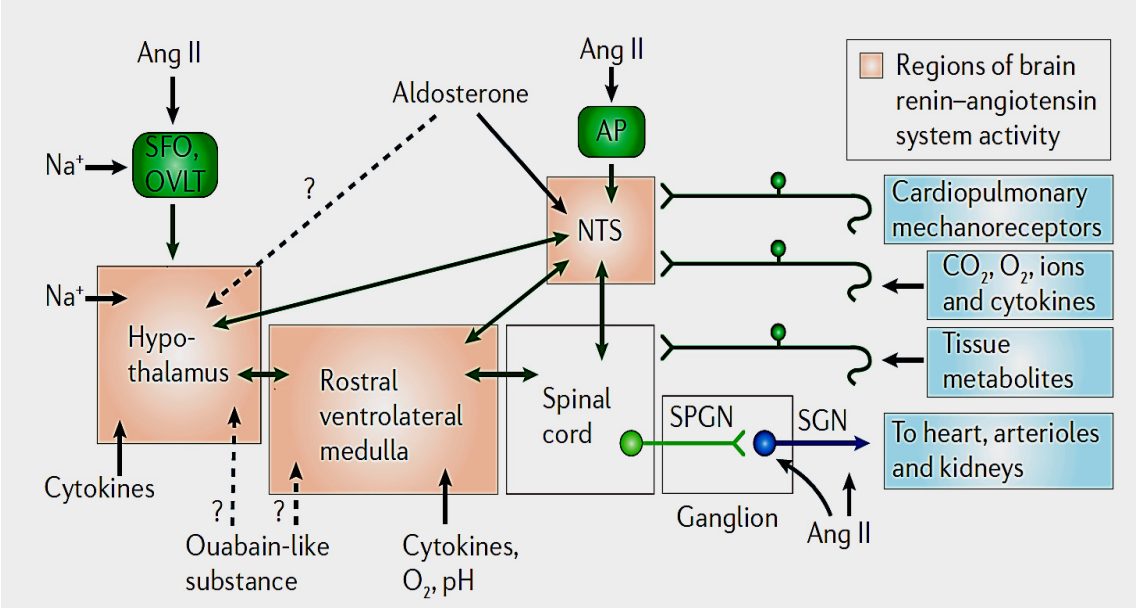


Figura 1. Mecanismo de regulación del tono simpático basal(27).

Es importante entender como el circuito del SNC regula el tono simpático basal, se aprecia al núcleo de la médula rostral ventrolateral (MRVL), que actúa como un activador del tono simpático, la actividad de la MRVL es inhibida por el núcleo tracto solitario (NTS)- regulada por el núcleo del área postrema (AP), contrariamente es activada por estímulos provenientes del hipotálamo, esta última es regulada por núcleos como el órgano subfornical (OSF) y el órgano vascular de la lámina terminal (OVLT), todos estos núcleos están influenciados por la angiotensina II (Ang II) (27).

El control sobre la presión arterial ejercida por el SNAS se manifiesta además por cambios en el funcionamiento del corazón, de la resistencia vascular periférica y del control de la función renal, si estos cambios se mantienen por períodos prolongados se van a alterar la resistencia vascular, provocando la hipertrofia del tejido liso vascular, originando la hiperreactividad vascular, la alteración de la función renal producirá un aumento en la retención de líquidos y de electrolitos, esta hiperreactividad simpática prolongada producirá el incremento de manera sostenida de la presión arterial y con el transcurso de los años se instalará la hipertensión arterial sistémica (28).

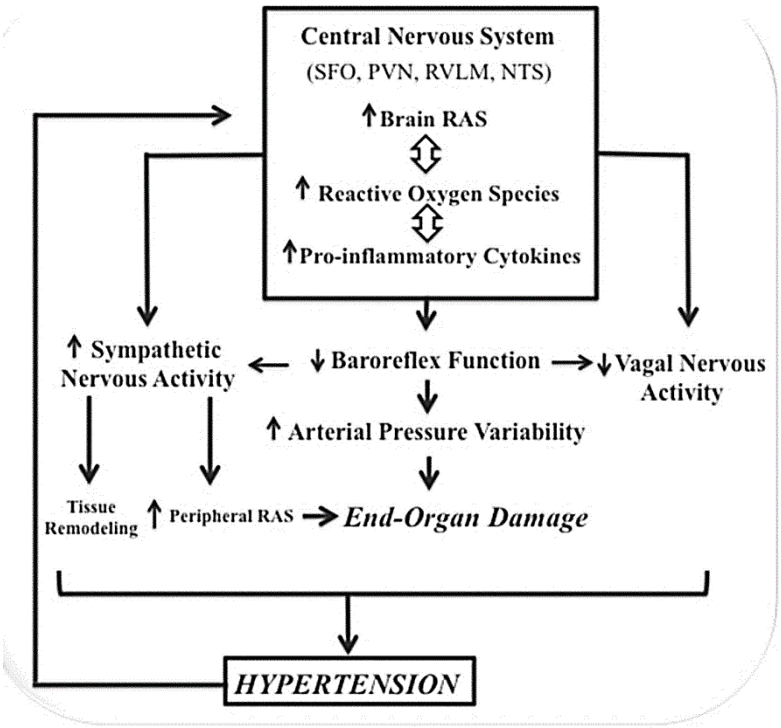


Figura 2. Mecanismo de retroalimentación positiva de la hiperreactividad simpática.

Se manifiesta como un aumento de la actividad de los núcleos del sistema nervioso central como el órgano subfornical (OSF), el núcleo paraventricular N (PV), la médula rostro ventrolateral (MRVL) y el núcleo tractosolitario (NTS), disminuyendo la función de los barorreceptores, disminución de la actividad vagal e incremento de la presión arterial, perpetuando la hipertensión (29).

Los presoreceptores son estructuras especializadas, localizados en el seno carotideo y el cayado de la aorta, estos receptores responden de manera inmediata al incremento de la presión arterial, activando el Núcleo Tracto solitario (NTS) esta activación provoca la inhibición del Centro Vaso Motor, disminuyendo la descarga simpática y estimula al Núcleo Dorsal del Vago aumentando la descarga vagal a nivel cardiaco, el resultado neto es el restablecimiento de la presión arterial a sus valores normales. Durante el aumento sostenido de la presión arterial los preso receptores se desensibilizan, se adecuan al incremento leve pero sostenido de la presión arterial sistémica estableciéndose la hipertensión arterial (30).

2.2.1.3. Ingesta de sal e hipertensión arterial

La hipertensión esencial es considerada una enfermedad altamente hereditable y los factores ambientales no controlados contribuyen a la gran variabilidad de la presión arterial, dentro de estos factores ambientales que contribuyen al incremento de la presión arterial se encuentra la ingesta excesiva de sal, aunque, no todas las personas responden

igual a ella, algunas desarrollan hipertensión arterial y otras no, este fenómeno es denominado sensibilidad a la sal, esta sensibilidad se ha encontrado en aproximadamente en 51 % de los hipertensos y en 26 % de los normotensos (31). La función de los riñones es regular la homeostasis de la sal de sodio en el organismo, correlacionando la cantidad de sodio ingerida con la excretada impidiendo el desequilibrio de este electrolito en el líquido extracelular y manteniendo el volumen circulante efectivo equilibrado, que irriga adecuadamente los órganos y tejidos (32).

La habilidad del riñón para controlar el balance del Sodio se encuentra en la interrelación de los diferentes segmentos tubulares, un cambio en la función de alguno de estos segmentos va a alterar el proceso de reabsorción/eliminación del sodio, siendo la porción distal de la nefrona el principal segmento regulador. Un incremento sostenido de la reabsorción de sodio en los segmentos distales es provocado por una alta presión natriurética producida por la variación de la absorción del sodio en la rama ascendente del asa de Henle, alterando la homeostasis del sodio y por ende el control de la presión arterial (31).

El clásico modelo de Gayton refiere que hay tres vías para la regulación del balance hidroelectrolítico: 1) sed/hormona antidiurética, 2) el sistema renina angiotensina aldosterona y 3) el riñón vía natriuresis. El balance hídrico va a determinar el gasto cardiaco. El desbalance debido a la ingesta excesiva de sodio y el desarrollo de la sensibilidad a ésta va a provocar: a) incremento de la osmolaridad, b) disfunción vascular renal, c) acumulación de sodio en la piel y los músculos, d) aumento de la secreción de cortisol y retención de agua libre y e) engrosamiento de las arterias (33). La alta presión natriurética va activar los mecanismos compensatorios a nivel de los túbulos colectores con la consiguiente reabsorción de sodio y depleción de potasio; esta hipokalemia incrementará la sensibilidad a la sal de sodio, aumentando la retención del mismo, contribuyendo al incremento de la presión arterial, contrariamente, en pacientes hipertensos, una ingesta aumentada de potasio disminuirá la sensibilidad al sodio y disminuirá la presión arterial (32).

2.2.1.4. Obesidad e hipertensión arterial

La obesidad la podemos definir como la excesiva acumulación de grasa corporal, la manera de medir la obesidad es utilizando el Índice de Masa Corporal (IMC). Las personas con IMC > a 30 kg/m^2 son considerados como obesos, mientras que aquellos con un IMC > a 25 presentan sobrepeso. En la actualidad la obesidad es un problema creciente, en el 2016, cerca de 2000 millones de personas mayores de 18 años tuvieron

sobrepeso de los cuales, presentaron obesidad cerca de 650 millones, en ese mismo año se encontraron que más de 340 millones de niños con edades entre 5 y 19 años tuvieron obesidad o sobrepeso, en 2020 cerca de 39 millones de niños menores de 5 años eran obesos o tenían sobrepeso (34). La hipertensión arterial afecta a nivel mundial a aproximadamente a 1 de cada 3 personas adultas. En concordancia con estudios de Framingham entre el 60-70 % de personas obesas tiene 3.4 más probabilidades de desarrollar hipertensión arterial sistémica, adicionalmente los obesos tienen 7 veces más riesgos de ser diabéticos y aproximadamente el 50 % de los diabéticos mueren por una complicación cardiovascular (35).

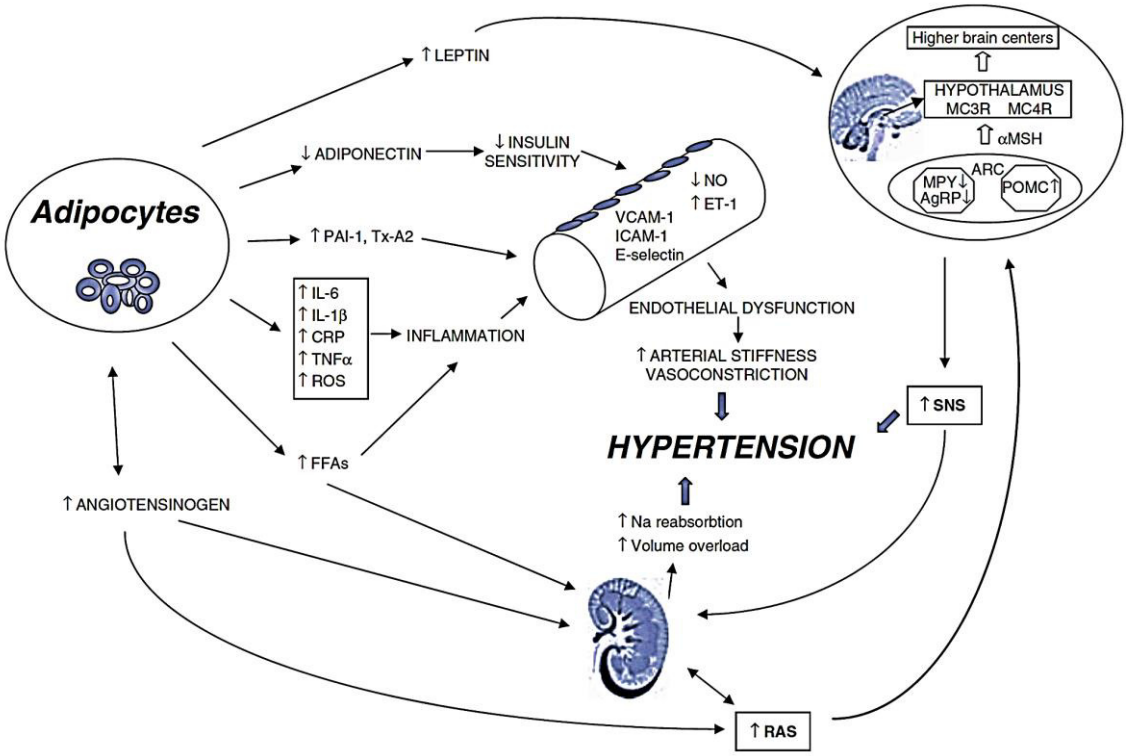


Figura 3 Mecanismos involucrados en la fisiopatología de la hipertensión inducida por obesidad.

En la figura anterior podemos ver que la excesiva adiposidad incrementa los niveles de leptina plasmática produciendo un aumento de la descarga hipotalámica sobre el núcleo MRVL e incremento de la actividad del SNS, además, disminuye la síntesis y liberación de la adiponectina provocando la resistencia a la insulina, incrementándose la insulina plasmática que provocará disfunción endotelial con disminución de la síntesis de óxido nítrico y aumento de la liberación de endotelina, dando como resultado vasoconstricción. Adicionalmente, se produce un aumento de la síntesis de interleucinas que incrementarán

la respuesta inflamatoria con incremento de la disfunción endotelial, generando y manteniendo la hipertensión arterial (36).

Por lo anterior revisado, la excesiva adiposidad provoca alteraciones que originan hipertensión arterial, ésta a su vez produce desórdenes cardiovasculares y disfunción renal, debido a que el excesivo aumento de peso incrementa tanto el ritmo como el gasto cardiaco, se cree que el incremento del ritmo cardiaco se debe, más a una disminución de la función del sistema nervioso autónomo parasimpático y a un incremento del sistema simpático. Se produce un aumenta el volumen del fluido extracelular y flujo sanguíneo en: tracto gastrointestinal, músculos esqueléticos, corazón, riñones y otros tejidos, además provoca el crecimiento de dichos órganos, aumentando de esta manera la sobrecarga del corazón, aunque el flujo sanguíneo en estos órganos esta aumentado, la reserva del flujo sanguíneo esta disminuido, lo que, a la larga, en estados de sobreesfuerzo se manifestará un estado de hipoxia, conllevando al daño del tejido (37).

Se ha encontrado relación entre el incremento de la leptina sanguínea e hipertensión, se piensa que es debido a la estimulación de receptores a nivel hipotalámico incluyendo los receptores de melanocortina 4, este receptor pertenece al grupo de proteínas derivadas de la proopiomelanocortina (POMC), y cumplen importantes funciones como: pigmentación de la piel, síntesis de esteroides adrenales, inflamación, ingesta de alimentos, homeostasis de la glucosa, actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y sobre la función cardiovascular que incluye la presión sanguínea y el ritmo cardiaco. Por lo tanto, un aumento de la actividad del sistema de la melanocortina producirá un incremento de la presión arterial (38).

2.2.1.5. Endotelio

El endotelio se encuentra formada por una monocapa de células interna del vaso que está en contacto con las células sanguíneas y demás componentes de la sangre, dentro de sus funciones encontramos la regulación del flujo sanguíneo, la hemostasis (coagulación), respuesta inmunológica e inflamatoria, angiogénesis, tono vascular y metabolismo (39). Las células endoteliales juegan un rol crucial en el mantenimiento del tono vascular, esto lo realiza sintetizando y liberando mediadores relajantes de los músculos lisos vasculares adyacentes como el óxido nítrico NO (antiguamente conocido como factor relajante derivado del endotelio) que actúan sinérgicamente con las prostaglandinas y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF por sus siglas en inglés) al igual de la síntesis y liberación de mediadores celulares contráctiles derivado del endotelio como las endotelinas (40), ADP derivado del endotelio, 5-HT, tromboxanos, Up4A DE(41).

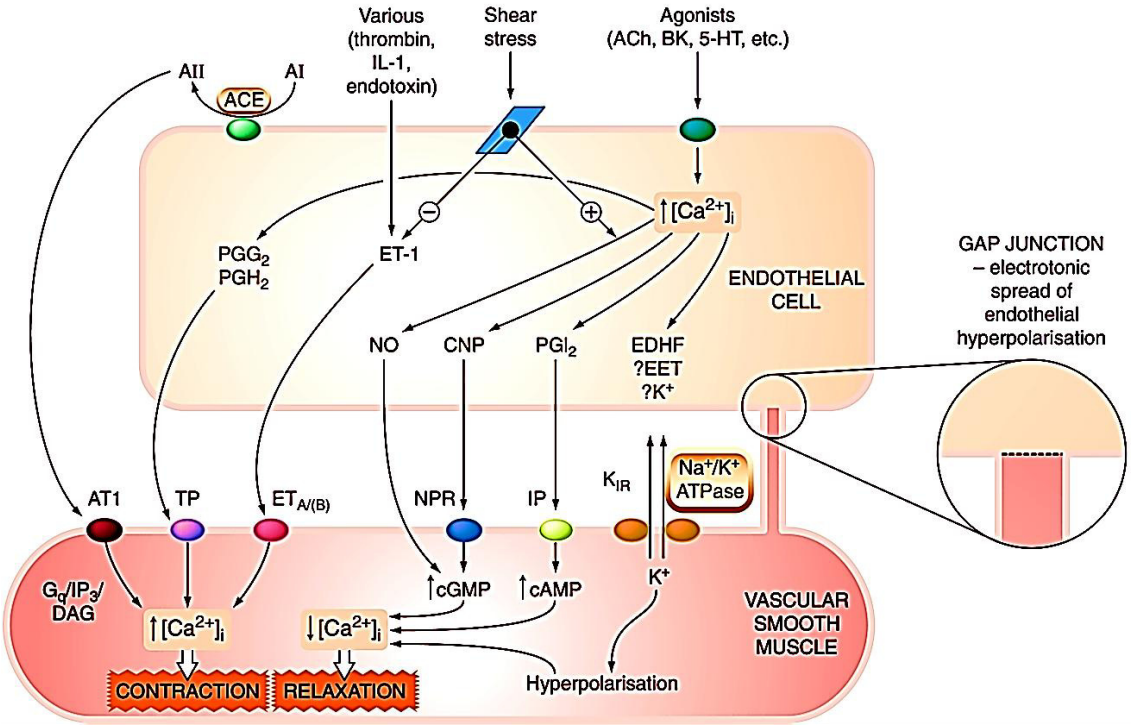


Figura 4 Mediadores derivados del endotelio.

El esquema muestra algunos de los mediadores de contracción y relajación derivados del endotelio más importantes; muchos (si no todos) de los vasoconstrictores también causan mitogénesis del músculo liso, mientras que los vasodilatadores comúnmente inhiben la mitogénesis. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; A, angiotensina; ECA, enzima convertidora de angiotensina; ACh, acetilcolina; AT1, receptor de angiotensina AT1; BK, bradicinina; CNP, péptido C-natriurético; DAG, diacilglicerol; EDHF, factor hiperpolarizante derivado del endotelio; EET, ácido epoxieicosatetraenoico; ET-1, endotelina-1; ETA / (B), receptores de endotelina A (y B); Gq, proteína G; IL-1, interleucina-1; IP, receptor de prostanoides I; IP3, 1,4,5-trifosfato de inositol; KIR, canal de potasio rectificador interno; Na + / K + ATPasa, bomba electrogénica; NPR, receptor de péptido natriurético; PG, prostaglandina; TP, receptor de prostanoides T (42).

La disfunción endotelial es un proceso donde se produce una desregulación de la síntesis de NO, produciéndose procesos inflamatorios y estrés oxidativo, lo que discapacita al endotelio para realizar sus diversas funciones como: el mantenimiento del tono vascular normal, vía relajación de las células musculares lisas vasculares; actividad antifibrinolítica, modulación del flujo sanguíneo, control de procesos inflamatorios y la permeabilidad plasmática. Dentro de los mediadores vasodilatadores sintetizados por el

endotelio, la disminución de la síntesis y liberación del factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), es crucial en la disfunción endotelial debido a que este mediador es crucial en la dilatación de las arteriolas de baja resistencia (43).

La disfunción endotelial se caracteriza por la vasoconstricción, proliferación celular y una tendencia hacia el estado proinflamatorio y protrombótico. Durante el desarrollo de la hipertensión arterial la disfunción endotelial está involucrada en la iniciación y el desarrollo de la inflamación vascular, la remodelación de los músculos lisos vasculares al igual que el desarrollo de procesos ateroescleróticos. La presencia de diversas condiciones como: alteración de la tensión por cizallamiento (share stress), inflamación, estrés oxidativo y activación del sistema renina angiotensina y aldosterona, son factores fisiopatológicos involucrados en la progresión de la disfunción endotelial, lo que conllevaría a un desequilibrio en la síntesis de los mediadores, tanto vasodilatadores como vasoconstrictores, como resultado final incremento del tono de la musculatura lisa vascular y desarrollo de la hipertensión arterial (44). Es importante resaltar que una disminución en la formación tanto de los EDRF como de los EDHF y un incremento en la síntesis de lo EDCF en los pacientes con diabetes tipo II contribuirían al incremento de la presión arterial (45).

2.2.1.6. Tratamiento de la hipertensión arterial

Tratamiento no farmacológico.

En un alto porcentaje de pacientes adultos, la hipertensos arterial se encuentra relacionado con un deficiente estilo de vida, donde su dieta no es saludable, tienen una vida muy sedentaria y presentan un alto consumo de bebidas alcohólicas. Estos factores ambientales que provocan el incremento de la presión arterial son factores modificables, por lo tanto, con un cambio sostenido del estilo de vida, ingiriendo dietas saludables con marcada disminución de la ingesta de alimentos muy procesados y consumo de sal, igualmente, realizar actividad física por lo menos 3 horas a la semana se podría corregir este incremento de la presión arterial y, en algunos casos, se evitaría la instalación de la hipertensión arterial (46). Estas pautas de tratamiento no farmacológico suponen una reducción en el número de mmHg, así, que en pacientes con restricción de la ingesta de sal de sodio a 2,4 y 1,0 g/día tendrán una reducción de 2/1 y 7/3 mmHg, la pérdida de 10 kg de peso produciría una reducción de entre 5 a 20 mmHg (47).

Tratamiento farmacológico

La hipertensión arterial es una enfermedad silenciosa, solo se manifiesta cuando se produce una disfunción de los órganos sensibles como el corazón, los riñones los ojos y

la presencia de ictus. Por esta razón es imperativo, si con el tratamiento no farmacológico no se puede controlar la hipertensión arterial, proceder con la terapia farmacológica, los fármacos de primera línea son: Diuréticos tiazídicos, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de angiotensina II y los betabloqueantes como medicamento de segunda línea (48) .

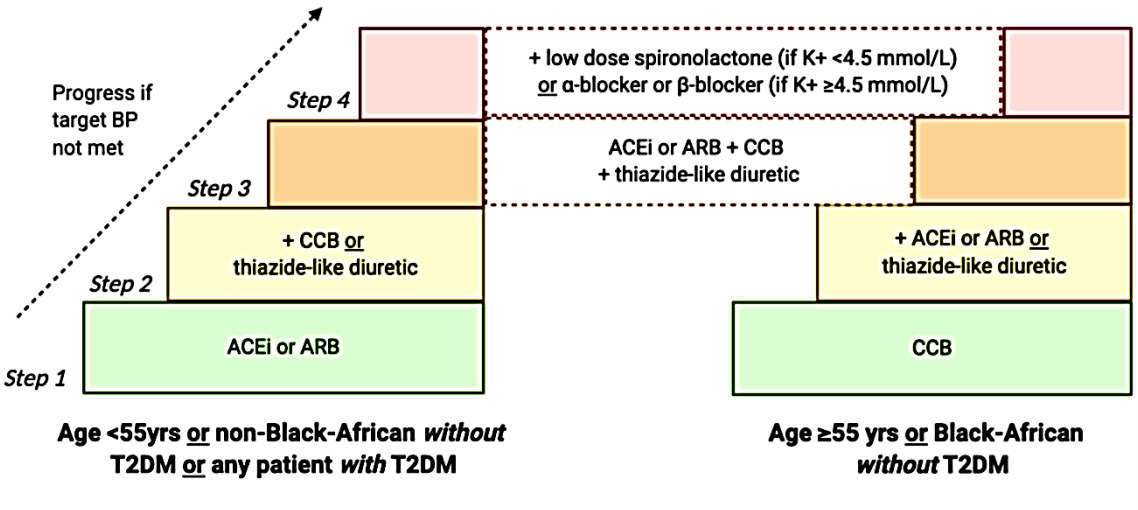


Figura 5 Resumen de la guía hipertensión 2019 de NICE

En la figura de la guía de hipertensión 2019 de NICE se indican los medicamentos y se resalta un enfoque gradual para el manejo de la presión arterial, especificado como escalamiento de 4 pasos desde monoterapia hasta la combinación de los 3 medicamentos de primera línea, en el cuarto escalón, para el manejo de hipertensión resistente se adiciona un cuarto medicamento (49).

2.2.1.7. Ensayos para determinar la actividad vasodilatadora de un extracto

Los mecanismos involucrados en la regulación del flujo sanguíneo están dados por el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica y esta última es controlada mediante ajustes dinámicos del diámetro vascular, existiendo una relación directa entre el diámetro y el tono vascular y el equilibrio entre mecanismos vasoconstrictores, mediados por agonistas como noradrenalina, angiotensina II y endotelina-1, y vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI_2) y factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (50, 51). Para mantener el equilibrio contráctil el endotelio libera mediadores vasorrelajantes. El NO, sintetizado por la eNOS, difunde al músculo liso vascular, activa la guanilato ciclasa soluble y aumenta el GMPc, produciendo relajación (52).

El modelo preclínico de anillos de aorta aislada de rata es un método utilizado para evaluar la reactividad vascular de diversas sustancias, tanto sintéticas como metabolitos

secundarios presentes en los diferentes tipos de extractos de productos naturales, esta metodología se ha convertido en el estándar para la evaluación de la actividad vasodilatadora de productos cuyo probable mecanismo de acción es endotelio dependiente (comportamiento semejante a la actividad de la acetilcolina) (53, 54).

*2.2.1. **Petroselinum crispum*** (Mill) Fuss

Petroselinum crispum (Mill) Fuss es una hierba erguida y ramificada, de 0,6 a 1 m de altura con tallos y ramas angulares, generalmente de color verde. Las hojas del perejil son ovaladas, simples y tripinnadas. Las hojas tripinnadas miden de 10 a 25 cm de largo con numerosos folíolos de 1 cm a 3 cm de largo. El tallo floral mide casi 75 cm de largo con hojas más escasas; umbelas amarillentas de cima plana cuyo diámetro es de 3 cm a 10 cm y numerosas flores de color amarillo a verde amarillento cuyo diámetro es de casi 2 mm. Los pétalos de perejil están extendidos con una punta curva. El engrosamiento del estilo está muy desarrollado. El fruto es orbicular ovado y de color gris verdoso, con 2,5 mm de longitud. Las semillas de perejil tienen forma ovoide y miden de 2 a 3 mm de largo con restos de estilo prominentes en el ápice. El perejil requiere condiciones templadas cálidas o mediterráneas. La temperatura óptima para la germinación es de 20 ºC con con temperaturas de crecimiento de 7 a 25 ºC. El perejil es un cultivo de raíces poco profundas que requiere niveles uniformes de humedad en el suelo. El estrés hídrico reducirá el desarrollo del crecimiento de las hojas y restringirá los rendimientos. La planta se desarrolla mejor en condiciones de pleno sol y días largos. El perejil no tolera la sequía porque el tejido vegetal es muy tierno. El perejil requiere suelos fértiles, bien drenados y con un alto contenido de materia orgánica. Crece bien en suelos con un pH que oscila entre 6,0 y 7,0 con pH óptimo de 6,5 (55) .



Figura 6. Planta de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss

III. Materiales y Métodos

3.1. Tipo de investigación

Es un estudio de tipo exploratorio y aplicativo con el que se tendrán dos variables, una variable independiente (extractos por: infusión, decocción e hidroalcohólico) y variable dependiente (efecto vasodilatador).

3.2. Consideraciones éticas

El presente trabajo se envió al comité de ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para su aprobación, el cuidado y uso de animales de experimentación se guiará estrictamente con los Principios Rectores Internacionales para la investigación con Animales

3.3. Diseño metodológico

La presente investigación es una investigación experimental.

3.4. Unidad de análisis

Extractos acuosos por: infusión, decocción e hidroalcohólico

3.5. Población de estudio

18 ratas y 5 ratones macho

3.6. Tamaño de muestra

Es un tamaño de muestra por conveniencia, de muestreo no probabilístico.

3.7. Criterios de selección

3.7.1 Criterios de inclusión

Los animales se obtuvieron del Instituto Nacional de Salud, las ratas de la misma camada con tres meses de vida, con un peso de 200-250 g; y los ratones de una misma camada con pesos de 21-25 g.

3.8. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos

3.8.1 Recolección de la muestra vegetal

Las plantas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss fueron adquiridas de la Universidad Nacional Agraria la Molina, se colocaron en la refrigeradora hasta que sean llevados al Laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3.8.2 Identificación de la muestra vegetal

La muestra de planta entera, (raíz, tallo y hojas) se llevaron al Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para su identificación taxonómica ver anexo.

3.8.3 Preparación de la muestra Vegetal

Las ramas de la planta se lavaron con agua corriente, se secaron, se retiraron las hojas marchitas y se separaron las hojas de los tallos y se colocaron sobre papel Kraft para su secado, una vez seca se pesó la muestra vegetal seca, posteriormente se colocó en una estufa con corriente de aire a 35°C por 72 horas, al final del secado se volvieron a pesar las hojas, esta vez deshidratadas, posteriormente se procedió la molienda, y se pesó el polvo obtenido.

3.8.4 Preparación de los extractos.

El polvo obtenido se dividió en tres partes iguales:

Un tercio del polvo obtenido se lo sometió a decocción, en un volumen de agua destilada equivalente a diez veces su peso, por diez minutos, se esperó que enfríe y se procedió al filtrado con un sistema de bomba de vacío.

Otro tercio del polvo obtenido se procedió con el proceso de infusión, previamente, se hirvió un volumen de agua destilada equivalente a diez veces su peso, una vez que se alcanzó el estado de ebullición se apagó el sistema de calentamiento y se añadió el polvo y se esperó10 minutos para proceder al filtrado.

El otro tercio de pulverizado se maceró en un volumen de etanol al 70 % v/v equivalente a 20 veces su peso durante 4 días, en un frasco ámbar y con agitación diaria de 8 horas, al cabo del cual se filtró. Los extractos obtenidos se colocaron en placas Petri y se pusieron en una estufa de aire circulante hasta sequedad y así se obtuvieron los diversos extractos secos que fueron pesados y almacenados en frascos ámbar.

3.8.5 Diseño experimental

3.8.5.1 Determinación del efecto vasodilatador en anillo aórtico aislado (56)

- **Preparación del tejido aórtico.**

Se adquirieron las ratas con un peso entre 200 y 250 g, del Instituto Nacional de Salud y se les mantuvo por un periodo de aclimatación de al menos una semana. Se les mantuvo con agua y alimento ad libitum.

En el día del ensayo se procede de la siguiente manera:

- Se prendió el equipo y el termostato ajustado a una temperatura de 37° C.
- Se calibró el equipo con una tensión de 5g
- Se preparó la solución de Krebs-Henseleit

Tabla 2 Composición de la solución de Krebs-Henseleit

Sal	mM	g/litro
NaCl	118	6,896
KCl	4,7	0,350
$MgSO_4$	1,2	0,144
KH_2PO_4	1,2	0,163
$CaCl_2*2H_2O$	2,5	0,368
$CaCl_2$	2,5	0,277
$NaHCO_3$	5	2,100
Glucosa	11,1	2,000
pH 7.4		

- Se seleccionó a la rata para el procedimiento, se pesó y se le administró la dosis letal de 60 mg/kg de peso corporal de una solución de pentobarbital sódico.
- Una vez que el animal estuvo en una etapa de anestesia profunda, se pinchó la pata posterior derecha para comprobar que no reaccione a la prueba de dolor.
- Se procedió a la separación tanto de la piel como del tejido abdominal hasta llegar al tórax.
- Se realizó la toracotomía y por medio de un separador de tejidos, se separó el pulmón izquierdo y se expuso la aorta torácica. Por medio de una tijera curva y pinza pequeña, con mucho cuidado, se disecó de la base del tórax evitando el estiramiento de la aorta y se separó completamente.
- Se colocó en una placa Petri, al que se le adicionó un sujetador de acero inoxidable, con solución de Krebs-Henseleit a una temperatura de 4°C aproximadamente, se colocó con cuidado el segmento de la aorta en el sujetador de acero inoxidable, evitando dañar el endotelio, y se retiró rápidamente el tejido aponeurótico.
- Se prepararon segmentos de 3 a 5 mm de longitud, que se colocaron en el baño de órganos aislados, que contenían la solución de Krebs-Henseleit aireada con una mezcla de oxígeno/anhidrido carbónico 95/5 a 37°C, se sujetaron los anillos aórticos por medio de una dispositivo sujetador de acero inoxidable y se ató con hilo a una varilla de acero inoxidable que se encontraba fija en el aparato de baño de órganos aislados, adicionalmente, por medio de otro sujetador de acero inoxidable y atado con otro hilo se sujetó fijamente al transductor de tensión.

- Se sometió al tejido aórtico aislado a una tensión de 2 g y se dejó en reposo por el periodo de tiempo necesario para que se estabilice los valores de medición (aproximadamente 10 minutos). Adicionalmente, se añadió 2 gramos más de tensión al tejido y se esperó que se estabilice durante 1 hora, cambiando el líquido nutricio cada 15 minutos.
- Al cabo del cual el tejido estaba listo para los ensayos.

3.8.5.2 Determinación de la curva concentración respuesta de la Fenilefrina.

Se prepararon soluciones de clorhidrato de fenilefrina de 1, 2 y 5 x 10^{-5} a 10^{-9} molar, se añadió 0,1 mL de cada solución al vaso del baño de órganos aislados con un volumen de 10 mL, obteniéndose las siguientes concentraciones:

I. Líquido nutricio con clorhidrato de fenilefrina $1*10^{-9}$ **M**
II. Líquido nutricio con clorhidrato de fenilefrina $2*10^{-9}$ **M**
III. Líquido nutricio con clorhidrato de fenilefrina 0,5*10-8 M
IV. Líquido nutricio con clorhidrato de fenilefrina 1*10-8 M
V. Líquido nutricio con clorhidrato de fenilefrina 2*10-8 M
VI. Líquido nutricio con clorhidrato de fenilefrina $0,5*10^{-7}$ **M**

Se determinó la curva concentración respuesta graficando las concentraciones molares en el eje de las abscisas y el de la respuesta máxima en el eje de las coordenadas.

3.8.5.3 Determinación de la actividad vasodilatadora de la solución acuosa por decocción de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss.

Una vez obtenida la curva concentración respuesta con la solución de clorhidrato de fenilefrina y establecida la respuesta máxima, se adicionaron las siguientes diluciones del extracto acuoso por decocción para obtener las siguientes concentraciones:

I. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $6*10^{-5}$
II. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $1,2*10^{-4}$
III. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $3*10^{-4}$
IV. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $6*10^{-4}$
V. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $1,2*10^{-3}$
VI. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $3*10^{-3}$
VII. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $6*10^{-3}$
VIII. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $1,2*10^{-2}$
IX. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $3*10^{-2}$
X. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $6*10^{-2}$
XI. Líquido nutricio con solución acuosa por decocción $1,2*10^{-1}$

Todas las concentraciones adicionadas a la copa del baño de órganos aislados fueron en un volumen de 0,1 mL. Se determinó la curva concentración respuesta graficando las concentraciones molares en el eje de las abscisas y el de la respuesta máxima en el eje de las coordenadas.

3.8.5.4 Determinación de la actividad vasodilatadora de la solución acuosa por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss.

En un nuevo tejido de aorta aislada de rata, primero, se determinó una ***nueva curva concentración respuesta***, al igual del procedimiento descrito en el párrafo 3.8.3.2.

Una vez determinada la curva concentración respuesta de la solución de clorhidrato de fenilefrina y establecida la respuesta máxima, se adicionaron las diversas diluciones del extracto acuoso por infusión para obtener las siguientes concentraciones:

I. Líquido nutricio con solución acuosa por infusión $6*10^{-4}$
II. Líquido nutricio con solución acuosa por infusión $1,2*10^{-3}$
III. Líquido nutricio con solución acuosa por infusión $3*10^{-3}$
IV. Líquido nutricio con solución acuosa por infusión $6*10^{-3}$
V. Líquido nutricio con solución acuosa por infusión $1,2*10^{-2}$
VI. Líquido nutricio con solución acuosa por infusión $3*10^{-2}$
VII. Líquido nutricio con solución acuosa por infusión $6*10^{-2}$
VIII. Líquido nutricio con solución acuosa por infusión $1,2*10^{-1}$

3.8.5.5 Determinación de la actividad vasodilatadora de la solución hidroalcohólica de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss.

En otro tejido de aorta aislada de rata, primero, se determinó una ***nueva curva concentración respuesta***, al igual del procedimiento descrito en el párrafo 3.8.3.2.

Una vez determinada la curva concentración respuesta de la solución de clorhidrato de fenilefrina y establecida la respuesta máxima, se adicionaron las diversas diluciones de la solución hidroalcohólica de la siguiente manera:

I. Líquido nutricio con solución hidroalcohólica $6*10^{-4}$
II. Líquido nutricio con solución hidroalcohólica $1,2*10^{-3}$
III. Líquido nutricio con solución hidroalcohólica $3*10^{-3}$
IV. Líquido nutricio con solución hidroalcohólica $6*10^{-3}$
V. Líquido nutricio con solución hidroalcohólica $1,2*10^{-2}$
VI. Líquido nutricio con solución hidroalcohólica $3*10^{-2}$
VII. Líquido nutricio con solución hidroalcohólica $6*10^{-2}$
VIII. Líquido nutricio con solución hidroalcohólica $1,2*10^{-1}$

Todas las concentraciones adicionadas a la copa del baño de órganos aislados fueron en un volumen de 0,1 mL. Se determinó la curva concentración respuesta graficando las concentraciones molares en el eje de las abscisas y el de la respuesta máxima en el eje de las coordenadas.

3.8.5.6 Comparación de los porcentajes de inhibición

Se determinaron los porcentajes de inhibición de la curva concentración respuesta de la fenilefrina de los diferentes extractos mediante el programa Protowin y se compararon las medias con el programa de GraphPad Prisma.

3.8.5.7 Determinación de la concentración efectiva media (CE_{50}).

Los datos obtenidos en la parte experimental del extracto que presentó una mayor actividad vasodilatadora se ingresaron al programa GraphPad Prisma para la determinación de la concentración efectiva media.

3.8.5.8 Marcha fitoquímica de los extractos acuosos e hidroalcohólico.

Se determinó la composición química cualitativa de los metabolitos secundarios presentes en los extractos acuosos por cocimiento, infusión e hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss empleando la marcha fitoquímica desarrollada por la Dra. Olga Lock de Ugaz.(57)

TABLA 3. Marcha Fitoquímica

Reacción de	Metabolito Secundario
Molisch	Carbohidratos
R. Fehling	Azucares reductores
R. Saponinas	Saponinas
R. Gelatina	Taninos
R. Cloruro férrico	Fenoles
R. Shinoda	Isoflavona
R. Borntrager	Antraquinonas
R. Lieberman Burchard	Triterpenoides
R. Ninhidrina	Aminoácidos y grupos aminas
R. Dragendorff	Alcaloides
R. Mayer	Alcaloides
R. Wagner	Alcaloides
R. Sonnenschein	Alcaloides

LEYENDA:

(-) = Ausencia (+) = Poca (++) = Moderada (+++) = Abundante

3.8.5.9 Evaluación del probable mecanismo de acción del extracto acuoso

Se prepararon los anillos aórticos, de acuerdo con los procedimientos realizados en los ensayos previos y se procedió de la siguiente manera

3.8.5.9.1 Determinación de la curva de respuesta máxima versus tiempo en anillos aórticos de rata en Krebs-Henseleit con fenilefrina 10^{-8} M

3.8.5.9.2 Determinación de la curva de respuesta máxima versus tiempo en anillos aórticos de rata en Krebs-Henseleit con fenilefrina 10-8 Molar y Acetilcolina 10^{-5} Molar.

3.8.5.9.3 Determinación de la curva de respuesta máxima versus tiempo en anillos aórticos de rata en Krebs-Henseleit con fenilefrina 10^{-8} Molar y CE_{50} del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss.

3.8.5.9.4 Determinación de la curva de respuesta máxima versus tiempo en anillos aórticos de rata privadas de endotelio en Krebs-Henseleit con fenilefrina 10^{-8} Molar y Acetilcolina 10^{-5} Molar.

3.8.5.9.5 Determinación de la curva de respuesta máxima versus tiempo en anillos aórticos de rata privadas de endotelio en Krebs-Henseleit con fenilefrina 10^{-8} Molar y con la CE_{50} del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss.

3.8.5.9.6 Determinación de la curva de respuesta máxima versus tiempo de anillos aórticos de rata con endotelio en Krebs-Henseleit con fenilefrina 10^{-8} Molar, con 300 µmol de L-NAME por 20 minutos y posteriormente con la CE50 del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss.

3.8.5.10 Determinación de la toxicidad aguda oral según la OCDE. Método de arriba y abajo

Procedimiento

Para la determinación de la toxicidad aguda oral, se procedió con el método aprobado por la OCDE (2022) que se basa en el Principio de la prueba límite a 2000 mg/Kg según la directriz N° 425, se utilizaron como animal de experimentación a 5 ratones, preferentemente hembras. Se mantuvieron a los animales en jaulas individuales aclimatadas por 7 días. A un ratón, con ayuno previo por 4 horas, se administró por vía oral 2000 mg/Kg del extracto que presentó mayor actividad vasodilatadora, si el animal sobrevive administrar secuencialmente a otros 4 animales, de tal manera que 5 animales serán evaluados, si 3 o más animales sobreviven se indicará que la dosis tóxica aguda es mayor a 2000 mg/kg de peso corporal. Si muere un tercer animal, se conducirá otro

ensayo adicional, se administra la muestra a 5 animales y si 3 o más sobreviven se indicará que la dosis tóxica aguda es mayor a 2000 mg/kg de peso corporal. (58)

3.9. Procesamiento de la información

Todos los resultados fueron evaluados mediante el programa estadístico GraphPad Prisma. Los datos se expresaron como media, con un intervalo de confianza para la media al 95 %, con $p< 0.05$,

IV. RESULTADOS

4.1. Recolección de la muestra vegetal

La muestra problema perejil fueron adquiridas del centro de comercialización de la Universidad Nacional Agraria de la Molina, fueron colocadas en la refrigeradora durante 18 horas y llevados al Laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

4.2. Identificación de la muestra vegetal

La muestra de planta entera, (raíz, tallo y hojas) fue llevado al Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para su identificación taxonómica, y fue identificado como: *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (ver anexo 1).

4.3. Preparación de la muestra vegetal.

- Cantidad de muestra recolectada: 315,39 g
- Cantidad de muestra desecada: 67,64 g

4.4. Obtención de los extractos

4.4.1 Obtención del extracto por decocción

De 20 g del polvo obtenido de las hojas secas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en 200 mL de agua destilada se calentó a 100° C durante diez minutos y se obtuvo 3.0771 g de extracto seco de decocción con un rendimiento de 15,39 % del extracto pulverizado, equivalente al 3,03 % de hojas frescas.

4.4.2 Obtención del extracto por infusión

Se hirvió un volumen de 200 mL de agua destilada, una vez alcanzado el estado de ebullición, se apagó el sistema de calentamiento se añadió 20 g del polvo obtenido de las hojas secas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss y se mantuvo en este estado por durante diez minutos, se obtuvo 4,0820 g de extracto seco de infusión con un rendimiento de 20,41 % del extracto pulverizado, equivalente al 4,38 % de hojas frescas.

4.4.3 Obtención del extracto Hidroalcohólico

Se colocó 20 g del polvo obtenido de las hojas secas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss, un frasco color ámbar de 1 L con 400 ml de una solución de etanol al 70 % v/v, se maceró por 4 días con agitación diaria y se obtuvo 7,0236g de extracto seco de infusión con un rendimiento de 25,12 % del extracto pulverizado, equivalente al 5,39 % de hojas frescas.

4.5.Parte experimental

4.5.1 Determinación de la curva concentración respuesta de fenilefrina, de diferentes concentraciones en un volumen de 0,1 mL

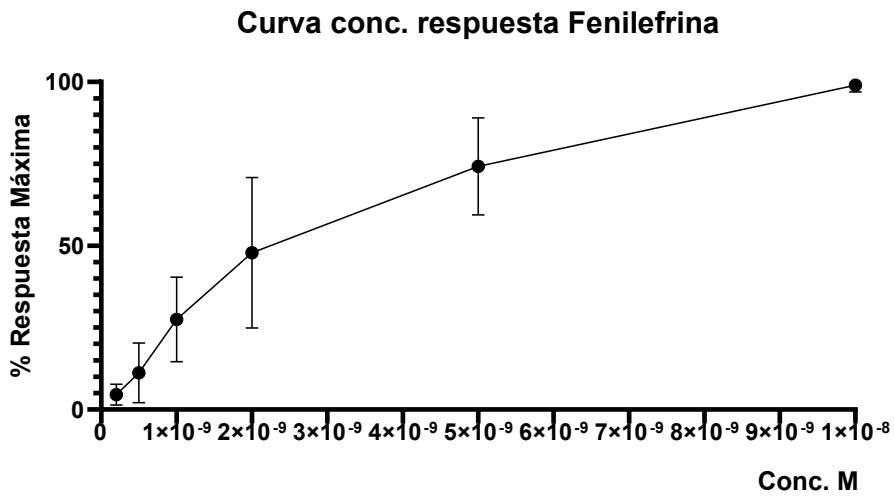


Figura 7 Curva concentración respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo decocción)

4.5.2 Determinación del efecto vasodilatador del extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

- Se adicionaron las diferentes concentraciones del extracto acuoso por decocción, en un volumen de 0,1 mL.

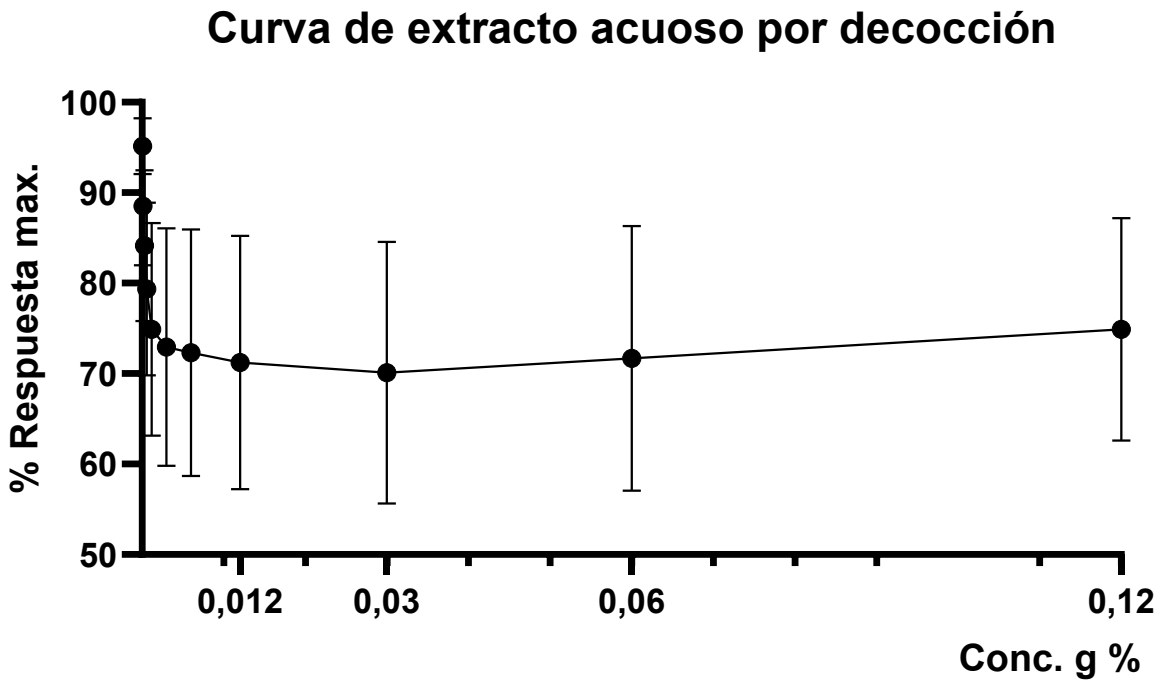


Figura 8 Efecto el extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss sobre la respuesta máxima inducida por fenilefrina en anillo aórtico de rata

.

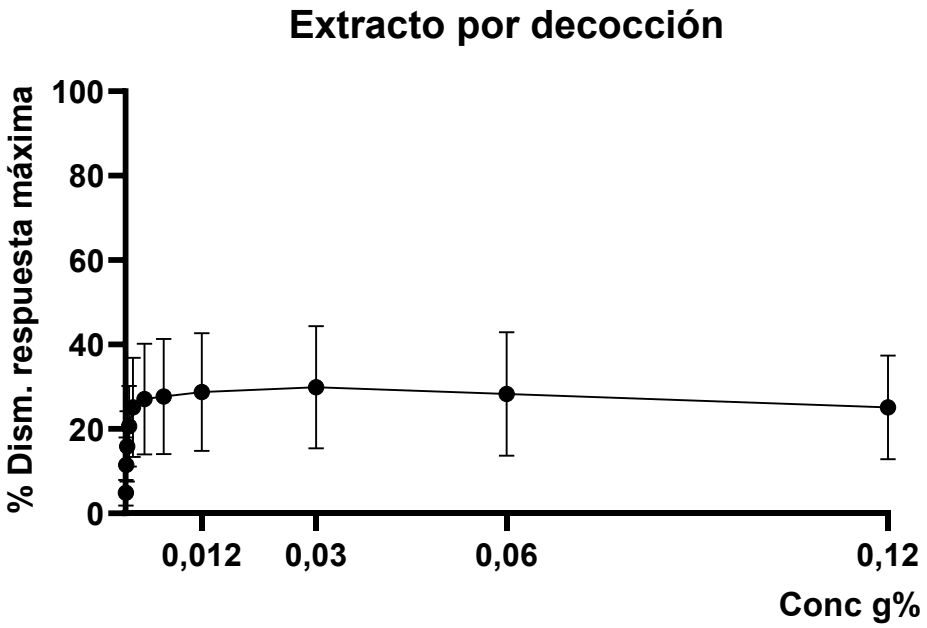


Fig. 9 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

En la curva de la disminución de la respuesta máxima, utilizando dosis ascendentes de el extracto acuoso por decocción,

4.5.3 Determinación del efecto vaso dilatador del extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata

Determinación de la curva concentración respuesta de fenilefrina, de diferentes concentraciones en un volumen de 0,1 mL

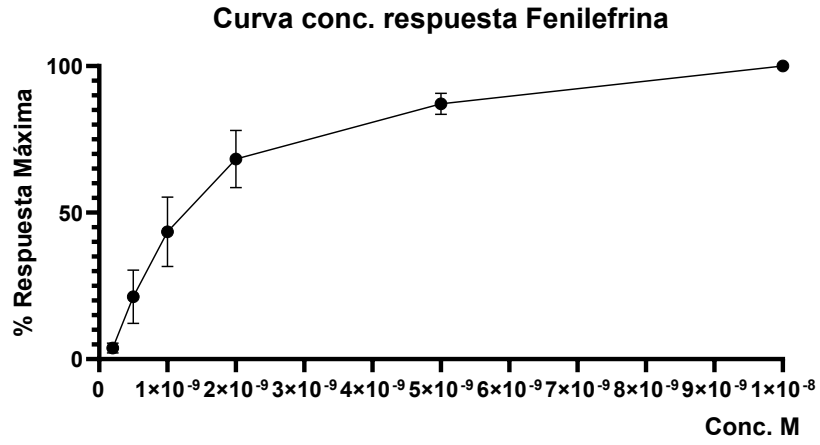


Fig. 10 Curva concentración respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo infusión)

- Posteriormente**,** se adicionaron las diferentes concentraciones del extracto acuoso por infusión, en un volumen de 0,1 mL.

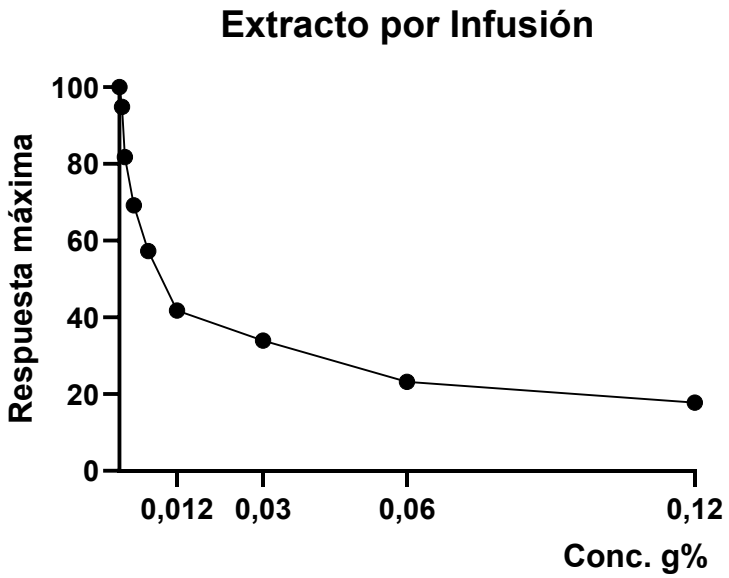


Fig. 11 Inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

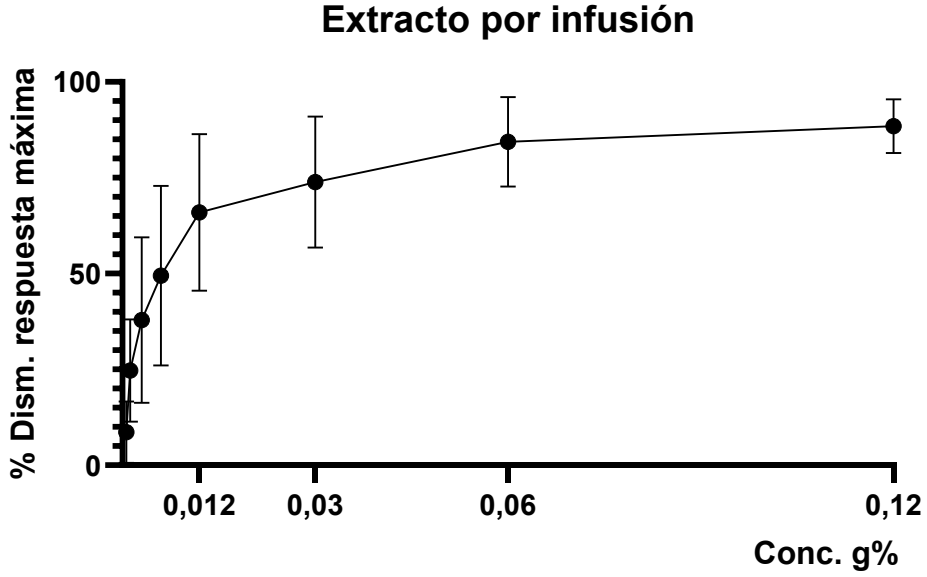


Fig. 12 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

4.5.4 Determinación del efecto vasodilatador del extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata

- Determinación de la curva concentración respuesta de fenilefrina, de diferentes concentraciones en un volumen de 0,1 mL

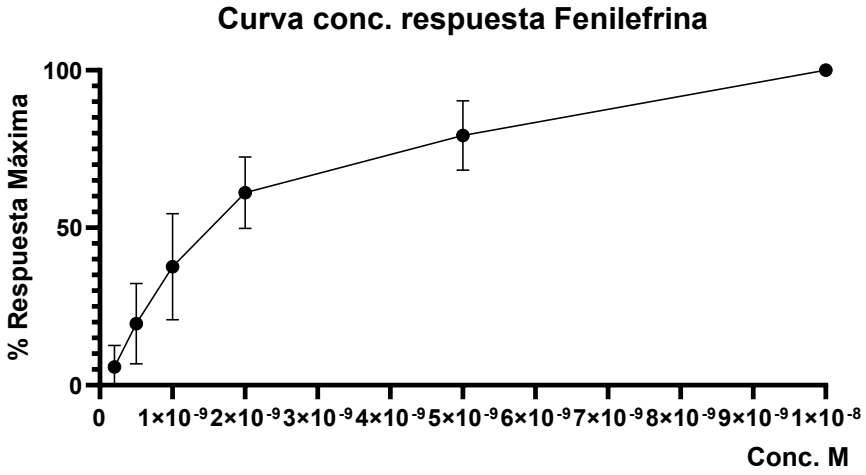


Fig. 13 Curva concentración respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo extracto hidroalcohólico)

- Posteriormente**,** se adicionaron las diferentes concentraciones del extracto acuoso por infusión, en un volumen de 0,1 mL.

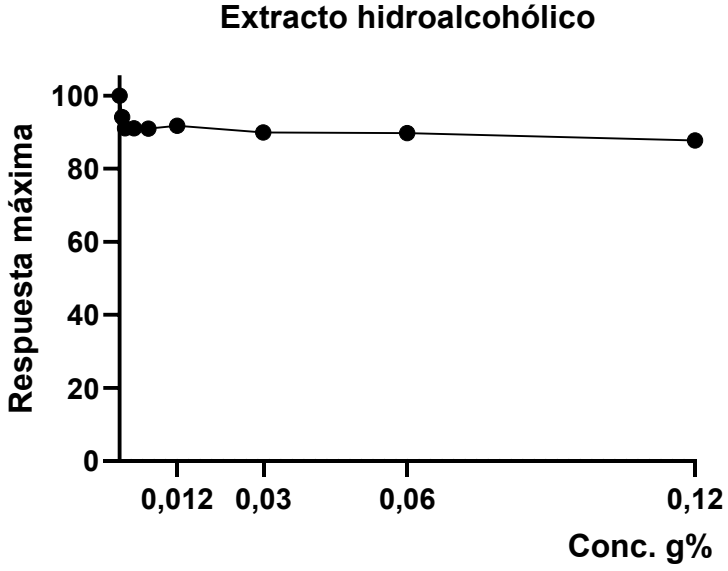


Fig. 14 Inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

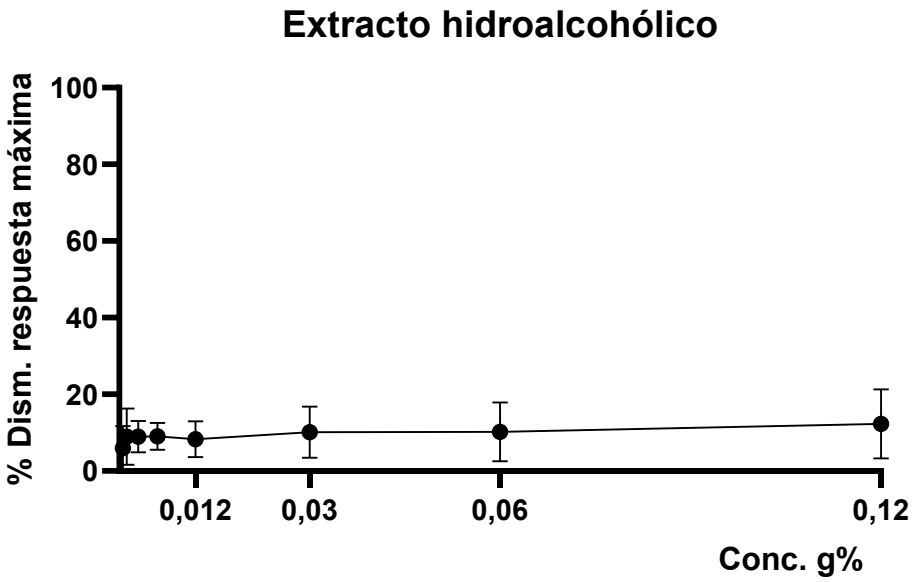


Fig. 15 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

4.5.5 Comparación de los porcentajes de inhibición de los extractos acuosos por decocción e infusión y el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss.

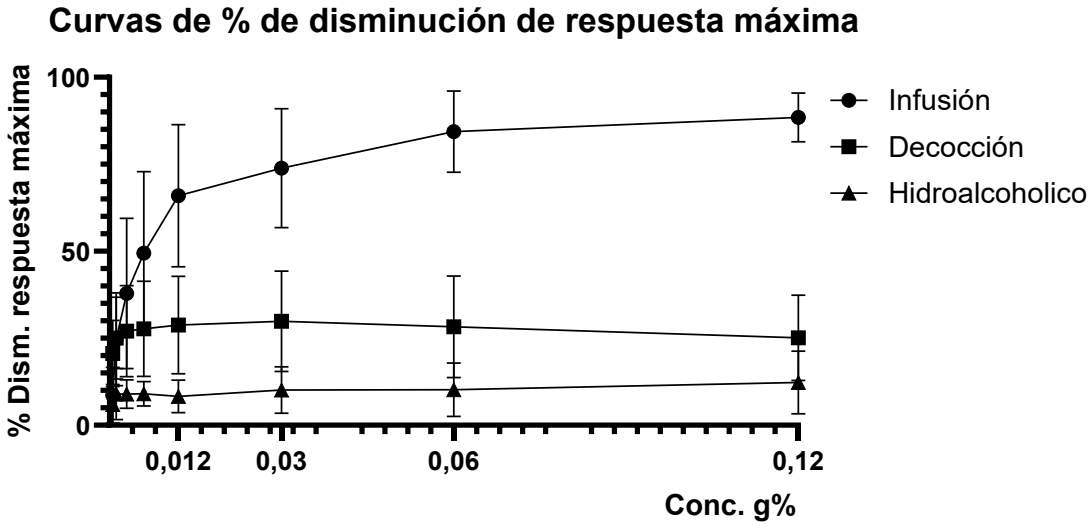


Figura 16 Comparación de las curvas de porcentaje de disminución de la respuesta máxima de los extractos acuosos por decocción, por infusión y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

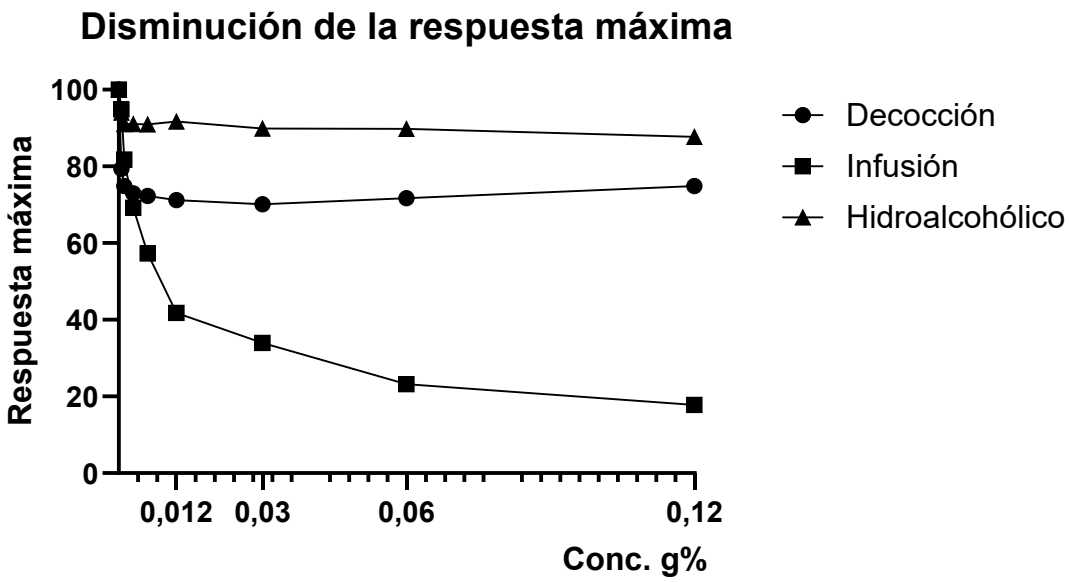


Figura 17 Comparación de las curvas de disminución de la respuesta máxima de los extractos acuosos por decocción, por infusión y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

Se compararon los datos obtenidos de observación de las inhibiciones de la concentración máxima de los extractos acuosos por decocción, infusión e hidroalcohólico, mediante la Prueba Tukey de comparación múltiple por medio del software GraphPad, se observa que la curva del extracto por infusión presenta mayor porcentaje de disminución de la respuesta máxima que las de decocción e hidroalcohólico.

Tabla 14 Prueba Tukey de comparación múltiple

Number of families	1
Number of comparisons per family	3
Alpha	0.05

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00 % CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value	
Infusión vs. Decocción	27.58	6.399 to 48.75	Yes	**	0.0095	A-B
Infusión vs. hidroalcohólico	44.93	23.75 to 66.10	Yes	****	<0.0001	A-C
Decocción vs. hidroalcohólico	17.35	-3.827 to 38.53	No	ns	0,1216	B-C

Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff.	SE of diff.	n1	n2	q	DF
Infusión vs. Decocción	54.15	26.57	27.58	8.402	8	8	4.642	21
Infusión vs. hidroalcohólico	54.15	9.225	44.93	8.402	8	8	7.562	21
Decocción vs. hidroalcohólico	26.57	9.225	17.35	8.402	8	8	2.92	21

En el análisis estadístico de los datos de la tabla 11, mediante la prueba de Turkey de comparación múltiple se encontró que el extracto por infusión presentó diferencia significativa tanto con el extracto por decocción (P<0,0095) como con el extracto hidroalcohólico (P<0,001) y no se encontró diferencia significativa entre los extractos por decocción e hidroalcohólicos (P<0,1216).

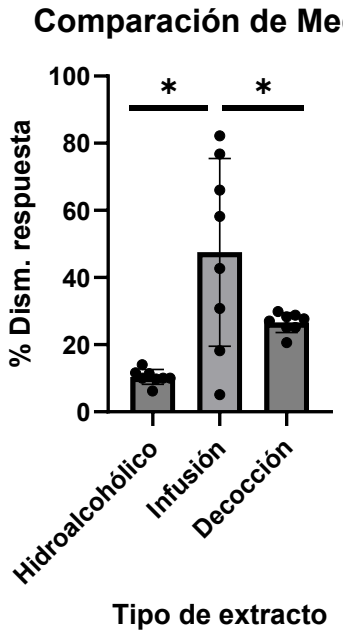


Figura 18 Gráfico de la comparación de las medias de los extractos acuosos por infusión, decocción e hidroalcohólico.

En la figura 18 se comparan las medias de los 3 extractos: decocción, infusión e hidroalcohólico, se resalta que el extracto por infusión presentó mayor porcentaje de disminución que los extractos por decocción e hidroalcohólico.

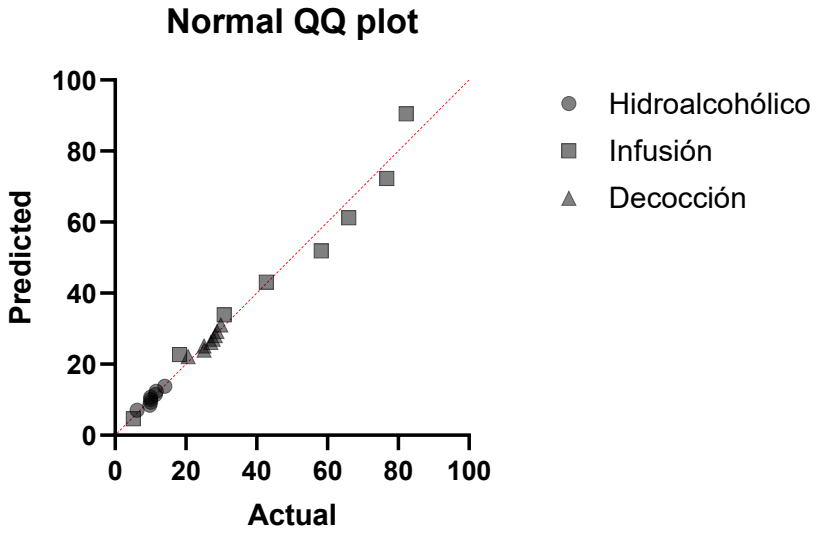


Figura 19 Gráfico de la prueba de normalidad QQ plot de los porcentajes de inhibición de los extractos acuosos por infusión, decocción e hidroalcohólico

Se realizó la prueba de normalidad para verificar que la población de datos presenta una distribución Normal, y se observa en el gráfico que los datos se encuentras alrededor de una, comprobando de esta manera que los datos presentan una distribución Normal.

4.5.6 Determinación de la Concentración efectiva media

Se determinó la Concentración efectiva media del extracto acuoso por infusión, mediante la Prueba Ajuste de curva de regresión no lineal de desplazamiento de EC50 por medio del software GraphPad.

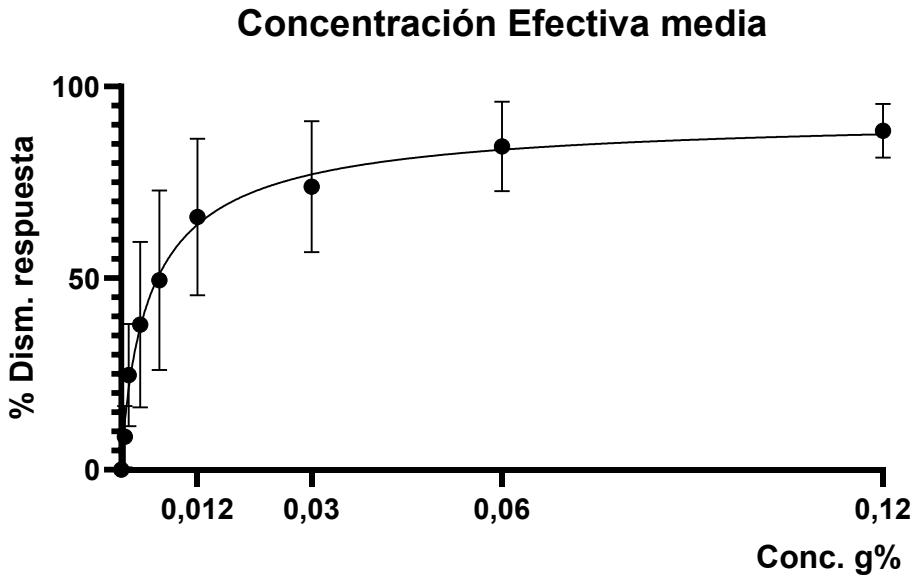


Figura 20 Gráfico de la curva porcentaje de inhibición de la respuesta máxima del extracto acuoso por infusión

Determinación de la concentración efectiva media por medio de la Prueba Ajuste de curva de regresión no lineal de desplazamiento de EC50

Tabla 16 Concentración efectiva media

EC50 shift, X is concentration	Infusion	Global (shared)
Best-fit values		
EC50Control	***0.004703***	***0.004703***
EC50Ratio	(not used)	
Bottom	-1.016	-1.016
Top	93.1	93.1
Hillslope	0.8547	0.8547
logEC50Control	-0.3276	-0.3276
95 % CI (profile likelihood)		
EC50Control	0.002390 to 0.02102	0.002390 to 0.02102
EC50Ratio	(not used)	
Bottom	-13.86 to 11.18	-13.86 to 11.18
Top	78.85 to 137.2	78.85 to 137.2
Hillslope	0.4606 to 1.489	0.4606 to 1.489
logEC50Control	-2.622 to -1.677	-2.622 to -1.677
Goodness of Fit		
Degrees of Freedom		41
R squared	0.8257	0.8257
Sum of Squares	8872	8872
Sy.x		14.71
Constraints		
EC50Control	EC50Control is shared	
Bottom	Bottom is shared	
Top	Top is shared	
Hillslope	Hillslope is shared	
Number of points		
# of X values	45	

4.5.7 Determinación de los metabolitos secundarios del extracto acuoso por infusión.

Se realizó la marcha fitoquímica basado en el método desarrollado por Olga Lock de Ugaz para determinar de manera cualitativa la presencia de metabolitos secundarios

Tabla 17. Estudio fitoquímico el extracto por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss

Reacción	Metabolito Secundario	Resultado	Concentración
Molisch	Carbohidratos	Anillo En Zona Violeta	+++
R. Fehling	Azucares Reductores	Pp. Rojo Ladrillo	+
R. Saponinas	Saponinas	Espuma 1 Cm	+
R. Gelatina	Taninos	Pp. Blanco	(-)
R. Cloruro férrico	Fenoles	Pp. Azul	++
R. Shinoda	Isoflavona	Coloración Amarillo	+++
R. Borntrager	Antraquinonas	Coloración Rojiza	(-)
R. Lieberman Burchard	Triterpenoides	Coloración Pardo Anaranjado	+++
R. Ninhidrina	Aminoácidos Y Grupos Aminas	Complejo Azul Violeta	+++
R. Dragendorff	Alcaloides	Pp. Rojizo	+++
R. Mayer	Alcaloides	Pp. Blanco	++
R. Wagner	Alcaloides	Coloración Marrón	++
R. Sonnenschein	Alcaloides	Verde Azulado	++

LEYENDA:

(-) = Ausencia (+) = Poca (++) = Moderada (+++) = Abundante

Tabla 18. Estudio fitoquímico el extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss

Reacción De	Metabolito Secundario	Resultado	Concentración
Molisch	Carbohidratos	Anillo en zona violeta	(-)
R. Fehling	Azucares reductores	Pp. Rojo ladrillo	+++
R. Saponinas	Saponinas	Espuma 1 cm	(-)
R. Gelatina	Taninos	Pp. Blanco	(-)
R. Cloruro férrico	Fenoles	Pp. Azul	+++
R. Shinoda	Isoflavona	Coloración amarilla	++
R. Borntrager	Antraquinonas	Coloración rojiza	(-)
R. Lieberman Burchard	Triterpenoides	Coloración pardo anaranjado	+++
R. Ninhidrina	Aminoácidos y grupos aminas	Complejo azul violeta	+++
R. Dragendorff	Alcaloides	Pp. Rojizo	++
R. Mayer	Alcaloides	Pp. Blanco lechoso	(-)
R. Wagner	Alcaloides	Coloración marrón	(-)
R. Sonnenschein	Alcaloides	Verde azulado	(-)

LEYENDA:

(-) = Ausencia (+) = Poca (++) = Moderada (+++) = Abundante

Tabla 19. Estudio fitoquímico del extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss

Reacción	Metabolito Secundario	Resultado	Concentración
Molisch	Carbohidratos	Anillo en zona violeta	+
R. Fehling	Azucares reductores	Pp. Rojo ladrillo	+
R. Saponinas	Saponinas	Espuma 1 cm	++
R. Gelatina	Taninos	Pp. Blanco	(-)
R. Cloruro férrico	Fenoles	Pp. Azul	+++
R. Shinoda	Isoflavona	Coloración amarilla	++
R. Borntrager	Antraquinonas	Coloración rojiza	(-)
R. Lieberman Burchard	Triterpenoides	Coloración pardo anaranjado	(-)
R. Ninhidrina	Aminoácidos y grupos aminas	Complejo azul violeta	+++
R. Dragendorff	Alcaloides	Pp. Rojizo	+++
R. Mayer	Alcaloides	Pp. Blanco lechoso	+
R. Wagner	Alcaloides	Coloración marrón	+
R. Sonnenschein	Alcaloides	Verde azulado	+

LEYENDA:

(-) = Ausencia (+) = Poca (++) = Moderada (+++) = Abundante

4.5.8 Determinación del probable mecanismo de acción del efecto vasodilatador del extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata

4.5.8.1 Se desarrolló la curva de respuesta máxima versus tiempo (s) en anillos de aorta aislada de rata en la solución de Krebs-Henseleit oxigenada y con clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M.

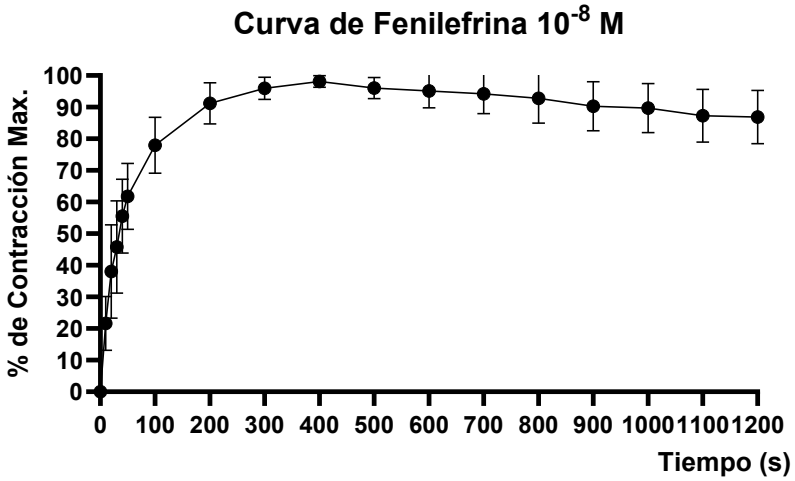


Figura 21. Curva de respuesta máxima versus tiempo (s) de clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M en solución de Krebs-Henseleit oxigenada.

4.5.8.2 Se desarrolló la curva de respuesta máxima versus tiempo (s) en anillos de aorta aislada de rata en la solución de Krebs-Henseleit oxigenada, con clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M y acetilcolina 10^{-5} molar.

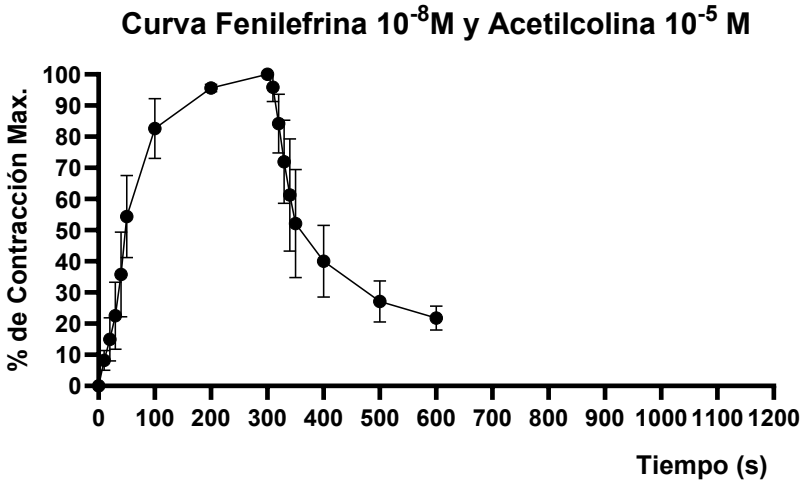


Figura 22. Efecto de acetilcolina (10^{-5} M) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata.

4.5.8.3 Se determinó la curva de respuesta máxima vs tiempo (s) en anillos de aorta aislada de rata en Krebs-Henseleit oxigenada, con fenilefrina 10^{-8} M y extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss al 0,006 %.

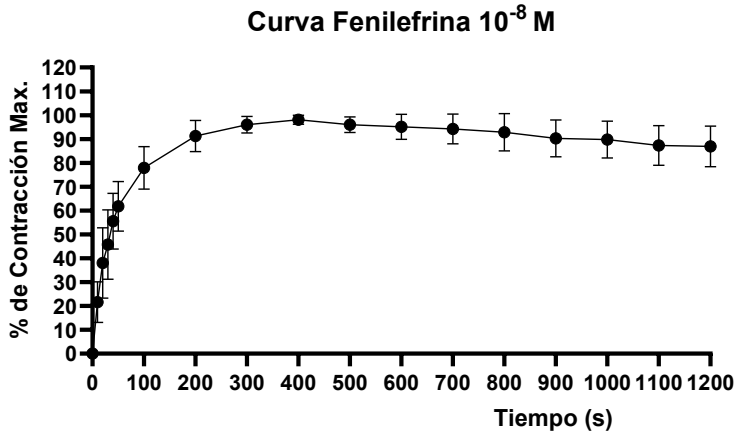


Figura 23. Efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata.

4.5.8.4 Se desarrolló la curva de respuesta máxima versus tiempo (s) en anillos de aorta aislada de rata denudadas en solución de Krebs-Henseleit oxigenada, con fenilefrina 10^{-8} M y acetilcolina 10^{-5} molar.

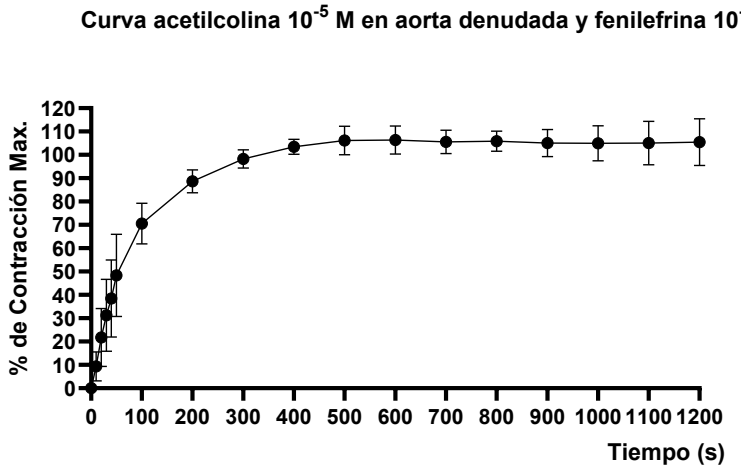


Figura 24. Efecto de acetilcolina (10^{-5} M) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata denudada.

4.5.8.5 Se desarrolló la curva de respuesta máxima vs tiempo (s) en anillos de aorta aislada de rata denudadas en Krebs-Henseleit oxigenada con fenilefrina 10^{-8} M y extracto acuoso por infusión conc al 0,006 %.

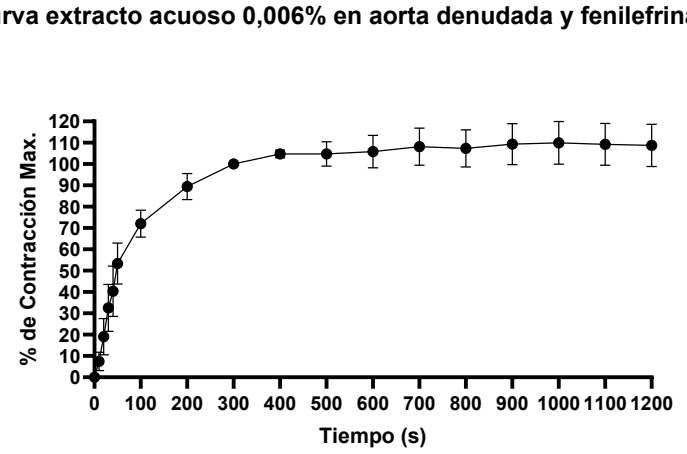


Figura 25. Efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata denudada

.4.5.8.6 Se determinó la curva de respuesta máxima versus tiempo de anillos aórticos de rata privadas de endotelio en una solución de Krebs-Henseleit con fenilefrina 10^{-8} Molar, con 300 µmol de L-NAME por 20 minutos y posteriormente con extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss 0,006 %.

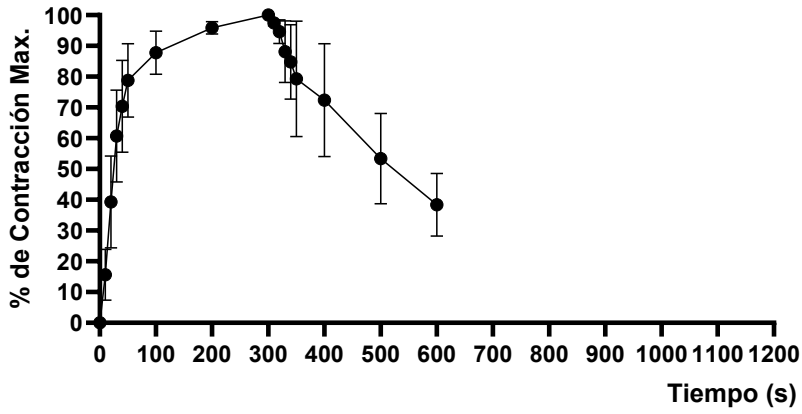


Figura 26. Efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % con L-NAME 300µM sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata.

.4.5.8.7 Comparación de curvas de respuesta máxima vs tiempo en anillos aórticos de rata en Krebs-Henseleit con fenilefrina 10^{-8} Molar de 0,006 % del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss y acetilcolina 10^{-5} M

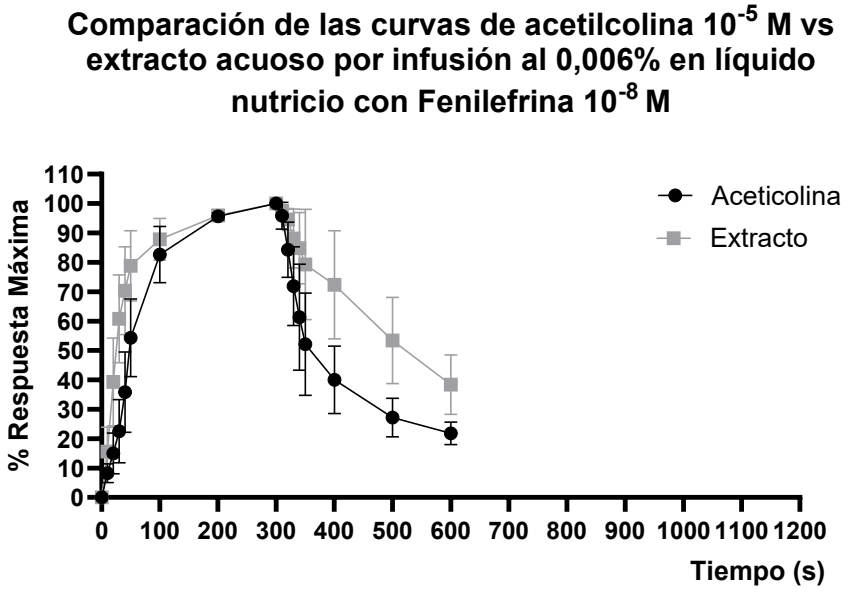


Figura 27. Comparación de los efectos de Acetilcolina (10^{-5} M) y extracto de perejil (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata.

Tabla 27. ***Prueba t de Student para muestras independientes con corrección de Welch de acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos intactos***

Column B	Extracto
vs.	vs.
Column A	Aceticolina
Unpaired t test with Welch's correction	
P value	0.1249
P value summary	ns
Significantly different (P < 0.05)?	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Welch-corrected t, df	t=1.576, df=31.65
How large is the effect?	
Mean of column A	51.1
Mean of column B	68.05
Difference between means (B - A) ± SEM	16.95 ± 10.75
95% confidence interval	-4.963 to 38.86
R squared (eta squared)	0.07279
F test to compare variances	
F, DFn, Dfd	1.236, 16, 16
P value	0.6773
P value summary	ns
Significantly different (P < 0.05)?	No
Data analyzed	
Sample size, column A	17
Sample size, column B	17

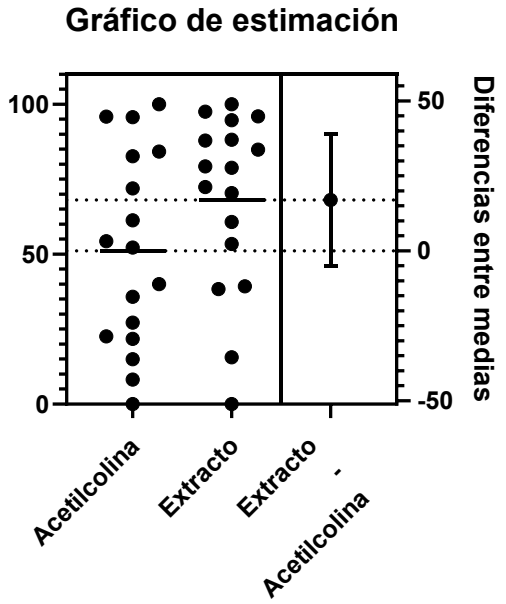


Figura 28. Estimación de la Prueba t de Student de acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos intactos con corrección de Welch.

4.5.8.8 Comparación de las curvas de respuesta máxima versus tiempo en anillos aórticos de rata en una solución de Krebs-Henseleit con fenilefrina 10^{-8} Molar entre CE_{50} del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss y Acetilcolina 10^{-5} Molar en anillos aórticos de ratas denudadas

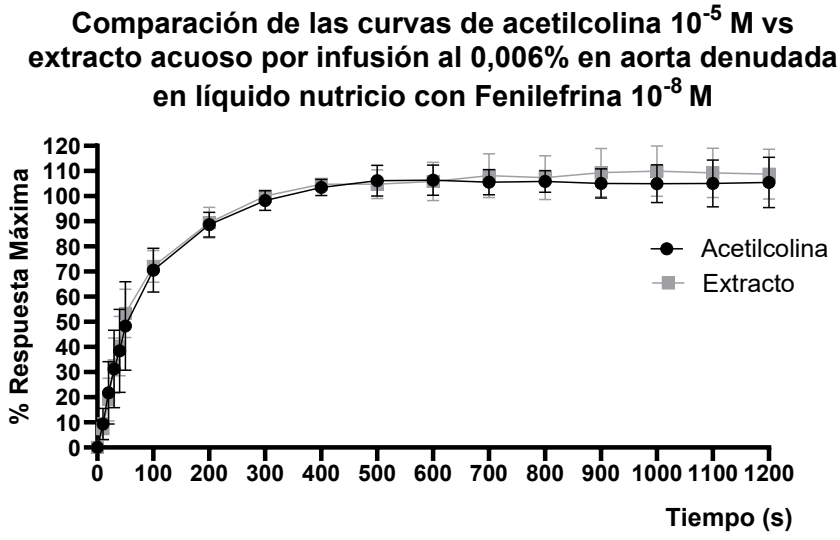


Figura 29. Comparación de los efectos de Acetilcolina (10^{-5} M) y extracto de perejil (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillos aórticos denudados.

Tabla 29 ***Prueba t de Student para muestras independientes con corrección de Welch de Acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillo aórtico denudado.***

Column B	Extracto
vs.	vs.
Column A	Acetilcolina
Unpaired t test with Welch's correction	
P value	0.9071
P value summary	ns
Significantly different (P < 0.05)?	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Welch-corrected t, df	t=0.1176, df=33.98
How large is the effect?	
Mean of column A	75.25
Mean of column B	76.8
Difference between means (B - A) ± SEM	1.546 ± 13.15
95% confidence interval	-25.18 to 28.27
R squared (eta squared)	0.0004066
F test to compare variances	
F, DFn, Dfd	1.054, 17, 17
P value	0.9146
P value summary	ns
Significantly different (P < 0.05)?	No
Data analyzed	
Sample size, column A	18
Sample size, column B	18

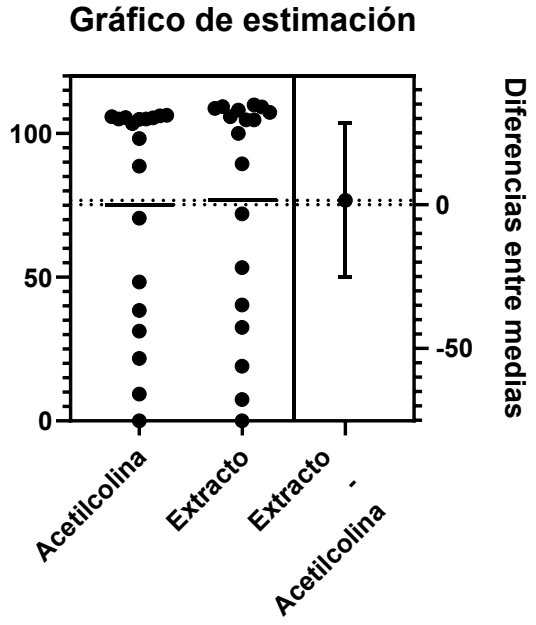


Figura 30. Estimación de la Prueba t de Student de acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos denudados con corrección de Welch.

4.5.8.8 Comparación de las curvas de de respuesta máxima versus tiempo en anillos aórticos de rata en una solución de Krebs-Henseleit entre el extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss 0,006 % en L-NAME 300µM vs fenilefrina 10-8 Molar.

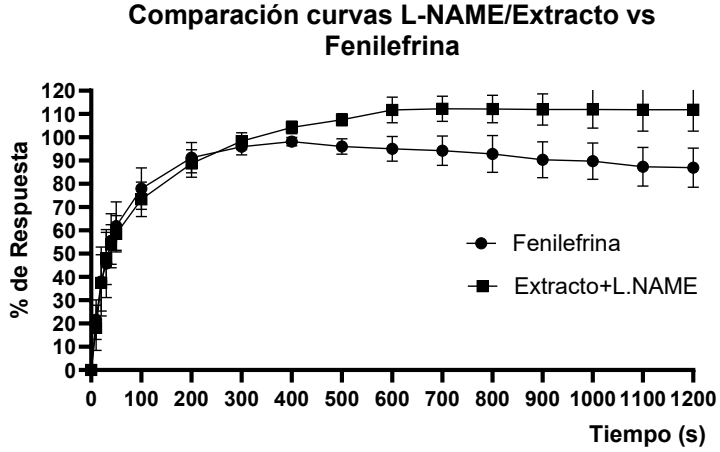


Figura 31 Comparación del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) con L-NAME (300µM) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) vs curva respuesta tiempo de fenilefrina en anillo aórtico de rata.

Tabla 31 Prueba t de Student para Fenilefrina vs extracto acuoso por infusión (0,006 %) con L-NAME (300µM) en anillos aórticos con corrección de Welch**.**

Column B	Extracto+L.NAME
vs.	vs.
Column A	Fenilefrina
Unpaired t test with Welch's correction	
P value	0.4479
P value summary	ns
Significantly different (P < 0.05)?	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Welch-corrected t, df	t=0.7682, df=32.41
How large is the effect?	
Mean of column A	73.25
Mean of column B	81.79
Difference between means (B - A) ± SEM	8.540 ± 11.12
95% confidence interval	-14.09 to 31.17
R squared (eta squared)	0.01789
F test to compare variances	
F, DFn, Dfd	1.570, 17, 17
P value	0.3617
P value summary	ns
Significantly different (P < 0.05)?	No
Data analyzed	
Sample size, column A	18
Sample size, column B	18

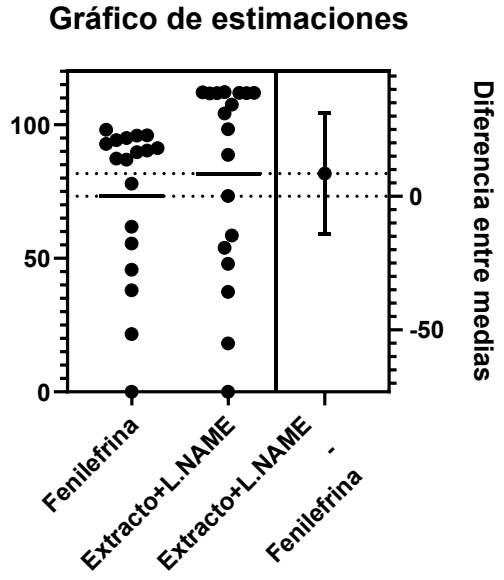


Figura 32. Estimación de la Prueba t de Student con corrección de Welch de CCT de fenilefrina vs extracto acuoso por infusión con L-NAME (300 µM).

4.5.8.8 Comparación de las curvas de respuesta máxima versus tiempo a partir de 300 segundos en anillos aórticos de rata en una solución de Krebs-Henseleit entre el extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss 0,006 % en L-NAME 300µM vs fenilefrina 10^{-8} Molar.

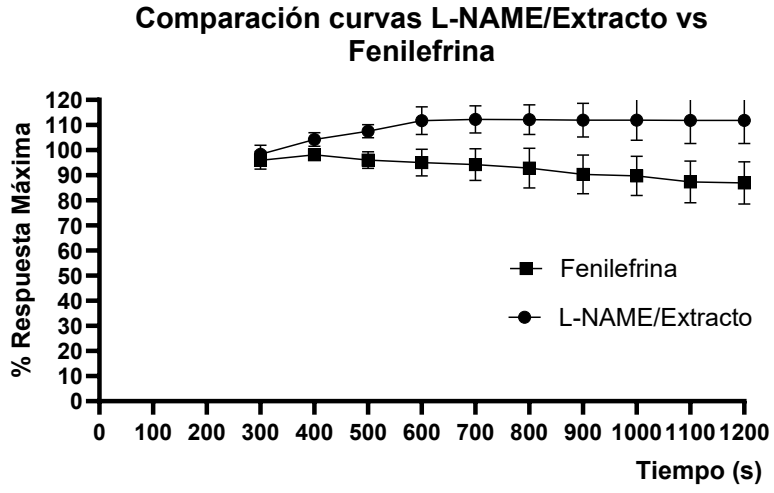


Figura 33 Comparación del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) con L-NAME (300µM) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) vs curva respuesta tiempo de fenilefrina en anillo aórtico de rata a partir de los 300 segundos.

Tabla 32 Prueba t de Student para Fenilefrina vs extracto acuoso por infusión (0,006 %) con L-NAME (300µM) en anillos aórticos con corrección de Welch a partir de los 300 segundos**.**

Column B	Fenilefrina
vs.	vs.
Column A	L-NAME/Extracto
Unpaired t test with Welch's correction	
P value	<0.0001
P value summary	****
Significantly different (P < 0.05)?	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Welch-corrected t, df	t=8.673, df=17.40
How large is the effect?	
Mean of column A	109.4
Mean of column B	92.66
Difference between means (B - A) ± SEM	-16.74 ± 1.930
95% confidence interval	-20.80 to -12.67
R squared (eta squared)	0.8122
F test to compare variances	
F, DFn, Dfd	1.458, 9, 9
P value	0.5836
P value summary	ns
Significantly different (P < 0.05)?	No
Data analyzed	
Sample size, column A	10
Sample size, column B	10

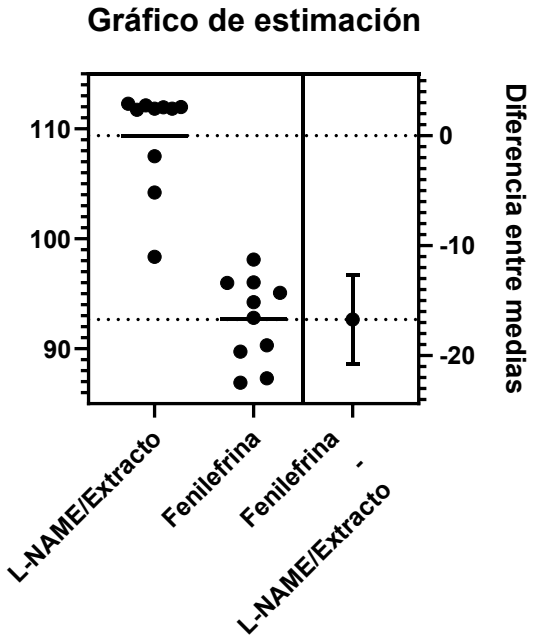


Figura 34. Estimación de la Prueba t de Student con corrección de Welch de CCT de fenilefrina vs extracto acuoso por infusión con L-NAME (300 µM) a partir de los 300 segundos.

4.5.9 Determinación de la toxicidad aguda oral según la OCDE. Método de arriba y abajo.

Se administraron 2000 mg/Kg de peso corporal a un total de 5 ratones, ninguno de los ratones murió.

Tabla 33 Determinación de los pesos de los ratones tratados

	PESO (g)		
Ratón	**Día 1**	**Día 7**	**Día 14**
1	37	38	39
2	34	36	37
3	37	39	39
4	37	39	39
5	32	34	35

V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación, se evaluó la actividad vasodilatadora de diversos extractos: por decocción, infusión e hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss, conocido en Sudamérica con el nombre vulgar de Perejil, y en inglés como Parsley, así como la toxicidad aguda siguiendo la recomendación de la OCDE

Para la obtención de la muestra vegetal se escogió la sembrada en la Universidad Nacional Agraria de la Molina, para asegurarnos una homogeneidad en la muestra problema adquirida; a diferencia de Ajebli, M. (10), lo adquirió de un supermercado y la muestra vegetal obtenida por A. J. Villarreal J, et Al (14), que se obtuvo del mercado de La Victoria de la ciudad de Lima.

En la preparación de muestra vegetal separamos todas las hojas de los tallos, y a partir del procesamiento de las hojas elaboramos los diferentes extractos, esta selección solo de las hojas fue un procedimiento diferente a lo realizado por Ajebli, M. (10), que, según lo redactado, utilizaron toda la planta (tallos y hojas), el mismo tipo de muestra (tallos y hojas) utilizaron A. J. Villarreal J, et Al (14). Para el proceso de secado de la nuestra vegetal utilizamos una estufa con corriente de aire a 35°C por 72 horas, el estudio de Ajebli, M. (10), no hace referencia al proceso del secado, menciona: de acuerdo al método tradicional 1 g de la muestra seca se completó a 100 mL de agua destilada, en la investigación realizada por A. J. Villarreal J, et Al (14), procedieron al licuado de la planta fresca. En esta investigación se trabajaron con 2 extractos acuosos (cocción e infusión) y extracto hidroalcohólico, el estudio de A. J. Villarreal J, et Al (14) fue solo extracto hidroalcohólico y el de Ajebli, M. (10), utilizó extracto por decocción. Aquí vale mencionar el proceso que se realizó para determinar el rendimiento de los extractos secos, encontramos una humedad del 78,55 %, datos que no se mencionan en ninguno las referencias revisadas. Después del proceso de secado del líquido extraído, por los diferentes métodos de extracción, ya sea por cocción, infusión e hidroalcohólica se obtuvo un peso final de 3,0771, 4,0820 y 7,0236 g respectivamente, siendo el método de extracción por maceración con solución hidroalcohólica al 70 % la que presentó una mayor cantidad de extracto seco. El rendimiento alcanzado relacionado al pulverizado de las hojas fue de 15,39 %, 20,41 % y 35,12 % respectivamente y relacionado a las hojas frescas el rendimiento fue de 3,300, 4,378 y 7,533 respectivamente, información no encontrada en los trabajos de Ajebli, M. (10) ni de A. J. Villarreal J, et Al (14).

La información relacionada con los rendimientos relacionados con las hojas frescas es de vital importancia, porque a partir de esta información, se podrá determinar, la cantidad de hoja fresca, necesaria para lograr el efecto alcanzado por el extracto seco utilizado en el modelo experimental.

En los resultados de la marcha fitoquímica de los extractos acuosos por infusión y cocimiento al igual del extracto hidroalcohólico, tablas 17, 18 y 19, se encuentra que el extracto acuoso por infusión (EA-I) presenta mayor cantidad de metabolitos secundarios de carbohidratos (+++) comparado con el extracto hidroalcohólico (EHA) que presenta escasa cantidad (+) del mismo, encontrándose ausente en el extracto acuoso por cocimiento (EA-C) (-); así mismo, en el EA-I se encontró mayor cantidad de isoflavonas comparado con los otros dos extractos, que presentaron cantidades moderadas (++); en relación a los triterpenoides se encontraron abundantes cantidades tanto en EA-I como en el EA-C, no encontrándose este metabolito en el EHA, los aminoácidos y aminas se encontraron en forma abundantes (+++) en los tres extractos, en el EA-I y EHA se hallaron abundante presencia de alcaloides (+++) (detectado con R. de Dragendorff) en comparación con el EA-C que presentó cantidades moderadas (++).

Así mismo, en el EA-I se resalta la presencia de cantidades moderada de alcaloides (++) (detectados por los reactivos de Mayer. Wagner y Sonnenschein) comparado con la ausencia de estos alcaloides en el EA-C y la escasa presencia (+) en el EHA.

El EA-I presenta cantidades abundantes (+++) de carbohidratos, isoflavonas, triterpenoides, aminoácidos y aminas y alcaloides (detectado con R. de Dragendorff), en tanto en el EA-C se hallaron cantidades abundantes (+++) de azucares reductores, fenoles, triterpenoides, aminoácidos y aminas, por otro lado, en el EHA se encontraron cantidades abundantes (+++) de fenoles, aminoácidos y aminas y alcaloides (detectado con R. de Dragendorff). Es importante resaltar que el EHA carece de taninos, antraquinona y triterpenoides y la presencia de abundantes alcaloides detectado con el R. de Dragendorff, aunque se encontraron poca cantidad de alcaloides detectado por los otros tres reactivos.

Para la determinación de la actividad vasodilatadora de los diferentes extractos de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss, escogimos el modelo aislada de rata (56), por ser un modelo muy utilizado en diferentes trabajos de investigación (54), además, desde 1990 la utilización de este modelo de aorta aislada ha permanecido constante y cerca del 43 % de estos estudios se hicieron en ratas (59) . Con la utilización del modelo de órganos aislados se cumple con la premisa de reducción del uso de animales de experimentación,

además, es un modelo que asegura una mayor reproductibilidad y exactitud en la obtención de datos experimentales (60). Por supuesto, es necesario contar con un sistema que incluye el mantenimiento de la temperatura, la oxigenación y experticia para la obtención del tejido aórtico.

El primer paso para la determinación de la actividad vasodilatadora, de cualquier sustancia, sea natural o sintética, es la determinación de la curva de concentración respuesta, para este proceso se utiliza una sustancia vasopresora, en este grupo tenemos a las sustancias simpaticomiméticas: la noradrenalina, adrenalina, etilefrina y fenilefrina, se prefiere utilizar la fenilefrina por ser un agonista selectivo de los receptores simpáticos α_1, evitamos, de esta manera, la interferencia que se produciría por la estimulación de los otros receptores simpaticomiméticos como: RAα_2, RAβ_1 y RAβ_2, la activación de los receptores α_1, receptor acoplado a la proteína G y elevación del calcio intracelular (42), se utilizan para evaluar sustancias con actividad vasodilatadora dependiente de endotelio, por otro lado, se puede utilizar solución de cloruro de potasio KCl que a diferencia de la fenilefrina su mecanismo vasoconstrictor es debido a la liberación directa de calcio a nivel de las células lisas vasculares (61), por lo tanto se utiliza como modelo para el estudio de sustancias con actividad vasodilatadora endotelio independiente. La preferencia de la aorta de rata es por su menor costo, por el tamaño, porque es mas manejable en el baño de órganos aislados.

Para homogenizar los resultados de las mediciones en diferentes tejidos, se determinan los valores de contracción relacionados a la contracción máxima, y a partir de este dato se grafica el porcentaje de contracción máxima vs concentración.

Para evaluar la actividad vasorrelajante de los diferentes extractos, se determinó primero la curva contracción respuesta de fenilefrina (figura 7) encontrándose que 10-8 M fue la concentración para la respuesta máxima, valor que será utilizado posteriormente para la determinación del posible mecanismo de acción del extracto. En la figura 8 se muestra el efecto del extracto por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss sobre la respuesta máxima inducida por fenilefrina en anillo aórtico de rata, notándose en la tabla 5 que la menor contracción del 70,091 % se alcanzó al 0,03 %, contrariamente a la concentración 0,12 % se llegó a una contracción del 74,900. Contrariamente, en la figura 9 se muestra la curva del efecto del extracto por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss, observándose, en la Tabla 8 una gran disminución de la respuesta máxima, llegando al 11,579 % en una concentración de 0,12 % y por último en la figura 10 se observa los

valores hallados con el extracto hidroalcohólico fueron los mas altos alcanzando y en la tabla 11 se describe el valor de 87,724 % de contracción a una concentración de 0,12 %. Para llevar a cabo la comparación de los resultados de los diferentes extractos sobre la respuesta contráctil de los anillos aórticos a la fenilefrina, se determinó el porcentaje de inhibición de la respuesta máxima a partir de los valores de respuesta máxima, restado 100 a cada uno de los valores de contracción máxima por ser valores opuestos, este valor corresponde al de relajación. En la figura 16 se grafica las curvas de disminución de la respuesta máxima o de relajación observándose que el extracto acuoso por infusión presenta el mayor porcentaje de relajación alcanzando un valor de 85,15 % de relajación comparado con 28,23 % del extracto acuoso por cocimiento y el menor valor se da con el extracto hidroalcohólico con un de relajación de solo 11,99 % (tabla 13), en la tabla 15 se observa los resultados de la Prueba de comparaciones múltiples de Tukey de los valores de los diferentes extractos, determinando que existe diferencia significativa entre las medias del extracto por infusión con los extractos por decocción ($P<0,0095$) e hidroalcohólico ($P<0,001$), no habiendo diferencia significativa entre las medias de los extractos por decocción e hidroalcohólico ($P<0,1216$); en la figura 18, se resalta que el extracto por infusión presentó un mayor disminución que los extractos por decocción e hidroalcohólico, en la figura 19 se muestra la gráfica de la prueba de normalidad QQ de los porcentajes de inhibición de los extractos acuosos por infusión, decocción e hidroalcohólico donde se observa una distribución de los valores cerca del eje central (en rojo) indicando una buena simetría en la distribución de los valores en los tres tipos de extractos, es decir cercanos a los predecibles e inclusive en los valores mas altos siguiendo una distribución normal homogénea.

Para continuar con el desarrollo de la investigación en la determinación del probable mecanismo de acción, era necesario obtener la concentración efectiva media, en la figura 20 se muestra la curva del de inhibición de la respuesta máxima del extracto acuoso por infusión y en la tabla 14 se muestran los valores y utilizando el software estadístico GraphPad Prisma se determinó la concentración efectiva media CE_{50} y como se observa en la tabla 16 el valor determinado fue de 0,004703 %, que para asegura una respuesta inhibidora adecuada decidí redondear a 0,006 % para los ensayos posteriores.

Para iniciar la determinación del probable mecanismo de acción se procedió a construir nuevas curvas, primeramente, se construyó la curva de tiempo respuesta (% de respuesta máxima) de fenilefrina, se determinó que la medición de tiempo sería en segundos (10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 y 1200). En la

figura 21 (tabla 20) se observa la curva de Tiempo respuesta de clorhidrato de fenilefrina 10^{-8} M, igualmente en la figura 22 (tabla 21) y figura 23 (tabla 22) se muestran el efecto de acetilcolina (10^{-5} M) y el efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata respectivamente. Por otro lado, en la figura 24 (tabla 23) y figura 25 (tabla 24) muestran el efecto de acetilcolina (10^{-5} M) y el efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico denudados de rata respectivamente.

En la figura 26 (tabla 25) se muestra Efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % después de administrar previamente, durante 20 minutos, L-NAME 300µM, sobre la relajación tras contracción inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata, aquí es necesario indicar que la dosis concentración usual utilizada de L-NAME es de 100 µM (61), en esta investigación utilizamos una concentración mayor (62), para asegurar que si el probable mecanismo de acción del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % es endotelio dependiente, asegurar abolir por completo cualquier efecto vasodilatador del extracto.

En la figura 27 (tabla 26) se representa las curvas comparativas de la actividad relajante de Acetilcolina (10^{-5} M) y extracto de perejil (0,006 %), en anillo aórtico de rata con endotelio, se evaluó estadísticamente ambas curvas por medio de Prueba t de Student para muestras independientes con corrección de Welch, encontrándose que tanto la acetilcolina como el extracto por infusión produjeron vasorrelajación sobre la contracción inducida por fenilefrina, no presentando diferencia significativa ($P < 0,05$).

En la figura 28 (Tabla 26) se muestra el gráfico de estimación de la Prueba t de Student de acetilcolina vs extracto acuoso por infusión en anillos aórticos intactos con corrección de Welch, en el lado izquierdo se grafican los datos individuales del efecto relajador tanto de la acetilcolina como del extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) encontrándose, aparentemente que los valores del extracto presentan menor dispersión que los de la acetilcolina y las diferencias entre medias presentan un intervalo de confianza que no cruza el cero por lo que la diferencia no es estadísticamente significativa.

En la figura 29 (tabla 28) vemos las curvas comparativas de la actividad relajante de Acetilcolina (10^{-5} M) y extracto de perejil (0,006 %) en anillo aórtico de rata denudadas

(sin endotelio) y al igual que en anillos intactos se realizó la estadística con la Prueba t de Student con corrección de Welch no encontrando diferencia significativa ($P < 0,05$). En el gráfico de estimación de la Prueba t de Student con corrección de Welch correspondiente se observa en el lado izquierdo que los valores tanto de la Acetilcolina (10^{-5} M) y del extracto de perejil (0,006 %) no presentan diferencias en las dispersiones, pudiendo considerarse como superpuestas y en el lado derecho la diferencias entre medias están centradas en cero indican que no hay diferencia significativa entre ellas indicando que la ausencia de relajación por ausencia del endotelio por parte del extracto sugiere un probable mecanismo de acción dependiente del endotelio semejante al mecanismo de acción de la acetilcolina.

En la figura 31 (Tabla 30) se grafica el efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) con L-NAME (300µM) en anillos aórticos intactos (con endotelio), al ser evaluado con la Prueba t de Student con corrección de Welch no encontrando diferencia significativa ($P < 0,05$), evaluando el gráfico de estimaciones se encuentra que los valores tanto de la fenilefrina como del extracto con L-NAME presentan un patrón similar con una ligero aumento de los valores de contracción, probablemente debido a la inhibición de la actividad de la eNOS provocada por su inhibidor selectivo, la ausencia de la actividad vasodilatadora en este modelo confirma que existe una alta probabilidad que el mecanismo de acción del efecto vasodilatador del extracto acuoso por infusión del *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss es dependiente del endotelio y probablemente activando el sistema eNOS-ON, a diferencia a los resultados obtenidos por Ajebli, M. que encontró que la actividad vasodilatadora de su extracto no era endotelio dependiente, diferente a lo hallado en este trabajo, además, refieren que su mecanismo de acción es, probablemente, bloqueando la entrada de Ca^{+2} en las células musculares lisas (10).

En la figura 33 (tabla 30) se observa el efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) con L-NAME (300µM) en anillos aórticos intactos (con endotelio) con una diferencia respecto a la figura 31, misma tabla, se tomaron los datos a partir de los 300 segundos, tiempo en donde se añadió el extracto por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %), luego de 20 minutos de contacto de los anillos aórticos con L-NAME (300µM), decidí realizar estas curvas para comprobar, como se observa a simple vista, un comportamiento diferente a partir de este tiempo, al ser evaluado con la Prueba t de Student con corrección de Welch, a diferencia de la comparación de las curvas desde el segundo 0 se encontró diferencia

significativa con un valor de p< 0,0001, evaluando el gráfico de estimaciones se observa en la izquierda que los datos de extracto-L-NAME presentan valores más alto y mas agrupados a diferencia de los datos de la curva de fenilefrina que presentan valores menores y se encuentran disperso, en el panel de la derecha muestra que al cruzar el cero indica que presentan diferencia significativa, esto indica que L-NAME presenta actividad inhibidora sobre la actividad del extracto por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %), es importante notar, en este grupo, un incremento de la tensión en los anillos aórticos mostrando una actividad vasoconstrictora aumentada, aparentemente, esto se debería a un incremento de la actividad vasoconstrictora de la fenilefrina por los metabolitos secundarios presentes en el extracto.

En relación con la determinación de la toxicidad aguda del extracto por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en ratones albinos según la guía OCDE 425, encontramos que de acuerdo con los resultados de la tabla 33 que la toxicidad aguda es mayor a 2000 mg/Kg de peso corporal no encontrándose disminución de peso durante los 14 días de observación y sin registrarse ninguna muerte.

VI. CONCLUSIONES

1. Se encontró que la actividad vasodilatadora fue de **12,28 %, 88,42 % y 25,10 %** para los extractos hidroalcohólico y acuoso (por infusión y decocción, respectivamente) de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillos aórticos aislados de ratas albinas, siendo el **extracto acuoso por infusión** el que presentó la mayor actividad vasodilatadora.
2. **La concentración efectiva media (CE_{50})** del extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss fue de **0,004703** %.
3. Se determinó que el extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss no presenta actividad vasodilatadora en anillo aórticos aislados **sin endotelio** de rata albinas.
4. El probable mecanismo de acción del extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss es **endotelio-dependiente**, probablemente actuando sobre el sistema **eNOS-NO**.
5. Se determinó la presencia abundante de **triterpenoides, isoflavonas y alcaloides** en el extracto acuosos por infusión; **azucares reductores, fenoles y triterpenoides** en el extracto acuosos por decocción; y de **fenoles, aminoácidos y grupos aminas, así como alcaloides,** en el extracto hidroalcohólico.
6. La toxicidad aguda del extracto acuosos por infusión es **mayor a 2000 mg/Kg**., lo que sugiere un perfil de seguridad que esta relacionado con la **baja toxicidad aguda** encontrada en el ensayo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thiriet M. Cardiovascular disease: an introduction. In: Vasculopathies: behavioral, chemical, environmental, and genetic factors. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1-90.

2. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues. J Am Coll Cardiol. 2012;60(25 Suppl):S1-49. doi: 10,1016/j.jacc.2012.11.002.

3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223-37. doi: 10,1038/s41581-019-0244-2.

4. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and control of hypertension: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72(11):1278-93. doi: 10,1016/j.jacc.2018.07.008.

5. Pratamawati TM, Alwi I, Asmarinah. Summary of known genetic and epigenetic modification contributed to hypertension. Int J Hypertens. 2023;2023:5872362. doi: 10,1155/2023/5872362.

6. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades no transmisibles y transmisibles 2022. Lima: INEI; 2023. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1951/libro.pdf [Citado el 2 de diciembre de 2025].

7. Camafort M, Alcocer L, Coca A, Lopez-Lopez JP, López-Jaramillo P, Ponte-Negretti CI, et al. Registro Latinoamericano de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA-LATAM). Rev Clin Esp. 2021;221(9):547-52. doi: 10,1016/j.rce.2021.02.002.

8. Ziyyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Dassouli A, Serhrouchni M, Benjelloun W. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. J Ethnopharmacol. 1997;58(1):45-54. doi: 10,1016/S0378-8741(97)00077-9.

9. Saad B, Nashtar IH, Al-Zaidan A. The effect of parsley in the treatment of UTI in Iraqi patients. Int J Med Res Health Sci. 2018;7(8):1-7.

10. Ajebli M, Eddouks M. Antihypertensive activity of Petroselinum crispum through inhibition of vascular calcium channels in rats. J Ethnopharmacol. 2019;242:112039. doi: 10,1016/j.jep.2019.112039.

11. Wassal A, Takrooni IAS, Abdul Majid NA. Assessment of the potential role of parsley leaves extract in ameliorating cyclosporin A-induced nephrotoxicity in rats. Int J Pharm Res Allied Sci. 2019;8:118-28.

12. Frattani FS, Assafim M, Casanova LM, de Souza JE, Chaves DSA, Costa SS, et al. Oral treatment with a chemically characterized parsley aqueous extract reduces thrombi formation in rats. J Tradit Complement Med. 2021;11(3):287-91.

13. Ashry AI, Morsy FA, Elmashad W. Protective efficiency of parsley against oxidative stress, DNA damage and nephrotoxicity. Int J Cancer Biomed Res. 2021;5:27-36.

14. Villarreal J, Rojas J, Valencia J, Chenguayén J, Bonilla P. Actividad antihipertensiva del extracto etanólico de Petroselinum sativum sobre ratas tratadas con L-NAME. Cienc Investig (UNMSM). 2007;10(1):6-10.

15. Troncoso EG. Efecto antioxidante y hepatoprotector del Petroselinum sativum en ratas con intoxicación por paracetamol. An Fac Med. 2007;68(4):333-43.

16. Guevara-Vásquez AM, Mantilla Rodríguez E, Ybáñez Julca R. Efecto del infuso de Petroselinum sativum sobre insuficiencia hepática inducida. Pharmaciencia. 2014;2(1).

17. Miraval DO, Lozano O, Vela M, Jurupe H, Herencia V. Efecto protector del Petroselinum crispum frente a hepatotoxicidad crónica inducida con etanol en ratas Holtzman. Rev Fac Med Hum. 2016;16(3).

18. Echevarría-Merino H, Flores-Asenjo W, Garay-Ortega J, Roca-Moscoso MA, Salazar-Granara A. Reporte de consumo de plantas medicinales en gestantes del Centro de Salud Viña Alta. Horizonte Médico. 2021;21(2):e1310. doi: 10.24265/horizmed.2021.v21n2.10.

19. Delacroix S, Chokka RG. Hypertension: pathophysiology and treatment. J Neurol Neurophysiol. 2014;5:250. doi: 10.4172/2155-9562.1000250.

20. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 ISH global hypertension practice guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-57. doi: 10,1161/HYPERTENSIONAHA.120,15026.

21. Kaintura S, Kumar N, Kothiyal P. Correlation of antihypertensive drugs and new onset diabetes. Int Res J Pharm. 2017;8(5):36-40. doi: 10.7897/2230-8407.08569.

22. Batool A, Sultana M, Gilani P, Javed T. Risk factors and management of hypertension. Int J Pharma Sci Sci Res. 2018;4(5):49-61. Disponible en: https://www.biocoreopen.org/ijpsr [Citado el 2 diciembre 2025].

23. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019;72(2):160.

24. Li Y, Haseler E, Chowienczyk P, Sinha MD. Haemodynamics of hypertension in children. Curr Hypertens Rep. 2020;22(8):60. doi: 10,1007/s11906-020-01075-8.

25. Palatini P, Rosei EA, Avolio A, Bilo G, Casiglia E, Ghiadoni L, et al. Isolated systolic hypertension in the young. J Hypertens. 2018;36(6):1222-36. doi: 10,1097/HJH.0000000000001683.

26. Xiao X, Deng X, Zhang G, Liu M, Fu D, Yang P, et al. Monitoring ANS regulatory ability in hypertensive patients. BMJ Open. 2023;13(6):e063434. doi: 10,1136/bmjopen-2022-063434.

27. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci. 2006;7(5):335-46. doi: 10,1038/nrn1902.

28. Cheng L. Pathophysiology of hypertension and its cause. J Mol Pathophysiol. 2022;11(9):1-2.

29. Masson GS, Michelini LC. Sympathetic hyperactivity and end-organ damage in hypertension. Heart Res Open J. 2015;2(2):60-9. doi: 10,17140/HROJ-2-111.

30. Wallbach M, Koziolek MJ. Baroreflex activation therapy in hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(9):1485-93. doi: 10,1093/ndt/gfx279.

31. Graham LA, Dominiczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters in TAL. Physiol Genomics. 2017;49(5):261-76. doi: 10,1152/physiolgenomics.00017.2017.

32. Ellison DH, Welling P. Insights into salt handling. N Engl J Med. 2021;385:1981-93. doi: 10,1056/NEJMra2030212.

33. Covic A, Scripcariu D, Kanbay M. Salt and hypertension. Hypertens Res. 2019;5(2):65-74.

34. World Health Organization. Obesity and overweight: fact sheet. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight [Citado el 2 diciembre 2025].

35. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, Eringa EC, Heagerty AM. Mechanistic links between obesity and blood pressure. Physiol Rev. 2019;99(4):1701-63. doi: 10,1152/physrev.00034.2018.

36. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. Hypertens Res. 2010;33(5):386-93. doi: 10,1038/hr.2010.9.

37. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension. Nat Rev Nephrol. 2019;15(6):367-85. doi: 10,1038/s41581-019-0145-4.

38. do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, Pérez de Lara CE, et al. Role of brain melanocortins. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863:2508-14. doi: 10,1016/j.bbadis.2017.03.003.

39. Ting KK, Coleman P, Zhao Y, Vadas MA, Gamble JR. The aging endothelium. Vasc Biol. 2021;3(1):R35-47. doi: 10,1530/VB-20-0013.

40. Nappi F, Fiore A, Masiglat J, Cavuoti T, Romandini M, Nappi P, et al. Endothelium-derived relaxing factors. Biomedicines. 2022;10(11):2884. doi: 10.3390/biomedicines10112884.

41. Zhu J, Yang L, Jia Y, Balistrieri A, Fraidenburg DR, Wang J, et al. Pulmonary arterial hypertension mechanisms. JACC Asia. 2022;2(7):787-802. doi: 10,1016/j.jacasi.2022.09.010.

42. Rang HP, Ritter JM. Rang & Dale's Pharmacology. 8th ed. China: Elsevier; 2016.

43. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, Schulman IH. Rethinking endothelial dysfunction. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2019;3(1):1-13. doi: 10,1016/j.mayocpiqo.2018.12.006.

44. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial dysfunction in hypertension. Front Med. 2021;8:798958. doi: 10.3389/fmed.2021.798958.

45. Balcilar C, Ozakca I, Altan VM. Rho-kinase and AMPK pathways. Turk J Pharm Sci. 2017;14(2):207-12. doi: 10.4274/tjps.26349.

46. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of BP guidelines. Circulation. 2022;146(11):868-77. doi: 10,1161/CIRCULATIONAHA.121.054602.

47. Verma N, Rastogi S, Chia YC, Siddique S, Turana Y, Cheng HM, et al. Non-pharmacological management of hypertension. J Clin Hypertens. 2021;23(7):1275-83. doi: 10,1111/jch.14236.

48. Feyz L, Peeters L, Daemen J, Versmissen J. New therapeutic options for resistant hypertension. Neth J Med. 2019;77(10):349-55.

49. Hunter PG, Chapman FA, Dhaun N. Hypertension: current trends and future perspectives. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(10):3721-36. doi: 10,1111/bcp.14825.

50. Vanhoutte PM, Tang EH. Endothelium-dependent contractions. J Physiol. 2008;586(22):5295-304. doi: 10,1113/jphysiol.2008.161430.

51. Kang KT. Endothelium-derived relaxing factors. Toxicol Res. 2014;30(3):141-8. doi: 10,5487/TR.2014.30.3.141.

52. Moncada S, Higgs EA. Discovery of nitric oxide. Br J Pharmacol. 2006;147(Suppl 1):S193-201. doi: 10,1038/sj.bjp.0706458.

53. Van de Voorde J, Leusen I. Endothelium and vasodilation to histamine. Eur J Pharmacol. 1983;87(1):113-20. doi: 10,1016/0014-2999(83)90056-0.

54. Rameshrad M, Babaei H, Azarmi Y, Fouladi DF. Rat aorta as a pharmacological tool. Life Sci. 2016;145:190-204. doi: 10,1016/j.lfs.2015.12.043.

55. Sarwar S, Rezgui M, Nisar S, Jilani MI. Parsley: phytochemistry and biological activities. Int J Chem Biochem Sci. 2016;9:49-55.

56. Furchgott RF, Ehrreich SJ, Greenblatt E. Photoactivated relaxation of rabbit aorta. J Gen Physiol. 1961;44:499-519. doi: 10,1085/jgp.44.3.499.

57. Lock de Ugaz O. Investigación fitoquímica: métodos en el estudio de productos naturales. Lima: Fondo Editorial PUCP; 1994.

58. OECD. Test No. 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris: OECD Publishing; 2022. doi: 10,1787/9789264071049-en.

59. Knox M, Vinet R, Fuentes L, Morales B, Martínez JL. Vasodilation induced by phytochemicals in rat aorta. Animals (Basel). 2019;9(9):623. doi: 10.3390/ani9090623.

60. Mrad de Osorio A. Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Rev Colomb Bioet. 2006;1(1):163-83.

61. Hayashi K, Loutzenhiser R, Epstein M, Suzuki H, Saruta T. Acetylcholine-induced renal vasodilation. Circ Res. 1994;75(5):821-8. doi: 10,1161/01.RES.75.5.821.

62. Tep-areenan P, Wetchasit P, Sawasdee P. Anaxagorea luzonensis extract and vasorelaxation impairment. J Med Assoc Thai.

VIII. ANEXOS

Anexo 1

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
MUSEO DE HISTORIA NATURAL
desde 1918 Museo de Historia Natural UNMSM estudiando el Perú

"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

CONSTANCIA N° 323-USM-MHN-2023

LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE.

La muestra vegetal (estéril) recibida de **Luis Alberto Rojas Ríos,** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ha sido estudiada y clasificada como: *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación APG IV (2016).

ORDEN Apiales

FAMILIA APIACEAE

GÉNERO *Petroselinum*

ESPECIE *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss

Nombre vulgar: "Perejil"

Procedencia. La Molina

Determinado por: Blga. Isabeu Cruz-Ríos.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 06 de diciembre de 2023

Blga. Jasmín Opisso Mejía
JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

Av. Arenales 1256, Jesús María
Apdo. 14-034, Lima 14, Perú
Telfs. (511)471-0117, 470-4471
265-6819, 619-7000 anexo 5703
e-mail. herbariousm@unmsm.edu.pe
https://museo hn.unmsm.edu.pe

Anexo 2

Tabla N° 4 Valores de la curva concentración-respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo decocción)

Conc. M	% Respuesta					Prom.	DE	N
2.00E-10	9.25	2.10	2.30	6.57	2.35	4.51	3.24	5
5.00E-10	25.88	3.16	9.19	13.12	4.70	11,2	9.08	5
1.00E-09	36.96	44.21	21.83	22.95	11.76	27.5	12.9	5
2.00E-09	60.99	77.89	29.88	49.18	21.18	47.8	23	5
5.00E-09	85.01	89.47	75.86	68.86	51.76	74.2	14.9	5
1.00E-08	99.80	100.00	100.00	100.00	95.29	99	2.09	5

Anexo 3

Tabla N° 5 Valores de respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto acuoso por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

Conc.	Respuesta Máxima					PROM	DE	N
0.00006	96.309	97.896	97.120	94.251	90,168	95.149	3.098	5
0.00012	92.605	92.633	89.427	90.798	77.048	88.502	6.542	5
0.0003	90.765	90,529	82.697	86.205	70.494	84.138	8.326	5
0.0006	87.062	87.370	77.889	80.456	63.939	79.343	9.548	5
0.0012	85.210	86.314	72.117	73.559	57.374	74.915	11.761	5
0.0030	81.519	88.418	68.274	72.411	54.097	72.944	13.137	5
0,006 0	79.667	90,529	68.274	68.966	54.097	72.306	13.650	5
0.0120	81.519	89.474	61.537	67.810	55.735	71,215	14.004	5
0.0300	77.827	89.474	60,580	70,114	52.458	70.091	14.465	5
0.0600	77.827	93.681	60,580	68.966	57.374	71.686	14.638	5
0,1200	85.210	90,529	66.345	70,114	62.301	74.900	12.302	5

Anexo 4

Tabla N° 6 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de la curva concentración-respuesta Fenilefrina con el extracto acuoso por decocción de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

Conc	% inhibición de Respuesta					Prom.	DE	N
0.00006	3.691	2.104	2.88	5.7491	9.83	4.85	3.10	5
0.00012	7.395	7.367	10,57	9.2016	23	11.50	6.54	5
0.0003	9.235	9.471	17.3	13.795	29.5	15.86	8.33	5
0.0006	12.94	12.63	22.11	19.544	36.1	20.66	9.55	5
0.0012	14.79	13.69	27.88	26.441	42.6	25.09	11.76	5
0.0030	18.48	11.58	31.73	27.589	45.9	27.06	13.14	5
0,006 0	20.33	9.471	31.73	31.034	45.9	27.69	13.65	5
0.0120	18.48	10,53	38.46	32.19	44.3	28.79	14.00	5
0.0300	22.17	10,53	39.42	29.886	47.5	29.91	14.46	5
0.0600	22.17	6.319	39.42	31.034	42.6	28.31	14.64	5
0,1200	14.79	9.471	33.65	29.886	37.7	25.10	12.30	5

Anexo 5

Tabla N° 7 Valores de la curva concentración-respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo infusión)

Conc. M	% Respuesta					PROM.	DE	N
2.00E-10	3.39	1.52	3.37	5.94	4.87	3.82	1.68	5
5.00E-10	23.73	24.25	33.71	13.86	10.97	21.30	9.09	5
1.00E-09	35.59	40.91	64.04	41.58	35.36	43.50	11.84	5
2.00E-09	57.63	57.57	76.40	74.26	75.61	68.29	9.79	5
5.00E-09	88.14	81.82	85.39	90,10	90.24	87.14	3.56	5
1.00E-08	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	5

Anexo 6

Tabla N° 8 Valores de respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

Conc	Respuesta Máxima					PROM.	DE
0.0006	93.220	98.483	90.910	96.340	78.050	91.401	8.006
0.0012	64.410	89.393	72.730	89.020	60.980	75.307	13.39
0.0030	35.590	86.360	58.180	81.710	48.780	62.124	21.61
0,006 0	15.250	75.763	50.910	67.070	43.900	50,579	23.45
0.0120	5.090	51.517	34.540	54.880	24.380	34.081	20.44
0.0300	5.090	37.877	25.450	47.560	14.620	26.119	17.12
0.0600	5.090	15.157	20.000	32.930	4.880	15.611	11.68
0,1200	8.470	12.123	16.360	19.510	1.430	11.579	7.048

Anexo 7

Tabla N° 9 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de la curva concentración-respuesta Fenilefrina con el extracto acuoso por infusión de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata

Conc.	% Inhibición de Respuesta					PROM.	DE
0.0006	6.78	1.5166	9.09	3.66	21.95	8.5993	8.006
0.0012	35.59	10.607	27.27	10.98	39.02	24.693	13.39
0.0030	64.41	13.64	41.82	18.29	51,22	37.876	21.61
0,006 0	84.75	24.237	49.09	32.93	56.10	49.421	23.45
0.0120	94.91	48.483	65.46	45.12	75.62	65.919	20.44
0.0300	94.91	62.123	74.55	52.44	85.38	73.881	17.12
0.0600	94.91	84.843	80.00	67.07	95.12	84.389	11.68
0,1200	91.53	87.877	83.64	80.49	98.57	88.421	7.048

Anexo 8

Tabla N° 10 Valores de la curva concentración-respuesta de Fenilefrina en anillo aórtico aislado de rata (ensayo hidroalcohólico).

Conc. M	% Respuesta					PROM.	DE	N
2.00E-10	17.50	0.00	4.75	1.71	4.87	5.77	6.88	5
5.00E-10	32.50	10.95	33.33	5.13	15.85	19.55	12.78	5
1.00E-09	52.50	27.39	57.13	17.09	34.14	37.65	16.88	5
2.00E-09	60.01	56.17	80.96	54.70	53.66	61.10	11.36	5
5.00E-09	77.51	64.39	95.25	81,20	78.05	79.28	11.01	5
1.00E-08	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	5

Anexo 9

Tabla 11 Valores de respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

Conc	Respuesta Máxima					PROM.	DE
0.0006	98.21	94.52	95.25	98.29	84.14	94.082	5.813
0.0012	92.85	93.15	95.25	95.73	78.05	91.006	7.352
0.0030	89.28	90.41	95.25	94.87	85.37	91.036	4.124
0,006 0	87.5	90.41	95.25	94.02	87.8	90.996	3.536
0.0120	83.92	95.89	94.64	91.46	92.68	91.718	4.684
0.0300	78.57	94.52	94.08	93.17	89.03	89.874	6.683
0.0600	76.78	94.52	95.33	93.17	89.03	89.766	7.654
0,1200	74.99	94.52	95.94	91.46	81.71	87.724	9.027

Anexo 10

Tabla 12 Porcentaje de inhibición de la respuesta máxima de Fenilefrina con el extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

Conc	% inhibición de Respuesta					PROM.	DE	N
0.0006	1.79	5.48	4.75	1.71	15.86	5.918	5.813	5
0.0012	7.15	6.85	4.75	4.27	21.95	8.994	7.352	5
0.0030	10.72	9.59	4.75	5.13	14.63	8.964	4.124	5
0,006 0	12.50	9.59	4.75	5.98	12.20	9.004	3.536	5
0.0120	16.08	4.11	5.36	8.54	7.32	8.282	4.684	5
0.0300	21.43	5.48	5.92	6.83	10.97	10,126	6.683	5
0.0600	23.22	5.48	4.67	6.83	10.97	10.234	7.654	5
0,1200	25.01	5.48	4.06	8.54	18.29	12.276	9.027	5

Anexo 11

Tabla 13 Porcentajes de inhibición de la respuesta máxima de los extractos acuoso por decocción e infusión y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss en anillo aórtico aislado de rata.

g %	**Hidroalcohólico**			**Decocción**			**Infusión**		
0	0	0	5.00	0.00	0.00	5.00	0.00	0.00	5.00
0.0006	5.92	5.81	5.00	20.66	8.48	5.00	8.60	2.90	5.00
0.0012	8.99	7.35	5.00	25.09	9.97	5.00	24.69	10.81	5.00
0.003	8.96	4.12	5.00	27.06	10.04	5.00	37.88	20.35	5.00
0,006	9.00	3.54	5.00	27.69	9.31	5.00	49.42	23.26	5.00
0.012	8.28	4.56	5.00	28.79	9.80	5.00	65.92	19.85	5.00
0.03	10.13	6.96	5.00	29.91	9.82	5.00	73.88	16.03	5.00
0.06	10.23	7.83	5.00	28.31	8.31	5.00	84.39	10.25	5.00
0,12	***12.28***	9.31	5.00	***25.10***	8.84	5.00	***88.42***	4.50	5.00

Anexo 12

Tabla 15 Determinación de la Concentración efectiva media

Conc.	Infusión				
0.0006	6.78	1.52	9.09	3.66	21.95
0.0012	35.59	10.61	27.27	10.98	39.02
0.0030	64.41	13.64	41.82	18.29	51,22
0,006 0	84.75	24.24	49.09	32.93	56.10
0.0120	94.91	48.48	65.46	45.12	75.62
0.0300	94.91	62.12	74.55	52.44	85.38
0.0600	94.91	84.84	80.00	67.07	95.12
0,1200	91.53	87.88	83.64	80.49	98.57

Anexo 13

Tabla 20 Valores y promedio de la Curva de respuesta máxima versus tiempo (s) de clorhidrato de fenilefrina 10-8 M en solución de Krebs-Henseleit oxigenada.

Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	13.39	17.02	27.78	33.32	16.67	21.64
20	22.83	38.30	33.32	62.50	33.33	38.06
30	34.65	55.33	38.90	66.66	33.33	45.77
40	51.18	63.83	50.02	70.84	41.67	55.51
50	58.27	70.22	55.56	75.00	50.00	61.81
100	72.44	89.36	77.80	83.33	66.67	77.92
200	86.61	100.00	94.46	91.67	83.33	91.21
300	92.91	97.88	97.46	100.00	91.67	95.98
400	96.85	95.75	100.00	97.92	100.00	98.10
500	98.43	91.49	94.46	95.83	100.00	96.04
600	100.00	87.24	94.46	93.75	100.00	95.09
700	100.00	85.11	94.46	91.67	100.00	94.25
800	99.21	80.86	94.46	89.59	100.00	92.82
900	99.21	78.72	94.46	87.49	91.67	90.31
1000	98.43	78.72	94.46	85.41	91.67	89.74
1100	96.85	76.60	94.46	85.27	83.33	87.30
1200	96.85	76.60	94.46	83.33	83.33	86.92

Anexo 14

Tabla 21 Valores y promedio de la Curva del efecto de acetilcolina (10^{-5} M) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata.

Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	4.54	9.08	10.52	5.30	11.77	8.24
20	9.08	13.62	17.89	8.84	25.48	14.98
30	13.62	27.28	24.21	10.55	37.25	22.58
40	27.28	54.53	34.74	19.44	43.13	35.82
50	54.53	75.36	40.00	54.75	47.05	54.34
100	81.80	88.41	66.31	88.38	88.23	82.63
200	95.46	96.54	96.53	93.67	96.07	95.65
300	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
310	94.56	98.55	88.42	99.78	98.07	95.87
320	72.72	88.41	75.79	90.14	94.12	84.24
330	54.53	71.02	69.48	72.46	92.15	71.93
340	40.90	55.08	62.11	58.32	90.19	61.32
350	31.82	44.92	57.89	47.73	78.47	52.17
400	22.71	39.13	41.05	42.42	54.90	40.04
500	19.46	28.98	25.26	24.75	37.25	27.14
600	18.60	26.08	21.05	17.67	25.48	21.78

Anexo 15

Tabla 22 Valores y promedio del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata.

Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	29.42	16.68	9.15	9.61	13.12	15.59
20	49.02	60.42	24.18	30.77	31.97	39.27
30	70.60	79.16	62.74	46.16	45.08	60.75
40	78.43	83.32	81.70	55.77	52.46	70.34
50	80.40	85.42	93.46	62.50	72.13	78.78
100	84.31	91.66	97.38	78.85	86.89	87.82
200	94.12	95.82	99.35	95.19	95.09	95.92
300	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
310	98.04	97.91	97.38	98.08	95.90	97.46
320	100.00	95.82	90.19	95.19	91.81	94.60
330	98.04	93.74	81.70	93.27	73.77	88.10
340	94.12	93.74	75.82	92.31	68.04	84.81
350	92.16	93.74	69.28	90.39	50.82	79.28
400	84.31	89.58	59.47	81.73	46.72	72.36
500	62.75	70.82	50.32	50.96	31.97	53.37
600	45.11	41.66	46.40	37.50	21.31	38.40

Anexo 16

Tabla 23 Valores y promedio del efecto de acetilcolina (10^{-5} M) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata denudada.

Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	19.77	4.34	4.77	8.50	9.51	9.38
20	34.88	6.52	14.28	34.04	19.06	21.76
30	44.19	10.87	23.81	48.94	28.58	31.28
40	50.00	17.39	31.75	59.57	33.33	38.41
50	54.65	21.73	39.69	63.83	61.91	48.36
100	69.77	58.69	66.67	76.59	80.94	70.53
200	88.37	80.44	90.47	93.61	90.49	88.68
300	100.00	91.30	100.00	100.00	100.00	98.26
400	104.65	100.00	106.34	106.38	100.00	103.47
500	108.14	100.00	114.28	108.50	100.00	106.18
600	104.65	102.17	114.28	110.64	100.00	106.35
700	102.32	104.34	112.70	108.50	100.00	105.57
800	102.32	108.70	109.51	108.50	100.00	105.81
900	101.16	110.87	107.93	108.50	96.85	105.06
1000	100.00	110.87	106.34	112.77	94.58	104.91
1100	100.00	110.87	107.93	114.90	91.43	105.03
1200	100.00	110.87	111.11	114.90	90.49	105.47

Anexo 17

Tabla 24 Valores y promedio del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata denudada.

Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	13.98	5.79	9.85	3.33	4.55	7.50
20	32.26	13.04	23.15	13.33	13.64	19.08
30	43.01	20.29	45.37	26.67	27.28	32.52
40	49.46	30.44	56.48	33.33	31.83	40.31
50	54.84	59.42	64.81	46.66	40.89	53.32
100	69.89	79.71	70.37	76.68	63.63	72.06
200	89.24	94.21	85.19	96.67	81.81	89.42
300	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
400	107.52	102.90	105.56	103.33	104.55	104.77
500	110.75	104.35	96.30	103.33	109.07	104.76
600	111.82	105.80	94.45	103.33	113.61	105.80
700	116.13	108.70	93.52	113.53	109.07	108.19
800	113.97	107.24	92.59	113.70	109.07	107.32
900	110.75	108.70	93.52	115.86	118.16	109.40
1000	109.67	110.15	93.52	118.02	118.16	109.90
1100	108.60	108.70	93.52	118.02	117.16	109.20
1200	106.45	108.70	93.52	117.03	118.16	108.77

Anexo 18

Tabla 25 Valores y promedio del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de Petroselinum crispum (Mill) Fuss al 0,006 % con L-NAME 300µM sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata.

Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	8.33	32.99	11.97	15.20	22.45	18.19
20	23.25	54.64	29.06	38.59	41.84	37.48
30	35.09	63.92	40.17	52.63	47.96	47.95
40	46.05	65.98	47.86	59.65	50.00	53.91
50	52.63	70.10	53.85	63.16	53.06	58.56
100	75.88	82.48	70.94	75.44	62.24	73.39
200	91.23	93.81	89.74	90.64	78.57	88.80
300	100.00	100.00	100.00	100.00	91.84	98.37
400	105.26	103.10	106.83	105.85	100.00	104.21
500	109.21	103.10	109.40	108.77	107.14	107.52
600	112.28	103.10	117.95	111.11	114.28	111.74
700	114.04	103.10	116.24	111.70	116.33	112.28
800	115.35	102.07	113.67	112.28	117.35	112.14
900	116.23	101.03	111.96	112.28	118.36	111.97
1000	116.23	100.00	109.40	112.86	121.43	111.98
1100	116.23	98.97	107.69	112.86	123.47	111.84
1200	116.23	98.97	107.69	112.86	123.47	111.84

Anexo 19

Tabla 26 Valores y promedio de la comparación de los efectos de Acetilcolina (10^{-5} M) y extracto de perejil (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillo aórtico de rata.

	Acetilcolina $^{10-5}$ M						Extracto 0.006%					
Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	4.54	9.08	10.52	5.30	11.77	8.24	29.42	16.68	9.15	9.61	13.12	15.59
20	9.08	13.62	17.89	8.84	25.48	14.98	49.02	60.42	24.18	30.77	31.97	39.27
30	13.62	27.28	24.21	10.55	37.25	22.58	70.60	79.16	62.74	46.16	45.08	60.75
40	27.28	54.53	34.74	19.44	43.13	35.82	78.43	83.32	81.70	55.77	52.46	70.34
50	54.53	75.36	40.00	54.75	47.05	54.34	80.40	85.42	93.46	62.50	72.13	78.78
100	81.80	88.41	66.31	88.38	88.23	82.63	84.31	91.66	97.38	78.85	86.89	87.82
200	95.46	96.54	96.53	93.67	96.07	95.65	94.12	95.82	99.35	95.19	95.09	95.92
300	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
310	94.56	98.55	88.42	99.78	98.07	95.87	98.04	97.91	97.38	98.08	95.90	97.46
320	72.72	88.41	75.79	90.14	94.12	84.24	100.00	95.82	90.19	95.19	91.81	94.60
330	54.53	71.02	69.48	72.46	92.15	71.93	98.04	93.74	81.70	93.27	73.77	88.10
340	40.90	55.08	62.11	58.32	90.19	61.32	94.12	93.74	75.82	92.31	68.04	84.81
350	31.82	44.92	57.89	47.73	78.47	52.17	92.16	93.74	69.28	90.39	50.82	79.28
400	22.71	39.13	41.05	42.42	54.90	40.04	84.31	89.58	59.47	81.73	46.72	72.36
500	19.46	28.98	25.26	24.75	37.25	27.14	62.75	70.82	50.32	50.96	31.97	53.37
600	18.60	26.08	21.05	17.67	25.48	21.78	45.11	41.66	46.40	37.50	21.31	38.40

Anexo 20

Tabla 28 Valores y promedio de la comparación de los efectos de Acetilcolina (10^{-5} M) y extracto de perejil (0,006 %) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) en anillos aórticos denudados.

	Acetilcolina $^{10-5}$ M						Extracto 0.006%					
Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	19.77	4.34	4.77	8.50	9.51	9.38	13.98	5.79	9.85	3.33	4.55	7.50
20	34.88	6.52	14.28	34.04	19.06	21.76	32.26	13.04	23.15	13.33	13.64	19.08
30	44.19	10.87	23.81	48.94	28.58	31.28	43.01	20.29	45.37	26.67	27.28	32.52
40	50.00	17.39	31.75	59.57	33.33	38.41	49.46	30.44	56.48	33.33	31.83	40.31
50	54.65	21.73	39.69	63.83	61.91	48.36	54.84	59.42	64.81	46.66	40.89	53.32
100	69.77	58.69	66.67	76.59	80.94	70.53	69.89	79.71	70.37	76.68	63.63	72.06
200	88.37	80.44	90.47	93.61	90.49	88.68	89.24	94.21	85.19	96.67	81.81	89.42
300	100.00	91.30	100.00	100.00	100.00	98.26	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
400	104.65	100.00	106.34	106.38	100.00	103.47	107.52	102.90	105.56	103.33	104.55	104.77
500	108.14	100.00	114.28	108.50	100.00	106.18	110.75	104.35	96.30	103.33	109.07	104.76
600	104.65	102.17	114.28	110.64	100.00	106.35	111.82	105.80	94.45	103.33	113.61	105.80
700	102.32	104.34	112.70	108.50	100.00	105.57	116.13	108.70	93.52	113.53	109.07	108.19
800	102.32	108.70	109.51	108.50	100.00	105.81	113.97	107.24	92.59	113.70	109.07	107.32
900	101.16	110.87	107.93	108.50	96.85	105.06	110.75	108.70	93.52	115.86	118.16	109.40
1000	100.00	110.87	106.34	112.77	94.58	104.91	109.67	110.15	93.52	118.02	118.16	109.90
1100	100.00	110.87	107.93	114.90	91.43	105.03	108.60	108.70	93.52	118.02	117.16	109.20
1200	100.00	110.87	111.11	114.90	90.49	105.47	106.45	108.70	93.52	117.03	118.16	108.77

Anexo 21

Tabla 30 Valores y promedio de la comparación del efecto del extracto acuoso por infusión de las hojas de *Petroselinum crispum* (Mill) Fuss (0,006 %) con L-NAME (300µM) sobre la relajación tras contracción previa inducida por fenilefrina (10^{-8} M) vs curva respuesta tiempo de fenilefrina en anillo aórtico de rata.

	Fenilefrina 10^{-8} M						Extracto mas (0.006%) con L-NAME (300µM)					
Tiempo	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	% Conc. Max	Promedio
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	13.39	17.02	27.78	33.32	16.67	21.64	8.33	32.99	11.97	15.20	22.45	18.19
20	22.83	38.30	33.32	62.50	33.33	38.06	23.25	54.64	29.06	38.59	41.84	37.48
30	34.65	55.33	38.90	66.66	33.33	45.77	35.09	63.92	40.17	52.63	47.96	47.95
40	51.18	63.83	50.02	70.84	41.67	55.51	46.05	65.98	47.86	59.65	50.00	53.91
50	58.27	70.22	55.56	75.00	50.00	61.81	52.63	70.10	53.85	63.16	53.06	58.56
100	72.44	89.36	77.80	83.33	66.67	77.92	75.88	82.48	70.94	75.44	62.24	73.39
200	86.61	100.00	94.46	91.67	83.33	91.21	91.23	93.81	89.74	90.64	78.57	88.80
300	92.91	97.88	97.46	100.00	91.67	95.98	100.00	100.00	100.00	100.00	91.84	98.37
400	96.85	95.75	100.00	97.92	100.00	98.10	105.26	103.10	106.83	105.85	100.00	104.21
500	98.43	91.49	94.46	95.83	100.00	96.04	109.21	103.10	109.40	108.77	107.14	107.52
600	100.00	87.24	94.46	93.75	100.00	95.09	112.28	103.10	117.95	111.11	114.28	111.74
700	100.00	85.11	94.46	91.67	100.00	94.25	114.04	103.10	116.24	111.70	116.33	112.28
800	99.21	80.86	94.46	89.59	100.00	92.82	115.35	102.07	113.67	112.28	117.35	112.14
900	99.21	78.72	94.46	87.49	91.67	90.31	116.23	101.03	111.96	112.28	118.36	111.97
1000	98.43	78.72	94.46	85.41	91.67	89.74	116.23	100.00	109.40	112.86	121.43	111.98
1100	96.85	76.60	94.46	85.27	83.33	87.30	116.23	98.97	107.69	112.86	123.47	111.84
1200	96.85	76.60	94.46	83.33	83.33	86.92	116.23	98.97	107.69	112.86	123.47	111.84