



Universidad Autónoma de Querétaro  
 Facultad de Medicina  
 Especialidad en Medicina Familiar

Eficacia del Extracto Estandarizado de *C. limetta* Risso en el  
 Tratamiento de la Hipertensión Arterial

**TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de Especialidad en:  
 Medicina Familiar

**Presenta:**

Médico Gral. Tania Gabriela Cano Bravo.

**Dirigido por:**


Med. Esp. Jorge Velázquez Tlapanco

**Co-Director**


Dra. Yolanda Yamila Pérez Terán

**SINODALES**

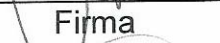
Med. Esp. Jorge Velázquez Tlapanco  
 Presidente

  
 Firma

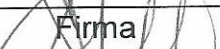
Dra. Yolanda Yamila Pérez Terán  
 Secretario

  
 Firma

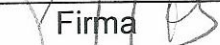
M. en C. S. S. Enrique Villarreal Ríos  
 Vocal

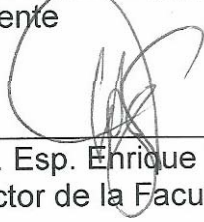
  
 Firma

M. en C. Genaro Vega Malaaón  
 Suplente

  
 Firma

M. en C. Minerva Escatrín Chávez  
 Suplente

  
 Firma

  
 Med. Esp. Enrique López Arvizu  
 Director de la Facultad

  
 Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval  
 Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario  
 Querétaro, Qro.  
 Enero, 2011  
 México

**A mis compañeros residentes y médicos familiares  
Universidad Autónoma de Querétaro**

## AGRADECIMIENTOS

En especial al amor de mi vida, aquel por el cual vivo y soy lo que soy, aquel que todo lo llena en todo, mi papi celestial: Dios que día a día me enseña cosas nuevas, me muestra su amor, misericordia y fidelidad, por permitir seguirme capacitando en esta hermosa profesión, por él, para él y gracias a él.

Agradezco a mi esposito hermoso: Omar un hombre de Dios y la bendición de mi vida, por su ternura, apoyo, simpatía y fidelidad. A mi hijita preciosa Emelyn el regalo más hermoso de Dios.

A mis papas Gabriel y Ofelia, a mis hermanos, por su entrega y amor. A mis hermanos en Cristo, agradezco por ultimo y no menos importante a la doctora Yolanda Yamila Pérez Terán y el doctor Jorge Velázquez Tlapanco por su gran pasión por la investigación por su asesoría y tiempo sin el cual esto no hubiera podido concluirse.

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial es un problema de salud mundial, asociado a elevada mortalidad por infarto del miocardio o cerebral. El objetivo del tratamiento es llevar la tensión arterial a cifras normales y disminuir la frecuencia e intensidad de las complicaciones. Desde tiempos ancestrales, el hombre ha utilizado las plantas con fines curativos y actualmente se buscan productos naturales con efecto antihipertensivo en diversas especies vegetales que han sido utilizadas en la medicina tradicional. Entre estas plantas se encuentra *Citrus limetta* Risso. **Objetivo:** Comparar la eficacia, tolerabilidad y seguridad terapéutica del extracto acuoso de las hojas de *C. limetta* Risso con la Clortalidona en pacientes con hipertensión arterial, etapa 1. **Material y Métodos:** Se realizó un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego, con dos grupos: 1) Experimental: recibieron extracto estandarizado en el flavonoide mayoritario (10 mg/g), dos veces al día; y, 2) Control: Clortalidona (25 mg) diariamente. Ambos durante seis semanas, vía oral. Se analizó la eficacia terapéutica: disminución de 10mmHg o más en la presión arterial media; tolerabilidad: ausencia de efectos colaterales severos durante el tratamiento; y, seguridad: por medio de BH, QS, EGO, ALT y AST, al inicio y final del tratamiento. El estudio se desarrolló en la UMF 16, del IMSS, Querétaro. Se solicitó bajo consentimiento informado de los pacientes. **Resultados:** 159 pacientes concluyeron satisfactoriamente las 6 semanas de tratamiento. El extracto de *C. limetta* (n=40) redujo la PAM en 82% y la Clortalidona (n=39) en 64% (p=.05) de los pacientes, en las primeras dos semanas. A las 6 semanas, ambos tratamientos fueron eficaces, en 90% de los participantes. Los exámenes de laboratorio se encontraron en límites normales en todos los pacientes de ambos grupos terapéuticos. Los síntomas presentes desde el inicio, que disminuyeron de forma similar con los dos tratamientos fueron: cefalea, mareo, edema de Miembros inferiores e insomnio. Mientras que, la poliuria aumentó igualmente en el grupo control y experimental. **Conclusiones:** El extracto acuoso de hojas de *C. limetta* es eficaz, seguro y tolerable como alternativa terapéutica en pacientes con hipertensión etapa I.

**(Palabras clave:** Hipertensión arterial, *C. limetta*, eficacia.)

## SUMMARY

**Introduction:** Arterial hypertension is a worldwide health problem associated with elevated mortality due to myocardial or cerebral infarction. The objective of treatment is to return arterial pressure to normal levels and decrease the frequency and intensity of complications. Since ancient times, man has used plants for curative purposes, and currently natural products are being sought among different types of plants which have anti-hypertensive effects and have been used in traditional medicine. One of these plants is *Citrus limetta* Risso. **Objective:** To compare the therapeutic efficiency, tolerance and safety of the watery extract of the leaves from *C. limetta* Risso with Chlorthalidone in patients with stage 1 arterial hypertension. **Material and Methods:** A double blind, aleatory, controlled, clinical test was done on two groups: 1) Experimental: this group received majority flavonoid standardized extract (10mg/g), twice a day; and, 2) Control: Chlorthalidone (25mg) daily. Both for six weeks, by mouth. Therapeutic efficiency was analyzed: decrease of 10mmHg or more in the mean arterial pressure; tolerance: absence of severe side effects during treatment; and safety: by means of hematic biometry, blood chemistry, urine test, ALT and AST at the beginning and end of treatment. The study was carried out in the #16 Family Medical unit of the Mexican Social Security institute in Queretaro. Patients participated after informed consent was obtained. **Results:** 159 patients satisfactorily completed the 6 weeks of treatment. The *C. limetta* extract (n=40) reduced the BPM in 82% and Chlorthalidone (n=39) in 64% ( $p=.05$ ) of the patients in the first two weeks. At 6 weeks, both treatments were efficient in 90% of the patients. Laboratory tests were within normal limits in all patients from both therapeutic groups. The symptoms present at the beginning which decreased in a similar way with both treatments were: headache, dizziness, edema of the lower extremities and insomnia. Polyuria increased equally in both the control and experimental groups. **Conclusions:** The watery extract of the *C. limetta* leaves is efficient, safe and well-tolerated as a therapeutic alternative in patients with stage 1 hypertension.

(**Key words:** Arterial hypertension, *C. limetta*, efficiency)

# INDICE

	<b>Página</b>
Dedicatorias	i
Agradecimientos	ii
Resumen	iii
Summary	iv
Índice	5
Índice de Tablas	7
Índice de Figuras	7
I. INTRODUCCION	8
I.1 Objetivo general	9
II. ANTECEDENTES	10
II.1 Hipertensión arterial	10
a) Definición	10
b) Epidemiología	10
c) Etiología	11
d) Fisiología	12
e) Diagnóstico	14
f) Tratamiento	15
II.2 Fitofármacos	16
II.3 <i>Citrus limetta</i> Risso	18
a) Antecedentes etnobotánicos	18
b) Estudios fitoquímicos y farmacológicos	19
III. MATERIAL Y METODOS	20
Tipo del diseño	20
Análisis estadístico	25
Ruta crítica	26

IV.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
V.	RESULTADOS	29
VI.	DISCUSION	38
VII.	CONCLUSIONES	40
VIII.	PERSPECTIVAS	41
	BIBLIOGRÁFIA	42
	ANEXO 1 Carta de consentimiento informado	46
	ANEXO 2 Procedimiento básico para la toma de la presión arterial (PA)	47
	ANEXO 3 Entrevista inicial y seguimiento	49
	ANEXO 4 Cuestionario de posibles efectos colaterales	51

## INDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
<b>Tabla</b>	
1. Características socio demográficas, antropométricas y antecedentes hereditarios al inicio del tratamiento.	29
2. Porcentaje de pacientes que disminuyeron en 10mmHg o más la PA media, con cada uno de los tratamientos administrados.	31
3. Valores iniciales y finales de las pruebas de laboratorio realizadas.	32
4. Síntomas colaterales reportados por un bajo porcentaje de pacientes.	37

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	
1 Evolución de la PA Diastólica durante las 6 semanas en ambos grupos de tratamiento.	30
2 Evolución de la PA Sistólica durante las 6 semanas en ambos grupos de tratamiento.	31
3a Evolución de la cefalea durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de <i>C. limetta</i> .	33
3b Evolución de mareo durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de <i>C. limetta</i> .	33
3c Evolución de la poliuria durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de <i>C. limetta</i> .	34
3d Evolución de edema durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de <i>C. limetta</i> .	34
3e Evolución de calambres durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de <i>C. limetta</i> .	35
3f Evolución del insomnio durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de <i>C. limetta</i> .	36



## I. INTRODUCCION

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es uno de los problemas de salud pública más importantes en países industrializados y en los que están en vías de desarrollo. Se calcula que su prevalencia a nivel mundial, se encuentra entre el 10 y 20 % (Cruz, 2001). En México, este padecimiento representa la enfermedad crónica más frecuente (NOM 030-SSA2-1999), con prevalencia de 30% en la población mayor de 20 años (Olaiz-Fernández et al., 2006)

El diagnóstico de hipertensión arterial se realiza cuando sin medicación antihipertensiva y sin cursar con alguna enfermedad aguda, se encuentran niveles  $\geq 140$  mmHg en la presión sistólica (PAS), o  $\geq 90$  mmHg en la presión diastólica (PAD), en dos tomas de presión arterial en diferentes días. (NOM 030-SSA2-1999).

La presión arterial media (PAM) es un parámetro que engloba tanto la PAS como la PAD y resulta de la siguiente fórmula:  $(2(PAD)+PAS)/3$ , modifica proporcionalmente con los cambios de cada una de las presiones involucradas teniendo como parámetros de normalidad para la PAM de 80 a 100mmHg, para evitar daño al bajar bruscamente la PAM se toma como parámetro de seguridad para perfusión a órganos vitales el no reducir más del 25% de la PAM inicial en una crisis hipertensiva independientemente de las cifras de presión sistólica o diastólica.

El tratamiento de la hipertensión está destinado a llevar las cifras tensionales a los niveles normales  $\leq 130/80$  mmHg (Flack et al., 2003). Las medidas higiénicas y dietéticas son el primer paso del tratamiento, pero cuando esto falla se hace necesario la administración de fármacos.

Dentro del tratamiento medicamentoso existe una gran variedad, los más modernos y efectivos son los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (AGII). Desgraciadamente por tratarse de una enfermedad crónica muchas veces el tratamiento es suspendido ocasionando que un gran porcentaje de pacientes hipertensos no esté controlado.

Se han estudiado varias plantas en búsqueda de nuevos tratamientos para la hipertensión, entre ellas varias especies del género *Citrus*. Las frutas cítricas, en su gran mayoría, contienen a los flavonoides hesperidina y naringina; estos compuestos, pertenecientes al grupo químico de los polifenoles, poseen efecto antihipertensivo y son seguros en su administración.

En México, la lima de chichi (*Citrus limetta* Risso) se utiliza de manera empírica, para el tratamiento de la hipertensión. Estudios químicos han demostrado la presencia de hesperidina y naringina en su fruto. Finalmente el extracto acuoso de las hojas de esta planta demostró efecto antihipertensivo, al impedir la elevación de la presión arterial ocasionada por la administración endovenosa de AGII en ratones (Perez et al., 2010).

## I.1 OBJETIVO GENERAL

- ✚ Comparar la eficacia (disminución de 10 mmHg o más en la Presión arterial media PAM), tolerabilidad y seguridad terapéutica, del extracto acuoso de hojas de *C. limetta*, con la eficacia, tolerabilidad y seguridad de la Clortalidona, en pacientes con hipertensión arterial, etapa 1.

## II. ANTECEDENTES

### II.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

#### a) Definición

La HAS se define como pérdida de la capacidad vasodilatadora del sistema circulatorio que se traduce en aumento de las cifras tensionales por arriba del rango adecuado, esto es: PAS mayor de 139mmHg y PAD por arriba de 89mmHg (NOM 030-SSA2-1999).

#### b) Epidemiología

En México, este padecimiento representa la enfermedad crónica más frecuente (NOM 030-SSA2-1999); con una prevalencia general de 30.8%, que aumenta con la edad llegando a más del 50% en hombres y 60% en mujeres mayores de 60 años (Olaiz-Fernández et al., 2006). Se estima que, en nuestro país, hay más de 15 millones de hipertensos entre los 20 y 69 años de edad; de los cuales, más de la mitad lo ignora. Entre las personas que se saben hipertensos, menos de la mitad toma medicamento, y de éstos últimos, sólo aproximadamente el 20% está controlado (Olaiz et al., 2003). En nuestro país existen entre 13 (NOM 030-SSA2-1999) y 15 millones (Velázquez et al., 2002) de personas hipertensas, de las cuales, un poco más de ocho millones no han sido diagnosticadas.

En la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 16, IMSS Querétaro, la hipertensión arterial es el primer motivo de consulta en hombres y mujeres entre 20 a 59 años, con un total de 3,937 consultas en el grupo de los hombres y un total de 10,107 consultas en las mujeres en el año comprendido del 2007 al 2008 tanto primera vez como subsecuentes. También se presentó como el principal motivo de consulta en atención médica continua, en el mismo año. Al mismo tiempo, fue el principal motivo de consulta en la población de adultos mayores de 60 años y más, durante el periodo comprendido entre febrero de 2007 y enero 2008 (Diagnóstico de salud 2007-2008, UMF 16, IMSS, Querétaro, Qro.).

La importancia de la HAS radica en su elevada prevalencia y en que constituye un factor de riesgo para la insuficiencia renal y las enfermedades vasculares coronaria y cerebral (Picketing, 1998; Braunwald et al., 2002). Las enfermedades cardiovasculares de las cuales forma parte la HAS, son la principal causa de muerte a nivel nacional, en los adultos mayores de 50 años (SINAIS, Secretaría de Salud). En la UMF 16, de Querétaro, las enfermedades cerebro vasculares ocuparon el segundo lugar de causa de muerte en el periodo comprendido entre febrero 2006 y enero 2008.

Se considera que los individuos normotensos mayores de 55 años tienen un 90 % de probabilidad de riesgo de desarrollar HTA. Mientras que, el riesgo de ECV comienza a partir de 115/75 mmHg y se dobla con cada incremento de 20/10 mmHg. Por tal motivo, los individuos con PAS de 120-139 mmHg o PAD de 80-89 mmHg deberían ser considerados como prehipertensos y requieren promoción de la salud con respecto a la modificación de estilos de vida para prevenir la enfermedad cerebro vascular (JNC7, 2003).

Además, mientras más alta es la presión arterial, mayor es la posibilidad de infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca, ictus y enfermedad renal. Se estima que en pacientes con HAS en estadio 1 (PAS 140-159 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg) y factores de riesgo adicionales, manteniendo una reducción sostenida de 10 mmHg, en 10 años, se evitará una muerte por cada once pacientes tratados.

### c) Etiología

Hay dos formas de hipertensión arterial:

La esencial o primaria, que es la más frecuente ya que ocurre en 90 a 95% de los casos para la cual no hay una causa específica o conocida. Sin embargo, se sabe que hay factores que agravan la HAS como: edad, género, consumo de sal, tabaquismo, intolerancia a la glucosa y obesidad (Braunwald et al., 2002).

La HAS secundaria, es en la que existe una alteración orgánica o fisiológica específica, susceptible de ser corregida. Por ejemplo: enfermedades renales,

endócrinas y el consumo de algunos medicamentos como: anticonceptivos orales y corticoesteroides, entre otros (Braunwald et al., 2002).

d) Fisiología

Hay muchos factores fisiopatológicos implicados en la génesis de hipertensión arterial esencial, dentro de ellos: la actividad aumentada del sistema nervioso simpático; sobreproducción de hormonas vasoconstrictoras y que retienen sodio; consumo inadecuado de potasio y calcio en la dieta; deficiencias de vasodilatadores tales como prostaciclina, óxido nítrico y péptidos natriuréticos; alteraciones en la expresión del sistema de calicreínas cininas, que afectan el tono vascular y la recaptura de sodio; anormalidades en la resistencia vascular, incluyendo lesiones selectivas de la microvasculatura renal; diabetes mellitus; resistencia a la insulina; obesidad; incremento en la actividad de factores de crecimiento vascular; alteraciones en los receptores adrenérgicos que influyen los índices cardíacos y el tono vascular y anormalidades estructurales y funcionales en la vasculatura, incluyendo disfunción endotelial, incremento en el estrés oxidativo y remodelamiento vascular (Oparil et al., 2003)

Como se puede observar, los mecanismos por los cuales se regula la tensión arterial son múltiples y complejos. Estos sistemas actúan de modo integrado para asegurar la perfusión a todos los tejidos, sin importar las amplias variaciones en la demanda metabólica (Lifton et al., 2001).

Muchos de los mecanismos arriba descritos, amplifican (actividad del sistema nervioso simpático y remodelamiento vascular) o amortiguan (incremento en el péptido natriurético o la expresión del sistema calicreína-cinina) los efectos presores de la retención de sal y agua renal, y al sistema renina-angiotensina-aldosterona (Oparil et al., 2003).

El sistema renina-angiotensina (SRA): es un sistema hormonal muy complejo, que controla al sistema cardiovascular, el riñón y las glándulas adrenales; entonces, es crucial para el balance hidroelectrolítico y la regulación de la presión

sanguínea. Aparentemente no se trata solo de un sistema endócrino, sino también de un sistema autócrino y parácrino (Kramkowski et al., 2006).

En los últimos años el SRA ha sido nuevamente reconocido y su importancia es mayor ahora. Se inicia con la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular del riñón (Di Bona, 2000), que, de acuerdo a los datos actuales, es el único lugar donde se sintetiza; pero se une y es internalizada en los tejidos periféricos por su propio sistema de receptores (Danser et al., 1997). La renina actúa sobre el angiotensinógeno transformándolo en angiotensina I (AGI). Tanto en los tejidos como en el plasma la angiotensina I es convertida a AGII, principalmente por su unión a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de la membrana celular (Schuijt y Danser, 2002).

Actualmente se conocen dos SRA: el primero, está localizado en el plasma y regula a corto plazo la función del sistema cardiovascular; el segundo, localizado en los tejidos, regula cambios a largo plazo (Kramkowski et al., 2006). La acción local del sistema renina-AGII y vías alternas en la formación de AGII, posiblemente contribuyen de manera importante en la remodelación vascular y el desarrollo de daño en los órganos blancos de las personas hipertensas (incluyendo hipertrofia ventricular izquierda, falla cardíaca congestiva, aterosclerosis, infarto cerebral o del miocardio y aneurisma arterial) (Mazzolai et al., 1998).

El efecto final de la activación del SRA, es complejo y está basado en: la actividad biológica de la AGII, y en los subproductos del metabolismo de la AGI que frecuentemente son opuestas a la acción de AGII (Kramkowski et al., 2006).

Angiotensina II: Es una hormona de ocho péptidos y es el componente más activo del SRA (Touyz y Schiffrin, 2000), incrementa la presión sanguínea a través de varios mecanismos, que incluyen: aumento en la resistencia vascular periférica, por vasoconstricción; estímulo de la síntesis de aldosterona y la liberación y reabsorción de sodio en los túbulos renales (directa e indirectamente a través de la aldosterona); aumento de la sed y liberación de hormona antidiurética. También, mejora la actividad simpática del cerebro y por un mecanismo periférico, amplifica la respuesta a la estimulación simpática (Luft et al., 1989), aumentando la liberación

presináptica de norepinefrina. Induce hipertrofia cardiaca e hiperplasia vascular, directamente activando a su receptor AT1, e indirectamente estimulando la liberación de muchos factores de crecimiento y citocinas (Touyz y Schiffrin, 2000).

e) Diagnóstico

La HAS es asintomática hasta etapas avanzadas, cuando ya hay complicaciones en corazón, cerebro y riñones principalmente. Sin embargo, pueden presentarse algunos signos y síntomas como son: cefalea, acúfenos (zumbido de oídos), fosfenos (ver puntos luminosos), rubor facial, fatiga, epistaxis (sangrado nasal), mareo y nerviosismo (Braunwald et al., 2002).

La clasificación “prehipertensión”, es mencionada por la JNC 7, está dada por la necesidad de incrementar la educación para la salud por parte de los profesionales sanitarios y las autoridades oficiales para reducir los niveles de presión arterial (PA) y prevenir el desarrollo de HAS en la población general; enfocándose en personas con prehipertensión (120-139mmHg para sistólica y 80-89 mmHg diastólica) y población en general (JNC7, 2003).

De acuerdo a las cifras tensionales la HAS se ha clasificado en:

Etapas 1: 140-159/ 90-99 mm de Hg.

Etapas 2: 160-179/ 100-109 mm de Hg.

Etapas 3:  $\geq 180 / \geq 110$  mm de Hg.

Según los criterios de la Norma Oficial Mexicana, el diagnóstico de hipertensión arterial se realiza cuando sin medicación antihipertensiva y sin cursar con alguna enfermedad aguda, se encuentran niveles superiores a 139 mmHg en la presión sistólica, o más de 89 mmHg en la presión diastólica. En dos tomas de presión arterial en diferentes días (NOM 030-SSA2-1999). Cuando la PA sistólica y

diastólica se ubican en diferentes etapas de HAS, se utilizará el valor más alto para clasificarla (NOM 030-SSA2-1999).

f) Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión arterial esencial está destinado a llevar las cifras tensionales a los niveles normales de 130/80 mm/Hg (González et al., 2003), para disminuir los eventos cardiovasculares y la mortalidad asociadas con esta enfermedad. Se ha comprobado que niveles  $\leq$  130/80 mmHg parecen garantizar la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad en general (Flack et al., 2003).

Las medidas higiénicas y dietéticas son el primer paso del tratamiento y consisten en: disminución del consumo de sal, ejercicio y medidas nutricionales para mantener el peso adecuado (Wofford y Hall, 2004), evitar el tabaco, alcohol y estrés (Braunwald et al., 2002). De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana las etapas 1 y 2 se tratan con estas medidas básicas durante 12 y 6 meses respectivamente. Si no disminuyen las cifras tensionales en los plazos arriba descritos, se iniciará entonces el tratamiento medicamentoso (NOM 030-SSA2-1999).

En la UMF 16 de Querétaro, se siguen estos lineamientos para la etapa 1, por un plazo aproximado de 2 a 3 meses, con indicaciones higiénico-dietéticas y solicitud de exámenes de laboratorio, como química sanguínea completa y examen general de orina. Se vuelve a revisar al paciente en plazo de un mes para conocer los resultados de laboratorio e insistir en las medidas de ejercicio y dieta. Cuando existen alteraciones en las pruebas de sangre u orina, se instituye el tratamiento necesario y se vuelve a citar al enfermo en un mes, para continuar su control. En el caso de no existir anomalías en los exámenes, se cita en el plazo de 1 a 2 meses si en la siguiente consulta vuelve a presentar presión arterial superior a 139/89 se inicia el tratamiento medicamentoso, inicialmente con diuréticos del tipo de la Clortalidona.



Cuando las medidas de higiene y dieta no se acatan, o no son suficientes se hace necesaria la prescripción de medicamentos, entre los cuales existe una gran variedad y según su mecanismo de acción se clasifican en cinco grupos terapéuticos: 1) Fármacos anti-adrenérgicos, actúan sobre el cerebro o bloqueando a los receptores alfa o beta adrenérgicos en los tejidos efectores; 2) Vasodilatadores: disminuyen la resistencia periférica; 3) Antagonistas del calcio: que pueden ser derivados de la fenilalquilamina (verapamilo), las benzodiazepinas (diltiazem), y las dihidropiridinas (nifedipino); 4) Inhibidores del sistema renina angiotensina: hay inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril) y antagonistas de la angiotensina II (telmisartán, losartán); y, 5) Diuréticos, que son los medicamentos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión (Braunwald et al., 2002); Además de baratos, los diuréticos del tipo de las tiazidas como la Clortalidona, a dosis de 12.5 a 25 mg/Kg/día, previenen con mayor eficacia una o más de las enfermedades cardiovasculares como infarto cerebral o al miocardio e insuficiencia cardiaca (ALLHAT Collaborative Research Group, 2002).

Es importante anotar que, el tratamiento a largo plazo, es necesario para el control de la hipertensión; lo cual, pocas veces es acatado por el paciente, debido a que implica cambios en el estilo de vida y la administración crónica de medicamentos que en poco tiempo es abandonada (Olaiz et al., 2003).

## II.2 FITOFÁRMACOS

La utilización de las plantas con fines curativos se remonta al inicio de la historia humana y en ellas tiene su origen gran parte de la medicina moderna. La OMS señala que, aproximadamente el 80 % de las personas que vive en los países en desarrollo, utiliza la medicina tradicional herbolaria para resolver sus problemas de salud (WHO, 2002). En los últimos años, el uso de plantas con fines curativos ha tenido auge en países occidentales (WHO, 2002). En México, hay un mundo diferente y rico de conocimientos médicos, que se basa principalmente en el uso de plantas medicinales que solucionan eficazmente muchos padecimientos

(Lozoya, 1999). Desde el punto de vista científico también el interés por los recursos naturales y sus posibilidades terapéuticas han venido en aumento. En México, se han realizado estudios que demuestran la aceptación de la herbolaria y los fitomedicamentos, (Taddei-Bringas et al., 1999; Romero-Cerecero et al., 2004); siendo el IMSS la primera institución, que desde 1977, patrocina numerosas investigaciones en plantas medicinales (Lozoya, 1999).

Entre los compuestos químicos con mayor actividad biológica se encuentran los polifenoles, que son pigmentos muy abundantes en los vegetales, a los que dan aromas y colores. Algunos ejemplos de alimentos derivados de plantas y ricos en polifenoles, son: el vino tinto, manzana, jugo de naranja y legumbres (Kris-Etherton et al., 2002). Dentro del grupo de polifenoles, los flavonoides son los más abundantes, se encuentran en las partes más jóvenes y más expuestas al sol, ya que la luz solar favorece su síntesis (Middleton et al., 2000). Confieren el color amarillo a las frutas y verduras, además de estar presentes en prácticamente todas las plantas comestibles (Kris-Etherton et al., 2000). Los flavonoides parecen ser nutrientes muy seguros, con un amplio rango de actividades bioquímicas y farmacológicas que apoyan su papel como promotores de la salud, y preventivos de la enfermedad (Middleton et al., 2000).

Las especies del género *Citrus* (frutas cítricas), son de gran interés debido a que tanto sus frutos como las hojas de estas plantas, contienen grandes cantidades de flavonoides. Estos compuestos de tipo polifenólico, han demostrado poseer diversas actividades biológicas como anticarcinogénicos (Kawaii et al., 1999), antiinflamatorios (Middleton et al., 2000) y en años recientes como antihipertensivos (Reshef et al., 2005). Los flavonoides más representativos del género *Citrus* son: la hesperidina, naringina, neohesperidina y narirutina. (Kawaii et al., 2000).

La naringina y la hesperidina son flavonoides, conocidos desde mediados del siglo pasado, como componentes biológicamente activos, de las frutas cítricas; llamados en conjunto vitamina P, fueron abundantemente estudiados. Pero, el interés por estos compuestos decayó por algunas décadas, probablemente por no

encontrar datos concluyentes en la actividad de los mismos, sobre la fragilidad capilar (Lee, 1960).

En la actualidad, la hesperidina se utiliza como compuesto activo en el Daflon<sup>MR</sup>, a dosis de 50 mg, 2 veces al día, para el tratamiento de la insuficiencia venosa, al parecer sin efectos colaterales, ni tóxicos (PLM, 2006). Mientras tanto, se ha demostrado el efecto hipocolesterolemiante (Jeon et al., 2004), y antioxidante (Jeon et al., 2001) de la naringina, a la cual se le atribuye el efecto antihipertensivo, de un cítrico dulce híbrido de la toronja (*Citrus paradisi*) y el pomelo (*Citrus grandis*) (Reshef et al., 2005).

Entre las plantas que se han reportado con actividad antihipertensiva están el zapote blanco (*Casimiroa edulis*), chayote (*Sechium edule*), muérdago (*Viscum album*) (Lozoya, 1980) y la jamaica (*Hibiscus sabdariffa*) (Flores, 2002). También se ha comprobado el efecto hipotensor del cítrico dulce, que disminuye la presión arterial diastólica, en pacientes con HAS etapa I (Reshef et al., 2005). Mientras que en Trinidad y Tobago, se utiliza la especie *Citrus paradisi* (Lans, 2006), en México, la lima de chichi (*Citrus limetta*) es consumida como antihipertensivo (Argueta et al., 1994).

### II.3 CITRUS LIMETTA RISSO

#### a) Antecedentes etnobotánicos

La lima de chichi (*Citrus limetta* Risso), perteneciente a la familia Rutaceae es una planta considerada como GRAS (generally recognized as safe). Originaria de Asia, habita en climas cálidos, semicálidos y templados, entre los 200 y 2000 msnm. Asociada a vegetación perturbada, derivada de bosques tropicales, subperennifolio y perennifolio, es un árbol pequeño de espinas muy puntiagudas. Con hojas ligeramente onduladas. Sus flores son blancas y los frutos miden hasta 6 cm de largo, son verde amarillentos, con una protuberancia en la punta y pulpa abundante (Argueta et al., 1994).

El uso medicinal más frecuente que se da a la lima es para bajar de peso, en los estados de Hidalgo, Michoacán y Puebla (Argueta et al., 1994). Las hojas se

emplean contra el colesterol, cólicos, vómito, diarrea (Encuesta Nacional IMSS, 1985), alteraciones nerviosas (Álvarez, 2003) y para regular la presión arterial (Argueta et al., 1994).

b) Estudios Fitoquímicos y Farmacológicos

Se ha reportado que los frutos de *C. limetta* flavonoides del tipo hesperidina, narirutina, isorhoifolina, diosmina y en menor cantidad naringina (Nogata et al., 2006). El primero y el último de estos compuestos poseen actividad antihipertensiva comprobada (Ohtsuki et al., 2002; Reshef et al., 2005). En el caso de las hojas de esta planta, hasta el momento no se ha realizado el estudio fitoquímico.

En cuanto a su efecto biológico, se comprobó en ratones, que el extracto acuoso de la hoja de *C. limetta*, a dosis de 500mg/kg impide la elevación de la tensión arterial producida por AGII, sin presentar efectos adversos o muerte a dosis de hasta 2000mg/kg (Perez et al., 2010).

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### *Tipo de diseño*

Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, doble ciego, en derechohabientes de la UMF 16, IMSS, de la Delegación Querétaro, con hipertensión arterial sistémica etapa I, en el periodo comprendido entre junio 2009 y junio 2010.

Se comparó la eficacia, tolerabilidad y seguridad del extracto acuoso de las hojas de lima con respecto a la Clortalidona, para disminuir la presión arterial en pacientes que presentaban la presión arterial alta etapa 1 (140-159/ 90-99 mmHg) basado en la clasificación y criterios diagnósticos de la norma oficial mexicana (NOM 030-SSA2-1999).

El muestreo fue probabilístico, aleatorio simple. El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para diferencias de variables medidas por porcentaje, resultando una  $n = 40$  para cada grupo.

Fórmula: 
$$n = \frac{(100 ((100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2 \times f \times xb))}{(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:  $p_1$  = la proporción de respuesta máxima para el grupo control (Clortalidona), calculada en 30%, que es el efecto máximo descrito para el control;  $p_2$  = es la proporción de respuesta esperada en el grupo experimental, calculada en 60%;  $(f \times xb) = 7.9$ , cuando:  $\alpha = .05$  y  $\beta = .20$ .

Se invitó a los médicos familiares, enfermeras de salud pública y al personal de medicina preventiva a derivar pacientes hipertensos en etapa 1, recién diagnosticados, que no hubieran iniciado tratamiento medicamentoso.

Todos los pacientes fueron reclutados en la Clínica 16 de Medicina Familiar, del IMSS en Querétaro, en acuerdo a lo establecido en los criterios de selección. Se

destinó un espacio específico para el estudio. Se incluyeron a los pacientes que aceptaron participar en el estudio, previo consentimiento informado y firmado, con un índice de masa corporal entre 24 y 35 Kg/m<sup>2</sup>; sin tratamiento farmacológico antihipertensivo tres meses anteriores a su inclusión en el estudio; en caso del sexo femenino que no se encontrara embarazada o lactando; y que, de preferencia utilizara DIU, se hubiera realizado oclusión tubaria bilateral o presentara ausencia de la menstruación de tres años como mínimo. También se tomó en cuenta que los siguientes estudios de laboratorio estuvieran dentro de los límites normales: biometría hemática, urea, creatinina, alanino amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST) séricas, considerando como normal los rangos determinados por el laboratorio.

Se excluyeron pacientes con antecedente de infarto al miocardio; diabetes mellitus; enfermedades infecto-contagiosas; cáncer; hipertensión arterial sistémica secundaria; alcoholismo, aquellos que por su actividad laboral o familiar tuvieran que ausentarse de la ciudad (por lo menos una vez al mes); y, pacientes con historial médico de falta de apego al tratamiento.

Las condiciones para terminar el estudio por anticipado fueron: la presencia de urgencia hipertensiva en algún momento del estudio (PAD  $\geq$  110 mm. de Hg, con síntomas de síndrome vasculoespasmódico); cambio de residencia; abandono voluntario del tratamiento; y, amenorrea o embarazo en mujeres en edad fértil con en cualquier etapa del estudio.

El tratamiento experimental consistió en cápsulas ingeribles de extracto acuoso, seco de las hojas de *C. limetta*, estandarizado en 10 mg/g del flavonoide mayoritario. Administradas dos veces al día, vía oral.

El tratamiento control consistió en cápsulas ingeribles de Clortalidona 25 mg. Administrar una vez al día, vía oral, por las mañanas. Por la noche se administró una capsula con placebo.

La preparación del fitomedicamento se llevó a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica del Sur, en Xochitepec, Mor., que cuenta con una planta piloto para la fabricación de fitomedicamentos prototipo.

El proceso de producción se realizó siguiendo las “Buenas Prácticas de Manufactura” de la industria farmacéutica. La Clortalidona se envasó también, en el laboratorio de prototipos, bajo las mismas normas, controles y presentación final que el extracto.

Se consideró eficacia terapéutica a la disminución de la presión arterial media en 10 mmHg o más, en la última visita de control respecto del inicio (anexo IV), se anotó la cifra de presión arterial inicial y final, restando ambas se obtiene la eficacia.

Como tolerabilidad terapéutica se consideró la ausencia de signos o síntomas colaterales, catalogados como moderados o severos, en cualquiera de las visitas de control (anexo V).

Para considerar seguridad terapéutica se evaluó la ausencia de alteraciones patológicas en cualquiera de las siguientes pruebas bioquímicas: ALT, AST, urea y creatinina (anexo IV).

Dentro de las variables sociodemográficas y somatométricas a analizar se incluyeron el sexo, la edad, el índice de masa corporal (IMC), la actividad física y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

También se valoró el apego a tratamiento mediante pregunta directa al paciente en donde refiere haber tomado el medicamento como se prescribió además de corroborar con los frascos que se otorgaron al volverlos vacíos.

Para la obtención de datos se adiestró a un médico residente de medicina familiar, participante en el estudio, en la aplicación y llenado de cuestionarios: inicial, seguimiento y efectos colaterales; en los procedimientos de: asignación y dotación del tratamiento; así como, para dar información e indicaciones pertinentes a los pacientes, en cuanto a: su participación en el estudio, riesgos y derechos,

consentimiento informado y que hacer en el caso de: síntomas severos o crisis hipertensiva. Además se hizo hincapié en la forma correcta de tomar la presión arterial (anexo II); solicitud y registro de resultados de los exámenes de laboratorio.

En la *primera visita* se le explicó al paciente en qué consistía el estudio, si aceptaba participar, se contestaba el cuestionario inicial (anexo III). Se le tomó la presión arterial para constatar que ésta se encuentra entre los rangos requeridos para el estudio. A continuación, se le solicitó la firma del consentimiento informado, previa lectura del mismo y respuesta a las preguntas que surjan. Se instruyó al paciente a cerca de las medidas higiénico-dietéticas, y se envió al servicio de nutrición de la unidad. También se solicitaron los exámenes de laboratorio antes ya mencionados.

Las instrucciones que se le dieron al paciente fueron: seguir las medidas de dieta y ejercicio comentadas anteriormente y referidas por nutrición, acudir al laboratorio por cita para la realización de los exámenes. Se citó en 1 semana.

En la *segunda visita* se analizaron y reportaron los exámenes de laboratorio en el apartado del cuestionario correspondiente, se tomó la presión arterial y si continuó dentro de los rangos especificados para el ingreso al estudio, se procedió a la asignación del tratamiento foliado, con forme ingresaban al estudio se asignaba el tratamiento consecutivamente. Se recabaron los datos requeridos en el cuestionario de efectos colaterales (anexo IV), para registrar síntomas previos a la administración del tratamiento y no se atribuyeron al mismo; al mismo tiempo que, cuando existieron tales síntomas: se registro si se modificó en cuanto a su intensidad. Se proporciona la primera dotación del tratamiento asignado.

Las instrucciones para el paciente fueron: 1) acerca de la toma del medicamento, horarios y dosis; 2) Que hacer en caso de síntomas colaterales intensos: suspender inmediatamente el tratamiento y acudir a consulta; 3) En caso de crisis hipertensiva (información de los síntomas): acudir al servicio de urgencias, y comunicarse con el médico responsable del estudio; 4) En caso de amenorrea en mujeres en edad fértil, suspender inmediatamente la medicación y acudir a consulta



con el médico responsable; 5) Acudir a la siguiente cita que se programa en dos semanas. *Nota:* Si llegara a presentarse una crisis hipertensiva será considerado como fracaso terapéutico en cualquier fase del tratamiento.

En la *tercera visita* (2 semanas de tratamiento) se interrogó y examinó al paciente, para recabar las cifras de tensión arterial y la posible presencia de efectos colaterales, con el llenado de las partes correspondientes en los anexos III y IV. Se resolvieron dudas si es que existen. Se proporcionó segunda dotación del tratamiento asignado, suficiente para dos semanas. Se citó en dos semanas más y se dieron mismas indicaciones de toma de medicamento y síntomas colaterales así como datos de crisis hipertensiva.

En la *cuarta visita* (4 semanas de tratamiento), se interrogó y exploró al paciente con los mismos fines de la visita anterior. Se resolvieron dudas. Se solicitaron los mismos exámenes de laboratorio de la primera visita. Se proporcionó tercera dotación del tratamiento correspondiente. Las instrucciones para el paciente fueron: 1) realizarse los exámenes de laboratorio; 2) tomar el tratamiento como se ha indicado; 3) permanecer atento a la aparición o modificación de posibles síntomas colaterales; y, 4) acudir puntualmente a su próxima cita.

La *quinta visita* fue el fin del estudio con 6 semanas de tratamiento, se interrogó y exploró al paciente, recabando los datos necesarios para los instrumentos IV y V; de igual manera, se revisaron y anotaron, en su lugar correspondiente, los resultados de laboratorio solicitados. Se realizó un resumen con la evolución del paciente y los resultados de los exámenes de laboratorio para el médico familiar tratante; este informe, se entregó al paciente. Se resolvieron las dudas existentes y se dió por finalizada la participación de este paciente en el estudio.

### *Análisis estadístico*

Dentro del análisis estadístico se creó una base de datos con los resultados de los cuestionarios, una vez incluidos todos los pacientes se procedió a la validación de los datos y subsecuentemente se realizó el análisis estadístico, como sigue:

Estadística descriptiva para variables cualitativas con frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas se reportaron como medias  $\pm$  desviación estándar (DE).

Estadística inferencial no paramétrica de dos grupos independientes con  $\text{Chi}^2$ , para comparar los tratamientos y Prueba de Wilcoxon (grupos relacionados), para analizar la evolución de los síntomas colaterales en cada grupo. Las cifras de presión arterial sistólica y diastólica y los resultados de laboratorio se examinaron con t de Student para grupos independientes. En todos los casos se aceptó significancia estadística cuando  $p \leq .05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

**EFICACIA DEL EXTRACTO ESTANDARIZADO DE *Citrus limetta* RISSO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

**CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes de 30 a 65 años de edad, de ambos sexos.

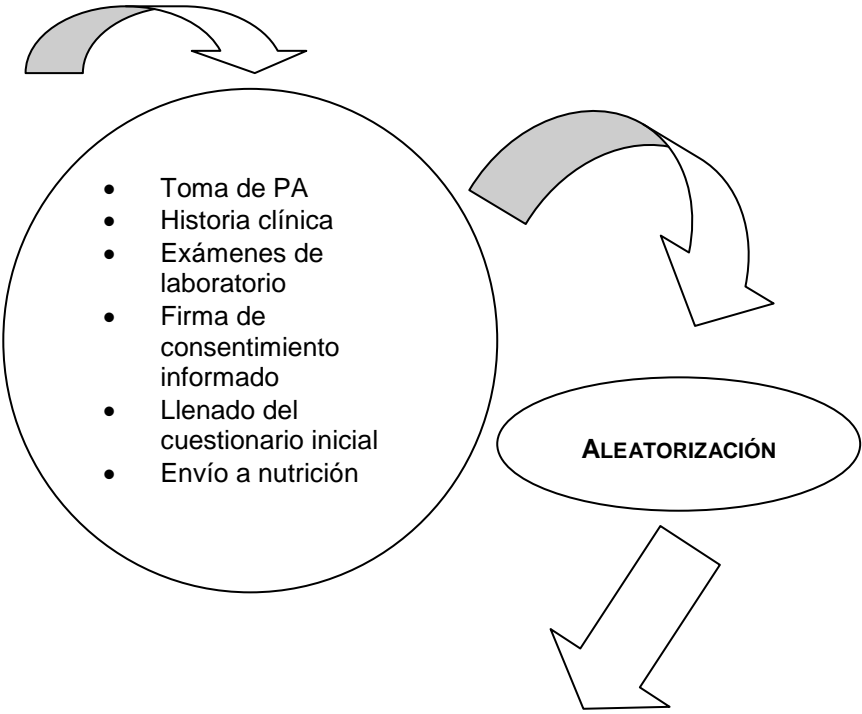
Que acepten participar en el estudio y firma del consentimiento informado.

Con IMC entre 24 y 35 Kg/m<sup>2</sup>.

Sin tratamiento farmacológico anti hipertensivo tres meses anteriores a su inclusión en el estudio.

En caso de sexo femenino que NO se encuentre embarazada o lactando, y utilice DIU, se haya realizado oclusión tubaria bilateral o haya dejado de menstruar hace más de tres años.

Con los siguientes estudios de laboratorio dentro de límites normales: BH, urea, creatinina, AST y ALT séricas.



**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Presencia de urgencia hipertensiva en algún momento del estudio

(PAD ≥ 110 mm. de Hg, con síntomas de síndrome vasculoespasmódico)

Mujeres con amenorrea o embarazo en cualquier etapa del estudio

Cambio de residencia

Abandono voluntario.

**TRATAMIENTO**

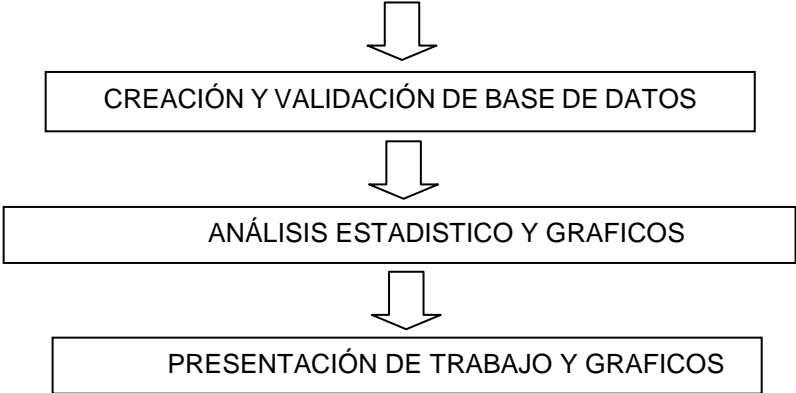
Ingesta de medicamento (Clortalidona n=39, lima n=40)

Orientación para toma de medicamento

Cita cada 2 semanas para: Recolección de los datos, dotación de medicamento, toma de PA, peso y medición de síntomas colaterales

Toma de laboratorios a las 5 semanas de haber iniciado el tratamiento.

Fin del tratamiento a las 6 semanas.



#### IV. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este ensayo clínico se reclutaron pacientes con hipertensión arterial etapa I, de reciente diagnóstico sin tratamiento previo. El tratamiento instituido a cualquiera de los grupos en este estudio, correspondió al de la Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión. El manejo consistió en medidas de higiene y dietéticas, principalmente: mantener el peso adecuado, bajo consumo de sal y grasas en la dieta y hacer ejercicio físico. En este protocolo, se propone el tratamiento con las mismas medidas de higiene y además la administración de Clortalidona o extracto.

La especie *Citrus limetta* se utiliza, en México, para el tratamiento de la hipertensión, el fruto de esta planta presenta hesperidina y naringina, que poseen efecto antihipertensivo comprobado; y el extracto acuoso de sus hojas, inhibió el efecto hipertensor de la AG II, en ratones. Por lo que, es factible obtener buenos resultados. Además, el consumo de frutas e infusiones de hojas de plantas cítricas no han reportado toxicidad. La hesperidina, uno de los compuestos más abundantes en estas especies, se ha estudiado desde hace más de 50 años, sin encontrar efectos colaterales tóxicos, en animales ni humanos. El fitomedicamento y la Clortalidona se elaboraron bajo las normas de Buena Manufactura de la Industria Farmacéutica.

Se dieron indicaciones concretas y precisas de cómo reconocer y que hacer, en caso de síntomas colaterales intensos o severos y/o crisis hipertensiva; ambos hechos, se consideran los mayores riesgos para el paciente. Con lo anteriormente expuesto, prácticamente se asegura la nula o escasa toxicidad, que aunado al hincapié en las medidas higiénico-dietéticas recomendadas e indicaciones precisas acerca de síntomas adversos y crisis hipertensivas, se disminuye al mínimo posible el riesgo para el paciente.

Se informó ampliamente al inicio y siempre que sea requerido por el participante, a cerca de los procedimientos a desarrollar, el riesgo que implican y sus derechos a a la información final de resultados globales, o personales; y, la

posibilidad de abandonar el estudio, en cualquier momento del mismo, sin menoscabo de su derecho a atención médica en el IMSS. Los datos personales de los individuos participantes, serán manejados en forma confidencial, y los resultados se utilizarán únicamente con fines de investigación. También, se solicitará la firma del consentimiento informado (anexo 2).

Por todo lo anterior, se considera que los procedimientos realizados cumplieron con las normas éticas y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Además, este estudio se apegó a las recomendaciones para la investigación biomédica en seres humanos, dictadas en la declaración de Helsinki en 1964 y revisadas en Tokio en 1975. Así mismo, se respetaron los principios contenidos en el Código de Nuremberg, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

El proyecto fue autorizado por el Comité de Ética de la Coordinación Nacional de Investigación.

## V. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 79 participantes. Todos ellos completaron el tratamiento administrado. Cuando se abrió la tabla de aleatorización 39 pacientes habían tomado Clortalidona y 40 recibieron el extracto acuoso de las hojas de *C. limetta*. Ningún paciente presentó crisis hipertensiva o intolerancia a los medicamentos por lo que no hubo pacientes eliminados.

El análisis de las variables socio-demográficas y antropométricas no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 1). Asimismo, los dos grupos de tratamiento fueron similares en antecedentes familiares de infarto e hipertensión y en la realización de ejercicio.

Tabla1. Características socio demográficas, antropométricas y antecedentes hereditarios al inicio del tratamiento

	Clortalidona (n=39)	<i>C. limetta</i> (n=40)	<i>p</i>
Sexo (M/F)	21/18	16/24	.218
Edad	48.2±10.7	47.2±11.1	.707
Peso	80.4±12.7	76.3± 12	.145
IMC	29.7± 3	29.8±4	.869
AHF%	53.8%	53.8%	.905
Ejercicio (%)	23%	35%	.243

Valor de *p* obtenido con t de Student para las variables de edad, peso e IMC y con Chi<sup>2</sup> para el resto.

Respecto al índice de masa corporal (IMC) previo al tratamiento se observó la siguiente distribución, para el grupo de Clortalidona y *C. limetta*, respectivamente: 2 y 5 personas presentaban IMC ≤ 25 (normal); 21 y 16 con sobrepeso; y, 16 y 17 con obesidad, respectivamente. No hubo diferencia estadística entre estos valores

iniciales. Tampoco se observaron variaciones significativas en el peso, ni en el IMC, durante o al final de la administración de los dos tratamientos.

### Eficacia

No obstante que las cifras iniciales de PA sistólica, diastólica y media fueron similares en ambos grupos; los pacientes que recibieron *C. limetta* redujeron significativamente la presión diastólica en las primeras dos semanas de tratamiento, comparado con aquellos que tomaron Clortalidona (Figura 1). También se observó disminución en la presión sistólica prácticamente desde el inicio del tratamiento, aunque sin diferencias estadísticas entre los grupos control y experimental (Figura 2). Ambos tratamientos mantuvieron su efecto antihipertensivo hasta el final del estudio.

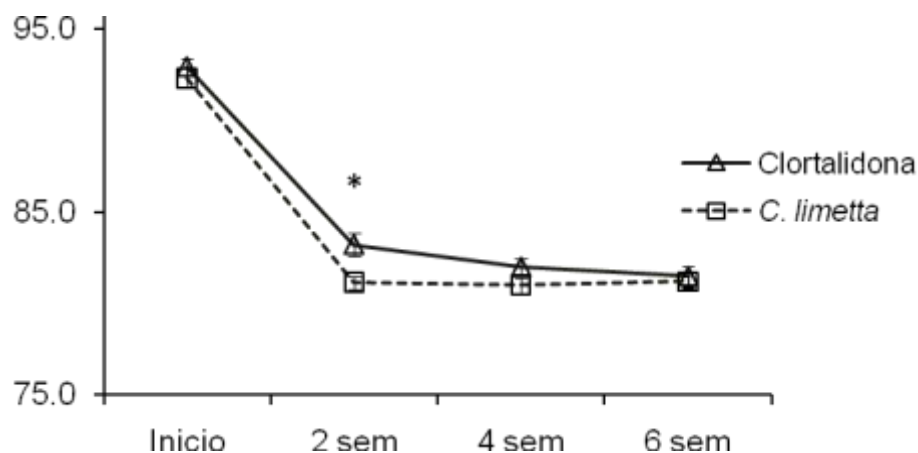


Figura 1. Evolución de la PA diastólica en ambos grupos, durante las 6 semanas de tratamiento. \* $p=0.004$  (t de Student).

Como se muestra en la Tabla 2, el extracto de *C. limetta* fue eficaz para disminuir la PA media, 10mmHg o más, en 82% de los pacientes, desde la segunda

semana de tratamiento. Mientras que la Clortalidona alcanzó este porcentaje a las cuatro semanas de administración. Ambos tratamientos mantuvieron los mismos niveles de eficacia hasta el final del ensayo.

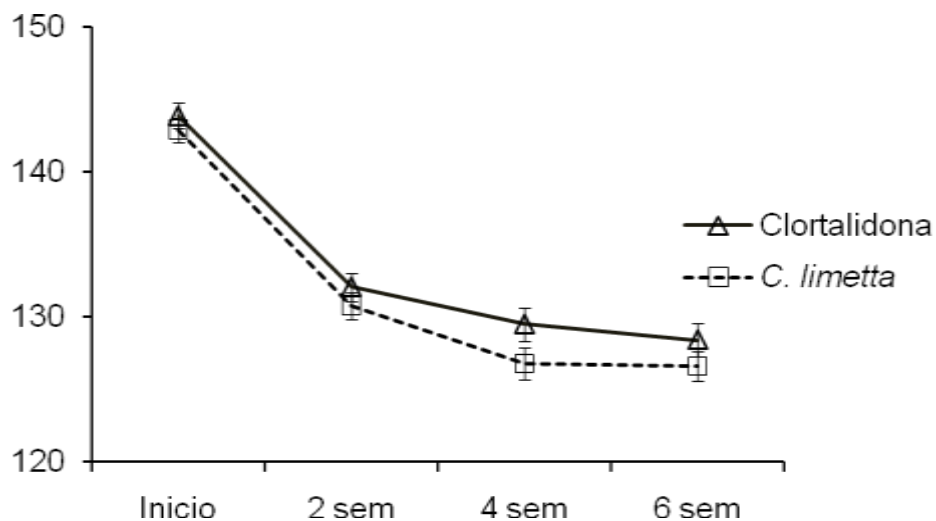


Figura 2. Evolución de la PA Sistólica durante las 6 semanas en ambos grupos de tratamiento  $p=.09$  (t de Student)

Tabla 2. Porcentaje de pacientes que disminuyeron en 10mmHg o más la PA media, con cada uno de los tratamientos administrados.

	2 sem (%)	$p$	4 sem (%)	$p$	6 sem (%)	$p$
Clortalidona	64	.050	84	.139	89	.378
<i>C. limetta</i>	82		87		90	

Valores de  $p$  obtenidos con  $\text{Chi}^2$



## Seguridad

Los 79 pacientes incluidos en este estudio presentaron valores normales en los exámenes de BH y general de orina, al inicio y al final del estudio. Asimismo, los valores obtenidos en la glucosa, urea, creatinina y ALT se encuentran dentro de la normalidad y son similares para ambos grupos (Tabla 3). Mientras que, los títulos de la Aspartato aminotransferasa (AST), desde el inicio, fueron menores en los pacientes tratados con *C. limetta* y esta diferencia se volvió a observar al final del estudio. Cabe mencionar que, ninguno de los tratamientos provocó elevación de las enzimas hepáticas en la evaluación final.

Tabla 3. Valores iniciales y finales de las pruebas de laboratorio realizadas.

	Inicial			Final		
	Clortalidona	<i>C. limetta</i>	<i>p</i>	Clortalidona	<i>C. limetta</i>	<i>P</i>
Glucosa	94.15±1.96	95.78±1.75	.539	91.39±1.59	94.90±1.78	.138
Urea	29.08±1.5	28.18±1.29	.650	28.23±1.42	26.55±1.28	.382
Creatinina	.75±.03	.77±.02	.526	.77±.18	.78±.15	.831
ALT	57.13±3.75	49.65±2.16	.086	55.46±3.48	48.90±2.24	.115
AST	34.85±2.31	28.13±1.48	.016	32.95±1.76	27.13±1.25	.008

Los datos representan a la Media ± DE. Valores de *p* obtenidos con t de Student

## Tolerancia

Se interrogó en cada visita a cerca de 51 posibles síntomas colaterales, abarcando todos los aparatos y sistemas. Los resultados más importantes, por la frecuencia de los síntomas, se presentan en gráficas (3a hasta 3f) por considerarse de mayor facilidad para su lectura. De igual manera, aquellos efectos colaterales que fueron reportados de uno a cuatro pacientes (2.5 a 10%) se presentan en la Tabla 4.

Los síntomas más frecuentes fueron cefalea y mareos (Figs. 3a y 3b), los cuales disminuyeron paulatinamente y de forma similar, en ambos grupos de tratamiento. No obstante, se encontraron diferencias significativas entre el inicio y el final de ambas administraciones.

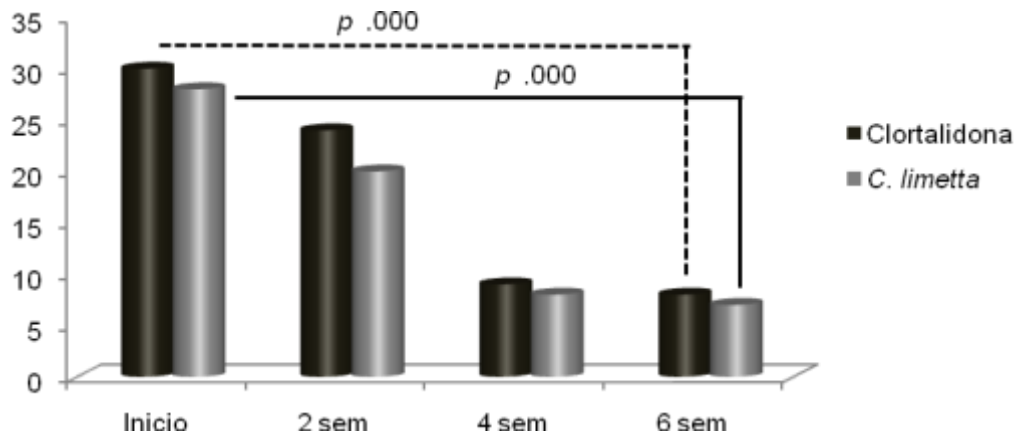


Figura 3a. Evolución de la Cefalea durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de *C. limetta*. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos ( $\chi^2$ ). Se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para calcular las diferencias entre el inicio y el final de cada tratamiento.

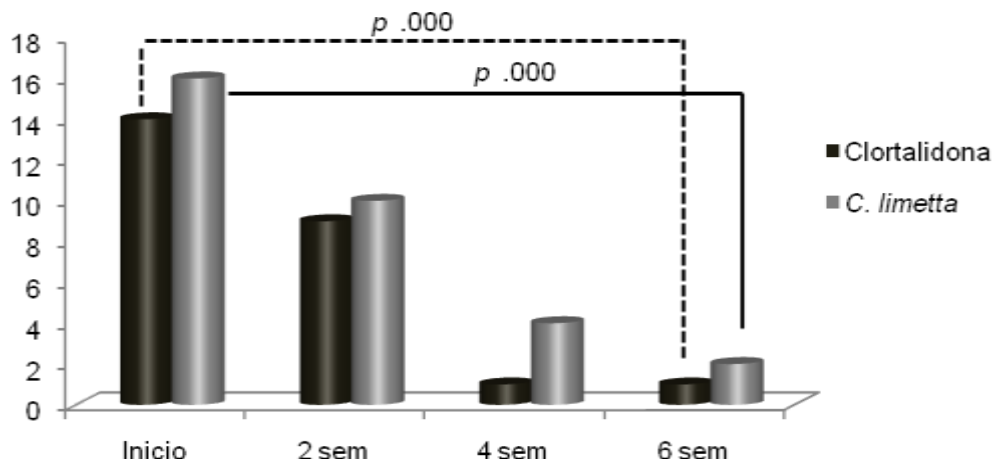


Figura 3b. Evolución del Mareo durante las seis semanas de tratamiento en los grupos Control y Experimental. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos ( $\chi^2$ ). Las diferencias entre el inicio y el final de cada tratamiento se calcularon con la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Llama la atención que, tanto los pacientes tratados con Clortalidona como los que tomaron el extracto de *C. limetta* presentaron síntomas asociados al manejo corporal de líquidos, tales como: aumento en la frecuencia urinaria (Fig. 3c) y disminución del edema en miembros inferiores (Fig. 3d).

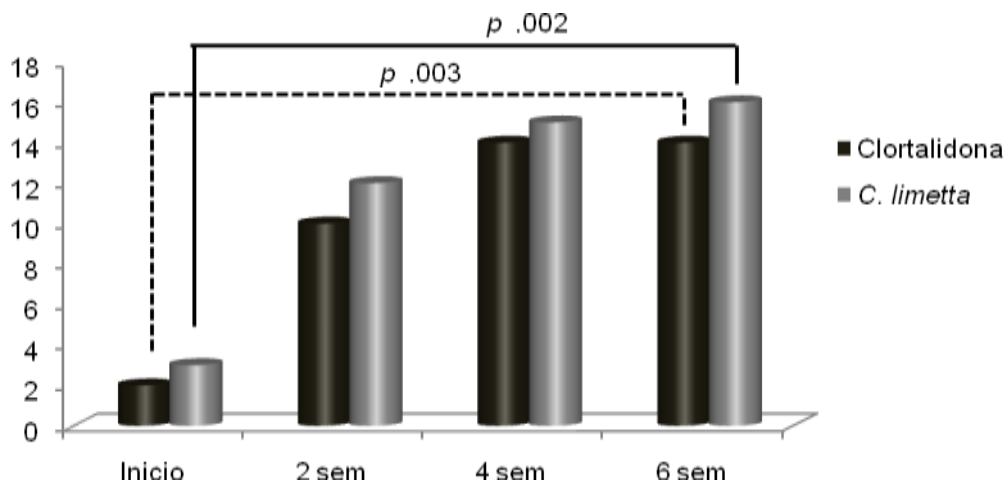


Figura 3c. Evolución de la Poliuria durante las seis semanas de administración de Clortalidona o Extracto acuoso de *C. limetta*. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos ( $\chi^2$ ). Se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para calcular las diferencias entre el inicio y el final de cada tratamiento.

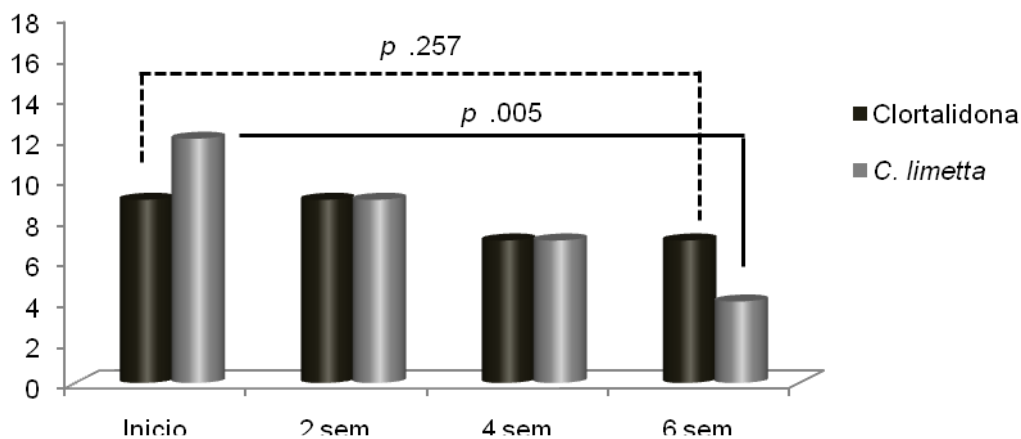


Figura 3d. Evolución del Edema durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de *C. limetta*. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos ( $\chi^2$ ). Las diferencias entre el inicio y el final de cada tratamiento se calcularon con la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Una vez más, el aumento en la frecuencia urinaria y la desaparición del edema no mostraron diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, aunque los dos tratamientos aumentaron el número de micciones por día, solo el extracto de *C. limetta* logró reducir significativamente el edema.

También se reportó la presencia de calambres que fueron en aumento con la administración de Clortalidona; mientras que, la lima provocó una disminución marginal de los mismos. No obstante, el análisis estadístico no mostró diferencias entre el grupo control y el experimental (Fig. 3e).

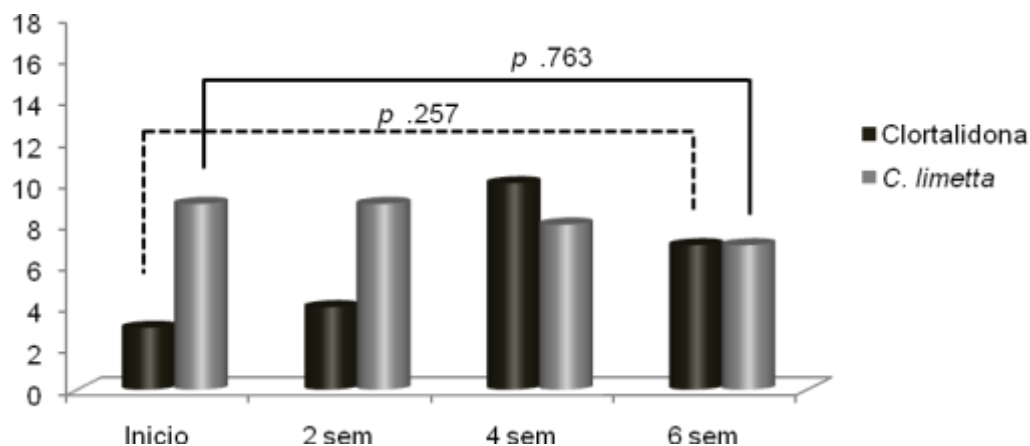


Figura 3e. Evolución de los Calambres durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de *C. limetta*. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos ( $\chi^2$ ). Se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para calcular las diferencias entre el inicio y el final de cada tratamiento.

El insomnio fue uno de los síntomas con mayor prevalencia desde la inclusión de los pacientes al estudio, afortunadamente el número de personas afectadas decreció significativamente con ambos tratamientos (Fig. 3f).

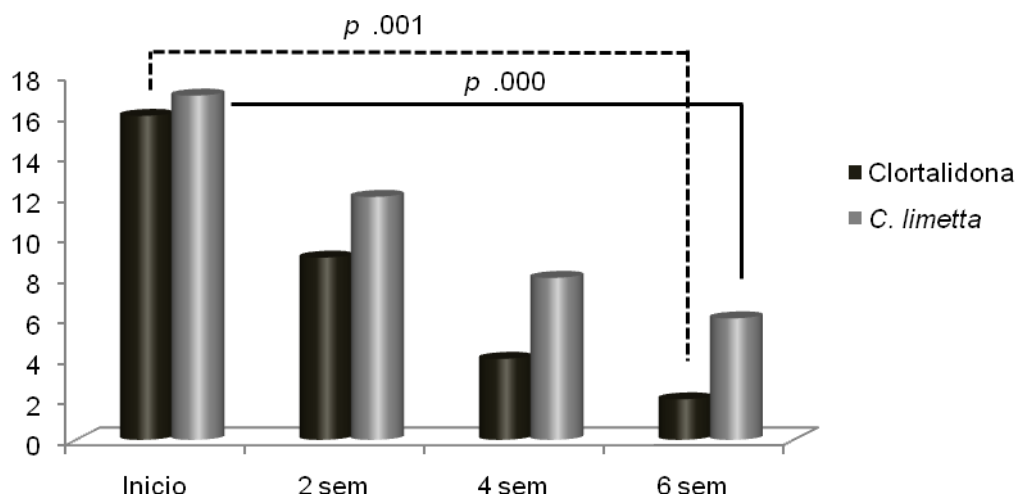


Figura 3f. Evolución del Insomnio durante la administración de Clortalidona o Extracto acuoso de *C. limetta*. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos ( $\chi^2$ ). Las diferencias entre el inicio y el final de cada tratamiento se calcularon con la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Además, se encontraron varios síntomas reportados desde el inicio, en un bajo porcentaje de pacientes, que nunca llegaron a ser severos y fueron controlándose conforme avanzó el tratamiento. La única excepción fue el ardor epigástrico leve o moderado, fue uno de los síntomas mayormente reportado, desde el inicio (41.2 y 27.5%, Clortalidona y *C. limetta*, respectivamente) y disminuyó en un bajo porcentaje de pacientes, hacia el final del tratamiento, quedando en 28.2 y 25%, Clortalidona y *C. limetta*, respectivamente. Mientras tanto, la frecuencia urinaria nocturna permaneció sin cambios en el grupo manejado con el medicamento, pero se triplicó, durante las primeras dos semanas, en el grupo experimental, para ir disminuyendo paulatinamente, hasta quedar en el mismo porcentaje que el grupo control a la sexta y última semana de tratamiento. Tampoco en estos síntomas se encontró diferencia significativa entre grupos, o entre el inicio y final intragrupo (Tabla 4).

Tabla 4. Síntomas colaterales reportados en un bajo número de pacientes

	Inicio		2 sem		4 sem		6 sem	
	Clort	<i>C. lim</i>	Clort	<i>C. lim</i>	Clort	<i>C. lim</i>	Clort	<i>C. lim</i>
Nictamero*	4	2	3	6	3	4	3	3
Dolor cólico	4	3	3	2	1	1	1	1
Constipación	1	3	2	6	1	3	1	3
Depresión	1	2	1	1	0	1	0	0
Ansiedad	0	3	0	2	0	1	0	2
Euforia	1	0	0	0	0	0	0	0
Mal humor	1	1	1	1	0	0	0	0
Debilidad	1	1	1	0	0	1	0	1
Aumento de sueño	0	0	4	3	3	4	3	3
Visión borrosa	0	2	0	1	0	1	0	0
Diarrea	0	1	1	0	0	0	0	0
Nausea	0	1	0	0	0	1	0	2
Sed	0	0	1	0	1	0	0	0
Aumento apetito	0	1	1	0	0	0	0	0
Congestión nasal	1	3	1	2	0	1	0	0
Disuria	1	1	0	0	1	0	1	1
Dif. micción	2	0	0	0	0	0	0	0
Goteo terminal	1	0	2	0	2	1	1	0

\*Número de pacientes.

## VI. DISCUSION

Los resultados de este estudio confirman la hipótesis del efecto antihipertensivo del extracto acuoso de las hojas de *C. limetta*. Además de ser eficaz, este tratamiento mostró mayor eficiencia que la Clortalidona al disminuir la PA media en 10 mmHg o más desde la segunda semana de tratamiento. Mientras que, el tratamiento control igualó este porcentaje de eficacia hasta la cuarta semana. Además, la administración del extracto fue segura y tolerable, como se demuestra con los resultados de laboratorio, al final del estudio y la disminución de síntomas con mayor prevalencia.

El extracto de las hojas de lima presentó mayor efecto sobre la presión diastólica, lo cual coincide con el reporte de estudios en ratones, donde se demuestra que este mismo extracto contrarresta el efecto hipertensor inmediato de la Angiotensina II (AGII) (Perez et al., 2010). Aunque se desconoce el mecanismo de acción del extracto, es posible, que algunos compuestos presentes en las hojas de *C. limetta* impidan el efecto vasoconstrictor de la AGII y esta sea la explicación de un mayor efecto sobre la presión diastólica.

Sin embargo, llaman la atención los cambios significativos en síntomas relacionados al control de líquidos, como el aumento en la frecuencia urinaria y la disminución del edema de miembros inferiores. Ambas manifestaciones se presentaron de manera parecida a la Clortalidona que es un medicamento diurético. Estos datos sugieren un efecto similar en el extracto de las hojas de *C. limetta*.

Las micciones nocturnas (nictúmero) aumentaron de frecuencia, en las primeras dos semanas de tratamiento, en el grupo que recibió *C. limetta*, lo cual puede explicarse por la administración del extracto en la noche; mientras que, la Clortalidona se prescribió solamente en las mañanas. Este síntoma avala un posible efecto diurético de las hojas de lima.

Otros síntomas colaterales que vale la pena mencionar, por ser de los más frecuentes en ambos grupos, son la cefalea y el mareo. Estos síntomas se

atribuyen al proceso patológico de la hipertensión y fueron aliviándose conforme disminuyó la presión arterial. Lo anterior, apoya la eficacia antihipertensiva de ambos tratamientos.

El insomnio, reportado frecuentemente en el cuestionario inicial de los pacientes de los dos grupos, aminoró conforme avanzó el tratamiento y coincide con el aumento de sueño reportado por los pacientes.

A excepción del aumento en la frecuencia urinaria en el día y la noche y el ardor en epigastrio que permaneció igual, los demás síntomas disminuyeron con ambos tratamientos, lo cual indica que el extracto de *C. limetta* y la Clortalidona no originan síntomas colaterales.

La dosis terapéutica de la clortalidona es de 12.5mg a 50mg por día, esta dosis se ha reportado libre de efectos adversos, dosis más altas es carente de efecto terapéutico y empiezan las manifestaciones de alteraciones hidroelectrolíticas, entre ellas: hipocalcemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hipeuricemia, lo que traduce a calambres, tetania, estado diabético metabólico, gota, pérdida de apetito, nauseas leve y vértigo, como manifestaciones mas comunes.



## VII. CONCLUSIONES

1. El extracto acuoso de las hojas de *C. limetta* fue tan eficaz como la Clortalidona, para disminuir la presión arterial, en pacientes con hipertensión etapa 1.
2. La administración del extracto fue más eficiente que la Clortalidona, al lograr el efecto en menos tiempo.
3. La administración de ambos tratamientos fue segura y tolerable.
4. El aumento en la frecuencia urinaria y la disminución del edema de miembros inferiores sugieren efecto diurético en el extracto de las hojas de lima.

## VIII. PERSPECTIVAS

De acuerdo con los resultados obtenidos en este ensayo clínico es importante continuar con el estudio del efecto antihipertensivo de las hojas de *C. limetta*, particularmente en los siguientes aspectos:

1. Continuar con el estudio del efecto antihipertensivo de esta especie en pacientes con hipertensión etapa II y III.
2. Estudiar posibles interacciones medicamentosas y el efecto del extracto en administraciones más prolongadas que las de este ensayo.
3. Realizar el fraccionamiento químico del extracto para conocer cuales compuestos son los responsables del efecto.
4. Determinar en animales de experimentación, si existe efecto diurético.
4. Dilucidar el mecanismo de acción de los compuestos activos, en diferentes tejidos del aparato cardiovascular.

## BIBLIOGRAFIA

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288(23):2981-97.
- Álvarez PL. 2003. Jardín Etnobotánico, Museo de Medicina Tradicional y Herbolario. CONACULTA. INAH. p. 152.
- Argueta VA, Cano AL, Rodarte ME. 1994. *Citrus limetta*. En Atlas de las plantas de la Medicina Tradicional Mexicana. Instituto Nacional Indigenista. Biblioteca de la Medicina Tradicional Mexicana, México. Pag. 902-3.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. 2002. Principios de Medicina Interna. Harrison et al. 15ª. Vol. I, Editorial Mc Graw-Hill. Pag 1692. Cp. 246.
- Botello, C. A. (2006). Efecto de *Citrus limetta* Risso sobre la hipertensión arterial inducida con Angiotensina II en ratones. Tesis de licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México.
- Chiba H, Uchara M, Wu J, Wang X, Masuyama R, Suzuki K, Kanazawa K, Ishimi Y. 2003. Hesperidin, a citrus flavonoid, inhibits bone loss and decreases serum and hepatic lipids in ovariectomized mice. J Nutr 133:1892-1897.
- Cruz CM. 2001. Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México. Arch Cardiol Mex 71(S1):S192-S197.
- Danser AHm van Kesteren CAM, Bax WA, Tavenier M, Derkx FHM, Saxena PR, Schalekamp MA. 1997. Prorenin, rennin, angiotensinogen, and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts. Evidence for rennin binding. Circulation 96:220-226.
- DiBona GF. 2000. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. Hypertension.36:1083-8.
- Encuesta Nacional 1985. Base de datos IMSS, COPLAMAR.
- Flack JM, Peters R, Shafi T, Alrefal H, Nasser SA, Crook E. 2003. Prevention of hipertensión and its complications: Theoretical basis and guidelines for treatment. J Am Soc Nephrol 14:S92-S98.
- Flores RS. 2002. Efectividad Terapéutica y Tolerabilidad del Extracto acuoso estandarizado de Hibiscus sabdariffa en pacientes con Hipertensión Arterial Etapas I y II. Estudio

- Piloto. Tesis de Posgrado Medicina Familiar, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
- González-Juanatey JR, Mazon Ramos P, Soria Arcos F, Barrios Alonso V, Rodríguez Padial L, Bertomeu Martínez V. 2003. Update of the Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on High Blood Pressure. *Rev Esp Cardiol.* 56(5):487-97.
- Jeon SM, Bok SH, Jang MK, Lee MK, Nam KT, Park YB, Rhee SJ, Choi MS. 2001. Antioxidative activity of naringin and lovastatin in high cholesterol-fed rabbits. *Life Sci* 69:2855-2866.
- Jeon SM, Park YB, Choi MS. 2004. Antihypercholesterolemic property of naringin alters plasma and tissue lipids, cholesterol-regulating enzymes, fecal sterol and tissue morphology in rabbits. *Clinical Nutrition* 23(5):1025-1034.
- Kawai S, Tomono Y, Katase E, Ogawa K, Yano M. 1999. Antiproliferative effects of the readily extractable fractions prepared from various citrus juices on several cancer cell lines. *J Agric Food Chem* 47(7):2509-2512.
- Kawai S, Tomono Y, Katase E, Ogawa K, Yano M, Koizumi M, Ito Ch, Furukawa H. 2000. Quantitative Study of Flavonoids in Leaves of Citrus Plants. *J Agric Food Chem.* 48, 3865-3871.
- Kramkowski K, Mogielnicki A, Buczek W. 2006. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J Physiol Pharmacol* 57(4):529-539.
- Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, Griel AE, Etherton TD. 2002. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 113 Suppl 9B:71S-88S.
- Lans CA. 2006. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *J Ethnobiology and Ethnomedicine* 2:45, available from: <http://www.ethnobiomed.com/content/2/1/45>
- Lee RE. 1960. The unique role of ascorbic acid in peripheral vascular physiology as compared with rutin and hesperidin; a micromanipulative study. *J Nutrition* 72:203-209.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. 2001. Molecular Mechanisms of Human Hypertension. *Cell.* 104:545-556.
- Lozoya X. 1980. Mexican Medicinal Plants used for treatment of Cardiovascular Diseases. *American Journal of Chinese Medicine* 8(1):86-95.
- Luft FC, Wlcox CS, Unger T, Kühn R, Demmert G, Rohmeiss P, Ganten D, Sterzel RB. 1989. Angiotensin-induced hypertension in the rat. Sympathetic nerve activity and prostaglandins. *Hypertension* 14(4):396-403.

- Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF, Brunner DB, Gabbiani G, Brunner HR, Pedrazzini T. 1998. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension* 31:1324-1330.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 52:673-751.
- Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial. NOM-030-SSA2-1999.
- Ohtsuki K, Abe A, Mitsuzumi H, Kondo M, Uemura K, Iwasaki Y, Kondo Y. 2002. Effects of long-term administration of hesperidin and glucosyl hesperidin to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 48(5):420-422.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernandez S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México; Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
- Oparil S, Amin Zaman M, Calhoun DA. 2003. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 139:761-776.
- Perez Y, Jimenez-Ferrer E, Alonso D, Botello-Amaro C, Zamilpa A. 2010. *Citrus limetta* leaves extract antagonizes the hypertensive effect of angiotensin II. *Journal of Ethnopharmacology* 128:611-14.
- Picketing TG. 1998. Optimal blood pressure levels. *Am J Hypertension*. 11:877-878.
- Reshef M, Hayari Y, Goren C, Boza M, Madar Z, Knobler H. 2005. Antihypertensive effect of sweetie fruit in patients with stage I hypertension. *Am J Hypertens* 18:1360-1363.
- Romero-Cerecero O, Reyes-Morales H, Herrera-Arellano A, Lozoya-Legorreta X, Tortoriello J. 2004. Aceptación de los fitofármacos por médicos y pacientes en clínicas de atención primaria. *Rev Med IMSS* 42:125-130.
- Schuijt MP, Danser AH. 2002. Cardiac angiotensin II: an intracrine hormone?. *Am J Hypertens* 15:1109-1116.
- Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) 2003
- SINAIS. Secretaría de Salud. Principales causas de mortalidad nacional en edad productiva (15-65 años), 2005. Recuperado el 30 de abril de 2007 de; [http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/tabs/m\\_009.xls](http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/tabs/m_009.xls).

- SinaiS. Secretaría de Salud. Principales causas de mortalidad nacional, en edad posproductiva (65 años y más), 2005. Recuperado el 30 de abril de 2007, de: [http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/tabs/m\\_010.xls](http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/tabs/m_010.xls).
- Taddei-Bringas GA, Santillana-Macedo MA, Romero-Cancio JA, Romero-Téllez MB. 1999. Aceptación y uso de la herbolaria en medicina familiar. *Salud Pública Mex* 41:216-219.
- Touyz RM, Schiffrin EL. 2000. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 52:639-672.
- Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA. 2002. Pastelón HG. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA). *arch. Cardiol Mex.* 72(1):71-84.
- Vickers A, Zollman C. 1999. ABC of complementary medicine: Herbal medicine. *BMJ* 319:1050-1053.
- WHO traditional medicine strategy 2002-2005. Geneve, Suiza. World Health Organization, 2002.
- Wofford MR, Hall JE. 2004. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des* 10 (29):3621-3637.

## ANEXO I. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

UMF No. 16, Santiago de Querétaro, Querétaro      Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado **“Eficacia del tratamiento antihipertensivo de extracto acuoso estandarizado de *Citrus limetta* Risso”**. Registrado ante el comité Nacional de investigación con el número: 2007-785-066.

El objetivo del estudio saber si un medicamento elaborado en base a la lima (*Citrus limetta*) sirve para disminuir la presión arterial en pacientes que la tienen alta. Se me ha explicado que mi participación consistirá en: 1) tomar una cápsula diaria del tratamiento que me asignen, que puede ser: extracto de hoja de lima o Clortalidona (medicamento utilizado para el tratamiento de presión arterial alta), 1 cápsula diaria, por la mañana, durante 6 semanas; 2) Contestar todas las preguntas que me hagan a cerca de mi salud; 3) Hacerme exámenes de sangre, dos veces, antes del tratamiento y al final del mismo; 4) Asistir puntualmente a las citas que se me asignen (5 en total); 5) si soy mujer entre 30 y 50 años tengo que usar dispositivo intrauterino o estar operada para no tener hijos; 6) si se retrasa la menstruación deberé suspender inmediatamente el medicamento y presentarme a consulta lo más pronto posible.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: 1) No conoceré si estoy tomando medicamento o extracto de lima; 2) El tratamiento será suspendido en 6 semanas, independientemente de que me sirva o no; 3) Me han explicado que el tratamiento generalmente, no ocasiona molestias, pero si me siento mal seré atendido el mismo día que lo solicite, en esta clínica; 4) Tendré que acudir cada dos semanas por el tratamiento; 5) me sacarán sangre, dos veces, 10 ml en cada ocasión, antes del inicio del tratamiento y al final.

El investigador responsable se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo, adecuado, que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto, relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto. El investigador responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi pertenencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Aceptante

Dr. Jorge Velázquez Tlapanco Mat 6957404

\_\_\_\_\_  
Testigo

Dra. Cano Bravo Tania Gabriela Mat 99232435

Números telefónicos a los cuales se les puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas relacionadas con el estudio: Unidad de Medicina Familiar No 16 Tel: 2 13 41 31 Ext. 123 y 244 en horario de 8:00 a 16:00, o al teléfono celular 4423448927 las veinticuatro horas del día.

## **ANEXO II**

### **PROCEDIMIENTO BÁSICO PARA LA TOMA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (PA)**

#### Aspectos generales:

- La medición se efectuará después de por lo menos, cinco minutos en reposo.
- El paciente se abstendrá de fumar, tomar café, productos cafeinados y refrescos de cola, por lo menos 30 minutos antes de la medición.
- No deberá tener necesidad de orinar o defecar.
- Estará tranquilo y en un ambiente apropiado.

#### Posición del paciente:

- La P.A. se registrará en posición de sentado con un buen soporte para la espalda, y con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón.
- En la revisión clínica más detallada y en la primera evaluación del paciente con HAS, la P.A. debe ser medida en ambos brazos y, ocasionalmente, en el muslo. La toma se le hará en posición sentado, supina o de pie con la intención de identificar cambios posturales significativos.

#### Equipo y características:

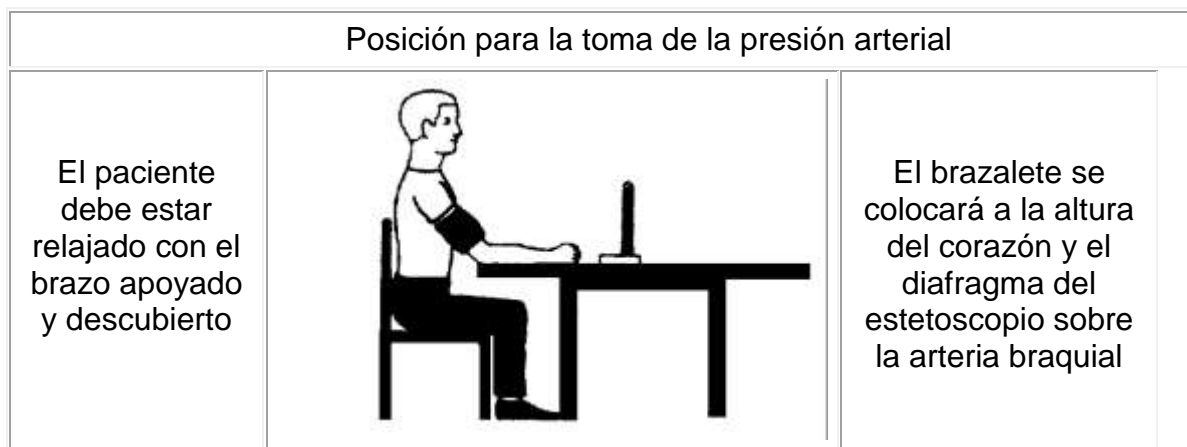
- Preferentemente se utilizará el esfigmomanómetro mercurial, o en caso contrario un esfigmomanómetro aneroides recientemente calibrado.
- El ancho del brazalete deberá cubrir alrededor del 40% de la longitud del brazo y la cámara de aire del interior del brazalete deberá tener una longitud que permita abarcar por lo menos 80% de la circunferencia del mismo.
- Para la mayor parte de los adultos el ancho del brazalete será entre 13 y 15 cm. y, el largo, de 24 cm.

#### Técnica:

- El observador se sitúa de modo que su vista quede a nivel del menisco de la columna de mercurio.
- Se asegurará que el menisco coincida con el cero de la escala, antes de empezar a inflar.



- Se colocará el brazalete, situando el manguito sobre la arteria humeral y colocando el borde inferior del mismo 2 cm. por encima del pliegue del codo.
- Mientras se palpa la arteria humeral, se inflará rápidamente el manguito hasta que el pulso desaparezca, a fin de determinar por palpación el nivel de la presión sistólica.
- Se desinflará nuevamente el manguito y se colocará la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humeral.
- Se inflará rápidamente el manguito hasta 30 o 40 mm de Hg. por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica y se desinflará a una velocidad de aproximadamente 2 mm de Hg. /seg.
- La aparición del primer ruido de Korotkoff marca el nivel de la presión sistólica y, el quinto, la presión diastólica.
- Los valores se expresarán en números pares.
- Si las dos lecturas difieren por más de cinco mm de Hg., se realizarán otras dos mediciones y se obtendrá su promedio.



### ANEXO III.

#### ENTREVISTA INICIAL Y SEGUIMIENTO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN ENSAYO CLÍNICO PARA EVALUAR EL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DEL EXTRACTO ACUOSO DE <u>CITRUS LIMETTA RISSO</u>	
FOLIO _____	Tipo de Tratamiento A ( ) B ( )
Nombre _____	
No De Afiliación _____	
Teléfono _____ celular _____	
Domicilio _____ colonia _____	
Edad _____	Sexo M ( ) F ( )
Peso inicial _____ Kg.	Talla _____ mts IMC inicial _____
FC _____ x'	FR _____ x'
Peso final _____ Kg.	IMC final _____
AHF	
Ant. Cardiovasculares	Si ( ) No ( )
Parentesco _____.	
APP	
Antecedente de infarto al miocardio si ( ) No ( )	
Padece diabetes mellitus tipo 2 si ( ) No ( )	
Presencia de cualquier enfermedad infecto contagiosa o cáncer	
SI ( ) No ( )	
Haber tomando algún medicamento antihipertensivo en los 3 meses anteriores al inicio del estudio si ( ) No ( )	
APNP	
Tabaquismo Si ( ) No ( ) ¿Cuántos al día? _____	
Ingesta de bebidas alcohólicas Si ( ) No ( ) ¿Cuál? _____	
Numero _____	
Ejercicio	Si ( ) No ( ) Tipo _____ Tiempo en la semana _____

Registro de TA						
		Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
	TA					
	DIASTOLICA					
	SISTOLICA					
	MEDIA					

### EXAMENES DE LABROATORIO

PARAMETRO	INICAL	FINAL
BH		
GLUCOSA		
UREA		
CREATINIA		
COLESTEROL		
TRIGLICERIDOS		
EGO		
AST		
ALT		

## ANEXO IV

### CUESTIONARIO DE POSIBLES EFECTOS COLATERALES EFICACIA DEL EXTRACTO ESTANDARIZADO DE *CITRUS LIMETTA* RISSO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Nombre: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_  
Tratamiento: \_\_\_\_\_

Instrucciones: Anotar en el nombre del síntoma, en la columna correspondiente a la visita, el número que corresponda según la intensidad referida por el paciente, de acuerdo a la siguiente escala:

1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo

Fecha (día/mes)				
Visita	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

#### RESPIRATORIOS

Disnea (sensación de falta de aire)				
Tos				

#### CARDIOVASCULARES

Bradicardia				
Taquicardia				
Palpitaciones				
Arritmias				
Hipotensión				
Cianosis peribucal, en manos o pies				
Retraso en el llenado capilar				
Edema en miembros inferiores				

#### GASTROINTESTINALES

Nausea				
Vómito				
Diarrea				
Constipación				

Ardor en epigastrio				
Dolor cólico				

#### UROGENITALES

Nictamero (cuántas veces orina en la noche)				
Dolor a la micción				
Dificultad para iniciar la micción				
Goteo terminal (hombres)				
Aumento en la frecuencia urinaria				
Cambio en el ritmo menstrual				
Dolor en mamas				
Disminución de la libido				

#### MUSCULOESQUELÉTICO

Temblor distal				
Disminución de la fuerza				
Calambres				

#### PIEL

Prurito				
Erupción				
Manchas				

#### ALTERACIONES DEL ESTADO ANIMICO

Ansiedad				
Mal humor				
Indolencia				
Euforia				
Depresión				

---

ALTERACIONES DEL SUEÑO

Insomnio				
Aumento en las horas de sueño				
Somnolencia				

ORGANOS DE LOS SENTIDOS

Visión borrosa				
Fotofobia				
Congestión nasal				
Dificultad para percibir olores				
Boca amarga				
Dificultad para percibir el sabor				
Sequedad oral				

MISCELANEOS

Mareo				
Cefalea				
Debilidad				
Sed				
Aumento en el apetito				
Pérdida de apetito				
Otros				

	Leve	Mod	Sev
TOTAL			