

UNIVERSIDAD CENTRAL "MARTA ABREU" DE LAS VILLAS
FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA

TESIS DE DIPLOMA

**Efecto del extracto etanólico de hojas de *Ravenala
madagascariensis* Sonnerat (Strelitziaceae) en ratas
Wistar gestadas y su descendencia**

Autor: Cindy Freire Gómez
Tutor: MSc. Leticia Bequer Mendoza
Dra. C. Katia Ojito Ramos
Asesor: MSc. Tahiry Gómez Hernández

**Santa Clara
2017**



UNIVERSIDAD CENTRAL “MARTA ABREU” DE LAS VILLAS
FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA



TESIS DE DIPLOMA

Efecto del extracto etanólico de hojas de *Ravenala madagascariensis* Sonnerat (Strelitziaceae) en ratas Wistar gestadas y su descendencia

Autor: Cindy Freire Gómez

Tutor: MSc. Leticia Bequer Mendoza¹

Dra. C. Katia Ojito Ramos²

Asesor: MSc. Tahiry Gómez Hernández¹

¹Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Carretera al Acueducto. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. E-mail: leticiabm@ucm.vcl.sld.cu

²Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní km 5,5, Santa Clara 54 830, Cuba. E-mail: kojito@uclv.edu.cu

**Santa Clara
2017**

“El científico no es aquella persona que da las respuestas correctas, sino aquel quien hace las preguntas correctas.”

Claude Lévi-Strauss

A mis padres

Agradecimientos

A mis tutoras porque cada una constituyó una parte imprescindible para realizar esta tesis. A Katia, por sus consejos, su tiempo, por confiar en mí y por querer formarme como una mejor persona y profesional. A Lety y Tahiry, por brindarme sus conocimientos, su casa, su alegría, por no tener horarios y por hacerme sentir en familia.

A todas las personas que me ayudaron en los dos centros responsables de esta tesis. En la universidad, a B.B., Mollineda, Jose, la muchacha del molino, Grillo, Yumi, y en especial, a Oreluis y Nella por brindarme su ayuda en todo lo que fuese necesario. En Química-Farmacía a la muchacha del otro molino y a Venancio que siempre halló el tiempo para mí y me apoyó como un tutor más. A todos en el Jardín Botánico, por lo que me enseñaron en el tiempo que trabajé con ellos y en especial a Noa, Idelfonso, Lillian y a Alejandro por su tiempo y su ayuda. En la UMB, a Milagros, Normita, Vicente, Douglas, Jose y a todas las personas que realizaron la encuesta por arriesgarse a probar el extracto de Ravenala. A Mairelys y Alain por siempre estar dispuestos a ayudarme y por su energía positiva. Al señor que me ayudó a realizar la colecta de Ravenala, sin lo cual nada de esto hubiera sido posible.

A todas las personas que ayudaron de alguna forma: A Rinier y Arianna por todas sus sugerencias que fueron muy útiles; a Chichi, por acogerme en su local; a Ana Paula, María Antonia, Claudia Chauiano, Wendy, al doctor Alejandro y Keyli.

A mis amigas de ahora y de siempre:

A Jessica, Helen, Linet y Elianet porque a pesar de vernos poco sé que puedo contar con ellas. A Alilén por ser mi hermana de vida y cargar conmigo desde el círculo, y a Lismarys (mi Cordero Mejías), que no se ha cansado de estar a mi lado desde hace más de 10 años y espero que aguante toda la vida. A Migue, Tomas y Rigo, que aunque los conozco hace menos tiempo ya tenemos muchas historias para contarles a los nietos. A Lyselle por apoyarme en el laboratorio, por ser incondicional y una de las mejores personas que conozco. A Claudia por toda su ayuda con la tesis y por compartir tantos momentos de festivales, dominós, pesquerías, cuabales y expediciones. A Naylin, por compartir tantos momentos en la universidad y fuera de ella, por su capacidad para percibir los momentos críticos y ayudarme a salir de ellos.

A mi familia, que para mí es lo más importante y que sé que no les gusta que les agradezca porque "la familia está para eso", sobre todo a Odalys, Laura, Leo, Yulia, Zulema, Juanchi y Rocio.

A Adrian por su paciencia, su sentido del humor y por soportarme, entenderme y apoyarme en todo desde que nos conocimos...y espero que continúe haciéndolo hasta que seamos dos viejitos resabiosos.

A mi hermano Marlon, que hasta el momento ha sido mi compañero de vida, por sus consejos y su ánimo constante.

A mis padres, los responsables de que cumpla mis metas, por su constante esfuerzo para que sea feliz en todos los aspectos de mi vida.

Resumen

El árbol del viajero, *Ravenala madagascariensis* Sonn., es ampliamente utilizado en la medicina tradicional pero ha sido poco estudiado su efecto durante la gestación. El objetivo del trabajo fue determinar el efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en ratas Wistar gestadas y su descendencia. El extracto se obtuvo mediante extracción asistida por ultrasonido y se caracterizó físico-químicamente. Se determinó el efecto del mismo en parámetros bioquímicos (glicemia, indicadores metabólicos en orina agua y comida consumida, orina excretada) y morfo-fisiológicos (peso y presión arterial) en ratas Wistar no gestadas. Además, en ratas gestadas se realizaron determinaciones de peso, glicemia, prueba de tolerancia a la glucosa, indicadores metabólicos en sangre y orina y parámetros reproductivos maternos. En la descendencia se cuantificó la glicemia y se realizó el estudio morfométrico fetal y placentario. En el extracto se identificaron la presencia de fenoles, taninos, quinonas, azúcares reductores, esteroides, alcaloides, flavonoides, lactonas y coumarinas. En ratas no gestadas los tratamientos no modificaron la glicemia, parámetros urinarios, cantidad de agua y comida consumida ni la presión arterial, y no produjo anomalías en los órganos. Aumentó ligeramente el peso con las dosis de 400 y 600 mg/kg pc; en todos los tratamientos incrementó la cantidad de orina excretada. En ratas gestadas el tratamiento no afectó la ganancia de peso durante el embarazo; normalizó los valores de glicemia y aumentó el perfil lipídico; mejoró la respuesta a la prueba de tolerancia a la glucosa y mantuvo su efecto días después de su administración; no modificó el agua consumida, la orina excretada, los parámetros bioquímicos urinarios, ni los parámetros reproductivos maternos. En la descendencia no modificó la glicemia, no provocó malformaciones en los fetos, aumentó significativamente el peso de los fetos y redujo el tamaño de la placenta. El extracto etanólico de *R. madagascariensis* presentó potencialidades como antihipertensivo, para aumentar el peso de la descendencia (y en no gestantes) y como antidiabético.

Palabras clave: actividad antidiabética, actividad antihipertensiva, extractos vegetales, peso corporal

Abstract

The traveler tree, *Ravenala madagascariensis* Sonn., is widely used in traditional medicine but its effect during gestation has been little studied. The objective of this work was to determine the effect of ethanolic extract of *Ravenala madagascariensis* on pregnant Wistar rats and their offspring. The extract was obtained by extraction assisted by ultrasound and was characterized physico-chemically. The biochemical parameters (glycemia, metabolic indicators in urine water and food consumed, urine excreted) and morpho-physiological parameters (weight and blood pressure) were determined in unprovoked Wistar rats. In addition, determinations of weight, glucose, glucose tolerance test, metabolic indicators in blood and urine, and maternal reproductive parameters were performed in rats. In the offspring the glycemia was quantified and the fetal and placental morphometric study was performed. The extract identified the presence of phenols, tannins, quinones, reducing sugars, steroids, alkaloids, flavonoids, lactones and coumarins. In non-gestated rats the treatments did not modify glycemia, urinary parameters, amount of water and food consumed nor blood pressure, and did not produce anomalies in the organs. Slightly increased weight with doses of 400 and 600 mg / kg bw; In all treatments increased the amount of urine excreted. In rats, the treatment did not affect weight gain during pregnancy; normalized glycemia values and increased lipid profile; improved the response to the glucose tolerance test and maintained its effect days after administration; did not modify the water consumed, the urine excreted, the urinary biochemical parameters, nor the maternal reproductive parameters. In offspring, it did not change glycemia, did not cause fetal malformations, significantly increase fetal weight, and reduce placental size. The ethanolic extract of *R. madagascariensis* presented potentialities as antihypertensive, to increase the weight of the offspring (and in non pregnant) and as antidiabetic.

Key words: antidiabetic activity, antihypertensive activity, plant extracts, body weight

Índice

1. Introducción	1
2. Revisión bibliográfica.....	4
2.1 Fisiología del embarazo	4
2.2 Principales trastornos en el embarazo y repercusión en la descendencia	8
2.2.1 Hipertensión.....	8
2.2.2 Trastornos de peso en la gestación	12
Obesidad	12
Bajo peso materno.....	15
Trastornos de peso en el feto (macrosomía y microsomía)	16
2.2.3 Diabetes gestacional	18
Complicaciones de la diabetes gestacional para la madre.....	19
Complicaciones para el feto de madre con diabetes gestacional.....	20
2.3 Empleo de la medicina natural para el mejoramiento de parámetros reproductivos.....	22
2.4 <i>Ravenala madagascariensis</i>	25
3. Materiales y métodos	28
3.1 Caracterización del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i>	28
3.1.1 Obtención y tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i>	28
3.1.2 Caracterización físico – química.....	28
3.1.2.1 Determinación de la Densidad Relativa.....	29
3.1.2.2 Determinación del Índice de Refracción	29
3.1.2.3 Determinación del pH	29
3.1.2.4 Determinación del contenido de sólidos totales	29
3.1.2.5 Determinación de las propiedades organolépticas	30
Determinación del olor	30
Determinación del color	30
Determinación del sabor	30

3.2 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros bioquímicos y morfo-fisiológicos en ratas Wistar.....	30
3.2.1 Animales de experimentación, condiciones ambientales y aspectos éticos ...	30
3.2.2 Diseño experimental	31
3.2.3.2 Consumo de agua y comida. Excreción de orina	32
3.2.3.3 Parámetros bioquímicos en orina.....	32
3.2.3.4 Presión Arterial (PA)	32
3.2.4 Morfología de los órganos	32
3.3 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros metabólicos y reproductivos maternos en ratas Wistar	32
3.3.1 Diseño experimental	32
3.3.2 Parámetros metabólicos en ratas Wistar gestadas	33
3.3.2.1 Peso y Glicemia	33
3.3.2.2 Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTG)	33
3.3.2.3 Consumo de agua y excreción de orina.....	34
3.3.2.4 Parámetros bioquímicos de la orina.....	34
3.3.2.5 Parámetros séricos.....	34
3.3.3 Parámetros reproductivos en ratas Wistar gestadas	34
3.4 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar	35
Procesamiento estadístico.....	37
4. Resultados	38
4.1 Caracterización del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i>	38
4.1.1 Obtención y tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i>	38
4.1.2 Caracterización físico – química.....	38
Propiedades organolépticas	39

4.2 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros bioquímicos y morfo-fisiológicos en ratas Wistar.....	41
4.3 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros metabólicos y reproductivos maternos en ratas Wistar	45
4.3.1 Parámetros metabólicos en ratas Wistar gestadas	45
4.3.2 Parámetros reproductivos en ratas Wistar gestadas	48
4.4 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar	48
5. Discusión	51
5.1 Caracterización del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i>.....	51
5.1.1 Obtención y Tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i>.....	51
5.1.2 Caracterización físico – química.....	52
5.2 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros bioquímicos y morfo-fisiológicos en ratas Wistar.....	53
5.3 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros metabólicos y reproductivos maternos en ratas Wistar	59
5.3.1 Parámetros metabólicos en ratas Wistar gestadas	59
5.3.2 Parámetros reproductivos en ratas Wistar gestadas	63
5.4 Efecto del extracto etanólico de <i>Ravenala madagascariensis</i> en parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar	63
Conclusiones	65
Recomendaciones	66
Anexos.....	67
Referencias bibliográficas	

1. Introducción

El embarazo se considera un modelo tricompartmental en el cual la madre, la placenta y el feto interactúan para garantizar el crecimiento y el desarrollo fetales (Cetin, 2010). En esta etapa tienen lugar múltiples procesos hiperplásicos, hipertróficos y numerosas adaptaciones fisiológicas (Sánchez-Muniz *et al.*, 2013). Pero el embarazo, a pesar de ser fisiológico, puede complicarse con patologías propias o asociadas al mismo (Suárez, 2010). Entre las enfermedades no transmisibles que más afectan a las mujeres durante la gestación se encuentran la hipertensión arterial, la diabetes gestacional y los problemas de peso (MINSAL, 2015).

Se considera hipertensión arterial en el embarazo al registro de la tensión arterial en niveles mayores o iguales a 140 y/o 90 mmHg. Puede ser crónica, gestacional o incluir trastornos como la preeclampsia y la eclampsia (Pavon *et al.*, 2003). La diabetes gestacional es una alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad variable, que comienza o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Se diagnostica cuando la embarazada presenta dos o más glicemias en ayunas iguales o superiores a 100 mg/dl (5,5 mmol/L) (Guillén, 2007). Los trastornos de peso en la madre incluyen la obesidad (índice de masa corporal mayor o igual a 28,6) y la desnutrición (índice de masa corporal menor o igual a 18,8) (Setién *et al.*, 2012). La macrosomía (crecimiento fetal exagerado) y la restricción del crecimiento fetal, constituyen los principales problemas relacionados con el peso en el feto (Polin *et al.*, 2011).

Estos trastornos están considerados un problema de salud a nivel mundial, debido a su alta incidencia y a que constituyen una de las principales causas de muerte materna y morbimortalidad fetal (Marco *et al.*, 2011; Bueno *et al.*, 2014). A nivel mundial, 289 000 mujeres murieron en 2013 por complicaciones durante el embarazo y el parto (OMS, 2014). El 99 % de estas muertes correspondieron a los países en desarrollo (Alkema *et al.*, 2016). La pre-eclampsia y la eclampsia contribuyeron entre un 10 y 15 % a esta mortalidad (ACOG, 2013). La prevalencia global de hiperglucemia durante el embarazo, en mujeres entre 20 y 49 años, fue de 16,9 %, con más de 21 millones de niños nacidos vivos afectados (FID, 2013). La obesidad complicó el 28 % de los embarazos (González-Moreno *et al.*, 2013). El porcentaje de fetos macrosómicos fue de 8 % en la población normal y osciló entre un 25 y 42 % en gestantes diabéticas (Minjarez-Corral *et al.*, 2014). En 2015, Cuba presentó una tasa de mortalidad materna de 41,6 defunciones por cada 100 000 nacidos vivos y un índice de bajo peso de 5,3 %. El 8,5 % de las mujeres diabéticas se

encontraban en edad reproductiva y una mujer gestada falleció por hipertensión (MINSAP, 2016).

La mujer embarazada generalmente consume fármacos para tratar estas patologías; el 86 % de las gestantes ingieren algún medicamento durante este periodo (Orueta y López, 2011; Batzordea, 2013). Estos tratamientos, además de ser costosos, son propensos a causar efectos secundarios, sobre todo durante la gestación (Priyadarsini *et al.*, 2010a) por constituir una etapa especial desde el punto de vista terapéutico. Durante este período se producen en la mujer cambios fisiológicos adaptativos como aumento del volumen plasmático, de la motilidad gastrointestinal y del filtrado glomerular (Orueta y López, 2011). Estos cambios temporales interfieren y modifican la farmacocinética de los medicamentos empleados, influyendo en la eficacia y la seguridad de los mismos (Vera, 2015). Además, una terapia beneficiosa para la madre puede ser perjudicial para la descendencia (Gallego *et al.*, 2014).

La aparición de malformaciones congénitas en la descendencia constituye el principal riesgo de la administración de medicamentos durante la gestación (Taboada *et al.*, 2004a). Entre el 2 y el 3 % de los recién nacidos presentan anomalías congénitas y del 2 al 5 % de las mismas son producidas por medicamentos (Marín *et al.*, 2010; Vera, 2015). Estas malformaciones pueden prevenirse en la mayor parte de los casos, evitando las consecuencias económicas, sociales y emocionales implicadas (Pérez-Landeiro *et al.*, 2002). Por esto, se necesitan alternativas de tratamientos efectivos, de menor costo, de fácil elaboración y con menos efectos secundarios para la mujer gestada y su descendencia.

La medicina natural y tradicional actual comprende varios métodos de curación que han sido empleados durante siglos, como la fitoterapia (Macias-Peacock *et al.*, 2009). La Fitoterapia, del griego Phytos (planta) es la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica. Los productos fitoterápicos tienen márgenes terapéuticos más amplios y menos efectos secundarios que los sintéticos (Ruiz *et al.*, 2014). Sin embargo, pocas investigaciones hacen referencia al uso de la fitoterapia para el mejoramiento de parámetros reproductivos y fetales. Se necesitan más estudios sobre el uso, los efectos, las dosis, la toxicidad y la eficacia de las plantas como medicina alternativa a trastornos relacionados con la gestación (Pulido *et al.*, 2012). En Cuba también existe poca información acerca del uso de plantas medicinales por las mujeres embarazadas y de los riesgos gestacionales asociados al consumo de las mismas (Macias-Peacock *et al.*, 2009).

Ravenala madagascariensis, llamado comúnmente el árbol del viajero o palma del viajero, forma parte de la familia Strelitziaceae y es comúnmente utilizada para la construcción y para la alimentación humana (Rakotoarivelo *et al.*, 2014). Sus extractos son efectivos como larvicidas, en el control de vectores como *Culex quinquefasciatus* (Bhattacharya *et al.*, 2014a) y *Culex vishnui* (Bhattacharya *et al.*, 2014b). En la medicina natural y tradicional se utiliza para tratar afecciones como cálculo en el riñón (Priyadarsini *et al.*, 2010b; Priyadarsini *et al.*, 2010a). También se utiliza como antioxidante, analgésico, anticancerígeno, antiasmático, antimicrobial, hepatoprotector y cardioprotector (Reyad-ul-Ferdous *et al.*, 2014). Los extractos acuoso y etanólico han demostrado presentar actividad antidiabética en ratas con esta enfermedad (Priyadarsini *et al.*, 2010a) y actividad hipolipemiante. En ambos casos el extracto etanólico ha resultado más eficiente (Priyadarsini *et al.*, 2010b).

A pesar de esto, pocos estudios corroboran el uso medicinal de *R. madagascariensis* y ninguno ha probado el efecto de esta planta durante la gestación y como un posible tratamiento a los problemas de hipertensión, peso y diabetes durante este período.

Hipótesis: El extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* pudiera tener un efecto potencial como antihipertensivo, antidiabético y estabilizador del peso en la gestante y su descendencia, sin provocar reacciones adversas.

Objetivo general

Determinar el efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en ratas Wistar gestadas y su descendencia.

Objetivos específicos

- 1- Caracterizar el extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis*.
- 2- Determinar el efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros bioquímicos y morfo-fisiológicos en ratas Wistar.
- 3- Determinar el efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros metabólicos y reproductivos maternos en ratas Wistar.
- 4- Determinar el efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar.

2. Revisión bibliográfica

2.1 Fisiología del embarazo

El embarazo o gestación es el estado en el que el embrión se implanta y se nutre a expensas del organismo materno (LLusiá y Núñez, 1993). Es una etapa de gran importancia biológica pues como parte de la reproducción, permite el mantenimiento de las especies en el tiempo (Audesirk *et al.*, 2008). En los seres humanos también presenta importancia social, pues los nuevos individuos formarán parte de la familia, núcleo de la sociedad (OPS, 1998).

Las modificaciones cardiovasculares constituyen una de las principales adaptaciones fisiológicas durante el embarazo, para satisfacer el aumento de las demandas metabólicas de la madre y el feto (Regitz-Zagrosek *et al.*, 2012). Entre estos cambios se encuentra el aumento del volumen plasmático (50-100 %), que comienza en la semana seis de gestación, alcanza su máximo aumento en la semana 24 y se estabiliza después del parto (Setián *et al.*, 2012). El volumen de sangre de la gestante antes del final del embarazo es un 30% mayor de lo normal. Una de las causas de este aumento es el incremento de hormonas como los estrógenos y la aldosterona. La médula ósea aumenta su actividad y produce hematíes adicionales para adaptarse al mayor volumen de líquido (Hall, 2011). Sin embargo, aumenta más el volumen de plasma que el de hematíes, por tanto la concentración de hemoglobina disminuye durante la gestación (Tresguerres, 1992).

El gasto cardíaco de la madre se incrementa entre un 30 y 40% por encima de su valor normal (semana 27 de la gestación). Luego, el gasto cardíaco desciende hasta situarse sólo un poco por encima del valor basal (últimas 8 semanas), a pesar del elevado riego sanguíneo del útero (Hall, 2011). El aumento de gasto cardíaco se produce, principalmente, a expensas del aumento del volumen sistólico por el acortamiento de las fibras miocárdicas, pues la frecuencia cardíaca solo aumenta de un 10 a un 15%. Este aumento es proporcional a la edad gestacional, se mantiene hasta el final de la gestación y está influenciado por situaciones como la anemia, ansiedad e infecciones (Vázquez, 2010).

En el segundo trimestre del embarazo, disminuyen la resistencia vascular sistémica y la presión arterial (Longo *et al.*, 2013). Esta disminución de presión arterial se debe a la vasodilatación activa, a través de la acción de mediadores locales como la prostaciclina y el óxido nítrico. La presión arterial sistólica desciende por lo general al inicio de la

gestación y generalmente la presión arterial diastólica es 10 mm Hg por debajo del valor normal en el segundo trimestre. En el tercer trimestre, la presión arterial diastólica aumenta gradualmente y al final del embarazo debe normalizarse. El corazón puede aumentar su tamaño hasta un 30%, lo que se debe en parte a la dilatación (Regitz-Zagrosek *et al.*, 2012).

Otra de las modificaciones que pueden ocurrir durante la gestación es la inducción de un estado de hipercoagulabilidad, con una mayor viscosidad plasmática. Los niveles de factores de coagulación (II, VII, VIII, IX y X) aumentan, mientras disminuye la actividad fibrinolítica del plasma (Polin *et al.*, 2011; Setién *et al.*, 2012).

El apetito de la mujer generalmente aumenta con la gestación, debido a causas hormonales y a que los sustratos alimenticios se destinan a la nutrición del feto (LLusiá y Núñez, 1993; Hall, 2011). El aumento de peso normal durante la gestación es de 11 a 16 kg, que durante el primer y segundo trimestre se debe principalmente a cambios maternos (Danforth y Gibbs, 2008). La mayor parte de este incremento de peso se atribuye al útero, el feto, la placenta, el líquido amniótico, las mamas, el volumen de sangre y los fluidos extravasculares. Una pequeña fracción de este aumento es el resultado de alteraciones metabólicas que provocan un incremento en el almacenamiento de grasas y proteínas (Cunningham *et al.*, 2014). Luego del parto, desaparecen de la placenta las hormonas responsables de la retención de líquidos y el exceso de los mismos se excretan en la orina (Hall, 2011).

Una buena nutrición durante el embarazo generalmente garantiza una ganancia de peso correcta y por tanto, un feto con un peso normal al nacer. El crecimiento fetal se hace más rápido en el tercer trimestre, en el cual su peso casi se triplica (Danforth y Gibbs, 2008). Sin embargo, regularmente la mujer no absorbe las cantidades suficientes de proteínas, calcio, fosfatos y hierro contenidas en los alimentos, como para satisfacer los requerimientos del feto. Anticipándose a estas necesidades suplementarias, el organismo de la madre almacena esas sustancias, fundamentalmente como depósitos corporales y en la placenta. Cuando su dieta carece de los elementos nutritivos adecuados, la gestante puede desarrollar diversas deficiencias nutricionales (Hall, 2011).

El organismo de la gestante, si esta no padece de ninguna afección, no tiene disminuido su contenido total de hierro (4 a 5 g). La mayor cantidad de hierro se encuentra en la hemoglobina circulante (2,5 a 3,1 g) y 1,5 g de reserva en bazo, hígado, músculo, riñón, y, sobre todo, la placenta. El feto crea un sistema valvular de absorción de este metal a

través de la placenta, sustrayendo hasta 500 mg de la madre, la que pierde más de 375 mg de sus reservas. Por tanto, si la mujer gestante no ingiere suficiente hierro durante su alimentación, se puede producir una anemia hipocrómica (LLusía y Núñez, 1993).

El calcio necesitado para el crecimiento fetal y la lactancia se toma, en parte, del esqueleto materno. Durante el tercer trimestre se depositan por día 200 mg de calcio en los huesos del feto. Además, la vitamina D estimula la resorción de calcio del hueso y la absorción intestinal. Por tanto, es importante que la mujer reciba en la dieta suficiente cantidad de calcio y vitamina D (Cunningham *et al.*, 2014). En general, la deficiencia de vitaminas ha sido identificada como una causa potencial de osteopenia y raquitismo en los neonatos (Polin *et al.*, 2011).

También se necesita un adecuado suministro de fósforo por su rol como intermediario metabólico y para la mineralización esquelética. Al igual que el calcio, el 80% del fósforo contenido en el recién nacido se acumula en el último trimestre del embarazo (Polin *et al.*, 2011). Poco antes del parto, la gestante también debe consumir vitamina K en la dieta para que el feto disponga de cantidades idóneas de protrombina y evitar las hemorragias, sobre todo la hemorragia cerebral causada por este proceso (Hall, 2011).

La placenta y el cordón umbilical constituyen un sistema de transporte de los metabolitos necesarios para el feto. Los nutrientes y el oxígeno pasan de la sangre materna a la sangre fetal a través de la placenta, mientras que los productos de desecho y el dióxido de carbono circulan en sentido contrario (Moore y Persaud, 2009). El sodio, el cloro (principales iones osmóticos) y el agua libre se mueven por difusión simple. Los aminoácidos se transportan de forma activa. Se produce poco transporte de colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres y fosfolípidos maternos (Ballard, 2010). La glucosa se mueve por difusión y las hormonas de la placenta suministran los sistemas de regulación que garantizan la transferencia adecuada de metabolitos y el desarrollo fetal (Tresguerres, 1992).

El metabolismo basal de la gestante se eleva aproximadamente un 15% en la segunda mitad del embarazo por un aumento en la secreción de hormonas como la tiroxina, las hormonas suprarrenales y las hormonas sexuales. Esto puede generar en la mujer sensaciones de calor excesivo. Además, debido al peso adicional que transporta consigo, consume más cantidad de energía de lo que sería normal para desarrollar su actividad muscular (Hall, 2011).

El embarazo produce otras modificaciones del control metabólico materno para garantizar que el feto reciba los sustratos metabólicos necesarios para su crecimiento y desarrollo (Ballard, 2010). En el inicio de la gestación se produce un aumento de la sensibilidad a la insulina y de los niveles de esta hormona en suero. Esto favorece la acumulación de grasas como reserva para la gestación tardía, donde aumenta considerablemente el tamaño del feto y por tanto, sus requerimientos de energía (Danforth y Gibbs, 2008). Los estrógenos y la progesterona estimulan la actividad de las células β del páncreas. El hiperinsulinismo resultante activa la lipogénesis y favorece los depósitos hepáticos de glucógeno. En esta primera fase, los requerimientos de glucosa por el feto son escasos (Tresguerres, 1992).

Debido a que el feto continúa extrayendo la glucosa de la sangre materna a través de la placenta, incluso durante los períodos de ayuno, se produce una tendencia a la hipoglicemia materna entre las comidas. Este estado se agudiza en el transcurso del embarazo, a medida que aumenta la demanda fetal de glucosa (Ballard, 2010). Con el avance de la gestación se acelera el crecimiento del feto, que requiere gran cantidad de glucosa como sustrato energético. Además, aumenta la producción placentaria de esteroides y hormonas peptídicas (estrógenos, progesterona, y somatomatotropina coriónica) y se instaura en la madre una resistencia a la acción de la insulina (Danforth y Gibbs, 2008; Cunningham *et al.*, 2014). Se plantea que la somatomatotropina es la principal responsable de la resistencia a la insulina que actúa al reducir la afinidad de esta hormona a los receptores insulínicos (DeCherney *et al.*, 2014). Según estos autores las concentraciones de cortisol podrían contribuir a este efecto al estimular la producción de glucosa endógena y el almacenamiento de glucógeno, así como reducir la utilización de glucosa. También es posible que el factor de necrosis tumoral alfa actúe de manera paracrina para impedir los mecanismos de señalización de la insulina y producir una disminución en la sensibilidad a esta sustancia (DeCherney *et al.*, 2014).

La respiración materna también se intensifica durante el embarazo debido al aumento del metabolismo basal de la embarazada. Además, se incrementa la formación de orina como consecuencia de la mayor ingestión de líquidos y del aumento de productos de desecho (Hall, 2011).

2.2 Principales trastornos en el embarazo y repercusión en la descendencia

Entre los principales trastornos que afectan a la mujer en el embarazo se encuentran la hipertensión arterial, los problemas de peso en la madre y el feto, y la diabetes mellitus. Estas enfermedades constituyen un problema de salud a nivel mundial, por su alta prevalencia y por las consecuencias negativas que generan en la gestante y su descendencia. Además, no existe evidencia de un tratamiento efectivo y seguro para tratar estas patologías durante el embarazo (Cunningham *et al.*, 2014). Entre ellas también existe interrelación: presentar una de estas enfermedades predispone a la madre y al feto a padecer del resto. Esto puede ocurrir a corto, mediano o largo plazo (Longo *et al.*, 2013).

2.2.1 Hipertensión

La presión arterial normal del adulto se define como una presión sistólica igual o menor que 140 mm Hg y una presión diastólica igual o inferior a 90 mm Hg (Longo *et al.*, 2013). Por tanto, la hipertensión arterial se define como valores de presión sistólica mayores a 140 mm Hg y/o mayores de 90 mm Hg de presión diastólica, basado en la evidencia de pruebas controladas y aleatorias (ESH y ESC, 2013).

A nivel mundial, la hipertensión forma parte de las seis primeras causas de muerte materna y es la primera causa de muerte fetal intraútero y muerte neonatal e infantil (Vázquez, 2010). Se considera la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación, debido a sus múltiples complicaciones (Mariño *et al.*, 2011). Afecta a más del 10 % de todas las gestaciones que llegan a término (González *et al.*, 2011).

Los países en vía de desarrollo son uno de los más afectados. En Latinoamérica constituye un problema grave de salud (Mariño *et al.*, 2011). En Cuba, en el año 2015 murieron 1 667 mujeres debido a enfermedades hipertensivas y una de ellas, durante la gestación (MINSAP, 2016).

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo agrupan una extensa gama de procesos que tienen en común la presencia del signo de hipertensión en la mujer gestada (Sosa, 2000). La clasificación aceptada por el VII Informe del Comité Nacional Conjunto de los Estados Unidos de América sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (Chobanian *et al.*, 2003) y por las Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESH y ESC, 2013) es:

- Hipertensión arterial crónica
- Hipertensión arterial gestacional
- Preeclampsia – eclampsia
- Preeclampsia sobreañadida a hipertensión arterial crónica

Para cualquier tipo de hipertensión arterial se recomienda utilizar fármacos para las elevaciones severas de la presión sanguínea, por encima de los 170 mmHg de presión arterial sistólica y/o por encima de 110 mmHg de presión arterial diastólica (Regitz-Zagrosek *et al.*, 2012). Además, se deben utilizar fármacos en aquellas mujeres con dislipidemia, edad materna mayor de 40 años, antecedentes de accidente cerebro vascular, pérdida perinatal previa y diabetes. Cuando la presión arterial está por debajo de esos valores, el riesgo de daño directo es mucho menor y no se conoce si el beneficio para la madre compensa o no los riesgos para el feto (Sibai, 2002).

La mayoría de los fármacos antihipertensivos que se comercializan pueden producir efectos adversos en la madre y el feto. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril) se consideran contraindicados durante el embarazo (excepto en la hipertensión severa) por su asociación con oligohidroamnios, distrés y muerte fetal (Pavon *et al.*, 2003). Cuando una paciente que consume estos fármacos queda embarazada, debe sustituirlo por metildopa o beta-bloqueantes, que pueden provocar crecimiento intrauterino retardado y otras complicaciones fetales (ESH y ESC, 2013; Longo *et al.*, 2013).

Por tanto, el uso de los antihipertensivos solo se recomienda si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales (Magee, 2001). Esta elección es difícil, pues la información sobre el tratamiento medicamentoso para la hipertensión en gestantes es poca y controvertida (ESH y ESC, 2013). En cada caso se necesita un diagnóstico correcto, un seguimiento farmacoterapéutico exhaustivo y una elección individual del tratamiento según las características de cada paciente (Pavon *et al.*, 2003).

La hipertensión arterial crónica es aquella hipertensión que precede al embarazo, que se desarrolla antes de las 20 semanas de gestación, o que persiste más de seis semanas después del parto (Polin *et al.*, 2011). Este tipo de hipertensión arterial afecta, a nivel mundial, al 5 % de las gestantes (Vázquez Vigoa *et al.*, 2005). Cuando la hipertensión lleva varios años de instaurada pueden observarse en el fondo de ojo cambios en las arteriolas y reducción de su calibre. Las venas se ensanchan y al ser cruzadas por las arterias dan la apariencia de que interrumpen su continuidad (signo de Gunn) (Sosa,

2000). No es normal que ocurra disfunción multisistémica. Sin embargo, puede representar una amenaza para el bienestar materno (riesgo de accidentes cerebrovasculares) y fetal (desprendimiento prematuro de la placenta) (Ballard, 2010).

El 95% de las gestantes con hipertensión arterial crónica presentan una hipertensión gestacional moderada. En estos casos el tratamiento depende de la valoración riesgo-beneficio (Pavon *et al.*, 2003). En las pacientes clasificadas con hipertensión de alto riesgo se requieren antihipertensores incluso con grados bajos de alza tensional. Además, se debe valorar la interrupción de la gestación y la vigilancia materna-fetal intensiva durante todo el embarazo (Sosa, 2000).

Se denomina hipertensión gestacional o inducida por el embarazo a la hipertensión arterial que aparece por primera vez durante la gestación a partir de las 20 semanas y que desaparece después del nacimiento (Sosa, 2000). Generalmente cursa sin proteinuria, aunque puede ser considerada una fase preproteinuria de la preeclampsia. En su forma severa puede causar prematuridad y retardo del crecimiento (Vázquez Vigoa *et al.*, 2005). No ocasiona daño renal ni manifestaciones sistémicas (Lomelí y Castro, 2005). Puede provocar consecuencias cardiovasculares a largo plazo como cardiopatía isquémica, hipertensión y accidente cerebrovascular en la vida adulta posterior (Regitz-Zagrosek *et al.*, 2012). Puede evolucionar a preeclampsia en el 15 % de los casos. Generalmente no requiere de antihipertensores, pero debe tratarse bajo estricto control y seguimiento médico. (Lamarque *et al.*, 2010).

La preeclampsia es una enfermedad aguda y sistémica que aparece en el embarazo (Vázquez, 2010). El cuadro clínico se caracteriza por el desarrollo repentino de hipertensión y proteinuria (> 300 mg en 24 h), después de las 20 semanas de gestación (Polin *et al.*, 2011). También se utiliza como diagnóstico la aparición de edemas (Lamarque *et al.*, 2010; Terceros y Rodríguez, 2015).

Aunque se desconocen las causas exactas de esta enfermedad se cree que se origina por isquemia de la placenta y la consecuente liberación de factores tóxicos, que provocan vasculopatía sistémica (Hall, 2011). Esto implica daño del endotelio vascular e isquemia de múltiples órganos (sobre todo riñón, hígado y cerebro). La disfunción endotelial provoca un aumento de sustancias vasoconstrictoras (tromboxano A2, angiotensina II y endotelina I), disminución de vasodilatadores (óxido nítrico) y déficit de antioxidantes (Vázquez Vigoa *et al.*, 2005).

Normalmente la preeclampsia finaliza con el parto vaginal de un neonato sano, aunque algunas pacientes sufren una descompensación multisistémica importante (Ballard, 2010). La preeclampsia grave puede conducir a edema pulmonar, disfunción del sistema nervioso central (cefalea, convulsiones, visión borrosa, coma) y lesión hepatocelular (Longo *et al.*, 2013). La disfunción renal progresiva (niveles de creatinina sérica iguales a 88 $\mu\text{mL/L}$), evidencia la existencia de una lesión del endotelio glomerular (Sosa, 2000). También puede ocurrir colapso cardiovascular, desprendimiento de la placenta y muerte de la madre, el feto o ambos (Ballard, 2010).

La preeclampsia puede causar retraso del crecimiento intrauterino. La mayoría de los lactantes prematuros con restricción del crecimiento por preeclampsia e insuficiencia uteroplacentaria relacionada, también presentan restricción asimétrica del crecimiento (Cunningham *et al.*, 2014). Proporcionalmente al grado de restricción del crecimiento y de la disfunción placentaria, aumentan los abortos y la asfixia perinatal. Los fetos afectados toleran mal el trabajo de parto. El recién nacido también puede presentar policitemia, hiperviscosidad e hipoglicemia secundaria a la depleción de los depósitos de glucógeno (Ballard, 2010).

El edema afecta aproximadamente al 85 % de las mujeres con preeclampsia. En estos casos es de aparición rápida y puede estar asociado con una rápida ganancia de peso (Sosa, 2000). Otras posibles complicaciones incluyen hipertensión pulmonar, fetal y disminución del coeficiente intelectual, aunque ninguna de estas complicaciones ha sido demostrada en ensayos a gran escala (Ballard, 2010). Además, puede evolucionar a una etapa superior: la eclampsia (Sadler, 2012).

Si el diagnóstico de preeclampsia se sospecha debe indicarse la hospitalización inmediata. La evaluación sistemática incluye: dolor de cabeza, perturbaciones visuales, dolor epigástrico, ganancia de peso y medición de la presión arterial. Se deben realizar análisis periódicos de laboratorio: proteinuria, hematócrito, plaquetas (cada 48 h), creatinina, enzimas hepáticas (semanal) y fondo de ojo (Cunningham *et al.*, 2014).

La eclampsia se define como la aparición de convulsiones, coma o ambos cuadros, sin relaciones con otros trastornos cerebrales durante el embarazo o el puerperio (Sosa, 2000). Se manifiesta en el curso de la preeclampsia debido a la vasoconstricción cerebral intensa (Vázquez Vigoa *et al.*, 2005). El edema cerebral secundario a la hipertensión puede causar diferentes tipos de herniación cerebral (Cunningham *et al.*, 2014).

Los síntomas clínicos que preceden a esta convulsión son cefalea severa, trastornos visuales, dolor epigástrico e hiperreflexia. La eclampsia se caracteriza por apnea materna, hipoxia transitoria y en ocasiones, por un sistema de bradicardia fetal transitoria. Si este trastorno se hace recurrente se puede producir hemorragia intracerebral, asfixia fetal y colapso cardiovascular materno (Ballard, 2010). Este cuadro aparece generalmente previo al parto. Sin tratamiento, produce la muerte de un elevado número de pacientes (Hall, 2011).

El manejo de la eclampsia incluye: conservar las funciones vitales de la gestante, mantener la oxigenación, minimizar el riesgo de aspiración, controlar la hipertensión intensa, la hipertensión intracraneal y el proceso del parto (Danforth y Gibbs, 2008). Uno de los fármacos más utilizado para tratar y evitar las convulsiones es el sulfato de magnesio. Este tratamiento puede provocar complicaciones fetales (depresión de movimientos respiratorios y frecuencia cardíaca), neonatales (hipermagnesemia, hipotonía muscular) y maternas (náuseas-vómitos, cefalea, depresión respiratoria) (Lamarque *et al.*, 2010).

La preeclampsia sobreañadida a hipertensión arterial crónica comprende a las gestantes con hipertensión arterial crónica vascular o renal que adicionan una preeclampsia a su proceso (Setién *et al.*, 2012). En estos casos se presenta un cuadro de proteinuria que comienza después de las 20 semanas de gestación (Lamarque *et al.*, 2010). Ocurre generalmente en mujeres multíparas (Vázquez Vigoa *et al.*, 2005). El tratamiento es semejante al de la preeclampsia grave y se debe valorar la interrupción del embarazo con carácter urgente (Lamarque *et al.*, 2010).

2.2.2 Trastornos de peso en la gestación

Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica, de etiología multifactorial, influenciada por factores genéticos, ambientales y de estilo de vida que conducen a un trastorno metabólico. Se caracteriza por el exceso de tejido adiposo en el organismo (González-Moreno *et al.*, 2013). Sin embargo, personas sin exceso de grasa pero con gran cantidad de masa muscular pueden considerarse obesas (Longo *et al.*, 2013).

La combinación de obesidad y embarazo constituye un problema por sí mismo. Los cambios hormonales, producción de adipocitocinas y marcadores de inflamación producidos y secretados por el tejido adiposo, provocan cambios desfavorables para la

gestación (González-Moreno *et al.*, 2013). Estas complicaciones preconcepcionales, en el período prenatal, durante el parto y el posparto, aumentan los riesgos de morbilidad y mortalidad en la madre obesa y su hijo (Marco *et al.*, 2011).

Consecuencias para la madre

A veces se desarrolla obesidad como consecuencia del embarazo, pero luego se establece de manera irreversible (LLusiá y Núñez, 1993). Durante la gestación, una mujer no debe aumentar más de 6,80 kg (Danforth y Gibbs, 2008). Sin una dieta adecuada el peso de la madre puede aumentar hasta 34 kg (Hall, 2011).

Entre los riesgos que puede presentar la mujer obesa durante el parto se encuentra el aborto y la diabetes mellitus gestacional (Minjarez-Corral *et al.*, 2014; Nazar *et al.*, 2014). La obesidad es el factor de riesgo más común de la resistencia a la insulina. Como se explicó anteriormente, en el curso del embarazo la sensibilidad periférica a la insulina disminuye (50 a 60%) con el objeto de enviar más glucosa a la unidad feto placentaria (González-Moreno *et al.*, 2013). Por este motivo, las mujeres con obesidad gestacional desarrollan diabetes gestacional con más frecuencia (5,2%) que las mujeres de peso normal (Minjarez-Corral *et al.*, 2014).

Como se explicó anteriormente, en este período del embarazo también son frecuentes los trastornos hipertensivos debido al aumento del volumen de sangre y del gasto cardíaco (Cunningham *et al.*, 2014). Las mujeres con índice de masa corporal mayor que 30 o con un aumento de peso excesivo durante el embarazo, presentan alto riesgo de presentar preeclampsia. El riesgo se duplica en pacientes con sobrepeso y se triplica en las que muestran un ICM mayor a 40 (Marco *et al.*, 2011).

La obesidad también se relaciona con otras patologías crónicas como la dislipidemia (Nazar *et al.*, 2014). Durante la gestación aumentan las concentraciones de lípidos y este incremento es mayor en los embarazos que cursan con obesidad y diabetes gestacional. Las alteraciones del metabolismo de los adipocitos asociadas a la obesidad provocan un exceso de ácidos grasos no esterificados, secreción anormal de factores proinflamatorios y pobre homeostasis de energía. Esto puede provocar acúmulos de grasa en sitios ectópicos incluyendo el músculo esquelético y el hígado (González-Moreno *et al.*, 2013).

La mujer embarazada tiene cinco veces más riesgo de desarrollar tromboembolia pulmonar que las no embarazadas. Los cambios cardiovasculares y de la coagulación propios del embarazo pueden facilitar los eventos de tromboembolia pulmonar (Rojas-

Sánchez *et al.*, 2014). El riesgo se incrementa en la gestante obesa (González-Moreno *et al.*, 2013).

En el trabajo de parto también se pueden presentar complicaciones. En pacientes obesas existe mayor porcentaje de inducciones. Además, presentan altas tasas de cesárea asociadas a múltiples causas (inducciones fallidas, presentaciones anómalas, anormalidades de trabajo de parto y complicaciones fetales). Generalmente es mayor el tiempo quirúrgico y la pérdida de sangre (González-Moreno *et al.*, 2013). En estas pacientes se presentan dificultades anestésicas, mayor estadía hospitalaria, falta de lactancia materna y mayor incidencia de depresión postparto (Nazar *et al.*, 2014). Otras complicaciones asociadas a la obesidad en el embarazo son las hemorragias postparto, las infecciones de herida quirúrgica y de las vías urinarias (Cunningham *et al.*, 2014).

Consecuencias para el feto

Durante la vida intrauterina el medio ambiente puede alterar la expresión genética del feto en desarrollo con repercusiones para la vida adulta. La obesidad en el embarazo y la diabetes mellitus gestacional son algunos de los trastornos que pueden cambiar el medio ambiente intrauterino. Este cambio influye en el desarrollo de enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes y síndrome metabólico en la vida adulta (González-Moreno *et al.*, 2013). Las mujeres obesas presentan una disminución de las tasas de implantación embrionaria que podría deberse a una deficiencia de la fase lútea. Esto altera la composición del líquido folicular y el metabolismo de los ovocitos, afectando la calidad del embrión (Marco *et al.*, 2011).

El tejido adiposo es un órgano endocrino muy activo, secretor de hormonas que alteran la circulación de metabolitos, citoquinas y factores de crecimiento. Por tanto, las mujeres obesas entran al periodo del desarrollo embrionario con desviaciones metabólicas (González-Moreno *et al.*, 2013). Esto explica que la obesidad pregestacional presente alta incidencia de hijos con defecto del tubo neural. Además, aumenta el riesgo en la descendencia de onfalocela, defecto cardíaco y otras anomalías congénitas (Sadler, 2012; Cunningham *et al.*, 2014).

La leptina (hormona producida en el tejido graso) aumenta la actividad del transporte por la placenta de aminoácidos, que puede contribuir al desarrollo de macrosomía fetal (término abordado en epígrafe **2.1.1.2**). Otros parámetros (triglicéridos, ácidos grasos maternos elevados, factores de crecimiento insulínico 1 y 2 e hiperinsulinismo fetal) pueden provocar la acumulación de grasa en la descendencia y también generar

macrosomía (Marco *et al.*, 2011). Sin embargo, la obesidad puede provocar un efecto opuesto: retardo en el crecimiento intrauterino (Minjarez-Corral *et al.*, 2014). Estos infantes con bajo peso al nacer pueden presentar en la vida adulta diabetes mellitus tipo 2, insulinoresistencia y síndrome metabólico (Cunningham *et al.*, 2014). También puede ocurrir muerte fetal tardía inexplicable relacionada a la obesidad, que aumenta de acuerdo a la edad gestacional (González-Moreno *et al.*, 2013).

Bajo peso materno

La inanición es el estado antagónico de la obesidad y se caracteriza por un adelgazamiento exagerado. Puede ocurrir por la disponibilidad insuficiente de alimentos o estados fisiopatológicos que reducen las ganas de comer (trastornos psicógenos, anomalías hipotalámicas y factores liberados desde los tejidos periféricos). Otros trastornos asociados con el bajo peso son la anorexia (disminución de la ingestión de alimentos debido fundamentalmente a un descenso de apetito) y la caquexia (trastorno metabólico debido a un mayor consumo energético) (Hall, 2011).

Durante la gestación y la lactancia se produce un aumento de las necesidades nutricionales a cubrir (Sánchez *et al.*, 2013). Por tanto, para que la gestación sea óptima la mujer debe ganar de 10 a 12 kg de peso. Una ganancia menor indica desnutrición, que limita el crecimiento y desarrollo de la descendencia y si es extrema, se considera incompatible con el embarazo (Tresguerres, 1992). La correcta ganancia de peso implica un desarrollo fetal y placentario adecuado (Sánchez-Muniz *et al.*, 2013).

Estudios epidemiológicos han revelado que la desnutrición durante la primera mitad del embarazo altera el crecimiento y desarrollo fetal, predisponiendo la descendencia a enfermedades metabólicas, endocrinas y cardiovasculares en la vida adulta (Vonnahme *et al.*, 2003). Por ejemplo, una restricción materna de nutrientes puede alterar la expresión de genes relacionados con el ventrículo izquierdo del corazón del feto (Han *et al.*, 2004).

El bajo peso materno al comienzo de la gestación también puede provocar una restricción del crecimiento intrauterino y varias complicaciones en el embarazo (cesárea, desprendimiento prematuro de la placenta, asfixia, entre otras) (Danforth y Gibbs, 2008; Reyna-Villasmil *et al.*, 2015). La microsomía (término explicado en el siguiente acápite), aumenta el riesgo de muerte neonatal y desnutrición fetal, que compromete su salud en la vida adulta. Además, la mujer lactante desnutrida produce menos leche (hipogalactia) y con menor cantidad de triglicéridos y por tanto, proporciona menos energía al neonato (Tresguerres, 1992). La desnutrición materna antes del embarazo y durante éste

contribuye al desarrollo de malformaciones congénitas. Además, la inanición grave durante la gestación se vincula a un aumento en la incidencia de esquizofrenia del doble al triple en la descendencia (Sadler, 2012).

Trastornos de peso en el feto (macrosomía y microsomía)

Un recién nacido se considera bajo peso cuando al momento de nacer pesa menos de 2,5 kg, normopeso cuando se encuentra entre 2,5 y 3,999 kg y de alto peso cuando tiene más de 4,0 kg (Sánchez-Muniz *et al.*, 2013; Cunningham *et al.*, 2014). En la actualidad se considera determinante el concepto de pequeño para su edad gestacional (microsomía), apropiado para su edad gestacional y grande para su edad gestacional (macrosomía) (Sánchez-Muniz *et al.*, 2013). Otra forma de designar a los pequeños para su edad gestacional es la de fetos que sufrieron “restricción del crecimiento fetal” (Cunningham *et al.*, 2014).

Macrosomía

La incidencia de fetos grandes para su edad gestacional es mayor en hijos de madres obesas, sobre todo si padecen diabetes gestacional. El porcentaje de fetos macrosómicos varía mucho y oscila entre un 25 y 42% en gestantes diabéticas comparado con un 8% de la población normal (Minjarez-Corral *et al.*, 2014).

Otros factores de riesgo para desarrollar macrosomía fetal son: los partos múltiparos, infante anterior también macrosómico, madres de edad avanzada, feto masculino, raza y etnicidad (Cunningham *et al.*, 2014). Distintos argumentos clínicos sugieren que los factores de crecimiento tipo insulina tienen un papel importante en el crecimiento fetal y sus alteraciones pueden ser causa de macrosomía fetal (Gold *et al.*, 2008; Polin *et al.*, 2011). También son más propensos a presentar esta patología los hijos de un parto postérmino o prolongado (LLusíá y Núñez, 1993). La macrosomía fetal también ocurre en mujeres diabéticas que se administran insulinas animales purificadas y desarrollan anticuerpos frente a las mismas, y que continúan la administración de este tipo de insulina durante el embarazo (Ganong, 2006).

Estos fetos presentan mayor riesgo de muerte intrauterina, parto distócico, hipoglicemia neonatal, malformaciones congénitas y miocardiopatía congénita (Minjarez-Corral *et al.*, 2014). La macrosomía fetal se asocia con un mayor riesgo materno y traumatismo fetal durante el parto (Longo *et al.*, 2013). Si el parto se produce por vía transpélvica, el traumatismo durante este puede estar condicionado directamente por el gran tamaño fetal y la distocia de hombros. Las lesiones más frecuentes son: fractura de clavícula o del

húmero, parálisis del plexo braquial o del nervio facial. En el cráneo se puede afectar la bolsa serosanguínea, ocurrir fracturas óseas y cefalohematomas. En los casos más graves ocurren hemorragias intracraneales y otros daños más severos del sistema nervioso central (Maletá y Hernández, 2012).

Microsomía

El bajo peso al nacer constituye una preocupación mundial y es más frecuente en países subdesarrollados. Anualmente nacen más de 20 millones de niños con bajo peso. Más del 96 % de los casos ocurren en el mundo en desarrollo, lo que demuestra que es más probable que esta situación se presente en condiciones socioeconómicas de pobreza (Baños, 2012). En el año 2015, Cuba presentó un índice de bajo peso de 5,3 %, cifra que la ubica en el grupo de países con indicadores más bajos del mundo (MINSAP, 2016).

Existen numerosos factores que pueden alterar el desarrollo intrauterino. Estos se pueden agrupar en: fetales, maternos y placentarios. Entre los factores fetales se encuentran anomalías cromosómicas (monosomías, trisomías); malformaciones congénitas (anomalías del tubo neural, del tubo digestivo, del riñón) e infecciones bacterianas o virales (LLusiá y Núñez, 1993).

Múltiples factores de riesgo maternos pueden generar restricción del crecimiento intrauterino del feto. Entre ellos se encuentran la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial (Ticona-Rendón y Huanco-Apaza, 2008). La presencia de otras enfermedades (anemias, hipoxia y enfermedades autoinmunes), el bajo nivel socioeconómico, el uso de medicamentos y drogas (tabaco, alcohol, drogas ilícitas) constituyen otras causas de microsomía. También repercute negativamente el peso de la madre: bajo peso materno previo al embarazo o deficiente ganancia de peso durante el embarazo (Reyna-Villasmil *et al.*, 2015).

La desnutrición materna, sobre todo del inicio a la mitad de la gestación, también puede provocar retardo en el crecimiento fetal (Vonnahme *et al.*, 2003; Baños, 2012). La edad también es un factor de riesgo, pues el embarazo en la adolescencia presenta los mayores índices de bajo peso al nacer (Ulanowicz *et al.*, 2006). Estos factores genéticos, infecciones u otras alteraciones materno-ambientales generalmente afectan al desarrollo de la placenta, pues su tamaño es directamente proporcional al tamaño del feto (LLusiá y Núñez, 1993).

La gestación se considera de alto riesgo cuando ocurre crecimiento intrauterino retardado, pues aumenta la probabilidad de mortalidad fetal antes o intraparto. En estos casos la asfixia es la principal causa de muerte. Entre las complicaciones postnatales se encuentra la hipoxia, que puede desencadenar la aspiración de meconio intraútero y el consiguiente problema respiratorio al nacer. Otra consecuencia de la hipoxia es la policitemia (excesiva producción de glóbulos rojos) (LLusía y Núñez, 1993).

El recién nacido con bajo peso presenta alto riesgo de hipoglicemia neonatal por falta o insuficiencia de glucógeno. Además, existe inmadurez de algunas enzimas de la neoglucogénesis y déficit de sustratos de esta ruta metabólica. Cuando ocurre hipoglicemia, la demanda energética cerebral no puede ser satisfecha y no existe un mecanismo alternativo de protección cerebral (Gold *et al.*, 2008). Esta es una de las causas de la alta incidencia de anomalías en el desarrollo neurológico de fetos pequeños para su edad gestacional. Existe también alta frecuencia de malformaciones congénitas y puede acelerarse la maduración pulmonar del feto (Cunningham *et al.*, 2014).

Es posible que el crecimiento limitado durante la gestación cause cambios permanentes en órganos sensibles a la insulina (hígado, músculos esqueléticos y páncreas) que ayudan al feto desnutrido a consumir todos los nutrientes disponibles. Después del parto estos cambios pueden contribuir a desarrollar retraso mental, problemas de aprendizaje, parálisis cerebral, alteraciones del sistema inmunológico, pérdida de la vista y la audición (Baños, 2012).

La restricción del crecimiento en el período fetal ha sido asociada a altas prevalencias de hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus en la vida adulta (Polin *et al.*, 2011; Reyna-Villasmil *et al.*, 2015). Un bajo peso al nacer seguido de un crecimiento recuperador excesivo se ha relacionado con un riesgo mayor de presentar SM y obesidad (Polin *et al.*, 2011). Otras enfermedades que pueden presentar en la vida adulta son: pubarquia precox, síndrome de ovario poliquístico, disfunción ovulatoria, disminución del tamaño ovárico y uterino y subfertilidad masculina (Ticona-Rendón y Huanco-Apaza, 2008).

2.2.3 Diabetes gestacional

Según la Asociación Latinoamericana de Diabetes, la diabetes gestacional se define como una alteración del metabolismo de los carbohidratos, de severidad variable, que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Esta clasificación se aplica

independientemente de si se requiere o no insulina, o si la alteración persiste después del embarazo. Tampoco excluye la posibilidad de que la alteración metabólica haya estado presente antes de la gestación (ALAD, 2013).

Por otro lado, la Federación Internacional de Diabetes establece el criterio diagnóstico de diabetes gestacional a aquellas mujeres que durante el embarazo desarrollan resistencia a la insulina y por tanto, altos niveles de glucosa en sangre. Generalmente ocurre tarde en el embarazo (alrededor de la semana 24) (FID, 2013). Este diagnóstico se aplica cuando la gestante presenta dos o más glicemias en ayunas iguales o superiores a 100 mg/dl (5,5 mmol/L). También cuando el valor de glucosa plasmática a los 120 min de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa es igual o superior a 140 mg/dl (7,8 mmol/L) (Guillén, 2007).

La diabetes gestacional está aumentando en todo el mundo. Este tipo de diabetes afecta de un 3 a un 8% de las gestantes (Saito *et al.*, 2010). Su incidencia varía en dependencia de la población estudiada y los criterios utilizados para el diagnóstico (Murthy *et al.*, 2002). De 513,876 personas que viven en Cuba con diabetes mellitus, el 61% son mujeres y el 8,5% de estas mujeres diabéticas se encuentran en edad reproductiva (MINSAP, 2016).

Complicaciones de la diabetes gestacional para la madre

La fisiopatología de la diabetes gestacional aún no está completamente delucidada. Sin embargo, se cree que se induce debido a la incapacidad del páncreas de secretar la cantidad de insulina necesaria para cubrir las demandas del organismo durante el embarazo (Saito *et al.*, 2010). La gestación en mujeres previamente diabéticas (diabetes pre-gestacional) es un suceso diferente. Se considera embarazo de alto riesgo ya que las complicaciones que pueden llegar a sufrir la madre y los hijos son muy graves (Ponce *et al.*, 2005).

En el caso de la diabetes gestacional la mujer con este padecimiento tiene tanto a corto, mediano como largo plazo un mayor riesgo de continuar padeciendo diabetes mellitus luego del embarazo. Entre las principales complicaciones se encuentra la hipertensión, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares (Contreras-Zúñiga *et al.*, 2008). Pueden padecer preeclampsia, condición que representa un peligro para la salud (y en algunos casos para la vida) de la madre y su descendencia (FID, 2013). Esta afección es más común en madres con diabetes gestacional (10%) que en madres no diabéticas (Murthy *et al.*, 2002).

También aumentan los riesgos de nacimientos prematuros, mortalidad neonatal/perinatal (Bueno *et al.*, 2014), de eclampsia, polihidramnios y desgarros perineales (García, 2008). En muchos casos es necesario realizar una cesárea, poniendo en peligro la salud de la madre, sobre todo en comunidades con acceso limitado a la atención médica. Para las mujeres que viven en zonas rurales alejadas, existe riesgo de muerte por parto obstruido y prolongado (FID, 2013).

La diabetes mellitus durante el embarazo se ha asociado con altos niveles de incontinencia urinaria y disfunciones del músculo pélvico (Damasceno *et al.*, 2013). Varios estudios han demostrado que los abortos espontáneos en mujeres con diabetes mellitus presentan una incidencia de dos a tres veces superior a la de la población en general (Buchanan, 2004; Contreras-Zúñiga *et al.*, 2008).

Complicaciones para el feto de madre con diabetes gestacional

Dado que la diabetes gestacional normalmente se desarrolla tarde en el embarazo (alrededor de la semana 24), el feto ya está bien formado, pero sigue creciendo. Por tanto, el riesgo inmediato para la descendencia no es tan grave como en el caso de que la madre tenga diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 antes del embarazo. Sin embargo, la diabetes gestacional no controlada también puede tener graves consecuencias para la descendencia (FID, 2013).

La unidad feto placentaria consume hasta un 50 % de la glucosa de la madre, por lo que si esta es diabética le proporciona a su hijo un medio hiperglicémico. Este estado provocará en el feto un aumento en la secreción de insulina y ocurrirán adaptaciones metabólicas para las cuales puede estar aún inmaduro (Hernández, 2000). En los casos de diabetes gestacional no controlada el flujo sanguíneo uterino hacia la placenta disminuye, lo cual ocasiona alteración en el bienestar fetal. Además, el feto de la madre con hiperglicemia puede desarrollar hiperplasia e hipertrofia de las células β del páncreas, afectando diversos órganos en el útero incluida la placenta (Arizmendi *et al.*, 2012).

La diabetes gestacional puede provocar hiperinsulinismo fetal, hipoglicemia fetal, hipoxia, acidosis metabólica y aumento en el índice de muertes perinatales (Ponce *et al.*, 2005). También puede ocurrir asfixia neonatal, ictericia, taquipnea transitoria, cardiomiopatía (hipertrofia septal), eritrocitosis y trombosis, sobre todo de la vena renal (García, 2008). Además, incrementa el riesgo de anomalías esqueléticas (síndrome de regresión caudal, anomalías espinales y siringomielia) y malformaciones intestinales como la atresia del

duodeno y el recto (Arizmendi *et al.*, 2012). Se pueden presentar alteraciones metabólicas como hipocalcemia e hipomagnesemia (Ilessi *et al.*, 2010).

Tanto en la diabetes gestacional como pre-gestacional, las anomalías metabólicas que ocurren afectan la transferencia de nutrientes entre la madre y el feto, generando un mayor crecimiento y adiposidad fetal (Perichart *et al.*, 2006). Una glucosa en sangre mal controlada durante el embarazo puede dar lugar a un feto con un tamaño significativamente superior a la media (macrosomía fetal). Esta condición hace que un parto normal se convierta en difícil y de riesgo. El recién nacido puede sufrir lesiones en los hombros y problemas respiratorios (FID, 2013).

Las malformaciones congénitas asociadas a la diabetes materna constituyen un síndrome conocido como “teratogénesis diabética” o “embriopatía diabética”. Entre las malformaciones más frecuentes se encuentran las del Sistema Nervioso Central y las del Sistema Cardiovascular. Además, pueden presentarse malformaciones en otros sistemas como el genitourinario (Gorrita *et al.*, 2012; Pérez *et al.*, 2012). Entre las alteraciones del sistema nervioso central se encuentra la hidrocefalia, microcefalia y la espina bífida, entre otros. En el sistema cardiovascular pueden ocurrir defectos del septum ventricular y coartación de la aorta (Buchanan, 2004). El sistema renal puede afectarse debido a agenesia renal, riñón poliquístico, hidronefrosis, reflujo vésico-ureteral y duplicación de uréter (Ponce *et al.*, 2005). A pesar del control metabólico y los cuidados preconcepcionales de la gestante diabética, las malformaciones congénitas presentan alta prevalencia a nivel mundial. Entre 8% y 12% de las gestantes con diabetes mellitus portan fetos con algún tipo de malformación (García y García, 2009; Fernández Romero *et al.*, 2010).

La diabetes materna induce alteraciones en la función pancreática y en el eje endocrino fetal, aumentando la predisposición a padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, obesidad y diferentes enfermedades cardiovasculares en algún momento de la vida postnatal (Perichart *et al.*, 2006). En la vida adulta pueden padecer retraso en su desarrollo psicomotor y psicosocial (Ponce *et al.*, 2005; García y García, 2009). Estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* sugieren que la hiperglicemia es el teratógeno más importante. Los cuerpos cetónicos, las altas concentraciones de triacilglicéridos y aminoácidos de cadena ramificada pudieran actuar como teratógenos secundarios (Gorrita *et al.*, 2012; Pérez *et al.*, 2012; Eriksson *et al.*, 2013).

2.3 Empleo de la medicina natural para el mejoramiento de parámetros reproductivos

El uso de medicamentos durante el embarazo es elevado. Más del 80% de las embarazadas utilizan algún fármaco durante la gestación (Orueta y López, 2011), con una media aproximada entre 2,6 y 13,6 fármacos por gestante. Además, los cambios fisiológicos propios de la gestación (variación del volumen plasmático y aclaramiento renal, formación de la placenta y órganos fetales), pueden modificar la farmacocinética de éstos medicamentos alterando su eficacia y toxicidad (Pérez-Landeiro *et al.*, 2002).

La mujer gestante necesita realizar un balance riesgo-beneficio y considerar que cualquier medicamento suministrado puede provocar efectos indeseables sobre el embrión o el feto, desde la concepción hasta el nacimiento (Marín *et al.*, 2010). Algunos fármacos con riesgo potencial de producir afectación embrio-fetal y en recién nacidos son la codeína, el cloranfenicol, la dipirona, el ácido acetil salicílico, la metildopa y el metronidazol. El captopril (hipertensivo) puede producir microcefalia, hipoplasia de huesos craneales y antropriosis (Taboada *et al.*, 2004b).

El uso de plantas con fines medicinales es una costumbre ancestral (Marinoff *et al.*, 2009). Actualmente, el 64 % de la población mundial utiliza en forma no industrializada las plantas medicinales para resolver sus problemas de salud (Macias-Peacock *et al.*, 2009). La Organización Mundial de Salud (OMS) y otras organizaciones asociadas, fomentan y financian la utilización de plantas medicinales sobre una base científica debido al bajo costo, a la efectividad terapéutica y la relativa inocuidad de las mismas (WHO, 2013). Estos productos de origen vegetal presentan menos efectos adversos que los sintéticos y pueden ser eficaces para solucionar problemas del embarazo (Ruiz *et al.*, 2014).

La manzanilla (*Chamaemelum nobile* (L.) All.) ha sido utilizada para acelerar el trabajo de parto (Valadez *et al.*, 2003). El arándano rojo (*Vaccinium erythrocarpum* Michx.) se emplea para la infección urinaria y la equinácea (género *Echinacea*) para las infecciones vaginales. La raíz de jengibre (*Zingiber officinale* Rosc.) y la ipecacuana (*Carapichea ipecacuanha* (Brot.) L.Andersson) tienen acción antiemética. La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.) es eficaz en la depresión postparto y el aceite de onagra (*Oenothera biennis* L.) para inducir el mismo (Ruiz *et al.*, 2014). La hierbabuena (*Mentha piperita* L.) se consume para el frío, los cólicos, las náuseas, como galactagogo (que aumenta la secreción de leche) y para tratar trastornos digestivos en combinación con el toronjil (*Melissa officinalis* L.) o la manzanilla dulce (*Matricaria recutita* L.). El brevo (*Ficus*

carica L.), se utiliza para acelerar el trabajo de parto y el jengibre (*Zingiber officinale* Rosc.), para el estreñimiento. El romero (*Rosmarinus officinalis* L.) ha sido efectivo para el dolor de garganta, el insomnio y el estrés durante la gestación (Pulido *et al.*, 2012).

En Cuba se utilizan como galactagogos el ajonjolí (*Sesamum indicum* L.), el boniato (*Ipomoea batatas* L.), la flor de pascuas (*Euphorbia pulcherrima* Willd.), el guáimaro (*Brosimum alicastrum* Sw.), el isbut (*Euphorbia lancifolia* Schltld.) y el piñón botija (*Jatropha curcas* L.). Además de galactagogos se utilizan el algodón (*Gossypium barbadense* L.) para facilitar el parto, la higuera (*Ricinus communis* L.) para los cólicos y el nabaco (*Furcraea occidentalis* L.) para el decaimiento. El hinojo (*Foeniculum vulgare* Miller.) se emplea como carminativo (expulsión de gases intestinales), para aliviar los cólicos y las mamas hinchadas (Roig, 2012b; a).

Algunas de las plantas que se utilizan durante la gestación por sus propiedades terapéuticas, también pueden producir efectos nocivos, por lo que está contraindicado su uso durante este período. Entre estas plantas se encuentra la albahaca (*Ocimum basilicum* L.) que se utiliza como galactagogo y para evitar el vómito (Medina y Mayca, 2006). El poleo (*Mentha pulegium* L.), también empleado como galactagogo y para tratar el resfrío. La ruda (*Ruta graveolens* L.), que se consume para acelerar el trabajo de parto, involución uterina e hinchazón, pero puede ser abortivo (Valadez *et al.*, 2003). La sábila (*Aloe vera* Mill.), que se utiliza para las manchas en la piel y las várices, pero produce hemorragia y es abortivo (Nordeng y Havnen, 2005). El ajeno (*Artemisia absinthium* L.), se consume en infusión para disminuir el cólico y está contraindicado durante la lactancia (Conover y Buehler, 2004). El hinojo (*Foeniculum vulgare* Mill.) se emplea como galactagogo en combinación con cilantro, anís, hojas de naranja y cebada perlada (Castro *et al.*, 2006); aunque debido a su efecto estrogénico puede suprimir la lactancia (Pulido *et al.*, 2012).

La menta japonesa (*Mentha arvensis* L.) es una de las plantas más consumidas por las embarazadas en Cuba. Se emplea para tratar trastornos gastrointestinales (vómito, cólicos hepáticos), debido a su capacidad de relajar la musculatura lisa (Macias-Peacock *et al.*, 2009). Sin embargo, a esta planta se le han atribuido propiedades emenagogas (que activan la menstruación de las mujeres), por lo que no se aconseja su uso prolongado durante el embarazo por el riesgo de aborto espontáneo (Roig, 2012a).

A pesar de esto, pocas investigaciones demuestran los beneficios y los riesgos que las plantas medicinales pueden causar sobre la madre y el feto (Pulido *et al.*, 2012). Entre

estos estudios se encuentra el realizado por Assayed *et al.* (2010) sobre el efecto teratogénico del insecticida cipermetrina en ratas nacidas de padres expuestos a este pesticida. Esta investigación demostró que extractos obtenidos de ajo (*Allium sativum* L.) y vitamina C (ácido ascórbico) disminuyen esta toxicidad. Los autores recomiendan a los hombres y a las mujeres embarazadas que estén expuestos a pesticidas, consumir en la dieta estos suplementos (Assayed *et al.*, 2010).

Otro estudio de toxicidad en la reproducción fue realizado por Saleem *et al.* (2014). En este caso se evaluó el posible efecto teratogénico y embriotóxico del extracto metanólico de *Euphorbia helioscopia* L., obtenido del latex y las hojas de la planta. Para ello se utilizaron embriones de ratones y pollos como modelo animal. El extracto no presentó efecto tóxico a las dosis administradas (Saleem *et al.*, 2014).

El efecto del aceite esencial de los frutos de *Citrus aurantium* L. (naranja amarga) en el desempeño reproductivo materno y la incidencia de anomalías fetales en ratas fue evaluado por Volpato *et al.* (2015). En el grupo que se administró el tratamiento, disminuyó el peso y el índice placentario. Sin embargo, el extracto no alteró el desempeño reproductivo materno, no tuvo efecto tóxico, no provocó cambios en los centros de osificación ni en las tasas de malformaciones. (Volpato *et al.*, 2015).

El efecto del extracto acuoso de las hojas secas de *Artemisia campestris* L. en las variaciones hemodinámicas inducidas por el veneno de *Buthus occitanus tunetanus* (escorpión) en ratas gestadas y normales (no gestadas), fue comprobado por Hamed *et al.* (2014). Se demostró que este extracto previene la fase hipertensiva inducida por el veneno del escorpión. Además, se propone estudiar el efecto de las hojas de *A. campestris* en agua hervida, que se utiliza popularmente como remedio contra este tipo de envenenamiento (Hamed *et al.*, 2014).

El efecto del extracto hidroalcohólico de *Cissus sicyoides* L. en ratas gestadas y su descendencia fue evaluado por Almeida *et al.* (2007). Para ello tuvieron en cuenta varios parámetros: duración de la gestación, peso materno ganado, reflejo postural, día en que los neonatos abrieron los ojos, entre otros. Este extracto no produjo ningún efecto en los índices de fertilidad, sin embargo provocó malformaciones en los fetos, como órganos abdominales fuera de la cavidad y ausencia de la cola (Almeida *et al.*, 2007).

El caisimón de anís (*Piper auritum* Kunth.) se consume durante la gestación para aliviar la flatulencia y mejorar la digestión. En un estudio realizado por investigadores cubanos, el extracto fluido de esta planta no presentó actividad genotóxica. Sin embargo, debe

utilizarse con precaución durante el embarazo, pues tradicionalmente se ha empleado esta planta como abortiva (García *et al.*, 2002). El tilo o carpintero (*Justicia pectoralis* Jacq.) se utiliza durante la gestación para disminuir la ansiedad y la irritabilidad. El metabolito activo “justicidina B” presente en esta planta, ha demostrado propiedad citotóxica en experimentos *in vitro*, por lo que no se recomienda su uso durante esta etapa (Fernández *et al.*, 1989; Macias-Peacock *et al.*, 2009).

La verbena (*Stachytarpheta jamaicensis* Vahl.) se emplea en Santiago de Cuba para aliviar síntomas gastrointestinales durante la gestación como náuseas, vómitos y los relacionados con mal funcionamiento de la vesícula biliar. Posee un metabolito activo denominado verbenalósido, al cual se le ha demostrado acción uterotónica (estimulante uterino) en animales de experimentación (Macias-Peacock *et al.*, 2009).

2.4 *Ravenala madagascariensis*

Strelitziaceae es una familia de plantas herbáceas perennes o árboles. Los tallos subterráneos de los representantes de esta familia son rizomatosos, algunos de ellos ramificados dicotómicamente. Los tallos aéreos son decumbentes y herbáceos, o arborescentes y con textura de madera. Las hojas son dísticas, envainadoras, pecioladas y simples (Simpson, 2006). La venación es transversal, ausente o inconspicua. Presentan los sépalos no unidos en un tubo largo y el pétalo del medio no destacadamente mayor que los laterales (Simmonds, 1973).

Ravenala madagascariensis es una planta perteneciente a la familia Strelitziaceae y es la única especie del género monotípico *Ravenala*. Como su nombre indica, es endémica de Madagascar, donde constituye un emblema nacional (Blanc *et al.*, 1999). Entre sus nombres comunes se encuentran: palma rabaneta, ravenala, palma urania, palma abanico y sobre todo, palma del viajero y árbol del viajero (República Dominicana, Puerto Rico y Cuba) (Simmonds, 1973). Se denomina de esta manera porque la vaina que abraza al tallo forma un tubo largo y cerrado que se llena de agua, la cual utiliza el sediento viajero haciendo una punción en su base (Roig, 1965).

Es una planta herbácea con forma de abanico y tronco cubierto con los pecíolos de las hojas que alcanzan los 20-30 metros de altura (Fig. 1a). Las hojas son simples, alternas,



Figura 1. Porte (a), hojas (b), disposición de las hojas e inflorescencia (c) de *Ravenala madagascariensis* Sonn..

enteras y oblongas (Fig. 1b y c) Las hojas largas y de color verde brillante se asemejan a las hojas de los bananos (*Musa*) (Fig. 1b). Desarrolla un pseudotallo debido a las vainas foliares endurecidas (Fig. 1c) (Piepenbring y Napp-Zinn, 1992). Las flores (Fig. 1c) son grandes y numerosas, de color blanco crema, hermafroditas, asimétricas, polinizadas generalmente por lemúridos y dispuestas en inflorescencias. Cada inflorescencia está situada lateralmente y se compone de seis a 12 espádices cimosis con espatas dispuestas en dos filas. El androceo presenta seis estambres. El gineceo presenta tres carpelos soldados, ovario ínfero, trilobular y numerosos primordios seminales. El fruto es de color marrón, en forma de cápsula, con 3 valvas que contiene unas semillas de color azul (PROTA, 2011).

R. madagascariensis usualmente se cultiva en los jardines como planta ornamental (Blanc *et al.*, 1999). Sin embargo, en Madagascar se utiliza con varios propósitos. Se emplea en la cocina (como un vegetal), como forraje para animales domésticos, para la construcción (suelos, tejados, paredes) y para confeccionar herramientas de trabajo. También se utiliza en la medicina humana y veterinaria para regular los niveles de albúmina y como analgésico (Rakotoarivelo *et al.*, 2014). En la medicina tradicional se emplea para tratar el

cálculo en el riñón, como antiséptico y para el control de la diabetes mellitus (Priyadarsini *et al.*, 2010a; Priyadarsini *et al.*, 2010b).

Los extractos de hojas de *R. madagascariensis* han presentado actividad larvica contra mosquitos del género *Culex*. La extracción realizada con acetato de etilo como solvente ha sido la más efectiva para el control de *Culex vishnui*, el vector de la encefalitis japonesa (Bhattacharya *et al.*, 2014b). A su vez, los extractos en éter de petróleo, metanol y etanol constituyen larvicidas específicos contra *Culex quinquefasciatus* (Bhattacharya *et al.*, 2014a). El extracto de hojas de *R. madagascariensis* también presenta un uso potencial para el control del hongo *Mycosphaerella fijiensis*. La fracción clorofórmica obtenida a partir del extracto crudo en metanol de esta planta, mostró actividad frente a *M. fijiensis* y logró inhibir la germinación de sus conidios (Gómez, 2015).

La presencia de varios metabolitos con actividad biológica en el extracto metanólico obtenido de la corteza de *R. madagascariensis* fue demostrada por Reyad-ul-Ferdous *et al.* (2014). Este extracto contiene flavonoides, saponinas, esteroides, taninos, triterpenoides, terpenoides, antraquinonas y glucósidos cardíacos. La presencia de flavonoides contribuye a la actividad cardioprotectora, anticancerígena y antimicrobial. El extracto también presenta otras actividades biológicas potenciales como antiinflamatoria, membrana estabilizante, actividad trombolítica, antioxidante, analgésica, antiasmática, hepatoprotectora y antidiabética (Reyad-ul-Ferdous *et al.*, 2014).

La actividad antidiabética (*in vivo* e *in vitro*) de *R. madagascariensis* también fue demostrada por Priyadarsini *et al.* (2010a) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. En este estudio los extractos etanólico y acuoso de las hojas de *R. madagascariensis* mostraron una significativa actividad antidiabética. Sin embargo, el extracto etanólico fue más efectivo que el acuoso en la reducción de los niveles de glucosa en sangre (Priyadarsini *et al.*, 2010a). En un estudio posterior se demostró la actividad hipolipemiante de ambos extractos. Además, se comprobó que mejoran la morfología renal y reducen las lesiones asociadas con la diabetes inducida por aloxano. En este caso el extracto etanólico también fue más eficiente, probablemente porque la extracción potencial de fitoconstituyentes es mayor que con el extracto acuoso (Priyadarsini *et al.*, 2010b).

3. Materiales y métodos

3.1 Caracterización del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis*

3.1.1 Obtención y tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis*

Se colectaron hojas frescas, adultas y sin daños visibles de *R. madagascariensis* en áreas de la Universidad Central “Martha Abreu” de Las Villas, Santa Clara, Cuba. La planta se identificó taxonómicamente y se depositó una muestra en el herbario del Jardín Botánico de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas (R.A. Pérez Obregón No. 11942 ULV). Las hojas se lavaron con agua destilada estéril y secaron a 60 °C por 96 h en una estufa (Haubelt Laborgeräte GmbH, Alemania). Luego se molieron en un molino de cuchillas (IKA, Alemania) y tamizaron para un tamaño de partículas de 0,5 mm como diámetro máximo.

Al material vegetal pulverizado se le adicionó etanol absoluto como solvente de extracción a una proporción de 1:6 m/v. Posteriormente, se realizó la extracción asistida por ultrasonido en baño ultrasónico (Branson Ultrasonic Corporation, EE.UU.) durante 20 min y se filtró con una bomba de vacío (Liuyi, China). Se evaporó el solvente al aire hasta total sequedad utilizando una campana de extracción (Siemens, Alemania).

Se realizó la caracterización fitoquímica según el método descrito por Schabra *et al.* (1984). Se determinaron alcaloides, triterpenos, esteroides, quinonas, flavonoides, lactonas y coumarinas, saponinas, fenoles, taninos, azúcares reductores, aminoácidos y aminas. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

3.1.2 Caracterización físico – química

Para determinar las características físico-químicas, densidad relativa, el índice de refracción, el pH y el contenido de sólidos totales, se empleó el extracto con el solvente de extracción. Además, se determinaron las propiedades organolépticas. Cada ensayo se realizó por triplicado.

3.1.2.1 Determinación de la Densidad Relativa

Se realizó utilizando un densitómetro (KEM Kyoto Electronics, Japón). El equipo se calibró previamente con la medición de la densidad del agua a varios grados de temperatura.

3.1.2.2 Determinación del Índice de Refracción

El índice de refracción se determinó según el procedimiento descrito por MINSAP (1998). Se colocó una gota de agua sobre el prisma de medición del refractómetro (Atago, Japón). El equipo se ajustó mediante la selección de la zona del espectro visible que aparecía en la línea límite del campo visual. Se movió el compensador cromático y se colocó la intersección del retículo sobre la línea límite de los campos claro y oscuro. Para el análisis de la muestra se empleó igual procedimiento.

3.1.2.3 Determinación del pH

Se utilizó un medidor de pH (M.R.C PL-600, Israel) que se ajustó previamente con una solución reguladora de pH. Luego se introdujeron los electrodos en la muestra y se realizó la lectura.

3.1.2.4 Determinación del contenido de sólidos totales

Los crisoles de porcelana a utilizar en el ensayo se limpiaron y se secaron durante 10 horas en una estufa a una temperatura de 105 °C. Luego se pesó cada crisol vacío y se adicionaron 2 mL de extracto. Los crisoles con el extracto se colocaron nuevamente en la estufa por más de 10 horas. Luego se retiró cada crisol de la estufa, se colocó en una desecadora hasta que alcanzó la temperatura ambiente y se pesó. Este proceso se repitió varias veces (empleando 60 min de secado) hasta obtener una masa constante. De esta manera se determinó el peso del crisol más el extracto seco. El contenido de sólidos totales (St) (g/100 mL) se calculó mediante la fórmula siguiente:

$$St = (Pt-P)/V \times 100$$

Donde:

Pt: peso del crisol más el extracto seco (g)

P: peso del crisol vacío (g)

V: volumen de la porción de extracto (mL)

100: factor matemático

3.1.2.5 Determinación de las propiedades organolépticas

Muestras del extracto seco diluido en agua destilada estéril a tres concentraciones diferentes (0,8 mg/mL; 1,6 mg/mL; 2,4 mg/mL) fueron percibidas por 10 personas. Las propiedades organolépticas se evaluaron según se describe a continuación y los resultados se registraron siguiendo una encuesta (Anexo 1).

Determinación del olor

Se tomó una tira de papel secante de aproximadamente 1 cm de anchura por 10 cm de longitud, se introdujo un extremo en cada muestra de ensayos y se ofreció a cada persona para determinar su olor. Luego las mismas muestras se almacenaron tres días sin refrigeración (19-25 °C) y se percibió por segunda vez su olor, para lo cual se utilizó igual procedimiento (MINSAP, 1998).

Determinación del color

En un tubo de ensayos con las tres cuartas partes de extracto diluido en agua, se ofreció para observar a cada persona el color y la transparencia (MINSAP, 1998). Las muestras se almacenaron tres días sin refrigeración (19-25 °C) y se realizó la evaluación por segunda vez, para lo cual se utilizó igual procedimiento.

Determinación del sabor

Se colocaron en la superficie lingual de cada persona tres gotas de extracto, para definir su sabor. Cada muestra de extracto se aplicó independientemente con intervalo de un minuto entre las mismas. Después de cada apreciación se realizaron enjuagues bucales.

3.2 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros bioquímicos y morfo-fisiológicos en ratas Wistar

3.2.1 Animales de experimentación, condiciones ambientales y aspectos éticos

Se utilizaron ratas Wistar hembras, adultas (90-110 días), de aproximadamente 200 g de peso corporal. Las mismas se obtuvieron del CENPALAB (Centro de Producción de Animales de Laboratorio en La Habana, Cuba). Los animales se abastecieron con agua corriente y se alimentaron con dieta completa concentrada para la alimentación de rata

convencional todo propósito, fórmula CMO 1000. Las ratas se mantuvieron en condiciones controladas de temperatura (19-25°C), humedad relativa (45-65%) y luz (ciclos 12 h luz/oscuridad).

Los animales se manipularon según recomienda la guía del Instituto Nacional de Salud (National Institutes of Health) para el trabajo con animales de experimentación (Gay, 2013). Se utilizó la menor cantidad de animales posibles y se minimizó su sufrimiento. Los restos se eliminaron en el crematorio de la institución de acuerdo a las normas de bioseguridad establecidas. La investigación se aprobó por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

3.2.2 Diseño experimental

Se conformaron aleatoriamente cuatro grupos de experimentación, de tres ratas Wistar cada uno (Tabla I). El tratamiento se administró diariamente por vía oral, durante 72 h y de forma individual para cada animal.

Tabla I. Grupos de experimentación y tratamientos para la determinación del efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros bioquímicos y morfo-fisiológicos en ratas Wistar.

Grupo de animales de experimentación	Preparado administrado	Número de ratas
Grupo 1 (Control)	Agua (50 mL)	3
Grupo 2 (200 mg/kg)	Extracto etanólico seco de <i>Ravenala madagascariensis</i> (200 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL)	3
Grupo 3 (400 mg/kg)	Extracto etanólico seco de <i>R. madagascariensis</i> (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL)	3
Grupo 4 (600 mg/kg)	Extracto etanólico seco de <i>R. madagascariensis</i> (600 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL)	3

pc = peso corporal

3.2.3 Parámetros bioquímicos y fisiológicos

3.2.3.1 Peso y Glicemia

En el día 0 y día 3 de experimentación los animales se pesaron. Además, se analizó la glicemia (sin ayuno) con Glucómetro y Biosensores (SUMA, Cuba) a partir de una gota de sangre tomada de la punta de la cola del animal.

3.2.3.2 Consumo de agua y comida. Excreción de orina

A las 48 horas de experimentación cada animal se colocó en una caja metabólica (Tecniplast, Metabolic-Biological Monitoring, Italia). Durante 24 h se midió el consumo de agua (mL) y comida (g) así como la orina excretada (mL).

3.2.3.3 Parámetros bioquímicos en orina

En la orina colectada durante 24 horas en cajas metabólicas (Descrito en epígrafe **3.2.3.2**) se determinaron parámetros bioquímicos con tiras reactivas Medi-Test URYXXON (CPM Científica, Italia). Se midió la cantidad de sangre en la orina (eritrocitos/ μ L), urobilinógeno (μ mol/L), bilirrubina (μ mol/L), proteínas (g/L), nitritos (mmol/L), cetonas (mmol/L), glucosa (mmol/L), pH (5-9), densidad (1.000-1.030) y leucocitos (leucocitos/ μ L) (S.A.S., 2013).

3.2.3.4 Presión Arterial (PA)

En cada animal de los grupos 1 (Control) y 3 (400 mg/kg) se midió la PA mediante un medidor de presión sanguínea no invasivo para ratas y ratones (Kent Scientific, China).

3.2.4 Morfología de los órganos

Las ratas se anestesiaron con 50-60 mg/kg de Tiopental sódico (Farmahealth, India). El proceso de eutanasia se realizó por exsanguinación a través de una punción intracardiaca (Sharp y Regina, 1998). Durante este proceso se extrajeron el hígado, el páncreas y los riñones. Se examinó externamente cada órgano en busca de anomalías: quistes, hematomas, variaciones en la textura o color.

3.3 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros metabólicos y reproductivos maternos en ratas Wistar

Los animales de experimentación y las condiciones ambientales y éticas que se emplearon se describen en el epígrafe **3.2.1**.

3.3.1 Diseño experimental

Los animales provenientes del CENPALB, luego de un período de aclimatación, se aparearon en proporción de 3 ratas hembras con un macho. El apareamiento se realizó por 15 días consecutivos (tres ciclos estrales) con el fin de garantizar la preñez de las

ratas. Diariamente se realizaron controles del contenido vaginal mediante visualización al microscopio. Se diagnosticó la preñez por la presencia de espermatozoides en el contenido vaginal y se designó este como día cero de gestación (Sharp y Regina, 1998).

Los machos se sacrificaron por el método de dislocación cervical bajo anestesia. Las ratas no preñadas durante este periodo se consideraron infértiles y se excluyeron del experimento. Las hembras gestadas se colocaron en cajas independientes en el área de gestación y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos experimentales (Tabla II). El tratamiento se administró diariamente por vía oral, durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación) y de forma individual para cada animal.

Tabla II. Grupos de experimentación y tratamientos para la determinación del efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en ratas Wistar gestadas y su descendencia.

Grupo de animales de experimentación	Preparado administrado	Número de ratas
Grupo Control	Agua (50 mL)	10
Grupo Tratado	Extracto etanólico seco de <i>Ravenala madagascariensis</i> (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL)	10

pc = peso corporal

3.3.2 Parámetros metabólicos en ratas Wistar gestadas

3.3.2.1 Peso y Glicemia

En los días 0, 7, 14 y 20 las ratas gestadas se pesaron en una balanza digital (Kern, Alemania). Además, se determinaron los niveles de glucosa en sangre después de un ayuno de 12 h (Descrito en epígrafe 3.2.3.1).

3.3.2.2 Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTG)

El día 14 de gestación se realizó la PTG. Primeramente, se determinaron los niveles de glucosa en sangre de cada animal (Descrito en epígrafe 3.2.3.1) después de un ayuno de 12 horas. Luego se administró por vía intraperitoneal una sobrecarga de glucosa (1,5 g/kg de pc de dextrosa monohidratada, disueltos en 1 mL de agua destilada). Se determinó la glicemia (Descrito en epígrafe 3.2.3.1) a los 30, 60 y 120 min posteriores a la sobrecarga de glucosa.

3.3.2.3 Consumo de agua y excreción de orina

A los 19 días de gestación cada animal se colocó en una caja metabólica. Durante 24 h se midió el consumo de agua (mL) y la orina excretada (mL).

3.3.2.4 Parámetros bioquímicos de la orina

A la orina excretada durante las 24 h en que el animal estuvo en la caja metabólica se le determinaron diferentes parámetros bioquímicos (Descrito en epígrafe 3.2.3.4).

3.3.2.5 Parámetros séricos

El día 20 de gestación se realizó la cesárea bajo anestesia con 50-60 mg/kg de Tiopental sódico (Farmahealth, India). El proceso de eutanasia se realizó por exsanguinación a través de una punción intracardiaca (Sharp y Regina, 1998). La sangre se extrajo a través de punción intracardiaca, se colectó en tubos con anticoagulante (0,1 mL de EDTA disódico al 5,6% por mL de sangre) y se centrifugó en centrífuga (Eppendorf, Alemania) a 3000 rpm por 20 min 4 °C. El plasma obtenido se almacenó a -40 °C hasta la posterior determinación de indicadores de bioquímica clínica. Los parámetros creatinina, colesterol, triglicéridos, y lipoproteínas VLDL se cuantificaron por técnicas enzimáticas con reactivos (HELFA-Diagnóstico, Cuba) en analizador de química clínica (Hitachi 902, Alemania) (HELFA-Diagnóstico, 2003).

3.3.3 Parámetros reproductivos en ratas Wistar gestadas

Durante el proceso de eutanasia (Descrito en epígrafe 3.3.2.5) se extrajeron los ovarios y cuernos uterinos, se colocaron en placa de Petri con solución salina fisiológica y se limpiaron de grasa y tejido periuterino. Los ovarios y cuernos uterinos se analizaron utilizando microscopio estereoscópico (BMS, Estados Unidos). Se determinaron parámetros reproductivos maternos (Tabla III). Se calcularon las pérdidas pre-implantación y post-implantación, así como el índice de viabilidad mediante la fórmula siguiente (Damasceno *et al.*, 2008):

$$\text{Pérdidas pre_implantación} = \frac{\text{número de cuerpos lúteos} - \text{número de sitios de implantación}}{\text{número de cuerpos lúteos}} \times 100$$

$$\text{Pérdidas post_implantación} = \frac{\text{número de sitios de implantación} - \text{número de fetos vivos}}{\text{número de sitios de implantación}} \times 100$$

$$\text{Índice de viabilidad} = \frac{\text{número de fetos vivos}}{\text{número de sitios de implantación}}$$

Tabla III. Parámetros reproductivos determinados en ratas Wistar gestadas con administración de agua (grupo 1; control) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo Tratado) durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación).

Parámetro	Descripción
Peso de cuernos uterinos (g)	Peso de los cuernos uterinos derecho e izquierdo
Tamaño de camada	Cantidad total de fetos (fetos vivos más fetos muertos)
Número de cuerpos lúteos	Conteo de cuerpos lúteos
Número de sitios de implantación	Conteo de sitios de implantación
Número de reabsorciones	Conteo de reabsorciones
Número de fetos vivos y muertos	Conteo de fetos vivos y muertos. Vivo: si responde a estímulo táctil Muerto: si no responde a estímulo táctil

3.4 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar

Los fetos y placentas se extrajeron y analizaron individualmente. Se determinaron parámetros fetales (Tabla IV) y placentarios (Tabla V). Las mediciones se realizaron con pie de rey (Vernier Caliper, China).

Se calculó el índice placentario (Damasceno *et al.*, 2008) mediante la fórmula:

$$\text{Índice placentario} = \frac{\text{Peso de la placenta}}{\text{Peso del feto}}$$

Los fetos se clasificaron acorde a los percentiles del peso fetal determinados en el grupo control, por modificación de Soulimane-Mokhtari *et al.* (2005). La clasificación consistió en:

- pequeño para la edad gestacional (PEG): Feto con peso menor que el valor del percentil 5 del grupo control
- apropiado para la edad gestacional (AEG): Feto con peso entre los valores de los percentiles 5 y 95 del grupo control
- grande para la edad gestacional (GEG): Feto con peso mayor que el valor del percentil 95 del grupo control

Tabla IV. Parámetros fetales determinados en ratas Wistar gestadas y su descendencia con administración de agua (grupo 1; control) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo Tratado) durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación).

Parámetro	Descripción	
Análisis de anomalías externas	Extremidades anteriores y posteriores	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia o exceso de dedos - Alteraciones en la posición y tamaño de los miembros
	Región torácica, abdominal y dorsal	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de hemorragia o hematoma - Ausencia de pared abdominal
	Cola	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones en tamaño y forma de la cola
	Estructuras cráneo-faciales	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia parcial o total de estructuras óseas craneales - Alteración en los diámetros biparietal, anteroposterior, entre los glóbulos oculares, entre poro nasal y pabellón auricular derecho e izquierdo - Presencia y tipo de hendiduras faciales (maxilares, mandibulares o ambas) - Presencia de exoftalmos en ambos lados - Ausencia de bigotes - Implantación baja de ambas orejas - Malformaciones del pabellón auricular (anotia, microtia o dismorfia) - Deformidades nasales (puente nasal deprimido, joroba aumentada, nariz anterógrada) - Ausencia o alteraciones en la posición de las estructuras en la cavidad oral (labios, lengua y palatino) y de los apéndices faciales
Glicemia (mmol/L)	Determinada con glucómetro a partir de una gota de sangre de la vena aorta puncionada con lanceta	
Peso (g)	Peso del feto sin membranas ni líquido amniótico	
Longitud cráneo-caudal (cm)	Longitud desde la parte superior de la cabeza hasta la base de la cola	
Longitud de la cola (cm)	Longitud desde la base hasta el extremo de la cola	

Tabla V. Parámetros placentarios determinados en ratas Wistar gestadas y su descendencia con administración de agua (grupo 1; control) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo Tratado) durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación).

Parámetro	Descripción
Diámetro mayor (cm)	Medición del diámetro mayor
Diámetro menor (cm)	Medición del diámetro menor
Grosor (cm)	Medición del grosor
Peso (g)	Peso de la placenta sin membranas ni cordón umbilical

Procesamiento estadístico

El procesamiento estadístico de los datos obtenidos se realizó con el paquete estadístico computacional SPSS Inc. (del inglés: Statistic package for the social science) versión 20 para Windows. En todos los casos se verificaron los supuestos de normalidad (Sapiro Wilk) y homogeneidad de varianza (Levene). En cada epígrafe de los Resultados se detalla el procedimiento utilizado en el análisis de las variables evaluadas en conformidad con los supuestos verificados.

4. Resultados

4.1 Caracterización del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis*

4.1.1 Obtención y tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis*

En el extracto obtenido a partir de las hojas de *R. madagascariensis* se identificaron alcaloides, esteroides, quinonas, flavonoides, lactonas y coumarinas, fenoles y/o taninos y azúcares reductores (Tabla VI).

Tabla VI. Grupos de compuestos químicos identificados mediante tamizaje fitoquímico en el extracto etanólico de hojas de *Ravenala madagascariensis*.

Compuesto químico	Extracto etanólico de hojas de <i>Ravenala madagascariensis</i>
Alcaloides	+
Triterpenos/esteroides	-/++
Quinonas	+++
Flavonoides	+
Lactonas y coumarinas	+++
Saponinas	-
Fenoles y taninos	+++
Azúcares reductores	+++
Aminoácidos y aminas	-

(+, ++, +++) Presencia relativa del compuesto químico. (-) No presencia del compuesto químico

Los metabolitos de mayor presencia fueron: quinonas, lactonas y coumarinas, fenoles y taninos y azúcares reductores. Según los métodos empleados no se evidenció la presencia de triterpenos, saponinas, aminoácidos y aminas.

4.1.2 Caracterización físico – química

La densidad relativa, el índice de refracción, el pH y el contenido de sólidos totales determinados en el extracto etanólico de *R. madagascariensis* se muestran en la Tabla VII.

Tabla VII. Parámetros físico – químicos del extracto etanólico de hojas de *Ravenala madagascariensis* antes de evaporar su solvente. Cada valor representa la media de tres réplicas independientes.

Parámetro físico - químico	Media
Densidad Relativa (g/cm ³)	0,80
Índice de Refracción	9,00
pH	6,62
Contenido de sólidos totales (g/100 mL)	0,62

Estos parámetros se encuentran dentro de los rangos de calidad recomendados para el uso de las formulaciones.

Propiedades organolépticas

En la figura 2 se presentan los resultados relacionados con la primera determinación del olor por parte de los encuestados. La frecuencia de los olores percibidos coincide en las tres concentraciones suministradas (0,8 mg/mL; 1,6 mg/mL; 2,4 mg/mL). En la segunda determinación realizada con las mismas muestras luego de tres días sin refrigeración, el 100% de las personas encuestadas percibió olor a infusión en las tres concentraciones de extracto.

Primera determinación de olor

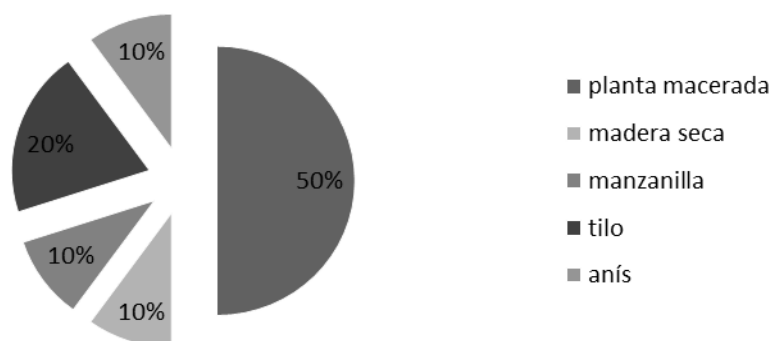


Figura 2. Frecuencia de percepción de olores de tres concentraciones (0,8 mg/mL; 1,6 mg/mL; 2,4 mg/mL) del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en la primera determinación.

En la percepción inicial del color se apreciaron variaciones por parte de los encuestados para las tres concentraciones de extracto (Fig. 3). En la segunda determinación realizada con las mismas muestras luego de tres días sin refrigeración, el 100% de las personas encuestadas percibió los colores verde-amarillo claro, verde-amarillo y verde-amarillo oscuro para las concentraciones de 0,8 mg/mL; 1,6 mg/mL y 2,4 mg/mL respectivamente.

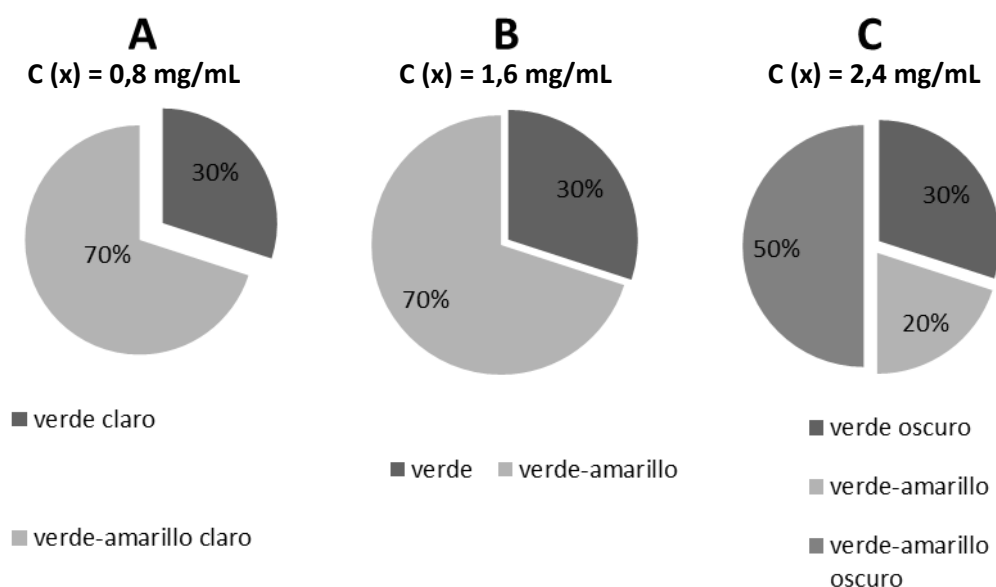


Figura 3. Frecuencia de percepción de colores de tres concentraciones (0,8 mg/mL; 1,6 mg/mL; 2,4 mg/mL) del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en la primera determinación.

El 100% de los encuestados percibió el extracto como no transparente. De acuerdo a los resultados obtenidos, para la concentración de 2,4 mg/mL se registraron las mayores variaciones en olor y color luego de tres días sin refrigeración.

El sabor percibido por parte de los encuestados fue variado para las tres concentraciones de extracto (Fig. 4). Predominaron los sabores percibidos como tallo de plátano e infusión.

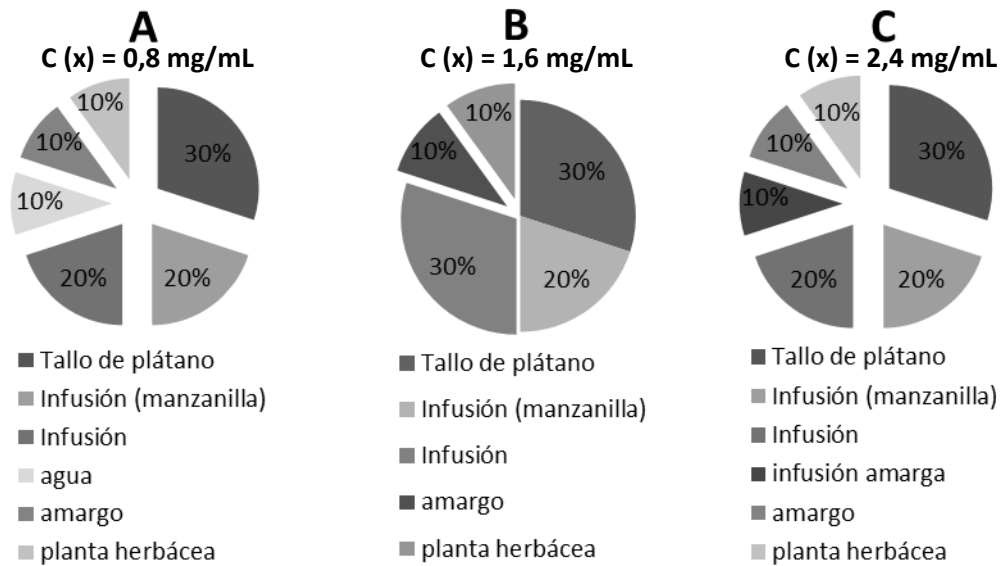


Figura 4. Frecuencia de percepción de sabores diferentes de tres concentraciones (0,8 mg/mL; 1,6 mg/mL; 2,4 mg/mL) del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en la primera determinación.

4.2 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros bioquímicos y morfo-fisiológicos en ratas Wistar

Durante los tres días que duró el experimento, la administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* no modificó el peso de los animales del Grupo 2 (200 mg/kg), aunque provocó un aumento de peso en los animales de los Grupos 3 (400 mg/kg) y 4 (600 mg/kg) (Fig. 5). Los tratamientos no alteraron los valores de glicemia.

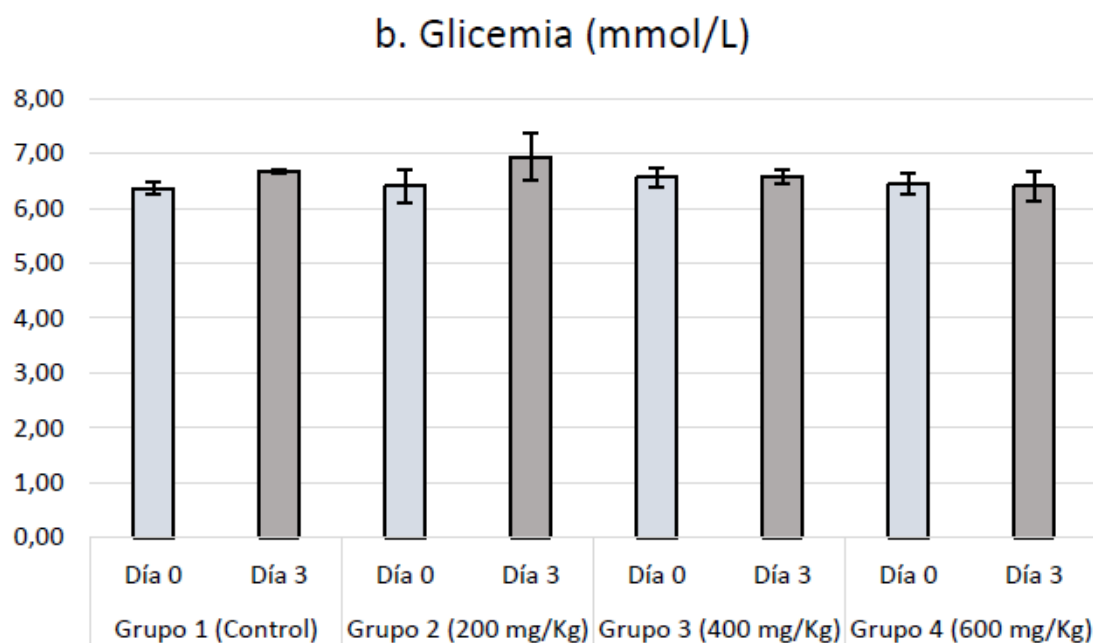
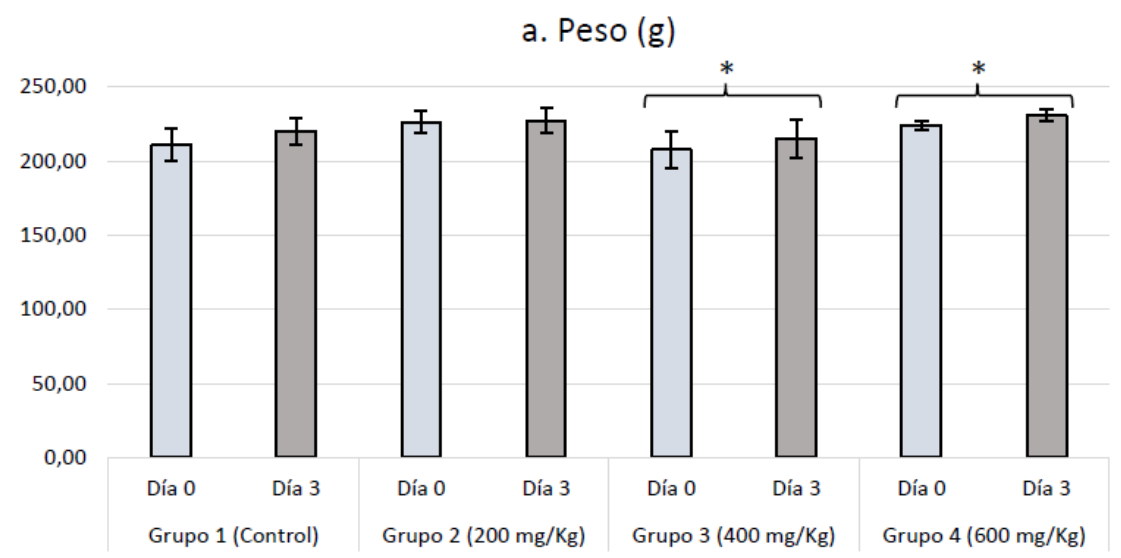


Figura 5. Peso (a) y glicemia (b), de ratas Wistar con administración de agua (Grupo 1; control), extracto etanólico seco de *Ravenala madagascariensis* (200 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 2), extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 3) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (600 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) en los días 0 y 3 de experimentación. Los valores están expresados como la Media \pm Error Estándar. * En las barras indican que las medias difieren estadísticamente según el análisis de Prueba T para muestras pareadas ($p < 0.05$).

No se encontraron diferencias significativas en el consumo de agua y comida durante las 24 h que los animales permanecieron en cajas metabólicas. Sin embargo, la administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* aumentó significativamente la excreción de orina en los grupos tratados con respecto al control (Tabla VIII).

Tabla VIII. Consumo de agua (mL), comida (g) y excreción de orina (mL) de ratas Wistar con administración de agua (Grupo 1; control), extracto etanólico seco de *Ravenala madagascariensis* (200 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 2), extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 3) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (600 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) durante 24 h en cajas metabólicas. Los valores están expresados como la Media \pm Error Estándar. * Indican que las medias difieren estadísticamente según el análisis de Prueba T de Student ($p < 0.05$).

	Comida consumida (g)		Agua consumida (ml)		Orina excretada (ml)	
	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM
Grupo 1 (Control)	13,99	0,865	26,67	6,667	6,67	1,764
Grupo 2 (200 mg/kg)	10,82	1,064	33,33	3,333	15,33*	2,404
Grupo 3 (400 mg/kg)	10,00	1,490	33,33	3,333	20,33*	3,930
Grupo 4 (600 mg/kg)	11,83	1,981	38,33	4,410	24,66*	3,180

En la orina colectada durante 24 horas no se encontraron diferencias significativas entre los parámetros urinarios cuantitativos de los Grupos 2 (200 mg/kg), 3 (400 mg/kg) y 4 (600 mg/kg) comparados con el Grupo 1 (Control) (Tabla IX). Respecto a los parámetros cualitativos, en ninguna de las muestras de orina analizadas se encontró sangre, cetonas o glucosa. En todas las muestras las concentraciones de urobilinógeno fueron normales y se encontraron 25 leucocitos por μL de orina, según las tiras reactivas Medi-Test URYXXON empleadas. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros urinarios cualitativos (Tabla X).

Tabla IX. Parámetros bioquímicos cuantitativos en la orina colectada durante 24 h en cajas metabólicas, de ratas Wistar con administración de agua (Grupo 1; control), extracto etanólico seco de *Ravenala madagascariensis* (200 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 2), extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 3) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (600 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) durante 24 h en cajas metabólicas. Los valores están expresados como la Media ± Error Estándar.

* Indican que las medias difieren estadísticamente según la Prueba de Mann-Whitney ($p < 0.05$).

	Grupo 1 (Control)		Grupo 2 (200 mg/kg)		Grupo 3 (400 mg/kg)		Grupo 4 (600 mg/kg)	
	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM
Proteínas en orina (mg/dl)	0,30	0,000	0,30	0,000	0,30	0,000	0,30	0,000
Ph de la orina	8,50	0,289	7,50	0,289	7,17	0,167	7,50	0,577
Densidad en orina	1,0017	0,0017	1,0067	0,0017	1,0050	0,0029	1,0050	0,0050

Tabla X. Parámetros bioquímicos cualitativos en la orina colectada durante 24 h en cajas metabólicas, de ratas Wistar con administración de agua (Grupo 1; control), extracto etanólico seco de *Ravenala madagascariensis* (200 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 2), extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 3) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (600 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) durante 24 h en cajas metabólicas. Los valores están expresados como la Media ± Error Estándar.

* Indican que las medias difieren estadísticamente según Prueba de Chi cuadrado ($p < 0.05$).

	Grupo 1 (Control)	Grupo 2 (200 mg/kg)	Grupo 3 (400 mg/kg)	Grupo 4 (600 mg/kg)
Bilirrubina (µmol/L)	17 µmol/L	2/66.7%	3/100 %	3/100 %
	35 µmol/L	1/33.3%	0/0.0 %	0/0.0 %
Nitritos (mmol/L)	negativo	3/100 %	2/66.70 %	1/33.3%
	positivo	0/0.00 %	1/33.3 %	2/66.70 %

La administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* no varió la presión arterial (diastólica y sistólica) de los animales del Grupo 3 (400 mg/kg) al compararla con la presión arterial de los animales del Grupo 1 (Control) (Fig. 6)

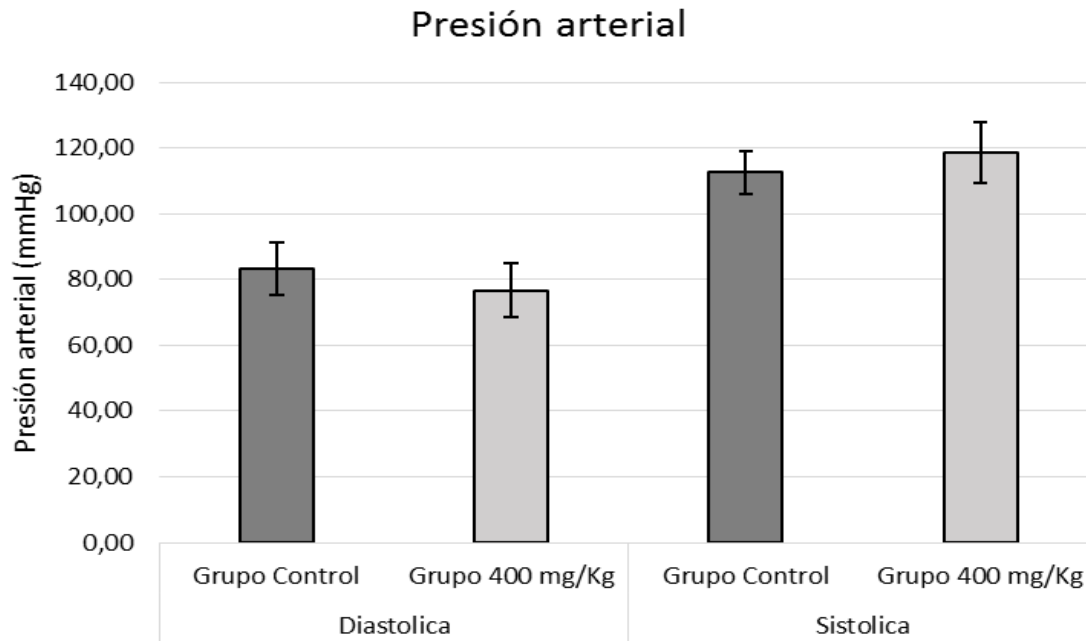


Figura 6. Presión arterial (mmHg) de ratas Wistar con administración de agua (Grupo 1; control), extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo 3) en el día 3 de experimentación. Los valores están expresados como la Media \pm Error Estándar. * En las barras indican que las medias difieren estadísticamente según el análisis de Prueba T de Student ($p < 0.05$).

La administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* no produjo anomalías externas en los órganos analizados (hígado, páncreas y riñones). No se observaron quistes, hematomas, ni variaciones en la textura o el color de los mismos.

4.3 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros metabólicos y reproductivos maternos en ratas Wistar

4.3.1 Parámetros metabólicos en ratas Wistar gestadas

La administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* no modificó la ganancia de peso durante la gestación (Fig. 7a). Sin embargo, aumentó los valores de glicemia durante el embarazo con diferencias significativas en los días 7 y 20 de gestación (Fig. 7b)

En la figura 7c. se muestra la Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTG) realizada el día 14 de gestación. El tratamiento mejoró significativamente la respuesta metabólica a los 30 y 60 min posteriores a la sobrecarga de glucosa. No se encontraron diferencias significativas en el agua consumida y la orina excretada durante las 24 h que los animales permanecieron en cajas metabólicas (Fig. 7d).

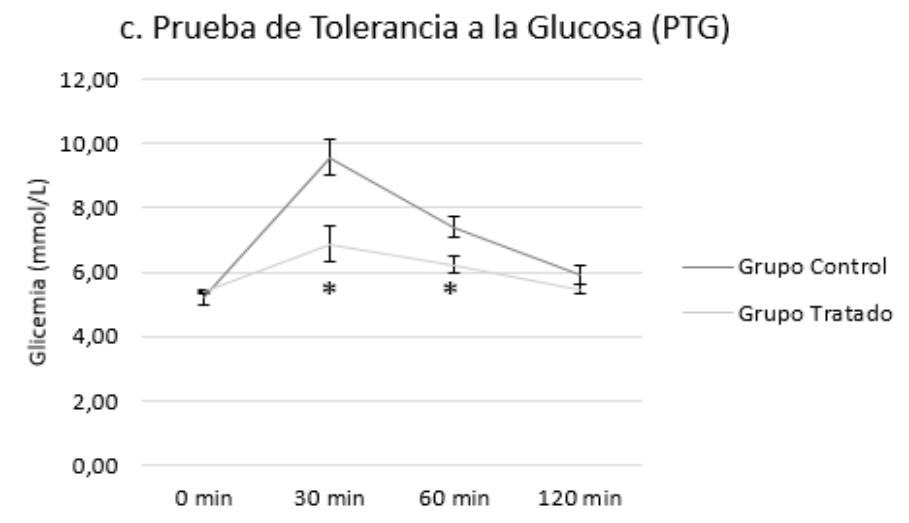
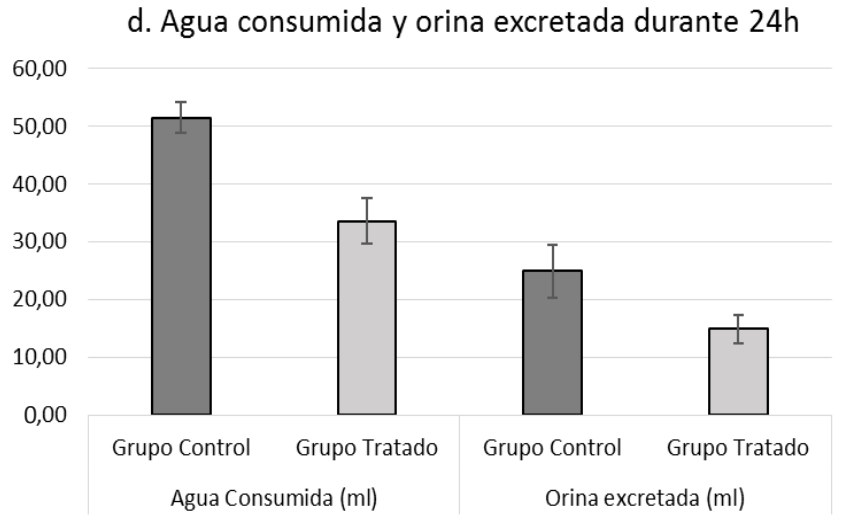
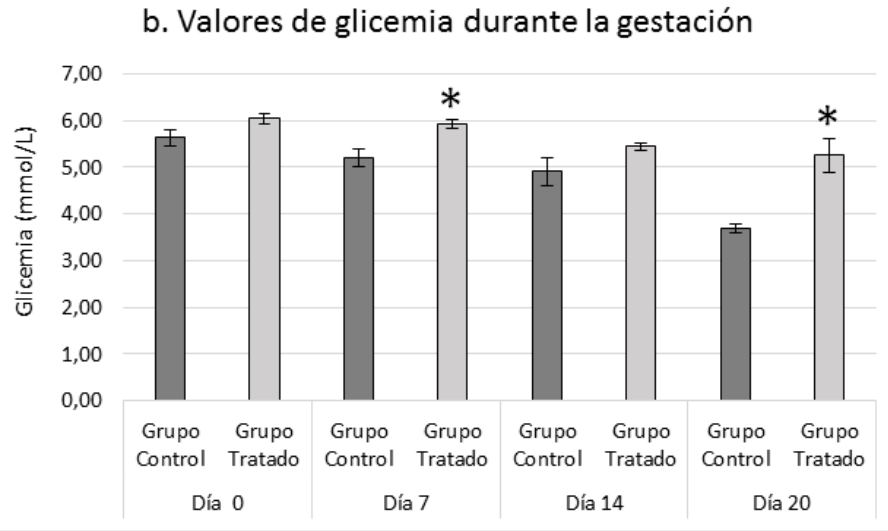
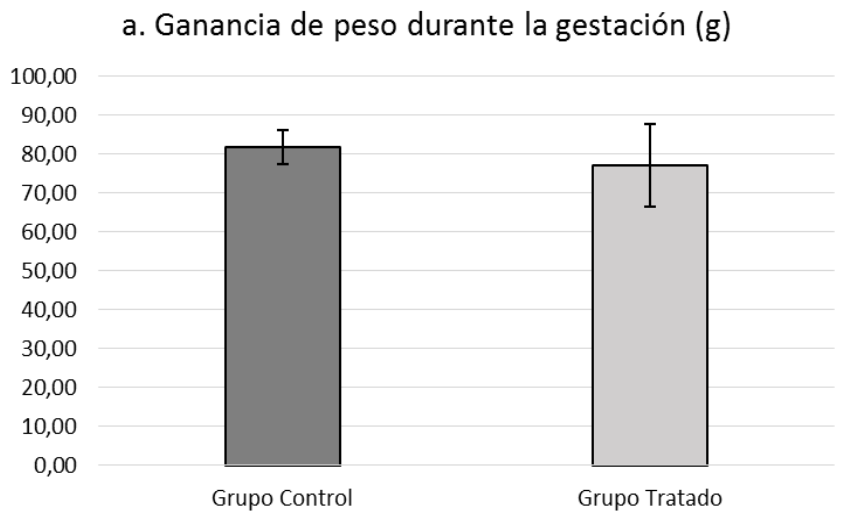


Figura 7 Ganancia de peso durante la gestación (a), glicemia (b), Prueba de tolerancia a la glucosa (c) y agua consumida y orina excretada durante 24 h (d) de ratas Wistar con administración de agua (Grupo Control) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo Tratado) durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación). Los valores están expresados como la Media ± Error Estándar. * En las barras indican que las medias difieren estadísticamente según el análisis de Prueba T de Student ($p < 0.05$).

La administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* durante la gestación no modificó la creatinina y los parámetros urinarios evaluados en los animales de experimentación. El colesterol, los triglicéridos y las VLDL aumentaron significativamente en el Grupo Tratado con respecto al Grupo Control (Tabla XI).

Tabla XI. Parámetros urinarios y séricos en ratas Wistar gestadas con administración de agua (Grupo Control) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo Tratado) durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación).

		Grupo Control	Grupo Tratado	
Parámetros urinarios cuantitativos		Media ± EEM	Media ± EEM	p
Proteínas (g/L) ^a		0,30 ± 0,000	0,30 ± 0,000	1,000
pH ^a		7,21 ± 0,406	6,50 ± 0,164	0,256
Densidad ^a		1,01 ± 0,004	1,01 ± 0,002	0,332
Parámetros urinarios cualitativos				
Hemoglobina (mg/dl) ^b	negativo	28,60%	62,50%	0,214
	ca. 5–10 Eri/ μ L	71,40%	37,50%	
Bilirrubina (mg/dl) ^b	17 μ mol/L	71,40%	25,00%	0,109
	35 μ mol/L	28,60%	37,50%	
	70 μ mol/L	0,00%	37,50%	
Nitritos (mg/dl) ^b	negativo	100,00%	37,50%	0,018*
	positivo	0,00%	62,50%	
Leucocitos (leuc/microl) ^b	negativo	14,30%	37,50%	0,338
	25 leucocitos/ μ L	85,70%	62,50%	
Parámetros séricos		Media ± EEM	Media ± EEM	p
Creatinina (μmol/L) ^c		22,83 ± 3,763	21,00 ± 2,566	0,0683
Colesterol (mmol/L) ^c		1,30 ± 0,106	1,79 ± 0,131	0,013*
Triglicéridos (mmol/L) ^c		1,96 ± 0,535	4,11 ± 0,779	0,041*
VLDL ^c		0,69 ± 0,065	1,86 ± 0,354	0,009*

a: Datos analizados por Mann Whitney. Los valores están expresados como la Media ± Error Estándar.

b: Datos analizados por Chi cuadrado. Los valores se expresan en porcentos.

c: Datos analizados por Prueba T. Los valores están expresados como la Media ± Error Estándar.

* Indican que las medias difieren estadísticamente para $p < 0.05$.

4.3.2 Parámetros reproductivos en ratas Wistar gestadas

La administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* durante la gestación aumentó el peso de los cuernos uterinos en las ratas tratadas. Sin embargo, no afectó ningún otro parámetro reproductivo materno analizado (Tabla XII).

Tabla XII. Parámetros reproductivos en ratas Wistar gestadas con administración de agua (Grupo Control) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo Tratado) durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación). Los valores están expresados como la Media \pm Error Estándar. * Indican que las medias difieren estadísticamente según la Prueba de Mann-Whitney ($p < 0.05$).

Parámetros reproductivos		Grupo Control	Grupo Tratado
Peso Cuernos uterinos (g)	Total	524	615
	Media \pm EEM	52,41 \pm 3,418	61,51 \pm 3,184 *
Tamaño de la camada	Total	96	112
	Media \pm EEM	9,60 \pm 0,733	11,20 \pm 0,646
Cuerpos lúteos	Total	114	123
	Media \pm EEM	11,40 \pm 0,718	12,30 \pm 0,558
Sitios de implantación	Total	99	113
	Media \pm EEM	9,90 \pm 0,781	11,30 \pm 0,667
Reabsorciones	Total	3	1
	Media \pm EEM	0,30 \pm 0,213	0,10 \pm 0,10
Fetos vivos	Total	93	110
	Media \pm EEM	9,30 \pm 0,715	11,00 \pm 0,714
Fetos muertos	Total	3	2
	Media \pm EEM	0,30 \pm 0,152	0,20 \pm 0,200
Pérdidas pre-implantación (%)		13,97	8,59
Pérdidas post-implantación (%)		5,64	2,76
Índice de viabilidad		0,94	0,97

4.4 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar

No se detectaron anomalías externas en la totalidad de los fetos estudiados en ambos grupos de experimentación. La administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* durante la gestación no tuvo efectos sobre la glicemia fetal; sin embargo, aumentó significativamente el peso de los fetos sin modificar su tamaño. Los diámetros (mayor y menor) y el grosor de la placenta disminuyeron significativamente en

el Grupo Tratado respecto al Grupo Control (Tabla XIII). El índice placentario disminuyó significativamente a expensas del aumento del peso fetal (inversamente proporcionales en la fórmula matemática que se utiliza para calcularlo).

Tabla XIII. Parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar gestadas y su descendencia con administración de agua (Grupo Control) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo Tratado) durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación). Los valores están expresados como la Media \pm Error Estándar. * Indican que las medias difieren estadísticamente según la Prueba de Mann-Whitney ($p < 0.05$).

Mediciones fetales y placentarias		Grupo	Media \pm EEM
	Glicemia (mmol/L)	Grupo Control	5,77 \pm 0,306
		Grupo Tratado	6,06 \pm 0,355
Dimensiones fetales	Peso (g)	Grupo Control	3,67 \pm 0,041
		Grupo Tratado	3,86 \pm 0,044 *
	Longitud cráneo-caudal (cm)	Grupo Control	3,57 \pm 0,022
		Grupo Tratado	3,59 \pm 0,051
Longitud de la cola (cm)	Grupo Control	1,25 \pm 0,011	
	Grupo Tratado	1,26 \pm 0,012	
Dimensiones placentarias	Diámetro mayor (cm)	Grupo Control	1,31 \pm 0,009
		Grupo Tratado	1,28 \pm 0,009 *
	Diámetro menor (cm)	Grupo Control	1,17 \pm 0,009
		Grupo Tratado	1,10 \pm 0,009 *
	Grosor (cm)	Grupo Control	0,39 \pm 0,007
		Grupo Tratado	0,35 \pm 0,006 *
	Peso (g)	Grupo Control	0,47 \pm 0,006
		Grupo Tratado	0,46 \pm 0,008
Índice Placentario	Grupo Control	0,13 \pm 0,002	
	Grupo Tratado	0,09 \pm 0,017 *	

La administración del extracto etanólico de *R. madagascariensis* durante la gestación aumentó el peso de la descendencia, mostrando diferencias significativas con el patrón de clasificación establecido según el peso de los fetos del Grupo Control. En el Grupo Tratado no existieron fetos clasificados como pequeños para la edad gestacional; sin embargo, se apreció un incremento de la cantidad de fetos clasificados como grandes

para la edad gestacional. Ambos grupos de estudio mostraron similar cantidad de fetos con peso adecuado para la edad gestacional (Fig. 8).

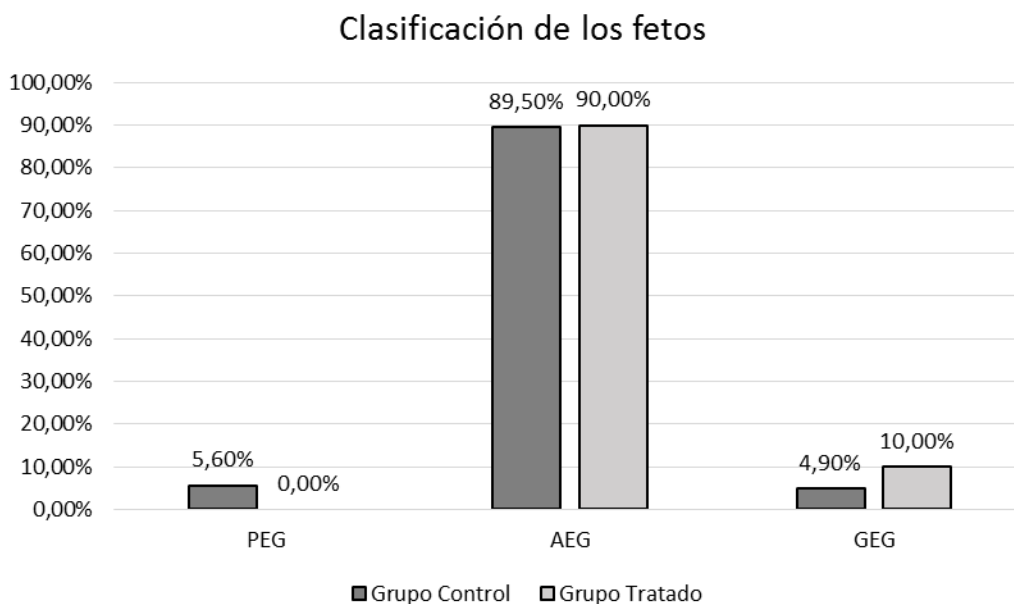


Figura 8. Clasificación de la descendencia según el peso fetal en ratas Wistar gestadas con administración de agua (Grupo Control) y extracto etanólico seco de *R. madagascariensis* (400 mg/kg pc) disuelto en agua (50 mL) (Grupo Tratado) durante 10 días (desde el día 5 al 15 de gestación). Los valores están expresados como la Media \pm Error Estándar. * En las barras indican que las medias difieren estadísticamente según la Prueba de Chi cuadrado para la comparación de proporciones ($p < 0.05$). La clasificación consistió en pequeño para la edad gestacional (PEG) cuando el peso fue menor que el valor del percentil 5 del Grupo Control; apropiado para la edad gestacional (AEG) cuando el feto presentó un peso entre los valores de los percentiles 5 y 95 del Grupo Control; y grande para la edad gestacional (GEG) cuando el peso fue mayor que el valor del percentil 95 del Grupo Control.

5. Discusión

5.1 Caracterización del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis*

5.1.1 Obtención y Tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis*

En las plantas existe una gran diversidad bioquímica de compuestos secundarios que se producen a partir de vías laterales a la fotosíntesis. Estos compuestos secundarios tienen funciones no nutricionales, pero son muy importantes para la supervivencia de la planta debido a su condición de organismo sésil y su producción depende de las condiciones edafoclimáticas del lugar donde se encuentran. Se almacenan en varios organelos de las células vegetales por la toxicidad que representa su acumulación (Nelson *et al.*, 2012; Buchanan *et al.*, 2015).

Según la literatura consultada, existen pocos trabajos publicados que validen el uso de *R. madagascariensis* con fines medicinales. Solamente se han encontrado tres trabajos científicos publicados al respecto (Priyadarsini *et al.*, 2010b; Priyadarsini *et al.*, 2010a; Reyad-ul-Ferdous *et al.*, 2014) y solo en uno se realizó el tamizaje fitoquímico a un extracto metanólico de corteza de *R. madagascariensis* (Reyad-ul-Ferdous *et al.*, 2014) cuya composición química fue similar a la del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo. En ambos extractos se evidenció la presencia de esteroides, quinonas, flavonoides y taninos. Sin embargo, en el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo no se encontraron saponinas ni triterpenos.

En la composición química de un extracto vegetal influyen varios factores, entre los cuales se encuentra el clima, el cual incluye la temperatura, los regímenes de lluvias, la luz, la humedad, la latitud, la altitud, el tipo de suelo, entre otros, que pueden ocasionar pérdidas de compuestos solubles de hojas y raíces de la planta (Ochoa *et al.*, 2013). La colecta del material vegetal para la obtención del extracto metanólico de corteza de *R. madagascariensis* se realizó en noviembre, en Bangladesh (país ubicado al sur de Asia) (Reyad-ul-Ferdous *et al.*, 2014). En este país, durante este mes, hace invierno leve (UNICEF, 2016). Sin embargo, la colecta del material vegetal para la obtención del extracto del presente trabajo se realizó en junio (que en Cuba es verano). Por lo que, la diferencia de compuestos pudiera explicarse por la diferencia climática entre ambos

países en el momento de la colecta. Aunque estas diferencias también pudieran explicarse por las partes de la planta utilizada para la colecta del material vegetal: hojas (presente trabajo) y corteza (Reyad-ul-Ferdous *et al.*, 2014)

Otro factor que puede afectar la extracción de compuestos secundarios es el disolvente de extracción utilizado debido a que la solubilidad de estos compuestos es afectada por la polaridad de los disolventes (Gordillo *et al.*, 2012). Por tanto, este factor también pudo influir en la diferencia de la composición química de estos extractos, debido a que para la obtención del extracto de corteza de *R. madagascariensis* se empleó metanol (Reyad-ul-Ferdous *et al.*, 2014), y etanol para hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo.

5.1.2 Caracterización físico – química

La densidad relativa es la relación entre la masa de un volumen de sustancia a ensayar y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura. Este término equivale a peso específico o gravedad específica y es una magnitud adimensional (sin unidades) por ser el cociente de dos densidades (Resnick *et al.*, 2001b). El valor medio de la densidad relativa del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, a 25 °C, fue de 0,80 g/cm³ aproximadamente, lo que indica que el extracto es menos denso que el agua destilada (densidad = 1 g/ cm³) a esa temperatura (Morales *et al.*, 2011).

El índice de refracción es una constante característica de cada sustancia. El mismo representa la razón entre la velocidad de la luz en el vacío (*c* igual a 1) y la velocidad de la luz en esa sustancia. Siempre presenta un valor mayor que 1, pues la luz se propaga más lentamente dentro de un material que en el vacío (Resnick *et al.*, 2001a). El índice de refracción del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis*, medido a 25 °C, presentó una media de 1,3610, un valor superior al índice de refracción del agua destilada (1,3330) con la que se calibró el equipo (Morales *et al.*, 2011; Bullaín *et al.*, 2016) y del disolvente etanol absoluto (1,3592) (Resnick *et al.*, 2001a; Martínez y Amado, 2011), debido al contenido de compuestos solubles presentes en el extracto.

El pH es el logaritmo negativo de la concentración de hidrógenos de una solución acuosa y por tanto, un índice numérico que se utiliza para expresar la mayor o menor acidez de una solución en función de los iones hidrógeno (Nelson y Cox, 2008). El pH del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* (6,62) es viable desde el punto de vista

biológico por ser cercano a 7 (Nelson y Cox, 2008). Es un pH ligeramente ácido, lo cual indica que existe cierto balance entre las cantidades de compuestos ácidos y básicos, o que la mayoría de estos poseen un comportamiento neutral. Esto provoca una reducción de la catálisis ácida o básica que generalmente constituye la principal causa de la degradación hidrolítica de los principios activos en las formulaciones farmacéuticas (Morales *et al.*, 2011). Además, que el solvente sea un medio alcohólico también permite su estabilización y conservación en el tiempo, lo que garantiza un determinado nivel de seguridad para la utilización óptima del extracto con futuros fines terapéuticos (Bermejo *et al.*, 2014).

Un mayor porcentaje de sólidos totales indica una mayor concentración de sustancias disueltas en el extracto (Ochoa *et al.*, 2013). La media del valor del contenido de sólidos totales del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo (0,62 g/100 mL) fue similar al obtenido en la tintura al 20 % de hojas de *Faramea occidentalis* (L.) (0,531 g/100 mL) por Bullaín *et al.* (2016). Según sus autores este resultado indica que los compuestos presentes en la tintura se encuentran en bajas concentraciones (Bullaín *et al.*, 2016). Por tanto, debe ocurrir lo mismo con el extracto etanólico de *R. madagascariensis*.

Las propiedades organolépticas del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo muestran que la planta estudiada no experimentó cambios relevantes luego de tres días sin refrigeración, que puedan comprometer su calidad. Este hecho constituye una garantía de la estabilidad y seguridad del extracto, con perspectivas a comprobar experimentalmente sus propiedades biológicas. El sabor percibido como tallo de plátano con alta frecuencia para las tres concentraciones de extracto es un resultado racional. La familia Strelitziaceae a la que pertenece *R. madagascariensis* y la familia Musaceae (plátanos) pertenecen al mismo orden (Zingiberales) (APGIII, 2009). Además, por presentar características similares a esta familia, *R. madagascariensis* se consideraba antiguamente de la familia Musaceae (Roig, 1965).

5.2 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros bioquímicos y morfo-fisiológicos en ratas Wistar

El hecho de que la administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo haya aumentado el peso en los animales del Grupo 3 (400mg/kg) y 4 (600mg/kg), pudiera explicarse por la abundante presencia relativa en el extracto de azúcares reductores que como la glucosa y la

fructosa se relacionan con un aumento de peso en los animales, incluido el hombre (Sarria *et al.*, 1990; Esquivel-Solís y Gómez-Sala, 2007; Gómez *et al.*, 2013). Otro de los compuestos que pudieran ser responsables de este aumento de peso son los taninos. En animales de engorde, la adición de tanino condensado de quebracho ha permitido modular el consumo y la conversión de una dieta de alta energía, logrando aumentos de peso significativos (Pordomingo y Azcarate, 2003; Pordomingo *et al.*, 2004).

En un estudio realizado en ratas Wistar diabéticas, la administración de un extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* también aumentó el peso de los animales (Priyadarsini *et al.*, 2010b). Otro resultado similar se obtuvo con la administración de una decocción de corteza de *Eucalytus saligna* Sm. en *Rathus rathus* (León *et al.*, 1999). En este estudio toxicológico agudo uno de los grupos tratados (administrado con decocción de la planta) aumentó de peso, al comparar con el grupo control que solo recibió agua. En la decocción se identificaron componentes similares al encontrado en el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo (lactonas, triterpenos, esteroides, azúcares reductores, taninos) que según sus autores pudieran explicar dicho aumento (León *et al.*, 1999). Otro factor a tener en cuenta para explicar el aumento de peso es el de los animales experimentales utilizados en este trabajo. Existen componentes hormonales propios del sexo femenino que pueden limitar la acción de “menor ganancia de peso” producida por estos compuestos (Prado *et al.*, 1999; LLamos, 2006; Hall, 2011).

Solo los Grupos 3 (400mg/kg) y 4 (600mg/kg) presentaron un aumento significativo de peso. Estos dos grupos recibieron mayor concentración de extracto, en comparación con el Grupo 2 (200 mg/kg), por lo que deben haber consumido mayor cantidad del o los compuestos responsables de dicho aumento. Sin embargo, existen estudios donde se plantea que algunos compuestos como alcaloides, coumarinas, flavonoides, azúcares reductores, triterpenos y esteroides en exceso provocan una disminución del peso corporal (Argañaraz *et al.*, 2007; Dallas *et al.*, 2008; Aguilar *et al.*, 2012; Martínez *et al.*, 2012b).

El hecho de que cuando se administró el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis*, no se alteraran los valores de glicemia en los animales en los días del 0 al 3 de experimentación, no coincide con la reducción de los niveles de glucosa en sangre observada tras la administración de un extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* en ratas diabéticas (Priyadarsini *et al.*, 2010a). Es probable que esta diferencia esté influenciada por varios factores. En el presente trabajo el extracto se

administró a ratas sanas y solo durante tres días, mientras que Priyadarsini *et al.* (2010a) administraron el extracto a ratas diabéticas y durante varias semanas, por lo que es probable que el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* ejerza un efecto hipoglicemiante cuando es administrado durante varias semanas o que solo sea efectivo a altas concentraciones de glucosa en sangre, lo que se conoce como efecto normalizador de la glucosa (Gray *et al.*, 2000).

La actividad normoglicemiante de las plantas puede explicarse por la actividad de algunos compuestos como los flavonoides y los alcaloides de incrementar el transporte de glucosa, el metabolismo en el músculo y/o estimular la secreción de insulina (Gray *et al.*, 2000). En este sentido, el extracto acuoso de las hojas de *Smallantus sonchifolius* (Poepp. and Endl.) H. Robinson (yacón), redujo los niveles de glucosa en sangre a ratas diabéticas y no alteró los niveles de glucosa sanguínea en animales con glicemia normal, donde se adjudicó a la presencia de flavonoides esta actividad normoglicemiante (Gordillo *et al.*, 2012). Uno de sus mecanismos de acción es unirse a los receptores de insulina y potencializar la actividad de la enzima tirosinaquinasa de dichos receptores. Esta enzima es fundamental para los efectos biológicos finales de la insulina, entre ellos reducir la glicemia (Gordillo *et al.*, 2012).

Los flavonoides también tienen un efecto protector en las células pancreáticas ante el daño causado por radicales libres y pueden inhibir a la aldosa reductasa, enzima que metaboliza el exceso de glucosa intracelular (Rodríguez y Rodríguez, 2007). Entre estos flavonoides se encuentra la isoquercetina, que inhibe la acción de la enzima α -glucosidasa localizada en el epitelio del intestino delgado, retrasando la absorción de carbohidratos y disminuyendo la hiperglicemia (Zhang *et al.*, 2011). La epicatequina y la quercetina, protegen los islotes de Langerhans, promueven la regeneración de células β , estimulan la liberación de insulina y normalizan los niveles de glucosa en sangre. La luteolina debido a su capacidad antioxidante también contribuye a la regeneración de las células β (Vessal *et al.*, 2003). Se ha demostrado un leve efecto hipoglicemiante de flavonoides glicosilados en ratas diabéticas, pero sin alterar la curva de tolerancia a la glucosa (Silva *et al.*, 2002). También se han estudiado otros flavonoides como el canferol, que tampoco afectan la glicemia en ratones normales y en los cuales la presencia de azúcares ligados a la estructura básica de flavonoides se consideró necesaria para la actividad hipoglicemiante (Sousa *et al.*, 2004)

Los alcaloides también pueden presentar actividad normoglicemiante. En un estudio realizado *in vitro* sobre tres alcaloides aislados de *Lupinus mutabilis* Sweet (lupanina,

13-alfa-OH lupanina y 17-oxo-lupanina) y un compuesto sintético derivado (2-tionosparteína), se comprobó un incremento en la liberación de insulina inducida por glucosa. La intensidad del efecto depende de la concentración de glucosa en el medio y se debe, al menos en parte, al bloqueo de canales de K⁺ sensibles a ATP en células β (Bobkiewicz-Kozłowska, 2007).

El extracto etanólico de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo presentó gran cantidad de azúcares reductores que pudieran aumentar la concentración de glucosa en sangre. Sin embargo, algunos azúcares de este tipo pueden no afectar la glicemia. Un ejemplo es la raíz de yacón, que almacena principalmente fructooligosacáridos (polímeros de fructosa), un tipo especial de azúcar que aporta menos calorías que la sacarosa y carece de almidón, por lo que no eleva los niveles de glucosa en la sangre (Sánchez y Genta, 2007).

El hecho de que la administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo haya aumentado significativamente la excreción de orina en los grupos tratados, indica que este extracto tiene un efecto diurético. Un aumento de la diuresis es necesario para tratar afecciones genitourinarias, prostatitis, adenoma benigno de próstata, hiperazotemia, hiperuricemia, gota y edemas (Huerta, 2007). Los diuréticos son agentes que producen un incremento en la excreción urinaria (Pérez *et al.*, 2010), y están indicados como coadyuvantes en la pérdida de peso (UNIMED, 2001), para tratar la diabetes y la hipertensión (Pérez y Morón, 2011; Pérez *et al.*, 2011a). A pesar de esto, algunos diuréticos ampliamente utilizados, como la furosemida y la hidroclorotiacida, se han asociado con efectos adversos como desequilibrio hidroelectrolítico, alteraciones metabólicas, diabetes, deterioro de la función sexual y disfunción renal (Alviz *et al.*, 2013). El efecto de los diuréticos de origen vegetal es menor que los diuréticos sintéticos, pero carecen de efectos adversos, prácticamente no presentan contraindicaciones y son de fácil acceso para las poblaciones de bajos recursos (UNIMED, 2001).

La actividad diurética del extracto de hojas de *R. madagascariensis* pudiera explicarse por la abundante presencia relativa en el extracto de flavonoides, compuestos fenólicos y alcaloides que pueden ser responsables del efecto diurético en las plantas (Maghrani *et al.*, 2005) o por la sinergia de algunos de sus metabolitos. Se ha descrito la actividad diurética de los flavonoides de diferentes plantas: *Marchantia convoluta* L. (Xiao *et al.*, 2005), *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (Hernández, 2008), *Passiflora edulis* Sims. (Rojas *et al.*, 2009), *Boldoa purpurascens* (L) G.López (González *et al.*, 2007), *Ceterach aureum* Buch. y *Erica arborea* L. (García *et al.*, 2003). Además, varias plantas con alto

contenido de alcaloides también han presentado actividad diurética: *Carica papaya* L. (Fatimawali y Wehantouw, 2014), *Cardiospermum halicacabum* L. y *Cynodon dactylon* (L.) Pers (Parekh y Chanda, 2007).

Otras plantas con compuestos similares a los encontrados en el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, también han mostrado actividad diurética: *Urtica dioica* L. (Huerta, 2007), *Ceratopteris pteridoides* Brongn. (Alviz et al., 2013), *Piper auritum* H.B.K (Vega y Lagarto, 1999), *Carica papaya* L. y *Bidens alba* L. En Cuba, hay 179 plantas, pertenecientes a 78 familias diferentes, que la población utiliza como diurético, de las cuales, solo 17 (9 %) han sido evaluadas de forma experimental y con una dosis única. Esto es una limitante pues los diuréticos se usan generalmente en el tratamiento de enfermedades crónicas, por lo que deben ser administrados por un largo período de tiempo. Los tipos y cantidad de los metabolitos secundarios responsables de la actividad farmacológica de las plantas evaluadas varían según la familia a la cual pertenecen (Boffill, 2008). Los principales compuestos encontrados son taninos, alcaloides y sobre todo, flavonoides (Pérez et al., 2011b).

Aunque el mecanismo de acción diurética de la mayoría de las plantas no está aún bien establecido, se plantea que puede deberse a un incremento de la circulación renal que se manifiesta en un mayor filtrado glomerular. La filtración glomerular no requiere aporte energético, porque la fuerza impulsora es la presión arterial de la membrana filtrante. Por eso, al aumentar el flujo sanguíneo renal como consecuencia del uso de diuréticos de origen vegetal, aumenta la filtración glomerular (Pérez et al., 2010). Además de la estimulación del flujo sanguíneo, los diuréticos pueden producir vasodilatación o inhibición de la reabsorción tubular de agua y aniones, que arrastra consigo el equivalente osmótico en agua (Lorenzo et al., 2003; Patel et al., 2009). Se ha esclarecido el mecanismo por el cual algunos flavonoides provocan este efecto diurético. Se plantea que isoflavonoides como genisteína y daidzeína producen inhibición del cotransporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, y aumentan la natriuresis y kaluresis. El flavonoide crisina también ha producido un aumento significativo del flujo de orina, de la filtración glomerular y de la excreción de Na^+ y K^+ (Rojas et al., 2009). También se han estudiado siete metoxiflavonoides que se unieron de modo activo al receptor de adenosina A1, produjeron antagonismo y consecuentemente diuresis y excreción de sodio (Martínez et al., 2012a).

La efectividad diurética de las plantas medicinales debe ser comprobada. Esta actividad puede estar influenciada por la forma de administración de las plantas (infusión o

decocción), que implican la ingestión de un volumen grande de líquidos y puede incrementar la orina excretada, sin que exista realmente una acción diurética (Boffill, 2008; Pérez *et al.*, 2011a). Sin embargo, en el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, tanto los animales del Grupo 1 (Control) como los animales tratados consumieron la misma cantidad de líquido (agua o tratamiento). Por tanto, esto no influyó en el aumento de excreción de orina.

El aumento de la excreción de orina observado posterior a la administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, debe estar relacionado con los compuestos que presenta. Sin embargo, se requieren estudios posteriores que permitan determinar cuáles son los compuestos responsables de la actividad o si la misma se explica por la sinergia de varios principios activos, así como profundizar en sus mecanismos de acción. Además, sería importante realizar estudios posteriores en modelos experimentales de diuresis que corroboren si en realidad el extracto presenta una acción diurética.

Por otra parte, cuando se administró el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis*, no se observaron variaciones de la presión arterial en los animales tratados. Este resultado es un indicio de que este extracto pudiera no ser efectivo como antihipertensivo. Sin embargo, el aumento de excreción de orina producido por el extracto contradice esta afirmación (explicado anteriormente). Sería necesario realizar estudios posteriores para evaluar la actividad antihipertensiva o no del extracto, en modelos experimentales de hipertensión y durante más días de administración. De cualquier manera, este resultado demuestra que la administración del extracto por un tiempo breve no afecta los valores de presión arterial, por tanto, podría en un futuro administrarse a cualquier persona hipertensa o no.

El hecho de que la administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo no haya producido anomalías externas en los órganos analizados, se corresponde con los resultados obtenidos en la toxicidad aguda oral realizada en un extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* (Priyadarsini *et al.*, 2010a). En este estudio no se observó ningún síntoma que indicara toxicidad a la dosis de 2000 mg/kg pc.

5.3 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros metabólicos y reproductivos maternos en ratas Wistar

Con la administración de la dosis de 400 mg/kg pc (concentración de 1,6 mg/mL) de extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* en el presente trabajo, se obtuvieron en los animales tratados resultados similares que con la administración de la dosis de 600 mg/kg pc (concentración de 2,4 mg/mL) en cuanto a los parámetros metabólicos evaluados. Sin embargo, la dosis de 600 mg/kg pc presentó mayor degradación de sus componentes en el tiempo, aunque estos cambios no fueron acentuados. Además, la dosis de 400 mg/kg pc ha sido más efectiva que la de 200 mg/kg pc (concentración de 0,8 mg/mL) en la reducción de los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas (Priyadarsini *et al.*, 2010a). Estos resultados respaldaron la selección de la dosis de 400 mg/kg pc en el presente trabajo para determinar el efecto del extracto etanólico de hojas de *Ravenala madagascariensis* en ratas Wistar gestadas y su descendencia.

5.3.1 Parámetros metabólicos en ratas Wistar gestadas

El hecho de que la administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo no haya modificado la ganancia de peso durante la gestación, no se corresponde con el aumento de peso producido por este extracto en las ratas no gestadas del presente estudio. En este caso se evidencia un efecto inhibitorio del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, que pudiera estar relacionado con la farmacocinética del producto (absorción, distribución, metabolismo y excreción) (León *et al.*, 1999). El embarazo modifica la farmacocinética de los medicamentos (Vera, 2015), por lo que pudo influir en la eficacia del extracto.

Cuando se administró el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo en ratas Wistar gestadas se modificaron los niveles de glucosa en sangre. Esto difiere con el resultado obtenido en las ratas no gestadas en el presente trabajo donde la administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* no alteró los valores de glicemia, y con la reducción de los niveles de glucosa en sangre producida en ratas diabéticas con la administración de un extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* (Priyadarsini *et al.*, 2010a). Una de las diferencias con los resultados anteriores es que este experimento las ratas estaban gestadas. Durante el

embarazo la glicemia disminuye proporcionalmente a lo largo de la gestación (Ballard, 2010), como ocurrió en el Grupo Control. El extracto provocó que durante la gestación la glicemia en el Grupo Tratado se mantuviera más estable que en el Grupo Control, disminuyendo en menor proporción. Una posible explicación pudiera ser un efecto normoglicemiante (Descrito en epígrafe **5.2**). Esta diferencia también pudiera deberse a los azúcares reductores presentes en el extracto, que pueden provocar un aumento de glucosa en sangre al comparar con el Grupo Control (que se le administró solamente agua). El día 20 (5 días después de dejar de administrar el extracto) también se observaron diferencias significativas. Esto indica que el efecto del extracto se mantuvo días después de su administración.

La administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo parece mejorar la respuesta metabólica del organismo ante un exceso de glucosa, lo cual se evidenció durante la Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTG). Esto pudiera explicarse por el efecto normoglicemiante del extracto (Descrito en epígrafe **5.2**); aunque también pudiera deberse a un efecto hipoglicemiante del mismo.

Existen varios estudios sobre plantas hipoglicemiantes que atribuyen este efecto a los fenoles, alcaloides, flavonoides, taninos, entre otros compuestos presentes en el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo. Entre estas plantas se encuentran: *Urtica dioica* L. (Huerta, 2007), *Bauhinia divaricata* L. (Silva y Filho, 2002), *Pterocarpus marsupium* Roxb. (Khan *et al.*, 2012), *Trigonella foenum graecum* L., *Musa sapientum* L. (Banerjee *et al.*, 2011) y varias especies del género *Musa* (Banerjee *et al.*, 2011; Cressey *et al.*, 2014). El efecto hipoglicemiante de estos compuestos también se ha comprobado en el extracto hidroalcohólico de las semillas de *Bauhinia variegata* L., (Silva y Filho, 2002), en el extracto acuoso de hojas de *Bauhinia megalandra* L., en la infusión de las hojas secas de *Bauhinia candicans* Benth. y *Bauhinia forficata* Link. (Silva y Filho, 2002), en el extracto acuoso de *Phyllanthus niruri* L. (de todas sus partes excepto los tallos principales) (Nwanjo, 2007; Lemus *et al.*, 2013), en el extracto del fruto de *Capparis decidua* Pax., en el extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* L. (Khan *et al.*, 2012) y en el extracto butanólico de hojas de *Alchornea cordifolia* Müll.Arg. (Suneetha *et al.*, 2010). A estos compuestos también se les atribuye la actividad hipoglicemiante del jugo del tallo de *Musa paradisiaca* (Suneetha *et al.*, 2010), del extracto crudo y las fracciones n-butanólicas y acuosas de *Musa x paradisiaca* (Kappel *et al.*, 2013), un género emparentado filogenéticamente con *R. madagascariensis* (Descrito en epígrafe **5.1.2**).

De 43 plantas utilizadas en la medicina popular colombiana como antidiabéticas, en solo 7 géneros se ha reconocido el principio activo hipoglicemiante que valida el uso popular de las mismas. Estas plantas son *Bauhinia spp.* (Quercetina como principio activo); *Zebrina pendula* Schnizl. (Fracción esteroidal); *Bidens pilosa* L. (Fitosterina B); *Saccharum officinarum* L. (Saccharanos); *Eucalytus citriodora* Hook. (Myrtalina) y *Eucalyptus globulus* Lobill. (Calyptósido). *Allium cepa* L. ha presentado tanto efecto hipoglicemiante (Alilpropildisulfuro) como antihiperlicemiante (Difenilamina). Los alcaloides tecomina y tecostanina, aislados de las hojas de *Tecoma stans* H.B.K. son los responsables de la actividad hipoglicemiante en conejos (Ospina y Pinzon, 1995).

En general los alcaloides y flavonoides, pueden incrementar la estimulación secretora del páncreas o remover los compuestos que actúan como inhibidores de la insulina. También puede que bloqueen las enzimas oxidativas que intervienen en el ciclo de Krebs (succinato deshidrogenasa y citocromo oxidasa) que incrementan la glucólisis anaeróbica y disminuyen la gluconeogénesis, aumentando la tasa de transferencia de glucosa de la sangre a los tejidos (Nwanjo, 2007).

Los flavonoides son agentes potenciales antidiabéticos debido a que ejercen múltiples acciones no solo como antihiperlicémico (secretagogo de insulina) sino también como hipoglicemiante (acción insulinomimético). Se ha demostrado que el kaempferol-3, 7-O-(a)-dirhamnosido (kaempferitrina) y kaempferol-3-neohesperidosido actúan a través de múltiples mecanismos, constituyendo una fuerte evidencia de su rol insulinomimético en asegurar la homeostasis de la glucosa. La apigenina-6-C-(2"-O- α -Lrhamnopyranosil)- β -L-fucopiranosido y apigenina-6-C- β -L-fucopiranosido actúan como secretagogos de insulina o como agentes insulinomiméticos (Herrera-Calderon *et al.*, 2015). Un tipo de glicósido de flavona (derivados de flavonoides) demostró actividad hipoglicemiante, probablemente por estar ligado a los receptores proliferadores de peroxisomas o antagonistas de receptores de glucagón, inhibidor dipeptidil peptidasa IV y activador de los receptores de insulina (Arroyo *et al.*, 2009; Gordillo *et al.*, 2012).

Los alcaloides inducen la secreción de insulina solo en concentraciones altas de glucosa, lo cual disminuye el riesgo de hipoglicemia. Esto ha sido confirmado mediante estudios *in vitro*, al aislar los islotes pancreáticos, someterlos al alcaloide tipo quinolizidine y determinar la secreción de insulina por radioinmunoensayo (Arroyo *et al.*, 2009). Los alcaloides tecomanina y tecostatina han mostrado ser responsables del efecto hipoglicémico de la planta *Tecoma stans* (Ibarra *et al.*, 2009). Diferentes tipos de alcaloides han demostrado una disminución de la permeabilidad de los iones potasio tanto

como un aumento en la entrada de iones calcio a través de la membrana de las células β con el consecuente incremento de insulina y la reducción de los niveles de glucosa en la sangre (Huamán *et al.*, 2015).

Se han estudiado otros mecanismos por los cuales las plantas pueden presentar acción hipoglicemiante. El β -sitosterol estimula la secreción de insulina, con lo cual aumenta la concentración de insulina circulante para el control de la glucosa en sangre. Además, debido a su efecto regulador de la producción de anticuerpos, puede intervenir en los procesos inflamatorios asociados con el estado inicial de la diabetes tipo I, protegiendo contra la destrucción de las células β -pancreáticas, responsables de la liberación de insulina (Hung *et al.*, 2005).

Por tanto, es importante intensificar los estudios químicos y farmacológicos de las plantas con este efecto porque solo pocos agentes hipoglicémicos han sido aislados y caracterizados químicamente (Ibarra *et al.*, 2009). Sería necesario realizar estudios posteriores que evalúen el efecto del extracto etanólico de *R. madagascariensis* durante más días de administración, en modelos experimentales de diabetes mellitus, que aislen el o los metabolitos que pudieran ser responsables del efecto del extracto sobre la glicemia (normoglicemiante o hipoglicemiante) y profundizar en sus mecanismos de acción.

El hecho de que la administración en ratas Wistar gestadas del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo no haya aumentado la cantidad de orina excretada durante 24 h en cajas metabólicas, difiere con el aumento en la excreción de orina producido por el extracto en ratas no gestadas en el presente estudio. Semejante a lo ocurrido en las mediciones de peso, puede que se haya producido un efecto inhibitorio del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, influenciado por la gestación, que constituye un estado terapéutico excepcional.

Sin embargo, cuando se administró en ratas gestadas el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo se produjo un aumento del colesterol, los triglicéridos y las VLDL. Este aumento pudiera deberse a la presencia en el extracto de azúcares reductores que como la glucosa y sobre todo la fructosa, se han relacionado con un aumento en suero sanguíneo de triglicéridos y colesterol (Esquivel-Solís y Gómez-Sala, 2007; Gómez *et al.*, 2013).

Este resultado no coincide con los obtenidos tras la administración de un extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* en ratas diabéticas, donde hubo una disminución de colesterol, triglicéridos y VLDL (Priyadarsini *et al.*, 2010b). Además, en varios estudios algunos de los compuestos presentes en el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* han provocado una disminución de colesterol, triglicéridos o VLDL. Por ejemplo, los alcaloides de un extracto acuoso de *Phyllanthus niruri* (Lemus *et al.*, 2013), las antocianinas (grupos fenólicos y flavonoides) de una dieta con maíz morado (Ronceros *et al.*, 2012) y de un extracto de moras (Liang *et al.*, 2013), los compuestos fenólicos (quercetina y proantocianidinas) de las uvas rojas (Castilla *et al.*, 2006), las coumarinas (escopoletina) del extracto hidroalcohólico obtenido de la corteza de *B. grandiflora* (Aguilar *et al.*, 2012) y algunos flavonoides (Dahlman-Wright, 2006; Argañaraz *et al.*, 2007). Sin embargo, la administración del extracto acuoso de *Phyllanthus niruri* en ratas sanas provocó un aumento de los niveles de triglicéridos en suero sanguíneo (Lemus *et al.*, 2013). Además, el suplemento de arándano pulverizado (abundante en polifenoles) también indujo un aumento en la concentración de triglicéridos en los animales de experimentación con dieta alta en fructosa (Prior *et al.*, 2009). Éstos resultados, similares a lo obtenido con el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* del presente trabajo, podrían explicarse por la disminución de la actividad de la enzima Acetil-coenzima A acetiltransferasa 2, inducida por algunos fenoles. La disminución de la actividad de esta enzima en el hígado estimula la salida de VLDL (triglicéridos) por un mecanismo integral complejo que tendría como resultado una menor concentración de triglicéridos en el tejido hepático en contraposición a una concentración elevada de triglicéridos en el suero. Sería necesario realizar estudios histológicos en el hígado para corroborar esta teoría (Alger *et al.*, 2010).

5.3.2 Parámetros reproductivos en ratas Wistar gestadas

Como no hubo diferencias significativas en la ganancia de peso en las ratas gestadas, el aumento de peso de los cuernos uterinos se debió a un aumento del peso de los fetos. (Descrito en epígrafe 5.4). La administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, no afectó ningún otro parámetro reproductivo materno, lo cual indica la inocuidad del extracto para las gestantes que lo consumen.

5.4 Efecto del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* en parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar

Un teratógeno es un agente químico, físico o biológico capaz de inducir o aumentar la incidencia de anomalías congénitas (Damasceno *et al.*, 2008). Como en el análisis externo de los fetos no se encontraron anomalías, el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, no parece ser teratogénico. Aunque sería necesario realizar estudios posteriores, esqueléticos y viscerales para descartar estos tipos de anomalías.

Las variaciones en la glicemia de los fetos ocurren cuando el ambiente intrauterino es hiperglicémico (Ponce *et al.*, 2005; Arizmendi *et al.*, 2012). Cuando se administró el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis*, en ratas Wistar gestadas, no se modificó la glicemia de los fetos. Este resultado significa que las variaciones de glicemia provocadas por el extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis*, no modificaron el ambiente intrauterino y no afectaron el desarrollo del feto. Además, la administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* no aumentó el tamaño de los fetos, evidenciado en la no variación de la longitud cráneo-caudal entre los grupos, por lo que el aumento del peso fetal puede estar asociado a la presencia de azúcares reductores en el extracto (Descrito en epígrafe **5.2**). Sin embargo, disminuyeron las dimensiones de la placenta en las ratas Wistar gestadas, pero no varió su peso. Sería necesario realizar cortes histológicos de este órgano para conocer las causas de dicha variación.

Los cambios provocados por la administración del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* obtenido en el presente trabajo, en la curva de clasificación de los fetos según su peso sugieren que el extracto pudiera ser efectivo en ratas gestadas diabéticas. Tanto en humanos como en modelos experimentales de diabetes y gestación se evidencia una alta incidencia de fetos pequeños y grandes para la edad gestacional (lessi *et al.*, 2010; Jawerbaum y White, 2010). La administración del extracto a gestantes diabéticas pudiera tener un impacto positivo en el peso adecuado para la edad gestacional de los fetos.

Conclusiones

1- En el extracto etanólico de *R. madagascariensis* se identificó la presencia de fenoles, taninos, quinonas, azúcares reductores, esteroides, alcaloides, flavonoides, lactonas y coumarinas y las características físico-químicas del extracto se encontraron dentro de los rangos de calidad recomendados para el uso de las formulaciones.

2- La administración del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* a ratas Wistar aumentó el peso y la excreción de orina en los animales, no modificó la glicemia, los parámetros bioquímicos urinarios, ni la presión arterial; no produjo anomalías en los órganos.

3- La administración del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* a ratas Wistar gestadas mantuvo en rangos normales la ganancia de peso, normalizó los valores de glicemia, mejoró el metabolismo de la glucosa, y no modificó el agua consumida, la orina excretada, los parámetros bioquímicos urinarios, ni los parámetros reproductivos.

4- La administración del extracto etanólico de *Ravenala madagascariensis* no modificó los parámetros fetales y placentarios en ratas Wistar: no afectó la glicemia fetal, no provocó malformaciones en los fetos y aumentó el peso de la descendencia.

5- El extracto etanólico de *R. madagascariensis* presenta potencialidades como antihipertensivo, antidiabético y estabilizador del peso corporal.

Recomendaciones

- 1- Determinar el efecto del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* en otros modelos experimentales como son modelos de diuresis, de diabetes mellitus, diabetes gestacional, de gestación complicados con desnutrición y/o restricción del crecimiento intrauterino.
- 2- Determinar la actividad antihipertensiva del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis* durante más días de administración, en modelos animales experimentales de hipertensión y en modelos animales experimentales de gestación complicados con hipertensión.
- 3- Aislar los compuestos que pudieran ser responsables del efecto del extracto sobre la glicemia (normoglicemiante o hipoglicemiante) y determinar los mecanismos de acción.
- 4- Realizar estudios esqueléticos y viscerales en la descendencia, para descartar un posible efecto teratogénico del extracto etanólico de hojas de *R. madagascariensis*.
- 5- Realizar cortes histológicos de la placenta para conocer las causas de la reducción del tamaño de este órgano.
- 6- Realizar estudios histológicos en el hígado para corroborar si la elevada concentración de triglicéridos, VLDL y colesterol en suero se relaciona con una menor concentración de triglicéridos en el tejido hepático.

Anexos

Anexo 1. Encuesta anónima sobre la percepción de las características organolépticas del extracto etanólico de hojas de *Ravenala madagascariensis* Sonn.

- En cada caso responda las preguntas llenando los espacios en blanco.

Determinación del olor

- ¿Qué olor u olores percibe usted en el extracto durante la primera y segunda determinación (luego de 3 días sin refrigeración)? Algunas posibles respuestas son: aromático, aliáceo, alcanforado, nauseabundo, desagradable, a especia, característico.

Dosis (mg/kg pc)	Olor (Primera determinación)	Olor (segunda determinación)
200		
400		
600		

- ¿Qué dosis presenta la mayor variación de olor respecto a la primera determinación? _____

Determinación del color

- ¿Qué color cree usted que presenta el extracto en la primera y segunda determinación (luego de 3 días sin refrigeración)? Tener en cuenta la intensidad del color (oscuro o claro).

Dosis (mg/kg pc)	Color (Primera determinación)	Color (segunda determinación)
200		
400		
600		

- ¿Qué dosis presenta la mayor variación de color respecto a la primera determinación? _____

- Defina si el extracto es o no transparente.

Dosis (mg/kg pc)	Transparencia(Primera determinación)	Transparencia(segunda determinación)
200	sí_ no_	sí_ no_
400	sí_ no_	sí_ no_
600	sí_ no_	sí_ no_

Determinación del sabor

- ¿Qué sabor o sabores percibe usted en el extracto? Algunas posibles respuestas son: dulce, amargo, astringente, ácido, salino, punzante, nauseabundo, aromático, característico.

Dosis (mg/kg pc)	Sabor
200	
400	
600	

Referencias bibliográficas

- ACOG (2013) Task force on hypertension in pregnancy. *Obstetric and Gynecology*. 122: 1122-1131.
- Aguilar, L. S., Romero, O. C., González, M. C. y Tortoriello, J. (2012) Efecto de *Bursera grandiflora* sobre el peso corporal y lipemia en ratones obesos. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 11: 138-146.
- ALAD (2013) Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia: Edición 2013. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 1-142.
- Alger, H., Brown, J., Sawyer, J., Kelley, K., Ramesh, S. y Wilson, M. (2010) Inhibition of Acyl-Coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase 2 (ACAT2) prevents dietary cholesterol-associated steatosis by enhancing hepatic triglyceride mobilization. *Journal of Biological Chemistry*. 285: 14267-14274.
- Alkema, L., Chou, D., Hogan, D., Zhang, S., Moller, A.-B., Gemmill, A., Fat, D. M., Boerma, T., Temmerman, M., Mathers, C. y Say, L. (2016) Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *The Lancet*. 387: 462-474.
- Almeida, E. R., Oliveira, J. R. G., Lucena, F. R. S., Silva, C. V. N. S., Soares, R. P. F., Cavalcanti, J. B. y Couto, G. B. L. (2007) Embriofetotoxic effect and offspring postnatal development exposed to hydroalcoholic fraction extract of *Cissus sicyoides* L. during Wistar rats pregnancy. *Journal of Medicinal Plants Research*. 1: 109-112.
- Alviz, A. A., Salas, R. D. y Franco, L. A. (2013) Efecto diurético agudo de los extractos etanólico y acuoso de *Ceratopteris pteridoides* (Hook) en ratas normales. *Biomédica*. 33: 115-121.
- APGIII (2009) An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 161: 105-121.
- Argañaraz, F. E. M., Iruzubieta, L., Rodríguez, C., Burke, S., Tereschuk, M. L. y Peralta, L. E. (2007) Efecto de *Tagetes minuta* L. sobre el peso corporal de ratas obesas. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 6: 325-327.
- Arizmendi, J., Pertuz, V. C., Colmenares, A., Hoyos, D. G. y Palomo, T. (2012) Diabetes gestacional y complicaciones neonatales. *Revista Facultad Médica*. 20: 50-60.

- Arroyo, J., Martínez, J., Ronceros, G., Palomino, R., Villarreal, A., Bonilla, P., Palomino, C. y Quino, M. (2009) Efecto hipoglicemiante coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida. *Anales de la Facultad de Medicina*. 70: 163-167.
- Assayed, M. E., Khalaf, A. A. y Salem, H. A. (2010) Protective effects of garlic extract and vitamin C against *in vivo* cypermethrin-induced teratogenic effects in rat offspring. *Food and Chemical Toxicology*. 48: 3153–3158.
- Audesirk, T., Audesirk, G. y Byers, B. E. (2008) Biología: La vida en la Tierra. En: Duarte, E. Q. (ed.). pp. 1024. México: Pearson Educación de México.
- Ballard, T. (2010) *Tratado de neonatología de Avery*. 8va Ed.: Elsevier, 385 pp.
- Banerjee, S., Halder, B., Barman, N. R. y Ghosh, A. K. (2011) An overview on different variety of *Musa species*: Importance and its enormous pharmacological action. *Journal of Pharmacognosy and Herbal Formulations*. 1: 1-11.
- Baños, L. G. G. (2012) Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer. *Revista Cubana de Salud Pública*. 38: 238-245.
- Batzordea, I. (2013) Medicamentos y embarazo: actualización. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca*. 21: 46-54.
- Bermejo, A. d. I. Á. d. Z., Pereira, S. C., Cintra, M. L. J. y Morales, G. T. (2014) Determinación de parámetros químico- físico de las tinturas al 20% obtenidas de las hojas, tallos y frutos de *Melia azedarach* L. (Pursiana). *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 13: 670-680.
- Bhattacharya, K., Burman, S., Nandi, S., Roy, P., Chatterjee, D. y Chandra, G. (2014a) Phytochemical extractions from the leaves of *Ravenala madagascariensis* from Sundarban area and its effect on southern house mosquito (*Culex quinquefasciatus* Say 1823) larvae. *Journal of Mosquito Research*. 4: 1-6.
- Bhattacharya, K., Chandra, I., Kundu, P., Ray, S., Halder, D. y Chandra, G. (2014b) Larval control of *Culex vishnui* group through bio-active fraction of traveller's tree, *Ravenala madagascariensis* Sonn. (Strelitziaceae). *Journal of Mosquito Research*. 4: 1-6.
- Blanc, P., Rabenandrianina, N., Hladik, A. y Hladik, C. M. (1999) Les formes sympatriques et allopatriques du genre *Ravenala* dans les forêts et les milieux ouverts de l'est de Madagascar. *Revue d'Ecologie*. 54: 201-223.
- Bobkiewicz-Kozłowska, T. (2007) Hypoglycaemic effect of quinolizidine alkaloids-lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*. 565: 240-244.

- Boffill, M. d. I. Á. C. (2008) Plantas medicinales usadas en Cuba con efecto diurético comprobado experimentalmente. *Medicentro*. 12: 1-3.
- Buchanan, B. B., Grisse, W. y Jones, R. L. (2015) *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. En: Buchanan, B. B. et al. (eds.). pp. 1132-1205: Wiley Blackwell
- Buchanan, T. A. (2004) *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. 3ra Ed.
- Bueno, A., Sinzato, Y. K., Sudano, M. J., Alvarenga, F. d. C. L., Calderon, I. d. M. P., Rudge, M. V. C. y Damasceno, D. C. (2014) Short and long-term repercussions of the experimental diabetes in embryofetal development. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 30: 575-581.
- Bullaín, M. M. G., Avilés, Y. T., Viera, Y. T., Guardia, Y. P. y Estrada, E. A. (2016) Control de calidad de la tintura al 20 % de hojas de *Faramea occidentalis* (L.) A. Rich. (*Nabaco*). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 21: 157-167.
- Castilla, P., Echarri, R., Dávalos, A., Cerrato, F., Ortega, H. y Teruel, J. (2006) Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 84: 252-262.
- Castro, E., Muñoz, S. F., Plaza, G. P., Rodríguez, M. y Sepúlveda, L. J. (2006) Prácticas y creencias tradicionales en torno al puerperio, municipio de Popayán, 2005. *Revista infancia, adolescencia y familia*. 1: 141-152.
- Cetin, I. (2010) Fisiología del embarazo: Interacción materno-infantil. *Ann Nestlé*. 68: 7-16.
- Conover, E. y Buehler, B. (2004) Use of herbal agents by breastfeeding women. May affect infants. *Pediatric Annals*. 33: 235-240.
- Contreras-Zúñiga, E., Guillermo-Arango, L., Zuluaga-Martínez, S. X. y Ocampo, V. (2008) Diabetes y embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 59: 38-45.
- Cressey, T., Kumsaiyai, W. y Mangklabruks, A. (2014) Daily consumption of banana marginally improves blood glucose and lipid profile in hypercholesterolemic subjects and increases serum adiponectin in type 2 diabetic patients. *Indian Journal of Experimental Biology*. 52: 1173-1181.
- Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Spong, C. Y. y Dashe, J. (2014) *Williams Obstetrics*. 24ma Ed. Estados Unidos, 1432 pp.
- Chobanian, A. V., Bakris, M. G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Lee A. Green, M., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T. y Roccella, E. J. (2003) The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Journal of the American Medical Association*. 289: 2560-2571.

- Dahlman-Wright, K. (2006) International Union of Pharmacology estrogen receptors. *Pharmacology*. 58: 773-801.
- Dallas, C., Gerbi, A., Tenca, G. y Bernard, F. X. (2008) Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE) mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE). *Phytomedicine*. 15: 783-792.
- Damasceno, D., Grava, W. D. y Tadeu, G. (2008) *Anomalias congénitas: estudios experimentales*. 1ra Ed. Belo Horizonte, Brazil.
- Damasceno, D. C., Sinzato, Y. K., Bueno, A., Netto, A. O., Dallaqua, B., Gallego, F. Q., Iessi, I. L., Corvino, S. B., Serrano, R. G., Marini, G., Piculo, F., Calderon, I. M. P. y Rudge, M. V. C. (2013) Mild diabetes models and their maternal-fetal repercussions. *Journal of Diabetes Research*. 2013: 1-9.
- Danforth, D. N. y Gibbs, R. S. (2008) *Danforth's obstetrics and gynecology*. 10ma Ed. Wisconsin, Estados Unidos: Lippincott Williams and Wilkins, 1568 pp.
- DeCherney, A. H., Nathan, L., Laufer, N. y Roman, A. S. (2014) Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos. pp. 510. Mexico: Mc Graw Hill Education.
- Eriksson, U. J., Cederberg, J. y Wentzel, P. (2013) Congenital malformations in offspring of diabetic mothers—animal and human studies. *Endocrine y Metabolic Disorders*. 4: 79-93.
- ESH y ESC (2013) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 31: 1281–1357.
- Esquivel-Solís, V. y Gómez-Sala, G. (2007) Implicaciones metabólicas del consumo excesivo de fructosa. *Asociación de Medicinas Complementarias*. 49: 198-202.
- Fatimawali, I. y Wehantouw, D. F. (2014) Aktivitas diuretik dan skrining fitokimia ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 3: 1-5.
- Fernández, L., Mas, R., Pérez, H., Biscay, R. y Galán, L. (1989) Evaluación preliminar de los efectos neurofarmacológicos de *J. pectoralis*. *Revista Cubana de Farmacia*. 23: 161-166.
- Fernández Romero, T., Clapés Hernández, S., Suárez Román, G., Casanueva Calero, K., Armas Castillo, D. I., Tormo, M. C., Sáez, G. T., Egaña Morales, E. y Rojo Domínguez, D. (2010) Marcadores de estrés oxidativo en embarazadas diabéticas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 29: 417-427.

- FID (2013) *Atlas de la diabetes de la FID*. 6ta Ed.: Federación Internacional de Diabetes, 160 pp.
- Gallego, M. Ú., Delgado, L. T. d. C., Campos, M. d. I. A. F. d. S., Pinto, A. d. L. y Tutau, F. G. (2014) Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farmacia Hospitalaria*. 38: 364-378.
- Ganong, W. F. (2006) *Fisiología médica*. 22a Ed. Mexico: Manual Moderno, 765 pp.
- García, C. G. (2008) Diabetes mellitus gestacional. *Medicina Interna de México*. 24: 148-156.
- García, D. y García, R. (2009) Avances en la patogénesis de la embriopatía diabética. *Revista médica de Chile*. 137: 1627-1635.
- García, E. N., Díaz, S. J. A., Carreño, J. T. y González, M. J. A. (2003) Plantas canarias con actividad diurética. *Canarias Médica y Quirúrgica*. 1: 69-72.
- García, G. M., Coto, M. T., González, C. S. y Pazos, L. (2002) Toxicidad subcrónica del extracto acuoso de las hojas y los brotes florales de *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl. (Verbenaceae). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 7: 100-103.
- Gay, W. I. (2013) *Methods of animal experimentation*. 1ra Ed.: Elsevier.
- Gold, F., Saliba, E., Biran-Mucignat, V. y Mitanchez-Mokhtari, D. (2008) Fisiología del feto y del recién nacido. Adaptación a la vida extrauterina. *EMC-Pediatría*. 43: 1-19.
- Gómez, L. M., Beltrán, L. M. R. y García, J. P. (2013) Azúcar y enfermedades cardiovasculares. *Nutrición Hospitalaria*. 28: 88-89.
- Gómez, W. M. (2015). Actividad antifúngica *in vitro* de extractos de hojas de especies del orden *Zingiberales* frente a *Mycosphaerella fijiensis* Morelet. Tesis de Diploma, Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas, Santa Clara, Cuba.
- González-Moreno, J., Juárez-López, J. S. y Rodríguez-Sánchez, J. L. (2013) Obesidad y embarazo. *Revista Médica MD*. 4: 269-275.
- González, D. M., Hernández, Y., Vicet, L. y Saucedo, Y. (2007) Evaluación farmacológica de una flavona aislada a partir de *Boldoa purpurascens*. *Revista Cubana de Farmacia*. 41: 205.
- González, J. A. S., Machado, M. G., Delgado, M. R. C., Gutiérrez, A. C. y Salazar, M. E. (2011) Predictores de la preeclampsia/eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 37: 154-161.
- Gordillo, G. C., Negrón, L. P., Zúñiga, T. H., Flores, E., Moreyra, R., Fuertes, C., Guerra, G. A., Apesteguía, A. y Quintana, A. M. (2012) Efecto hiploglicemiante del extracto acuoso de las hojas de *Smilax sonchifolius* (yacón) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Ciencia e Investigación*. 15: 42-47.

- Gorrita, Y. P., Núñez, N. L., Clapés, S. H. y Fernández, T. R. (2012) Diabetes mellitus experimental y malformaciones congénitas. In: *Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas*. (Ramírez, B. Z. I., ed.). Ciudad de La Habana, Cuba: CENCOMED.
- Gray, A. M., Abdel-Wahab, Y. H. A. y Flatt, P. R. (2000) Insulin-like and insulin-releasing actions of the traditional antidiabetic plant *Sambucus nigra* (elder). *Journal of Nutrition*. 130: 15-20.
- Guillén, A. M. (2007) Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo. (Diabetes, A. L. d., ed.). La Habana, Cuba, pp. 1-14.
- Hall, J. E. (2011) *Guyton y Hall. Tratado de Fisiología médica*. 12va Ed.: Elsevier Health Sciences, 1043 pp.
- Hamed, B. N., Serria, H. T., Lobna, M. y Khaled, Z. (2014) Aqueous leaves extract of *Artemisia campestris* inhibition of the scorpion venom induced hypertension. *Journal of Medicinal Plant Research*. 8: 538-542.
- Han, H.-C., Austin, K. J., Nathanielsz, P., Ford, S. P., Nijland, M. J. y Hansen, T. R. (2004) Maternal nutrient restriction alters gene expression in the ovine fetal heart. *Journal of Physiology*. 558: 111–121.
- HELFA-Diagnóstico (2003) Diagnosticadores para Química Clínica. Microbiología. Empresa de Producción de Biológicos “Carlos J. Finlay”, Cuba.
- Hernández, A. T. (2008) Gayuba (*Arctostaphylos uva-ursi*) “la planta eficaz para combatir infecciones de orina”. *Rehalda*. 7: 63-67.
- Hernández, S. C. (2000) Diabetes mellitus, estrés oxidativo y embarazo. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 19: 191-195.
- Herrera-Calderon, O., Chinchay-Salazar, R., Palomino-Ormeño, E., Arango-Valencia, E. y Arroyo, J. (2015) Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Geranium ruizii* Hieron. (pasuchaca) en la hiperglucemia inducida por aloxano en ratas. *Anales de la Facultad de Medicina*. 76: 117-122.
- Huamán, J. J. S., Torres, K. G. G., García, J. O. R., Lino, B. F. H., Méndez, E. A. C., Mariños, A. P. M., Quispe, C. A. C., Terrones, G. I. G., Morera, C. H. G., Livaque, J. A. V. y Reyes, M. E. D. B. (2015) Efecto del consumo de *Gentianella bicolor* o “Corpus Huay” sobre la tolerancia oral a la glucosa y el perfil lipídico en adultos jóvenes. *Revista Médica de Trujillo*. 11: 1-18.
- Huerta, J. C. (2007) Plantas medicinales de la ribera navarra y el Moncayo aragonés. *Medicina Naturalista*. 1: 131-137.

- Hung, B. R. L., Falero, A. M., Pérez, C. B., Tirado, S. M., Balcinde, Y. Q. y Pineda, M. R. (2005) Fitosteroles. Parte 1. Tendencias actuales y aplicaciones biomédicas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 36: 23-30.
- Ibarra, J., Cantú, P. C., Verde, M. J. y Oranday, A. (2009) Caracterización fitoquímica y efecto hipoglucemiante de *Tecoma stans* y su relación con la presencia del cromo como factor de tolerancia a la glucosa. *Información tecnológica*. 20: 55-64.
- Ilessi, I. L., Bueno, A., Sinzato, Y. K., Taylor, K. N., Rudge, M. V. y Damasceno, D. C. (2010) Evaluation of neonatally-induced mild diabetes in rats: maternal and fetal repercussions. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2: 1-8.
- Jawerbaum, A. y White, V. (2010) Animal models in diabetes and pregnancy. *Endocrine Reviews*. 31: 680-701.
- Kappel, V. D., Cazarolli, L. H., Pereira, D. F., Postal, B. G., Madoglio, F. A., Buss, Z. d. S., Reginatto, F. H. y Silva, F. R. M. B. (2013) Beneficial effects of banana leaves (*Musa x paradisiaca*) on glucose homeostasis: multiple sites of action. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 23: 706-715.
- Khan, V., Najmi, A. K., Akhtar, M., Aqil, M., Mujeeb, M. y Pillai, K. K. (2012) A pharmacological appraisal of medicinal plants with antidiabetic potential. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 4: 27-42.
- Lamarque, A. S. T., López, V. P., Betancourt, I. D., Cantillo, K. M. y González, Y. T. (2010) Hipertensión arterial durante el embarazo, el parto y el puerperio. *MEDISAN*. 14: 685-701.
- Lemus, M., Ramos, Y., Liscano, A. y Armas, H. D. (2013) Efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae), en ratas diabéticas. *Revista Científica, FCV-LUZ*. 23: 11-18.
- León, M. d. C. P., Casado, I. A., Jacas, J. M., Cadenas, J. L. F. y López, C. G. (1999) Toxicología aguda oral del *Eucalyptus saligna* SM. por el método de las clases. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 4: 87-90.
- Liang, Y., Chen, J., Zuo, Y., Ma, K., Jiang, Y., Huang, Y. y Chen, Z. (2013) Blueberry anthocyanins at doses of 0.5 and 1 % lowered plasma cholesterol by increasing fecal excretion of acidic and neutral sterols in hamsters fed a cholesterol-enriched diet. *European Journal of Nutrition*. 52: 869-875.
- Lomelí, J. M. M. y Castro, N. M. (2005) Diferencias y similitudes de la preeclampsia y la hipertensión gestacional. *Ginecología y Obstetricia de México*. 73: 48-53.
- Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L. y Loscalzo (2013) *Harrison*. 17a Ed. Madrid, España: Mc Graw-Hill, 3255 pp.

- Lorenzo, G. M., Boffill, M. d. I. A. C., Monteagudo, E. J., Martínez, M. Y. C., Loinaz, D. R. d. C. y Sueiro, M. L. O. (2003) Evaluación preliminar de la actividad diurética de *Bidens alba* L. y *Carica papaya* L. *Medicentro*. 7: 1-4.
- LLamos, S. H. (2006) *Endocrinología en ginecología*. 2da Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 457 pp.
- LLusiá, J. B. y Núñez, J. A. C. (1993) *Tratado de ginecología*. 14a Ed.: Ediciones Díaz de Santos, 1560 pp.
- Macias-Peacock, B., Perez-Jackson, L., Suárez-Crespo, M. F., Fong-Domínguez, C. O. y Pupo-Perera, E. (2009) Consumo de plantas medicinales por mujeres embarazadas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 47: 5-8.
- Magee, L. A. (2001) Treating hipertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Safety*. 6: 457-474.
- Maghrani, M., Zeggwagh, N., Haloui, M. y Eddouks, M. (2005) Acute diuretic effect of aqueous extract of *Retama raetam* in normal rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 99: 31-35.
- Maletá, P. D. y Hernández, J. C. (2012) Recién nacido de madre con diabetes.
- Marco, I. D., Flores, L., Naddeo, S. P., Secondi, M. V., Bustamante, P. N., Almanza, S. R. y Abraham, L. N. (2011) Guía Obesidad y Embarazo. *Hospital Ramón Sardá*. 1: 1-26.
- Marín, G. H., Cañas, M., Homar, C., Aimetta, C. y Orchuela, J. (2010) Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. *Revista de Salud Pública*. 12: 722-731.
- Marinoff, M. A., Martínez, J. L. y Urbina, M. A. (2009) Precauciones en el empleo de plantas medicinales. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 8: 184-187.
- Mariño, B. M. V., Bonne, A. B., Ávila, M. E. M., Garrido, I. S. y Dellis, N. T. (2011) Factores de riesgo asociados a la hipertensión inducida por el embarazo. *MEDISAN*. 15: 1129-1134.
- Martínez, M. R. y Amado, E. G. (2011) Índices de refracción, densidades y propiedades derivadas de mezclas binarias de solventes hidroxílicos con líquidos iónicos (1-etil-3-metilimidazolio etilsulfato y 1-metil-3-metilimidazolio metilsulfato) de 298,15 a 318,15 K. *Revista Colombiana de Química*. 40: 247-268.
- Martínez, S. M. M., Jiménez, M. d. C. M., Del Río, S. B., Pérez, J. L. d. A., Maceira, M. A. C., Morales, Z. R. y Curi, M. d. I. Á. H. (2012a) Evaluación diurética del producto

- natural Noni-C (*Morinda citrifolia* L.) en un modelo experimental en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 17: 431-438.
- Martínez, Y., Escalona, A., Martínez, O., Olmo, C., Rodríguez, R., Isert, M., Betancur, C., Valdivié, M. y Liu, G. (2012b) Utilización del *Anacardium occidentale* como nutracéutico en dietas hipoproteicas para gallinas ponedoras. *Revista Cubana de Ciencia Agrícola*. 46: 395-401.
- Medina, A. y Mayca, J. (2006) Creencias y costumbres relacionadas con el embarazo, parto y puerperio en comunidades nativas Awajun y Wampis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 23: 22-32.
- Minjarez-Corral, M., Rincón-Gómez, I., Morales-Chomina, Y. A., Espinosa-Velasco, M. d. J., Zárate, A. y Hernández-Valencia, M. (2014) Ganancia de peso gestacional como factor de riesgo para desarrollar complicaciones obstétricas. *Perinatología y Reproducción Humana*. 28: 159-166.
- MINSAL (2015) Guía Perinatal 2015. (Pública, S. d. S. et al. , eds.). Santiago, Chile: Ministerio de Salud Pública, pp. 466.
- MINSAP (1998) Norma Ramal de Salud Pública No. 312. Métodos de ensayos para la determinación de los requisitos de los extractos fluidos y tinturas. (Pública, M. d. S., ed.). La Habana, Cuba.
- MINSAP (2016) Anuario estadístico de salud 2015. La Habana: Ministerio de Salud Pública.
- Moore, K. L. y Persaud, T. V. N. (2009) *Embriología clínica. El desarrollo del ser humano*. 7ma Ed.
- Morales, J. A. L., Jiménez, M. V., Fonseca, A. G., Almeida, M. S. y Morales, G. T. (2011) Control de la calidad de formulaciones farmacéuticas obtenidas de *Cassia uniflora* Mill. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 10: 532-539.
- Murthy, E. K., Pavlić-Renar, I. y Metelko, Ž. (2002) Diabetes and Pregnancy. *Diabetologia Croatica*. 31: 131-146.
- Nazar, C., E., J. B., Zamora, M. y Lacassie., H. J. (2014) Obesidad y embarazo: implicancias anestésicas. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 79: 537 - 545.
- Nelson, D. L. y Cox, M. M. (2008) Lehninger. Principles of Biochemistry. En: Tenney, S. (ed.). Nueva York: W. H. Freeman and Company.
- Nelson, D. L., Lehninger, A. L. y Cox, M. M. (2012) *Lehninger Principles of Biochemistry*. 6ta Ed. New York, EE.UU: W.H Freeman, 1340 pp.

- Nordeng, H. y Havnen, G. C. (2005) Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 84: 26-33.
- Nwanjo, H. (2007) Studies on the effect of aqueous extract of *Phyllanthus niruri* leaf on plasma glucose level and some hepatoespecific markers in diabetic Wistar rats. *Journal of Laboratory Medicine*. 2: 1-6.
- Ochoa, A. P., Marin, J. M., Rivero, D. B. y Aguilera, E. M. S. (2013) Caracterización física, físico-química y química de extractos totales de hojas frescas de *Petiveria alliacea* L. con acción antimicrobiana. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 44: 52-59.
- OMS (2014) Estadísticas sanitarias mundiales 2014. Organización Mundial de Salud.
- OPS (1998) La salud reproductiva: parte integrante del desarrollo humano. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 4: 211-217.
- Orueta, R. S. y López, M. J. G. (2011) Manejo de fármacos durante el embarazo. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 35: 107-113.
- Ospina, L. F. G. y Pinzon, R. S. (1995) Plantas usadas como antidiabéticas en la medicina popular colombiana. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 23: 81-94.
- Parekh, J. y Chanda, S. V. (2007) *In vitro* antimicrobial activity and phytochemical analysis of some indian medicinal plants. *Turk J Biol*. 31: 53-58.
- Patel, U., Kulkarni, M., Undale, V. y Bhosale, A. (2009) Evaluation of diuretic activity of aqueous and methanol extracts of *Lepidium sativum* Garden Cress (Cruciferae) in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 8: 215-219.
- Pavon, M. C., Olivares, D. R. y Llimós, F. F. (2003) Hipertensión arterial: riesgos para la madre y el bebé. *Pharmacy Practice*. 1: 91-98.
- Pérez-Landeiro, A., Allende-Bandrés, M. A., Fernández, M. J. A. y Palomo, P. P. (2002) Teratogénesis: clasificaciones. *Farmacia Hospitalaria*. 26: 171-177.
- Pérez, M. M., Sueiro, M. L. O., Boffill, M. C., Morón, F. R., Victoria, M. d. C. A., Monteagudo, E. E. J. y Lorenzo, G. M. (2010) Actividad diurética de una decocción de *Costus pictus* D. Don. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 15: 3-12.
- Pérez, M. M. y Morón, F. J. R. (2011) Consideraciones farmacológicas sobre principios activos en plantas medicinales con actividad diurética. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 6: 27-35.
- Pérez, M. M., Sueiro, M. L., Cruz, A. d. I., Boffill, M. A., Morón, F., Méndez, O. R. y Cárdenas, J. (2011a) Uso tradicional de plantas medicinales con acción diurética

- en el Municipio de Quemado de Güines, Cuba. *Revista de Biología Tropical*. 59: 1859-1867.
- Pérez, M. M., Sueiro, M. L. O., Boffill, M. D. L. Á. C., Morón, F. R., Marrero, E. F., Rodríguez, M. R., Méndez, O. R. O. y González, D. M. M. (2011b) Estudio etnobotánico de las plantas más utilizadas como diuréticas en la Provincia de Villa Clara, Cuba. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 10: 46-55.
- Pérez, Y. G., López, N. N., Hernández, S. C. y Romero, T. F. (2012) Malformaciones congénitas en la descendencia de ratas diabéticas. *Revista de Ciencias Médicas*. 18: 1-13.
- Perichart, O. P., Alonso, P. d. I. V. y Ortega, C. G. (2006) Fisiopatología y atención nutricia de pacientes con diabetes gestacional. *Ginecología y Obstetricia de México*. 74: 218-223.
- Piepenbring, M. y Napp-Zinn, K. (1992) Comparative anatomical studies on foliar organs of *Ravenala madagascariensis* Sonn. *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*. 67: 367-386.
- Polin, R. A., Fox, W. W. y Abman, S. H. (2011) *Fetal and Neonatal Physiology*. 4ta Ed., 2773 pp.
- Ponce, A. C. P., Monsalve, M. C. R., Garibay, M. Á. P. y Andrade, S. I. (2005) Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. *Ginecología y Obstetricia de México*. 73: 544-552.
- Pordomingo, A. J. y Azcarate, M. P. (2003) Effect of condensed-tannins addition to a corn-sunflower meal based feedlot diet. *Journal of Animal Science*. 81: 215.
- Pordomingo, A. J., Lagreca, G. V., Orienti, W. y Welsh, R. (2004) Evaluación del agregado de taninos en dietas de distinto nivel energético en vaquillonas para carne. *Revista Argentina de Producción Animal*. 24: 67.
- Prado, C. M., Carmenate, M. M. M. y Martínez, A. J. F. (1999) La terapia hormonal de reemplazo. ¿Remedio en la involución senil femenina? *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 26: 91-98.
- Prior, R., Wu, X., Gu, L., Hager, T., Hager, A., Wilkes, S. y Howard, L. (2009) Purified Berry anthocyanins but not whole berries normalize lipid parameters in mice fed an obesogenic high fat diet. *Molecular Nutrition and Food Research*. 53: 1406-1418.
- Priyadarsini, S., Vadivu, R. y Jayshree, N. (2010a) *In vitro* and *in vivo* antidiabetic activity of the leaves of *Ravenala madagascariensis* Sonn., on alloxan induced diabetic rats. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2: 312-317.

- Priyadarsini, S., Vadivu, R. y Jayshree, N. (2010b) Hypolipidaemic and renoprotective study on the ethanolic and aqueous extracts of leaves of *Ravenala madagascariensis* Sonn., on alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2: 44-50.
- PROTA (2011) Plant resources of tropical Africa: african ornamentals. Proposals and examples. pp. 32-35. Wageningen, Netherlands: PROTA Foundation.
- Pulido, G. P. A., Vásquez, P. d. I. M. S. y Villamizar, L. G. (2012) Uso de hierbas medicinales en mujeres gestantes y en lactancia en un hospital universitario de Bogotá (Colombia). *Index de Enfermería*. 21: 199-203.
- Rakotoarivelo, N., Razanatsima, A., Rakotoarivony, F., Rasoaviety, L., Ramarosandratana, A. V., Jeannoda, V., Kuhlman, A. R., Randrianasolo, A. y Bussmann, R. W. (2014) Ethnobotanical and economic value of *Ravenala madagascariensis* Sonn. in Eastern Madagascar. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 10: 1-8.
- Regitz-Zagrosek, V., Lundqvist, C. B., Borghi, C., Cifkova, R., Ferreira, R., Foidart, J.-M., Gibbs, J. S. R., Gohlke-Baerwolf, C., Gorenek, B., Iung, B., Kirby, M., Maas, A. H. E. M. d., Morais, J., Nihoyannopoulos, P., Pieper, P. G., Presbitero, P., Roos-Hesselink, J. W., Schaufelberger, M., Seeland, U. y Torracca, L. (2012) Guía de práctica clínica de la ESC para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo. *Revista Española de Cardiología*. 65: 1-44.
- Resnick, R., Halliday, D. y Krane, K. S. (2001a) Física. México: Compañía Editorial Continental.
- Resnick, R., Halliday, D. y Krane, K. S. (2001b) Física. pp. 419-433. México: Compañía Editorial Continental.
- Reyad-ul-Ferdous, Uddin, N., Shahjahan, D. M. S., Hossen, M., Arman, S. I. y Islam, A. (2014) Preliminary *in vitro* potential phytochemicals investigation of barks of *Ravenala madagascariensis* Sonnerat. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3: 1418-1423.
- Reyna-Villasmil, E., Santos-Bolívar, J. y Briceño-Pérez, C. (2015) Restricción del crecimiento intrauterino del feto. *Revista Latinoamericana de Perinatología*. 18: 41-50.
- Rodríguez, S. L. U. y Rodríguez, E. M. U. (2007) Efecto de la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre la glicemia postprandial en adultos jóvenes. *Rev. Med. Vallejana*. 4: 43-53.

- Roig, J. T. y. M. (1965) Diccionario Botánico de Nombres Vulgares Cubanos. pp. 110-111.
La Habana: Editora del Consejo Nacional de universidades.
- Roig, J. T. y. M. (2012a) *Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba*. 2da Ed.
La Habana, Cuba: Editorial Científico-Técnica, 569-1127 pp.
- Roig, J. T. y. M. (2012b) *Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba*. 2da Ed.
La Habana, Cuba: Editorial Científico-Técnica, 1-535 pp.
- Rojas-Sánchez, A. G., Rosa, G. N.-d. I., Mijangos-Méndez, J. C. y Campos-Cerda, R.
(2014) Tromboembolia pulmonar en el embarazo y puerperio. *Neumología y Cirugía Torácica*. 73: 42-48.
- Rojas, J. A., Arroyo, J. A. y Alfonso, M. A. V. (2009) Actividad diurética del extracto metanólico de hojas de maracuyá (*Passiflora edulis* Sims.) en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 14.
- Roncero, G., Ramos, W., Arroyo, J., Galarza, C., Gutiérrez, E. L., Ortega-Loayza, A. G., Rosa, C. L., Cucho, C. y Palma, L. (2012) Estudio comparativo del maíz morado (*Zea mays* L.) y simvastatina en la reducción de lípidos séricos de pacientes diabéticos normotensos con dislipidemia. *Anales de la Facultad de Medicina*. 73: 113-117.
- Ruiz, D. M., Llamazares, L. M., Martín, E. M., Galán, P. y Tejedor, J. M. (2014) Fitoterapia en embarazo y lactancia: ¿beneficio o riesgo? *Recien*. 9: 115-119.
- S.A.S. (2013) CPM. Medi-Test URYXXON. Roma, Italia.
- Sadler, T. W. (2012) *Langman. Embriología médica*. 12va Ed., 384 pp.
- Saito, F. H., Damasceno, D. C., Kempinas, W. G., Morceli, G., Sinzato, Y. K., Taylor, K. N. y Rudge, M. V. (2010) Repercussions of mild diabetes on pregnancy in Wistar rats and on the fetal development. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2: 1-8.
- Saleem, U., Ahmad, B., Ahmad, M., Hussain, K., Bukhari, N. I. y Anjum, A. A. (2014) Teratogenic and embryo-toxic effects of latex and leaves methanol extract of *Euphorbia helioscopia* L. in mice and chicken embryos. *The Journal of Animal and Plant Sciences*. 24: 450-454.
- Sánchez-Muniz, F. J., Gesteiro, E., Rodilla, M. E., Bernal, B. R. y Bastida, S. (2013) La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y Síndrome Metabólico. *Nutrición Hospitalaria*. 28: 250-274.
- Sánchez, M. E. D., Acosta, S. J., Bernal, A. I. G., Rodríguez, G. P., Marquez, I. P., Valdés, R. J. C., Torriente, G. M. Z. y O'Farril, S. G. (2013) *Consejos útiles sobre la*

alimentación y nutrición de la embarazada. Manual para los profesionales de la Salud. 1ra Ed. La Habana, Cuba, 1-40 pp.

- Sánchez, S. y Genta, S. (2007) Yacon: un potencial producto natural para el tratamiento de la diabetes. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 6: 162-164.
- Sarria, P., Solano, A. y Preston, T. R. (1990) Utilización de jugo de caña y cachaza panelera en la alimentación de cerdos. *Livestock Research for Rural Development.* 2: 92-100.
- Schabra, S. C., Ulso, F. C. y Mshin, E. N. (1984) Phytochemical screening of tanzanian medical plants. *Journal of Ethnopharmacological.* 11: 157-159.
- Setién, S. Á., García, A. B., Cruz, E. C., Calzado, J. J. D. y Alba, S. S. (2012) *Obstetricia y perinatología. Diagnóstico y tratamiento.* Ed. La Habana, 422 pp.
- Sharp, P. E. y Regina, M. C. L. (1998) *The Laboratory Rat.* 1ra Ed.
- Sibai, B. M. (2002) Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 100: 369-377.
- Silva, F. R. M. B., Szpoganicz, B., Pizzolatti, M. G., Willrich, M. A. V. y Sousa, E. D. (2002) Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 83: 33-37.
- Silva, K. L. d. y Filho, V. C. (2002) Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. *Química Nova.* 25: 65-74.
- Simmonds, N. W. (1973) Los plátanos: técnicas agrícolas y producciones tropicales. En: Riambau, E. (ed.). pp. 11-12. La Habana: Editorial Organismos.
- Simpson, M. G. (2006) Plant systematics. En: Sonnack, K. (ed.). pp. 195-197. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier Academic Press.
- Sosa, E. G. (2000) Los trastornos hipertensivos durante el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 26: 99-114.
- Soulimane-Mokhtari, N. A., Guermouche, B., Yessoufou, A., Saker, M., Moutairou, K., Hichami, A., Merzouk, H. y Andnaima.Khan (2005) Modulation of lipid metabolism by n-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetic rats and their macrosomic offspring. *Clinical Science.* 109: 287-295.
- Sousa, E. D., Zanatta, L., Seifriz, I., Creczynski-Pasa, T. B., Pizzolatti, M. G., Szpoganicz, B. y Silva, F. R. M. B. (2004) Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3,7-O-(α)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. *Journal of Natural Products.* 67: 829-832.

- Suárez, J. A. (2010) Buenas prácticas clínicas en la atención a las gestantes diabéticas. *Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología*. 15: 1-7.
- Suneetha, B., Sujatha, D. y Prasad, K. V. S. R. G. (2010) Antidiabetic and antioxidant activities of stem juice of *Musa paradisiaca* on alloxan induced diabetic rats. *Pharmanest*. 1: 167-176.
- Taboada, N. L., Lardoeyt, R. F., López, M. S. C. y Arcas, G. E. (2004a) Uso de medicamentos durante el embarazo y su posible efecto teratogénico. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 20: 1-5.
- Taboada, N. L., Lardoeyt, R. F., Quintero, K. E. y Torres, Y. S. (2004b) Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 30.
- Terceros, L. A. C. y Rodríguez, M. C. B. (2015) Una mirada clínica al diagnóstico de preeclampsia. *Revista Científica de Ciencias Médicas*. 18: 50-55.
- Ticona-Rendón, M. y Huanco-Apaza, D. (2008) Crecimiento fetal y en el recién nacido peruano. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 54: 33-37.
- Tresguerres, J. A. F. (1992) *Fisiología Humana*. 3ra Ed.: McGraw-Hill Interamericana de España.
- Ulanowicz, M. G., Parra, K. E., Wendler, G. E. y Monzón, L. T. (2006) Riesgos en el embarazo adolescente. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*. 153: 13-17.
- UNICEF (2016) Learning to live in a changing climate: the impact of climate change on children in Bangladesh. Bangladesh: United Nations Children's Fund (UNICEF).
- UNIMED (2001) Normas para medicamentos naturales, tradicionales y homeopáticos como medicamentos seguros, eficaces y de calidad. (Bolivia, E. p. d., ed.).
- Valadez, I., Alfaro, N. y Pozos, E. (2003) Cuidados alternativos en la atención del embarazo en Jalisco, México. *Cadernos de Saúde Pública*. 19: 1313-1321.
- Vázquez, J. (2010) *Embarazo, parto y puerperio. Principales complicaciones*. 2da Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 298 pp.
- Vázquez Vigoa, A., Reina Gómez, G., Román Rubio, P., Guzmán Parrado, R. y Méndez Rosabal, A. (2005) Trastornos hipertensivos del embarazo. *Revista Cubana de Medicina*. 44: 5-9.
- Vega, R. M. y Lagarto, A. P. (1999) Evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto de *Piper auritum* H.B.K. y toxicidad aguda oral. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 4: 11-14.
- Vera, O. C. (2015) Uso de fármacos en el embarazo. *Revista Médica La Paz*. 21.

- Vessal, M., Hemmati, M. y Vasei, M. (2003) Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*. 135: 357-364.
- Volpato, G. T., Francia-Farje, L. A. D., Damasceno, D. C., Oliveira, R. V., Hiruma-Lima, C. A. y Kempinas, W. G. (2015) Effect of essential oil from *Citrus aurantium* in maternal reproductive outcome and fetal anomaly frequency in rats. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. 87: 407-415.
- Vonnahme, K. A., Hess, B. W., Hansen, T. R., McCormick, R. J., Rule, D. C., Moss, G. E., Murdoch, W. J., Nijland, M. J., Skinner, D. C., Nathanielsz, P. W. y Ford, S. P. (2003) Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biology of Reproduction*. 69: 133–140.
- WHO (2013) WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. (Programme, T. a. C. M., ed.). pp. 76.
- Xiao, J., Jiang, X. y Chen, X. (2005) Antibacterial, anti-inflammatory and diuretic effect of flavonoids from *Marchantia convoluta*. *Afr. J. Trad. CAM*. 2: 244-252.
- Zhang, R., Yao, Y., Wang, Y. y Ren, G. (2011) Antidiabetic activity of isoquercetin in diabetic KK-Ay mice. *Nutrition and Metabolism*. 8: 85.