

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA



Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico
de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" en íleon
aislado de Cobayos, Ayacucho -2014

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

Presentado por el:

Bach. LOPE ESPINOZA, Yuri

Ayacucho - Perú

2015

ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS

RD N° 38-FC de la S. UNSCH 2015

Bach. Yuri Lope Espinoza

En la ciudad de Ayacucho, siendo las 4 pm de la tarde del día 31 de julio del año 2015 en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas, con la asistencia de los docentes Dr. Aldo Tinco Jayo (presidente y cuarto jurado), Dr. Edwin Carlos Enciso Roca (Asesor) y Mg. Jesús Javier Ñaccha Urbano (Miembro), siendo el presidente encargado de la mesa de sustentación el Dr. Aldo Tinco Jayo y la docente Mg. QF Castilla Torres Nancy victoria como secretaria encargada de la facultad de Ciencias de la Salud, para recepcionar la sustentación de tesis titulado "Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Salanum radicas* L. ("nuqku) en íleon aislado de Cobayos, Ayacucho 2014, presentado por el bachiller Yuri Lope Espinoza, quien aspira optar el título profesional de Químico Farmacéutico de la Facultad de Ciencias de la Salud.

El presidente Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo dio por iniciado el acto de sustentación solicitado a la Mg. QF Nancy Castilla Torres para que de lectura a la resolución Decanal N° 038 FC-de la S-UNSCH-2015 de fecha 20 de julio del 2015, para luego solicitar al sustentante que inicie la exposición de su trabajo de tesis en el tiempo correspondiente.

Culminado la primera etapa el presidente encargado invita a los miembros del jurado a realizar las preguntas y observaciones pertinentes al tema.

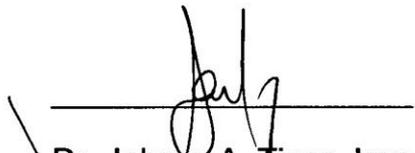
Finalizada la exposición y la segunda etapa de respuesta a preguntas y observaciones concernientes para la evaluación del sustentante, el presidente (e) solicitó al sustentante y al público en general para que abandonen el auditorio, para que los miembros del jurado deliberen y procedan con la calificación, según el siguiente detalle:

Miembros del jurado	Exposición	Rpta Preg	Promedio
Dr Johnny A. Tinco Jayo	17.8	17.0	17.5
Dr. Edwin C. Enciso Roca	18.0	18.0	18.0
Mg. Jesús J. Ñaccha Urbano	17.0	17.8	18.0
Promedio Total			18.0

De la evaluación realizada al sustentante obtiene el promedio final de dieciocho. Luego se solicita el ingreso dl sustentante y al público para comunicarle la nota obtenida de la evaluación, así com0 a anunciar y a

juramentar al sustentante como un nuevo Químico Farmacéutico de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Siendo las cinco y cincuenta de la tarde, se da por finalizado el acto de sustentación y para dar fe de lo actuado, los miembros del jurado estampan su firma al pie de la presente en señal de conformidad.



Dr. Johnny A. Tinco Jayo
Presidente (e) Miembro



Dr. Edwin C. Enciso Roca
Asesor



Mg. Jesús J. Naccha Urbano
Miembro



Mg. QF Castilla Torres Nancy
Secretaria FC. Salud

*A Dios, a mi familia, en
especial a mis Padres Salomena
Espinoza Huamán y Marcial
Lope Terrez, porque son el
motor de mi vida.*

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por brindarme la oportunidad de lograr mi profesión.

A la Facultad de Ciencias Biológicas en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica.

A los docentes que laboran en ella, por brindarme sus conocimientos y compartir sus experiencias durante mi formación profesional.

A mi asesor Dr. Edwin Carlos Enciso Roca, por su dedicación y orientación para el desarrollo del presente trabajo de investigación.

Al docente Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo por su invaluable apoyo en la ejecución del presente trabajo.

A mi familia en especial a mis padres que contribuyeron de una forma moral y económicamente en la ejecución de la presente tesis.

A todas las personas que de alguna forma contribuyeron con la ejecución de este trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Solanum radicans</i> L "ñuqku	6
2.3. Intestino delgado	9
2.4. Sistema colinérgico o parasimpático	18
2.5. Drogas parasimpaticolíticas o anticolinérgicas	20
2.6. Espasmos o cólicos intestinales	21
III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Ubicación	23
3.2. Población y muestra	23
3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos	24
IV. RESULTADOS	27
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	45

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas del <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku"	28
Tabla 2. Composición del medio Tyrode	50
Tabla 3. Análisis de varianza de la altura de las contracciones	53
Tabla 4. Prueba de Tukey de la altura de las contracciones.	54
Tabla 5. Análisis de varianza del número de contracciones.	55
Tabla 6. Prueba de Tukey del número de contracciones.	56
Tabla 7. Matriz de consistencia.	64

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura histológica del intestino.	11
Figura 2. Relación del Sistema nervioso y el sistema digestivo.	17
Figura 3. Sinapsis colinérgica.	19
Figura 4. Alturas alcanzadas por las contracciones generadas.	29
Figura 5. Número de contracciones generadas.	30

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Certificado de identificación botánica.	46
Anexo 2. Flujograma de extracción del extracto hidroalcohólico.	47
Anexo 3. Concentración del extracto hidroalcohólico.	48
Anexo 4. Tamizaje fitoquímico.	49
Anexo 5. Composición del medio nutritivo Tyrode.	50
Anexo 6. Quimógrafo automatizado Panlab Harvard.	51
Anexo 7. Proceso de administración de drogas.	52
Anexo 8. Análisis de varianza de la tensión generada por la altura de las contracciones por efecto de los tratamientos.	53
Anexo 9. Análisis de varianza de la tensión generada por la altura de las contracciones por efecto de los tratamientos.	54
Anexo 10. Prueba de Tukey de la tensión generada por la altura de las contracciones por efecto de los tratamientos.	55
Anexo 11. Análisis de varianza del número de contracciones generadas por efecto de los tratamientos.	56
Anexo 12. Respuesta del órgano aislado tras la aplicación de la acetilcolina.	57
Anexo 13. Respuesta del órgano aislado tras la aplicación de la acetilcolina más atropina.	58
Anexo 14. Respuesta del órgano aislado tras la aplicación de la acetilcolina más N-Butil Bromuro de Hioscina.	59
Anexo 15. Respuesta del órgano tras la aplicación de la acetilcolina más el extracto hidroalcohólico al 10%.	60
Anexo 16. Respuesta del órgano aislado tras la aplicación de la acetilcolina más el extracto hidroalcohólico al 15%.	61
Anexo 17. Respuesta del órgano aislado tras la aplicación de la acetilcolina más el extracto hidroalcohólico al 20%.	62
Anexo 18. Respuesta gráfica del órgano aislado tras la aplicación de la acetilcolina más el extracto hidroalcohólico al 30%.	63
Anexo 19. Matriz de consistencia.	64

RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó *in vitro* el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Solanum radicans* L “ñuqku” en íleon aislado de cobayo el cual se realizó en los laboratorios del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga en los meses de julio y diciembre del 2014. Las hojas fueron recolectadas en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho. Se extrajo con alcohol al 80%, se evaporó a sequedad y se realizó los ensayos fitoquímicos siguiendo los procedimientos de Miranda y Cuellar. La evaluación de la actividad antiespasmódica se realizó con el método descrito por Magnus en íleon aislado de cobayo, haciendo uso de un quimógrafo automatizado, Panlab Harvard; las contracciones fueron inducidas con acetilcolina $5 \times 10^{-4}M$, registrándose el aumento de la altura y el número de contracciones. Se usó como fármacos patrones a la atropina y la N-butil bromuro de hioscina y se evaluó el extracto hidroalcohólico a las concentraciones de 10%, 15%, 20% y 30%. En el tamizaje fitoquímico se evidenciaron la presencia de los metabolitos secundarios como alcaloides, azúcares reductores, flavonoides, compuestos fenólicos y/o taninos, triterpenos y/o esteroides. La altura de las contracciones fueron de 5,18 mm con la atropina; 5,68 mm con la N-butil bromuro de hioscina; 7,56 mm con el extracto al 10%; 6,74 mm con el extracto al 15%; 6,42 mm al 20% y 6,16 con el extracto al 30%. El número de las contracciones fue de 5,22 con la atropina; 6,28 con N-butil bromuro de hioscina; 17,10 con el extracto al 10%; 15,16 al 15%; 11,10 al 20% y 9,12 a concentración de 30%. El análisis estadístico mostró diferencias significativas en los diferentes tratamientos ($p < 0,05$). Se concluye que el extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L “ñuqku” tiene actividad antiespasmódica.

Palabras clave: *Solanum radicans* L “ñuqku”, actividad antiespasmódica

I.-INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo las plantas medicinales fueron el principal e incluso el único recurso de que disponían los médicos para curar enfermedades y en la actualidad siguen cumpliendo un rol muy importante en el cuidado de la salud de millones de personas en todo el mundo, tanto en las comunidades indígenas y rurales de los países no desarrollados, como en los países desarrollados. Las propiedades medicinales de las plantas pueden provenir de cualquiera de sus partes (hojas, tallos, corteza, raíces, flores o semillas) que producen sustancias químicas llamadas metabolitos secundarios o principios activos; éstos tienen la capacidad de producir efectos fisiológicos, que pueden ser benéficos o tóxicos según el principio activo de que se trate.¹

Una gran variedad de enfermedades se manifiestan con dolor abdominal tipo cólico, un síntoma claramente inespecífico, pero significativamente molesto, cuya prevalencia estimada para la población adulta es cercana al 30%.²

En una recopilación etnofarmacológica se han encontrado que 473 plantas medicinales son utilizadas en la medicina tradicional para problemas gastrointestinales (diarrea, cólico intestinal y vómito).³

El uso tradicional del *Solanum radicans* L. "ñuqku" es principalmente como antiespasmódico, analgésica y narcótico-sedante (dolores de estómago, hígado y vesícula). Además tiene propiedades curativas sobre los dolores de la artritis, golpes, enfermedades de la piel (eccema, psoriasis, grietas en la piel seca), también es considerado abortivo.⁴

En el presente trabajo de investigación se ha evaluado la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico utilizando la técnica de órganos aislados en pruebas *in vitro* haciendo uso de un baño automático de órganos y un quimógrafo automatizado. Y que son contrastados con drogas patrones en este caso la acetilcolina que tiene una acción espasmogénica a nivel de la musculatura intestinal y por otra parte la atropina que disminuye el tono y la motilidad del intestino.

Por ello se tienen los siguientes objetivos:

Objetivo general

Determinar la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans L.* "ñuqku" en íleon aislado de cobayo.

Objetivos específicos

- Realizar el tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans L.* "ñuqku"
- Determinar la concentración óptima del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans L.* "ñuqku" que muestre la mejor actividad antiespasmódica.
- Comparar la actividad antiespasmódica de las distintas concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans L.* "ñuqku" con la atropina y el N-Butil Bromuro de Hioscina sobre íleon de cobayo.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Las plantas medicinales jamás perdieron prestigio como drogas; por el contrario, muchas veces fueron elevadas a la altura de verdaderas panaceas. Al principio se utilizaba a través de rituales mágicos, posteriormente pasaron a utilizarse para curar ciertas enfermedades, todo esto se pone de manifiesto por la existencia de herbarios desde la época de los sumerios, los asirios, los babilonios o los fenicios. El Papiro de Ebers (1700 a.C.), con más de 20 m de longitud, encontrado en las ruinas de Luxor, ya recoge, por ejemplo, el uso medicinal de 700 plantas, como el ajo o la adormidera. En China y el resto de Asia el uso de plantas para tratar enfermedades se remonta a más de 10.000 años. Sin embargo, fueron los griegos y romanos los primeros en sistematizar en Occidente, a través de sus escritos, el estudio de las plantas medicinales. Así, Dioscórides, en su obra *De Materia Medica*, describe más de 600 plantas de uso medicinal. Hoy en la actualidad se conocen aproximadamente 260 000 especies de plantas, de las que el 10% se pueden considerar medicinales, es decir, se encuentran recogidas en los tratados médicos de fitoterapia.^{5,6}

Actualmente es imprescindible buscar alternativas en la medicina tradicional exigiendo como condición básica el establecimiento de un equilibrio entre lo que concierne a la economía, eficiencia y seguridad respecto a la medicina científica con sus peligros, principalmente de sobre dosificación y su costo. Es por ello que la ciencia moderna, analizando y estudiando los efectos terapéuticos de las plantas medicinales, está precisando, comparando y clasificando las diversas

propiedades para el tratamiento de las enfermedades que afectan a la población.⁷

En lo que refiere a las investigaciones realizadas sobre las distintas actividades del género *Solanum*, tenemos diversos trabajos entre los que mencionamos:

Estudios realizados sobre el *Solanum verbascifolium* L. Indica las propiedades farmacológicas de las partes aéreas (hojas y tallos principalmente aunque existen también algunos reportes de flores y frutos) sirven para tratar las hemorragias, edemas, gota, carbunco, dermatitis, analgésica, antiúlceras, antiinflamatoria, cicatrizante descongestivo y diurético. En el este de Asia se usa particularmente en enfermedades de la piel y como abortivo.^{8,9}

Jainu M y Devi C, demostraron efectos antiulcerogénicos del fruto de *Solanum nigrum* L. en ratas, con úlcera gástrica inducida con indometacina (30 mg/kg), estrés, ligadura de píloro y etanol. A dosis altas de 400 mg/kg de *Solanum nigrum* L. inhiben las lesiones gástricas inducidas por estrés, ligadura de píloro, etanol e indometacina. El extracto de frutos maduros de *Solanum nigrum* L. demostró actividad antiulcerogénica al reducir la secreción gástrica, con una eficacia igual o mayor que el omeprazol. El estudio tuvo una duración de 7 días, con la conclusión de que el extracto inhibe la actividad de la bomba de H⁺/K⁺ ATP asa y disminuye la secreción gástrica.¹⁰

Varas, estudio el efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso del *Solanum americanum* mil (hierba mora) en úlceras gástricas inducida en ratas, desarrollado en la Universidad Mayor de San Marcos.¹¹

Boy, realizo un estudio sobre la Eficacia del tratamiento tópico de la *Tinea pedis* con *Solanum nigrenses*. llevándose a cabo la investigación en la Facultad de medicina de la universidad Francisco Marroquín de Guatemala.¹²

Mora, estudió acerca de la Potencialidad del *Solanum americanum* mil "Hierba mora" como enjuague oral eficaz para eliminar: infección, dolor e inflamación en la cavidad oral. Realizado en la Universidad Latinoamericana de Ciencia y Tecnología de Costa Rica.¹³

Fahmi, realizó el Estudio de la actividad sobre el Sistema Nervioso Central de especies vegetales procedentes de la flora Egipcia. Desarrollado en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. España.¹⁴

Chang et al., realizaron una investigación a cerca de la Composición Fitoquímica de los tallos y hojas de la especie *Solanum nigrum* L. que crece en Cuba. Que se llevó a cabo en la Universidad de Granma. Bayamo, Cuba.¹⁵

De la Rosa, estudió la Química del *Solanum verbascifolium* L. Realizado en la Universidad del Valle de México.¹⁶

Romero realiza una exhaustiva recopilación bibliográfica a cerca del *Solanum nigrum* L. (Hierba Mora) en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Veracruzana.¹⁷

Aragadvay realizó en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo la Elaboración y Control de Calidad de Tintura y Gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*Baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*).¹⁸

En la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga se llevaron a cabo varios trabajos a cerca de la actividad antiespasmódica de distintas plantas como *Mentha aff. arvensis* L. "Hierba buena"⁶, *Foeniculum vulgare will* "Hinojo"⁷, *Otholobium pubescens* (poir) J.W.Grimes "Wallwa"¹⁹, *Rosmarinus officinalis* L "Romero"²⁰, *Lepechinia meyenii* (Walp) Epl. "pampa salvia"²¹

Existen otros trabajos de investigación que evalúan otras actividades farmacológicas de la especie *Solanum* tales como:

Estudios en roedores, demostraron que el extracto liposoluble de frutos de *Solanum nigrum* L. tenía propiedades antinociceptivas, antiinflamatorias y antipiréticas. El extracto fue preparado por maceración con cloroformo por 72 horas, luego sometido a evaporación a 40°C, secado y después fue disuelto a 1:50 en dimetilsulfóxido. La dosis del extracto administrado fue de 200mg/kg de peso.²²

Un estudio in vitro de nueve tipos de vegetales comestibles provenientes del Sur Este de Nigeria fueron evaluados para demostrar su efecto antioxidante y citoprotector. Para evaluar la actividad antioxidante usaron el radical libre 1,1-difenil-2-picrilhidrazil y para la actividad citoprotectora aplicaron el ensayo de hemaglutinación con eritrocitos de bovino.

Concluyeron que de los nueve extractos, *S. americanum* tenía una moderada actividad antioxidante y todas las plantas eran pro-oxidantes. En relación al efecto citoprotector demostraron que los extractos de las plantas, tenían un título de hemaglutinación muy baja entre 0,32 y 5,56 excepto el extracto metanólico de *S. Americanum* que presentaba valores de 50. Estos resultados indicaron que

existía correlación entre la actividad antioxidante y los valores de hemaglutinación (Iwalewa, 2005).²³

2.2. *Solanum radicans* L. “ñuqku”

2.2.1 Taxonomía

De acuerdo al certificado de identificación botánica del *Herbarium Huamangensis* (Anexo 1) la especie se ubica en la siguiente categoría taxonómica:

DIVISION	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	SOLANALES
FAMILIA	:	SOLANACEAE
GENERO	:	<i>Solanum</i>
ESPECIE	:	<i>Solanum radicans</i> L.
N.V.	:	“ñuqku”

2.2.2. Familia Solanácea

Son hierbas, bejucos trepadores y a veces pequeños árboles de hojas alternas, enteras o diversamente lobuladas, o bien pinnadocompuestas; flores perfectas, actinomorfas simpétalas, caliz pentalobulado, persistente, corola pentalobulada, a menudo rotada, pero muy variable en forma y estructura, a veces cigomórfica; estambres tantos como los lóbulos corolinos y alternantes con ellos; ovario bicarpelar, súpero, de dos cavidades, placentación axilar, óvulos numerosos, estilo 1, estigma simple o lobulado; de fruto en cápsula o baya; semillas con endospermo, o sin él.

Esta familia es un grupo muy diversificado en géneros y especies: 90 y 2000, respectivamente; distribuidas en regiones tropicales y templadas. Se trata de un grupo muy importante desde los puntos de vista alimenticios y farmacéutico.²⁴

2.2.3. Descripción Botánica de *Solanum radicans* L “ñuqku”

Planta herbácea semipostrada de ramas rastreras. Flores de 50 a 80 cm de altura. Hojas alternas, simples, peciolo de 1.5 a 2 cm de largo; limbo de 7-10x5-6.5 cm, pinnatisecto, 5 segmentos oblongos, crenados, algo repinados. Inflorescencias cimosas: terminales y extra axilares. Flores azul-moradas rotaceas; cáliz 2.5-3x2.5-3, sinsépalo, lobulos-5; estambres 5, insertos en la base del tubo de la corola; anteras conniventes oblongas; gineceo sincárpico, estilo morado filiforme pasa por el centro del tubo que forman las anteras conniventes, antera con dehiscencia poricida; ovario bicarpelar-bilocular, con numerosos ovulos. Estigma capitado, fruto baya.^{25 y 26}

2.2.4. Distribución geográfica^{27 y 28}

Es una planta que pertenece a una familia cosmopolita que se halla ampliamente distribuida en las regiones tropicales y templadas. Existen en todos los continentes, pero se hallan concentradas en Australia y América Central y Sur, de donde son endémicos por lo menos 40 géneros. Crece en márgenes de caminos, sitios abandonados, escombreras pero siempre en ambientes ruderales nitrófilos.

2.2.5. Etnobotánica y etnofarmacología

De acuerdo a las informaciones recogidas es utilizada en medicina popular, las hojas o la infusión en frío de las mismas se emplean como sedante, analgésicas, narcóticas, diuréticas, antipruriginosas, emolientes, antiinflamatorias, antipiréticas y purgantes. También se ha utilizado como insecticida natural en cultivos. Los frutos maduros se habían usado en la preparación de mermeladas puesto que la cocción destruye la solanina.²⁹

A continuación se mencionan las formas de su uso tradicional.^{17 y 29}

Alcoholaturo: Macerar igual cantidad de planta y de alcohol de 95°, durante unos días. De una a dos cucharaditas al día (total), en varias tomas alícuotas. Tomar con cualquier tisana (tosferina). Dosis infantil: 10 gotas por año de edad.

Extracto fluido (en farmacias): 10 gotas dos a tres veces al día, en dolor de ojos y dolor de oídos se usa el jugo de la planta en gotas, aplicándolo directamente.

Cocimiento-lavados-compresas e irrigaciones (uso externo): hervir un puñado de hojas en un litro de agua durante diez minutos. Para tratar prurito, afecciones cutáneas, úlceras, grietas y contusiones.

El jugo obtenido a partir del cocimiento de toda la planta es utilizado para dar baños de asiento y disminuir las hemorroides, este mismo se deja enfriar y se utiliza para bañar al enfermo y bajar la fiebre.

Contra la erisipela; se prepara un emplasto con 10 a 12 hojas que se colocan sobre la mancha roja y se cubre con un trapo durante cuatro días seguidos, hasta que desaparezcan las manchas y la inflamación.

Para los granos se hace un emplasto con hojas crudas, se pone sobre el grano y se cubre con una penca de sábila.

Las hojas se restriegan en agua y con ellas se lava el pelo para que no sigan saliendo canas.

Para los golpes y manchas la planta fresca se muele y aplica en forma de compresas.

Infusión: Para tratar la Bilis se hace una infusión con un rollito de la planta en un cuarto de litro de agua, tomándose como agua normal, así mismo para la inflamación estomacal se hace una infusión con un rollo de hojas en un litro de agua y se toma en ayunas.

2.2.6. Estudios farmacológicos

Un estudio in vitro de nueve tipos de vegetales comestibles provenientes del Sur Este de Nigeria fueron evaluados para demostrar su efecto antioxidante y citoprotector. Para evaluar la actividad antioxidante usaron el radical libre 1,1-difenil-2-picrilhidrazil y para la actividad citoprotectora aplicaron el ensayo de hemaglutinación con eritrocitos de bovino. Concluyeron que de los nueve extractos, *S. americanum* tenía una moderada actividad antioxidante y todas las plantas eran pro-oxidantes.¹¹

Los estudios farmacológicos indican que varios flavonoides presentes en el *Solanum melongena* ayudan a disminuir los niveles de colesterol y triacilglicéridos en la sangre en ratones y los humanos mediante una modulación

de su metabolismo y una mayor excreción del mismo. Explican que este efecto es provocado por el incremento de la actividad de enzimas de lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima presente en la superficie de lipoproteínas de alta densidad (HDL).³⁰

2.2.7. Composición química

Químicamente presenta una variedad de moléculas novedosas como esteroides, saponinas, glicósidos y alcaloides en raíces, tallos y hojas. De todas las moléculas antes mencionadas, son los alcaloides a quienes se ha dado una importancia especial ya que éstos han mostrado presentar la mayor actividad en todos los casos. Se destacan la solanidina, la solasodina (es precursor de acetato de 16-dehidropregnenolona que es una molécula anti-fertilidad y anti-inflamatorio. Otro componente químico importante son las saponinas las cuales se sugiere presentan actividad contra artrópodos debido a que pueden afectar las cutículas cerosas de éstos.

Los flavonoides son otro grupo de moléculas que han sido aisladas del género *Solanum*, aquí podemos hablar de los glicósidos de flavonol, de dihidroflavonoles y anthocianinas, las cuales aportan la coloración púrpura a flores y frutos.³⁰

2.3. Intestino delgado

2.3.1. Anatomía y fisiología del intestino

El intestino delgado anatómicamente es un tubo estrecho extendido desde el estómago hasta el colon y consta de 3 partes que son: duodeno, yeyuno e íleon. El duodeno mide unos 25 cm de longitud y se extiende desde el píloro hasta el angulo duodeno-yeyunal, rodeando la cabeza del páncreas. El yeyuno y el íleon tienen en conjunto más de 4.5 m de longitud y debido a que sus características morfológicas y funcionales son parecidas se les considera como una unidad: el yeyuno-íleon que forma las llamadas asas del intestino delgado, situadas por debajo del colon transversal y recubiertas por el mesenterio, constituido por pliegues de peritoneo, que las sujeta a la pared abdominal posterior. La desembocadura del íleon en el colon, se produce en el ciego, en el orificio ileocecal a través del cual pasa el contenido del intestino delgado al intestino grueso, y que está rodeado por la válvula íleo-cecal cuya función principal es

evitar el reflujo de materias fecales desde el colon al intestino delgado. En los últimos centímetros de íleon que preceden a la válvula, la pared intestinal, posee una pared muscular engrosada, al esfínter ileocecal que, en condiciones normales, se encuentran medianamente contraído y no permite que el contenido del íleon se vacie en el ciego de un modo brusco y continuado.³¹

El intestino delgado presenta dos tipos de movimientos: Contracciones de mezclado o segmentación y contracciones de propulsión o peristálticas.

- Contracciones de mezclado o de segmentación, son contracciones concéntricas y espaciadas a lo largo del intestino delgado, que se desencadenan cuando una porción de intestino es distendida por el quimo. La longitud de contracción es de 1 cm aproximadamente, de modo que cada serie de contracciones provoca segmentación del intestino delgado y corta el quimo varias veces en un minuto, haciendo que se mezclen las partículas de alimento con las secreciones que hay en el intestino.
- Contracciones de propulsión o peristálticas, son aquellas contracciones que impulsan el quimo por el intestino delgado. Cuando el quimo entra en el intestino procedente del estómago, provoca distensión inicial del duodeno proximal, con lo que se inician las ondas peristálticas que se desplazan en dirección anal a una velocidad de unos 2 cm/s, aunque son más rápidas en la parte proximal del intestino y mucho más lentas en la parte terminal. La función de los movimientos peristálticos en el intestino delgado es no solo la progresión del quimo hacia la válvula íleo-cecal si no también la dispersión del quimo por la mucosa intestinal para que sea facilitada su absorción.³²

2.3.2. Estructura histológica del intestino delgado

Estructuralmente la pared del tubo digestivo presenta cinco capas:

La serosa, que es una extensión del peritoneo; la muscular, formada por dos capas de fibras musculares lisas, una externa longitudinal y otra interna circular; la submucosa, formada por un tejido conjuntivo denso que contiene células dispersas, así como las glándulas de Brünner en el duodeno; la *muscularis mucosae*, que está constituida por una capa delgada de fibras musculares; y la mucosa, formada por un epitelio de una sola capa que recubre un tejido conjuntivo denominado lámina propia.³²

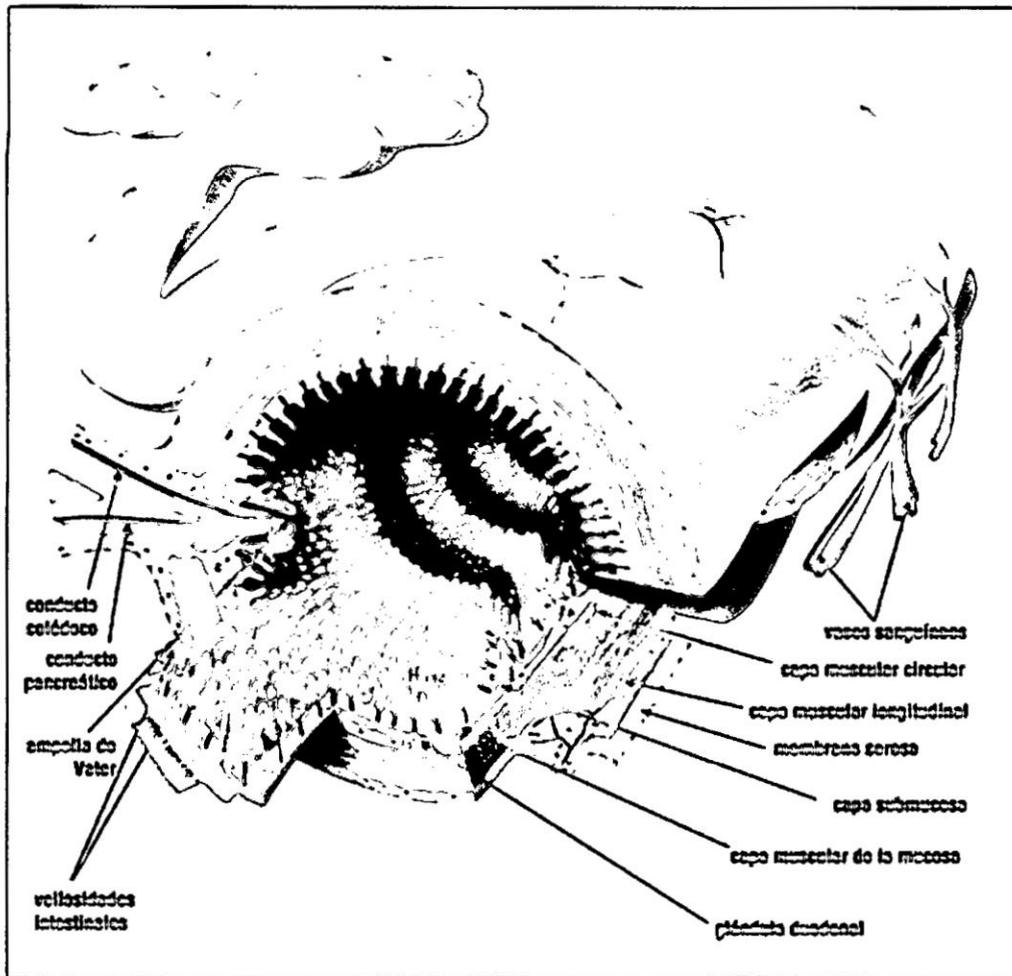


Figura 1. Estructura histológica del intestino delgado.³²

2.3.3. Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo se caracteriza por regular integradamente gran número de funciones viscerales de forma autónoma, sin requerir el control de la conciencia. Su actividad se transmite por los nervios periféricos autónomos, si bien está sometida a fenómenos de control e integración que se elaboran principalmente en los centros nerviosos dentro del SNC. Estos centros especializados en el control de la actividad autónoma se encuentran, sin embargo, sometidos a influencias múltiples de muy diversas áreas o núcleos del SNC. Morfológicamente, el sistema autónomo se divide en tres secciones: el simpático, el parasimpático y una tercera que es el sistema nervioso entérico, localizado en la pared del tubo gastrointestinal.

Los centros nerviosos del simpático se encuentran en el asta intermedio lateral de la médula espinal, desde el primer segmento dorsal hasta el segundo o tercero lumbar. De ahí parten las raíces eferentes o fibras preganglionares que conectan con células de los ganglios simpáticos prevertebrales y paravertebrales; desde éstos salen las fibras posganglionares, de largo recorrido, que inervan los órganos y tejidos. Los centros nerviosos del parasimpático se agrupan en una división craneal, que comprende grupos neuronales de los núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X, y una división sacra que abarca los segmentos 2, 3 y 4 de la médula sacra. De estos núcleos parten las largas fibras eferentes preganglionares que suelen terminar en centros ganglionares situados en la proximidad del órgano que han de inervar mediante fibras posganglionares.³³

El corazón, pulmones, tubo digestivo y otros órganos internos están inervados por este sistema. (Fig.1)

2.3.4. Organización funcional del sistema nervioso entérico (SNE)

Las neuronas del SNE se agrupan en pequeños ganglios conectados entre sí por haces de fibras nerviosas que forman el plexo mientérico de Auerbach y el submucoso de Meissner (fig. 2). El plexo mientérico se extiende a todo lo largo del intestino, proporcionando inervación motora a las capas musculares longitudinal y circular, e inervación secretomotora a las células de la mucosa, pero también emite sus proyecciones a los ganglios de la submucosa, a los ganglios entéricos de la vesícula biliar y al páncreas, y a los ganglios simpáticos que se encuentran en el tracto gastrointestinal. Este plexo mientérico se encuentra también en la porción de músculo estriado del esófago donde inerva la placa motriz, valiéndose del óxido nítrico (NO) como transmisor inhibitorio.

El plexo submucoso presenta su máximo desarrollo en el intestino delgado donde desempeña un papel importante en el control de la secreción. Además de inervar el epitelio glandular, las neuronas inervan la *muscularis mucosae*, las células endocrinas intestinales y los vasos de la submucosa. En la vesícula, conductos cístico y colédoco, y páncreas existe también un plexo ganglionar similar al submucoso.

En los ganglios se encuentran las células fuertemente adheridas unas a otras, los nervios y las terminaciones nerviosas aferentes, y abundantes células gliales

que se asemejan a los astrocitos del SNC. Las neuronas se han clasificado de diversas maneras, pero básicamente se distinguen dos: las de tipo I, que poseen muchos procesos en forma de bastón y una única prolongación larga y fina, y las de tipo II, que son multipolares y presentan muchas y largas prolongaciones.

Se han descrito más de 20 neurotransmisores en el SNE: aminas, aminoácidos, purinas, gases (NO) y péptidos. Con frecuencia, dos o más se encuentran colocalizados en una misma neurona, pero sólo se conoce con certeza la función de unos pocos; de la misma manera, neuronas que realizan funciones distintas pueden utilizar el mismo transmisor.

Al igual que en el sistema nervioso somático periférico, se distinguen las neuronas aferentes intrínsecas, las interneuronas y las motoneuronas. Las aferentes forman el brazo sensorial de todo reflejo motor y secretor; son de tipo II y se encuentran tanto en el plexo submucoso como en el mioentérico. Presentan de manera característica una fase muy visible de posthiperpolarización que inhibe toda posible ulterior excitación. Todas ellas son de naturaleza colinérgica, con o sin sustancia P (SP). Las interneuronas se encuentran entre la aferente primaria y la eferente motora o secretora; sus proyecciones se dirigen arriba (proyección ascendente u oral) o abajo (proyección descendente o anal). Forman redes polisinápticas a lo largo del intestino, constituyendo la base de la propagación de las ondas peristálticas. Son diversos los neurotransmisores que pueden poseer, pero no siempre se conoce su función fisiológica. Las neuronas motoras son de tipo I, de carácter excitador o inhibitorio. Las de carácter excitador proyectan localmente u oralmente al músculo circular, siendo sus principales neurotransmisores la acetilcolina y la SP. Las inhibitorias del músculo circular proyectan caudalmente y contienen polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y NO. Por último, el SNE contiene neuronas que generan integradamente patrones motóricos que condicionan toda una amplia variedad de actividades motoras.

El reflejo peristáltico básico es el resultado de una serie de reflejos locales, cada uno de los cuales consiste en una primera contracción del músculo intestinal por encima de un estímulo intraluminal, seguida de la relajación del músculo por debajo del estímulo. El estímulo de la mucosa o la distensión mecánica de la luz intestinal hace liberar 5-hidroxitriptamina (5-HT), la cual dispara la actividad de neuronas aferentes intrínsecas. Por encima del sitio donde está el estímulo, estas neuronas activan a interneuronas colinérgicas, las cuales, a su vez,

estimulan a neuronas motoras excitadoras que poseen acetilcolina o SP, provocando así la contracción de la capa de músculo circular que está por encima del estímulo. Simultáneamente, por debajo del sitio del estímulo las interneuronas colinérgicas descendentes activan neuronas motoras inhibitoras que contienen NO, VIP o ATP y producen relajación. El resultado de estas fuerzas es la propulsión del contenido intestinal en dirección anterógrada; conforme el bolo avanza, desencadena sucesivos reflejos.

2.3.5. Relación con el sistema nervioso central

A pesar de su autonomía, el SNE está conectado con el SNC tanto en sentido aferente como eferente. Existen neuronas aferentes primarias que proyectan a lo largo de los nervios vagos (parasimpático) y espláncnicos (simpático). Las somas de las fibras vagales se encuentran en el ganglio nodoso. Las terminaciones vagales que se encuentran en las capas de músculo liso responden a estímulos de distensión mecánica y tienen umbral bajo; otras son sensibles a las concentraciones intraluminales de nutrientes (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos de cadena larga) o a una gran variedad de estímulos químicos y mecánicos. Algunos de estos estímulos actúan sobre las terminaciones sensoriales vagales valiéndose de células endocrinas de la mucosa que liberan sus neurotransmisores; es el caso, por ejemplo, de las células enterocromafines que contienen 5-HT y que, bajo la influencia de estímulos químicos, liberan la 5-HT y ésta, activando un receptor 5-HT₃ situado en las terminaciones de las aferentes primarias vagales, emitirá los estímulos que terminarán en los centros del vómito situados en el tronco cerebral.

Las neuronas aferentes primarias del espláncnico tienen sus terminaciones en la pared intestinal y sus somas celulares en los ganglios raquídeos. Estas neuronas son de carácter nociceptivo, por lo que intervienen para transmitir los estímulos dolorosos del tracto gastrointestinal. Son de naturaleza multimodal y responden a los estímulos de gran intensidad, tanto mecánicos como térmicos o químicos, con capacidad de lesionar el tejido. Muchas de estas neuronas contienen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), otras contienen SP u otros péptidos que participan en la nocicepción visceral. Pero las neuronas aferentes primarias espláncnicas no sólo transfieren la sensación visceral sino que, en ocasiones, también actúan directamente sobre sistemas efectores gastrointestinales próximos, mediante reflejos axónicos que utilizan vías

nerviosas bifurcantes, de forma que la activación de una rama sensorial aferente del reflejo, en lugar de proyectarse hacia el soma ganglionar, se bifurca hacia la colateral y progresa ahora en sentido eferente liberando neurotransmisores que ejercerán localmente su acción. Estos reflejos axónicos son responsables, por ejemplo, de la vasodilatación submucosa, secreción duodenal de bicarbonato y desgranulación de mastocitos.

Las vías eferentes parasimpáticas son fibras del vago, que controlan las funciones motora y secretora del tracto gastrointestinal alto, y las del nervio sacro que regulan las funciones del colon distal y del recto. Las neuronas preganglionares son, evidentemente, colinérgicas y la acetilcolina liberada actúa sobre receptores nicotínicos y muscarínicos. Estas neuronas conectan abundantemente con las del plexo mientérico en el tracto gastrointestinal superior, colon distal y ano/recto, mientras que lo hacen sólo sobre pequeños grupos neuronales en el intestino delgado y el colon proximal. Las fibras simpáticas son posganglionares y sus somas se localizan en los ganglios prevertebrales; inervan neuronas que contienen VIP, cuya función es estimular células secretoras, terminaciones colinérgicas presinápticas, vasos sanguíneos de la submucosa y esfínteres gastrointestinales. No existen neuronas adrenérgicas en los plexos entéricos.

2.3.6. Sistema de neurotransmisión

La transmisión neuroquímica en los cuerpos celulares de las neuronas entéricas se realiza por mecanismos sinápticos rápidos y lentos. Los potenciales sinápticos rápidos duran menos de 50 mseg mientras que los lentos duran varios segundos. Estos sucesos sinápticos pueden ser potenciales excitadores postsinápticos (EPSP) rápidos y lentos, y potenciales inhibidores postsinápticos (IPSP) rápidos y lentos. Además existe la inhibición presináptica, otra forma de transmisión neuroquímica que tiene lugar en las sinapsis tanto rápidas como lentas.

2.3.7. Neuroaminas

La inervación colinérgica es abundante. Además de las aferencias extrínsecas vagales, el 50 % de las neuronas del plexo submucoso y el 20 % de las del mientérico contienen acetilcolina, a menudo en asociación con otros cotransmisores. La transmisión intraganglionar mediante EPSP rápidos es, en su

mayor parte, de carácter nicotínico; a nivel efector es muscarínico. La transmisión colinérgica es modulada ampliamente, bien por influencias que llegan al soma de la neurona colinérgica, bien por aferencias que contactan presinápticamente en la terminación colinérgica, donde al parecer existen, por lo menos, dos tipos de receptores: muscarínicos y adrenérgicos (principalmente α_2).

La 5-hidroxitriptamina se encuentra en una población de neuronas mientéricas unipolares; su largo cilindroeje proyecta aboralmente hacia otras neuronas del plexo mientérico y penetra también en el plexo submucoso. Las fibras muestran varicosidades y pueden liberar 5-HT en varios elementos ganglionares a lo largo de su recorrido, pero la mucosa de la pared entérica contiene, además, abundantes células ricas en 5-HT, que la segregan tanto a la luz intestinal como sobre células contiguas en la mucosa. Por lo tanto, la 5-HT puede ejercer múltiples acciones: estimulación de terminaciones sensitivas en la mucosa; activación de células ganglionares mientéricas donde originan, principalmente, EPSP de carácter lento, y activación de células efectoras musculares o secretoras. En los plexos conecta con neuronas colinérgicas y no colinérgicas (peptídicas). Los principales receptores 5-HT localizados a nivel entérico son el 5-HT₃ (que corresponde a la antigua denominación M) y el 5-HT₄; están presentes en somas y terminaciones de las neuronas entéricas, tanto a nivel pre como postsináptico. Su importancia en la moderna farmacología digestiva es extraordinaria, como se describe más adelante.

La noradrenalina es fundamentalmente de origen extrínseco, se encuentra en fibras que proceden de neuronas de los ganglios simpáticos paravertebrales y terminan en la periferia de los plexos. Allí ejercen un control inhibitorio que se localiza preferentemente a nivel presináptico mediante sinapsis axónicas y se ejecuta tanto sobre sinapsis rápidas como lentas. Por lo tanto, debe actuar sobre neuronas colinérgicas y serotoninérgicas. Esta acción inhibitoria se realiza preferentemente mediante activación de α_2 -adrenoceptores. Sin embargo, la acción adrenérgica es más compleja, dependiendo del segmento gastrointestinal que se estudie. Basándose en técnicas de aplicación exógena de diversos agonistas y antagonistas adrenérgicos, se admite que se puede producir relajación por estímulo de receptores α_2 -presinápticos y β_1 -postsinápticos, pero a determinadas concentraciones también se consigue contracción por estimulación

de receptores α_1 y α_2 postsinápticos. La diversa densidad y localización de estos receptores a lo largo de los distintos tramos, desde el esófago hasta el colon, influye en la variabilidad de la respuesta.

La acción de la dopamina en el tracto gastrointestinal suscitó interés porque se pensó inicialmente que la acción procinética de algunos fármacos se debía al bloqueo de receptores dopaminérgicos; esta visión está superada. La dopamina exógena produce con frecuencia inhibición de la motilidad en diversos segmentos del tracto gastrointestinal, pero no existen neuronas dopaminérgicas en los plexos entéricos.

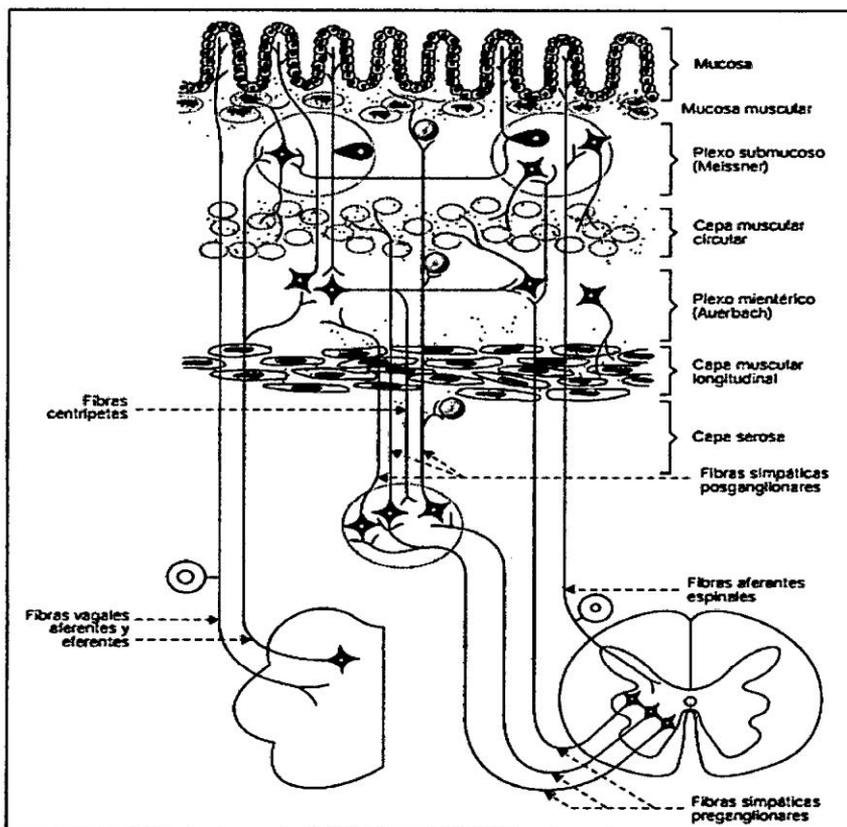


Figura 2. Relación del sistema nervioso y el sistema digestivo.³³

2.4. Sistema colinérgico o parasimpático

El sistema nervioso parasimpático viene a ser una de las divisiones o ramas del sistema nervioso vegetativo. El sistema nervioso parasimpático se origina a partir del sistema nervioso central, por componentes preganglionares situados en el encéfalo o segmentos sacros (II, III y IV) de la medula espinal.

El neurotransmisor de las fibras del parasimpático, tanto en el ganglio como en el órgano efector es la acetilcolina (ACh).

2.4.1. Acetilcolina

Fue el primer neurotransmisor descubierto. Está presente en las terminaciones colinérgicas. Se sintetiza en el citoplasma neuronal a partir de la colina y de la acetilcoenzima A (acetil-CoA) mediante la acción de la enzima colinoacetiltransferasa (CAT). Esta reacción tiene lugar en su mayor parte en los terminales nerviosos más que en otras regiones neuronales. Se libera de las vesículas sinápticas para propagar impulsos por la brecha sináptica perteneciente a axones de motoneuronas y neuronas colinérgicas, tanto pre y postgangliónicas, como parasimpáticas.^{36y37}

Las vesículas de las terminaciones presinápticas que contienen acetilcolina (ACh) se vacían en la hendidura sináptica, cuando aumentan las concentraciones citosólicas de C_a^{2+} en función de los potenciales de acción (PA) que llegan. A nivel postsináptico, la acetilcolina se liga a los receptores colinérgicos, en el sistema nervioso vegetativo (SNV), en los ganglios vegetativos o en los órganos inervados por el sistema parasimpático (corazón, músculo liso ocular, bronquial, urinario y vesical, genital, vascular, digestivo y de las glándulas salivales, lacrimales y sudoríparas (inervadas por el sistema simpático)).³⁸

2.4.2 Mecanismo de acción de la acetilcolina

La acetilcolina es hidrolizada rápidamente por la acetilcolinesterasa mediante un proceso sucesivo de acetilación de la enzima, separación de la colina y separación del grupo acetilo.

Por definición, los inhibidores de la acetilcolinesterasa interfieren en este proceso al interactuar con la enzima e inactivarla, pero lo consiguen por mecanismos algo diferentes. De la intensidad con que se fijan a la enzima y de la rapidez con que

se revierte espontáneamente dicha fijación depende de la intensidad y la duración de la acción anticolinesterásica.³⁸

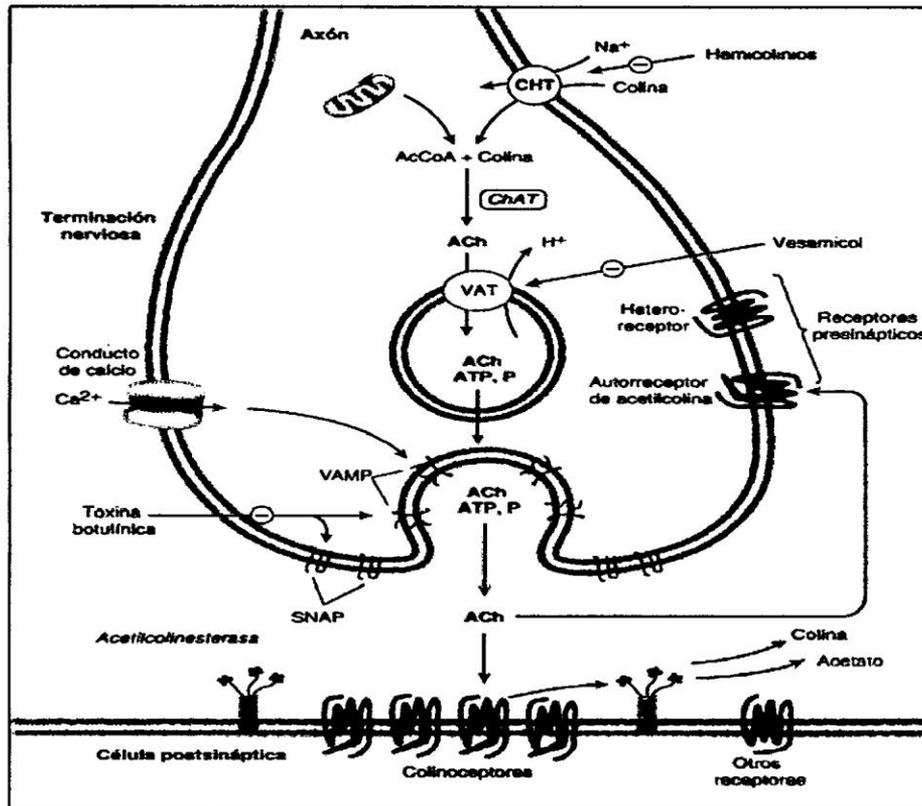


Figura 3. Sinapsis colinérgica

2.4.3 Fármacos colinérgicos o parasimpaticomiméticos:

Con esta denominación se conocen a aquellas sustancias que actuando sobre las células efectoras en forma directa o indirecta, producen efectos similares a los que provoca la estimulación de las fibras colinérgicas postganglionares, es decir actúan en las estructuras en que la acetilcolina es transmisor químico.

2.4.4 Fármacos bloqueantes colinérgicos:

Con esta denominación se conoce a los fármacos que actúan sobre las células efectoras, inhiben las respuestas de estas a los impulsos de las fibras colinérgicas postganglionares y a la acetilcolina, entre ellas tenemos.

1. Los alcaloides naturales, atropina y escopolamina.
2. Derivados semisintéticos de estos alcaloides, que difieren de los compuestos originales en su biodegradación en el organismo o su duración.

Algunos de los cuales muestran selectividad para subtipos particulares de receptores muscarínicos. Los fármacos semisintéticos dignos de mención comprenden: homatropina y tropicamida, que tienen duración más breve que la atropina, metilatropina, ipratropio y tiotropio, los que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Estos últimos fármacos se administran mediante la inhalación en el tratamiento del asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los derivados sintéticos que poseen selectividad parcial para receptor comprenden a fármacos como la Tolterodina, que se utiliza en el tratamiento de incontinencia urinaria.³⁷

Las uniones neuroefectoras parasimpáticas de los diferentes órganos no son sensibles por igual a los antagonistas de los receptores muscarínicos no selectivos. Las dosis pequeñas de atropina deprimen las secreciones salival, bronquial y la sudoración. A dosis mayores se dilata la pupila, se inhibe la acomodación del cristalino para la visión de cerca y se bloquean los efectos vagales sobre el corazón, de modo que se incrementa la frecuencia cardíaca.

Dosis mayores inhiben el control parasimpático de la vejiga urinaria y el tubo digestivo y por tanto, bloquean la micción y disminuyen el tono, así como la motilidad del intestino.³⁸

2.5. Drogas parasimpaticolíticas o anticolinérgicas:

Las acciones específicas del parasimpático son aquellas que surgen de la estimulación de los receptores muscarínicos ubicados en la terminal postganglionar neuroefectora. Por eso los agentes antimuscarínicos, bloqueadores postganglionares, son los verdaderos agentes parasimpaticolíticos. El prototipo es la atropina.

2.5.1 Atropina:

Droga antagonista competitiva de la acetilcolina que es capaz de desencadenar todas las acciones parasimpaticolíticas, a través del bloqueo de los receptores muscarínicos del parasimpático.

Los agentes antimuscarínicos tienen poca acción sobre los receptores nicotínico del ganglio autónomo y de la placa neuromuscular. Se requieren dosis más grandes que las terapéuticas, de atropina, para producir algún bloqueo de estos receptores nicotínicos.

La atropina y los parasimpaticolíticos, pueden en general, atravesar la barrera hematoencefálica, y bloquear los receptores muscarínicos del encéfalo, de allí surgen los agentes anticolinérgicos centrales, de mayor capacidad que la atropina para ingresar al Sistema Nervioso Central.³⁹

El conocimiento de la ubicación de los receptores muscarínicos y las acciones fisiofarmacológicas que se desencadenan por su activación constituyen un elemento fundamental para el estudio del sistema colinérgico y su bloqueo.⁴⁰

2.5.2. Mecanismo de acción de la atropina:

La atropina ejerce su acción a través de un antagonismo competitivo con la acetilcolina y otros antagonistas colinérgicos, por los receptores muscarínicos.

Con dosis terapéuticas (1 mg. de atropina) y aún mayores, se bloquean todos los receptores muscarínicos. Los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y de la placa neuromuscular son respetados con dicha dosis. La estructura no polar de la atropina permite su paso a través de la barrera hematoencefálica, desencadenando algunas acciones a ese nivel.

El antagonismo como es de tipo competitivo, puede ser superado si se incrementa la concentración de la acetilcolina en los receptores.

La atropina no distingue los receptores muscarínicos selectivos M₁, M₂ o M₃ los bloquea a todos por igual.³⁷

2.5.3. N - butil bromuro de hioscina

Es un anticolinérgico y antiespasmódico, derivado de amonio cuaternario, usado en condiciones asociadas a espasmos viscerales; por ello, este medicamento ha sido usado como un antiespasmódico para aliviar el dolor de los espasmos del músculo liso del tracto gastrointestinal.⁵¹

2.6. Espasmos o cólicos intestinales:

Como una definición general se entiende por espasmos a aquella contracción súbita pero transitoria de un conducto u orificio.

Estos dolores aparecen a veces en determinadas enfermedades del intestino corrientemente son la consecuencia de intoxicaciones o fermentaciones.

2.6.1. Dolor: Se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión tisular o potencial. También como conjunto de respuestas para proteger el organismo ante un daño estas

respuestas pueden describirse con términos que reflejan concepto neurológico, fisiológico, del comportamiento y afectivo. Se considera el dolor como un fenómeno psicológico con componentes físicos y emocionales.

El dolor es un mecanismo de protección del cuerpo. Se produce siempre que un tejido es lesionado y obliga al individuo a reaccionar en forma refleja para suprimir el estímulo doloroso.⁴¹

2.6.2 Espasmolítico o antiespasmódico:

Son sustancias que previenen o desaparecen el espasmo de la fibra muscular lisa, un antiespasmódico es aquel capaz de repartir equitativamente las impresiones de los sentidos y equilibrar sus respuestas.⁴¹

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en los laboratorios del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, distrito de Ayacucho, Provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho, durante los meses de Julio a Diciembre del 2014.

3.2. Población y muestra

Población. Hojas de la especie *Solanum radicans* L “ñuqku” del distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, ubicado a 3276 m.s.n.m.

Muestra. Constituida por 5 Kg de hojas secas de *Solanum radicans* L “ñuqku” que fueron recolectadas al azar. Con lo cual se obtuvo el extracto hidroalcohólico.

Material biológica. Ileon aislado de Cobayos (*Cavia porcellus*) de ambos sexos con peso corporal entre 250 a 400 g; los cuales fueron adquiridos en buen estado de salud del Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA)-Ayacucho para luego ser transportados y acondicionados en jaulas en el Bioterio del laboratorio de Farmacología del Área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga y posteriormente fueron adaptados a las condiciones requeridas por 7 días, a una temperatura de ambiente con dieta balanceada y agua ad libitum.

3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos

3.3.1. Recolección y preparación de la muestra.

Las hojas de *Solanum radicans* L. "ñuqku" fueron recolectadas aleatoriamente durante el mes de Abril del 2014, en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho. Estas fueron secadas a temperatura ambiente con una ventilación apropiada hasta eliminar la humedad cambiando cada 24 horas el papel de soporte y removiendo la muestra vegetal para evitar su descomposición por un periodo de 14 días. Luego se pulverizó la muestra con la ayuda de un mortero para realizar la extracción con 3 litros de etanol al 80% en frascos de color ámbar durante una semana, agitándose periódicamente el frasco para la buena distribución del alcohol y la homogénea obtención del extracto. Posteriormente se filtró la muestra obteniéndose la solución hidroalcohólica; seguidamente se procedió a concentrar el extracto en Baño María a 45°C y luego se realizó la evaporación a sequedad en una estufa a 35°C.

Una planta entera fue recolectada y secada con sumo cuidado para su identificación botánica por la Blga. Laura Aucasime del *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas.

3.3.2. Ensayos fitoquímicos

La determinación de los metabolitos secundarios, se realizó siguiendo el procedimiento propuesto por Miranda y Cuellar.³⁹

3.3.3. Determinación de la actividad antiespasmódica

La evaluación de la actividad antiespasmódica se llevó acabo siguiendo el método de Magnus modificado citado por Barastegui⁴³. La cual consiste en la inducción de los espasmos en fracciones de íleon aislado, conservados en el medio nutricio, con Acetilcolina y evaluación del efecto antiespasmódico con la sustancia problema, utilizando como patrón de referencia la atropina y el N-Butil Bromuro de Hioscina.

Materiales

- Acetilcolina, se preparó en agua destilada a una concentración de 5×10^{-4} M.

- Quince ampollas de atropina de 1 mg/1ml (Fabricado por Laboratorios Sanderson S.A.)
- Quince ampollas de N-Butil Bromuro de Hioscina de 20 mg/1ml (Fabricado por Laboratorios VITROFARMA S.A.)
- Extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones: 10%, 15%, 20% y 30%, que se prepararon con solución nutritiva de Tyrode.
- Se utilizara el Análisis de Varianza (ANOVA) y la Prueba de Tukey con un nivel de significancia estadístico de $P < 0.05$.

Procedimiento

Se mantuvo en ayunas a los animales 24 h. antes del experimento manteniendo con agua a voluntad, se les sacrificó por dislocación cervical y fueron desangrados seccionando los vasos del cuello.

Para empezar con el trabajo se encendió el baño de órganos automático como también el software y se calibró el quimógrafo Panlab Harvad. Seguidamente se sacrificó a los cobayos por dislocación cervical, se abrió la cavidad abdominal para extraer la porción terminal del íleon a través de una Laparoscopia aislando el íleon de más o menos 15 cm de longitud previamente despojado de su envoltura mesentérica, que será sumergida inmediatamente en una placa Petri cuyo contenido la solución nutritiva Tyrode a 37°C, el cual en cada momento estuvo en constante oxigenación con Oxígeno(95%) y anhídrido carbónico(5%), luego se lavó cuidadosamente(para eliminar las grasas) y se cortó en segmentos de 2 a 3 centímetros, los cuales fueron fijados en una seda quirúrgica, este a su vez fue unido por un extremo a un transductor que contacta con el quimógrafo automatizado y por el otro lado a la cámara de baño de órgano automático con la solución nutritiva Tyrode, burbujeada constantemente con Oxígeno(95%) y anhídrido carbónico(5%) a 37°C.

Se activó el Software y se estabilizó por un tiempo de 30 minutos hasta conseguir una línea basal estable, una vez conseguida se adicionó la solución de acetilcolina (5×10^{-4}) para su posterior observación. Para los demás grupos (II, III, IV, V y VI) se hizo un registro control durante unos minutos para luego agregar la solución de acetilcolina (5×10^{-4}) al baño que permaneció en contacto con el íleon durante unos cinco minutos se adicionó la solución de Atropina, el extracto hidroalcohólico al 10, 15, 20 y 30% respectivamente a cada grupo y se observó. Todos los cambios y movimientos fueron captados por un transductor y

registrados en la computadora. Se realizaron tres repeticiones por grupo, la dosis óptima de acetilcolina y atropina se determinaron en pruebas anteriores

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku". Ayacucho, 2014.

Metabolitos secundarios	Ensayo	Resultados	Observación
Alcaloides	Dragendorf	+++	Precipitado
	Mayer	+++	Precipitado coposo
Azucares reductores	Fehling	++	Precipitado rojo
Flavonoides	Shinoda	++	Amarillo
Fenoles y/o taninos	Cloruro férrico	++	Rojo vino
Triterpenos y/o esteroides	Libermamn-burchard	++	Verde intenso

Leyenda :

(+++) : Abundante

(++) : Moderado

(+) : Leve

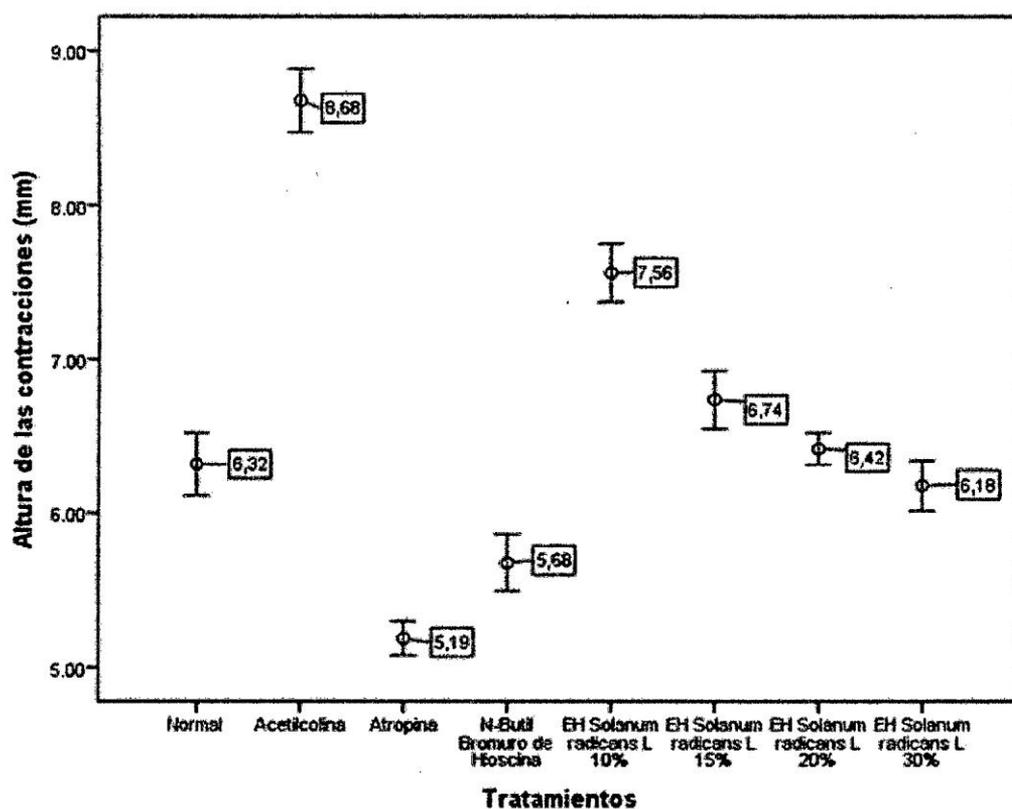


Figura 4. Alturas alcanzadas por las concentraciones generadas tras la administración de la acetilcolina, atropina, N-butil bromuro de hioscina y del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas del *Solanum radicans L.* "ñuqku" sobre ileon de cobayo. Ayacucho, 2014.

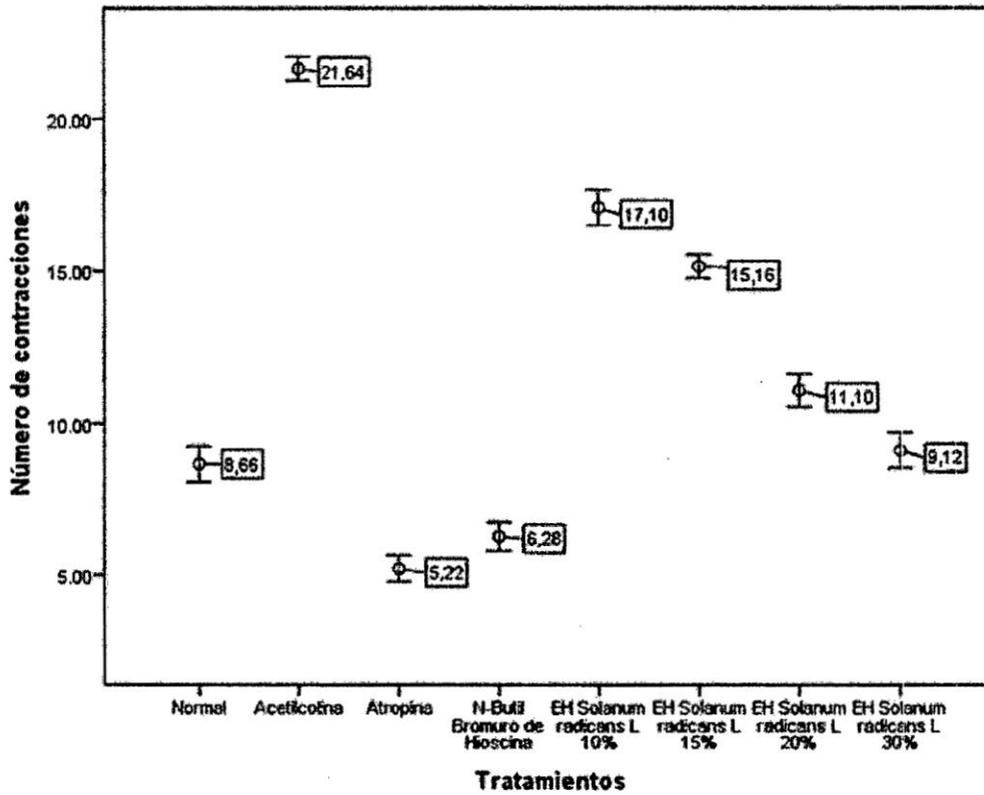


Figura 5. Numero de contracciones generadas tras la administración de la acetilcolina, atropina, N-butil bromuro de hioscina y del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas del *Solanum radicans L.* "ñuqku" sobre ileon de cobayo. Ayacucho, 2014.

V. DISCUSION

En el presente trabajo de investigación se pretende determinar el efecto antiespasmódico de *Solanum radicans* L "ñuqku" en el íleon aislado del cobayo, ya que es una planta medicinal de uso popular en amplios sectores de la población de Ayacucho, como también en otros países tales como Bolivia, Ecuador y México, donde se emplean como sedante, analgésicas, antiespasmódicas, narcóticas, diuréticas, antipruriginosas, emolientes, antiinflamatorias, antipiréticas y purgantes. También se ha utilizado como insecticida natural en cultivos.³¹ Todos estos antecedentes motivaron a la realización de este trabajo. Para ello se obtuvo el extracto hidroalcohólico utilizando etanol al 80%(anexo), se utilizó como menstruo el alcohol por que arrastra la mayoría de los metabolitos secundarios presentes en la planta.

Al realizar el tamizaje fitoquímico que se observan en la tabla 1 se pudo comprobar la presencia de alcaloides, azúcares reductores, flavonoides, compuestos fenólicos y/o taninos y triterpenos y/o esteroides.

Chang et al., en el tamizaje fitoquímico realizado de los tallos y hojas de *Solanum nigrum* L demostró la presencia abundante de cumarinas también de flavonoides, taninos, saponinas, alcaloides, triterpenos y/o esteroides y aminoácidos libres.¹⁵

Varas en otra investigación con el extracto acuoso de *Solanum americanum* mill evidencio también en la marcha fitoquímica la presencia de alcaloides, taninos, compuestos fenólicos, flavonoides, triterpenos y/o esteroides, carbohidratos y glicosidos.¹¹

Romero en su recopilación bibliográfica a cerca de *Solanum nigrum L.*, también demuestra la presencia de alcaloides, saponinas y taninos.

Resaltando los ensayos fitoquímicos de Dragendorf, Mayer, Fehling, Shinoda, Cloruro férrico y Liberman-Burchard, mediante los cuales se observaron la presencia de alcaloides, compuestos fenólicos y/o taninos y triterpenos y/o esteroides respectivamente, debido a que diversas investigaciones mencionan que la actividad antiespasmódica se debe a estos metabolitos secundarios.^{13,42,43,44}

El ensayo farmacológico se realiza teniendo en cuenta que los porciones aislados tanto superior e inferior son susceptibles a las acciones de las terminales nerviosas por diversas sustancias y en consecuencia es posible valorar la actividad biológica de compuestos naturales o sintéticos, además este segmento mantiene la función de contracción y relajación durante un tiempo prolongado a condición de mantenerlos inmersos en solución adecuada y a temperatura adecuada.¹ Por ello las fracciones de órgano aislado se mantuvieron todo el tiempo inmerso en la solución nutritiva Tyrode a 37°C, con oxigenación constante.

El efecto antiespasmódico de *Solanum radicans L.* "ñuqku" se determinó por el método de Magnus, para lo cual se utilizó acetilcolina 5×10^{-4} M, como espasmógeno, atropina y N-Butil Bromuro de Hioscina como fármacos de referencia y los extractos hidroalcohólicos al 10, 15, 20 y 30%.

Los resultados se observaron en la computadora debida a que la contracción y relajación del órgano aislado modifica la tensión mecánica que ejerce, la cual es convertida en señal eléctrica mediante un transductor de tensión, esta señal es amplificada y registrada para cuantificar los cambios en la tensión.⁴⁰

En la figura 6 se observa que las alturas alcanzadas por las contracciones con atropina alcanzan un promedio de 5,18 mm, con N-Butil Bromuro de Hioscina alcanzan un promedio de 5,68 mm, y las concentraciones al 10 %, 15 %, 20 % y 30 % presentan alturas de 7,56 mm; 6,74 mm; 6,42 mm y 6,16 mm respectivamente a comparación de la tratada solo con acetilcolina, que alcanzó 8,68 mm de altura.

Ahora con respecto al número de contracciones (figura 7), se observa que con la atropina presenta un numero de contracciones con un promedio de 5, 22, con el

N-butil bromuro de hioscina un promedio de 6,28; seguida del extracto hidroalcohólico al 30% con un promedio de 9,12 y de las concentraciones de 20%,15% y 10% con un promedio de 11,10; 15,16 y 17,10 respectivamente.

El análisis de varianza de la altura y número de las contracciones del íleon aislado de Cobayo (Anexos 9 y11) presenta un nivel de significancia menor a 0,05; lo que significa que existen diferencias significativas en los diferentes tratamientos, mostrando que las cuatro concentraciones tienen actividad antiespasmódica.

Al realizar las comparaciones múltiples con la prueba de Tukey para la altura y el número de contracciones del íleon aislado de cobayo(Anexos), se encontró que la atropina y las cuatro concentraciones del extracto hidroalcohólico tiene respuestas estadísticamente diferentes, mostrando que la concentración al 30% posee una mejor actividad antiespasmódica que las otras concentraciones de 20%,15% y 10%; además comparado con la atropina y el N-butil bromuro de hioscina presenta una menor actividad antiespasmódica.

Por lo tanto se puede establecer una relación dosis-respuesta, puesto que a mayor dosis se obtuvo una mayor disminución de la altura, y numero de las contracciones en el íleon aislado de cobayo.

En la presente investigación la atropina fue el fármaco que presentó la mejor actividad antiespasmódica, antagonizando por completo a la acetilcolina, seguida por el N-Butil Bromuro de Hioscina como se observa en las figuras 6 y 7 al igual que en el trabajo realizado por Quilla, con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Otholobium pubescens* (poir.)J.W.Grimes "wallwa", donde la atropina inhibe por completo la respuesta contráctil de la acetilcolina disminuyendo las alturas hasta un 2,14 mm y el extracto al 30% lo hace en un menor grado disminuyendo la altura hasta un 2,36 mm, similar respuesta también encontró Yuncacallo, al utilizar el extracto acuoso e hidroalcohólico de las hojas de *Lepechinia meyenii* (Walp) Epl. "pampa salvia"

Las plantas de la Familia Solanaceae son ampliamente usadas en la medicina tradicional debido a sus propiedades farmacológicas como analgésicas, antiinflamatorias, antiespasmódicas, antiulcerosas y cicatrizantes, ya que en su composición química presentan generalmente alcaloides, triterpenos, flavonoides y taninos.^{13, 15,16}

Los alcaloides son compuestos nitrogenados, y forman un grupo heterogéneo de principios activos que tienen notables propiedades fisiológicas las cuales se ejercen fundamentalmente en el sistema nervioso central.¹⁷ Entre estos componentes que poseen propiedades analgésicas y anestésicas de los alcaloides podemos mencionar a los glicoalcaloides, solasodina, solanina, β -solanina, α -solanina. También se han encontrado aceites esenciales tales como cariofileno, α -cadinol.^{13, 30}

Los alcaloides presentan antecedentes resaltantes como antiespasmódicos naturales, tal es el caso de la atropina presente en la *Atropa belladonna* y en la *Datura stramonium* así mismo se encuentra la escopolamina que se halla principalmente en *Hyoscyamus niger* y *Scopolia carniolico*.^{34, 55}

La acción farmacológica de los flavonoides es bien conocida desde hace mucho tiempo.⁴⁴ Los flavonoides antiespasmódicos dilatan el tiempo de tránsito en el intestino delgado, inhiben la amplitud de la contracción fásica, disminuyen el tono del íleon y antagoniza las contracciones inducidas con acetilcolina, prostaglandina E2 y B_aCl_2 (Cloruro de Bario)³. De acuerdo a las revisiones realizadas encontramos los flavonoides con actividad antiespasmolíticas como los glicosidos de arpigénina⁴², y también trabajos sobre el aislamiento de quercetina (*Matricaria chamomilla*), quercitrina (*Euphorbia hirta*), sakuranetina (*Dionea viscosa*), que son flavonoides con actividad antiespasmódica.³ Otros flavonoides con similar actividad son: crisina, kaenferol.⁴⁷

Estrada en su investigación sobre la Determinación de la actividad antibacteriana invitro de los extractos de Romero (*Rosmarinus officinalis*) y Tomillo (*Thymus vulgaris*), indica que los flavonoides extraídos del Romero, relaja los músculos lisos, elimina los posibles espasmos y favorece las secreciones.⁴⁹

Aguilar en el trabajo realizado sobre la Actividad antioxidante y antiinflamatoria sobre los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja Brevicalix EPL*, indica que la naringenina, eriodictiol y lutelina flavonoides extraídos de la *Satureja obata* tienen actividad antiespasmódica y analgésica.⁵⁰

Es ampliamente conocido que los terpenos y sus derivados, entre los que se encuentran los aceites esenciales, que son monoterpenos y diterpenos son responsables de la actividad antiespasmódica.⁴³

Berardi en su trabajo Etnofarmacología gastrointestinal de plantas medicinales

argentinas del género *Aloysia*, familia *Verbenaceae*: mecanismos de acción y relación con los principios activos, indica que algunos monoterpenos como de (-) carvona, tiene efecto antiespasmódico.⁵¹

Con respecto a la acetilcolina, ésta presenta un nitrógeno cuaternario o terciario que permite fijarse al grupo aniónico de su receptor, además la fijación al grupo estereofilico se realiza por uniones dipolo del enlace éster. La atropina en su estructura química presenta un nitrógeno y un puente éster por ello se comporta como antagonista competitivo de la acetilcolina y otros estimulantes muscarínicos.³

La escopolamina (l-hioscina) es un alcaloide cuaternario que actúa como antagonista competitivo de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. El efecto de esta sustancia es bastante marcado en el músculo liso del sistema gastrointestinal. En su estructura presenta la combinación de un ácido aromático, un éster del ácido trópico y una base orgánica la escopina o l-hioscina. La escopina difiere de la tropina en que posee un puente de oxígeno entre los átomos de carbono 6 y 7.^{33,34} Donde el éster de la tropina es esencial para la acción antimuscarínica ya que ni el ácido libre ni la base muestran una actividad antimuscarínica importante.³⁴

El antagonismo competitivo puede verse superado por un incremento en la concentración de la acetilcolina en los sitios receptores en los sitios receptores.³ Este tipo de antagonismo ocurre al administrar dos fármacos de estructura similar, agonista y otro antagonista.³⁷

En la investigación realizada, la acetilcolina (ACh) interacciona con los receptores muscarínicos, concretamente M₃ del musculo liso aislado del cobayo, debido a que la acetilcolina es el principal mensajero químico estimulante de la contracción intestinal.¹ Tras su estimulación activan a la proteína G_p; esto da lugar a la activación de la fosfolipasa C que hidroliza algunos compuestos de la membrana, entre ellos al fosfatidilinositol transformandolo en trifosfato de inositol (IP₃) y diacilglicerol (DAG) el primero conducen a un incremento de calcio intracelular, provocando la contracción del musculo liso.³⁷ Ahora bien de este mecanismo mencionado, se puede explicar el posible mecanismo de acción del extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L; el cual sería por un antagonismo competitivo por los receptores muscarínicos M₃, que se traduciría en una relajación, con disminución del tono y del peristaltismo del musculo liso del íleon

del cobayo, inhibiendo el flujo de calcio. En consecuencia el antagonismo se puede vencer aumentando suficientemente la concentración de la Acetilcolina (ACh) en los sitios receptores del órgano efector³⁴ y de esta manera se perdería el efecto antagonista del extracto.

La inhibición de las contracciones inducidas por la acetilcolina (ACh) confirma la acción antiespasmódica del extracto, pues su comportamiento fue similar al de la atropina y la N-butil bromuro de hioscina, drogas conocidas por su acción sobre las contracciones intestinales. Por lo tanto se puede afirmar que el extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L "ñuqku" tienen actividad antiespasmódica en el intestino, siendo la concentración al 30% la que presenta un efecto próximo a los fármacos patrones.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L "ñuqku", presenta una actividad antiespasmódica.
2. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L "ñuqku", son: alcaloides, azúcares reductores, flavonoides, compuestos fenólicos y/o taninos y triterpenos y/o esteroides.
3. El extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L "ñuqku", al 30% tiene una mayor actividad antiespasmódica.
4. El extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L "ñuqku", tiene una menor actividad antiespasmódica comparada con la atropina y la N-butil bromuro de hioscina.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se necesita continuar con las investigaciones farmacológicas de recursos naturales de nuestro departamento, con la finalidad de encontrar plantas medicinales que contengan metabolitos activos que puedan ser eficaces para el tratamiento de enfermedades.
2. Identificar y purificar el o los componentes responsables del efecto antiespasmódico, los cuales están presentes en las hojas de *Solanum radicans* L “ñuqku”
3. Realizar estudios de toxicidad de las hojas de *Solanum radicans* L “ñuqku”
4. Realizar estudios sobre los efectos del extracto en órganos blandos. (corazón, hígado, riñón y cerebro).

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Serrano Gallardo L. Actividad antiespasmódica de extractos de plantas medicinales en preparaciones de íleon de Cobayo. [Tesis de Doctoral] en la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León. México;2005
2. Alba C, Camacho R, Polanco M, Gómez S. Efecto relajante de las hojas de *Ocimum basilicum* y *Foeniculum vulgare* colombianas en íleon aislado de rata. Univ. Med. Bogotá (Colombia), 50 (1): 98-109;2009
3. Richeri M, Ladio A, Beeskow A. Conocimiento tradicional y autosuficiencia: la herbolaria rural en la meseta central del Chubut (Argentina).[Revista on-line]2013[Consultado noviembre de 2014]; 12(1), 44-58. Disponible en:
<http://www.revistas.usach.cl/ojs/index.php/blacpma/article/viewFile/1102/1037>
4. Aragadvay Yungán S. Elaboración y Control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*). [Tesis de Pregrado] Escuela superior Politecnica de Chimborazo. Ecuador;2009
5. Lombardo A. Plantas medicinales de la flora indígena.
<https://www.scribd.com/doc/49393062/Plantas-medicinales-de-la-flora-indigena-atilio-lombardo>
6. Fernández Medina T. Efecto antiespasmódico de la infusión de *Mentha aff.arvensis* L. "hierba buena" sobre el íleon aislado de *Cavia porcellus* "cobayo". Ayacucho, 2004. [Tesis de Pregrado] Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH;2005
7. Malpartida Galván K. Evaluación del efecto antiespasmódico del extracto fluido de las hojas de *Foeniculum vulgare* Will. "Hinojo" en íleon aislado de cuy. Ayacucho - 2006. [Tesis de Pregrado] Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH;2007
8. Li-xin Zhou, Yi Ding A. Cinnamide Derivative From *Solanum Verbascifolium* L. Journal of Asian Natural Products Research.[Revista on-line]2002[Consultado Julio de 2014]; 4(3), 185-187. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118506>
9. Adam G,Huong H,Khoi N. Solaverbascine A New 22, 26-Epiminocholestane Alkaloid from *Solanum Verbascifolium*. Phitochemistry. [Revista on-line] 1980[Consultado Mayo 2014]; 19, 1002-1003. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/.../00319422808516>
10. Jainu M, Devi C. Antiulcer genic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* L. on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. J Ethnopharmacology. [Revista on-line]2006[Consultado Julio de 2014] 104: 156-163. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16202548>
11. Varas Ponce R. Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (Hierba mora) en inducción de úlcera gástrica en ratas. [Tesis de Pregrado] Universidad Nacional Mayor de San Marcos;2009
12. Boy Rios R. Eficacia del tratamiento tópico de la tinea pedís con *Solanum nigresces*. [Tesis de Pregrado] Universidad Francisco Marroquin;2002
13. Mora Sandoval Y. Potencialidad del *Solanum Americanum* Mill "Hierba Mora" como enjuague oral eficaz para eliminar: infección, dolor e

- inflamación en la cavidad oral. [Tesis de Pregrado] Universidad Latinoamericana de ciencia y tecnología;2009
14. Fahmi Eissa T. Estudio de la actividad sobre el sistema nervioso central de especies vegetales procedentes de la flora egipcia. [Tesis Doctoral] Universidad Complutense de Madrid. España;2013
 15. Chang, L.; Rosabal, Y. Morales, Composición fitoquímica de los tallos y hojas de la especie *Solanum nigrum* L. que crece en Cuba. Revista Cubana de plantas medicinales.18(1) 10-16;2013
 16. De la Rosa Ávila N. Química de *Solanum verbascifolium* L. Tesis. Universidad del Valle de México. México;2010
 17. Romero Gonzales S. Recopilación bibliográfica de *Solanum nigrum* L. (Hierba mora). Tesis de la Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Veracruzana. México;2012
 18. Aragadvay Yungán S. Elaboración y Control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*).Tesis de la escuela de Farmacia y Bioquímica. Escuela superior Politecnica de Chimborazo. Ecuador;2009
 19. Quilla Cárdenas N. Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Otholobium pubescens* (poir.)J.W.Grimes "wallwa" [Tesis de Pregrado] Ayacucho: UNSCH; 2013.
 20. Sosa Ávila PK. Efecto antiespasmódico de la infusión de *Rosmarinus officinalis* L. "romero" en ileon aislado de cobayo [Tesis de Pregrado] Ayacucho:UNSCH;2004
 21. Yuncacallo HL. Efecto antiespasmódico del extracto acuoso e hidroalcoholico de las hojas de *Lepechinia meyenii* (Walp) Epl. "pampa salvia" en el ileon aislado de "cuy" [Tesis de Pregrado] Ayacucho:UNSCH;2005
 22. Zakaria Z, Aris A. Antinociceptive. Antiinflamatoria, y antipirética effects of *Solanum nigrum* L. chloroform extract in animal models. Japan Soc. Pharmaceutical. [Revista on-line] 2006[Consultado Julio de 2014]; 126: 1171-1178. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2881655/>
 23. Iwalewa E, Adigun A, Adewunmi C, Omisore, Azike C, Adebajji C, Adesina O, Olowoyo O. Pro-and antioxidant effects and cytoprotective potentials of nine edible vegetables in southwest Nigeria. J Med. [Revista on-line] 2005[Consultado Julio de 2014]; 4: 539-544. Disponible en <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2005.8.539>
 24. Cano y Cano G, Marroquin de la Fuente J. Taxonomía de plantas superiores. Editorial Trillas, S.A. Mexico;1994
 25. Loja Herrera B. Contribución al estudio florístico de la provincia de concepción, (Junin): Dicotiledoneas. [Tesis de pregrado] Lima: UNMSM; 2002
 26. Zegarra Zegarra R. Biodiversidad y taxonomía de la flora desértica sur peruana: familia solanaceae [Revista on-line] 2005 [Consultado Setiembre de 2014]; 23: 63-75 Disponible en: <http://146.83.108.153/did/IDESIA%2023-3/23%20-%203%20-%20CAP.%207%20BIODIVERSIDAD%20Y%20TAXONOM%3%8DA%20DE%20LA%20FLORA%20DES%3%89RTICA%20SUR%20P.pdf>
 27. Nogue S, Simon J, Blanche C, Piqueras J. Intoxicaciones por plantas y setas. Servicio de toxicología y servicio de urgencias, Hospital Clínica, Barcelona. Editorial Artes Gráficas Venus S.L; [Revista on-line] 2009 [Consultado Setiembre de 2014]; 23: 63-75 Disponible en:

- http://www.fetoc.es/asistencia/intoxicaciones_plantas_y_setas_completo_2009.pdf
28. Guía de Consultas Botánica II. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (UNNE) ASTERIDAE-Solanales-Solanaceae [Revista on-line] 2006[Consultado Julio de 2014]; 126: 1171-1178. Disponible en <http://www.biologia.edu.ar/diversidadv/fascIII/5.%20Solanaceae.pdf>
 29. Poletti A. Plantas y flores medicinales I .Editorial Paramon ediciones,S.A;2010
 30. De la Rosa Ávila N. Química de *Solanum verbacifolium* L. [Tesis de Pregrado] Universidad del valle.Mexico.2010.
 31. Lamb JF, Ingram CG, Johnston IA, Pitman RM. Fundamentos de fisiología.2ª ed. Zaragoza: Acribia S.A;1987
 32. Guyton AC. Tratado de fisiología medica de Guyton. 11ª ed. Madrid elsevier Science;2006
 33. Flores J. Farmacología humana. 3a ed. Barcelona Masson S.A;1997
 34. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Edit. Mc Graw Hill Interamericana – México;1996
 35. Despopoulos A, Silbernagl S. Atlas de bolsillo de fisiología.5ª ed. Edit. Harcourt. Madrid España;2001
 36. Foye W. Principios de Química Farmacéutica. Edit. Reverté S.A. Barcelona España;1994
 37. Alvarado Alva J. Apuntes de Farmacología. Edit. Apuntes médicos del Perú. Lima-Perú;2008
 38. Cotillo Zegarra P. Farmacología Mecanismo de Acción y Glosario. Edit. UNSCH. Ayacucho – Perú;1998
 39. Miranda Martinez M, Cuellar Cuellar A. Manual de prácticas de laboratorio. Farmacognosia y productos naturales. Habana: Instituto de Farmacia y alimentos;2000
 40. Barastegui Almagro C. Esquemas y prácticas de farmacología. Barcelona: España;1976
 41. Garcia P. Fisiopatología del dolor,Madrid,España;1991
 42. Lock de Ugaz O. Analisis fitoquimico y metabolitos secundarios,Lima.1994
 43. Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Edit. Acribia S.A. Zaragoza – España;1991
 44. Kuklinski C. Farmacognosia, Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Ediciones Omega, S.A. Barcelona-España;2000
 45. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. Edit. Síntesis, S.A., Madrid;1999
 46. Gracia A.et al. Actividad antiespasmódicas de extractos de *Piper auritum* en intestino [Revista on-line]2001[Consultado Marzo de 2015];(1)19.-22.Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v6n1/pla05101.pdf>
 47. Bonkanka Tabares X. Evolución farmacológica de terpenos y flavonoides de origen vegetal. Universidad de la Laguna;2006

48. Toro R. et al. Validación de la actividad antiespasmódica de *Sida rhombifolia*, *Baccharis articulata*, *Chenopodium ambrosioides* y *Conyza bonariensis* [Revista on-line]2010[Consultado Marzo de 2015];(1)12.Disponible en <http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/pubpdf/revet/n12a04toso.pdf>
49. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales;2005
50. Aguilar Felices E. Actividad antioxidante y antiinflamatoria de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalis* EPL [Revista on-line]2014[Consultado Marzo de 2015];(1)19.-22.Disponible en <http://revistas.uladech.edu.pe/index.php/increscendo-salud/article/view/335/249>
51. Berardi A. [Tesis de pregrado] Etnofarmacología gastrointestinal de plantas medicinales argentinas del género *Aloysia*, familia *Verbenaceae*: mecanismos de acción y relación con los principios activos. Universidad Nacional de la Plata Facultad de Ciencias exactas departamento de Ciencias Biologicas;2010
52. Salinas P, Bermúdez M. Principios activos y utilización terapéutica de las plantas tóxicas del género *Datura*. [Revista on-line]1996[Consultado Marzo de 2015];(5)1-4.Disponible en <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/21742/1/articulo1.pdf>

ANEXOS

Anexo 1.



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA

C E R T I F I C A

Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica, Sr. Yuri, LOPE ESPINOZA, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. y es como sigue:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	SOLANALES
FAMILIA	:	SOLANACEAE
GENERO	:	Solanum
ESPECIE	:	<i>Solanum radicans</i> L.
N.V.	:	"ñuqku"

Se expide la certificación correspondiente a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 06 de Agosto del 2014

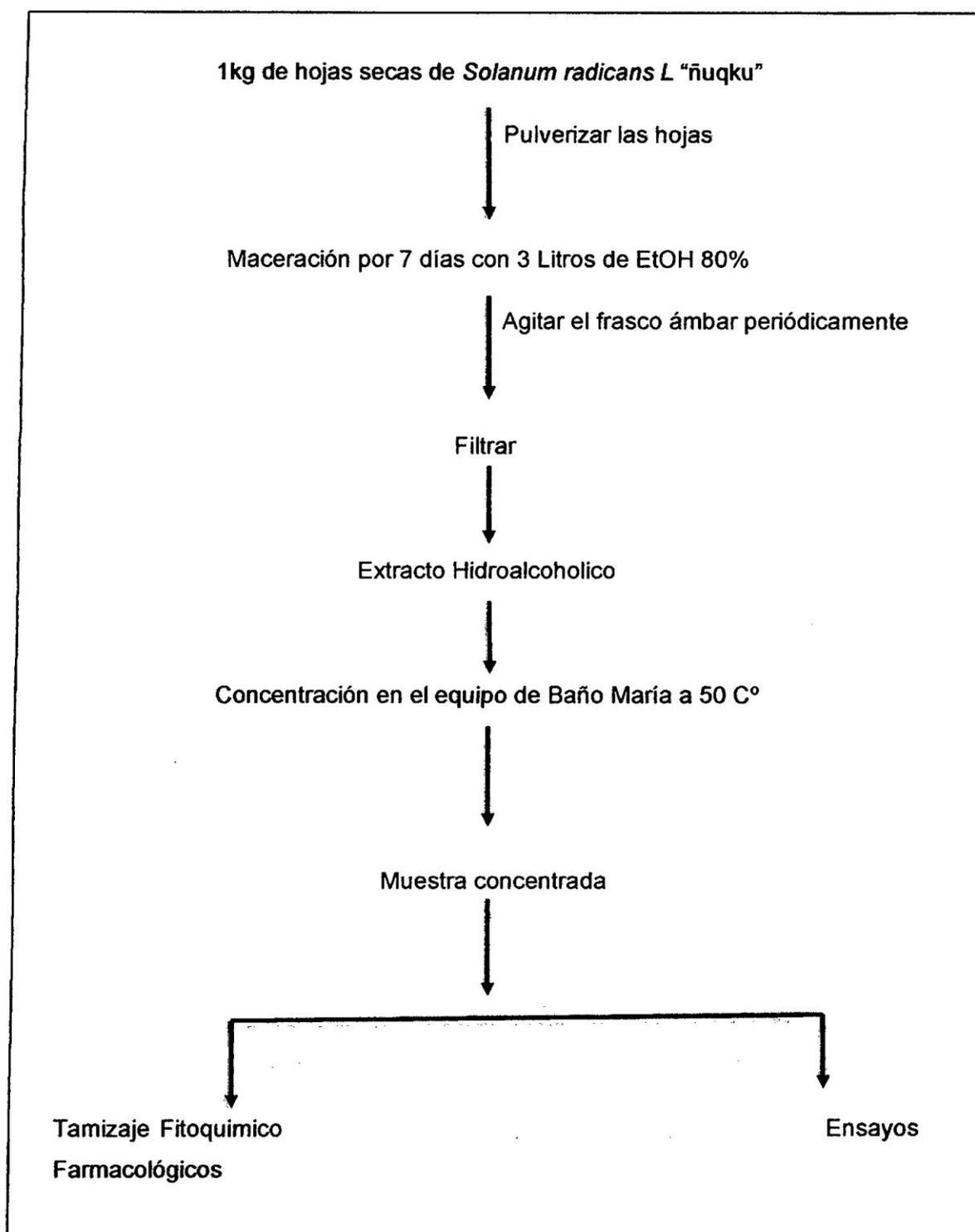
UNIVERSIDAD NACIONAL DE
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
HERBARIUM HUAMANGENSIS

Biga. Laura Aucasime Medina
JEFE

Certificado de identificación botánica de *Solanum radicans* L. "ñuqku".

Ayacucho, 2015

Anexo 2



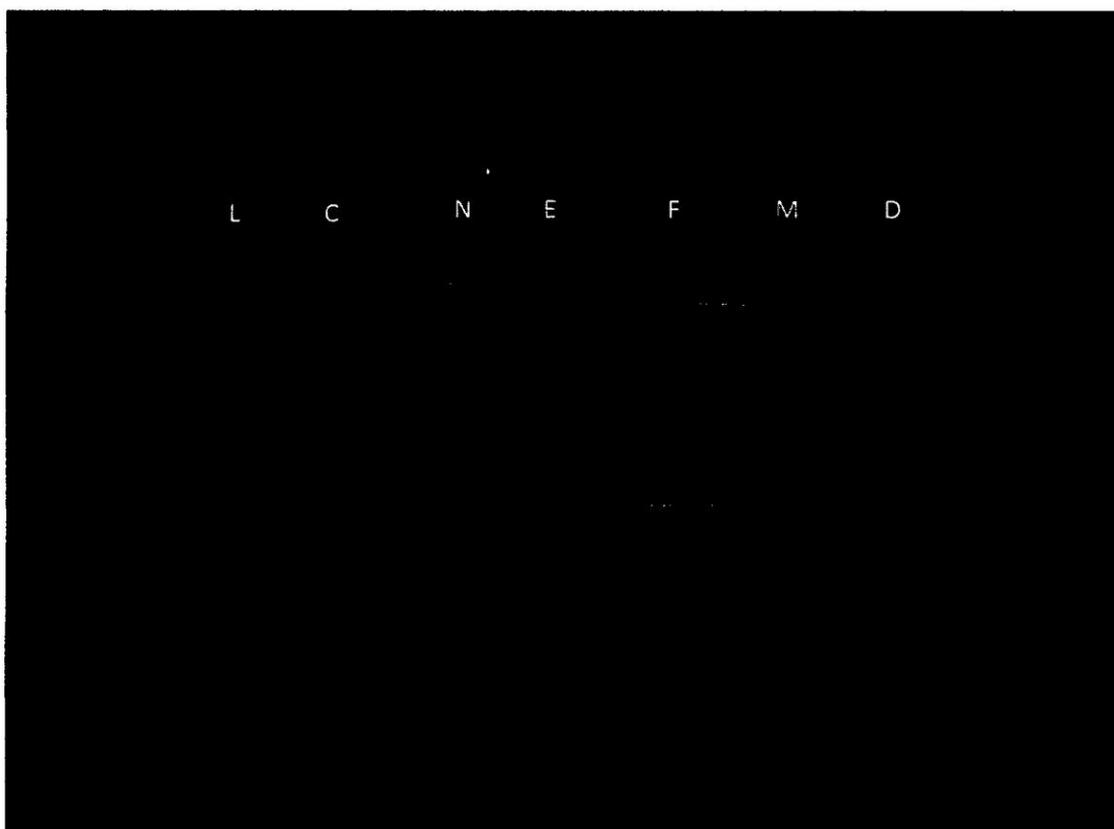
Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L "ñuqku". Ayacucho 2015

Anexo 3



Concentración del extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans L* "ñuqku", en el equipo de Baño María. Laboratorio de Farmacología del área de farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho, 2015.

Anexo 4



Tamizaje fitoquímico: Ensayo de Dragendorf (D), Ensayo de Mayer (M), Ensayo de Fehling (F), Ensayo de Ninhidrina (N), Ensayo de la espuma (E), Ensayo de Cloruro férrico (C) y Ensayo de Liberman y Burchard (L) del extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L "ñuqku". Laboratorio de Farmacología del área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho, 2015.

Anexo 5

Composición del medio nutritivo Tyrode⁹.

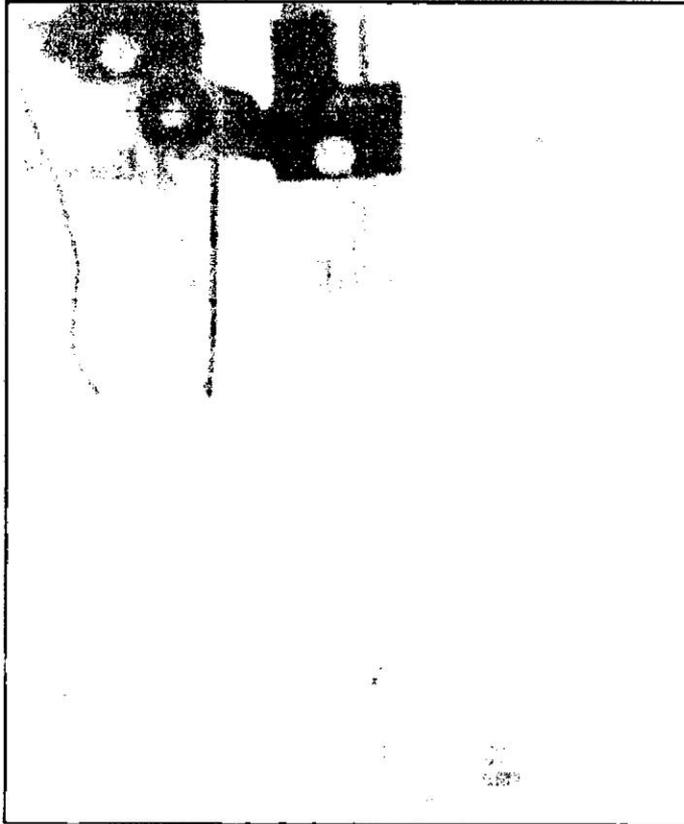
Componentes	Cantidad
NaCl	8,0 g
KCl	0,2 g
CaCl ₂	0,2 g
NaHCO ₃	1,0 g
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0,05 g
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,2 g
H ₂ O	csp. para 1 000 ml

Anexo 6



Quimógrafo automatizado Panlab Harvard

Anexo 7



Proceso de administración de las drogas

Anexo 8

Análisis de varianza de la altura de las contracciones generadas tras la aplicación de la acetilcolina, atropina, N-Butil Bromuro de Hioscina y del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" sobre íleon de cobayo. Ayacucho, 2014.

Altura (mm)

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	142,172	7	6,025	293,880	,000
Intra-grupos	,656	32	,020		
Total	42,028	39			

Anexo 9

Prueba de Tukey de la altura de las contracciones generadas tras la aplicación de la acetilcolina, atropina, N-butil bromuro de hioscina y del extracto hidroalcoholico a diferentes concentraciones de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" sobre ileon de cobayo. Ayacucho, 2014.

HSD de Tukey		Subconjunto para alfa = 0,05							
	N	1	2	3	4	5	6	7	8
Atropina	5	5,1800							
N-Butil Bromuro de Hioscina	5		5,6800						
Normal	5			6,3200					
EH Solanum radicans L. 30%	5				6,1600				
EH Solanum radicans L. 20%	5					6,4200			
EH Solanum radicans L. 15%	5						6,7400		
EH Solanum radicans L. 10%	5							7,5600	
Acetilcolina	5								8,6800
Sig.	5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5,000.

Anexo 10

Análisis de varianza de la altura de las contracciones generadas tras la aplicación de la acetilcolina, atropina, N-butil bromuro de hioscina y del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" sobre ileon de cobayo. Ayacucho, 2014.

N° de Contracciones

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1137,511	7	162,502	966,552	,000
Intra-grupos	5,380	32	,168		
Total	1142,891	39			

Anexo 11

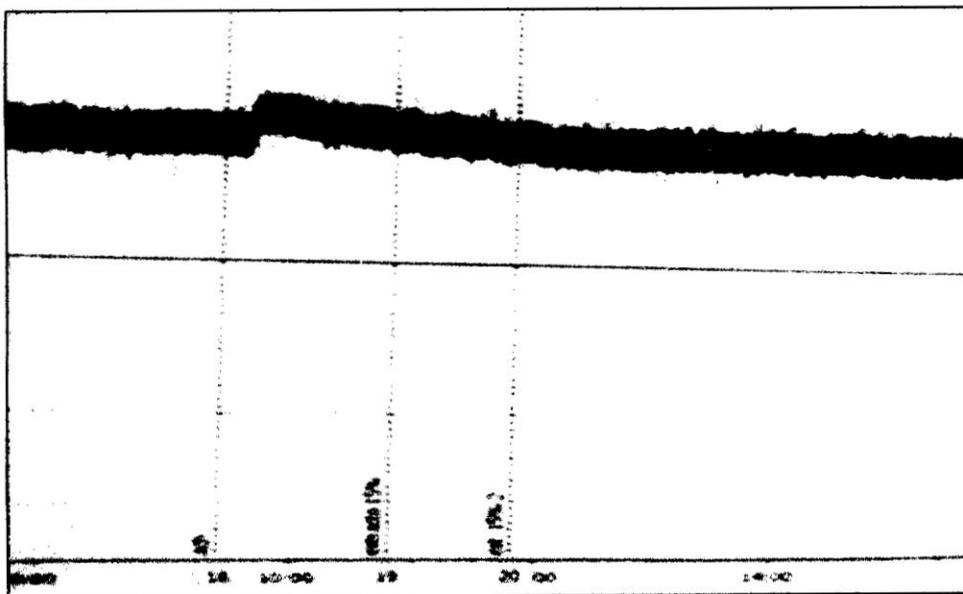
Prueba de Tukey de la altura de las contracciones generadas tras la aplicación de la acetilcolina, atropina, N-butil bromuro de hioscina y del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" sobre ileon de cobayo. Ayacucho, 2014.

HSD de Tukey		Subconjunto para alfa = 0,05							
	N	1	2	3	4	5	6	7	8
Atropina	5	5,220							
		0							
N-Butil Bromuro de Hioscina	5		6,2800						
Normal	5			8,6600					
EH Solanum radicans L. 30%	5				9,1200				
EH Solanum radicans L. 20%	5					11,100			
						0			
EH Solanum radicans L. 15%	5						15,160		
							0		
EH Solanum radicans L. 10%	5							17,1000	
Acetilcolina	5								21,6400
Sig.	5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

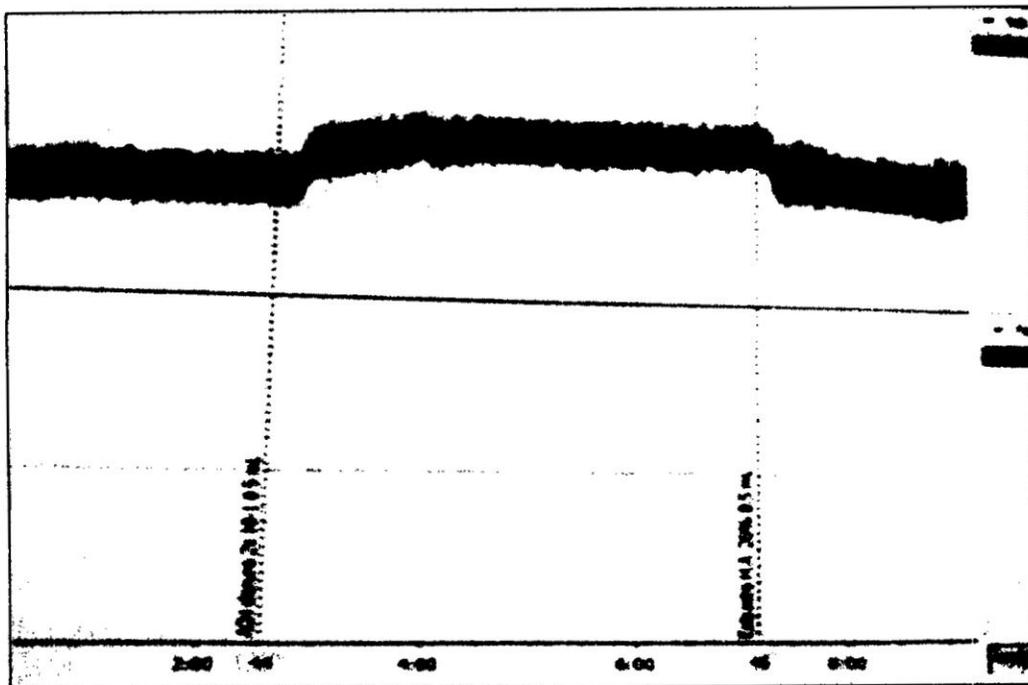
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5,000.

Anexo 12



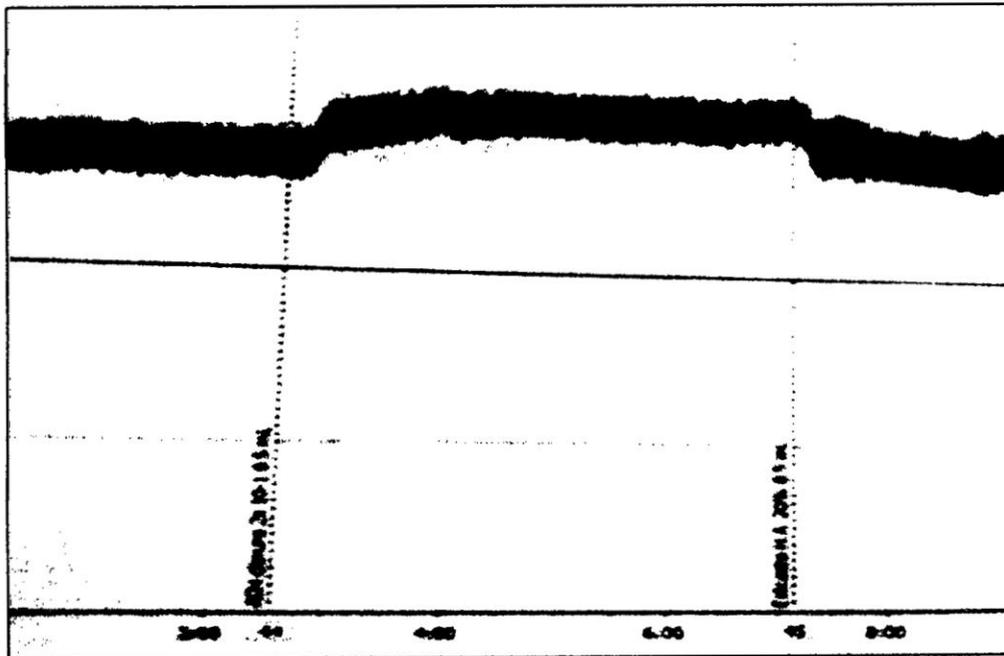
Respuesta del órgano aislado tras la aplicación de la acetilcolina, en íleon aislado de rata. Ayacucho, 2014

Anexo 13



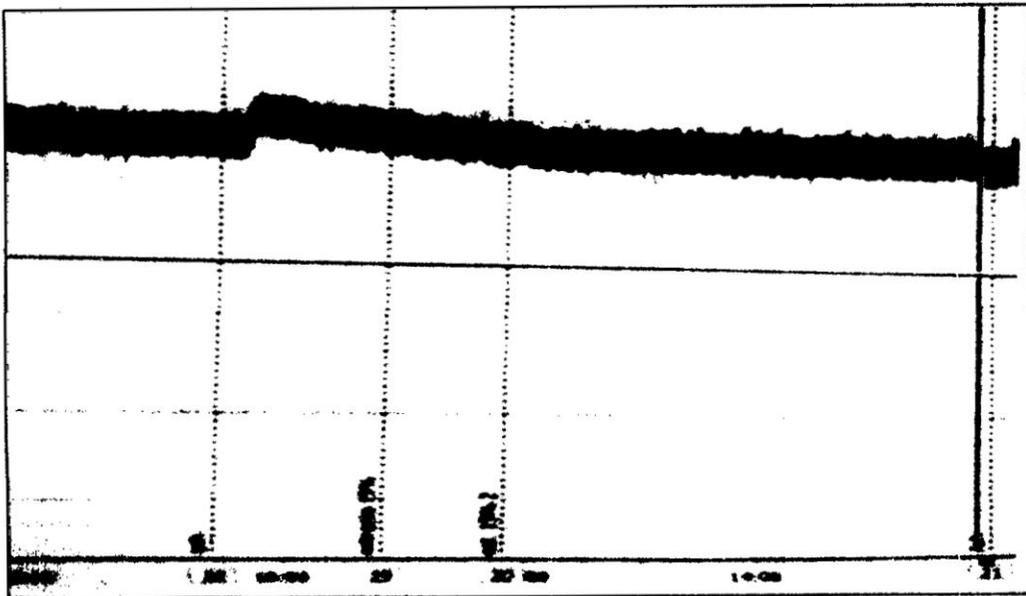
Respuesta del órgano aislado tras la aplicación de la acetilcolina más atropina, en íleon aislado de rata. Ayacucho, 2013.

Anexo 14



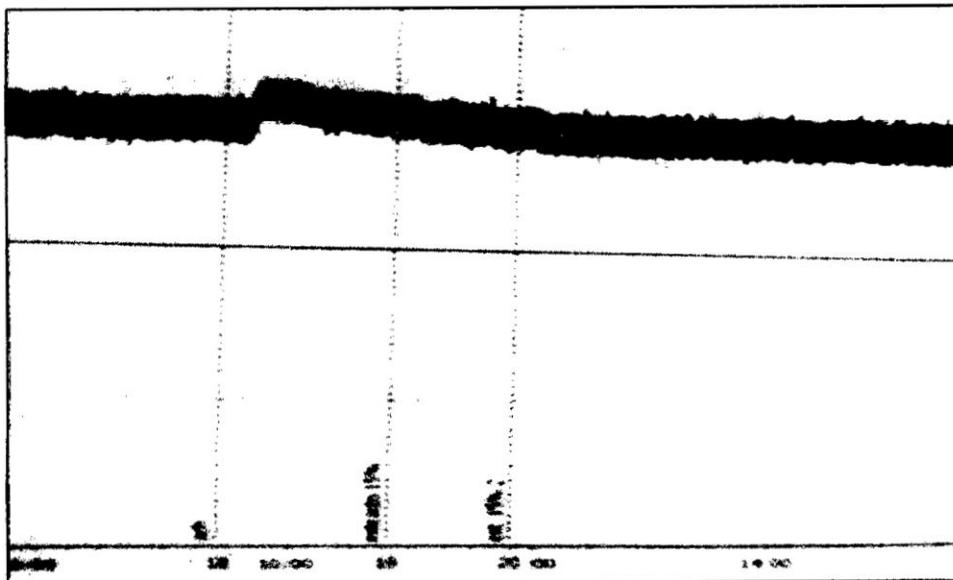
Respuesta del órgano tras la aplicación de acetilcolina más N-butil bromuro de hioscina, en íleon aislado de cobayo. Ayacucho, 2014.

Anexo 15



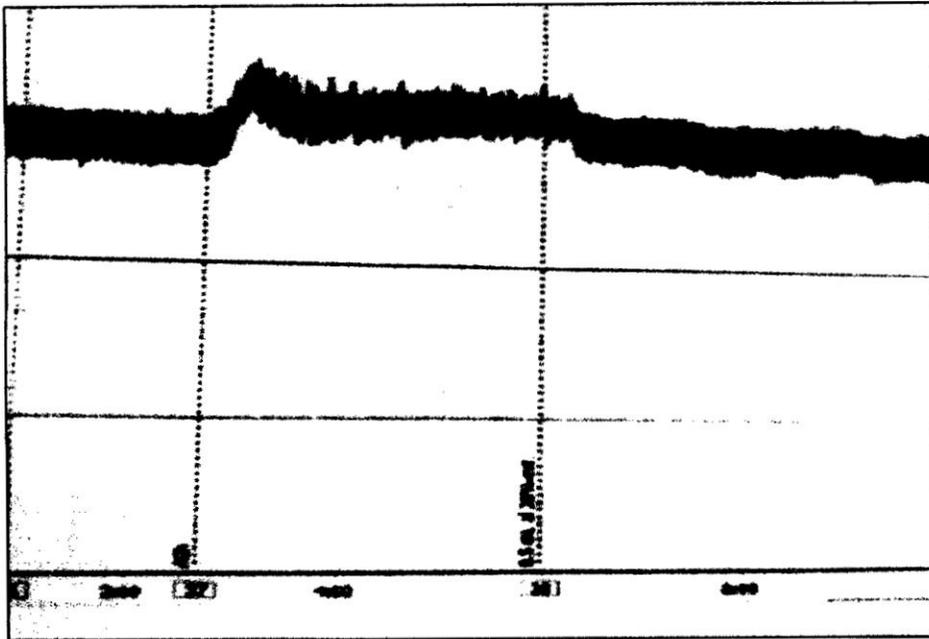
Respuesta del órgano tras la aplicación de acetilcolina más el extracto hidroalcohólico al 10%, en íleon aislado de cobayo. Ayacucho, 2014

Anexo16



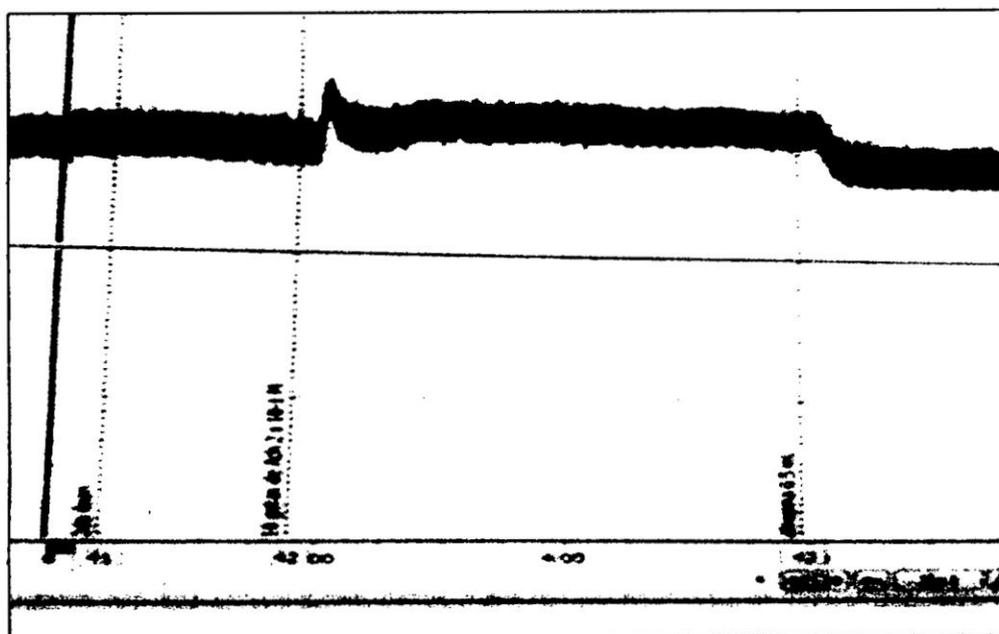
Respuesta del órgano tras la aplicación de acetilcolina más el extracto hidroalcohólico al 15%, en íleon aislado de cobayo. Ayacucho, 2014.

Anexo 17



Respuesta del órgano tras la aplicación de acetilcolina más el extracto hidroalcohólico al 20%, en íleon aislado de cobayo. Ayacucho, 2014.

Anexo 18



Respuesta del órgano tras la aplicación de acetilcolina más el extracto hidroalcohólico al 30%, en íleon aislado de cobayo. Áyacucho, 2014.

Anexo 19

Tabla 7. Matriz de consistencia

Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Solanum radicans* L. "ñuqku" en Ìleon aislado de Cobayos. Ayacucho - 2014

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO
Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku" en Ìleon aislado de Cobayos, Ayacucho-2014	¿Tendrá actividad antiespasmódica el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku"?	<p>Objetivo general.</p> <p>Determinar la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku"</p> <p>Objetivos específicos.</p> <p>Realizar el tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku"</p> <p>Realizar una comparación de la actividad de las distintas fracciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku"</p> <p>Determinar la concentración óptima del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku" que muestre la mejor actividad antiespasmódica.</p>	<p>El dolor estomacal es uno de los síntomas por el que con más frecuencia acude el paciente a Urgencias, sobre todo si aparece bruscamente. Es un síntoma frecuente que puede aparecer en la mayoría de los trastornos intraabdominales;</p> <p>El <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku" se han utilizado internamente como analgésico, antiespasmódico y sedante (dolores de estómago, hígado y vesícula, etc.) y en forma externa se aplica el cocimiento de un puñado de hojas para calmar el dolor en la artritis, golpes, etc. Se utiliza también para el tratamiento de las enfermedades de la piel, principalmente en lo que se refiere al eccema, psoriasis, úlceras, grietas en la piel.</p>	El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku" posee actividad antiespasmódica.	<p>VARIABLES</p> <p>Independientes: Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku"</p> <p>Indicadores: Actividad antiespasmódica: Concentraciones de 10%, 15%, 20% y 30%</p> <p>Variables dependientes: Actividad antiespasmódica</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altura de las contracciones • Numero de contracciones 	<p>DISEÑO METODOLÓGICO</p> <p>Tipo de investigación: Básico-Experimental Nivel de Estudio: Libre</p> <p>Población: Plantas de la especie de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku" que crecen en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho. Ubicada a 3276 m.s.n.m.</p> <p>Muestra: 1k g de las hojas y flores de <i>Solanum radicans</i> L. "ñuqku"</p> <p>Unidad de análisis: Ìleon aislado de Cobayos (<i>cavia porcellus</i>) de ambos sexos con peso corporal entre 250 a 400g.</p> <p>Metodología :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparación del extracto en distintas concentraciones • La actividad antiespasmódica se llevara a cabo según Magnus(1904) • La actividad toxica se llevara a cabo según el método Dosis-limite. <p>Patrón: Atropina, N-Butil Bromuro de Hioscina y acetilcolina.</p> <p>Análisis de datos: Se utilizara el Análisis de Varianza (ANOVA) y la Prueba de Tukey con un nivel de significancia estadístico de P<0.05.</p>

Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L “ñuqku” en íleon aislado de cobayos, Ayacucho-2014

Yuri Lope Espinoza¹, Edwin Carlos Enciso Roca¹.

Escuela de Formación Profesional de
Farmacia y Bioquímica – UNSCH
Laboratorio de Farmacología UNSCH

RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó in vitro el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Solanum radicans* L “ñuqku” en íleon aislado de cobayo con el método descrito por Magnus, haciendo uso de un quimógrafo automatizado, Panlab Harvard; las contracciones fueron inducidas con acetilcolina $5 \times 10^{-4}M$, registrándose el aumento de la altura y el número de contracciones. El trabajo se desarrolló en el área académica de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de Julio a Diciembre del 2014; Se utilizaron cobayos de ambos sexos con un peso de 250g a 400g y como tratamiento concentraciones al 10%, 15%, 20% y 30% del extracto hidroalcohólico, agua como control y atropina de 1mg/1mL e hioscina de 2mg/mL como drogas patrón.

El tamizaje fitoquímico reportó la presencia de: Alcaloides, azúcares reductores, Flavonoides, Compuestos fenólicos y/o taninos y triterpenos y/o flavonoides.

Se observaron que las alturas alcanzadas por las contracciones con atropina alcanzan un promedio de 5,18 mm, con N-Butil Bromuro de Hioscina alcanzan un promedio de 5,68 mm, y las concentraciones al 10 %,15 %,20 % y 30 % presentan alturas de 7,56 mm; 6,74 mm; 6,42 mm y 6,16 mm respectivamente a comparación

de la tratada solo con acetilcolina, que alcanzó 8,68 mm de altura. Con respecto al número de contracciones se observa que con la atropina presenta un número de contracciones con un promedio de 5,22, con el N-Butil Bromuro de hioscina un promedio de 6,28; seguida del extracto hidroalcohólico al 30% con un promedio de 9,12 y de las concentraciones de 20%,15% y 10% con un promedio de 11,10; 15,16 y 17,10 respectivamente.

Palabras clave: *Solanum radicans* L “ñuqku”, actividad antiespasmódica.

SUMMARY

In this work we were evaluated in vitro the antispasmodic effect of alcoholic extract from the leaves of *Solanum radicans* L “ñuqku” in isolated guinea pig ileum using the method described by Magnus, using an automated kymograph, Panlab Harvard; contractions were induced with acetylcholine $5 \times 10^{-4}M$, recording the height increase and the number of contractions. The work was developed in the academic area of Pharmacy, National University of San Cristobal de Huamanga, during the months of July to December 2014; Guinea pigs of both sexes were used with a weight of 250g to 400g and as treatment concentrations 10%, 15%, 20% and 30% of the hydroalcoholic extract, water as a control and atropine 1 mg / 1 mL and hyoscine of 2mg / mL as drugs boss.

The phytochemical screening indicated the presence of: alkaloids, reducing sugars, flavonoids, phenolic compounds and / or tannins and triterpenes and / or flavonoids.

It is noted that the height reached by atropine contractions average about 5.18 mm, with N-Butyl Bromide Hyoscine average about 5.68 mm, and the concentrations 10%, 15%, 20% and 30 % have heights of 7.56 mm; 6.74 mm; 6.42 mm and 6.16 mm respectively comparison of only treated with acetylcholine, which reached 8.68 mm high. Regarding the number of contractions observed with atropine contractions presents a number with an average of 5,22, with the N-hyoscine Butyl bromide averaged 6.28; hydroalcoholic extract followed by 30% with an average of 9.12 and the concentrations of 20%,

15% and 10% with an average of 11.10; 15,16 and 17,10 respectively.

Keywords: *Solanum radicans* L. "ñuqku", antispasmodic activity.

I. INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo las plantas medicinales fueron el principal e incluso el único recurso de que disponían los médicos para curar enfermedades y en la actualidad siguen cumpliendo un rol muy importante en el cuidado de la salud.¹

Una gran variedad de enfermedades se manifiestan con dolor abdominal tipo cólico, un síntoma claramente inespecífico, pero significativamente molesto, cuya prevalencia estimada para la población adulta es cercana al 30%.²

El uso tradicional del *Solanum radicans* L. "ñuqku" es principalmente como antiespasmódico, analgésica y narcótico-sedante (dolores de estómago, hígado y vesícula). Además tiene propiedades curativas sobre los dolores de la artritis, golpes, enfermedades de la piel (eccema, psoriasis, grietas en la piel seca), también es considerado abortivo.⁴

En el presente trabajo de investigación se ha evaluado la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico utilizando la técnica de órganos aislados en pruebas in vitro haciendo uso de un baño automático de órganos y un quimógrafo automatizado, y que son contrastados con drogas patrones en este caso la acetilcolina que tiene una acción espasmogénica a nivel de la musculatura intestinal y por otra parte la atropina que disminuye el tono y la

motilidad del intestino. Por lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general

Determinar la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" en íleon aislado de cobayo.

Objetivos específicos

- Realizar el tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku".
- Determinar la concentración óptima del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" que muestre la mejor actividad antiespasmódica.
- Comparar la actividad antiespasmódica de las distintas concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" con la atropina y el N-Butil Bromuro de hioscina sobre íleon de cobayo.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Población:

Hojas de la especie *Solanum radicans* L. "ñuqku"

Muestra:

5 Kg de hojas secas de *Solanum radicans* L. "ñuqku"

Animales de experimentación:

30 cobayos de 250g - 400g entre machos y hembras.

Diseño Metodológico

- Preparación del extracto hidroalcohólico

- Preparación de las distintas concentraciones.
- Tamizaje fitoquímico (según Miranda y Cuellar, 2000).
- Determinación de la actividad antiespasmódica por el método de Magnus Modificado citado por Barastegui (1976).

Diseño Experimental:

El diseño a utilizar es aleatorio con seis tratamientos y tres repeticiones para cada tratamiento de la siguiente forma:

- Grupo I (control): Tratado únicamente con suero fisiológico.
- Grupo II (Patrón): Tratado con los fármacos patrón, Atropina 1mg/mL y N-Butil Bromuro de Hioscina 20mg/mL.
- Grupo III (Grupo problema 1): Tratado con extracto a una concentración al 10%.
- Grupo IV (Grupo problema 2): Tratado con extracto a una concentración de 15%.
- Grupo V (Grupo problema 3): Tratado con extracto a una concentración de 20%.
- Grupo VI (Grupo problema 4): Tratado con extracto a una concentración de 30%.

Determinación de la Actividad Antiespasmódica.

Método experimental: El método que se usó fue el de Magnus modificado citado por Barastegui (1976).

Procedimiento.

1. Adaptación de los animales.
2. Se pesó e identificó a cada cobayo; luego fueron clasificados en cinco grupos y tres repeticiones.

3. Los animales se mantuvieron en ayunas 24 horas antes del experimento dejando solo con agua *ad libitum*.
4. Los animales se sacrificaron por dislocación cervical, fueron desangrados y seccionados los vasos del cuello.
5. Se encendió el baño de órganos automático como también el software y se calibró el quimógrafo Panlab Harvard.
6. A los animales sacrificados se abrió la cavidad abdominal para extraer la porción terminal del íleon, aislarlo y finalmente llevarlo a la solución nutritiva Tyrode y terminar segmentándolos.
7. Los segmentos fueron fijados a una seda quirúrgica, este a su vez fue unido por un extremo a un transductor que contacta con el quimógrafo automatizado y por el otro lado a la cámara de baño de órganos automático, con la solución nutritiva Tyrode burbujeada constantemente con oxígeno (95%) y anhídrido carbónico (5%) a 37°C.
8. Los tratamientos (Atropina 1mg/mL, N-Butil Bromuro de hioscina y los extractos al 10%, 15%, 20% y al 30%.) fueron administrados durante las repeticiones en el baño de órganos luego de su estabilización correspondiente.
9. Finalmente se observaron las contracciones generadas y las alturas correspondientes y se procedió a la valoración correspondiente utilizando para ello el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Tukey.

Determinación de los parámetros a evaluar.

- Altura de las contracciones.
- Numero de las contracciones.

Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el Análisis de Varianza (ANOVA) y la Prueba de Tukey con un nivel de significancia estadístico de $P < 0.05$. Se elaboraron cuadros y gráficos; calculando la media +/- desviación estándar de las contracciones y las alturas obtenidas.

III. RESULTADOS

Tabla N° 01: Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L “ñuqku”. Ayacucho, 2014

Metabolitos secundarios	Ensayo	Resultados	Observación
Alcaloides	Dragendorf	+++	Precipitado
	Mayer	+++	Precipitado coposo
Azúcares reductores	Fehling	++	Precipitado rojo
Flavonoides	Shinoda	++	Amarillo
Fenoles y/o taninos	Cloruro férrico	++	Rojo vino
Triterpenos y/o esteroides	Liebermann-burchard	++	Verde intenso

Leyenda :

- (+++) : Abundante
- (++) : Moderado
- (+) : Leve

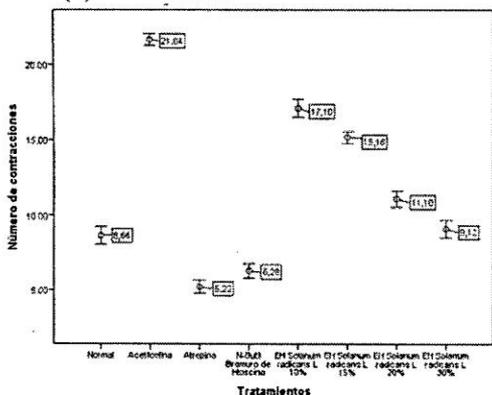


Figura 2. Alturas alcanzadas por las concentraciones generadas tras la administración de la acetilcolina, atropina, N-butyl bromuro de hioscina y del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas del *Solanum radicans* L. “ñuqku” sobre íleon de cobayo. Ayacucho, 2014.

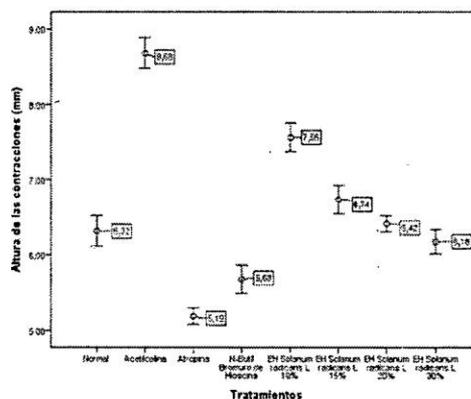


Figura 3. Numero de contracciones generadas tras la administración de la acetilcolina, atropina, N-butyl bromuro de hioscina y del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas del *Solanum radicans* L. “ñuqku” sobre íleon de cobayo. Ayacucho, 2014.

IV. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se pretende determinar el efecto antiespasmódico de *Solanum radicans* L. “ñuqku” en el íleon aislado del cobayo, ya que es una planta medicinal de uso popular en amplios sectores de la población de Ayacucho, como también en otros países tales como Bolivia, Ecuador y México, donde se emplean como sedante, analgésicas, antiespasmódicas, narcóticas, diuréticas, antipruriginosas, emolientes, antiinflamatorias, antipiréticas y purgantes. También se ha

utilizado como insecticida natural en cultivos.³¹ Todos estos antecedentes motivaron a la realización de este trabajo. Para ello se obtuvo el extracto hidroalcohólico utilizando etanol al 80%, se utilizó como menstruo el alcohol por que arrastra la mayoría de los metabolitos secundarios presentes en la planta.

Al realizar el tamizaje fitoquímico que se observan en la tabla 1 se pudo comprobar la presencia de alcaloides, azúcares reductores, flavonoides, compuestos fenólicos y/o taninos y triterpenos y/o esteroides.

Chang et al., en el tamizaje fitoquímico realizado de los tallos y hojas de *Solanum nigrum* L demostró la presencia abundante de cumarinas también de flavonoides, taninos, saponinas, alcaloides, triterpenos y/o esteroides y aminoácidos libres.¹⁵

Varas en otra investigación con el extracto acuoso de *Solanum americanum* mill evidencio también en la marcha fitoquímica la presencia de alcaloides, taninos, compuestos fenólicos, flavonoides, triterpenos y/o esteroides, carbohidratos y glicosidos.¹¹

Resaltando los ensayos fitoquímicos de Dragendorf, Mayer, Fehling, Shinoda, Cloruro férrico y Liberman-Burchard, mediante los cuales se observaron la presencia de alcaloides, compuestos fenólicos y/o taninos y triterpenos y/o esteroides respectivamente, debido a que diversas investigaciones mencionan que la actividad antiespasmódica se debe a estos metabolitos secundarios.^{13,42,43,44}

El ensayo farmacológico se realiza teniendo en cuenta que los porciones aislados tanto

superior e inferior son susceptibles a las acciones de las terminales nerviosas por diversas sustancias y en consecuencia es posible valorar la actividad biológica de compuestos naturales o sintéticos, además este segmento mantiene la función de contracción y relajación durante un tiempo prolongado a condición de mantenerlos inmersos en solución adecuada y a temperatura adecuada.¹

El efecto antiespasmódico de *Solanum radicans* L. "ñuqku" se determinó por el método de Magnus, para lo cual se utilizó acetilcolina 5×10^{-4} M, como espasmógeno, atropina y N-Butil Bromuro de hioscina como fármacos de referencia y los extractos hidroalcohólicos al 10, 15, 20 y 30%.

Los resultados se observaron en la computadora debida a que la contracción y relajación del órgano aislado modifica la tensión mecánica que ejerce.⁴⁰

Se observa que las alturas alcanzadas por las contracciones con atropina alcanzan un promedio de 5,18 mm, con N-Butil Bromuro de Hioscina alcanzan un promedio de 5,68 mm, y las concentraciones al 10 %,15 %,20 % y 30 % presentan alturas de 7,56 mm; 6,74 mm; 6,42 mm y 6,16 mm respectivamente a comparación de la tratada solo con acetilcolina, que alcanzó 8,68 mm de altura.

Ahora con respecto al número de contracciones, se observa que con la atropina presenta un numero de contracciones con un promedio de 5, 22, con el N-Butil Bromuro de hioscina un promedio de 6,28; seguida del extracto hidroalcohólico al 30% con un promedio de 9,12 y de las concentraciones de

20%,15% y 10% con un promedio de 11,10; 15,16 y 17,10 respectivamente.

Al realizar las comparaciones múltiples con la prueba de Tukey para la altura y el número de contracciones del íleon aislado de cobayo, se encontró que la atropina y las cuatro concentraciones del extracto hidroalcohólico tiene respuestas estadísticamente diferentes, mostrando que la concentración al 30% posee una mejor actividad antiespasmódica que las otras concentraciones de 20%,15% y 10%; además comparado con la atropina y el N-Butil Bromuro de hioscina presenta una menor actividad antiespasmódica.

En la presente investigación la atropina fue el fármaco que presentó la mejor actividad antiespasmódica, antagonizando por completo a la acetilcolina, seguida por el N-Butil Bromuro de hioscina, al igual que en el trabajo realizado por Quilla, con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Otholobium pubescens* (poir.)J.W.Grimes "wallwa", donde la atropina inhibe por completo la respuesta contráctil de la acetilcolina disminuyendo las alturas hasta un 2,14 mm y el extracto al 30% lo hace en un menor grado disminuyendo la altura hasta un 2,36 mm.

Las plantas de la Familia Solanaceae tienen propiedades farmacológicas como analgésicas, antiinflamatorias, antiespasmódicas, antiulcerosas y cicatrizantes, ya que en su composición química presentan generalmente alcaloides, triterpenos, flavonoides y taninos.^{13, 15,16}

Los alcaloides son compuestos nitrogenados, y tienen propiedades fisiológicas las cuales se

ejercen fundamentalmente en el sistema nervioso central.¹⁷ Entre estos alcaloides podemos mencionar a los glicocalcoides, solasodina, solanina, β -solamargina, α -solasonina. También al cariofileno y al α -cadinol.^{13,30}

La acción farmacológica de los flavonoides es bien conocida desde hace mucho tiempo.⁴⁴ Los flavonoides antiespasmódicos dilatan el tiempo de tránsito en el intestino delgado, inhiben la amplitud de la contracción fásica, disminuyen el tono del íleon y antagoniza las contracciones inducidas con acetilcolina, prostaglandina E2 y B_aCl_2 (Cloruro de Bario).³ De acuerdo a las revisiones realizadas encontramos los flavonoides con actividad antiespasmolíticas como los glicosidos de arpigénina⁴², y también trabajos sobre el aislamiento de quercetina (*Matricaria chamomilla*), quercitrina (*Euphorbia hirta*), sakuranetina (*Dodonaea viscosa*), que son flavonoides con actividad antiespasmódica.³ Otros flavonoides con similar actividad son: crisina, kaenferol.⁴⁷

Es ampliamente conocido que los terpenos y sus derivados, entre los que se encuentran los aceites esenciales, que son monoterpenos y diterpenos son responsables de la actividad antiespasmódica.⁴³

Berardi en su trabajo Etnofarmacología gastrointestinal de plantas medicinales argentinas del género *Aloysia*, familia *Verbenaceae*: mecanismos de acción y relación con los principios activos, indica que algunos monoterpenos como de (-) carvona, tiene efecto antiespasmódico.⁵ Con respecto a

la acetilcolina, ésta presenta un nitrógeno cuaternario o terciario que permite fijarse al grupo aniónico de su receptor, además la fijación al grupo estereofilico se realiza por uniones dipolo del enlace éster. La atropina en su estructura química presenta un nitrógeno y un puente éster por ello se comporta como antagonista competitivo de la acetilcolina y otros estimulantes muscarínicos.³¹

La escopolamina (l-hioscina) es un alcaloide cuaternario que actúa como antagonista competitivo de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. El efecto de esta sustancia es bastante marcado en el músculo liso del sistema gastrointestinal. En su estructura presenta la combinación de un ácido aromático, un éster del ácido trópico y una base orgánica la escopina o l-hioscina. La escopina difiere de la tropina en que posee un puente de oxígeno entre los átomos de carbono 6 y 7.^{33,34} Donde el éster de la tropina es esencial para la acción antimuscarínica ya que ni el ácido libre ni la base muestran una actividad antimuscarínica importante.³⁴

El antagonismo competitivo puede verse superado por un incremento en la concentración de la acetilcolina en los sitios receptores en los sitios receptores.³ Este tipo de antagonismo ocurre al administrar dos fármacos de estructura similar, agonista y otro antagonista.³⁷

En la investigación realizada, la acetilcolina (ACh) interacciona con los receptores muscarínicos, concretamente M_3 del músculo liso aislado del cobayo, debido a que la acetilcolina es el principal mensajero químico

estimulante de la contracción intestinal.¹ Tras su estimulación activan a la proteína Gp; esto da lugar a la activación de la fosfolipasa C que hidroliza algunos compuestos de la membrana, entre ellos al fosfatidilinositol transformándolo en trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) el primero conduce a un incremento de calcio intracelular, provocando la contracción del músculo liso.³⁷ Ahora bien de este mecanismo mencionado, se puede explicar el posible mecanismo de acción del extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans L*; el cual sería por un antagonismo competitivo por los receptores muscarínicos M_3 , que se traduciría en una relajación, con disminución del tono y del peristaltismo del músculo liso del íleon del cobayo, inhibiendo el influjo de calcio. En consecuencia el antagonismo se puede vencer aumentando suficientemente la concentración de la Acetilcolina (ACh) en los sitios receptores del órgano efector³⁴ y de esta manera se perdería el efecto antagonista del extracto.

La inhibición de las contracciones inducidas por la acetilcolina (ACh) confirma la acción antiespasmódica del extracto, pues su comportamiento fue similar al de la atropina y la N-Butil bromuro de hioscina, drogas conocidas por su acción sobre las contracciones intestinales. Por lo tanto se puede afirmar que el extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans L* "ñuqku" tienen actividad antiespasmódica en el intestino, siendo la concentración al 30% la que presenta un efecto próximo a los fármacos patrones.

V. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L “ñuqku”, presenta una actividad antiespasmódica.
2. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L “ñuqku”, son: alcaloides, azúcares reductores, flavonoides, compuestos fenólicos y/o taninos y triterpenos y/o esteroides.
3. El extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L “ñuqku”, al 30% tiene una mayor actividad antiespasmódica.
4. El extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L “ñuqku”, tiene una menor actividad antiespasmódica comparada con la atropina y la N-butil bromuro de hioscina.

VI. RECOMENDACIONES

1. Se necesita continuar con las investigaciones farmacológicas de recursos naturales de nuestro departamento, con la finalidad de encontrar plantas medicinales que contengan metabolitos activos que puedan ser eficaces para el tratamiento de enfermedades.
2. Identificar y purificar el o los componentes responsables del efecto antiespasmódico, los cuales están presentes en las hojas de *Solanum radicans* L “ñuqku”

3. Realizar estudios de toxicidad de las hojas de *Solanum radicans* L “ñuqku”
4. Realizar estudios sobre los efectos del extracto en órganos blandos. (corazón, hígado, riñón y cerebro).

VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Serrano Gallardo L. Actividad antiespasmódica de extractos de plantas medicinales en preparaciones de Ñleon de Cobayo. [Tesis de Doctoral] en la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León. México;2005
2. Alba C, Camacho R, Polanco M, Gómez S. Efecto relajante de las hojas de *Ocimum basilicum* y *Foeniculum vulgare* colombianas en ñleon aislado de rata. Univ. Med. Bogotá (Colombia), 50 (1): 98-109;2009
3. Richeri M, Ladio A, Beeskow A. Conocimiento tradicional y autosuficiencia: la herbolaria rural en la meseta central del Chubut (Argentina).[Revista on-line]2013[Consultado noviembre de 2014]; 12(1), 44-58.Disponible en:
4. Aragadvay Yungán S. Elaboración y Control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*). [Tesis de Pregrado] Escuela superior Politécnica de Chimborazo. Ecuador;2009
5. Lombardo A. Plantas medicinales de la flora indígena.
6. Fernández Medina T. Efecto antiespasmódico de la infusión de *Mentha aff.arvensis* L. “hierba buena”sobre el ñleon aislado de *Cavia porcellus* “cobayo”. Ayacucho, 2004. [Tesis de Pregrado] Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH;2005
7. Malpartida Galván K. Evaluación del efecto antiespasmódico del extracto fluido de las hojas de *Foeniculum vulgare* Will. “Hinojo” en ñleon aislado de cuy. Ayacucho - 2006. [Tesis de Pregrado] Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH;2007

8. Li-xin Zhou, Yi Ding A. Cinnamide Derivative From *Solanum Verbascifolium* L. Journal of Asian Natural Products Research.[Revista on-line]2002[Consultado Julio de 2014]; 4(3), 185-187.Disponible en:
9. Adam G,Huong H,Khoi N. Solaverbascine A New 22, 26-Epiminocholestane Alkaloid from *Solanum Verbascifolium*. Phitochemistry. [Revista on-line] 1980[Consultado Mayo 2014]; 19, 1002-1003. Disponible en:
10. Jainu M, Devi C. Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* L. on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. J Ethnopharmacology. [Revista on-line]2006[Consultado Julio de 2014] 104: 156-163.Disponible en:
11. Varas Ponce R. Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (Hierba mora) en inducción de úlcera gástrica en ratas. [Tesis de Pregrado] Universidad Nacional Mayor de San Marcos;2009
12. Boy Rios R. Eficacia del tratamiento tópico de la tinea pedis con *Solanum nigrenses*. [Tesis de Pregrado] Universidad Francisco Marroquin;2002
13. Mora Sandoval Y. Potencialidad del *Solanum Americanum* Mill "Hierba Mora" como enjuague oral eficaz para eliminar: infección, dolor e inflamación en la cavidad oral. [Tesis de Pregrado] Universidad Latinoamericana de ciencia y tecnología;2009
14. Fahmi Eissa T. Estudio de la actividad sobre el sistema nervioso central de especies vegetales procedentes de la flora egipcia. [Tesis Doctoral] Universidad Complutense de Madrid. España;2013
15. Chang, L.; Rosabal, Y.Morales, Composición fitoquímica de los tallos y hojas de la especie *Solanum nigrum* L. que crece en Cuba. Revista Cubana de plantas medicinales.18(1) 10-16;2013
16. De la Rosa Ávila N. Química de *Solanum verbascifolium* L. Tesis. Universidad del Valle de México. México;2010
17. Romero Gonzales S. Recopilación bibliográfica de *Solanum nigrum* L. (Hierba mora). Tesis de la Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Veracruzana. México;2012
18. Aragadvay Yungán S. Elaboración y Control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*).Tesis de la escuela de Farmacia y Bioquímica. Escuela superior Politecnica de Chimborazo. Ecuador;2009
19. Quilla Cárdenas N. Actividad antiespaamodica del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Otholobium pubescens* (poir.)J.W.Grimes "wallwa" [Tesis de Pregrado] Ayacucho: UNSCH; 2013.
20. Sosa Ávila PK. Efecto antiespasmódico de la infusión de *Rosmarinus officinalis* L. "romero" en ileon aislado de cobayo [Tesis de Pregrado] Ayacucho:UNSCH;2004
21. Yuncacallo HL. Efecto antiespasmódico del extracto acuoso e hidroalcoholico de las hojas de *Lepechinia meyenii* (Walp)Epl. "pampa salvia" en el ileon aislado de "cuy" [Tesis de Pregrado] Ayacucho:UNSCH;2005
22. Zakaria Z, Aris A. Antinociceptive. Antiinflamatoria, y antipirética effects of *Solanum nigrum* L. chloroform extract in animal models. Japan Soc. Pharmaceutical. [Revista on-line] 2006[Consultado Julio de 2014]; 126: 1171-1178. Disponible en
23. Iwalewa E, Adigun A. Adewunmi C,Omisore,Azike C,Adebanji C,Adesina O,Olowoyo O. Pro-and antioxidant effects and cytoprotective potentials of nine edible vegetables in southwest Nigeria. J Med . [Revista on-line] 2005[Consultado Julio de 2014]; 4: 539-544.
24. Cano y Cano G, Marroquin de la Fuente J. Taxonomía de plantas superiores.Editorial Trillas,S.A. Mexico;1994
25. Loja Herrera B. Contribución al estudio florístico de la provincia de concepción,(Junin): Dicotiledoneas.[Tesis de pregrado]Lima:UNMSM;2002
26. Zegarra Zegarra R. Biodiversidad y taxonomía de la flora desertica sur peruana: familia solanaceae [Revista on-

- line]2005[Consultado Setiembre de 2014];23:63-75
27. Nogue S, Simon J, Blanche C, Piqueras J. Intoxicaciones por plantas y setas. Servicio de toxicología y servicio de urgencias, Hospital Clínica, Barcelona. Editorial Artes Gráficas Venus S.L; [Revista on-line]2009[Consultado Setiembre de 2014];23:63-75
 28. Guía de Consultas Botánica II. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (UNNE) ASTERIDAE-Solanales-Solanaceae [Revista on-line] 2006[Consultado Julio de 2014]; 126: 1171-1178.
 29. Poletti A. Plantas y flores medicinales I .Editorial Paramon ediciones,S.A.;2010
 30. De la Rosa Ávila N. Química de *Solanum verbacifolium* L. [Tesis de Pregrado] Universidad del valle.Mexico.2010.
 31. Lamb JF, Ingram CG, Johnston IA, Pitman RM. Fundamentos de fisiología.2ª ed. Zaragoza:Acribia S.A.;1987
 32. Guyton AC. Tratado de fisiología medica de Guyton. 11ª ed. Madrid elsevier Science;2006
 33. Flores J. Farmacología humana. 3a ed. Barcelona Masson S.A.;1997
 34. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Edit. Mc Graw Hill Interamericana – México;1996
 35. Despopoulos A, Silbernagl S. Atlas de bolsillo de fisiología.5ª ed. Edit Harcourt.Madrid España;2001
 36. Foye W. Principios de Química Farmacéutica. Edit. Reverté S.A. Barcelona España;1994
 37. Alvarado Alva J. Apuntes de Farmacología. Edit. Apuntes médicos del Perú. Lima-Perú;2008
 38. Cotillo Zegarra P. Farmacología Mecanismo de Acción y Glosario. Edit. UNSCH. Ayacucho – Perú;1998
 39. Miranda Martínez M, Cuellar Cuellar A. Manual de prácticas de laboratorio. Farmacognosia y productos naturales. Habana: Instituto de Farmacia y alimentos;2000
 40. Barastegui Almagro C. Esquemas y prácticas de farmacología. Barcelona: España;1976
 41. Garcia P. Fisiopatología del dolor,Madrid,España;1991
 42. Lock de Ugaz O. Analisis fitoquimico y metabolitos secundarios,Lima.1994
 43. Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Edit. Acribia S.A. Zaragoza – España;1991
 44. Kuklinski C. Farmacognosia, Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Ediciones Omega, S.A. Barcelona-España;2000
 45. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. Edit. Síntesis, S.A., Madrid;1999
 46. Gracia A.et al. Actividad antiespasmódicas de extractos de *Piper auritum* en intestino [Revista on-line]2001[Consultado Marzo de 2015];(1)19.-22.
 47. Bonkanka Tabares X. Evolución farmacológica de terpenos y flavonoides de origen vegetal. Universidad de la Laguna;2006
 48. Toro R.et al. Validación de la actividad antiespasmódica de *Sida rhombifolia*, *Baccharis articulata*, *Chenopodium ambrosioides* y *Conyza bonariensis* [Revista on-line]2010[Consultado Marzo de 2015];(1)12.
 49. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales;2005
 50. Aguilar Felices E. Actividad antioxidante y antiinflamatoria de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalis* EPL [Revista on-line]2014[Consultado Marzo de 2015];(1)19.-22.