

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA**
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Formulación del elixir antiespasmódico del extracto
hidroalcohólico de *Aloysia triphylla* (L. Her) Britt.
“cedrón” y evaluación de su efecto
antiespasmódico. Ayacucho 2008.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PRESENTADO POR:
BACH. POMA RODRÍGUEZ, CONRADO**

AYACUCHO – PERÚ

2014

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Bach. Poma Rodríguez Conrado

R.D. N° 047-2014-FCB-D

En la ciudad de Ayacucho, siendo las diez de la mañana del día sábado 12 de abril del 2014, en el Local del Auditorium de la Facultad de Ciencias Biológicas bajo la Presidencia del Dr. Edwin Carlos Enciso Roca, por encargo del Sr. Decano de la Facultad con Memorando N° 047-2014-FCB-D y como Secretario docente Blgo. Elbert Hermoza Valdivia, siendo los miembros integrantes del Jurado Evaluador los profesores Dr. Edwin Carlos Enciso Roca, Mgs. Edgar Cárdenas Landeo, Emilio German Ramírez Roca y Marco Rolando Aronés Jara; después de haber dado a conocer los antecedentes que obran en mesa en el folder del sustentante se dio autorización para que el sustentante de inicio a su exposición del Tema Formulación del elixir antiespasmódico del extracto hidroalcoholico de *aloyisia triphylla* (L.Her) Britt. “cedrón” y evaluación de su efecto antiespasmódico. Ayacucho 2008 sustentante Bach. En Farmacia y Bioquímica Conrado Poma Rodríguez con la finalidad de optar el título profesional de Químico Farmacéutico; la sustentación no debe durar más de cuarenta minutos.


Sustentante inicia la sustentación de su tesis empleando diapositivas las mismas que se proyectan para la mejor explicación y comprensión del jurado y asistentes; culminada la exposición a invitación del Sr. Presidente del Jurado se da inicio a las respectivas preguntas de rigor, así como dan a conocer las observaciones pertinentes en forma clara.

Posteriormente el Sr. Presidente invita al público y sustentante a que abandonen el auditorium con la finalidad de que el Jurado evaluador quede en libertad de deliberar y evaluar al sustentante; con el siguiente resultado:

Miembro Jurado	Exposición	Respuestas	Promedio
Dr. Edwin Carlos Enciso Roca	16	16	16
Mg. Edgar Cárdenas Landeo	16	16	16
Mg. Emilio German Ramírez Roca	18	18	18
Mg. Marco Rolando Arones Jara	17	17	17

De la Evaluación efectuada al sustentante se ha obtenido la calificación promedio de Diecisiete (17) de lo cual dan fe los miembros del Jurado Evaluador, estampando su firma al pie del presente acta de sustentación.


La sustentación culmina siendo las once y treinta de la mañana




Dr. Edwin Carlos Enciso Roca
Miembro Presidente



Mg. Edgar Cárdenas Landeo
Miembro



Mg. Emilio German Ramírez Roca
Asesor



Mg. Marco Rolando Aronés Jara
Miembro



Blgo. Elbert Hermoza Valdivia
Secretario

DEDICATORIA

A mis padres, mi esposa y a mis hijas.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por haberme acogido durante los años de formación profesional.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica y a todos los docentes por su invaluable contribución y dedicación en mi formación académica.

Al Mg. Emilio Germán Ramírez Roca, por el apoyo en el presente trabajo de investigación, compartiendo sus conocimientos y orientaciones que hicieron posible el desarrollo y culminación de esta investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her) Britt. "cedrón"	4
2.3. Músculo liso	5
2.4. Fármacos espasmolíticos	15
2.5. Metabolitos secundarios y efecto antiespasmódico	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	18
3.1. Lugar del trabajo de investigación	18
3.2. Población y muestra	18
3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos	18
3.4. Análisis estadístico	21
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSIÓN	29
VI. CONCLUSIONES	34
VII. RECOMENDACIONES	35
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	38

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón". Ayacucho 2014	24
Tabla 2. Resultados de la identificación de metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón". Ayacucho 2014	25
Tabla 3. Resultado del análisis de comparaciones múltiples de la respuesta contráctil del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt "cedrón". Ayacucho 2014	28

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Variación de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón". Ayacucho 2014	26
Figura 2. Disminución de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt "cedrón". Ayacucho 2014	27

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Certificado de clasificación taxonómica	39
Anexo 2. Recolección de la muestra vegetal en el Distrito de Ayacucho.	40
Anexo 3. Esquema general para la identificación de los metabolitos secundarios del <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón.	41
Anexo 4 Identificación de los metabolitos secundarios del <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón.	42
Anexo 5 Datos descriptivos de la disminución de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt "cedrón". Ayacucho 2014	43
Anexo 6 Análisis de varianza de la disminución de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt "cedrón". Ayacucho 2014	44
Anexo 7 Matriz de consistencia	45

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo por objetivo determinar el efecto antiespasmódico del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her) Britt. "cedrón", el cual se realizó en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de abril a octubre del 2008. Las hojas fueron recolectadas en el distrito de Ayacucho, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho. La identificación de los metabolitos secundarios se realizó según Miranda et al. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt reportó la presencia de triterpenos y esteroides, flavonoides, fenoles y taninos, cumarinas y saponinas.

Para la determinación del efecto antiespasmódico se utilizó el método de Magnus de órganos aislados. Para esta prueba se utilizó íleo aislado de 12 cobayos de un peso entre 400 a 500 g, que fueron divididas en cinco grupos al azar. Se formuló el elixir al 1% y 5% con extracto hidroalcohólico de las hojas de "cedrón", utilizando jarabe simple, talco, alcohol y agua. La respuesta contráctil del elixir al 1% y 5% fueron evaluados frente a la acetilcolina 5×10^{-4} M y comparado con atropina 1×10^{-5} M. El elixir al 1% y 5% elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón", disminuyeron la respuesta contráctil en un 52,30% y 64,96% respectivamente. La atropina presenta mejor efecto antiespasmódico, disminuye en un 87,7% la respuesta contráctil. Se concluye que el elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón" posee efecto antiespasmódico.

Palabras clave: Efecto antiespasmódico, elixir, *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt.

I. INTRODUCCIÓN

El hombre desde tiempos inmemoriales ha conocido y aprovechado la actividad curativa de una infinidad de hierbas. A pesar de los avances en la producción de la medicina "moderna", las plantas medicinales no han perdido su importancia. Por el contrario, el desarrollo de los medicamentos modernos ha sido resultado de formas cada vez más complejas de aprovechar las plantas medicinales, y su producción sigue dependiendo en gran parte del uso de estas plantas como materia prima.¹

Aloysia triphylla (L. Her.) Britt. "cedrón", es una planta nativa de América del Sur. Se cultiva en climas subtemplados y subtropicales de América Latina y el Caribe; cultivada en las regiones mediterráneas de Europa y África. En general, el cedrón se considera como tónico estomacal, antiespasmódico y carminativo. En infusiones, ramas con las hojas y flores de esta planta y tomado en ayunas, da excelentes resultados en personas con inapetencia, digestiones pesadas, dolor de estómago, vómitos, etc.²

En nuestra universidad, la evaluación del efecto antiespasmódico de las plantas, son todavía escasos, por ello, el presente trabajo de investigación tiene como finalidad de revalorizar y rescatar la información tradicional que existe sobre plantas con actividad antiespasmódica en el departamento de Ayacucho e incorporar dichos conocimientos a la medicina científica.

Hoy en día, y de muchos años atrás existe técnicas farmacológicas para la determinación del efecto antiespasmódico, dentro de las cuáles está la técnica de órganos aislados.

Por los motivos expuestos, se plantea el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Determinar el efecto antiespasmódico del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her) Britt. "cedrón".

Objetivos específicos:

- Caracterizar el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón".
- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón".
- Evaluar las características fisicoquímicas del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón".
- Formular elixir al 1 y 5% a base del el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón".
- Evaluar la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por acción del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón".

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Chanco¹, estudió el efecto antiespasmódico del extracto acuoso e hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her) Britt. "cedrón". En su estudio reportó en el extracto hidroalcohólico la presencia de fenoles y taninos, flavonoides y triperpenos y esteroides, lactonas y cumarinas, saponinas, catequinas, aminoácidos y azúcares. Además, determinó que el extracto hidroalcohólico al 10% posee mayor efecto antiespasmódico, obteniendo una disminución de la respuesta contráctil en un 84,94%.

Espinoza², determinó el efecto antiespasmódico del extracto fluido de las hojas de *Marrubium vulgare* L. en el cual las dosis a 500 mg mostró una disminución de la respuesta contráctil en un 87,93%, con respecto a la dosis de 200 mg que mostró una disminución de la respuesta contráctil. Para determinar el efecto antiespasmódico, utilizó la técnica de órganos aislados denominada método de Magnus.

Yuncacallo³, evaluó el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lepechinia meyenii* (Walp) Epl. y determinó que el extracto al 10%

disminuye la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo en un 85,28%,

inducido por acetilcolina.

Espinoza⁴, determinó que el extracto acuoso al 15% de *Melissa officinalis* L. disminuye el respuesta contráctil del 64,66%, en comparación al extracto hidroalcohólico que disminuyó la respuesta contráctil en un 49,85%.

Diez et al.⁵, evaluaron el efecto antiespasmódico de *Satureja brevicalyx* Epl., en íleo aislado de cobayo, utilizando como agente espasmógeno la acetilcolina. Reportaron que la infusión al 5% de “wayra muña” disminuyó la respuesta contráctil en un 35,3%. Sin embargo, la “wayra muña” ejerce un efecto antiespasmódico no tan poderoso como el N-butilbromuro de hioscina que mostró una disminución de la respuesta contráctil de 62% frente a la acetilcolina.

Vega et al.⁶, demostraron que el extracto fluido de *Ocimum gratissimum* L. orégano “cimarrón”, antagoniza la respuesta contráctil inducida por acetilcolina sobre íleo aislado de cobayo en un 94,31%, por lo tanto, el extracto ejerce un efecto antiespasmódico y similar a la atropina.

Morón et al.⁷, establecieron la actividad espasmolítica del extracto fluido de *Matricaria recutita* “manzanilla”. Demostraron que el extracto fluido con un menstuo de etanol-agua al 30% disminuye de manera dosis dependiente la amplitud de las contracciones espontáneas en el modelo de yeyuno de conejo y también inhibió las contracciones inducidas por cloruro de bario, acetilcolina e histamina.

2.2. *Aloysia triphylla* (L. Her) Britt. “cedrón”

2.2.1. Clasificación taxonómica

DIVISIÓN : DICOTILEDONEAE
CLASE : ANGIOSPERMAE
SUB CLASE : ASTERIDAE

ORDEN : LAMIALES
FAMILIA : VERBENACEAE
ESPECIE : *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt.
N. V. : "cedrón", "cidrón".⁸

Fuente: Certificado emitido por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Anexo 1).

Sinonimia botánica:

Aloysia citrodora Gómez Ortega & Palau, *Verbena triphylla* L'Her., *Verbena citrodora*, *Lippia citrodora*, *Lippia triphylla* Kuntze.^{9, 10}

2.2.2. Descripción botánica

Arbusto de 2 – 6 m, caducifolio, escábrido, con aroma agradable a limón. *Tallos* erectos, los adultos más o menos cilíndricos, glabrescentes, los jóvenes de sección cuadrangular, estriados, escábridos, con pelo antrorsos hasta de 0,2 mm. *Hojas* con lámina de 45 – 110 x 9 -25 mm, 3 verticiladas, raramente 4-verticiladas u opuestas, de lanceoladas a estrechamente lanceoladas, con ápice agudo y base atenuada, con margen entero o ligeramente ondulado, escábrido, con pelos antrorsos rígidos, verdes, con el haz escábrida, con pelos de 0,1 – 0,2 mm, antrorsos, de base buliforme, abundantes, con glándulas esferoidales y el envés cubierto de glándulas esferoidales, con pelos antrorsos sobre el nervio medio; pecíolo 2 – 10 mm. *Inflorescencias* hasta de 25 cm, con terminal, paniculiforme, laxa, frecuentemente con espigas o racimos de espigas solitarios en la axila de cada hoja superior, rara vez más. *Brácteas* hasta 10 x 1 mm, progresivamente menores hacia el ápice, con frecuencia los nudos superiores áfilos; bractéolas 1,5 – 2 mm, anchamente ovado – acuminadas o rómbicas, algo más largas que anchas, verdosas, a veces teñidas ligeramente de color púrpura, cortamente pubescentes, con pelos de 0,1 – 0,2 mm y glándulas esferoidales.

Flores sésiles o subsésiles que nacen en la axila de la bráctea, agrupadas en verticilios trímeros, a veces solitarias. *Cáliz* 2 -3,5 mm, tubular, subtetragonal, zigomorfo, con garganta ligeramente inclinada, con dientes de menos de 1/4 de longitud del tubo, triangulares, color verdoso o púrpura, corta y densamente pubescentes, con pelos de 0,1 – 0,2 mm y glándulas sésiles. *Corola* 3,5 – 5,5 mm, hipocraterimorfa, color blanco o lilacino; tubo 2,5 – 3,7 mm, cilíndrico, algo más ancho hacia el ápice, con pelos de 0,2 mm en el interior y glabro por fuera, pubescente solo hacia el ápice, color lila; limbo 2,5 – 3,5 mm de diámetro, irregular, bilabiado, con 4 lóbulos, los 2 inferiores más desarrollados, algo pelosos, con glándulas esferoidales por fuera, en la base del limbo. *Estambres* superiores insertos 0,5 – 0,7 mm por encima de los inferiores; filamentos de 0,2 – 0,4 mm; anteras amarillentas inclusas o las de los superiores ligeramente exertas. *Ovario* densamente peloso. *Fruto* obovoide u oblongo, con mericarpios de 1, -1,8 x 0,5 – 0,6 mm, plano convexos, pelosos en el ápice, color castaño.⁹

2.2.3. Distribución geográfica

Crece de 500 a 4500 msnm, a temperatura entre 7°C y 17°C, en los departamentos de Ancash, Cajamarca, La Libertad, Lima, Cusco, Junín, Ayacucho, Apurímac y Huánuco. Crece en clima cálido, templado y frío, entre temperaturas de 8 – 26°C y humedad atmosférica de 60 – 80%. El suelo donde crece es arcilloso, arenoso – arcilloso, franco – areno – arcilloso. El hábitat tiene pendientes secas y pedregosas, en ladera de arbustos, ampliamente fragmentados o modificados; generalmente en bordes de chacras, caminos y carreteras.⁸

2.2.4. Composición química

Contiene aceite esencial rico en citral (30%), con carburos (limoneno), alcoholes terpénicos (linalol, terpineol), cineol, un aldehído sesquiterpénico: cariofileno; furocumarinas. Flavonoides.¹¹

En las hojas hay un 0,20% de esencia, que contiene citral, limoneno levógiro, 10 a 15% de verbenona, etc.⁸

Las hojas y flores contiene aceite esencial (0,5 – 2,0%), ácidos fenólicos, flavonoides, taninos hidrolizables, flavonas y alcaloides. Los componentes mayoritarios del aceite esencial son: cineol. Citral (20 – 39%), *l* – limoneno (10 – 15%) sesquiterpenos (40 – 45%), linalool (3,5 – 11,0%), *d* – verbenona, aldehídos y cetonas. Además de los compuestos mayores descritos, contiene terpenos (dipenteno), aldehídos y cetonas (isómeros de fotocitral, *l* – carvona y trazas de furfural y kobusona), alcoholes (*d* - α – triterpeno, borneol, nerol, nerelidiol, geraniol, citronelol, cedrol), sesquiterpenos (*d* – β – cariofileno, isocariofileno, óxido de 2,6- β -cariofileno), ácidos (acético, isovaleriánico) y pirroles.¹⁰

El aceite esencial se obtiene por destilación con arrastre de vapor de los tallos tiernos y hojas, con un rendimiento de 0,07 – 0,7% (hojas 0,42 – 0,65%; tallos 0,34%⁹). Las constantes fisicoquímicas son: color rojizo, olor a limón, densidad 0,890 – 0,912; índice de refracción 1,482 – 1,488; rotación óptica específica -10° a 18°C; punto de ebullición 200°C, soluble en 1 – 6 volúmenes de alcohol 80%, 1 – 5 en alcohol de 90%.¹⁰

2.2.5. Usos medicina tradicional

La parte utilizada es el tallo y las hojas. La forma de preparación es en infusión, tisanas y cocimientos. Contiene aceite esencial muy oloroso, usado como bebida estimulante. Las hojas son muy olorosas por su contenido en aceites esenciales. La infusión se usa como tónico estomacal, carminativo, antiespasmódico, calmante de la congestión bronquial y nasal, además de sedativa. Las hojas y flores poseen propiedades digestivas, emenagogas, antiespasmódicas suaves, analgésicas y antifatulentas; muy eficaces contra enfermedades nerviosas como melancolía, histeria, hipocondría y afecciones del corazón.⁸

2.2.6. Acción farmacológica

El cedrón es un excelente corrector organoléptico de aroma y sabor. Tradicionalmente se considera digestiva, carminativa y espasmolítica. Se ha usado como tranquilizante suave, aunque parece que esta acción se debe sólo al suave efecto relajante que puede producir la toma de una infusión caliente.¹¹

Está indicado en la dispepsia, meteorismo, espasmos gastrointestinales. Se administra la infusión, una cucharada de postre por taza, tres o más al día.¹¹

Otras propiedades terapéuticas son calmante, digestivo, flatulencia, indigestión y acidez (hojas). Sedativo, alivio abdominal (planta entera). Tónico, antidepresivo (planta entera). Antiespasmódico, febrífugo, sedativo y digestivo (hojas y brotes florales). Tratamiento de acné, furúnculos y quistes.¹²

Sin embargo, presenta toxicidad y sensibilización de la piel a la luz solar (aceite esencial). Irritación gástrica (infusión en dosis elevadas).

También presenta interacción, puede interactuar con medicamentos, específicamente aquellos de acción similiar.¹²

La materia prima son las hojas y flores secas y el aceite esencial, que deben reunir las mismas características fisicoquímicas y sanitarias de la materia prima usada para la elaboración de productos fitofarmacéuticos; se usa en la industria de perfumes aunque es escaso y caro; en la industria farmacéutica como aperitivo, aromático, espasmolítico, tónico y diaforético.¹⁰

2.2.7. Otros usos

Sus hojas y flores confieren un sabor refrescante a las bebidas y ensaladas, se pueden añadir a las salsas que requieren sabor delicado a limón; también se emplean en la fabricación de perfumes y jabones de tocador.⁸

2.3. Músculo liso

El músculo liso se distingue, en el aspecto anatómico, de los músculos esqueléticos y cardíaco porque no tiene estrías transversales visibles. Tiene

actina y miosina II, que se deslizan la una sobre la otra para producir contracción. Sin embargo, estas sustancias no se colocan en disposiciones regulares, como sucede en los músculos esqueléticos y cardíaco, por lo cual faltan las estriaciones. El músculo liso también posee tropomiosina, pero parece faltar la troponina. Las isoformas de la actina y miosina son diferentes de las que existen en el músculo esquelético. Hay un retículo sarcoplasmático, pero está poco desarrollado. En general, los músculos lisos contienen pocas mitocondrias y dependen en gran medida, de la glucólisis para satisfacer sus necesidades metabólicas.¹³

2.3.1. Tipos de músculo liso

Hay una considerable variación en la estructura y en la función de los músculos lisos en diferentes partes del organismo. En general, los músculos lisos pueden clasificarse en **visceral y multiunitario**. El músculo liso visceral aparece en capas grandes, tiene puentes de baja resistencia entre las células musculares individuales y funciona de una manera sincicial. Los puentes, al igual que los que presentan el músculo cardíaco, son uniones donde las membranas de dos células adyacentes se fusionan y forman uniones de hendidura. El músculo liso visceral se encuentra principalmente en las paredes de las vísceras huecas. Como ejemplos están la musculatura del intestino, del útero y de los uréteres. El músculo multiunitario está formado por unidades individuales sin puentes de interconexión. Se encuentra en estructuras como el iris ocular, en el cual ocurren contracciones finas y graduadas. No está bajo control voluntario, pero presenta muchas similitudes funcionales con el músculo esquelético.¹³

2.3.2. Músculo liso visceral

El músculo liso visceral se caracteriza por la inestabilidad de su potencial de membrana y por el hecho de que presenta contracciones continuas e irregulares, independientes de su inervación; este estado sostenido de contracción parcial se

llama **tono**. El potencial de membrana no tiene un verdadero valor de reposo y es relativamente bajo cuando el tejido se encuentra en actividad y más alto cuando está inhibido, aunque en periodos de relativa quietud tiene un valor promedio de 50 milivoltios. Superpuestas al potencial de membrana se observan ondas de diversos tipos.

Respecto a las bases moleculares de la contracción, podemos decir que el **calcio** participa en el inicio de la contracción del músculo liso, tal como lo hace en el músculo esquelético. Sin embargo, como el músculo liso visceral posee, en general, un retículo sarcoplasmático de escaso desarrollo, el aumento en la concentración intracelular de calcio que inicia la contracción se debe, principalmente, al ingreso de dicho ion desde el líquido extracelular, a través de los canales de calcio con compuerta de voltaje. Además, la miosina en el músculo liso debe estar fosforilada para la activación de la ATPasa de miosina. La fosforilación y desfosforilación de la miosina también ocurre en el músculo esquelético, pero la misma no es necesaria para la activación de la ATPasa. En el músculo liso, el calcio se une a la calmodulina y el complejo resultante activa la cinasa para cadenas livianas de miosina dependiente de calmodulina, enzima que cataliza la fosforilación de la miosina. Luego la actina se desliza sobre la miosina, y se produce la contracción. Esto contrasta con lo que sucede en los músculos esqueléticos y cardíaco, donde la contracción se desencadena por la unión del calcio a la troponina C.

La miosina se desfosforila por fosfatasas presentes en la célula. No obstante, esto no necesariamente lleva a la relajación del músculo liso; en realidad parece que el músculo liso tiene un mecanismo de **picaporte o cerrojo para los puentes** por el cual los puentes cruzados de la miosina desfosforilada permanecen fijados a la actina durante cierto tiempo después de que cae la concentración citoplasmática de calcio. Esto produce una contracción sostenida

con poco gasto de energía, lo cual reviste especial importancia en el músculo liso vascular. Se presume que la relajación del músculo ocurre cuando se produce la disociación final del complejo de calcio – calmodulina o cuando entra en juego algún otro mecanismo. Los fenómenos que conducen a la contracción y relajación del músculo liso visceral son:

1. Fijación de la acetilcolina a los receptores muscarínicos.
2. Aumento del flujo de calcio hacia el interior de la célula.
3. Activación de la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina dependiente de calmodulina.
4. Fosforilación de la miosina.
5. Fijación de la miosina a la actina y aumento de la actividad de la ATPasa de miosina.
6. Contracción.
7. Desfosforilación de la miosina por diversas fosfatasa.
8. Relajación, o contracción sostenida, debida al mecanismo de “picaporte” por puentes.

Los acontecimientos en el músculo liso de unidades múltiples son en general similares.

El músculo liso visceral tiene como característica única, a diferencia de otros tipos de músculo, que se contrae cuando lo estiran, aún en ausencia de cualquier inervación extrínseca. El estiramiento se sigue de una declinación en el potencial de membrana, un aumento en la frecuencia de las espigas y un aumento general del tono.

Si se agregan a una preparación de músculo liso intestinal, dispuesta para registrar potenciales intracelulares *in vitro*, adrenalina o noradrenalina, el potencial de membrana en general se hace más grande, las espigas disminuyen de frecuencia y el músculo se relaja. La noradrenalina es el mediador químico

que se libera en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y la estimulación de los nervios noradrenérgicos de la preparación produce potenciales inhibidores. La estimulación de los nervios noradrenérgicos que van al intestino inhibe las contracciones *in vivo*. La noradrenalina ejerce a la vez acciones alfa y beta sobre el músculo. La acción beta disminuye la tensión muscular en respuesta a la excitación, es medida por el AMP cíclico y es probable que se deba al aumento de la captación intracelular de calcio. La acción alfa, que es también la inhibición de la contracción se asocia con el aumento en la salida de calcio desde las células musculares.

La acetilcolina tiene un efecto opuesto al de la noradrenalina sobre el potencial de membrana y la actividad contráctil del músculo liso intestinal. Si se agrega acetilcolina al baño líquido de una preparación de músculo liso *in vitro*, el potencial de membrana disminuye y las espigas se hacen más frecuentes; el músculo se hace más activo, con un aumento en la tensión tónica y en el número de contracciones rítmicas. Este efecto es mediado por la fosfolipasa C y el IP₃, los que aumentan la concentración intracelular de calcio. En el animal intacto, la estimulación de los nervios colinérgicos libera acetilcolina, produce potenciales excitatorios y aumenta las contracciones intestinales. *In vitro* se producen efectos similares por el frío y el estiramiento.¹³

2.3.3. Fisiología de la motilidad intestinal

El tubo digestivo ha desarrollado un complejo repertorio de movimientos coordinados que aseguran la mezcla y propulsión de su contenido durante la fase de digestión, absorción y excreción; estos movimiento resultan de la interacción del sistema nervioso entérico y el aparato muscular del tubo digestivo. Además, en la regulación de la motilidad digestiva intervienen el sistema nervioso central (SNC) y numerosas hormonas gastrointestinales.

El *sistema muscular* se dispone en capas concéntricas formadas por numerosas fibras musculares lisas interconectadas eléctricamente a través de uniones con hendidura (*gap junctions*) y que actúan de esta forma como grandes unidades funcionales. El potencial de membrana de las células musculares lisas oscila –en forma de ondas lentas– merced de la acción de una red sincitial de células que actúan como marcapasos: las células intersticiales de Cajal. Dado que los potenciales de las fibras musculares y por consiguiente su contracción parece no propagarse en largas distancias, la coordinación de la actividad muscular entre tramos alejados del tubo gastrointestinal depende fundamentalmente de patrones espaciotemporales de ondas lentas generadas y por estas células de Cajal.

El *sistema nervioso entérico* posee autonomía propia e incluye circuitos neuronales encargados de regular la función motora gastrointestinal, el flujo sanguíneo local, la secreción y el transporte de sustancias a través de la mucosa y de modula funciones endocrinas del tubo digestivo. Estos circuitos se componen de neuronas integradas en redes de ganglios entéricos conectados entre sí y que se diferencian por la localización, la neuroquímica (en muchas neuronas entéricas coexisten dos o más neurotransmisores), las proyecciones, las conexiones y la función desempeñada. La mayoría de las neuronas entéricas involucradas en funciones motoras se localizan en el plexo mientérico, con algunas neuronas aferentes primarias situadas en el plexo submucoso destinadas a la inervación de la muscular.¹⁴

2.3.4. Subtipos de neuronas entéricas

Se postula la existencia de entre 10^7 y 10^8 neuronas en el *sistema nervioso entérico*, con una amplia variedad de subtipos con características morfológicas, neuroquímicas y funcionales más o menos bien definidas: las *neuronas aferentes primarias* están presentes en los ganglios tanto submucosos como

mientéricos, responden a estímulos químicos lumbales, a la deformación mecánica de la mucosa y a la distensión muscular y representa y representa el 30% de las neuronas mientéricas y el 15% de las submucosas; reciben sinapsis de otras neuronas aferente primarias probablemente mediadas por taquicinas como la sustancia P y se proyecta circunferencialmente para hacer sinapsis con interneuronas ascendentes y descendentes y con motoneuronas tanto excitadoras como inhibitoras. Las *motoneuronas excitadoras* representan el paso final en la activación motora de las capas musculares circular (14% neuronas entéricas) y longitudinal (25%); utilizan acetilcolina y taquicinas como neurotransmisoros y hacen sinapsis tanto directamente sobre el músculo como indirectamente sobre la red de células intersticiales. Las *motoneuronas inhibitoras* constituyen el 17% de las neuronas entéricas y proyectan sus axones sobre la capa muscular circular también de forma directa o indirecta a través de las células intersticiales de Cajal donde se relacionan estrechamente con los de las motoneuronas excitadoras, utilizando como neurotransmisores óxido nítrico, adenosintrifosfato (ATP), péptido intestinal vasoactivo (VIP) y péptido hipofisario activador de la adenilciclase. Las *interneuronas ascendentes* representan alrededor del 5% del total; dirigen sus axones en sentido oral para conectar con motoneuronas excitadoras circulares mediante sinapsis colinérgicas nicotínicas y no colinérgicas, y reciben axones de otras interneuronas ascendentes formando una red excitadora ascendente. Existen diversos subtipos de *interneuronas descendentes* (7% de neuronas entéricas); las que utilizan acetilcolina y somatostatina como neurotransmisores, de forma filamentosa, reciben estímulos principalmente de neuronas aferentes no primarias, las que contienen acetilcolina y serotonina proyectan en sentido anal hacia otras neuronas mientéricas y submucosas, pero no hacia motoneuronas inhibitoras, mientras las que utilizan óxido nítrico o VIP lo hacen también en sentido oral, pero de

forma dual, tanto hacia neuronas mientéricas como submucosas, hecho que probablemente represente el nexo funcional entre las vías motora, secretora y vasomotora. Existen dos clases de *neuronas secretomotoras y vasomotoras* tanto en los ganglios mientéricos (1% del total de neuronas) como en los ganglios submucosos (mucho más abundantes hasta el 70%): dirigen sus axones sobre la mucosa o sobre vasos sanguíneos utilizando acetilcolina o VIP como neurotransmisores; algunas de ellas que contienen VIP envían sus proyecciones hacia ganglios mientéricos, representado probablemente la base de la conexión funcional entre secreción y motilidad.¹⁴

2.4. Fármacos espasmolíticos

Los espasmolíticos ejercen su efecto terapéutico mediante la relajación de la fibra muscular lisa de la pared gastrointestinal por un mecanismo directo, no mediado por receptores de ningún neurotransmisor. Induce la relajación de todo tipo de fibra muscular lisa, probablemente por su capacidad de inhibir la fosfodiesterasa y elevar los niveles de AMP cíclico. Los más empleados son papaverina, mebevirina, fenpipramida, pramiverina, pitofenona y mebutina. En dosis altas pueden producir hipotensión por relajación de la musculatura lisa vascular. En general, se utilizan asociados a agentes anticolinérgicos como la atropina, butilescopolamina, metilescopolamina, dicloverina, otilonio, bromuro y pinaverio, como tratamiento sintomático de dolores cólicos tanto gastrointestinales como uretrales y uterinos. Una de sus principales indicaciones es el tratamiento del dolor abdominal en pacientes con síndrome de intestino irritable; la butilescopolamina se emplea por vía intravenosa para disminuir la motilidad duodenal y facilitar así la realización de colangiografía retrógrada endoscópica. El analgésico pirazólico metamizol (o dipirona) posee también una ligera actividad relajante de la fibra muscular lisa, por lo que también es útil, especialmente en asociación, como espasmolítico.¹⁴

2.5. Metabolitos secundarios relacionados con el efecto antiespasmódico

2.5.1. Triterpenos y esteroides

Los triterpenos son compuestos muy difundidos en la naturaleza, principalmente en el reino vegetal, se han aislado también del reino animal, tal es el caso del escualeno obtenido del aceite del hígado de tiburón.

Los esteroides constituyen un grupo de productos de origen vegetal y animal.

Comprenden una gran variedad de compuestos, tales como esteroides, glicósidos cardiotónicos, sapogeninas, hormonas sexuales.¹⁵

2.5.2. Cumarinas

Las cumarinas tiene diversas actividades farmacológicas como: anticoagulante y antibacteriana del dicumarol, insecticida, las aplicaciones de las cumarinas como saborizante y en perfumería.¹⁵

2.5.3. Alcaloides

Se incluyen aquellas sustancias básicas que contienen uno o más átomos de nitrógeno como parte de un sistema cíclico, que manifiestan significativamente actividad farmacológica y han sido biosintetizados de aminoácidos precursores; compuestos que llevan estas características se dicen que son verdaderos alcaloides.

La acción farmacológica de los alcaloides es sumamente amplia: analgésicos, narcóticos, estimulantes, expectorantes, etc.¹⁶

2.5.4. Taninos

Los taninos son compuestos químicos no cristalizables que forman con el agua soluciones coloidales de reacción ácida y de sabor muy acre; los taninos precipitan a las proteínas en solución y se combinan con ellas, haciéndolas resistentes a las enzimas proteolíticas. Aplicados a los tejidos vivos, esta acción se conoce como acción astringente y es la base para la acción terapéutica.¹⁶

Los taninos tienen también acción antiinflamatoria, lo que hace posible lo siguiente: protege la piel lesionada de los irritantes, impide las exudaciones y secreción de la mucosa.¹⁶

2.5.5. Flavonoides

Son ampliamente representados en el reino vegetal donde se encuentran

generalmente en forma de glicósidos y en muchos casos dando pigmentación variada a los mismos.

Responden al núcleo de las fenil cromonas y desde el punto de vista farmacológico contrarrestan la fragilidad capilar de los vasos sanguíneos, favoreciendo por tanto los procesos circulatorios.¹⁶

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar del trabajo de investigación

El presente trabajo de Investigación se realizó en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de abril a octubre de 2006.

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población

Hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón" recolectados en la provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho.

3.2.2. Muestra

2 kg de hojas secas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón".

3.2.3. Unidad experimental

Se utilizó 12 cobayos machos, de pesos entre 400 a 500 g, adquiridos en el Instituto de Investigación Agraria de Ayacucho.

3.3. Diseño metodológico para recolección de datos

3.3.1. Procedimiento para la recolección de muestra

La planta se recolectó manualmente, en las horas de la mañana, en un clima templado, en su estadio de floración, durante el mes de abril del 2006.

3.3.2. Secado, molienda y tamizaje de la muestra

Antes de proceder al secado la muestra se lavó y desinfectó con solución

de hipoclorito de sodio. La planta se colocó encima de papeles para una mayor absorción de agua, el secado se realizó a temperatura de ambiente con ventilación necesaria. Las hojas secas se seleccionaron y fueron reducidas de tamaño con un molino de cuchillas.

3.3.3. Preparación del extracto hidroalcohólico

Para el extracto hidroalcohólico se utilizó 500 g de muestra seca y pulverizada y se realizó la extracción por la técnica de percolación, utilizando para tal fin un percolador de acero inoxidable y como solvente alcohol de 80°. ¹⁷

3.3.4. Evaluación de los parámetros fisicoquímicos

Una vez obtenida el extracto hidroalcohólico de “cedrón”, se evaluaron los parámetros fisicoquímicos como las características organolépticas, pH, índice de refracción, peso específico, sólidos totales solubles, análisis capilar, porcentaje de alcohol. ¹⁷

3.3.5. Identificación de los metabolitos secundarios

Para la determinación de los metabolitos secundarios en el extracto hidroalcohólico de “cedrón”, se utilizó pruebas de coloración y precipitación. ¹⁷

3.3.6. Preparación del elixir ¹⁸

El elixir al 1%, se preparó con la siguiente composición:

Extracto hidroalcohólico	1,0 ml
Jarabe simple	37,5 ml
Talco	30,0 g
Alcohol y agua c.s.p.	100,0 ml

Para la concentración al 5% se varió proporcionalmente la cantidad de extracto hidroalcohólico.

Para la preparación del elixir, se mezcló el extracto hidroalcohólico con 25 ml de alcohol, se añadió el jarabe simple con agitación y se completó con agua

cantidad suficiente para 100 ml. Posteriormente se agregó el talco, se agitó y filtró hasta obtener una solución transparente.¹⁸

El jarabe simple se preparó mezclando 850 g de azúcar en agua cantidad suficiente para 1000 ml, se añadió metilparabeno 0,18% y propilparabeno 0,02%.

3.3.7. Determinación del efecto antiespasmódico

Se mantuvo en ayunas a los animales 24 horas antes del experimento, se sacrificó a los cobayos por dislocación cervical y fueron desangrados.

Luego se realizó una laparotomía y se aisló un segmento de íleon de más o menos de 10 cm de longitud, el cual se sumergió en solución nutritiva de Tyrode a 37°C, con provisión de oxígeno. Se obtuvo segmentos de 2 cm de longitud, despojando previamente su envoltura mesentérica y atando ambos extremos con seda quirúrgica sin ocluir la luz intestinal.

El íleon preparado se colocó en el baño para órganos aislados que contenía 40 ml de solución de Tyrode a 37°C, con la siguiente composición en gramos por litro: 8 g de NaCl; 0,2 g de KCl; 0,2 g CaCl₂·2H₂O; 0,0575 g NaH₂PO₄·H₂O y 0,2133 MgCl₂·6H₂O.

La solución fue burbujeadada con una mezcla de 95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono. Se fijó uno de los extremos del hilo de seda a la aguja inscriptora la cual estuvo conectada al tambor giratorio del quimógrafo. Se utilizaron 2 a 3 segmentos de íleon por cuy.^{19, 20}

Se trabajó con acetilcolina como agente espasmógeno a una concentración 5 x 10⁻⁴ M) y Atropina 1 x 10⁻⁵ M como medicamento antiespasmódico.

Se trabajó con el extracto fluido a las concentraciones de 1 y 5%. Para el experimento se utilizaron 5 grupos de cobayos, cada grupo con tres cobayos y se utilizó dos segmentos de íleon por cada cobayo. Previamente, se evaluó la respuesta contráctil del íleo frente a los excipientes utilizados para la formulación

del elixir, el cual demostró no tener efecto en la respuesta contráctil.

El experimento se diseñó, como se detalla a continuación:

Primer Grupo: Se administró Acetilcolina 5×10^{-4} M, para confirmar la respuesta contráctil del íleo aislado.

Segundo Grupo: Se administró 0,5 ml de Atropina 1×10^{-5} M más 0,5 ml de Acetilcolina 5×10^{-4} M, para evaluar la respuesta contráctil del íleo por efecto de un agente antiespasmódico.

Tercer Grupo: Se administró 0,5 ml de elixir al 1% más 0,5 ml de Acetilcolina 5×10^{-4} M.

Cuarto Grupo: Se administró 0,5 ml de elixir al 5% más 0,5 ml de Acetilcolina 5×10^{-4} M.

La medición de la respuesta contráctil para cada tratamiento con agente antiespasmódico fue de la siguiente manera:

1. Adicionar agente antiespasmódico (Atropina o elixir)
2. Registrar la respuesta contráctil.
3. Adicionar agente espasmódico (Acetilcolina)
4. Registrar la respuesta contráctil.
5. Lavar el íleo.
6. Adicionar agente espasmódico (Acetilcolina)
7. Registrar la respuesta contráctil.

Se midió las respuestas contráctiles en centímetros de desplazamiento, registradas en el Quimógrafo.

3.4.- Análisis estadístico

Se calculó la diferencia de la respuesta contráctil de los agentes antiespasmódicos con la respuesta del agente espasmódico y se reportó los resultados en porcentaje de disminución de la respuesta contráctil.

Se calculó el promedio, la desviación estándar y se presentaron en gráficos de

barras e intervalo de confianza.

Se realizó el análisis de comparación de medias a través del Análisis de Varianza y la Prueba de Tukey²¹ con un 95% de nivel de confianza, para lo cual se utilizó el programa SPSS versión 19,0.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos del extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloisya triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón". Ayacucho 2014

Ensayos	Extracto hidroalcohólico
Características organolépticas	Sabor: amargo Olor: sui generis Color: verde característico
pH	6,5
Índice de refracción	1,365
Peso específico	0,980 g/ml a 25°C
Sólidos totales solubles	6,6%
Análisis capilar	Color vivamente coloreado, altura 12,5 cm que corresponde a altas, forma de la franja irregularmente dentada, examen a luz UV presenta fluorescencia verde carmelita brillante.
Contenido alcohólico del extracto	10%

Tabla 2. Resultados de la identificación de metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloisya triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón". Ayacucho 2014

Metabolito secundario	Resultado	Observaciones
Triterpenos y esteroides (Lieberman y Burchad)	+++	Coloración verde en la interfase
Flavonoides (Shinoda)	++	Coloración roja en la fase amíllica
Fenoles y taninos (FeCl ₃)	+++	Formación de una coloración verde petróleo
Lactonas y cumarinas	++	Coloración roja
Azúcares reductores (Benedict)	+++	Precipitado rojizo
Catequinas (Na ₂ CO ₃)	+	Fluorescencia verde carmelita
Saponinas (espuma)	+	Espuma
Aminoácido (Ninhidrina)	+	Coloración violeta

Leyenda:

- (+) : Escasa
- (++) : Buena
- (+++): Excelente

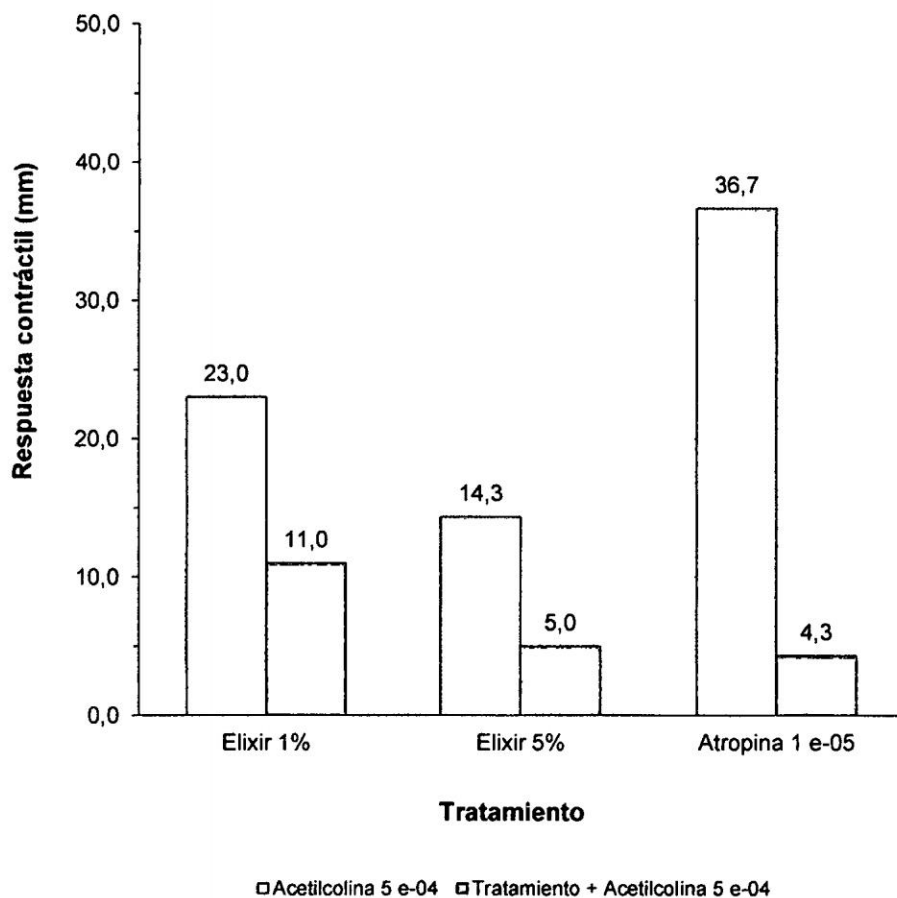
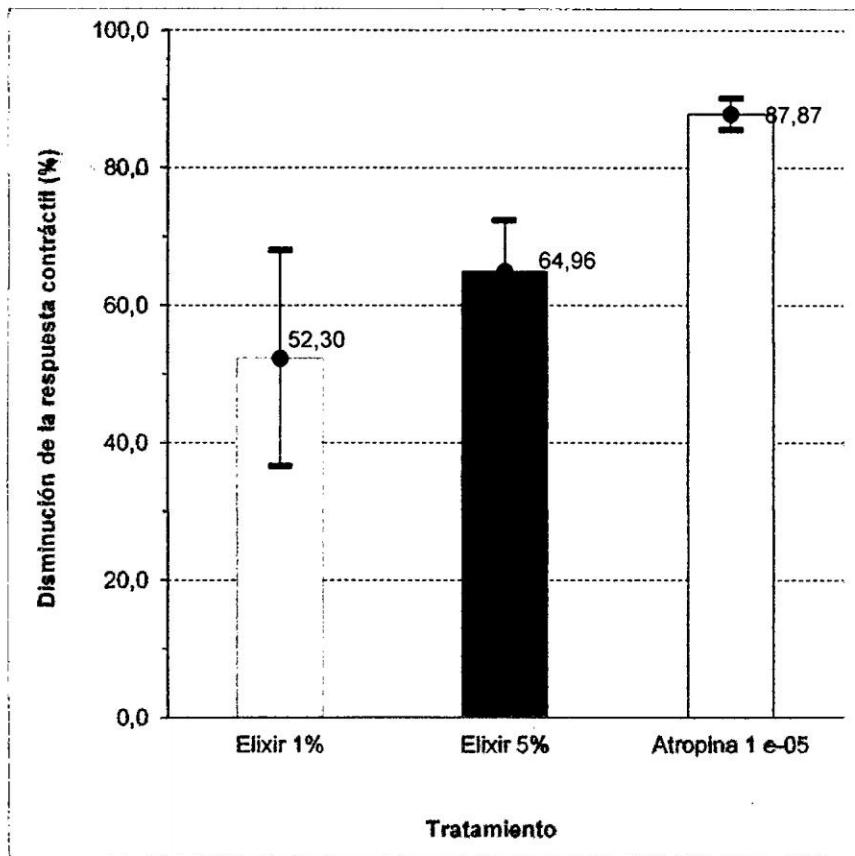


Figura 1. Variación de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón". Ayacucho 2014



$p < 0,05$

Figura 2. Disminución de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón". Ayacucho 2014

Tabla 3. Resultado del análisis de comparaciones múltiples de la respuesta contráctil del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón". Ayacucho 2014

Tratamiento	N	Sub conjunto homogéneo (p < 0,05)		
		1	2	3
Elíxir 1%	3	52,30		
Elíxir 5%	3		64,96	
Atropina 1 x 10 ⁻⁵ M	3			87,87
Sig.		1,000	1,000	1,000

V. DISCUSIÓN

Aloysia triphylla (L. Her.) Britt. “cedrón”, es una planta nativa de América del Sur. Se cultiva en climas subtemplados y subtropicales de América Latina y el Caribe; cultivada en las regiones mediterráneas de Europa y África. En general, el cedrón se considera como tónico estomacal, antiespasmódico y carminativo. En infusiones, ramitas con las hojitas y flores de esta planta y tomado en ayunas, da excelentes resultados en personas con inapetencia, digestiones pesadas, dolor de estómago, vómitos, etc.²²

Para la realización del presente trabajo de investigación, se tuvo como referencia la investigación realizada por Chanco¹, en el cual determinó el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. “cedrón”, haciendo uso de la técnica de íleo aislado de cobayo y la acetilcolina como agente espasmógeno.

En el presente trabajo se evaluó el efecto antiespasmódico del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. “cedrón”, para lo cual se usó también la técnica de íleo aislado de cobayo y se evaluó la respuesta contráctil frente a la acetilcolina.

La Tabla 1, muestra los resultados de la evaluación de los parámetros fisicoquímicos del extracto hidroalcohólico de cedrón. El extracto presenta un sabor amargo, olor *sui generis* y color verde, tiene un pH de 6,5; un índice de

refracción de 1,365; peso específico de 0,980 g/ml a 25 °C; 6,6% de sólidos totales y un contenido alcohólico de 10%. Estos valores son muy parecidos a los determinados por Espinoza², que si bien uso las hojas de *Marrubium vulgare* para la elaboración de su extracto; sin embargo, utilizó la misma técnica de percolación y como solvente una mezcla hidroalcohólica.

De la identificación fitoquímica del extracto hidroalcohólico de “cedrón” (Tabla 2), se reporta la presencia de triterpenos y esteroides, flavonoides, fenoles y taninos, cumarinas y saponinas como metabolitos secundarios representativos. Estos resultados son una confirmación de lo obtenido por Chanco¹, quien realizó la identificación fitoquímica del extracto hidroalcohólico de “cedrón”. En la publicación de Fitoterapia.net, se reportan como principales constituyentes de *Lippia citriodora* Palau (sin. *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt.), el aceite esencial rico en citral (30%), con carburos (limoneno), alcoholes terpénicos (linalol, terpineol), cineol, un aldehído sesquiterpénico: cariofileno; furonacumarinas y flavonoides.¹¹

Para la preparación del elixir al 1% y 5% con extracto hidroalcohólico de “cedrón”, se utilizó jarabe simple, talco, alcohol y agua.

Para determinar el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. “cedrón”, se utilizó la técnica de íleo aislado de cobayo, utilizando como agentes espasmógeno a la acetilcolina.

En la Figura 1, se muestra la disminución de la respuesta contráctil del elixir al 1%, el cual disminuye la respuesta contráctil inducida por acetilcolina en promedio de 23,0 mm a 11,0 mm. El elixir al 5% disminuye la respuesta contráctil inducida por acetilcolina en promedio de 14,3 mm a 5,0 mm. La atropina $5 \times 10^{-5}M$ disminuye la respuesta contráctil inducida por acetilcolina en promedio de 36,7 mm a 4,3 mm.

En la Figura 2, se presenta el porcentaje de disminución de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón". El elixir al 1% disminuye en un 52,30%; el elixir al 5% disminuye en un 64,96% la respuesta contráctil. Asimismo, la atropina disminuye en un 87,7% la respuesta contráctil.

En la Tabla 3, se presenta el resultado del análisis de comparaciones múltiples de la respuesta contráctil del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón" en comparación con atropina, se determinó que los porcentajes de disminución de la respuesta contráctil para el elixir al 1%, 5% y atropina, son estadísticamente diferentes ($p < 0,05$).

Entre los fenómenos iniciales que conducen a la contracción y relajación del músculo liso visceral tenemos la fijación de la acetilcolina a los receptores muscarínicos y el aumento del flujo de calcio hacia el interior de la célula.¹³

Además, los espasmolíticos ejercen su efecto terapéutico mediante la relajación de la fibra muscular lisa de la pared gastrointestinal por un mecanismo directo, no mediado por receptores de ningún neurotransmisor. Induce la relajación de todo tipo de fibra muscular lisa, probablemente por su capacidad de inhibir la fosfodiesterasa y elevar los niveles de AMP cíclico. Los más empleados son papaverina, mebevirina, fenpipramida, pramiverina, pitofenona y mebutina. En general, se utilizan asociados a agentes anticolinérgicos como la atropina, butilescopolamina, metilescopolamina, dicloverina, otilonio, bromuro y pinaverio.¹⁴ Observamos que de los fármacos mencionados la mayoría son derivados de alcaloides.

Los resultados de la investigación no reportan la presencia de alcaloides, por el cual surge la pregunta, cuál es el posible mecanismo de acción del "cedrón" y

cuál de los metabolismos secundarios encontrados tiene relación con el efecto antiespasmódico.

Para absolver está cuestionamiento, se hará referencia a otras plantas medicinales que poseen efecto antiespasmódico demostrado.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en su publicación del 31 de octubre del 2007, reporta que el principal efecto farmacodinámico del aceite de menta sobre el tracto gastrointestinal es un efecto antiespasmódico dosis dependiente sobre el tejido muscular, el mecanismo es por interferencia del mentol sobre el movimiento de calcio a través de la membrana.²³

De igual manera, Dewick²⁴ en su publicación Medicinal Natural Products, indica que los principales constituyentes de *Mentha x piperita* son el mentol, mentona, isomentona, cineol, entre otros. Todos ellos, son derivados de monoterpenos, principal constituyente del aceite esencial de la menta.

El aceite esencial de cedrón es rico en citral (30%), con carburos (limoneno), alcoholes terpénicos (linalol, terpineol), cineol, un aldehído sesquiterpénico: cariofileno; furocumarinas y flavonoides.¹¹

Si bien, no hay disponible información sobre el mecanismo de acción del "cedrón", podemos tratar de entender que el cedrón ejerce efecto en el tracto gastrointestinal por interferencia sobre el movimiento de calcio a través de la membrana.²³

En experimentos realizados por Hawthorn et al. con preparaciones aisladas de músculo liso, encontraron que el mentol y el aceite esencial de menta, inhiben competitivamente los canales de calcio. El mecanismo de acción en el músculo liso parece implicar antagonismo de canales de calcio. En un conjunto de experimentos realizados en yeyuno de conejo y el colon de cobayo se observó una reducción de la entrada de calcio, por acción del aceite de menta. El bloqueo del canal de calcio por acción de la menta y sus componentes puede

influir en la actividad de transporte y secretora de los enterocitos que recubren el lumen intestinal. En su experimento usando capas intestinales yeyuno de rata Wistar y aplicando el aceite de menta (1 y 5 mg/ml) al lado de la mucosa, esta inhibió significativamente la absorción de glucosa sodio dependiente y el transporte activo de la glicina, mientras que la aplicación de serosa (1 mg/ml) inhibe la secreción inducida por acetilcolina. La menta piperita y el mentol muestran una efectiva estimulación de la actividad colerética en ratas a dosis de 25 – 50 mg/kg administrados por vía intramuscular. Trabace y col. Observaron un incremento significativo del flujo biliar en ratas tratadas con 830 µl/kg administrado con sonda, pero no a bajas dosis. Un posible mecanismo puede involucrar la disponibilidad de mentol por inhibición de los canales β-D-glucoronido, un compuesto colestático.²⁵

Por todo analizado podemos concluir que el elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt “cedrón”, posee efecto antiespasmódico por disminuir la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo inducido por acetilcolina.

VI. CONCLUSIONES

1. El elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón" posee efecto antiespasmódico.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón" presenta un sabor amargo, olor sui géneris y color verde, tiene un pH de 6,5; un índice de refracción de 1,365 y peso específico de 0,980 g/ml a 25 °C; 6,6% de sólidos totales y un contenido alcohólico de 10%.
3. El extracto hidrolacohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt reporta la presencia de triterpenos y esteroides, flavonoides, fenoles y taninos, cumarinas y saponinas.
4. Se formuló el elixir al 1% y 5% con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón", utilizando jarabe simple, talco, alcohol y agua.
5. El elixir al 1% y 5% elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón", disminuyen la respuesta contráctil en un 52,30 % y 64,96% respectivamente y son estadísticamente menores a la atropina que disminuye en un 87,7% ($p < 0,05$).

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios de estabilidad del elixir elaborado a base extracto hidrolacohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt.
2. Realizar ensayos de respuesta contráctil del elixir elaborado a base extracto hidrolacohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. a mayores concentraciones.
3. Realizar estudio de toxicidad del extracto hidrolacohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chanco Y. Efecto antiespasmódica del extracto acuoso e hidroalcohólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón" en el íleo aislado de "cuy". [Tesis]. Ayacucho; 2005.
2. Espinoza A. Evaluación del efecto antiespasmódico del extracto fluido de las hojas de *Marrubium vulgare* L. "oje jora" en íleo aislado del cuy. [Tesis]. Ayacucho; 2005.
3. Yuncacallo L. Efecto antiespasmódico de los extractos de *Lepechinia meyerii* (Walp) Epl. "pampa salvia". [Tesis]. Ayacucho; 2005.
4. Espinoza P. Efecto antiespasmódico de los extractos de *Melissa officinalis* L. "toronjil" [Tesis]. Ayacucho; 2004.
5. Díez MJ. Efecto antiespasmódico de *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña". [resumen]. Inst. Inv. C. Biol. 2002.
6. Vega R, Carballo, Sánchez. Efecto sobre la motilidad intestinal y toxicidad aguda oral del extracto fluido de *Ocimum gratissimum* L. "orégano cimarrón". [resumen]. CIDEM. Rev. Cub. 1997; Vol. 2(2-3).
7. Morón F, Furones J, Pinedo Z. Actividad espasmolítica del extracto fluido de *Matricaria recutita* "manzanilla" en órganos aislados. [resumen]. Rev. Cub. 1996; Vol 1(1):19.
8. Mostacero LJ, Mejía CF. Taxonomía de fanerógamas peruanas: Perú; CONCYTEC. 1993.
9. Flora Ibérica. [sede we]. España. [actualizada el 08 de marzo de 2014; acceso 09 de marzo de 2012]. Disponible en <http://www.floraiberica.es>.
10. Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala: Guatemala; Edit. Universitaria. 1996.
11. Fitoterapia.net. Fitoterapia [sede web]. España [actualizada el 08 de marzo de 2014; acceso 09 de marzo de 2012]. Disponible en <http://www.fitoterapia.net>.
12. Jardín Botánica UTAD [sede we]. España. [actualizada el 08 de marzo de 2014; acceso 09 de marzo de 2012]. Disponible en <http://www.fichas.inforjardin.com>.
13. Ganong FW. Fisiología médica: México; Edit. Manual Moderno. 1996.
14. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain L, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Farmacología Básica y Clínica/ Velázquez. 18ª ed. España: Edit. Médica Panamericana; 2009.
15. Bruneton J. Elementos de fitoquímica y farmacognosia. España: Edit. Acribia S.A.; 1991.
16. Evans W. Farmacognosia. 13ª ed. México: Edit. Interamericana Mc. Graw Hill; 1991.
17. Miranda Martínez M, Cuellar Cuellar A. Manual de prácticas de laboratorio Farmacognosia y Productos Naturales. Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos; 2000.
18. Rodríguez R. Compendio de fórmulas magistrales y sus técnicas de manufactura. 2ª ed. Caracas; 1991.
19. CYTED. Manual de técnicas de investigación. Programa Iberoamericano de ciencias y tecnología para el desarrollo. 1ª ed. CONCYTEC. Lima; 1996.
20. Perry WL. Pharmacological experiments on isolated preparations. Dept. Pharmacology. Edinburgh University; 1969.
21. Daniel WW. Bioestadística. 3ª ed. México: Edit. Limusa; 1991.
22. Cornejo AV. Las plantas medicinales y sus utilidades. Ayacucho: UNSCH; 1983.

23. EMEA. Community Herbal Monograph on *Mentha x Piperita* L. Aethroleum. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. London, 31 October 2007.
24. Dewick PM. Medicinal Natural Products. 2^a ed. Inglaterra; 2002
25. McKay LD, Blumberg BJ. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). [abstract]. *Phytother. Res*: 20, 619-633 (2006)

ANEXOS

Anexo 1

Certificado de la clasificación taxonómica



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. Conrado, POMA RODRIGUEZ**, 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	:	LAMIALES
FAMILIA	:	VERBENACEAE
GENERO	:	Aloysia
ESPECIE	:	<i>Aloysia triphylla</i> (L.Her) Britt.
N.V.	:	"cedrón"

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

Ayacucho, 10 de Abril del 2006

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

Dña. Laura Rocío de Medina
JEFE

Anexo 2



Figura 3. Recolección de la muestra vegetal en el Distrito de Ayacucho.

Anexo 3

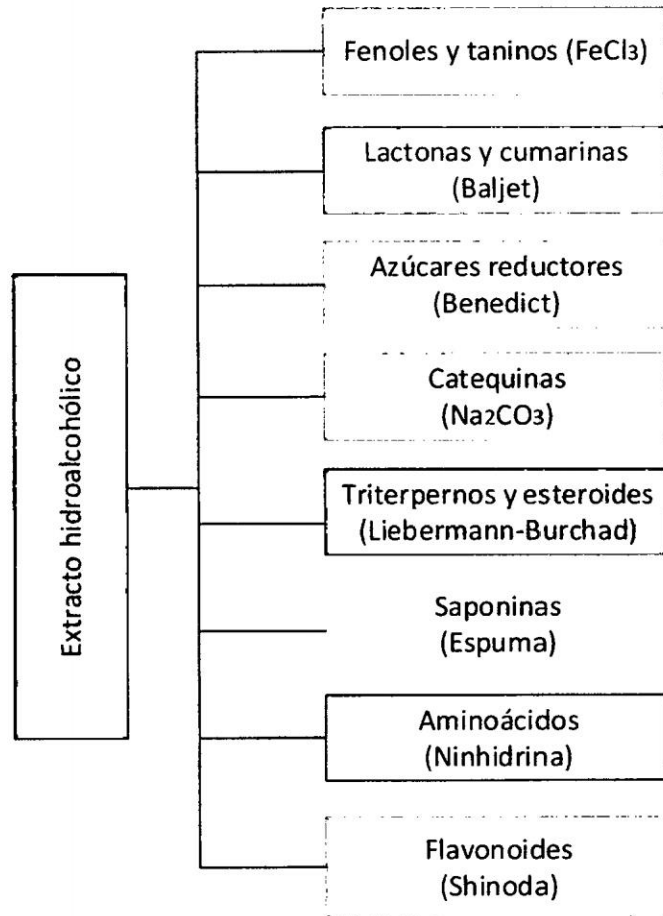


Figura 4. Esquema general para la identificación de los metabolitos secundarios del *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón.

Anexo 4



Figura 5. Identificación de los metabolitos secundarios del *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt. "cedrón.

Anexo 5

Tabla 4. Datos descriptivos de la disminución de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón". Ayacucho 2014

Tratamiento	N	Media	Desv. estándar	Error estándar	Media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Elixir 1%	3	52,3	6,3	3,64	36,61	67,99	45,45	57,89
Elixir 5%	3	64,9	2,9	1,71	57,60	72,31	61,54	66,67
Atropina 1x10-5 M	3	87,8	0,91	0,52	85,60	90,13	86,84	88,57
Total	9	68,3	16,0	5,33	56,07	80,67	45,45	88,57

Anexo 6

Tabla 5. Análisis de varianza de la disminución de la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por efecto del tratamiento elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de hojas de *Aloysia triphylla* (L. Her.) Britt "cedrón". Ayacucho 2014

Tratamiento	Suma de cuadrados	g.l.	Media de cuadrados	F	Sig.
Entre grupos	1950,04	2	975,02	59,10	$1,12 \times 10^{-4}$
Dentro de grupos	98,98	6	16,49		
Total	2049,03	8			

Anexo 7
Matriz de consistencia

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	MARCO TEÓRICO	METODOLOGÍA
Formulación del elixir antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her) Britt. "cedrón" y evaluación de su efecto antiespasmódico. Ayacucho 2008.	¿Tendrá efecto antiespasmódico el elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her) Britt. "cedrón"?	<p>Objetivo General Determinar el efecto antiespasmódico del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her) Britt. "cedrón".</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterizar el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón". • Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón". • Evaluar las características fisicoquímicas del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón". • Formular elixir al 1 y 5% a base del el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón". • Evaluar la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo por acción del elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón". 	El elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her) Britt. "cedrón" posee efecto antiespasmódico.	<p>Variable Independiente Elixir elaborado con extracto hidroalcohólico de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her) Britt. "cedrón"</p> <p>Indicador: Concentraciones de 1,0% y 5,0%.</p> <p>Variable Dependiente: Efecto antiespasmódico</p> <p>Indicadores: Respuesta contráctil (mm).</p>	<p><i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón", es una planta nativa de América del Sur. Se cultiva en climas subtropicales y tropicales de América Latina y el Caribe; cultivada en las regiones mediterráneas de Europa y África. En general, el cedrón se considera como tónico estomacal, antiespasmódico y carminativo. En infusiones, ramitas con las hojitas y flores de esta planta y tomado en ayunas, da excelentes resultados en personas con inapetencia, digestiones pesadas, dolor de estómago, vómitos, etc. El cedrón es un excelente corrector organoléptico de aroma y sabor. Tradicionalmente se considera digestiva, carminativa y espasmolítica. También se ha usado como tranquilizante suave, aunque parece que esta acción se debe sólo al suave efecto relajante que puede producir la toma de una infusión caliente. Está indicado en la dispepsia, meteorismo, espasmos gastrointestinales. Se administra la infusión, una cucharada de postre por taza, tres o más al día.</p>	<p>Nivel de Investigación. Experimental</p> <p>Población: Hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón" recolectados en la provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho.</p> <p>Muestra: 2 kg de hojas secas de <i>Aloysia triphylla</i> (L. Her.) Britt. "cedrón".</p> <p>Unidad experimental: Se utilizó 15 cobayos machos, de pesos entre 400 a 500 g, adquiridos en el Instituto de Investigación Agraria de Ayacucho.</p> <p>El método: El método usado es el de Magnus, que evalúa la respuesta contráctil del íleo aislado de cobayo frente a la acetilcolina</p> <p>Diseño Experimental: Es el diseño completamente Randomizado serán divididas de manera aleatoria en cinco grupos cada uno con repeticiones de tres cobayos.</p> <p>Análisis Estadístico: Se calculó la diferencia de la respuesta contráctil de los agentes antiespasmógenos con la respuesta del agente espasmógeno y se reportó los resultados en porcentaje de disminución de la respuesta contráctil. Se calculó el promedio, la desviación estándar y se presentaron en gráficos de barras e intervalo de confianza. Se realizó el análisis de comparación de medias a través del Análisis de Varianza y la Prueba de Tukey²¹ con un 95% de nivel de confianza, para lo cual se utilizó el programa SPSS versión 19,0.</p>