

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Actividad antihistamínica y antitusígena del
extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis
peruviana* "aguaymanto". Ayacucho 2015.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

PRESENTADO POR:

Bach. GUILLÉN CHIPANA, Rosalin Lizbet

AYACUCHO – PERÚ

2017

A Dios quien me guió por el buen camino, a mis padres y a mis hijos que me brindaron amor, valores y gracias a ellos soy una persona de bien.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por ser el *Alma Mater*, forjadora de profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y en especial a los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica quienes compartieron sus conocimientos y experiencias durante mi formación profesional.

A mi asesor, el Dr. Q.F. TINCO JAYO, Johnny Aldo; docente asociado a dedicación exclusiva adscrito al Departamento Académico de Medicina Humana de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por orientarme y que gracias a él fue posible concluir este trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes del problema de investigación	3
2.2. <i>Physalis peruviana</i> L. “aguaymanto”	5
2.2.1. Clasificación taxonómica	5
2.2.2. Descripción botánica	5
2.2.3. Distribución	6
2.2.4. Composición química	7
2.2.5. Estudios Farmacológicos	7
2.2.6. Usos en la medicina tradicional	8
2.3. Actividad antihistamínica	8
2.3.1. Histamina	9
2.3.2. Liberación de la Histamina.	9
2.3.3. Química	10
2.3.4. Receptores de la histamina	10
2.3.5. Antihistamínicos	11
2.3.6. Alergia respiratoria	13
2.3.7. Tos	13
2.3.8. Agentes antitusivos	15
2.3.9. Codeína.	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Ubicación	17
3.2. Población y muestra	17
3.3. Animales de experimentación	17
3.4. Procedimiento metodológico	17
3.4.1. Recolección de muestra	17

3.4.2. Obtención del extracto hidroalcohólico	17
3.4.3. Determinación de la actividad antihistamínica	18
3.4.4. Determinación de la actividad antitusígena	19
3.4.5. Diseño experimental	20
3.5. Análisis estadístico	21
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSIÓN	29
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	47

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Clasificación sistemática de <i>Physalis peruviana</i> L. “aguaymanto”	5
Tabla 2 Bloqueadores H ₁ de primera generación.	12
Tabla 3 Bloqueadores H ₁ de segunda generación.	12
Tabla 4 Determinación de la reacción histamínica en cobayos.	20
Tabla 5 Determinación de la actividad antitúsígena en cobayos.	20

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág
Figura 1 Biosíntesis de la histamina.	10
Figura 2 Estructura química de la clorfenamina.	13
Figura 3 Estructura química de la codeína.	16
Figura 4 Número de toses según tratamientos por actividad antihistamínica del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto”. Ayacucho 2015	25
Figura 5 Número de toses según tratamiento por actividad antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto”. Ayacucho 2015.	26
Figura 6 Porcentaje de inhibición de la tos como efecto antihistamínico del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto”. Ayacucho 2015.	27
Figura 7 Porcentaje de inhibición de la tos como efecto antitusígeno del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto”. Ayacucho 2015.	28

ÍNDICE DE ANEXOS

		Pág.
Anexo 1	Certificado de clasificación taxonómica de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto”.	48
Anexo 2	Liberación de histamina	49
Anexo 3	Boleta de venta de adquisición de cobayos <i>Cavia porcellus</i> del INIA.	50
Anexo 4	Cobayos <i>Cavia porcellus</i> con peso de 300 – 500 g.	51
Anexo 5	Fruto de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto”.	52
Anexo 6	Flujograma del estudio de la actividad antihistamínica y antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto”.	53
Anexo 7	Secuencia de pasos para la evaluación de la actividad antihistamínica y antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto” en Cobayos <i>Cavia porcellus</i> .	54
Anexo 8	Test de Kruskal Wallis para comparar la actividad antihistamínica de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto” y un control (clorfenamina).	55
Anexo 9	Test de Kruskal Wallis para comparar la actividad antitusígena de tres extractos hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto” y un control (codeína).	56
Anexo 10	Test de Kruskal Wallis para comparar el porcentaje de inhibición de la tos como efecto antihistamínico de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto” y un control (clorfenamina).	57
Anexo 11	Test de Kruskal Wallis para comparar el porcentaje de inhibición de la tos como efecto antitusígeno de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto” y un control (codeína).	58
Anexo 12	Número de toses en cobayos según repeticiones de la actividad antihistamínica del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto.”	59

Anexo 13	Número de toses en cobayos según repeticiones de la actividad antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> “aguaymanto.”	60
Anexo 14	Matriz de consistencia	61

RESUMEN

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud pública a nivel global cuya incidencia tiende a aumentar a mediano y largo plazo, siendo los niños los más afectados. El presente trabajo de investigación fue realizado con el objetivo de determinar la actividad antihistamínica y antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”. Se realizó en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de julio a setiembre de 2015. Los frutos fueron colectados en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta en estado de madurez, con los cuales se obtuvo el extracto hidroalcohólico y se prepararon concentraciones de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg respectivamente. Se utilizaron cobayos (*Cavia porcellus*) adquiridos en el Instituto de Investigación Agraria de Ayacucho, como animales de experimentación. Para el ensayo de la actividad antihistamínica se usó un modelo de inducción en aerosol de histamina en cobayos, se utilizaron 25 cobayos divididos en cinco grupos de cinco cada uno; el primer grupo recibió blanco, el segundo clorfenamina 10 mg/kg y el tercer, cuarto y quinto grupo recibieron las concentraciones de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg respectivamente, induciéndose reacción histamínica con histamina 10 mg/kg por nebulización. Para el ensayo de la actividad antitusígena se usó un modelo de inducción en aerosol de ácido cítrico en cobayos, también se utilizaron 25 cobayos divididos en cinco grupos de cinco cada uno; el primer grupo recibió blanco, el segundo codeína fosfato 10 mg/kg y el tercer, cuarto y quinto grupo recibieron las concentraciones de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg respectivamente, induciéndose la tos con ácido cítrico al 20% p/v, por nebulización. En ambos ensayos se realizó el recuento del número de toses por cada tratamiento. Las diferencias entre los tratamientos se evaluaron utilizando la prueba de Kruskal - Wallis al 95% de confianza. En el ensayo de la actividad antihistamínica, la concentración de 400 mg/kg mostró la mejor actividad, inhibiendo el 99,2% del número de toses, seguido de 200 mg/kg (93,6%) y de 100 mg/kg (87,2%); siendo estadísticamente diferentes. Por otro lado, en el ensayo de la actividad antitusígena, la concentración de 400 mg/kg mostró la mejor actividad, inhibiendo el 98,0% del número de toses, seguido de 200 mg/kg (83,2%) y de 100 mg/kg (76,2%); siendo estadísticamente diferentes. Se concluye que el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* L. “aguaymanto” tiene actividad antihistamínica y antitusígena; siendo la concentración de 400 mg/kg la que mostró el mejor efecto.

Palabras claves: *Physalis peruviana* L, antihistamínico, antitusígeno.

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen pruebas empíricas y científicas que avalan los beneficios de diversas plantas medicinales en diversas afecciones crónicas o leves, los tratamientos con plantas medicinales son la forma más popular de medicina tradicional, prevaleciendo a lo largo del tiempo gracias a la transmisión oral. Las plantas medicinales son importantes para la investigación farmacológica y el desarrollo de medicamentos; no sólo cuando los constituyentes de plantas se usan directamente como agentes terapéuticos, sino también como materiales de base para la síntesis de los medicamentos o como modelos para compuestos farmacológicamente activos.¹

La prevalencia de enfermedades alérgicas va en aumento importante en todo el mundo, según la estadística de la Organización Mundial de la Salud (OMS); estimándose que entre el 30 y 40% de la población se encuentra afectada por una o más enfermedades alérgicas.²

Estas enfermedades incluyen: asma; rinitis; anafilaxia; alergia a drogas, alimentos e insectos; eczema; urticaria y angioedema. Este aumento es especialmente importante en los niños, en quienes se observa la mayor tendencia de aumento en las últimas dos décadas. Los problemas alérgicos seguirán en aumento conforme la contaminación atmosférica y la temperatura ambiente aumenten. Estos cambios ambientales afectarán los recuentos de polen, presencia de insectos y la presencia de hongos asociados a las enfermedades alérgicas.³

Uno de los síntomas más molestos y agotadores de las enfermedades respiratorias, es sin duda la tos. Impide hablar, ocasiona ruido, no deja dormir bien, lastima la garganta y provoca dolores de pecho y tórax cuando ésta es fuerte, persistente o dura mucho tiempo; si ésta se extiende más allá de 10 - 14 días, pasa a ser un síntoma de alarma.⁴

Physalis peruviana es una fruta oriunda de los Andes con muchos beneficios

para la salud, este pequeño fruto redondo contribuye y combate el asma y otras alergias, estas propiedades llamaron mucho nuestra atención llevándose a cabo su estudio en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga con la finalidad de validar el empleo terapéutico tradicional para lo cual se plantearon los siguientes objetivos y cuyos resultados quedan plasmados en este informe.

Objetivo general

Evaluar la actividad antihistamínica y antitusígena del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”.

Objetivo específico

- Determinar la concentración del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a las dosis ensayadas con mejor actividad antihistamínica.
- Determinar la concentración del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a las dosis ensayadas con mejor actividad antitusígena.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del problema de investigación.

El reino vegetal posee muchas especies de plantas que contienen sustancias de valor medicinal aún por descubrir. Un gran número de plantas son analizadas constantemente en relación a su posible valor farmacológico; particularmente por sus propiedades antiinflamatorias, hipotensoras, antitusígenas, antihistamínicas, hipoglucémicas, amebicidas, esterilizantes, citotóxicas, antibióticas y antiparkinsonianas.⁵

El empleo de las plantas con fines medicinales es una de las opciones terapéuticas más empleadas. En la actualidad se ha convertido en una alternativa de primera elección para el tratamiento de diversas enfermedades.

Physalis peruviana “aguaymanto”, también llamado tomatito silvestre, o capulí, es una planta perteneciente a la familia Solanácea. Es conocida como fruta nativa; desde la época de los Incas, era una de las plantas preferentes del jardín de los nobles, y particularmente fue cultivada en el Valle Sagrado de los Incas. Se le atribuyen propiedades como antiespasmódica, diurética, antiséptica, sedante, antiasmática, analgésica, antiparasitaria, antidiabética.⁶

Se estudió la importancia y cultivo de la uchuva (*Physalis peruviana L*), donde es una alternativa de producción para la economía de muchos países, debido a que presenta buenas perspectivas e interés en los mercados internacionales, lo cual se deriva de las características nutricionales y propiedades medicinales que posee el fruto.⁷

Se evaluó el efecto del extracto oleoso de rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe sobre la anafilaxia pasiva cutánea y el espasmo bronquial inducido por histamina en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Departamento de Investigaciones Biológicas, Ciudad de la Habana, Cuba. El efecto protector del espasmo bronquial se determinó en cobayos Hartley machos (400 - 450 g de peso corporal) procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales

de Laboratorios (CENPALAB), induciendo broncoconstricción por administración intravenosa de histamina y determinando la presión bronquial; como resultado de este trabajo se encontró que el extracto oleoso inhibió la anafilaxia pasiva cutánea y la broncoconstricción inducida por 15 µg/kg de histamina por vía endovenosa. Estos resultados obtenidos sugieren que pudiera ser efectivo en el tratamiento profiláctico de enfermedades alérgicas tipo I como el asma bronquial, lo cual justificaría su uso popular en pacientes asmáticos.⁸

Se investigó el efecto del *Plectranthus amboinicus* “orégano francés” sobre la anafilaxia pasiva cutánea, transmisión histaminérgica y adrenérgica, para el ensayo antihistamínico *in vitro* se usaron cobayos Hartley machos (400- 450 g de peso corporal) procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) de la Habana - Cuba. La evaluación de las tabletas 100 mg de *Plectranthus amboinicus* sobre la anafilaxia pasiva cutánea y la transmisión adrenérgica e histaminérgica comprobó que el *Plectranthus amboinicus* tabletas de 100 mg inhibe la anafilaxia pasiva cutánea, potencia la transmisión adrenérgica e inhibe los efectos de la histamina cuando esta interactúa con los receptores H₁. Concluyendo que las tabletas de 100 mg de *Plectranthus amboinicus* podrían emplearse en el tratamiento de enfermedades alérgicas tipo I y justificar el uso popular de la planta en el asma bronquial. Los resultados del efecto antihistamínico del orégano francés, demuestran de un posible bloqueo de los receptores H₁ presentes a nivel de la musculatura lisa, de ahí que en algunos casos esté indicado el tratamiento con antihistamínicos en pacientes asmáticos, principalmente si estos presentan además rinitis alérgica.⁹

Se realizó una investigación de la actividad antihistamínica del jarabe elaborado a base del aceite esencial del rizoma del *Zingiber officinalis roscoe*, “kion” en cobayos *Cavia porcellus*, en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, donde se determinó que la concentración del 1% de aceite esencial presentó mejor actividad antihistamínica en comparación con el estándar. Utilizando el modelo de broncoconstricción inducido por histamina.¹⁰

Se investigó la evaluación del efecto antitusígeno de los extractos acuosos e hidroalcohólico de las hojas y flores de la *Malva sylvestris* “malva” en cobayos, en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de

Huamanga, determinando que ambos extractos acuosos e hidroalcohólico a 150 mg/kg presenta mayor eficacia antitusígena en comparación con el estándar, utilizando el modelo de tos inducida por ácido cítrico.¹¹

Se determinó el efecto antitusivo del extracto hidroalcohólico de las flores de *Sambucus peruviana* H.B.K. “sauco” en cobayos, en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga presentando mayor eficacia antitusígena a una concentración de 500 mg/kg en comparación con la codeína. Utilizando el modelo de tos inducida por ácido cítrico.¹²

En la medicina tradicional peruana el fruto de *Physalis peruviana*, se utiliza empíricamente para tratar el cáncer y otras enfermedades como la hepatitis, asma, dermatitis, sin embargo, sus propiedades no se han demostrado científicamente.¹³

2.2. *Physalis peruviana* L. “aguaymanto”

2.2.1. Clasificación taxonómica

Según el sistema de clasificación de Cronquist. 1998 (Anexo 1).

Tabla 1. Clasificación sistemática de *Physalis peruviana* L. “aguaymanto”.

Categoría taxonómica	Clasificación
DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	ASTERIDAE
ORDEN	SOLANALES
FAMILIA	SOLANACEAE
GÉNERO	<i>Physalis</i>
ESPECIE	<i>Physalis peruviana</i> L.
N.V	“aguaymanto”

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

2.2.2. Descripción botánica

Planta semiarbusciva, de porte vertical y perenne, crece en zonas subtropicales, puede alcanzar 0,6 a 0,9 m de altura y en algunos casos hasta 1,8 m; las flores pueden fácilmente ser polinizados por los insectos, el viento y también por auto polinización.

El fruto: Está encerrado dentro de un cáliz o cápsula, es una baya carnosa, el color y aroma del fruto varía según los ecotipos, encontrándose desde el color verde limón hasta el amarillo dorado cuando está maduro, la corteza es ligeramente amarga. La pulpa amarilla y jugosa es muy agradable por su sabor

azucarado, así como la materia mucilaginoso que rodea las semillas. El diámetro o calibre del fruto es variable, que va desde 1,25 a 2,30 cm con un promedio de 1,80 cm; la fruta contiene muchas semillas. Cuando ha completado la madurez, el cáliz y la fruta caen a la tierra juntas (por efecto de la gravedad), el fruto se desarrolla durante 60 a 80 días, pesan de 4 - 10 g y contienen de 100 - 300 semillas amarillas, de 1,25 - 2,5 mm de diámetro.^{14, 15}

La raíz: Tiene una raíz principal que alcanza una profundidad de 50 - 80 cm. La mayoría de las raíces son fibrosas y se desarrollan a una profundidad de 10 - 15 cm. A grandes elevaciones el sistema radicular es superficial.¹⁵

Tallo: Es herbáceo cubierto de vellosidades suaves de color enteramente verde. Antes de completar su crecimiento, desarrollan las ramas laterales (la forma de crecimiento es muy similar a la del tallo principal), que luego crecen más que el tallo principal, agrandando lateralmente a la planta (este tipo de crecimiento ayuda en la protección del suelo contra la erosión).¹⁴

Las hojas: son alternas, densamente pubescentes, enteras o con pocos dientes inconspicuos, y cortamente apiculadas.¹⁵

Flor: La corola de la flor es circular, hermafrodita solitaria y pedunculada con cinco pequeños picos. El cáliz de la flor puede llegar a un tamaño de 5 cm de largo, es acrecenté como un farol colgante y encierran un pequeño fruto. El cáliz se mantiene verde hasta madurar la fruta, luego se vuelve pardo traslúcido y el fruto se pone amarillo¹⁴.

2.2.3. Distribución

En la actualidad es cultivada en casi todos los altiplanos de los trópicos y en algunas de los subtropicos. El centro de origen son los Andes Peruanos, pero su trascendencia se halla en las zonas de área ecológica andina situada entre sus cordilleras, desde Venezuela hasta la Argentina. tiene pocos representantes en el mundo viejo, *Physalis* posee el principal centro de concentración de especies en México (70 especies), radiando a los Estados Unidos, Centro América y el Caribe, en Suramérica hay más o menos 12 especies tropicales y subtropicales.¹⁶

En el Perú se desarrolla entre los 1500 a 3000 msnm, crece en diversas condiciones medio ambientales como suelos ligeramente ácidos y ricos en materia orgánica.¹⁷

2.2.4. Composición química

El fruto posee constituyentes químicos como proteínas y carbohidratos, lípidos, fitoesteroles, minerales, vitaminas, fisalinas y witanólidos (lactonas esteroidales producidas especialmente por solanáceas), flavonoides simples o glucósidos (kaempferol, quercetina, rutina), ácidos grasos de cadena lineal, ácido ascórbico, carotenoides, alcaloides y terpenos (tales como witaesteroides).¹⁸

Physalis peruviana es una buena fuente de provitamina A. También es rica en vitamina C, posee algunas del complejo vitamínico B, contiene proteína (0,3%) y fósforo (55%).¹⁹⁻²³

2.2.5 Estudios Farmacológicos

Physalis peruviana “aguaymanto”, es un fruto exótico muy apreciado por su sabor único, textura y color donde recientes investigaciones han confirmado su uso en la medicina tradicional, encontrándose:

Estudios farmacológicos previos en ratas Wistar demostraron actividad antidiabética de extractos de frutos de *Physalis peruviana*. Con el fin de profundizar en el modo de acción de la actividad antidiabética de los frutos de *Physalis peruviana*, Los resultados sugieren que la inhibición de carbohidrasas intestinales es uno de los modos de acción de los frutos de *Physalis peruviana* como agente antidiabético.²⁴

Se realizaron estudios sobre las actividades farmacológicas de los extractos de la *Physalis peruviana* “aguaymanto” y así confirmar su uso etnomédico en la Universidad de Nairobi, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Farmacia, mostrando que los extractos de *Physalis peruviana* presentaron relajación del corazón de conejo y músculo de íleon. El efecto de relajación confirma que se utiliza en el alivio de dolores de estómago. El extracto también mostró contracción del útero de la rata, por lo tanto el extracto de la planta se puede utilizar como un abortivo²⁵.

Se evaluó el efecto del extracto etanólico del fruto de *Physalis peruviana* “aguaymanto”, sobre la glicemia en animales de experimentación en la Universidad Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, utilizando el método de Kameswara, teniendo como inductor al aloxano, obteniendo una disminución de la glucosa a concentraciones de 400 mg/kg y 600 mg/kg a las 2 horas.²⁶

Se realizaron estudios para determinar el efecto antihepatotóxico de *Physalis peruviana* a la dosis de 500 mg/kg en lesión aguda del hígado en ratas

inducidas por tetracloruro de carbono, concluyendo que la *Physalis peruviana* registró un papel protector significativo en el hígado, cuyos resultados fueron juzgados a partir de las enzimas marcadoras. Mostrando actividad antihepatotóxica contra las lesiones hepáticas inducidas con CCl₄.²⁷

Se estudió el efecto del extracto del fruto de *Physalis peruviana* en ratones *Mus musculus* var. *Swis* con hiperlipidemia inducida en la Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica en un modelo de hiperlipidemia inducida con tritón, utilizando *Mus musculus* var. *Swis* machos como animales de experimentación donde el extracto del fruto disminuye los niveles de lípidos en sangre en *Mus musculus* var. *Swis* con hiperlipidemia inducida constituyendo una alternativa para el tratamiento de personas con hiperlipidemia, resaltando que los flavonoides están asociados a notables efectos cardiovasculares, dentro de estos, los hipolipemiantes; lo cual explicaría el efecto encontrado.²⁸

2.2.6 Usos en la medicina tradicional

Se le atribuyen propiedades como antiespasmódica, diurética, antiséptica, sedante, analgésica, ayuda a fortificar el nervio óptico, alivio de problemas de garganta, eliminación de parásitos intestinales y amebas. También se han reportado propiedades antidiabéticas. En diferentes regiones de Colombia, alguna de sus propiedades medicinales es para purificar la sangre a nivel renal, disminuir la albúmina, limpiar la catarata y controlar la amebiasis. En la medicina tradicional peruana se usa empíricamente para tratar el cáncer y otras enfermedades como hepatitis, asma, malaria y dermatitis, sin embargo sus propiedades no se han demostrado científicamente.^{22, 23}

Favorece al tratamiento de las personas con problemas de próstata gracias a sus propiedades diuréticas y además es usada como tranquilizante natural. Por ser digestivo, ayuda a prevenir el cáncer de estómago, colon y del intestino¹⁵.

2.3. Actividad antihistamínica

Todos los antihistamínicos disponibles antagonizan la histamina en las reacciones alérgicas a través del bloqueo de sus receptores. Todas estas drogas inducen un cierto grado de sedación y ejercen actividad anticolinérgica. Las diferencias clínicas y farmacológicas se relacionan en mayor medida con variaciones de los efectos adversos y acciones antagonistas no histamínicas, como los efectos atropínicos, las acciones sobre el sistema nervioso central y las

propiedades anestésicas locales. Para una selección adecuada del agente por utilizar es esencial el conocimiento de estos efectos.²⁹

2.3.1. Histamina

La histamina es una sustancia endógena fisiológicamente activa (autacoide) derivada de la descarboxilación del aminoácido histidina, que luego se almacena en los mastocitos y los basófilos para protegerla de la acción de las enzimas destructivas ubicuas, como la histaminasa. La histamina se fija a receptores H₁ y H₂ para la histamina de diversos sitios del cuerpo, e induce la activación de estos receptores. También se describieron los receptores H₃, implicados en el control de la síntesis de histamina.²⁹

Este autacoide desempeña un papel complejo en muchas funciones biológicas y en mecanismos fisiopatológicos, como mediador de la inflamación, y de reacciones alérgicas, en la regulación de la secreción ácida gástrica o como neurotransmisor en el Sistema Nervioso Central.^{30, 31}

La histamina desempeña actividades fisiológicas importantes. Dado que es uno de los mediadores preformados almacenados en la célula cebada, su liberación como consecuencia de la interacción del antígeno con los anticuerpos IgE en la superficie de dicha célula interviene decisivamente en las respuestas de hipersensibilidad inmediata y alérgica.³²

La histamina también se une a receptores específicos de la nariz, ojos, tracto respiratorio y la piel, y la activación de estos receptores genera signos y síntomas alérgicos característicos. La activación de los receptores H₁ (antagonistas H₁) bloquea estos efectos de la histamina.²⁹

Las acciones de la histamina en músculo liso de bronquios y vasos sanguíneos explican en parte los síntomas de la reacción alérgica. Además, algunos fármacos de utilidad clínica actúan directamente en las células cebadas para liberar histamina, y así se explican algunos de sus efectos adversos; así mismo la histamina interviene de manera importante en la regulación de la secreción de ácido gástrico y en fecha reciente se ha identificado su función como neurotransmisor en el sistema nervioso central.³²

2.3.2. Liberación de la Histamina. (Anexo 2)

La histamina es producida esencialmente por las células cebadas y basófilos circulantes. En respuesta a la exposición a un antígeno se genera IgE que se unen a los receptores específicos de dichas células. La unión del antígeno a la IgE desencadena una cascada compleja de reacciones intracelulares que

culminan con la exocitosis y la liberación de histamina en tejidos. La unión de histamina a receptores centrales y periféricos produce broncoconstricción, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, estimulación de nervios sensitivos y secreción de prostanoïdes pulmonares, entre otros efectos. Dichas acciones se manifiestan clínicamente con estornudos, rinitis, rinorrea, eritema, prurito y urticaria. En varios tejidos, existen al menos cuatro subtipos de receptores de histamina pero la mayoría de las manifestaciones de hipersensibilidad inmediata y de las reacciones alérgicas obedecen a la interacción entre la histamina y el receptor H₁.³³

2.3.3. Química

Es una amina primaria, la 2,4-imidazoiletilamina (o beta aminoetilimidazol). Es una molécula hidrófila con PM=111, formada por un anillo imidazólico y un grupo amino unido por dos grupos metileno.³⁰

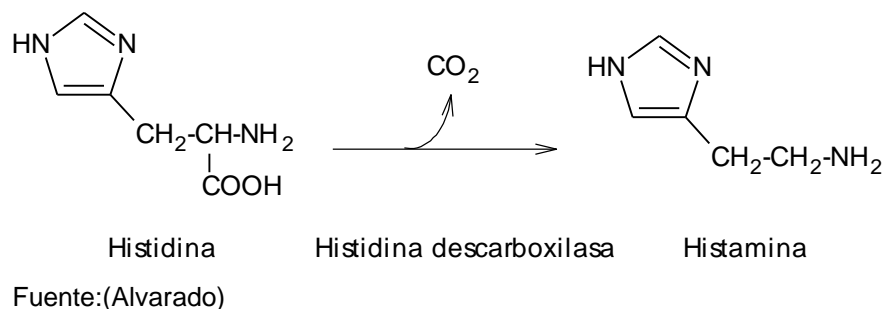


Figura 1. Biosíntesis de la histamina

2.3.4. Receptores de la histamina

Los receptores de la histamina pertenecen a la superfamilia de receptores ligados a proteínas G. Los receptores H₁ se encuentran en el músculo liso de las vías respiratorias, aparato gastrointestinal y genitourinario, sistema cardiovascular, médula suprarrenal, células endoteliales, linfocitos y cerebro. La expresión de este receptor puede cambiar durante procesos como rinitis alérgica, miocarditis autoinmune, artritis reumatoide y aterosclerosis.³¹

El receptor H₂ está acoplado a la proteína G_s; produce activación de la adenilciclase y aumento de los niveles del AMP_c. Esta es la vía de estimulación de la secreción ácida en la médula parietal.³¹

El receptor H₃ se encuentra acoplado a la proteína G, este receptor H₃ se encuentra predominantemente en el SNC y en las terminaciones nerviosas periféricas, es un autoreceptor presináptico, que inhibe la síntesis y la liberación de histamina en neuronas histaminérgicas. También actúa como un

heteroreceptor presináptico en diversas terminaciones no histaminérgicas, inhibiendo la liberación de varios neurotransmisores.³¹

El receptor H₄ se localiza en tejidos linfoides, principalmente médula osea y en eosinófilos, neutrófilos, células T, monocitos y células dentríticas, también están como timo, bazo, colon, intestino delgado y corazón.³¹

2.3.5. Antihistamínicos

Todos los antihistamínicos disponibles antagonizan la histamina en grado similar con independencia de la clase química a la que perteneczan (etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, fenotiazinas o piperidinas). Todas estas drogas inducen un cierto grado de sedación, las únicas que poseen propiedades antieméticas son las etanolaminas y las fenotiazinas. Por lo tanto, las diferencias clínicas y farmacológicas se relacionan en mayor medida con variaciones de los efectos adversos y acciones antagonistas no histaminérgicas, como los efectos atropínicos, las acciones sobre el Sistema Nervioso Central (depresión, estimulación, antiemesis, antitemblores y cinetosis) y las propiedades anestésicas locales. Para una selección adecuada del agente por utilizar es esencial el conocimiento de estos efectos. Todos los agentes antihistamínicos disponibles en la actualidad (antagonistas de los receptores H₁) por acción competitiva antagonizan los efectos de la histamina en los sitios receptores; estas drogas no bloquean la liberación de histamina y en consecuencia sólo logran un alivio paliativo de los síntomas alérgicos.²⁹

Los antagonistas de los receptores H₁ son útiles en el tratamiento sintomático de diversas reacciones de hipersensibilidad inmediata. Se indican como tratamiento y prevención de rinitis alérgica estacional; alivian estornudos, rinorrea, prurito en los ojos, vías respiratorias, faringe.³⁴

2.3.5.1. Clasificación

Los primeros antihistamínicos poseían ciertas desventajas pues ejercían muchos efectos sobre el SNC. Esto impulsó al desarrollo de nuevos fármacos, que se han clasificado en dos generaciones:

Antihistamínicos H₁ de primera generación o clásicos

Bloquean a los receptores H₁ en la periferia y en el SNC produciendo sedación y otros efectos centrales.

Antihistamínicos H₁ de segunda generación o no sedantes

Introducidos recientemente en terapéutica, bloquean las respuestas de los receptores H₁ en la periferia, pero pasan difícilmente al SNC.³⁵

Tabla 2. Bloqueadores H₁ de primera generación

Familia	Miembros
Etanolamidas	Bromodifenhidramina
	Difenhidramina
	Carbinoxamina
	Clemastina
	Difenilpiralina
	Piprinhidrinata
	Dimenhidrinata
Etilendiaminas	Pirilamina
	Tripelenamina
	Meclizina
	Buclizina
Alquilaminas	Clorfeniramina
	Bromfeniramina
	Dexclorfeniramina
	Tripolidina
Piperidinas	Ciproheptadina
Piperazinas	Clorciclizina
	Hidroxizina
Fenotiazinas	Prometazina

Fuente: (Tinco JA, 2012)

Tabla 3. Bloqueadores H₁ de segunda generación

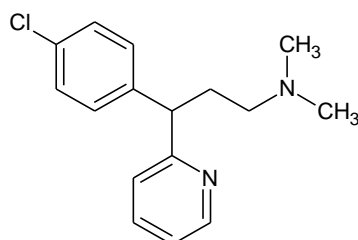
Familia	Miembros
Piperidinas	Terfenadina
	Astemizol
	Loratadina
	Levocabastatina
	Fexofenadina
Piperazinas	Cetirizina
Fenotiazinas	Mequitazina
Propilaminas	Acrivastina

Fuente: (Tinco JA, 2012)

2.3.5.2. Clorfenamina

Es un bloqueante de los receptores de histamina H₁. La clorfenamina forma parte de muchas especialidades farmacéuticas que utilizan sin receta, constituyendo parte de numerosas asociaciones con otros fármacos. La

clorfenamina sola o en combinación con otros fármacos, se usa para aliviar síntomas producidos por la rinitis primaveral, resfriado común y tratar todo tipo de alergias.³⁶



Fuente: (Tinco JA, 2012)

Figura 2: Estructura química de la clorfenamina

Mecanismo de acción

Los antagonistas de la histamina compiten con la histamina en los receptores H₁ del tracto digestivo, útero, grandes vasos y músculos lisos de los bronquios. El bloqueo de estos receptores suprime la formación de edema, constricción y prurito que resultan de la acción de la histamina. Los efectos sedantes de la clorfenamina se deben a una acción sobre los receptores histamínicos del Sistema Nervioso Central. La administración crónica de la clorfenamina puede ocasionar una cierta tolerancia.³⁷

2.3.6. Alergia respiratoria

En el sistema respiratorio, la alergia podrá manifestarse como una enfermedad alérgica en la nariz (rinitis alérgica) o en los pulmones y vías aéreas (asma o reactividad bronquial excesiva).³⁶

Desde el orificio de la nariz hasta los alveolos pulmonares, todo el aparato respiratorio puede verse afectado por la alergia, pero con una frecuencia variable según las etapas. Se pueden observar afecciones aisladas en ciertas etapas o brotes más o menos complejos.³⁷

2.3.7. Tos

La tos es un mecanismo defensivo reflejo esencial para la vida, por el cual se elimina partículas extrañas y secreciones con el fin de mantener permeable el tracto respiratorio para la entrada y salida del aire.³²

Sirve para expulsar secreciones que se acumulan cuando se altera el mecanismo normal de limpieza mucociliar. La tos, por lo tanto es un síntoma de alteración broncopulmonar que puede ser transitorio o poco importante e indicar la presencia de una enfermedad severa. Su objetivo inmediato es remover secreciones y otros elementos de la vía aérea.³⁸

Fisiología de la tos. ³⁹

Dos vías nerviosas participan en la tos.

1. La vía aferente, que comprende al nervio vago y ramas del glossofaríngeo que llegan al centro de la tos, ubicado en el SNC, a nivel de la médula oblonga.
2. La vía eferente, que comprende los nervios vago, frénico y espinales motores, que van a inervar faringe, diafragma, músculos de la pared torácica, músculos de la pared abdominal y del piso pélvico.

Los receptores de la tos se encuentran ampliamente ubicados en la vía aérea baja: laringe, tráquea y su bifurcación en bronquios, así como también en nariz, senos paranasales, conducto auditivo, pleura, pericardio, diafragma y estómago.

El episodio mismo de la tos consta de tres fases:

1. Fase inicial, que corresponde a una inspiración profunda.
2. Fase compresiva, en la que se produce el cierre de la glotis, la relajación diafragmática y simultáneamente, la contracción de la musculatura respiratoria, con un importante aumento de la presión intratorácica.
3. Fase expulsiva, en la que se abre la glotis en forma súbita, produciéndose un escape explosivo del aire atrapado en la vía aérea.

Desencadenantes de la tos

En la vía aérea pueden actuar estímulos irritativos (cuerpos extraños, gases irritantes y polvo), estímulos inflamatorios, que son la causa más importante de tos en los niños (faringitis, laringitis, traqueítis y bronquitis), estímulos mecánicos (neoplasias benignas y malignas, compresión extrínseca, causada por tumores, ganglios, aneurismas) y, finalmente, puede ser desencadenada por causas obstructivas (hiperreactividad bronquial y el asma). Entre los estímulos no pulmonares que pueden desencadenar la tos se encuentran la irritación de pleura, diafragma y pericardio, la distensión abdominal, la irritación del conducto auditivo externo, la presencia de sinusitis y descarga postnasal y el reflujo gastroesofágico, cuando es importante. Entre las causas centrales se encuentra la tos psicogénica, que se produce por ansiedad o por hábito, y los tumores del sistema nervioso central que se ubican en la zona del centro de la tos.³⁹

Clasificación de la tos

Según su duración, la tos se clasifica en tos aguda (tiene menos de tres semanas de evolución), y tos crónica o recurrente (dura más de tres semanas o se repite cada quince o treinta días). Otra clasificación establece que se trata de tos aguda si dura menos de dos semanas, de tos sub-aguda, si dura entre dos a

cuatro semanas, y de tos crónica o persistente, si dura más de cuatro semanas.³⁹

Tos húmeda o productiva: El acto de toser elimina mucus de los pulmones y del tracto respiratorio que de otra manera podría actuar distorsionado el intercambio gaseoso y como lugar de infección.⁴⁰

La tos húmeda productiva puede deberse al colapso de las vías aéreas como sucede a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).⁴¹

Tos seca o improductiva: Se produce cuando el volumen de las secreciones es muy escaso o casi nulo (menos de 10-70 ml/kg/d).³⁰

El asma puede manifestarse inicialmente como una tos seca o irritativa persistente o recurrente durante la noche o temprano en la mañana con falta de aire, opresión en el pecho. La tos crónica productiva puede tener causa fácilmente discernible por la historia o por el examen físico.³⁸

2.3.8. Agentes antitusivos

Se denominan agentes antitusivos a las drogas que calman o alivian la tos, pueden llamarse también supresores de la tos. Para calmar la tos pueden actuar sobre el reflejo tusígeno por acción periférica sobre las mucosas o el centro de la tos.⁴²

Antitusivos de acción periférica

Los calmantes de acción periférica actúan sobre las áreas reflexógenas de la tos como son las siguientes:

- Sustancias demulcentes, son de naturaleza coloidal como jarabes, que al ser deglutidas lentamente forman una película protectora sobre algunas áreas reflexógenas de la tos.
- Anestésicos locales, son preparados que tienen anestésicos locales como benzocaína, tetracaína o xilocaína, cuando estos se disuelven en la boca cumplen dos funciones:
El azúcar actúa como demulcente.
El anestésico local anestesia la zona orofaríngea, calmando la tos.²⁹
- Drogas expectorantes, que al aumentar las secreciones, el mucus actúa como demulcente y protege las superficies inflamadas.

Antitusivos de acción central

Los depresores de acción central son los agentes antitusivos o antitusígenos propiamente dicho que actúan deprimiendo el centro de la tos en el bulbo. Tales como:

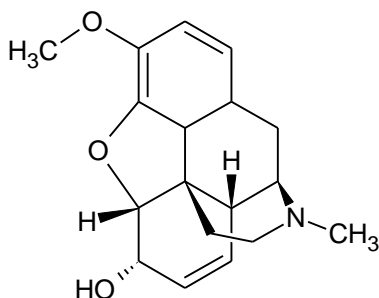
- Los alcaloides del opio, fenantrénicos naturales y sintéticos (codeína, etilmorfina y bencilisoquinolinicos).
- Los agentes antitusivos sintéticos como el dextrometorfano.³⁵

2.3.9. Codeína.

La codeína (metil-morfina) pertenece junto a la morfina y la tebaína al grupo de los alcaloides naturales del opio del grupo fenantremo, es útil para aliviar dolores moderados y tienen mucho menor riesgo que la morfina de provocar dependencia o efectos tóxicos.⁴³

Es el prototipo de los antitusígenos que ejerce acción sobre los centros bulbares, su efectividad sirve como referencia a nuevos fármacos.³⁰

Por vía oral es muy eficaz ya que apenas sufre el fenómeno de primer paso hepático, posteriormente se metaboliza en el hígado en su mayor parte en formas inactivas, y una pequeña parte sufre desmetilación convirtiéndose en morfina, a la que se debe su escaso poder analgésico. Tiene muy poca afinidad por los receptores opioides, aunque su eficacia como antitusígeno sugiere la activación de receptores selectivos con alta afinidad en el centro de la tos.⁴⁴



Fuente: (Velasco et al. 1993)

Figura 3: Estructura química de la codeína

Mecanismos de acción: Depresión del centro de la tos.

Acciones farmacológicas: Antitusígeno, analgésico y antidiarreico.

Indicaciones: Las indicaciones aprobadas para la codeína son:

- Tos, es eficaz a bajas dosis.
- Dolor leve a severo.
- Síndrome de colon irritable.

Reacciones adversas: Hipersensibilidad, náuseas, constipación depresión respiratoria, prolonga el trabajo de parto y provoca abstinencia y depresión neonatal.³⁰

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se ejecutó en los Laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población.

Frutos de *Physalis peruviana* L. “aguaymanto” que crece en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, región Ayacucho.

3.2.2. Muestra.

3 kg de frutos de *Physalis peruviana* L. “aguaymanto”, colectados en estado de madurez, a partir del cual se obtuvo el extracto hidroalcohólico. Una parte se llevó al Laboratorio de Botánica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UNSCH, para su respectivo estudio (Anexo 1).

3.3. Animales de experimentación

25 cobayos *Cavia porcellus* de 300 - 500 g de peso, machos, en buen estado de salud, que fueron adquiridos del Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA), Ayacucho. (Anexo 3), Transportados al bioterio de las áreas de Farmacia UNSCH. Estuvieron en adaptación por siete días, a una temperatura ambiente con dieta balanceada y agua *ad libitum*.

3.4. Procedimiento metodológico para la recolección de datos.

3.4.1. Recolección de muestra.

Siguieron los procedimientos establecidos por Villar del Fresno.⁴⁵ Se seleccionó los frutos maduros en buen estado, se almacenó en un lugar ventilado y fresco hasta el proceso de la maceración.

3.4.2. Obtención del extracto hidroalcohólico.

Se procedió a maceración el licuado de 3 kg de frutos frescos, con aproximadamente 77,4% de humedad, en frascos de color ámbar durante 7 - 14

días, en alcohol de 70°. para la extracción de los metabolitos.

Durante el macerado el frasco se agitó periódicamente para una dispersión homogénea de la muestra en alcohol.

Se filtró y se concentró en baño maría a temperatura de 50°C, se obtuvo un extracto de consistencia siruposa, la misma que se desecó en una estufa a 45°C. Se obtuvo un extracto seco, el cual fue envasado en frascos de vidrio de color ámbar de 120 ml y se almacenó bajo refrigeración a 4°C hasta el momento de la evaluación antihistamínica y antitusígena.

3.4.3. Determinación de la actividad antihistamínica.

3.4.3.1. Reacción histamínica.⁴⁶

Fundamento.

Inducir reacción histamínica con histamina 10 mg/kg por inhalación y evaluar la actividad antihistamínica del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a diferentes concentraciones, utilizando la clorfenamina como patrón de comparación.⁴⁷

Procedimiento:

- Los cobayos fueron alojados en un ambiente controlado a una temperatura constante de 25°C, humedad relativa entre 30 - 70%, ciclo de 12 horas luz - oscuridad, se suspendió la alimentación de los animales con 24 horas de anticipación, administrando agua a voluntad, se pesaron y distribuyeron aleatoriamente para formar cinco grupos de cinco animales de experimentación cada uno.
- Se pesó a cada animal, para calcular la dosis a administrar a cada uno.
- Se administró el extracto hidroalcohólico de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg diluidos en agua destilada a los cobayos y se colocó individualmente en una campana de vidrio transparente (aproximadamente 20 x 40 x 12 cm); luego de 20 minutos fueron expuestos por 1 minuto al aerosol de histamina, utilizando un nebulizador (Thomas).
- Durante la exposición los animales fueron observados. Registrando los cambios respiratorios desde el comienzo de la primera tos y el número total de toses durante los 5 minutos siguientes.
- Al primer y segundo grupo se administró NaCl 1 mg/kg y Clorfenamina 10 mg/kg, respectivamente que constituirán el blanco y estándar; y se siguió el procedimiento arriba descrito.

- La actividad antihistamínica se calculó mediante el porcentaje de inhibición antihistamínica utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Inhibición antihistamínica} = \frac{N^{\circ}T_B - N^{\circ}T_{Tto}}{N^{\circ}T_B} \times 100$$

Dónde:

$N^{\circ}T_B$ = número total de toses que produce el blanco

$N^{\circ}T_{Tto}$ = número total de toses que produce el estándar y los extractos hidroalcohólicos a diferentes concentraciones.⁴⁵

3.4.4. Determinación de la actividad antitusígena.

3.4.4.1. Tos inducida por ácido cítrico en cobayos.⁴⁷

Fundamento

Inducir tos por exposición al aerosol de una solución de ácido cítrico diluido en agua al 20% p/v en un campana de vidrio, y evaluar la actividad antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a diferentes concentraciones, utilizando codeína fosfato como patrón de comparación.⁴⁷

Procedimiento:

- Se suspendió la alimentación a los cobayos 24 horas antes del experimento, manteniendo solamente con agua a voluntad.
- Los cobayos fueron distribuidos al azar en cinco grupos de cinco animales cada uno.
- Se pesaron cada uno de ellos y se determinó la dosis correspondiente.
- Se administró el extracto hidroalcohólico a 100, 200 y 400 mg/kg diluidos en agua destilada respectivamente, y luego de 20 minutos fueron colocados individualmente en una campana de vidrio transparente, exponiéndolos al aerosol de ácido cítrico diluido en agua al 20% p/v, por un periodo de 1 minutos, utilizando un nebulizador (Thomas).
- Se observaron los cambios y registró el tiempo para el comienzo de la primera tos y el número total de toses durante los 5 minutos siguientes.
- Al primer y segundo grupo se administró agua destilada y codeína 10 mg/kg, respectivamente que constituirán el blanco y estándar; y se siguió el procedimiento arriba descrito.
- La actividad antitusígena se calculó mediante el porcentaje de inhibición antitusígena para lo cual se tomó en cuenta el número de total de toses, utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Inhibición antitusígena} = \frac{N^{\circ}T_B - N^{\circ}T_{Tto}}{N^{\circ}T_B} \times 100$$

Dónde:

$N^{\circ}T_B$ = Número total de toses que produce el blanco.

$N^{\circ}T_{Tto}$ = Número total de toses que produce el estándar y los extractos a diferentes concentraciones.

3.4.5. Diseño experimental

Se aplicó un diseño completamente Randomizado (aleatoriamente) con cinco tratamientos de cinco repeticiones cada uno.

Tabla 4. Determinación de la reacción histamínica en cobayos.

Cobayos Sustancia	LOTE I	LOTE II	LOTE III	LOTE IV	LOTE V
Blanco NaCl 1 mg/kg vía oral.	X				
Estándar Clorfenamina 10 mg/kg vía oral		X			
Extracto hidroalcohólico 100 mg/kg.			X		
Extracto hidroalcohólico 200 mg/kg.				X	
Extracto hidroalcohólico 400 mg/kg.					X

Tabla 5. Determinación de la actividad antitusígena en cobayos.

Cobayos Sustancia	LOTE I	LOTE II	LOTE III	LOTE IV	LOTE V
Blanco H ₂ O destilada 5ml/kg vía oral	X				
Estándar Fosfato de codeína 10 mg/kg por vía oral.		X			
Extracto hidroalcohólico 100 mg/kg.			X		
Extracto hidroalcohólico 200 mg/kg.				X	
Extracto hidroalcohólico 400 mg/kg.					X

3.5. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos del grupo control, estándar y tratamientos se presentan en cuadros y gráficos. Para comparar los tratamientos se empleó la prueba de Kruskal – Wallis con una confianza del 95%.

VI. RESULTADOS

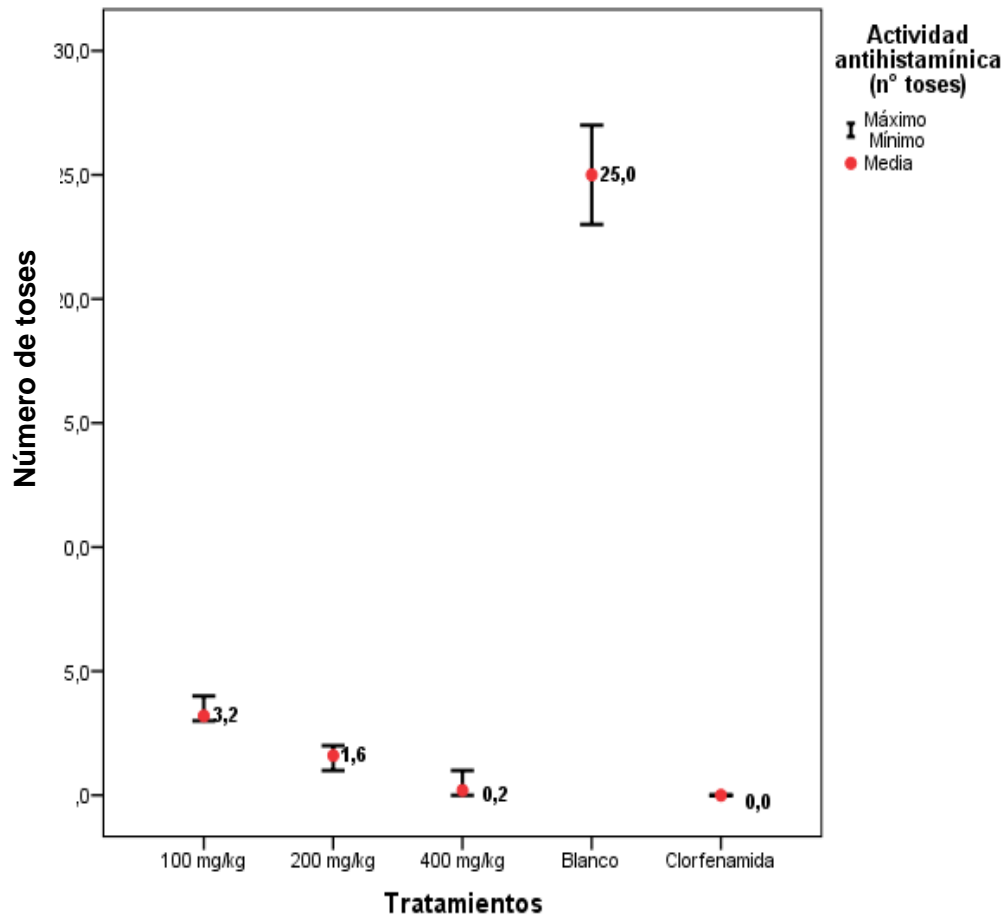


Figura 4. Número de toses según tratamientos por actividad antihistamínica del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”. Ayacucho 2015.

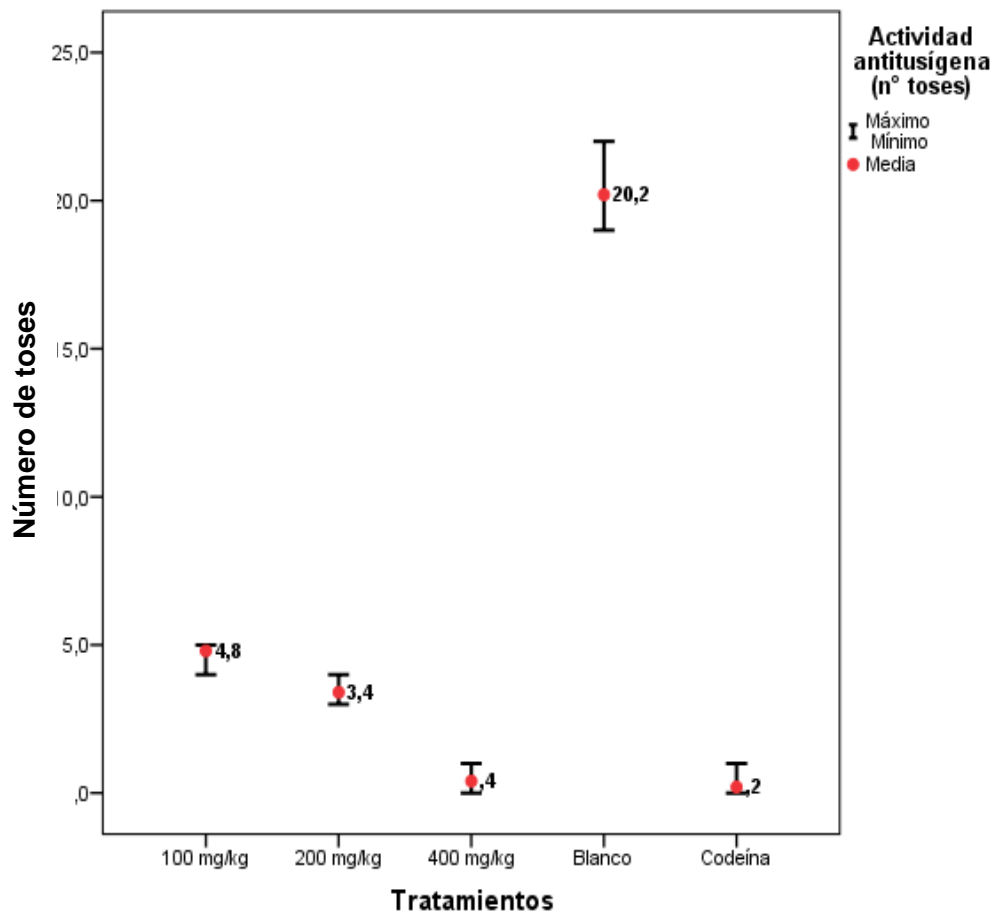


Figura 5. Número de toses según tratamiento por actividad antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”. Ayacucho 2015.

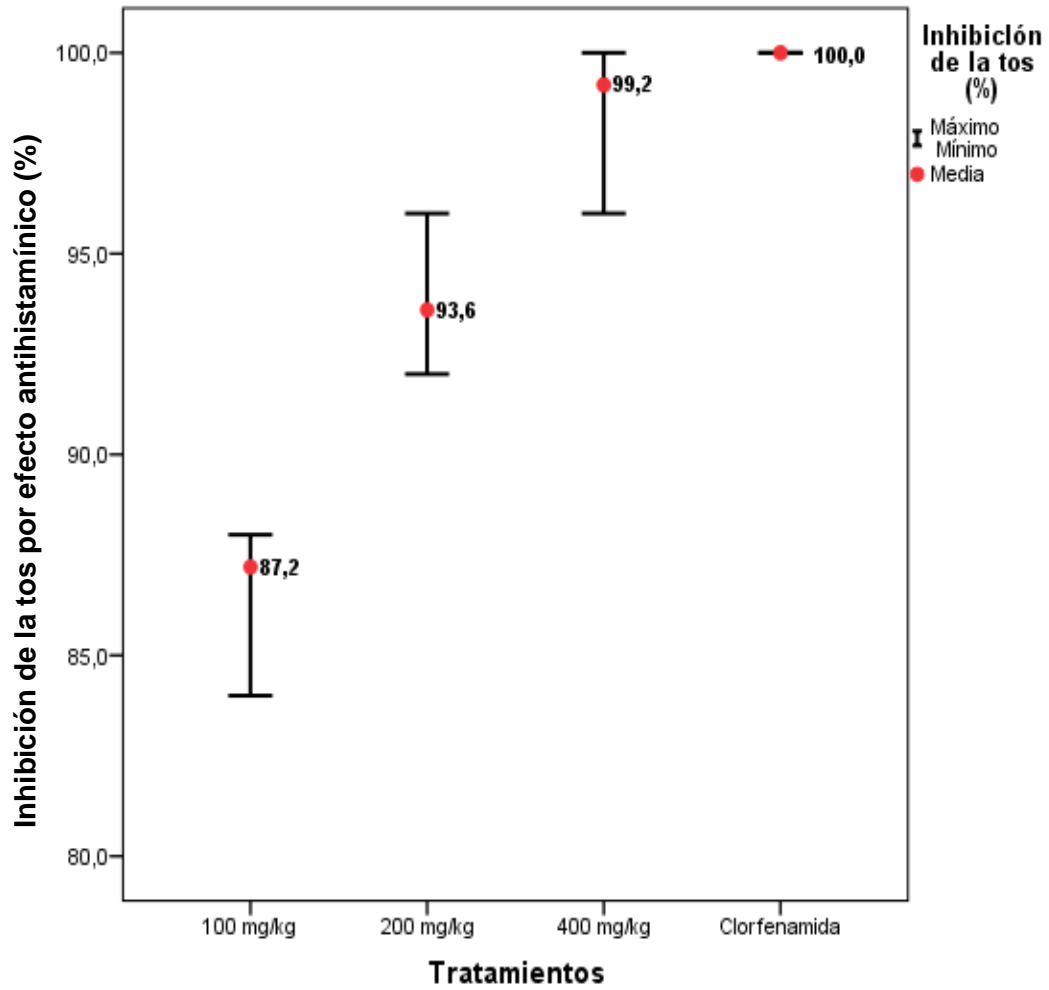


Figura 6. Porcentaje de inhibición de la tos como efecto antihistamínico según tratamientos del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”. Ayacucho 2015

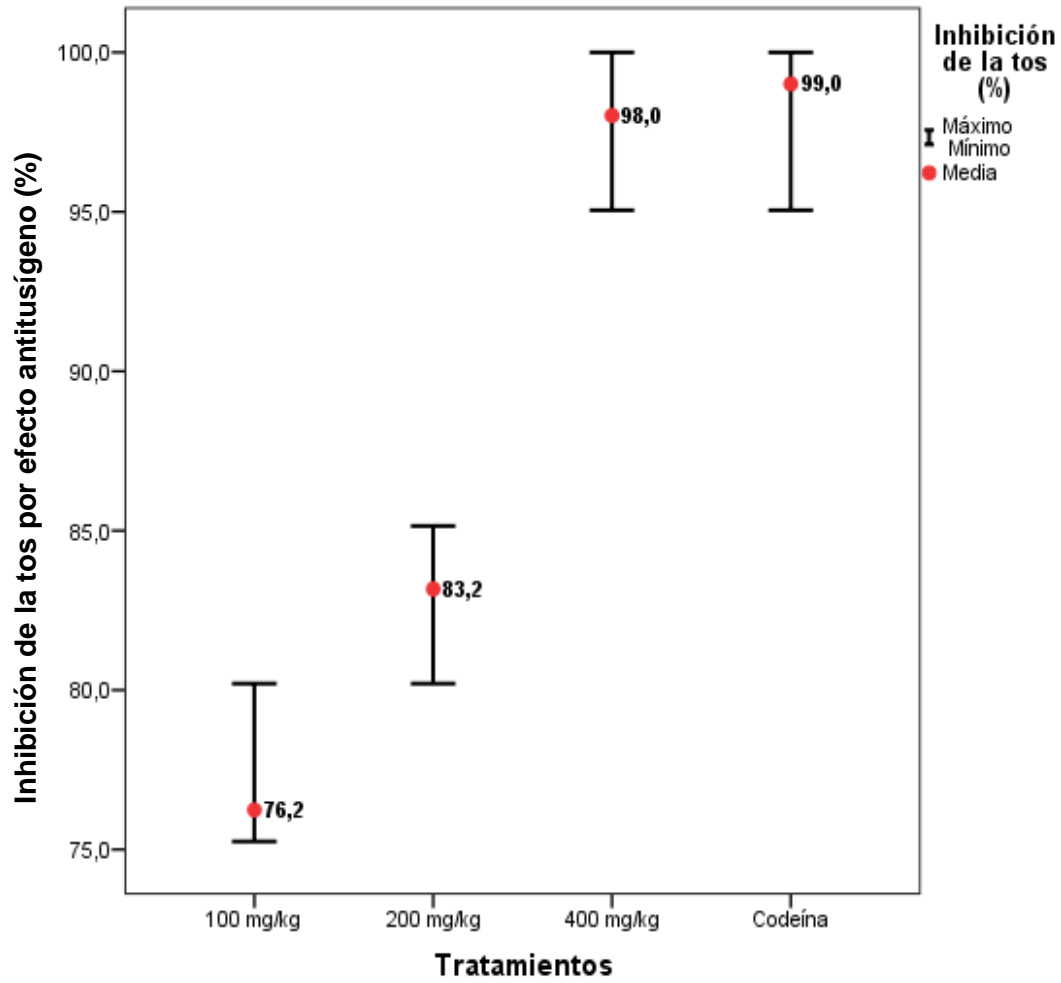


Figura 7. Porcentaje de inhibición de la tos como efecto antitusígeno según tratamientos del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”. Ayacucho 2015.

V. DISCUSIÓN

En atención primaria de salud hasta un 80% de la población de los países en desarrollo se basa en la medicina tradicional. En los países ricos, muchas personas recurren a diversos tipos de remedios naturales porque consideran que «natural» es sinónimo de inocuo. Sin embargo, a medida que aumenta el uso de las medicinas tradicionales o alternativas, también aumenta el número de informes sobre reacciones adversas.⁴⁸

Hoy en día la medicina tradicional está en boga pues ha despertado interés de los profesionales de la salud y de la población en general por las riquezas terapéuticas que pueden ser aprovechadas, por su fácil accesibilidad entre otras bondades que nos brinda la madre naturaleza.⁴⁹

Schonffeldt,⁵⁰ reportó que una manera de inducir reflejo tusígeno y estudiar su fisiología y posibilidad de modificación terapéutica, está dada por la inhalación de diferentes sustancias como agua destilada, partículas, sustancias broncoconstrictoras tales como histamina o metacolina y sustancias irritantes como ácido cítrico.

Miranda,⁵¹ afirman que los extractos hidroalcohólicos son los que extraen la mayor diversidad de componentes químicos presentes en drogas. En donde la concentración de principios activos es óptima, facilitándose la dosificación de los mismos.

En el ámbito mundial, una de las especies más conocida y con mayor atención científica es la *Physalis peruviana*, conocida en Perú como capulí y aguaymanto. Se ha empleado en la medicina tradicional como agente anticancerígeno, inmunomodulador, así mismo para el tratamiento de enfermedades como la malaria, asma, hepatitis, dermatitis y el reumatismo donde se han hecho pruebas *in vitro*.⁵²

Las reacciones de hipersensibilidad contra antígenos ambientales (alergenos) producen anticuerpos IgE contra alérgenos, la exposición al alérgeno agresivo

da como resultado la liberación de mediadores como histamina en tejidos. La unión de histamina a los receptores centrales y periféricos produce broncoconstricción, vasodilatación, aumento en la permeabilidad vascular, estimulación de nervios sensitivos y secreción de prostanoïdes pulmonares; que se manifiestan clínicamente con estornudos, rinitis, rinorrea, eritema, prurito y urticaria³³

En la figura 4, se reporta el número de toses en cobayos por actividad antihistamínica del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” producidos por la exposición a un aerosol de histamina 10 mg/kg, donde se observa las variaciones del número de toses en 5 minutos, en los distintos grupos de estudio. Los valores más altos corresponden al blanco, apreciándose diferencia en el número de toses entre el blanco comparado con el estándar, este último sólo recibe clorfenamina. Analizando, se observa que los tratamientos en forma general presentan diferentes valores de toses, resaltando que el blanco generó el mayor número de toses con un mínimo de 23 y un máximo de 27, con una media estadística de 25; mientras que en el caso de la clorfenamina los menores valores son con ninguna tos. Lo cual confirma la capacidad antihistamínica de la clorfenamina. Así mismo, en la actividad antihistamínica (número de toses) del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a 400 mg/kg se observa una disminución del número de toses de 0 a 1 cuya media es de 0,2 que reduce la tos significativamente en comparación con el blanco y con los extractos de 200 mg/kg y 100 mg/kg donde se obtuvieron medias de 1,6 y 3,2 respectivamente. Este hallazgo es muy importante puesto que es un indicador de efectividad de la droga ensayada. Así mismo podemos decir que el tratamiento de 400 mg/kg con una media de 0,2; es el más cercano a la clorfenamina. Por lo tanto, los componentes presentes en el fruto de *Physalis peruviana* “aguaymanto” presentan actividad antihistamínica frente a la histamina.

Suzuki et al.⁵³ investigaron la actividad antialérgica y antioxidante de los compuestos relacionados con la curcumina para elucidar los mecanismos activos subyacentes y las características estructurales de la curcumina en el ejercicio de estas actividades. Las actividades antialérgicas se evaluaron mediante la medición de la liberación de histamina de células de leucemia basófila de rata. La curcumina y la tetrahidrocurcumina (THC) causaron una marcada disminución en la liberación de histamina. Las actividades antioxidantes

se evaluaron mediante la medición de la eliminación de radicales libres. Todos los compuestos, excepto diglicósidos o análogos de bis-demetoxicurcumina, ejercían claramente efectos antioxidantes. La relación entre ambas actividades reveló que todos los compuestos con potentes actividades de eliminación de radicales libres causaron una disminución definida en la liberación de histamina, pero algunos compuestos con actividades no potentes de eliminación de radicales libres también inhibieron la liberación de histamina. Estos resultados sugieren que los grupos hidroxilo de la curcumina juegan un papel importante en el ejercicio tanto de las actividades antioxidantes como antialérgicas y que la mayoría de los compuestos desarrollan las actividades antialérgicas a través de mecanismos relacionados con las actividades antioxidantes.

Por tal razón el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” pudiera preveer la capacidad de la histamina de unirse a los receptores de la histamina (H₁) y que los compuestos desarrollan actividades antialérgicas a través de mecanismos relacionados con las actividades antioxidantes.

Según la literatura oficial los metabolitos con mayor presencia en la *Physalis peruviana* “aguaymanto” resultaron ser los esteroides, terpenos, fenoles y flavonoides, los cuales se determinaron de forma cualitativa, así mismo podemos establecer que es una planta de fácil incorporación al cultivo y constituye una fuente potencial de metabolitos de interés alimentario y biomédico.⁵⁴

Licodiedoff et al.⁵⁵ mencionan que dentro de los flavonoles presentes destacan: rutina, miricetina y kaempferol, compuestos encontrados tanto en el fruto como en el cáliz de *Physalis peruviana*. Las tasas de flavonoles en los de frutos de *Physalis peruviana* fueron determinados por HPLC a través de la optimización y validación del método analítico. Los flavonoides identificados tienen propiedades antioxidantes, antialérgica, antiinflamatorios, antivirales, actividades repelentes y antihepatotóxicas relacionados con los procesos de oxidación que variará de acuerdo al contenido fenólico; estos constituyen el mayor grupo de pigmentos fenólicos en frutas, verduras y granos utilizados por los químicos farmacéuticos y la industria alimentaria.

Puente et al ⁵⁶, menciona en su trabajo de investigación que los compuestos activos como los witanólidos y fisalinas en el fruto *Physalis peruviana* podrían estar implicadas en las actividades antioxidantes, citotóxica, antiinflamatoria, antimicrobiana, antitumoral, antialérgica y uso en transplante de órganos. Así

mismo afirma que las fisalinas son witaesteriodes, sustancias inmunosupresoras utilizadas para evitar respuesta del sistema inmune por ejemplo cuando se hacen trasplantes de órganos, cuando se presentan alergias y enfermedades autoinmunes. Los principales compuestos activos en la Uchuva son las fisalinas A, B, D, F y glucósidos.

Sorimuthu et al.⁵⁷ afirma que los resultados de los estudios indican que muchos compuestos en lugar de un único componente de los frutos de *Physalis peruviana* L. son responsables de su farmacología. Los datos también proporcionan un fundamento para el uso de las bayas de oro en la medicina tradicional para diversos padecimientos.

Los antitusivos son fármacos que pueden actuar a nivel central o periférico. Los centrales inhiben o suprimen el reflejo de la tos, deprimiendo el centro medular de la tos o los centros superiores asociados. Los antitusivos periféricos inhiben la tos al suprimir la respuesta de uno o más receptores vagales sensoriales que la producen.⁵⁸

En la figura 5, de la actividad antitusígena, se reportó el número de toses en cobayos producidos por exposición a un aerosol de ácido cítrico al 20% p/v, donde se observó las variaciones del número de toses en 5 minutos, en los distintos grupos de estudio. Los valores más altos corresponden al blanco con una media de 20,20 apreciándose diferencia en el número de toses entre blanco comparado con el estándar, este último sólo recibe codeína fosfato 10 mg/kg, con una media de 0,20 donde se confirma su actividad antitusiva. Observamos que los tratamientos en forma general presentan diferentes valores de toses, resaltando que en el blanco se generaron el mayor número de toses con un mínimo de 19, un máximo de 22 y una media de 20,20; mientras que en el caso de la codeína se generó los menores valores, observando un mínimo de 0 toses, un máximo de 1 tos y una media de 0,20. Resaltando de esta manera la capacidad antitusígena de la codeína fosfato.

La codeína junto con la morfina y la tebaína pertenecen al grupo de alcaloides naturales del opio del grupo de fenantreno, es eficaz como antitusígeno y sugiere la activación de los receptores selectivos con alta afinidad en el centro bulbar de la tos, por lo tanto el estándar (codeína) es un antitusivo eficaz, así mismo podemos deducir que el extracto hidroalcohólico de 400 mg/kg presentaría similar comportamiento a la codeína.³¹

En la figura 5, de la actividad antitusígena del extracto hidroalcohólico de los

frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”, se observan los valores de media estadística, en el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a 400 mg/kg se observa una disminución del número de toses de 0 a 1 cuya media es de 0,4 que reduce la tos significativamente en comparación con el blanco y con los extractos de 200 y 100 mg/kg donde se obtuvieron medias de 3,4 y 4,8 respectivamente. Este hallazgo es muy importante puesto que es un indicador de efectividad de la droga ensayada. Así mismo podemos decir que el tratamiento de 400 mg/kg con una media de 0,4 es el más cercano a la codeína fosfato con una media de 0,2. Por lo tanto, los componentes presentes en el fruto de *Physalis peruviana* “aguaymanto” presentan actividad antitusígena frente al ácido cítrico 20% p/v.

Jahan et al.⁵⁹ evaluaron la actividad antitusiva de *Glycyrrhiza glabra* y *Adhatoda vasica* utilizando un modelo de tos inducida por el gas dióxido de azufre en ratones. El efecto de los extractos de etanol de *Glycyrrhiza glabra* y *vasica Adhatoda* en tos inducida por inhalación de SO₂ en animales de experimentación tiene efectos muy significativos en la inhibición del reflejo de la tos a una dosis de 800 mg/kg y 200 mg/kg, en comparación con el grupo control. Los ratones mostraron una inhibición de 35,62%, de tos con el tratamiento con *Glycyrrhiza glabra* y 43,02% inhibición de tos con el tratamiento de *Adhatoda vasica* por un periodo de 60 min. La actividad antitusiva del extracto fue comparada con el sulfato de codeína (10, 15, 20 mg/kg de peso corporal), un agente antitusivo estándar. El sulfato de codeína, como fármaco estándar para la supresión de la tos, produjo 24,80%, 32,98% y 45,73% de inhibición de la tos a una dosis de 10 mg/kg, 15 mg/kg y 20 mg/kg, respectivamente, teniendo al tratamiento con mejor inhibición de tos a la *Adhatoda vasica* con un 43,02% similar al sulfato de codeína 20 mg/kg que mostró una máxima inhibición de 45,73%.

Nosál'ová et al.⁶⁰ estudió la actividad antitusiva de *Emblica officinalis Gaertn* en gatos conscientes mediante estimulación mecánica de las áreas mucosas laringofaríngea y traqueobronquial de las vías respiratorias. Los resultados mostraron que la dosis de 200 mg/kg de esta sustancia fue más efectiva, especialmente al disminuir el número de esfuerzos de tos y la intensidad de los ataques de tos. Estos resultados mostraron que la actividad supresora de la tos de *E. officinalis* es dosis-dependiente. También demostró que la actividad antitusiva de *E. officinalis* es menos efectiva que la que muestra la droga

antitusiva narcótica clásica droga codeína, pero más eficaz que el agente antitusivo no narcótico dropropizine. Se supone que la actividad antitusiva del extracto seco de *Emblica officinalis* se debe no sólo a los efectos antiflogístico, antiespasmolítico y antioxidante, sino también a su efecto sobre la secreción de moco en las vías respiratorias. Esta acción se debe a una acción expectorante reflejo en el tracto gastrointestinal mediada por fibras vagales neuronales que unen las membranas mucosas en el tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio. Barzaga et al.⁶¹ en su informe de estudio de la Actividad expectorante de formulaciones a partir de *Plectranthus amboinicus* Spreng (orégano francés), en ratones albinos suizos machos de 25 a 30 g; se concluyó que el jarabe a partir del extracto acuoso al 5% fue efectivo a dosis de 50 ml/kg, el jarabe a partir del extracto hidroalcohólico al 10% fue efectivo a dosis de 50 y 37,5 ml/kg y las tabletas de 100 mg ejercieron efecto expectorante a las dosis de 34 y 68 mg/kg. Así mismo menciona que las secreciones traqueobronquiales tienden aliviar la tos, por causa de la presencia de una secreción espesa; además, el mucus secretado, es un demulcente natural, que protege la mucosa inflamada y disminuye el reflejo tusígeno. De modo que los expectorantes se comportan como calmantes de la tos. Por tal razón el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”, tenga este mecanismo de acción.

En la figura 6, el porcentaje de inhibición de la tos como efecto antihistamínico del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”, se nota diferencia significativa entre los tratamientos, lo que quiere decir que el porcentaje de toses como efecto antihistamínico son diferentes, observamos que la clorfenamina y el extracto de 400 mg/kg, son los que obtuvieron mayor inhibición, con 99,2% para la concentración de 400 mg/kg y de un 100% para la clorfenamina; seguido de la concentración de 200 y 100 mg/kg con 93,6% y 87,2% de inhibición respectivamente.

En la figura 7, el porcentaje de inhibición de la tos como efecto antitusígeno del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”, se nota una diferencia significativa entre los tratamientos, lo que quiere decir que el porcentaje de toses como efecto antitusígeno son diferentes, observamos que la codeína y el extracto de 400 mg/kg, obtuvieron mayor inhibición antitusígena, con 98% para la concentración de 400 mg/kg, mientras que para la codeína fue de 99%, seguido de la concentración de 200 y 100 mg/kg con 83,2% y 76,2% de inhibición de la tos respectivamente.

El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto”, si presentaron actividad antihistamínica y antitusígena, y es posible que los metabolitos secundarios sean responsables de dichos efectos y que estarían en mayor proporción a dosis de 400 mg/kg.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” demostró poseer actividad antihistamínica y antitusígena en cobayos *Cavia porcellus*.
2. El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a concentración de 400 mg/kg, presentó mejor actividad antihistamínica, obteniendo el 99,2% de inhibición de la tos, encontrando diferencias estadísticas entre los tratamientos ($p < 0,05$).
3. El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” a concentración de 400 mg/kg, presentó mejor actividad antitusígena, obteniendo un 98% de inhibición de la tos, encontrando diferencias estadísticas entre los tratamientos ($p < 0,05$).

VII. RECOMENDACIONES

1. Hacer uso de modelos experimentales para determinar la liberación de histamina inducida en mastocitos en la actividad antihistamínica del extracto de *Physalis peruviana* “aguaymanto”.
2. Realizar estudios farmacológicos de la actividad antihistamínica y antitusígena con las diferentes partes de la planta *Physalis peruviana* “aguaymanto”.
3. Identificar y aislar los principios activos responsables de la actividad antihistamínica y antitusígena.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López M. Manual de Plantas Medicinales para Guinea Ecuatorial. Editorial Fundación de Religiosos para la salud. [revista en internet] 2012 [acceso, 20 de abril del 2015]; Disponible en: http://www.fundacionfrs.es/archivos/manual_plantas_medicinales_v2.pdf.
2. Zubeldia J; Baeza L; Jáuregui I; Senent C. "Libro de las enfermedades Alérgicas de la Fundación BBVA. 1º ed. Bilbao: Fundación BBVA, 2012.
3. Pawankar R, Canonica GW, Holgate S, Lockey R. Libro blanco sobre alergia de la WAO. World Allergy Organization. [Revista en internet] 2011 [acceso, 29 de setiembre del 2016]; Disponible en: 2011 www.worldallergy.org
4. Gianetto G. Cuándo y cómo tratar la tos: un problema frecuente. Revista Archivo Pediatría [revista en internet] 2001 [acceso, 29 de setiembre del 2016]; 72(4).Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v72n4/giachetto-tos.pdf>.
5. Evans,W. Farmacognosia. Editorial Interamericana. Mc Graw Hill. Décima tercera edición. México, 1996.
6. Cruzat R, Honorato C. Resultados y lecciones en el Cultivo de Goldonberry (*Physalis Peruviana L.*) en la zona central de Chile: proyecto de innovación en la Región de Maule. Fundación para la Innovación Agraria, Ministerio de Agricultura, 2011.
7. Fischer G, Almanza PJ, Miranda D. Importancia y cultivo de la uchuva (*Physalis peruviana L.*). Revista Brasileira de Fruticultura.[revista en internet] 2014 [acceso, 16 de diciembre del 2016]. 36(1). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-29452014000100003.
8. Núñez Y, Tillán J,Carrillo C,Olivares OA,Núñez R. Efecto del extracto oleoso de rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe sobre la anafilaxia pasiva cutánea y el espasmo bronquial inducido por histamina. Revista Cubana de Plantas Medicinales. [revista en internet] 2005 [acceso, el 16 de diciembre del 2016]. 10:3-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962005000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es#cargo.
9. Nuñez Y, Tillán J,Carrillo C, Menéndez R, León RD. Efecto de *Plectranthus amboinicus* sobre la anafilaxia pasiva cutánea, transmisión histaminérgica y adrenérgica. Revista Cubana de Plantas Medicinales. [revista en internet] 2006 [acceso, el 16 de diciembre del 2016]. 11:3-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962006000300005.
10. Robles Alarcón E. Actividad antihistamínica del jarabe elaborado a base de aceite esencial del rizoma *del Zingiber officinalis Roscae* , "kion". [Tesis]. Ayacucho - Perú. Facultad Ciencias Biológicas. UNSCH; 2013.
11. Ruiz M. Evaluación del efecto antitusígeno de los extractos acuosos e hidroalcohólico de las hojas y flores de *Malva sylvestris L.* "malva" en cobayos. [Tesis]. Ayacucho – Perú. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2006.
12. Paucarhuanca L. Efecto antitusivo del extracto hidroalcohólico de las flores de *Sambucus peruviana H.B.K.* "sauco" en cobayos. [Tesis]. Ayacucho-Perú. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2010.
13. Wu SJ, Ng LT, Huang YM, LinDL.,Wang SS, Huang SN, Lin CC. Antioxidant activities of *Physalis peruviana*. Biological and Pharmaceutical Bulletin [revista en internet] 2005 [acceso, 17 de julio de 2015] 28(6):963-966. Disponible en [Http://klc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/bpb/28.963?from=google](http://klc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/bpb/28.963?from=google).

14. Trujillo J P. Aplicación de elementos intermitentes y otros coadyuvantes a la Conservación Frigorífica de Aguaymanto [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Politécnica de Valencia, Facultad de Ciencias. 2007. [acceso, 2 de junio de 2015]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/737/1/56T00255.pdf>.
15. Dostert N, Roque J, Cano A, La Torre M, Weigend M. Hoja botánica: Aguaymanto *Physalis peruviana* L. 1ª edición. Lima: Giacomotti Comunicación Gráfica; 2012.
16. Aristizabal AM. "Uchuva (*Physalis peruviana* L.): estudio de su potencial aplicación en el desarrollo de alimentos con características funcionales." Alimentación y nutrición: una perspectiva desde el desarrollo tecnológico y aplicación de ingredientes funcionales. Lasallista. [revista en internet] 2014 [acceso, 18 de diciembre del 2016]; 1(1): 251-286. Disponible en: www.repository.lasallista.edu.co/.../Uchuva_estudio_potencial_aplicacion_de_sarrollo_alimentos_funcionales.pdf.
17. Rodas M. Taxonomía, histología, ecogeografía y usos medicinales de *Physalis peruviana* L. "Tomatillo silvestre" (solanaceae). [Tesis]. Trujillo-Perú. Facultad de Farmacia y Biquímica. Universidad Nacional de Trujillo; 1999.
18. Licodiedoff S, Deitos LA and Hoffmann R. Flavonols and antioxidant activity of *Physalis peruviana* L. fruit at two maturity stages. Acta Scientiarum. Technology. [revista en internet] 2013 [acceso, 18 de abril del 2015]; 35(2): 393-399. Disponible en: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciTechnol/article/download/13265/pdf>.
19. Pardo JM, Fontanilla MR, Ospina LF. Determining the pharmacological Activity of *Physalis peruviana* fruit juice on Rabbit Eyes and Fibroblast Primary cultures. Investigative Ophthalmology and Visual Science. [revista en internet] 2008 [acceso, 20 noviembre del 2015]; 49(7):3074-3079. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2125028>.
20. Soares M, Bellintari MC, Ribeiro IM, Tomassini TC, Ribeiro R 2003. Inhibition of macrophage activation and lipopolysaccharide – induced death by seco-steroids purified from *Physalis angulanata* L. European Journal of Pharmacology. [revista en internet] 2003 [acceso, 21 de noviembre del 2015]; 459(1):107-112. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299902028297>.
21. Wu, S; Lean N, Doung L, Shan H, Shyh W, Ching L. *Physalis peruviana* extract induces apoptosis in human hep G2 cells through CD95/CD95L system and the mitochondrial signaling transduction pathway. Cancer letters [revista en internet] 2004 [acceso, 21 de noviembre del 2015]; 215(2):199-208. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383504003477>.
22. Zavala D, Quispe A, Posso M, Rojas J, Vaisberg A. Efecto citotóxico de *Physalis peruviana* (capulí) en cáncer de colon y leucemia mieloide crónica. Anales de la Facultad de Medicina. [revista en internet] 2006 [acceso, 18 de abril del 2015]; 67(4): 283-289. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?scrip=sci_arttext&pid=S1025-55832006000400002.
23. Repo R, René C. Determinación de la capacidad antioxidante y compuestos bioactivos de frutas nativas peruanas, aguaymanto (*Physalis peruviana*), tomate de árbol (*Cyphomandra betacea*), y papaya arequipeña (*Carica pubescens*) y tuna (*Opuntia fucus indica*). Revista de la sociedad Química del Perú [revista en internet] 2008 [acceso, 21 de junio del 2015]; 74(2):108-124. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rsqp/v74n2/a04v74n2.pdf>.

24. Rey DP, Ospina LF, Aragón DM. Evaluación in vitro del efecto de un extracto de frutos de *Physalis peruviana* sobre algunas carbohidrasas intestinales. Revista Colombiana de Ciencias Químico- Farmacéuticas. [revista en internet] 2015 [acceso, 16 de diciembre del 2016]. 44(1): 72-89 Disponible en: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/54281/0>
25. Kamau PW. The pharmacological activities of *Bridelia micrantha*, *Erythrina abyssinica*, *Microglossa pyrifolia*, *Physalis peruviana* and *Vernonia lasiopus*. (2006). [Doctoral dissertation, University of Nairobi], [acceso, 30 de abril]. Disponible en: <http://erepository.uonbi.ac.ke/handle/11295/75523>
26. Giraldo L. Efecto del extracto etanólico de los frutos de *Physalis Peruviana* "aguaymanto" sobre la glicemia en animales de experimentación. [Tesis]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014.
27. Arum M, Asha V. Preliminary studies on antihepatotoxic of *Physalis peruviana* Linn (solanaceae) against carbon tetrachloride induced ethnopharmacology induced acute liver injury in rats. Journal of ethnopharmacology [Revista en internet] 2007. [acceso, 20 de abril 2016]; (111): 110-114. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03788741060057>.
28. Campos J, Bobadilla D, Huaman M, Bazan M. Efecto del extracto del fruto de *Physalis peruviana* "tomatillo" en *Mus musculus* var. swis con hiperlipidemia inducida. [Tesis]. Trujillo: Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo; 2011.
29. Alonso, R. y Genaro I, Remington farmacia 20ª edición. Editorial Médica Panamericana. 2º Tomo. Buenos Aires – Argentina. 2003.
30. Alvarado J. Apuntes de Farmacología. 3ª edición. Apuntes Médicos del Perú. Vol. 4. Lima-Perú; 2009.
31. Velázquez, B. Farmacología Básica y Clínica 18ª ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires - Argentina; 2008.
32. Gómez, G. Histamina. Desarrollo e investigación tecnológica de la Universidad Autónoma de Madrid. [revista en internet] 2007 [acceso, 20 de abril del 2016]. Disponible en: <http://www.biopsicologia.net/el-proyecto/n3-participacion-plastica-y-funcional/32-1412-histamina>.
33. Antezana SG, Imaña C, Mendoza A. Fármacos antitusivos y antihistamínicos. Sociedad Boliviana de Pediatría. [revista en internet] 2005 [acceso, el 20 de enero del 2016]; 44(2). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752005000200011
34. Goodman A, Ruddon R, Molinof P, Limbird L. Bases Farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. Vol I Editorial McGraw-Hill. Interamericana. Monterey – México. 1996
35. Tinco J. Farmacología Básica y Avanzada. Vol.1. Editorial Dermofarm_Perú; 2012.
36. Bem, R. Alergia Respiratoria. ABC de la Salud. [Revista en internet] 2007 [acceso, 11 de setiembre del 2015]; Disponible en: <http://www.abcdelasalud.net/487/pneumologia/alergia-respiratoria/Brasil>.
37. Cennelier, M. "La alergia y la homeopatía". 1ª ed. Editorial Paidotribo; 1999.
38. Chaparro, C.; García, A. y Torres, C. Neumología. 4ª ed. Editorial Corporación de Investigaciones Biológicas. Medellín-Colombia; 1993.
39. Urbina P, Tos y antitusivos I: fisiología y clínica de la tos. Actas De Reuniones Clínicas. [revista en internet] 2004 [acceso, 20 de julio del 2016]. 4(6). Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/PediatricaSBA/Julio2004/2358>.
40. Foster R. Farmacología Básica. 2ª ed. Editorial Acribia S.A. Zaragoza -

- España; 1991.
41. Jimenez L, Montero F. Medicina de urgencias y emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación. 3ª ed. Editorial Elsevier. Madrid - España; 2004.
 42. Litter M. Compendio de Farmacología. 4ª ed. Editorial Ateneo, Buenos Aires-Argentina; 1998.
 43. Flores, J. Farmacología Humana. 4º ed. Editorial Masson S.A.; España.; 2003.
 44. Velasco MA, Fernandez PL, Serrano MJ. y Trelles FA. Farmacología. 6ª ed. Editorial Mc Graw-Hill – Interamericana. España; 1993.
 45. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. Madrid: Editorial Síntesis S.A.; 1999.
 46. Tinco, A. Manual de Farmacología II. Guía de Prácticas de la Escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho- Perú; 2007.
 47. Arroyo J; Rojas J, Chenguayen J. Manual de modelos experimentales de farmacología. 1ª ed. Publicaciones andinos. Lima - Perú; 2004.
 48. Lee JW. Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales.OMS [revista en internet]. 2004. [acceso, 20 de enero del 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>
 49. Peralta, K. 2003. Las Plantas al Servicio de la Salud y la Belleza. II Congreso Internacional de Medicinas Tradicionales: área de Farmacognosia. Junio 26-29, Lima-Perú.
 50. Schonffeldt P, Céspedes J, Sepúlveda R, Salamanca M. Aumento del umbral tusígeno en sujetos sanos con el uso de Levodropropizina. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias. [revista en internet] 2005 [acceso, 18 de diciembre del 2016]; 21(3): 165-170. Disponible en: <http://scielo.cl/pdf/rcher/v21n3/art03.pdf>.
 51. Miranda M. Métodos de Análisis de Drogas y Extractos. Universidad de la Habana – Cuba; 1996.
 52. Sharma N, Bano A, Dhaliwal HS, Sharma V. Perspectives and possibilities of indian species of genus *Physalis* (L.). European Journal of Pharmaceutica and Medical Research. [revista en internet] 2015 [acceso, 20 de enero del 2016]; 2(2): 326-353. Disponible en: http://www.ejpmr.com/admin/assets/article_issue/1425120993.pdf.
 53. Suzuki M, Nakamura T , Iyoki S , Fujiwara A , Watanabe Y. Elucidación de las actividades antialérgicas de los compuestos relacionados con la curcumina con una referencia especial a sus actividades antioxidantes. Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. [revista en internet] 2005[acceso, 28 de diciembre del 2016]; 28 (8): 1438-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079489>
 54. Salcedo E, Arvizu M ,Vargas J, Vargas O , Bernabe A, Barrientos L. Mineral content and phytochemical compounds in *Physalis chenopodifolia* L. on two conditions of vegetal growth. Revista Mexicana de Ciencias Forestales. [revista en internet] 2015 [acceso, 15 de diciembre 2015]; 6(28):58-73. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/pdf/remcf/v6n28/v6n28_a5.pdf.
 55. Licodiedoff S, Koslowski LA, Ribani RH. Flavonol Rates of gosseberry Fruits *Physalis peruviana* determined by HPLC through the optimization and validation of the analytic method. International Journal of Food Science and Nutrition Engineering. [revista en internet] 2013 [acceso, el 13 de setiembre

- del 2015]; 3(1):1-6. Disponible en: <http://article.sapub.org/10.5923.j.food.20130301.01.html>.
56. Puente LA, Pinto CA, Castro ES, Cortés M. *Physalis peruviana* L, the multiple properties of a highly functional fruit. Food Research International. [revista en internet] 2011 [acceso, 15 de diciembre del 2015]; 44(7): 1733-1740. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996910003571>.
 57. Sorimuthu SP, Sathyadevi M. Extraction, isolation and characterization of bioactive flavonoids from the fruits of *Physalis peruviana* linn extract. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. [revista en internet] 2015 [acceso, 15 de diciembre del 2015]; 8(1). Disponible en: <http://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/3438>.
 58. Quesada S. Generalidades de la tos y su tratamiento. Cimed. Universidad de Costa Rica: Instituto de investigaciones Farmacéuticas; 2003.
 59. Jahan Y, Siddiqui HH. Estudio del potencial antitusivo de *Glycyrrhiza glabra* Y *Adhatoda vasica* usando un modelo de tos inducido por gas de dióxido de azufre en ratones. Revista Internacional de Ciencias Farmacéuticas e Investigación Pradesh, India. [revista en internet] 2012 [acceso 28 de diciembre del 2016]; 1668-1674. Disponible en: <http://ijpsr.com/bft-article/study-of-antitussive-potential-of-glycyrrhiza-glabra-and-adhatoda-vasica-using-a-cough-model-induced-by-sulphur-dioxide-gas-in-mice/?view?=fulltext>.
 60. Nosál'ová G , Mokry J , Hassan KM. Actividad antitusiva del extracto de fruta de *Emblica officinalis* Gaertn. (Euphorbiaceae). Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology. [revista en internet] 2003 [acceso, el 21 de diciembre del 2016]; (6): 583-589. Disponible en: <https://www.thefreelibrary.com/Antitussive+activity+of+the+fruit+extract+of+Emblica+officinalis...-a0109026463>.
 61. Barzaga P, Tillán J; Marrero G; Carrillo C; Bellma A; Montero C. Actividad expectorante de formulaciones a partir de *Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng (orégano francés). Rev Cubana de Plantas Medicinales. [revista en internet] 2009 [acceso, 28 de diciembre del 2016]; 14(2) 1028-4796. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-4479620090002000408.

ANEXOS

Anexo 1.

Certificado de clasificación taxonómica de *Physalis peruviana* "aguaymanto".

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, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta. Rosalín Lizbet, GUILLÉN
CHIPANA, 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	:	<i>Physalis</i>
ESPECIE	:	<i>Physalis peruviana</i> L.
N.V.	:	"aguaymanto"

Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la interesada
para los fines que estime conveniente.

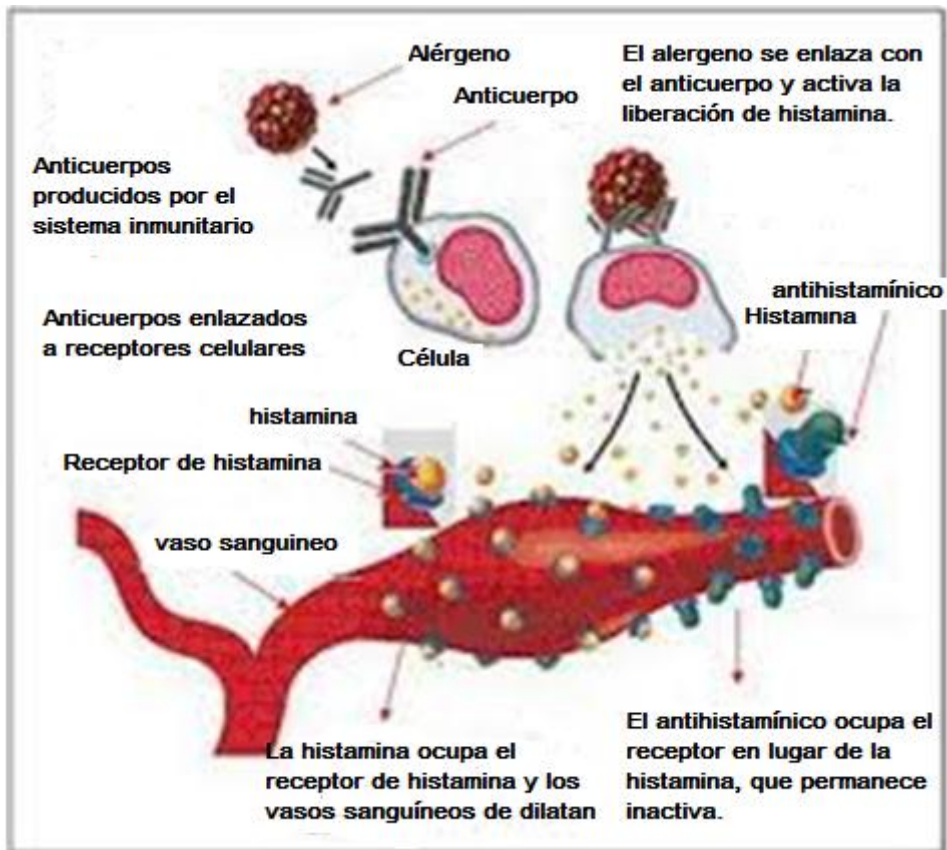
Ayacucho, 13 de Julio del 2015

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

Dña. Laura Aucasime Medina
JEFE

Anexo 2.

Liberación de la histamina



Fuente: (Tinco JA, 2012)

Anexo 3.

Boleta de venta de adquisición de cobayos *Cavia porcellus* del INIA

inia ESTACIÓN EXPERIMENTAL AGRARIA
SANTA ANA - JUNIN
SUCURSAL: AV. ABANCAY S/N. - URB. CERCADO
AYACUCHO - HUAMANGA - AYACUCHO
PRINCIPAL: CARRETERA SAÑOS GRANDE / HUALAHUYO KM. 8
FND. SANTA ANA
JUNIN - HUANCAYO - EL TAMBO

R.U.C. 20568503253
BOLETA DE VENTA
0004 Nº 0001947

Ayacucho, 25 de 06 del 2015

Señor(es): *Rosalina Lina S. Bullen Simpson*

Dirección: *W. Manuel Pizarro 12 x Ute 23* Doc. Ident. N°: *2231116*

Teléfono: _____ Guía de Remisión N°: _____

CANT.	DESCRIPCIÓN	P. UNITARIO	VALOR DE VENTA
<i>25</i>	<i>Cobayos (Cavia porcellus) (25)</i>	<i>12.00</i>	<i>300.00</i>
<i>[Handwritten Signature]</i>			
<i>[Circular Stamp]</i>			

CANCELADO

TOTAL S/. *300.00*

Ayacucho, 25 de _____ del 2015

USUARIO

Dr. Marina Gómez de Tappa
R.U.C. 1052441486
J. Abancay N° 207 - tel. 05 - 849 894073
SERVID 0044 DEL 1301 AL 2000
Aut. SUNAT N° 0873502133
Fecha de Emisión: 05 - 10 - 2014

Anexo 4.

Cobayos *Cavia porcellus* con peso de 300 – 500 g.



Anexo 5.

Fruto de *Physalis peruviana* "aguaymanto".



Anexo 6.

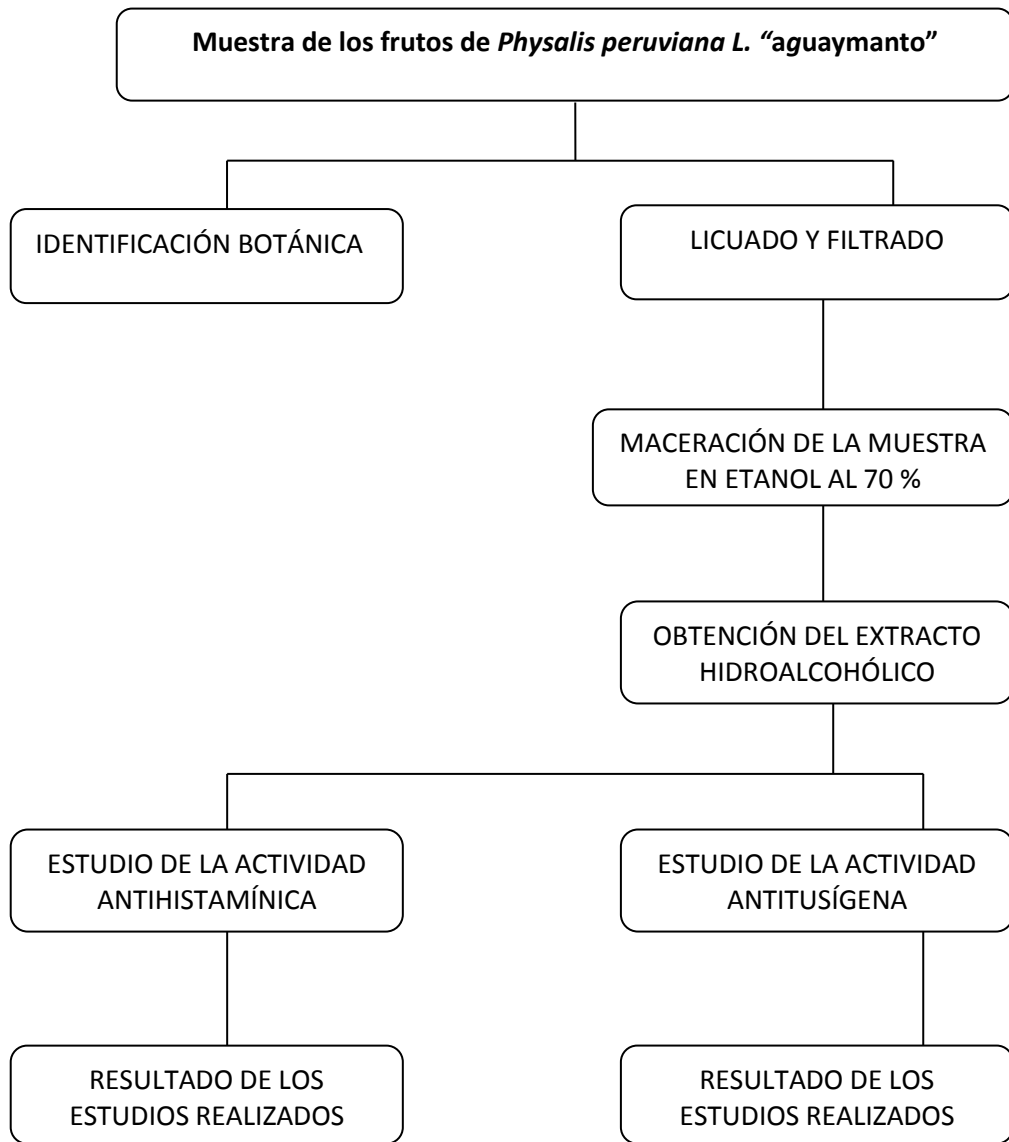


Figura 8. Flujograma del estudio de la actividad antihistamínica y antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* "aguaymanto".

Anexo 7.

Secuencia de pasos para la evaluación de la actividad antihistamínica y antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* L. "aguaymanto" en Cobayos *Cavia porcellus*.



Anexo 8.

Test de Kruskal Wallis para comparar la actividad antihistamínica de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” y un control (clorfenamina).

Estadísticos de prueba^{a,b}

	Actividad antihistamínica (n° toses)
Chi-cuadrado	17,578
Gl	3
Sig. Asintótica	,001

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamientos

Anexo 9.

Test de Kruskal Wallis para comparar la actividad antitusígena de tres extractos hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” y un control (codeína).

Estadísticos de prueba^{a,b}	
	Actividad antitusígena (n° toses)
Chi-cuadrado	16,857
Gl	3
Sig. Asintótica	,001

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamientos

Anexo 10.

Test de Kruskal Wallis para comparar el porcentaje de inhibición de la tos como efecto antihistamínico de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* "aguaymanto" y un control (clorfenamida).

Estadísticos de prueba^{a,b}	
	Inhibición de la tos (%)
Chi-cuadrado	17,578
Gl	3
Sig. Asintótica	,001

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamientos

Anexo 11.

Test de Kruskal Wallis para comparar el porcentaje de inhibición de la tos como efecto antitusígeno de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto” y un control (codeína).

Estadísticos de prueba^{a,b}	
	Inhibición de la tos (%)
Chi-cuadrado	16,857
Gl	3
Sig. Asintótica	,001

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamientos

Anexo 12.

Número de toses en cobayos según repeticiones de la actividad antihistamínica del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* "aguaymanto."

Repeticiones	Blanco NaCl 1 mg/kg	Estándar Clorfenamina 10 mg/kg	Extracto 1 100 mg/kg	Extracto 2 200 mg/kg	Extracto 3 400 mg/kg
1	24	0	3	1	1
2	27	0	3	2	0
3	26	0	4	2	0
4	23	0	3	2	0
5	25	0	3	1	0

Anexo 13.

Tabla 7. Número de toses en cobayos según repeticiones de la actividad antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Physalis peruviana* “aguaymanto.”

Repeticiones	Blanco H ₂ O destilada 5 ml/kg	Estándar Fosfato de codeína 10 mg/kg	Extracto 1 100 mg/kg	Extracto 2 200 mg/kg	Extracto 3 400 mg/kg
1	21	0	4	4	0
2	20	1	5	3	0
3	19	0	5	3	1
4	19	0	5	4	0
5	22	0	5	3	1

Anexo 14.

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Marco Teórico	Metodología
Actividad antihistamínica y antitusígena del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> "aguaymanto". Ayacucho 2015.	¿Tendrá actividad antihistamínica y antitusígena el extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> . "aguaymanto" en cobayos <i>Cavia porcellus</i> ?	<p>General: -Evaluar la actividad antihistamínica y antitusígena del extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> "aguaymanto".</p> <p>Específico -Determinar la concentración del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> "aguaymanto" a las dosis ensayadas con mejor actividad antihistamínica. - Determinar la concentración óptima del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Physalis peruviana</i> "aguaymanto" a las dosis ensayadas con mejor actividad antitusígena.</p>	El extracto hidroalcohólico a concentraciones de 100, 200, 400 mg/kg de los frutos del <i>Physalis peruviana</i> "aguaymanto" posee actividad antihistamínica y antitusígena en cobayos <i>Cavia porcellus</i> .	<p>Independiente Extracto hidroalcohólico de los frutos del <i>Physalis peruviana</i> "aguaymanto".</p> <p>Indicadores Concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg.</p> <p>Dependiente - Actividad antihistamínica - Actividad antitusígena.</p> <p>Indicador - Número de toses inducido con histamina. - Número de toses inducido con ácido cítrico.</p>	<p><i>Physalis peruviana.</i> Planta arbustiva, de porte vertical y perenne, crece en zonas subtropicales, puede alcanzar 0.6 a 0.9 m. de altura.. El fruto es una baya jugosa de forma ovoide y un diámetro de entre 1.25 a 2.50 cm., 4 a 10 g. de peso. USOS: Se le atribuyen propiedades como antiespasmódica, diurética, antiséptica, sedante, antidiabética. Se usa en enfermedades como hepatitis, el asma, malaria y la dermatitis.</p> <p>Actividad antihistamínica. Todos los antihistamínicos disponibles antagonizan la histamina en las reacciones alérgicas a través del bloqueo de sus receptores.</p> <p>Histamina Es un autacoide que fisiopatológicos. La histamina posee importantes funciones fisiopatológicas, como mediador de la inflamación, y de reacciones alérgicas,</p> <p>Alergia respiratoria. En el sistema respiratorio, la alergia podrá manifestarse como una enfermedad alérgica en la nariz (rinitis) o en los pulmones y vías aéreas.</p>	<p>Tipo De Investigación: Básica Experimental</p> <p>Población: Frutos de <i>Physalis peruviana</i> "aguaymanto" que crece en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, región Ayacucho.</p> <p>Muestra: 3 kg de frutos de <i>Physalis peruviana</i> "aguaymanto".</p> <p>Animales de experimentación: 25 cobayos <i>Cavia porcellus</i> machos de 300 – 500 g de peso.</p> <p>Procedimiento para la recolección de muestra. Obtención del extracto hidroalcohólico. Determinación de la actividad antihistamínica. Determinación de la actividad antitusígena. DISEÑO EXPERIMENTAL Evaluación de reacción alérgica en cobayos. Evaluación de la actividad antitusígena.</p> <p>ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los resultados se presentarán en cuadros y gráficos. Se empleará la prueba de Kruskal-Wallis con una confianza del 95%.</p>