

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Efecto oxiótico del extracto hidroalcohólico de las
flores de *Spartium junceum* "retama" en útero aislado
de cobayos, Ayacucho 2014.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR EL:

Bach. ROJAS MELGAR, Javier Junior

AYACUCHO, PERÚ
2015

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D N° 071-FC. De la S-UNSCH-2015

Bach. Javier Junior ROJAS MELGAR

En la ciudad de Ayacucho, siendo las once de la mañana del día veintisiete de agosto del dos mil quince, en el auditorio del Departamento Académico de Ciencias Biológicas, con la asistencia de los siguientes docentes: Mg. José Manuel Diez Macavilca (Presidente), Blgo. Elbert Hermoza Valdivia (Miembro), Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo (Asesor) y la Mg. Roberta Brita Anaya González (cuarto jurado), y actuando como secretaria docente la Mg. Castilla Torres Nancy, de la Facultad de Ciencias de la Salud, para recepcionar la exposición de tesis del Bachiller Javier Junior Rojas Melgar, titulada "Efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014, quien pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico en la Facultad de Ciencias de la Salud.

El Mg. José Manuel Diez Macavilca (Presidente) dio inicio del acto de sustentación, luego de solicitar a la secretaria Docente que verifique la documentación correspondiente y dé lectura al acto resolutorio considerado en los artículos de la presente resolución, iniciando la exposición.

En la primera etapa se indica al sustentante que tome el tiempo correspondiente para la sustentación de su trabajo de investigación. Culminado esa etapa el presidente invita a los miembros del jurado a realizar las preguntas y observaciones pertinentes para la evaluación del bachiller sustentante.

Concluida esta segunda etapa, el presidente solicita al sustentante y al público general para que abandonen el auditorio momentáneamente, a fin de que los miembros del jurado deliberen y procedan a calificar según se detalla continuación:

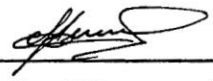
Miembros de Jurado	Exposición	Rpta. Preg.	Promedio
Mg. José Manuel Diez Macavilca	17	17	17
Blgo. Elbert Hermoza Valdivia	17	17	17
Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo	18	18	18
Mg. Roberta Brita Anaya González	17	16	17
	Promedio Total		17

De la evaluación realizada el sustentante obtiene la nota de diecisiete (17). Concluida la evaluación del jurado se solicita el ingreso del sustentante y público para proceder a comunicar el resultado obtenido así como anunciar y juramentar al sustentante como un nuevo Químico Farmacéutico.

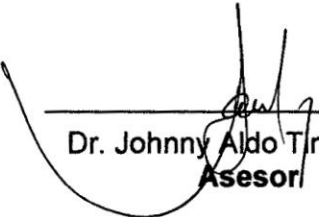
Siendo las doce y cincuenta del medio día, se da por finalizado el acto de sustentación y pasa dar fe de lo actuado los miembros del jurado estampan su firma al pie del presente acta en señal de conformidad.



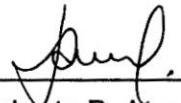
Mg. José Manuel Díez Macavilca
Presidente-Miembro



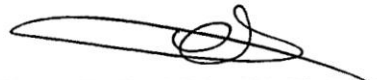
Blgo. Elbert Hermoza Valdivia
Miembro



Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo
Asesor



Mg. Roberta B. Anaya González
Cuarto jurado



Mg. QF. Castilla Torres Nancy
Secretaria docente
Fac. Cs de la salud

A Dios.

A mi madre María Mercedes.
Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

AGRADECIMIENTO

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

A la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a los docentes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica que hicieron posible mi formación profesional.

A mi asesor Dr. TINCO JAYO, Johnny Aldo, por el apoyo en el desarrollo del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
III. MATERIALES Y MÉTODOS	11
3.1. Ubicación	11
3.2. Población y muestra	11
3.3. Animales de experimento	11
3.4.1. Recolección de la muestra	11
3.4.2. Obtención del extracto hidroalcohólico	11
3.4.4. Evaluación del efecto oxitócico	12
3.4.5. Diseño experimental	13
3.5. Análisis estadístico	13
IV. RESULTADOS	15
V. DISCUSIÓN	21
VI. CONCLUSIONES	27
VII. RECOMENDACIONES	29
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXO	33

ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1	Clasificación sistemática de <i>Spartium junceum</i> "retama", según el Sistema de Clasificación de Cronquist. Ayacucho 2014.	3
Tabla 2	Diseño experimental para el estudio del efecto oxiótico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" sobre útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.	13
Tabla 3	Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama", Ayacucho 2014.	17

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Número de contracciones uterinas por efecto de los fármacos de referencia y el extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama"	18
Figura 2	Altura de las contracciones uterinas por efecto de los fármacos de referencia y el extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama".	19

ÍNDICE DE ANEXOS

		Página
Anexo 1	Certificado de clasificación taxonómica de <i>Spartium junceum</i> "retama"	34
Anexo 2	Flores de <i>Spartium junceum</i> "retama"	35
Anexo 3	Baño de órganos aislados Panlab.	36
Anexo 4	Extractos hidroalcohólicos de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" a diferentes concentraciones.	37
Anexo 5	Reacciones de coloración y precipitación del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama".	38
Anexo 6	Útero aislado de cobayo.	39
Anexo 7	Prueba de Dunnet de la altura de las contracciones uterinas para las concentraciones experimentales frente a la oxitocina en la evaluación del efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.	40
Anexo 8	Prueba de comparaciones múltiples de Duncan de la altura de las contracciones uterinas por efecto de las concentraciones experimentales en la evaluación del efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.	41
Anexo 9	Estadístico de prueba Kruskal Wallis del número de contracciones uterinas por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama".	42
Anexo 10	Variación de las contracciones uterinas por efecto de los fármacos de referencia y las concentraciones experimentales en la evaluación del efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.	43
Anexo 11	Porcentaje de eficacia oxitócica en función de la altura de contracciones uterinas por efecto de la oxitocina y el extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.	44
Anexo 12	Porcentaje de eficacia oxitócica en función del número de contracciones uterinas por efecto de la oxitocina y el extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014	45
Anexo 13	Matriz de consistencia	46

RESUMEN

Las anomalías en el proceso de la contractilidad del músculo uterino durante el embarazo y el parto pueden tener importantes implicaciones clínicas, incluyendo el parto prematuro, que es la causa individual más grande de la mortalidad materna y prenatal en el mundo y un importante contribuyente a los problemas de desarrollo de la infancia. Por el contrario, la inducción del trabajo de parto puede ser necesaria en determinadas condiciones. El presente estudio de tipo básico experimental se realizó con el objetivo de evaluar el efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" en útero aislado de cobayos hembra nulíparas, en los laboratorios de farmacología y farmacognosia del área de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, siguiendo el modelo *in vitro* propuesto por Salleh et al. Fueron ensayados los extractos a concentraciones de 0,5; 1,0 y 2 mg/mL, usando como control positivo oxitocina y un control negativo (blanco). El análisis químico cualitativo preliminar del extracto evidenció la presencia de alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos y saponinas, principalmente. Se concluyó que el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" muestra actividad oxitócica en útero aislado de cobayos hembra nulíparas ($p < 0,05$) siendo la concentración de 0,5 mg/mL la de mayor eficacia en función al número de contracciones (71,4%) y la concentración de 2,0 mg/mL, la de mayor eficacia en función de altura de contracciones uterinas (62,5%).

Palabras clave: *Spartium junceum*, oxitócico.

I. INTRODUCCIÓN

Las plantas uterotónicas, son plantas que estimulan la contracción uterina y se han utilizado desde la antigüedad para ayudar en el trabajo de parto, para retirar la retención de la placenta, en el tratamiento de la hemorragia posparto y como abortivo.¹ Las anomalías en el proceso de la contractilidad del músculo uterino durante el embarazo y el parto pueden tener importantes implicaciones clínicas, incluyendo el parto prematuro, que es la causa individual más grande de la mortalidad materna y prenatal en el mundo y un importante contribuyente a los problemas de desarrollo de la infancia. Por el contrario, la inducción del trabajo de parto puede ser necesaria en determinadas condiciones. Actualmente se utiliza terapias intervencionistas para suprimir (tocolíticos) o para inducir (uterotónicos) las contracciones uterinas que por falta de potencia y/o selectividad pueden tener efectos secundarios nocivos para la madre y el bebé. La gran diversidad de sustancias existentes en la naturaleza siempre ha sido, y sigue siendo, uno de los mayores recursos que nos brinda alternativas terapéuticas², cuyo aislamiento y conocimiento de sus estructuras podría dar lugar a diseñar reacciones para producir derivados semisintéticos o dar pautas para la síntesis de compuestos similares.³

Estudios previos con *Spartium junceum* no se han ocupado sobre su posible efecto oxitócico aun cuando existe evidencia etnofarmacológica al respecto, por lo que se ha sugerido que dicho efecto podría ser posible gracias a la presencia del alcaloide esparteína⁴, lo que a su vez podría representar un riesgo toxicológico latente dada la ausencia de su validación farmacológica que garantice su seguridad.

En el presente informe de investigación se plasma el resultado del estudio experimental del efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" en útero aislado de cobayos hembra nulíparas en forma comparativa con la oxitocina.

En cuanto a ello se plantean los siguientes objetivos.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto oxiótico del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" en útero aislado de cobayo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" mediante tamizaje fitoquímico.
- Determinar la concentración del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" con mayor efecto oxiótico.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del problema de investigación

Las plantas uterotónicas son plantas que estimulan la contracción uterina y se han utilizado desde la antigüedad para ayudar el trabajo de parto, extracción de la placenta retenida, el tratamiento de la hemorragia posparto y como abortivo.¹ Se han llevado a cabo innumerables estudios experimentales sobre la contractibilidad uterina empleando extractos vegetales de distintas partes del mundo; por ejemplo: Efecto in vitro de *Ficus deltoidea* en la contracción de útero aislado de ratas, esta mediada a través de la unión de múltiples receptores y es dependiente de calcio extracelular¹; Los efectos oxitócicos del extracto acuoso de la hoja de *Costus lucanusianus* familia costaceae, en útero aislado de ratas no embarazadas⁵. Propiedades oxitócicas del extracto acuoso de *Gobimetula braunii* (loranthaceae)⁶, entre otros.

2.2. *Spartium junceum* “retama”

2.2.1. Clasificación taxonómica

Tabla 1. Clasificación sistemática de *Spartium junceum* “retama”, según el Sistema de Clasificación de Cronquist. (Anexo 1).

Categoría taxonómica	Clasificación
DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
Sub Clase	ROSIDAE
ORDEN	FALABALES
FAMILIA	PAPILIONACEAE
GÉNERO	<i>Spartium</i>
ESPECIE	<i>Spartium junceum</i> L.
N.V.	“retama”

Fuente: *Herbarium Huamangensis*, Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, 2014.

2.2.2. Descripción botánica

Es un arbusto que mide de 2 a 3 m de altura de tallos verdes ramificados fotosintéticos; solo las ramas jóvenes llevan hojas, que son pequeñas y lanceoladas, con el haz lampiño y el envés sedoso, debido a la presencia de pelos; pero las hojas pronto caen y dejan las ramas desnudas, rollizas, verdes y lisas que semejan ser juncos, las flores son grandes, amarillas, papilionadas, heteroclamídeas, zigomorfas y bisexuales. El cáliz es membranoso, está hendido hasta la base y tiene cinco pequeños lóbulos o dientecitos en su extremo. La corola se compone de un pétalo grande superior o estandarte de forma casi redondeada, dos pétalos laterales denominadas alas y la quilla constituida por dos pétalos ligeramente unidos en un pico sobresaliente. El androceo consta de diez estambres monodelfos. El gineceo de ovario súpero unicarpelar, unilocular contiene numerosos óvulos. Fruto, una legumbre alargada y negra que se abre a la madurez mediante dos valvas, que al abrirse lanzan violentamente las semillas.¹¹

2.2.3. Composición química

Se ha reportado la presencia de alcaloides, cardenólidos, fenoles y taninos, flavonoides, lactonas y cumarinas, quinolonas y triterpenos y esteroides.⁷ De las flores se ha aislado una saponina, el spartitriósido⁸; del mismo modo se han aislado e identificado cinco glicósidos flavonoides que llevan estructura de catecol en el anillo B, como isoquercitrina (quercetina 3 β -glucósido); luteolina 4' β -glucósido; quercetina 3,4'-diglucósido; azaleatin 3 β -glucósido (quercetina 5-metiléter 3 β -glucósido) y la quercetina 4' β -glucósido.⁹ La esparteína es un alcaloide característico de *S. junceum* que ha demostrado efecto analéptico en el sistema muscular.¹⁰

2.2.4. Usos en la medicina tracional

Las flores soasadas se usan contra los dolores reumáticos, en la cefalalgia; las flores frescas en fricciones contra las pecas; el cocimiento de las flores como diurético, la tintura de las mismas como antirreumática y en ictericia.¹²

La raíz, la corteza del tallo, la flor y la semilla se utilizan como materiales farmacéuticos, que son amargos y laxantes. Se inhala el vapor de agua de las flores hervidas, para descongestionar las fosas nasales.¹¹

2.3. Excitabilidad y contractilidad uterinas

Como órgano compuesto por fibra muscular lisa, el útero posee un elevado grado de actividad autónoma capaz de provocar ondas de despolarización que se

propagan y que causan contracciones espontáneas. Esta actividad autónoma, sin embargo, se encuentra sometida a numerosas influencias: el sistema autónomo simpático y parasimpático, los mediadores sintetizados probablemente *in situ*, como las prostaglandinas, las hormonas de diversos tipos entre las que destacan la oxitocina y las hormonas gonadales, y la propia influencia del contenido uterino, es decir, la actividad fetal y la actividad de los órganos anejos, entre los que destacan la placenta y el amnios. Este complejo conjunto de influencias operan de manera diferente y cambiante según su momento específico de actividad. Su acción se ejerce, en su mayor parte, a través de los respectivos receptores situados en la pared de las células musculares lisas; las consecuencias de la interacción entre los diversos ligandos y sus receptores pueden desencadenar cambios bruscos o modificar las condiciones de respuesta mediante procesos de sensibilización (caso del estrógeno) o hiposensibilización (caso de la progesterona). En último término, las modificaciones iónicas, y muy particularmente las del Na^+ y Ca^{2+} , desencadenarán los cambios de potencial de membrana y los cambios en la actividad contráctil. La contracción muscular uterina está precedida por una reducción del potencial de membrana sobre la que se superponen varios potenciales de espiga. Esta onda de excitación se propaga de una célula a otra, a favor de los abundantes contactos de baja resistencia que existen entre ellas (uniones de tipo gap).

Existen áreas donde al parecer se inician estas ondas de despolarización comportándose como marcapasos. El Na^+ desempeña un papel evidente en la génesis de estas ondas, pero no es alterado por la tetrodotoxina, por lo que se descarta la existencia de canales de Na^+ dependientes de voltaje. La existencia de Ca^{2+} en el medio es indispensable para mantener la excitabilidad muscular, a pesar de lo cual son pocos los iones que penetran en la célula e insuficientes para provocar la contracción. Ésta se debe a mecanismos de movilización interna de Ca^{2+} y a la consiguiente actuación de las cinasas de cadenas ligeras de miosina. Entre las influencias señaladas destacan las actividades parasimpática y simpática que, aunque no son esenciales, modulan la actividad uterina. En el útero grávido humano, la acción α es activadora y la β_2 inhibitoria, como se explica más adelante. El número de receptores puede variar en condiciones fisiológicas y patológicas, así como la respuesta a su activación. Las prostaglandinas son poderosas activadoras de la contracción uterina, siendo sintetizadas abundantemente en el tejido amniótico durante el embarazo, pero también se

forman en el miometrio y el endometrio, y pueden participar en la patogenia de los cuadros dismenorreicos.

La progesterona y el estradiol actúan de forma contrapuesta sobre la fibra lisa uterina. La progesterona es capaz de producir hiperpolarización de la membrana celular, limitando así la velocidad de propagación de la onda de despolarización, y de aumentar la fijación de Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico, con lo que reduce su disponibilidad en las proteínas contráctiles. Las fibras musculares lisas del útero no embarazado tienen un potencial de membrana de -40 mV, mientras que durante el embarazo pasa a -60 mV; es posible que esa hiperpolarización se deba a la actividad predominante de la progesterona. Los estrógenos, por el contrario, promueven la excitabilidad de la fibra lisa, la aparición de contracciones espontáneas y la mayor sensibilidad del miometrio a la acción de sustancias estimulantes. Esta influencia hormonal se ejecuta, al menos parcialmente, mediante modificaciones en el número o en la afinidad de receptores para diversos mediadores. Los estrógenos, por ejemplo, incrementan el número de receptores α -adrenérgicos y de receptores de oxitocina, mientras que la progesterona puede inhibir o dificultar esa acción. Así pues, la relación local estrógeno/gestágeno a lo largo del ciclo femenino y del embarazo constituye uno de los factores condicionantes de la actividad uterina.¹³

2.3.1. Fármacos oxitócicos

Los oxitócicos (de *tókos*=parto y *oxítes*=que acelera) son fármacos que producen contracción del útero, por lo que son útiles para inducir o dirigir el parto mediante un estímulo controlado de la motilidad uterina. Actualmente los fármacos que se utilizan como oxitócicos son la oxitocina, las prostaglandinas y la metilergometrina.¹⁴

a. Oxitocina

La oxitocina es un neuropéptido, sintetizado en el hipotálamo y almacenado en la neurohipófisis, cuya liberación es regulada por estímulos neurogénicos, hormonales, humorales y emocionales. Sus acciones se producen en distintos niveles, siendo su acción sobre el útero la mejor conocida. La oxitocina solo es activa administrada por vía parenteral. La vía más racional de administración es la intravenosa, mediante la cual se consiguen niveles estables, se regula adecuadamente la cantidad administrada y se induce una contracción uterina eficaz y controlada con dosis inferiores a la de cualquier otra vía. La oxitocina sufre inactivación por oxitocinasas, enzimas presentes en el SNC, el plasma, la

placenta, el hígado y el riñón. La oxitocina actúa sobre receptores del útero humano y de la glándula mamaria. Estos receptores son de naturaleza proteica y parecen distribuirse en todo el útero, localizados en la membrana plasmática. El número de receptores aumenta a lo largo de la gestación, siguiendo un curso paralelo a la sensibilidad del útero a la oxitocina. En el útero humano los estrógenos y la progesterona actúan de forma coordinada para aumentar la síntesis de receptores que ocurre al final del embarazo y comienzo del parto.

La contracción del útero inducida por oxitocina es dependiente de la dosis y se caracteriza por una motilidad rítmica superponible a la que ocurre en el parto espontáneo. Sólo dosis muy altas producen hipertonia uterina. El efecto útero tónico de la oxitocina depende de la entrada de calcio extracelular, aunque las prostaglandinas también pueden contribuir a su acción útero tónica. Por los mismos mecanismos, la oxitocina facilita la lactación mediante la contracción de las fibras mioepiteliales de los ácinos mamaros, impulsando la leche hacia los senos galactóforos desde donde puede ser fácilmente succionada por el lactante. La oxitocina intravenosa se usa para la inducción y la dirección del parto. No debe asociarse a otros oxitócicos.¹⁴

b. Prostaglandinas

En comparación con la actividad de la oxitocina, las prostaglandinas se caracterizan por aumentar las contracciones uterinas en los primeros meses del embarazo, cuando el útero aún es resistente a la oxitocina, sobre todo en el segundo trimestre. En las primeras semanas del embarazo, las dosis requeridas son elevadas y pueden ocasionar reacciones adversas inaceptables. La PGF₂α se comporta como un estimulante uterino más constante que la PGE₂, tanto en el útero grávido como en el no grávido. Su acción se suma a la de la oxitocina, porque ambas actúan sobre receptores diferentes. Las prostaglandinas favorecen, además, la maduración del cuello uterino, ablandándolo y dilatándolo por alterar la estructura del colágeno. Por eso se pueden emplear en forma de gel administrado en forma extra amniótica, intracervical o intravaginal (pesario) en la fase previa a la inducción; con ello se ha reducido el número de cesáreas. Pero no se descarta la posibilidad de que, al mismo tiempo, inicien la inducción del parto con el consiguiente riesgo de sufrimiento fetal. Por esta razón, la parturienta sometida a maduración del cuello debe estar bajo vigilancia. La dinoprostona se puede administrar por diversas vías: oral, intrauterina, endocervical, vaginal y parenteral. La utilización de estas vías, la dosis y la frecuencia de administración

depende de las indicaciones: preparación cervical previa a la inducción del parto (infusión extra amniótica o aplicación vaginal en forma de gel, pesario, tableta vaginal), inducción y facilitar el parto (0,5-1 mg oral cada hora), control de hemorragia posparto (infusión intravenosa), evacuación de mola hidatidiforme y de feto muerto (administración de pesarios y geles vaginales), inducción de aborto en el segundo trimestre (en aplicación extra amniótica o intra amniótica, con oxitocina o sin ella o con soluciones hipertónicas) y preparación del cuello para provocar aborto por aspiración en el primer trimestre (administración vaginal). Las indicaciones del dinoprost son similares a las de la dinoprostona; se usa principalmente en forma de solución, pero puede provocar broncoconstricción. El gemeprost se emplea en forma de pesario de aplicación vaginal, sobre todo con fines abortivos, bien para preparar el cuello uterino o intervenir quirúrgicamente en el primer trimestre, bien para provocar aborto directo en el segundo; es una de las prostaglandinas que se asocia al antigestágeno mifepristona. La administración inadvertida de dosis altas en el territorio vascular produce hipotensión grave y colapso. La hiperestimulación uterina puede causar rotura uterina (de acuerdo también con las características de la intervención que se practique) y muerte fetal. Pueden producir dolor uterino, alteraciones fetales, náuseas, vómitos, diarrea, temblores, cefalea y mareos, de intensidad relacionada con la dosis y las posibilidades de absorción sistémica. El dinoprost puede provocar broncoconstricción.¹³

c. Alcaloides ergóticos

La ergonovina y su derivado sintético metilergometrina (metilergonovina) son derivados ergóticos con estructura amídica que se caracterizan por tener muy escasa actividad de bloqueo α -adrenérgica y poderosa actividad estimulante de la musculatura lisa. Destaca la intensa estimulación de la fibra lisa uterina, efecto propio de la acción mayor de todo el grupo de alcaloides ergóticos. También pueden actuar en otras fibras lisas, como en las vasculares o en la pared gastrointestinal; esta acción se debe a que es un agonista parcial de los α -adrenoceptores, aunque su afinidad por receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos es también escasa, mostrando manifestaciones variables de agonismo parcial y de antagonismo según los modelos utilizados. Pueden producir vómito, aunque en menor grado que la bromocriptina. En el útero, la metilergometrina produce contracciones intensas e irregulares, con aumento del tono basal tanto en el útero inmaduro como en el grávido, aunque éste es más

sensible. Debido a este tipo de respuesta, que puede ser contraproducente para la buena dinámica del parto y para la vida del feto, sólo se debe usar cuando el feto ha iniciado su expulsión. En general, la acción vasoconstrictora es débil, pero puede ser suficiente para desencadenar espasmos en regiones hipersensibles, por ejemplo, el territorio coronario. Esto ha dado origen a la prueba de la ergonovina empleada para diagnosticar isquemias coronarias de carácter funcional. No se debe emplear para inducir el parto sino para incrementar la contracción uterina y evitar el útero atónico y las hemorragias; se administra metilergometrina a la dosis de 0,2-0,3 mg por vía intramuscular, o por vía intravenosa si es precisa una acción muy rápida. Si la involución uterina de los primeros días y semanas después del parto es muy lenta, se administra por vía oral, 0,2-0,4 mg 2-4 veces al día durante 2-7 días.¹³

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en los laboratorios de la E.F.P. 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

Flores de *Spartium junceum* "retama" que crece en Villa Florida, Distrito de Iguain, Provincia de Huanta, Departamento de Ayacucho, ubicado a 2 924 m.s.n.m.

3.2.2. Muestra

3 kg de flores de *Spartium junceum* "retama".

3.3. Animales de experimento

Se utilizó 30 cobayos hembra nulíparas de 250 +/- 50g de peso, que fueron adquiridos del Instituto Nacional de Innovación Agraria, INIA - Ayacucho.

3.4. Procedimiento metodológico

3.4.1. Recolección de la muestra

La recolección, selección y secado de las muestras se realizó de acuerdo a los procedimientos establecidos por Villar del Fresno.¹⁵ Se seleccionó las flores intactas; se lavó con abundante agua y se secó a la sombra, en una habitación ventilada, sobre papel periódico durante siete días y se sometió a la reducción de tamaño de partículas haciendo uso de un mortero de porcelana hasta obtener un polvo fino.

3.4.2. Obtención del extracto hidroalcohólico

Se sometió a maceración 100 g de muestra seca y molida en frascos de color ámbar durante 5 días en etanol al 80%, el mismo que la cubrió por completo.

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

Transcurrido el tiempo de maceración, se procedió a su filtración al vacío.

Enseguida, se concentró a presión reducida en un rotavapor a una temperatura no mayor que 50°C, hasta lograr un extracto de consistencia blanda, la misma que se desecó en una estufa a 40°C, sobre placas Petri. Se obtuvo un extracto seco, el cual fue envasado en frascos de vidrio color ámbar y almacenados bajo refrigeración a 4°C, hasta el momento de su empleo.

3.4.3. Tamizaje fitoquímico

Las reacciones de identificación de los diferentes metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico se realizó siguiendo los procedimientos propuestos por Miranda y Cuéllar.¹⁶

3.4.4. Evaluación del efecto oxiótico

Para la evaluación del efecto oxiótico se empleó el modelo propuesto por Salleh *et al.*¹

- Los cobayos hembra fueron alojados en un ambiente controlado a una temperatura constante de 25°C, humedad relativa entre 30-70%, ciclo de 12 horas luz-oscuridad y con libre acceso a comida y agua.
- Tiras de músculo liso longitudinal (8-10 mm de longitud y 1-2 mm de ancho) se colocaron verticalmente en el equipo de baño de órganos PANLAB que contenga solución de TYRODE con la siguiente composición de electrolitos: NaCl (8 g), KCl (0.2 g), MgCl₂ (0.2 g), CaCl₂ (0.2 g), NaH₂PO₂ (0.05 g), NaHCO₃ (1 g) y glucosa (1.0 g), cantidad suficiente para 1litro; con un pH de 6.5, la temperatura del baño de órganos se mantuvo a 37°C con suministro de 95% O₂ y 5% de CO₂ continuo en la solución del baño.
- Las respuestas mecánicas fueron registradas isotérmicamente por medio del software LabChart acoplado a un baño de órganos automático.
- Cada tira uterina se colocó bajo una fuerza de reposo óptimo de 1 g y se dejó equilibrar durante 30 minutos antes de la administración del fármaco. Durante este período, las tiras se lavaron con 10 ml de solución fisiológica fresca cada 15 minutos.
- Después del período de equilibrio, la preparación fue estimulada dos veces por la administración de una concentración efectiva máxima de Oxitocina.
- Las tiras uterinas fueron luego dejadas para que se equilibren por un periodo adicional de 60 minutos antes de la adición de las sustancias de prueba.
- Cada experimento se repitió cinco veces utilizando nuevas tiras uterinas de diferentes cobayos hembra.

3.4.5. Diseño experimental

Se ajustó a un diseño de pre y post prueba, en este sentido, se distribuyeron aleatoriamente cinco grupos de tejido uterino aislado con cinco repeticiones cada uno. El diseño se expone en la Tabla 2.

Tabla 2. Diseño experimental para el estudio del efecto oxiótico de las flores de *Spartium junceum* "retama" sobre útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.

Grupo	vehículo	acetilcolina	oxitocina	0,5mg/ml	1,0mg/ml	2,0 mg/ml
I	X					
II		X				
III			X			
IV				X		
V					X	
VI						X

3.5. Análisis estadístico

El análisis de las medias múltiples de la variable altura de contracciones uterinas se comparó mediante un análisis de varianza (ANOVA) y con las pruebas de Dunnet y Duncan para las comparaciones múltiples; en tanto, los datos de la variable número de contracciones uterinas se sometieron a un análisis con el test de Kruskal Wallis. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 22.

IV. RESULTADOS

Tabla 3. Metabolitos secundarios presentes en el del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama". Ayacucho 2014.

Ensayo	Metabolito	Observación
Shinoda	Flavonoides	++
Cloruro férrico	Compuestos fenólicos	+++
Wagner	Alcaloides	++
Dragendorff	Alcaloides	++
Mayer	Alcaloides	++
Hager	Alcaloides	++
Espuma	Saponinas	+

+: Escaso; ++: Regular; +++: Abundante

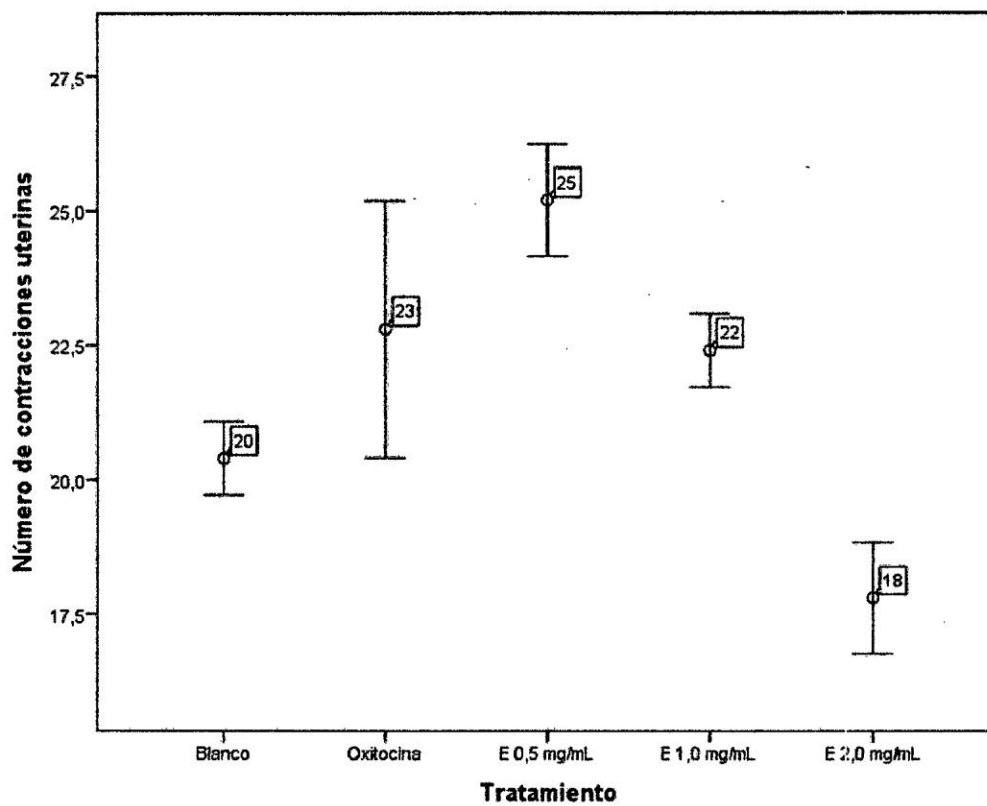


Figura 1. Número de contracciones uterinas por efecto de los fármacos de referencia y el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama", Ayacucho 2014.

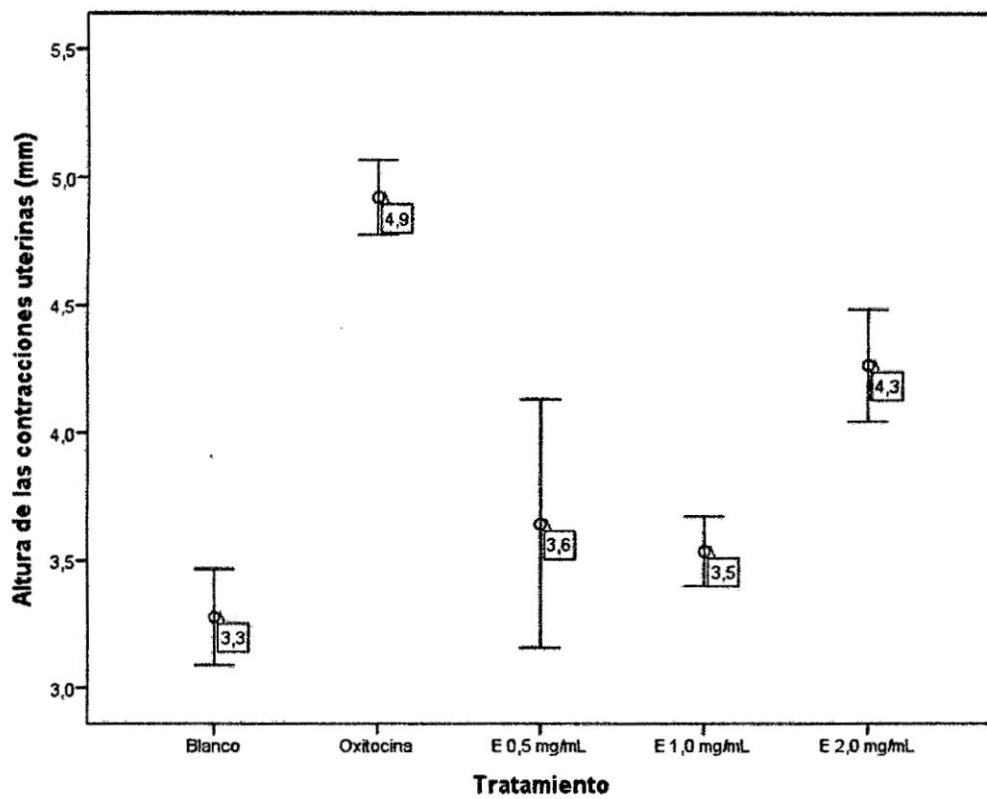


Figura 2. Altura de las contracciones uterinas por efecto de los fármacos de referencia y el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama", Ayacucho 2014.

V. DISCUSIÓN

El uso de la medicina a base de hierbas para aliviar los problemas asociados con enfermedades ginecológicas de la menstruación y la menopausia, para apoyar la salud durante el embarazo y para facilitar el parto es común entre muchas culturas tradicionales. Estudios etnobotánicos detallados han sido reportados por varias comunidades indígenas de todo el mundo y han sido identificadas muchas plantas utilizados tradicionalmente.²

La Tabla 3, muestra los resultados obtenidos de las pruebas cualitativas preliminares de identificación de los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama", los que confirman la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos y alcaloides, principalmente, metabolitos que también son reportados en investigaciones previas publicadas en fuentes especializadas. En efecto, Greinwald¹⁷, en un estudio sobre los alcaloides de *Spartium junceum* reporta la presencia significativa de alcaloides que obedece a patrones constituidos por citisina, como N-metilcitisina, rombifolina, anagrina y epibaptifolina, ubicuas indistintamente en toda la planta.

Otra presencia muy importante en las flores de *Spartium junceum* corresponde al grupo de flavonoides o compuestos fenólicos en general. Así, se han identificado flavonoides glicosídicos tipo quercetina como la isoquercitrina, además de luteolina, entre otros.⁹

En un estudio donde se empleó el extracto acuoso las flores de esta misma especie reportó también resultados similares.⁴

La literatura científica reporta ampliamente resultados de investigaciones donde se demuestra que tanto los flavonoides como los alcaloides ejercen acción sobre la motilidad uterina, ya sea estimulando o inhibiendo la contractilidad.

Spartium junceum contiene un tipo particular de alcaloide que corresponde a los quinolizidínicos con un núcleo piridona,^{17,18} a los que se les atribuye una amplia

gama de actividades farmacológicas y toxicológicas como oxiótico, uterotónico, antiarrítmico, diurético, hipoglucemiante, hipotensora, respiratorio estimulante y depresor, antipirético y propiedades alucinógenas. A nivel molecular los alcaloides quinolizidínicos afectan los receptores de acetilcolina, nicotínicos y muscarínicos.¹⁸

De los alcaloides característicos de *Spartium junceum* el más conocido es la esparteína, que ha generado mucho interés debido a sus propiedades antihipertensiva, antipirética y propiedades antiinflamatorias. En el sistema nervioso, se ha demostrado que la esparteína muestra actividad anti-colinérgico y depresiva, aunque de cómo la esparteína ejerce sus efectos tóxicos en el cerebro sigue siendo poco claro.¹⁹ El alcaloide es así mismo oxiótico: aumenta moderadamente el tono y la fuerza de las contracciones uterinas.²⁰

De otro lado también se ha reportado la presencia de flavonoides en *Spartium junceum*, tales como los flavonoides que llevan estructura de catecol en el anillo B en el extracto butanólico de las flores de *Spartium junceum*.⁹ Tres flavonoides fueron aislados de las flores de *Spartium junceum*, los ya conocidos crisina y crisina 7-glucósido y un nuevo glicósido, crisina 7-gentiobiósido.²¹

Una cantidad moderada de polifenoles fue descrita en estudios con *S. junceum*.²² El útero tiene capacidad de contracción espontánea, es decir, sin estímulos sensoriales. Desde este punto de vista, se ha evidenciado que segmentos de útero *in vitro* presentan contracciones espontáneas, incluso más activas que en condiciones *in vivo*, lo cual indica que existen factores que inhiben este tipo de contracciones a través de un sistema de regulación. Estructuralmente, el músculo liso uterino es muy similar a otro tipo de músculo liso visceral; con base en sus propiedades contráctiles, tiene las siguientes características: a) muestra contractibilidad espontánea, a menudo rítmica, y es fácilmente estimulado de forma mecánica; y b) sus ciclos de contracción son generalmente largos.²³

Los resultados obtenidos ponen en evidencia el efecto del medicamento de referencia, oxitocina, aun en condiciones *in vitro* (Anexo 10). Sin embargo, como se puede ver, su potencia bajo estas condiciones no fue tan potente considerando que el grupo sin estímulo (blanco) registra valores similares de actividad uterina tales como altura y número de contracciones. En efecto, se sabe que el útero tiene una respuesta muy variable a la acción de la oxitocina. La inducción del parto de término, es en algunas pacientes totalmente ineficaz, aun en altas dosis mientras

que en otros embarazos de término basta una mínima dosis de oxitocina para inducir la contractilidad uterina.²⁴

La Figura 1, nos muestra el número de contracciones uterinas por efecto del fármaco de referencia oxitocina y el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama". Se puede notar que el extracto a una concentración de 0,5 mg/mL, incrementa el número de contracciones uterinas alcanzando una media de 25 contracciones incluso por encima de la oxitocina (23 contracciones) y obviamente sobre los demás extractos de forma significativa ($p < 0,05$), lo que permitió alcanzar el mayor porcentaje de eficacia correspondiente al 71,4% (Anexo 12). Sin embargo, adicionalmente, un efecto particular se puede apreciar: el número de contracciones uterinas a la concentración de 0,2 mg/mL de extracto es igual o menor al número de contracciones basales, por lo que se podría decir que más bien inhibió el número de contracciones uterinas. Esta respuesta pudo deberse a la presencia de elevada concentración de alcaloides en el extracto. Un trabajo donde se evaluó el efecto de una fracción soluble en cloroformo del extracto acetónico y clorofórmico de las ramas de *Sarcostemma brevistigma* Wight sobre las contracciones inducidas por oxitocina y KCl en el músculo liso uterino aislado de rata, donde los extractos clorofórmicos contenían alcaloides, se pudo demostrar la actividad tocolítica de dicha especie.²⁵

La Figura 2, nos muestra la altura de las contracciones uterinas por efecto del fármaco de referencia oxitocina y el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" a diferentes concentraciones. Aquí se observa que el comportamiento de los extractos tiende a incrementar la fuerza de las contracciones uterinas logrando alturas por encima del blanco pero no mayores que el estándar oxitocina. Desde esta perspectiva se puede notar, además, que la concentración del extracto a 2,0 mg/mL ejerce el mejor efecto sobre la altura de las contracciones uterinas, con una media de 4,3 mm. Como se mencionó anteriormente, es muy probable que el metabolito responsable de la actividad oxitócica sea la esparteína ya que se observa únicamente el incremento moderado del tono y la fuerza de las contracciones uterinas.²⁰ Este resultado se puede corroborar con el cálculo del porcentaje de eficacia de los extractos en cuanto a la variable altura; considerando una eficacia del 100% alcanzada por el fármaco de referencia oxitocina, con la exposición a una concentración de 2,0 mg/mL del extracto de las flores de *Spartium junceum* se logró el mayor porcentaje de eficacia oxitócica equivalente al 62,5% (Anexo 11).

Dado este comportamiento particular de los extractos de *Spartium junceum* que muestran un reducido efecto oxiótico (Anexo 10), podemos proponer lo siguiente: es ampliamente conocido el efecto oxiótico de los alcaloides quinozilidínicos, especialmente la esparteína; pero también se ha demostrado los efectos relajantes de la quercetina donde la despolarización depende de este flavonoide durante la contracción del músculo liso uterino de rata inducida por CaCl_2 .²⁶ En este sentido, es muy probable que haya ocurrido cierto tipo de antagonismo por distintas vías y que se han traducido en contracciones uterinas moderadas *in vitro*. El análisis estadístico del número de contracciones uterinas demuestra que existe diferencia estadística significativa ($p < 0,05$) entre los tratamientos incluido el blanco. (Anexo 9). Las comparaciones múltiples de las alturas de las contracciones uterinas con la prueba de Dunnet nos muestran, a su vez, que existe diferencia estadística significativa ($p < 0,05$) entre el efecto logrado con los tratamientos frente a la oxitocina (Anexo 7); mientras que en la comparación entre extractos con la prueba de Duncan es evidente la diferencia del efecto con el extracto a la concentración de 2,0 mg/mL frente a los efectos obtenidos con los extractos a las concentraciones de 1,0 y 0,5 mg/mL (Anexo 8).

Como se puede observar gráficamente, el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* a la concentración de 0,5 mg/mL posee mayor efecto en relación con el incremento del número de contracciones uterinas incluso mayor que la oxitocina, mientras que a una concentración de 2,0 mg/mL, muestra mayor efecto sobre la altura de las contracciones uterinas, pero por debajo de las alturas logradas con la oxitocina *in vitro*.

De otro lado, los resultados sugieren que el efecto oxiótico inducido por el extracto hidroalcohólico de *Spartium junceum*. Se relaciona con la liberación de prostaglandinas y la contracción de las células miometriales a través de receptores colinérgicos y oxióticos, como ocurre en la mayoría de los estudios por ejemplo, con extractos de *Ficus asperifolia*.¹ La inducción de la síntesis de prostaglandinas es una de las vías por las cuales pueden actuar ciertos metabolitos secundarios. Las prostaglandinas son mediadores lipídicos producidos por el útero, las membranas fetales y de la placenta son capaces de modular las contracciones uterinas y se han utilizado en el embarazo para una variedad de tratamientos. Cuando los receptores de prostaglandinas (PG) están obligados por su ligando específico, distintas vías intracelulares se activan, vinculados a la contractibilidad (EP_1 , EP_3 , FP, Tromboxano) o el relajante (EP_2 , EP_4 , IP, DP) isoformas del

receptor. PGE_2 y PGF_2 que juegan un papel importante en la contracción del miometrio, la maduración cervical y la iniciación del parto en los seres humanos.² En vista de que el útero también se encuentra bajo la influencia del sistema nervioso vegetativo (SNV) cuya misión no es iniciar la actividad de la musculatura lisa sino modularla; en el útero de rata aislado la acetilcolina y la adrenalina oponen sus efectos de la misma manera que en el organismo, lo hacen las actividades de las porciones Simpáticas y Parasimpáticas del SNV.¹⁹ En este sentido, existe muchos estudios que han indicado la existencia de abundantes receptores colinérgicos en el músculo liso uterino y que la estimulación de los receptores muscarínicos del miometrio por agonistas tales como la acetilcolina causa la contracción del útero, lo que explicaría la mejor actividad de la acetilcolina en términos de números de contracciones.¹³

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de flores de *Spartium junceum* "retama" posee efecto oxitócico en útero aislado de cobayo.
2. Los metabolitos secundarios encontrados en el extracto hidroalcohólico de flores de *Spartium junceum* "retama" fueron flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos y saponinas.
3. El extracto hidroalcohólico de flores de *Spartium junceum* "retama" a una concentración de 0,5 mg/mL muestra mayor eficacia en función al número de contracciones (71.4%) y a una concentración de 2,0 mg/mL, la mayor eficacia en función de altura de contracciones uterinas (62,5%).

VII. RECOMENDACIONES

1. Evaluar el efecto oxiótico utilizando tejido uterino aislado de cobayos preñadas u ovariectomizadas.
2. Realizar estudios más minuciosos para determinar la concentración efectiva.
3. Identificar aislar y elucidar los metabolitos responsables del efecto oxiótico.
4. Evaluar el perfil toxicológico de esta especie en modelos animales.

VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salleh N, Ahmad VN. *In-Vitro* effect of *Ficus deltoidea* on the contraction of isolated rat's uteri is mediated via multiple receptors binding and is dependent on extracellular calcium. BMC complementary and alternative medicine. 2013; 13(1):359.
2. Gruber CW, O'Brien M. Uterotonic plants and their bioactive constituents. *Planta Med.* [revista en internet] 2011 [acceso, 5 de diciembre de 2014]; 77(3): 207–220. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407953/>
3. Lock O. Investigación fitoquímica. 2ª ed. Lima: Fondo editorial PUCP; 1994.
4. Cconocc JE. Estudio Comparativo de la Actividad Inhibitoria de la flor de *Spartium Junecum* "retama" y Ampicilina USP Frente a *Streptococcus Pneumoniae* ATCC 49619 [Título de Q.F.], Ayacucho: UNSCH;2001
5. Owolabia OJ, Omogbaia EK, Falodun A. Oxytocic effects of the aqueous leaf extract of *Costus lucanusianus* family Costaceae on isolated non-pregnant rat uterus. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences.* 2010; 23(2).
6. Oboh IE, Nworgu ZAM. Oxytocic properties of the aqueous extract of *Globimetula braunii* (loranthaceae). *Pakistan journal of pharmaceutical sciences,* 2008; 21(4).
7. Sayas YN. Screening Fitoquímico y determinación del efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las flores del *Espartium Junceum* "retama" [Título de Q.F.], Ayacucho: UNSCH; 2003.
8. Yeşilada E, Takaishi Y. A saponin with anti-ulcerogenic effect from the flowers of *Spartium junceum* *Phytochemistry.* 1999; 51(7):903-908.
9. Yeşilada E, Tsuchiya K, Takaishi Y, Kawazoe K. Isolation and characterization of free radical scavenging flavonoid glycosides from the flowers of *Spartium junceum* by activity-guided fractionation. *Journal of ethnopharmacology,* 2000; 73(3):471-478.
10. Bezic NA, Dunkic VA, Radonic, A. Anatomical and chemical adaptation of *Spartium junceum* L. in arid habitat. *Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica,* 2003; 2:43-47.
11. Cornejo V. Las plantas y sus utilidades. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, 1983.
12. Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana. Lima: Editorial Salesiano;1970
13. Flórez J, Amado J. Farmacología uterina. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 5ª ed. Barcelona: Editorial Elsevier Masson. 2008. p. 982-994
14. Cantabrana B, Hidalgo A, Sánchez M. Farmacología uterina. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez, Farmacología Básica y Clínica. 18ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p.645-673
15. Villar Del Fresno A. Farmacognosia General. Madrid: Editorial Síntesis S.A.; 1999.
16. Miranda M. Cuéllar A. Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. Universidad La Habana: Instituto de Farmacia y Alimentos; 2000.
17. Greinwald R, Lurz G, Witte L, Czygan FCA survey of alkaloids in *Spartium junceum* L. (Genisteeae-Fabaceae). *Z. Naturforsch.* 1990; 45:1085-1089. Disponible en: http://zfn.mpg.de/xtf/data/Reihe_C/45/ZNC-1990-45c-1085.pdf

18. El-Shazly A, Ateyaa AM, Witteb L, Winkc M. Quinolizidine alkaloid profiles of *Retama raetam*, *R. sphaerocarpa* and *R. monosperma*. Genus. 1988; 1992, 1993a. Disponible en: http://zfn.mpd.l.mpg.de/xtf/data/Reihe_C/51/ZNC-1996-51c-0301.pdf
19. Flores-Soto ME, Bañuelos-Pineda J, Orozco-Suárez S, Schliebs R, Beas-Zárate C. Neuronal damage and changes in the expression of muscarinic acetylcholine receptor subtypes in the neonatal rat cerebral cortex upon exposure to sparteine, a quinolizidine alkaloid. International journal of developmental neuroscience. 2006; 24(6):401-410. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736574806000578>
20. Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 2ª Edición. Barcelona: Editorial Acribia S.A.; 2001.
21. De Rosa, S. Chrysin 7-gentiobioside from the flowers of *Spartium junceum*. Phytochemistry. 1983; 22(10):2323-2324. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942200801752>
22. Proestos C, Boziaris IS, Nychas GJ, Komaitis M. Analysis of flavonoids and phenolic acids in Greek aromatic plants: Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. Food Chemistry. 2006; 95(4):664-671. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814605001500>
23. García AAC, Pernas MÁC, Cabrera PP, Castilla PC. Estudio de la actividad contráctil uterina basal durante el ciclo estral de la rata. Revista Médica de la Universidad Veracruzana. 2008; 8(1):25-32. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2008/muv081c.pdf>
24. Figueroa D, Marusic B, Elisa T, González N, Barcos M, Yungue V. Efecto *in vitro* de la insulina sobre la capacidad contráctil uterina inducida por oxitocina. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2002; 67(3):184-189. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000300003
25. Kumar PS, Soni K, Saraf MN. *In vitro* tocolytic activity of *Sarcostemma brevistigma* Wight. Indian journal of pharmaceutical sciences. 2006; 68(2):190.
26. Revuelta MP, Cantabrana B, Hidalgo A. Depolarization-dependent effect of flavonoids in rat uterine smooth muscle contraction elicited by CaCl₂. General Pharmacology: The Vascular System. 1997; 29(5):847-857. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306362397000025>

ANEXO

Anexo 1

Certificado de clasificación taxonómica de *Spartium junceum* "retama"



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. Javier Junior, ROJAS MELGAR, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	FABALES
FAMILIA	:	PAPILIONACEAE
GENERO	:	<i>Spartium</i>
ESPECIE	:	<i>Spartium junceum</i> L.
N.V.	:	"retama"

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

Ayacucho, 13 de Marzo del 2014

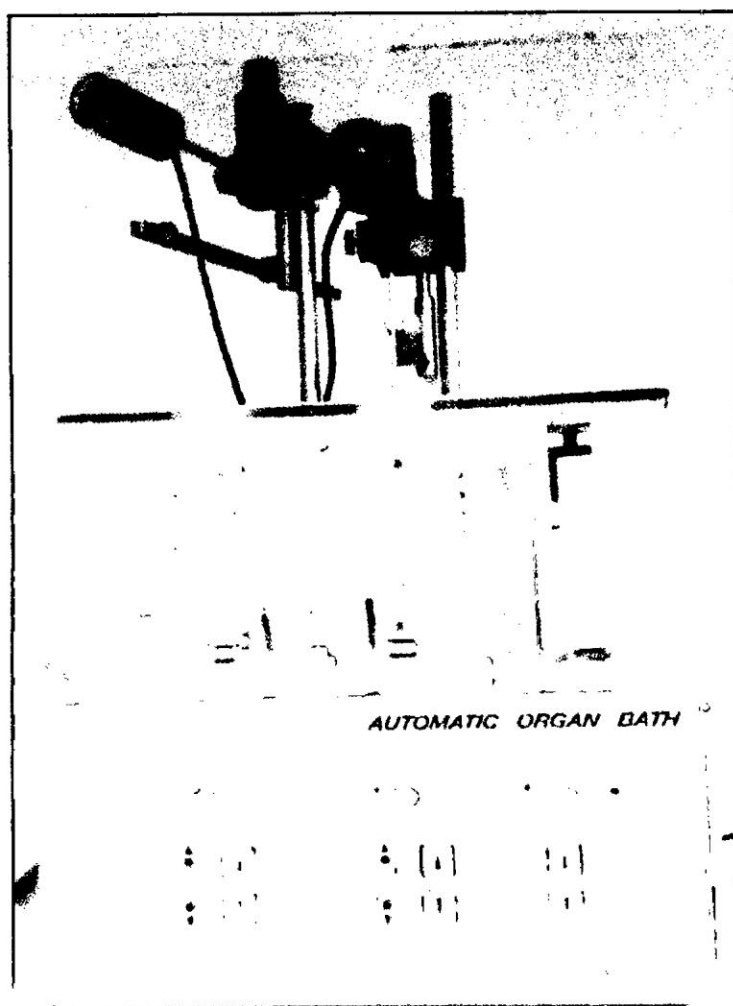


Anexo 2
Flores de *Spartium junceum* "retama"



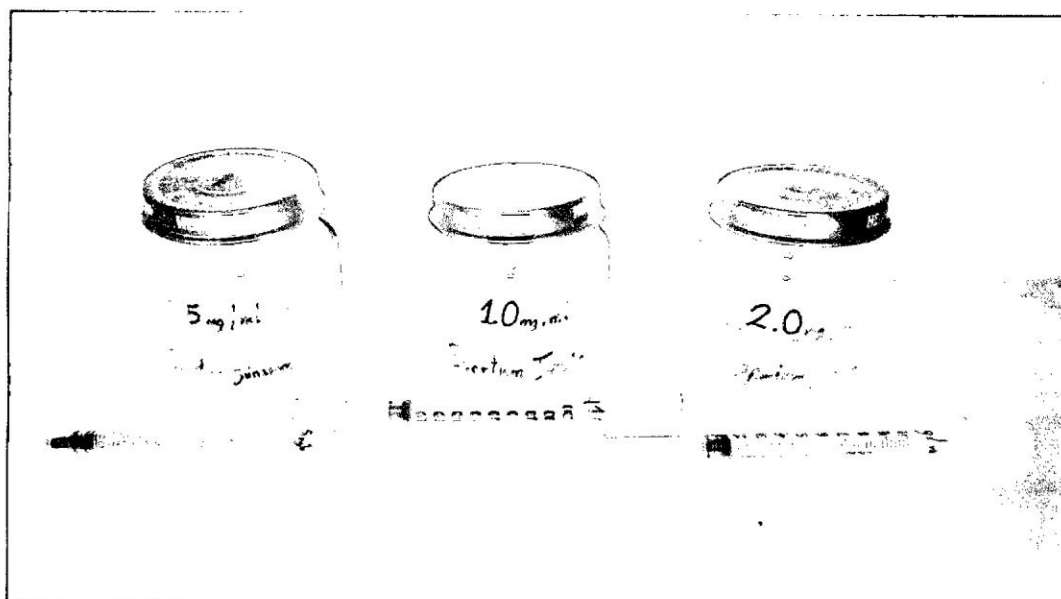
Anexo 3

Baño de órganos aislados Panlab.



Anexo 4

Extractos hidroalcohólicos de las flores de *Spartium junceum* "retama" a diferentes concentraciones.



Anexo 5

Reacciones de coloración y precipitación del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama".



Anexo 6
Útero aislado de cobayo.



Anexo 7

Prueba de Dunnet de la altura de las contracciones uterinas para las concentraciones experimentales frente a la oxitocina en la evaluación del efecto oxtócico del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.

Tratamiento	Estándar	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza
					Límite superior
EJ 0,5mg/mL	Oxitocina	-1,2780*	,1453	,000	-,901
EJ 1,0mg/mL	Oxitocina	-1,3840*	,1453	,000	-1,007
EJ 2,0mg/mL	Oxitocina	-,6580	,1453	,001	-,281

Anexo 8

Prueba de comparaciones múltiples de Duncan de la altura de las contracciones uterinas por efecto de las concentraciones experimentales en la evaluación del efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
EJ 1,0mg/mL	5	3,538	
EJ 0,5mg/mL	5	3,644	
EJ 2,0mg/mL	5		4.264
Sig.		,526	1.000

Anexo 9

Estadístico de prueba Kruskal Wallis del número de contracciones uterinas por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama".

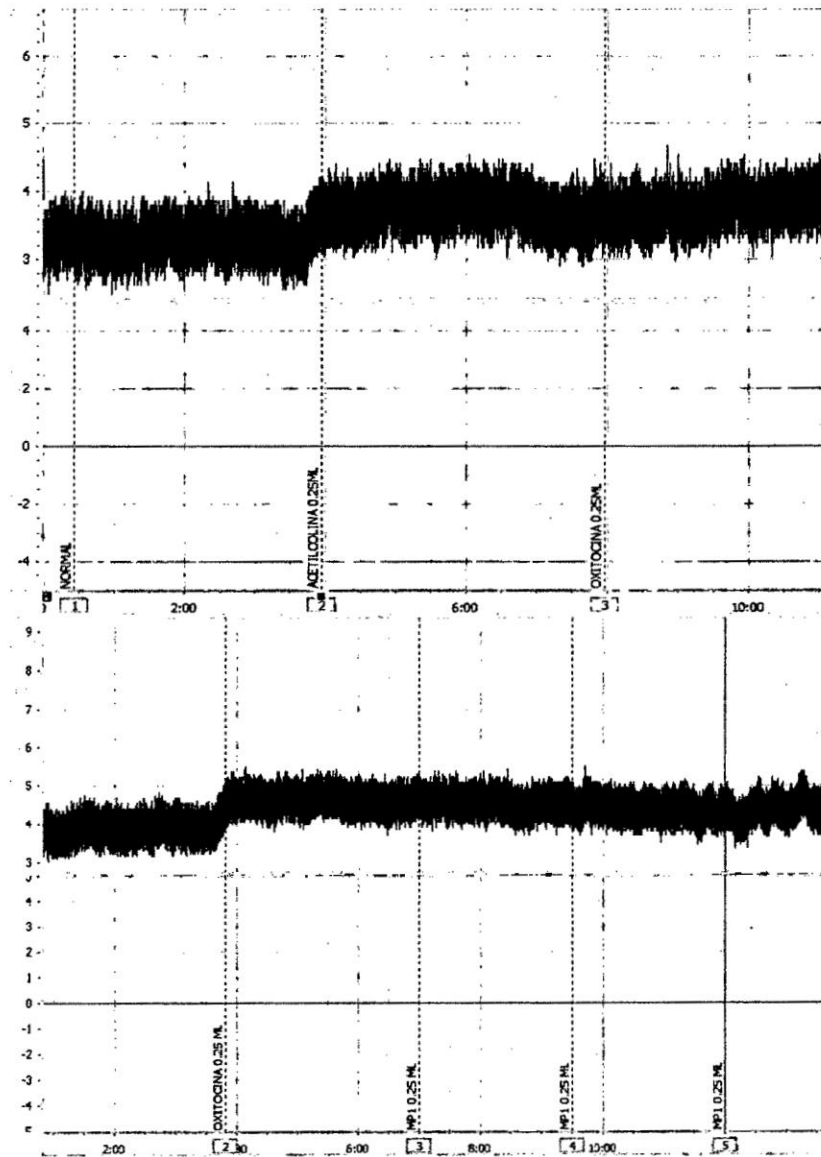
Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Número de contracciones uterinas
Chi-cuadrado	22,949
gl	4
Sig. asintótica	,000

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: tratamiento uterotónico

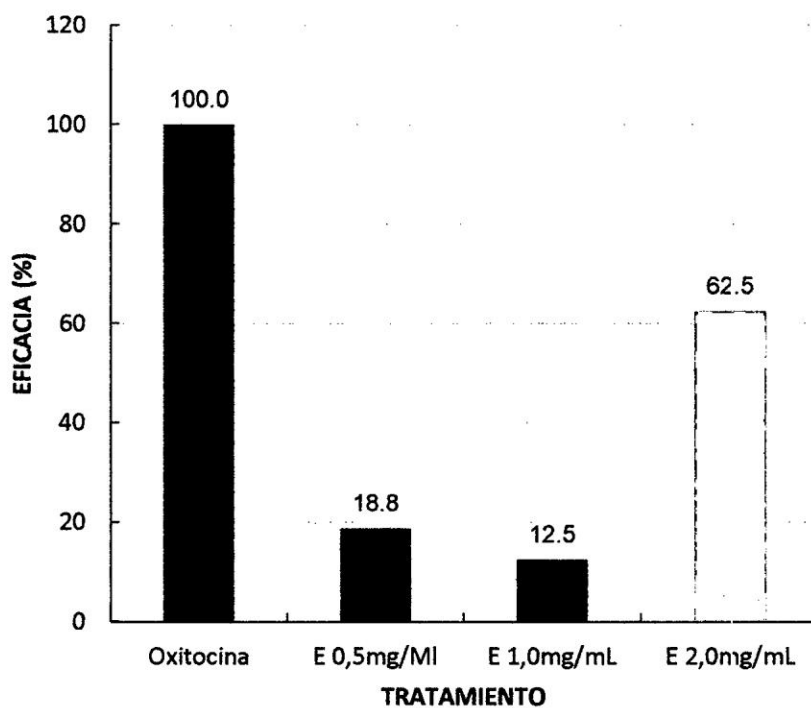
Anexo 10

Variación de las contracciones uterinas por efecto de los fármacos de referencia y las concentraciones experimentales en la evaluación del efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.



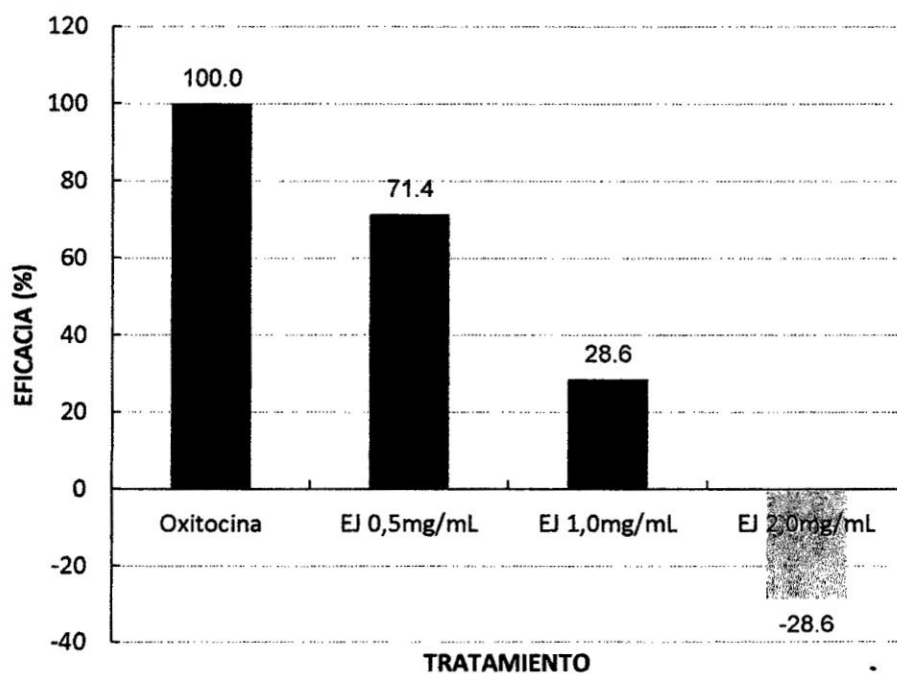
Anexo 11

Pocentaje de eficacia oxi­t­o­c­i­c­a en funci­o­n de la altura de contraccio­nes uterinas por efecto de la oxi­t­o­c­i­n­a y el extracto hidroalco­h­o­l­i­c­o de las flores de *Spartium junceum* "retama" en ­u­tero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.



Anexo 12

Pocentaje de eficacia oxi­t­o­c­i­c­a en funci­o­n del n­u­m­e­ro de contraccio­nes uterinas por efecto de la oxi­t­o­c­i­n­a y el extracto hidroalco­h­o­l­i­c­o de las flores de *Spartium junceum* "retama" en ­u­tero aislado de cobayos, Ayacucho 2014



Anexo 13.
Matriz de consistencia

Título	Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Marco teórico	Metodología																					
Efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014.	¿Tendrá efecto oxitócico el extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" en útero aislado de cobayos comparado con la oxitocina y el blanco?	<p>General: -Evaluar el efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" en útero aislado de cobayo.</p> <p>Específicos: -Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" mediante tamizaje fitoquímico. -Determinar la concentración del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" con mayor efecto oxitócico.</p>	El extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" presenta efecto oxitócico en útero aislado de cobayo comparado con la oxitocina y el blanco.	<p>Independiente Extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama".</p> <p>Indicador: Concentraciones de 0,5; 1,0 y 2,0 mg/mL del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> "retama".</p> <p>Dependiente Efecto oxitócico.</p> <p>Indicador: Contracciones uterinas (altura y número)</p>	<p><i>Spartium junceum</i>. Arbusto de 2 a 3 m de altura. Flores grandes, amarillas, papilionadas, heteroclamídeas, zigomorfas y bisexuales. Cáliz membranoso, hendido hasta la base y con cinco pequeños lóbulos. La corola se compone de estandarte, alas y quilla. Estambres monodelfos, ovario súpero unilocular, fruto legumbre.</p> <p>Usos: Dolores reumáticos, cefalea, pecas, diurético, laxante, descongestionante nasal.</p> <p>Excitabilidad y contractilidad uterinas: El útero posee un elevado grado de actividad autónoma capaz de provocar ondas de despolarización que se propagan y que causan contracciones espontáneas.</p> <p>Oxitócicos: son fármacos que producen contracción del útero, por lo que son útiles para inducir o dirigir el parto mediante un estímulo controlado de la motilidad uterina.</p> <p>Oxitocina: La oxitocina es un nonapéptido, sintetizado en el hipotálamo y almacenado en la neurohipófisis.</p>	<p>Tipo de investigación: Básica experimental.</p> <p>Población: Flores de <i>Spartium junceum</i> "retama" que crece en el distrito de La Florida, provincia de Huanta, región Ayacucho.</p> <p>Muestra: 3 kg de flores de <i>Spartium junceum</i> "retama"</p> <p>Animales de experimentación: 30 hembra nullparas de 250 +/- 50 g de peso, que fueron adquiridos del Instituto Nacional de Innovación Agraria, INIA, Ayacucho.</p> <p>Recolección de muestra</p> <p>Obtención del extracto hidroalcohólico</p> <p>Tamizaje fitoquímico</p> <p>Evaluación del efecto oxitócico: Se empleó el modelo propuesto por Salleh y col.¹</p> <p>Diseño experimental:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupo</th> <th>Repetición</th> <th>Concentración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>5</td> <td>blanco</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5</td> <td>acetilcolina</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>5</td> <td>oxitocina</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>5</td> <td>0,50 mg/ml</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>5</td> <td>1,00 mg/ml,</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>5</td> <td>2,0 mg/ml,</td> </tr> </tbody> </table> <p>Análisis estadístico: La significancia estadística se llevó a cabo con el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Se hicieron comparaciones múltiples con las pruebas de Duncan y Dunnet ($p < 0,05$), para cuyo efecto se usó el programa SPSS versión 22.</p>	Grupo	Repetición	Concentración	1	5	blanco	2	5	acetilcolina	3	5	oxitocina	4	5	0,50 mg/ml	5	5	1,00 mg/ml,	6	5	2,0 mg/ml,
Grupo	Repetición	Concentración																									
1	5	blanco																									
2	5	acetilcolina																									
3	5	oxitocina																									
4	5	0,50 mg/ml																									
5	5	1,00 mg/ml,																									
6	5	2,0 mg/ml,																									