

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Efecto Broncodilatador del extracto metanólico de
hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg.
"huanarpo macho" en cobayos. Ayacucho, 2012.**

Tesis para obtener el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICA

PRESENTADO POR LA:

Bach. AGUILAR RIVERA, Carla Marilyn.

AYACUCHO - PERÚ

2015

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RD. N° 123 - FC de la S – UNSCH - 2015

Bach. Carla Marilyn Aguilar Rivera

En la ciudad de Ayacucho, siendo las diez y veinte de la mañana del día treinta de octubre del dos mil quince, se reunieron en el ambiente del auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas, los miembros del jurado evaluador conformado por:

- Mg. José Manuel Diez Macavilca (Presidente)
- Dr. Edwin Carlos Enciso Roca (Miembro)
- Mg. Edgar Cárdenas Landeo (Miembro)
- Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo (Asesor)
- Blgo. Elbert Hermoza Valdivia (Cuarto jurado)

Bajo la presidencia del primero de los nombrados, en su calidad de decano (e) de la Facultad de Ciencias de la Salud y actuando como secretaria docente (e) a la Mg. Nancy Victoria CASTILLA TORRES.

Acto seguido el Sr. Presidente del Jurado Evaluador solicita a la secretaria Docente dar lectura a los documentos que obran en mesa:

- Solicitud de fecha 02 de Octubre del 2015 solicitada por la Bach. Carla Marilyn AGUILAR RIVERA y la RD N° 073 - 2012 – FCB - D de fecha 04 de abril de 2012 de aprobación de proyecto de tesis.
- Resolución Decanal N°123 – FC de la S – UNSCH – 2015 de fecha 02 de Octubre del 2015, en la que se declara expedita para la sustentación de la Tesis.

A continuación el Sr. Presidente del Jurado Evaluador invita a la sustentante a exponer el trabajo de tesis titulado: Efecto Broncodilatador del extracto metanólico de hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll.Arg “huanarpo macho” en cobayos. Ayacucho, 2012, en un tiempo reglamentario.

Concluida esta etapa, el Sr. Presidente invita a los miembros del Jurado Evaluador a formular las preguntas pertinentes al trabajo sustentado.

Luego de la ronda de preguntas y respuestas, el Presidente del Jurado Evaluador solicita a la sustentante y al público en general a abandonar momentáneamente el ambiente, para que el jurado evaluador delibere respecto a la nota que corresponderá por los diferentes rubros que se plasman a continuación.

Jurados	Nota de texto	Nota de exposición	Nota Preg.y Resp.	Promedio
Mg. José M.Diez macavilca	17	17	17	17
Dr. Edwin Enciso Roca	16	17	17	17
Mg. Edgar Cárdenas Landeo	16	16	16	16
Dr. Johnny A. Tinco Jayo	18	18	17	18
Blgo. Elbert Hermoza Valdivia	17	18	17	17
Promedio				17

De la evaluación realizada se concluye otorgarle la nota de diecisiete (17), aprobándose de este modo por unanimidad a la Señorita bachiller aspirante al título de Farmacia y Bioquímica.

Para dar fe de lo actuado se firma al pie del acta, no sin antes realizar las observaciones que la bachiller debe levantar para el empastado del trabajo, los cuales están plasmados en las hojas de calificación de Sustentación de Tesis y en el Formato de Resumen de hoja de Calificación de Sustentación de Tesis.

Siendo las once y treinta y ocho de la mañana se da por concluido con la sustentación de tesis.



Mg. José Manuel DÍEZ MACAVILCA
Presidente



Dr. Edwin ENCISO ROCA
Miembro



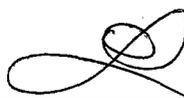
Mg. Edgar CÁRDENAS LANDEO
Miembro



Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO
Asesor



Blgo. Elbert HERMOZA VALDIVIA
Cuarto Jurado



Mg. Nancy Victoria CASTILLA
TORRES
Secretaria docente

A mis padres, Eloy y Maximina.
A mi esposo, Edmundo
Quienes me brindaron todo el amor y
apoyo para culminar el presente
trabajo de tesis.

AGRADECIMIENTOS

- A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, *Alma mater*, por brindarme las facilidades en mi formación profesional.
- A la Facultad de Ciencias Biológicas y especialmente a los docentes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, por los conocimientos y experiencias brindadas durante mi formación profesional.
- A mis asesores: Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo y Mg. Enrique Aguilar Felices, por su valioso asesoramiento, conducción y concretización del presente trabajo de investigación.
- A todas aquellas personas que me brindaron su apoyo incondicional en la realización del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE

	Página.
RESUMEN	xiii
I. INTRODUCCIÓN	01
II. MARCO TEÓRICO	03
2.1. Antecedentes	03
2.2. Aspectos botánicos de la planta	05
2.2.1. Historia	05
2.2.2. Clasificación Taxonómica	06
2.2.3. Características de la familia Euphorbiaceae	06
2.2.4. Descripción de género jatropha	06
2.2.5. Descripción botánica de la especie	07
2.2.6. Distribución y hábitat	07
2.2.7. Usos tradicionales	08
2.2.8. Composición química	08
2.3. Aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos del Asma	11
2.3.1. Definición del Asma	11
2.3.2. Diagnóstico del Asma	12
2.3.3. Epidemiología del Asma	13
2.3.4. Fisiopatología del Asma	13
2.4. Aspectos farmacológicos de la Asma	16
2.4.1. Fármacos utilizados en el tratamiento del Asma	17
2.4.2. Medicina Tradicional y Asma	20
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Lugar de ejecución	21
3.2. Material vegetal	21
3.3. Material biológico	21
3.4. Metodología	21
3.4.1. Procedimiento para la recolección de la muestra	21
3.4.2. Preparación del extracto metanólico	22
3.4.3. Determinación cualitativa de flavonoides, taninos	22
3.5. Determinación del efecto broncodilatador	22
3.5.1. Preparación de la dosis	22
3.5.2. Número de lotes a emplear	22
3.6. Modelo experimental	22

3.7 Análisis de datos	23
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	47

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1 : Número de toses en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012	26
Figura 2: Periodo de latencia en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.	27
Figura 3: Duración del efecto broncodilatador en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.	28
Figura 4: Porcentaje de inhibición antitusígena en cobayos según los tratamientos salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.	29

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1: Fotografía de la <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho 2012.	48
Anexo 2: Taxonomía del huanarpo macho tomado como referencia de la tesis titulada "Efecto cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg. "huanarpo macho" en ratones albinos. Ayacucho 2011"	49
Anexo 3: Pesaje de los Cobayos en el Laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.	50
Anexo 4: Administración de los extractos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg. "huanarpo macho" en el Laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.	51
Anexo 5: Equipo de Nebulización (marca Thomas) del Laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.	52
Anexo 6: Exposición al aerosol de Histamina 10 mg/mL del cobayo, en la campana de vidrio, laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.	53
Anexo 7: Conteo del Número de Toses en el Cobayo, luego de la Exposición al aerosol con Histamina 10 mg/mL, en el Laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.	54
Anexo 8: Análisis de varianza del número de toses, duración del efecto y periodo de latencia en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.	55

- Anexo 9:** Prueba de Tukey de la duración del efecto en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. “huanarpo macho”- Ayacucho 2012. 56
- Anexo 10:** Prueba de Tukey del duración del efecto en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. “huanarpo macho”- Ayacucho 2012. 57
- Anexo 11:** Prueba de Tukey del periodo de latencia en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. “huanarpo macho”- Ayacucho 2012. 58
- Anexo 12:** Matriz de consistencia. Efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho”. Ayacucho – 2012. 59

RESUMEN

En la actualidad el asma se ha vuelto un problema de salud pública, que muchas veces se relaciona con la situación inmune por lo que al ver el uso de plantas medicinales se realizó el presente trabajo de investigación en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de enero a junio del 2012. Se estudió el efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" en cobayos inducidos con histamina 10 mg/kg, administrando el extracto metanólico a concentraciones de (100, 200 y 300 mg/kg), utilizando como estándares el salbutamol 10 mg/kg y adrenalina 1 mg/ml, se observó los cambios respiratorios: periodo de latencia, duración de efecto y número de toses por minuto. Los resultados obtenidos fueron interpretados mediante el análisis de varianza. De esta manera se encontró que la concentración de 300 mg/kg tuvo el mayor efecto broncodilatador con un porcentaje de eficacia de 83,65%; seguido por la concentración de 200 mg/kg con 72,96 %; y el de menor efecto la de 100 mg/kg con 23,27% de eficacia, aun así se demostró que el fármaco estándar salbutamol tiene un alto porcentaje de inhibición siendo este de 88,67%, seguido de adrenalina con un 79,87%, mayor al extracto respectivamente. Como conclusión los resultados demuestran que la administración por vía oral del extracto metanólico de las hojas y tallos de la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" reducen el número de toses producidas por la histamina.

Palabras clave: *Jatropha macrantha* Müll. Arg., efecto broncodilatador, salbutamol, adrenalina.

I. INTRODUCCIÓN

La obstrucción de la vía aérea es la responsable de las principales manifestaciones clínicas del asma. Dicha obstrucción, que se puede desarrollar de forma brusca o puede empeorar gradualmente y persistir a pesar del tratamiento hasta producir insuficiencia respiratoria grave, es determinada por el diámetro de la luz de la vía aérea y está influenciada fundamentalmente por los siguientes factores: El edema y la inflamación de la pared bronquial, la hipersecreción de moco y la contracción de la musculatura lisa de la pared bronquial.

Hasta la actualidad no se conoce una cura de este padecimiento y el tratamiento muchas veces no está al alcance de la población de bajos recursos económicos. Debido a lo cual, se buscan tratamientos alternativos para tratar el asma, como son las plantas medicinales.

Las plantas medicinales como proveedores de metabolitos secundarios, ha despertado un gran interés mundial por los diversos efectos terapéuticos que se les atribuye; algunos de ellos están siendo científicamente investigados.¹

Con el presente trabajo de investigación se pretende rescatar la información tradicional de las plantas medicinales de uso terapéutico que se tiene en Ayacucho y hacer posible su integración a la medicina científica. Por ello se proyecta la investigación de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" frente a los estados patológicos del asma, como alternativa al tratamiento que brindan los medicamentos sintéticos.

Por lo expuesto anteriormente y recolectando información tradicional de dicha planta se realizó el presente trabajo con los objetivos que fueron los siguientes:

- Determinar la concentración óptima del extracto metanólico de hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" con mayor

eficacia broncodilatadora en cobayos.

- Comparar el efecto broncodilatador del extracto metanólico de hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" con un estándar en cobayos.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes.

Las plantas medicinales son utilizadas por el hombre desde tiempos inmemorables para curar sus enfermedades, aliviar sus diferentes dolencias, todo esto gracias al efecto anti-inflamatorio, antibiótico, analgésico, cicatrizante, antimicótico, hepatoprotector, etc; efectos farmacológicos que se producen por sus principios activos.²

Aún en la actualidad, cientos de plantas son utilizadas en la medicina, pero la ciencia moderna analizando y estudiando los efectos terapéuticos de las plantas, quiere precisar, comprobar y clasificar las diversas propiedades, no con el fin de disminuir esta confianza en la naturaleza, sino para agrupar a las plantas de los efectos similares, existe un conjunto de metabolitos secundarios, dentro de los cuales encontramos los flavonoides, saponinas, taninos, entre otros; de ellos los flavonoides representan uno de los más importantes grupos de compuestos con actividad farmacológica.³

Los antiguos peruanos, usaron la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho”; tras secarlo a la sombra, trituraban el fruto o lo hacían hervir. Luego lo tomaban como estimulante sexual o vigorizante para las largas marchas de los soldados o en los duros trabajos en la construcción de edificios.⁴ Uno de los primeros estudios conocidos en el Perú es el de Pedro Weiss, biólogo peruano, que en 1930 creyó haber descubierto el tan ansiado reservorio natural de las bartonellas. Junto con otros biólogos como Maldonado y Mackheine, encontraron bacterias con una morfología similar al microorganismo causante de la enfermedad de Carrión en el látex lechoso de la *Jatropha macrantha*, aunque él, luego se mofaría de esta idea, publicada por la revista médica nacional.⁵ Luego

el médico peruano, Zuño Burstein Alva, especializado en dermatología y medicina tropical, que estudio la *Jatropha macrantha* para presentar su tesis para obtener el título de bachiller y luego el de médico cirujano en 1959 llamado "Contribución al estudio de la verruga peruana y de la uta, investigaciones en el *Cnidoscylus basicantha* y *Jatropha macrantha* como posibles reservorios".⁶

En estudios se demostraron que la *jatropha* es un potente vigorizante y estimulante sexual, conocido como el viagra peruano. La cápsula compuesta de la fruta de huanarpo y otros elementos naturales, tiene mejor eficacia que el viagra, para combatir la disfunción eréctil y los problemas de sexo en personas de mayor edad. Miguel Araujo, quien integro el grupo de científicos que estudio la planta durante año y medio. "el macho, en la mayoría de los casos, tiene forma de pene, con flores rojas, mientras que la hembra, es como un bulbo con flores rosadas", agrego, "el macho tiene principios activos que estimulan las hormonas masculinas, mientras la hembra tiene propiedades distintas que solo estimulan las hormonas femeninas".⁷

En la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Ayacucho), en la Facultad de Ciencias Biológicas, se realizó un estudio con el objetivo de determinar el efecto sobre el comportamiento sexual del extracto hidroalcohólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" en ratas albinas machos, para determinar el efecto sobre el comportamiento sexual, encontrando presencia de metabolitos secundarios como fenoles, taninos, lactonas, cumarinas, triterpenos, flavonoides, alcaloides, saponinas, azucares reductores, aminoácidos libres y catequinas.⁸

En la actualidad existen pocos trabajos relacionados con plantas medicinales sobre la actividad antiasmática, por ello se mencionan algunos trabajos relacionados al efecto dilatador o vasorrelajante.

En la Universidad Autónoma Metropolitana de México demostraron la actividad antiasmática utilizando extracto de las fracciones de las hojas y flores de *Argemone Platyceras*, produciendo contracción con carbacol e histamina en músculo liso de tráquea.

Tinco⁹, realizó el trabajo de tesis doctoral en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, demostrando el efecto modulador de la erección por el extracto metanólico en ratas con inducción de disfunción eréctil, elucidando algunas flavonas y demostrando la elevación de los niveles de oxido nítrico, y el efecto

vasorrelajante del cuerpo cavernoso de pene de rata.⁹

Martínez¹¹, realizó el trabajo de tesis Efecto cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho” en ratones albinos.¹⁰ Congacha, de igual manera demuestra el efecto antiulceroso y antisecretorio del huanarpo macho en cobayos.¹¹ Finalmente Tinco en el año 2012 realizó el trabajo de tesis de maestría demostrando el efecto hipotensor del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho” en ratones albinos con inducción de hipertensión con L-NAME.

2.2 Aspectos botánicos de la planta.

2.2.1 Historia.

Desde la época de los incas se atribuye al “huanarpo” propiedades afrodisíacas; así Juan de Santa Cruz Pachacuti Yampi (“Relación de Antigüedades deste Reyno del Pirú”, en “Tres Relaciones de Antigüedades Peruanas”. Publicada por el Ministerio de Fomento-Madrid-1879) manifiesta de Sinchi Roca: “este desventurado Sinchi ruca dicen que siempre entendió en regalarse, el cual dicen los mandó buscar chutarpu uanarpu para acostumar en la fornicaciones, y assí en abido tantos «vacan guest” que los indios los iban con aquellos presentes”.^{12,13}

“¿Haste zahumado con chutarpu o sutarpu para hacerte impotente, y no engendrar hijos en tu mujer? “ La limitación de la descendencia, como ocurre actualmente con la práctica de los métodos maltusianos, debió preocupar a los curas católicos desde que era una forma de oponerse al concejo divino del “creceos y multiplicaos”. ¿Fueron eficaces esas medicinas para conseguir la esterilidad? La experiencia y la observación de los religiosos debieron comprobar que existían razones para prohibir el uso de aquellas yerbas, cuyos nombres han llegado hasta nosotros.¹² Los españoles durante la conquista trataron de erradicarlo hasta casi lograrlo, con la falsa creencia que eran afrodisíacos, que conducían a la fornicación, sin tomar en cuenta ningún estudio científico previo.¹⁴ El “huanarpo macho” es una planta conocida desde nuestros ancestros, con hojas bellas y la particular forma del fruto que semeja la morfología sexual interna masculino y femenina, lo que ha despertado nuestro interés por su estudio y aplicación con una adecuada dosificación.¹⁴

Actualmente esta creencia subsiste, debido al mal uso que de esta planta hacen

los seudos curanderos, los que incluso aparece en muchos tratados, llegando a ser considerados como sinónimo de promiscuidad, etc.¹⁴

2.2.2 Clasificación Taxonómica.

División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Subclase	:	Rosidae
Orden	:	Euphorbiales
Familia	:	Euphorbiaceae
Género	:	Jatropha
Especie	:	<i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg.
N.V.	:	“huanarpo macho”

Fuente: (Soukop, 1982)¹⁵, (Valdizan y Maldonado, 1922).

Identificado en *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

2.2.3 Características de la familia Euphorbiaceae.

La familia de Euphorbiaceae (plantas con flores y frutos) está formada por 317 géneros y 7 500 especies. Resulta difícil resumir los caracteres comunes de las plantas de esta familia, debido a su gran diversidad. Solo las flores unisexuales y el fruto en cápsula tricoca son características comunes a todas las euforbiáceas. En cuanto al porte, incluye plantas leñosas (arbustos y algunos árboles) y herbáceas, con hojas normales o reducidas (incluso transformadas en espinas) y tallos suculentos cactiformes. En algunas especies, los tallos y hojas secretan un líquido lechoso (látex). Las flores, siempre unisexuales, se presentan solitarias o agrupadas en inflorescencias, a veces muy complejas. En algunas especies los dos sexos crecen sobre la misma planta (monoicas) y en otras sobre plantas diferentes (dioicas). El fruto es una cápsula con dos o tres piezas, llamada tricoca, de estas plantas se encuentran en zonas cálidas (tropicales), menos frecuentes en las templadas y raras veces en las zonas frías.¹⁶

2.2.4 Descripción del género jatropha.

El género jatropha agrupa aproximadamente 175 especies de árboles y arbustos en el trópico y las regiones subtropicales de ambos hemisferios. Entre las

especies del género *Jatropha*, según Mc Bride, tenemos a los siguientes: *Jatropha curcas*, *Jatropha ciliata*, *Jatropha gossypifolia*, *Jatropha clavuligera* y *Jatropha weberbaueri*. Las características del género *Jatropha* están bien descritas, morfológicamente en la obra "Flora of Perú".¹⁷

Sus características morfológicas más resaltantes y que consideramos de interés son: es un arbusto más o menos carnoso, pudiendo alcanzar hasta 1 m. de altura, presenta marcadas cicatrices debido al desprendimiento de los peciolos. Las hojas miden de 10 a 12 cm de ancho, 9 a 10 cm. de largo. Las flores son de color rojo.¹⁸

2.2.5 Descripción botánica de la especie.

El "huanarpo macho" es un arbusto mediano (1.5 a 2 m. de altura) con flores bermejas. Es autóctono del Perú y puede ser encontrado en abundancia dentro del valle fluvial del Marañón en la Amazonia y en el Departamento de Puno. Las partes que se utilizan del huanarpo son los tallos jóvenes.⁴

Raíz: Conoidea y pivotante, se caracteriza por tener pocas raíces secundarias y tiene una corteza de regular espesor. **Tallo:** Arbusto ramificados con ramas extendidas, algunos pueden ser de un metro de altura, presenta ramas carnosas visiblemente marcadas por los callos de las cicatrices del peciolo caído. Los tallos llegan a ser más gruesos hacia la base. **Hojas:** De 10 – 12 cm de ancho y de 9 – 10 cm de largo, profundamente cordado en la hoja con lóbulo ampliamente ovaladas y enteras. Estípulas glandiliformes, con yemas ligeramente pedunculadas en el período seco las hojas son tempranamente parduzcas y pegajosas como la savia de la rama carnosa. **Flores:** son pequeñas, capitulados, las brácteas son pequeñas foliáceas ovaladas, lanceoladas de aproximadamente 10 mm de largo. Los sépalos de las flores masculinas son oblongo-ovaladas, agudos, dentadas glandulares, libres, de 4 a 5 mm. de largo, los pétalos son de 2 cm de largo oblongo obtusos, parecidos a las uñas y libres, el androceo presenta 10 estambres, con el exterior más corto y el interior monadelfo alargado. Las inflorescencias son capituladas, de color escarlata, que aparecen tardíamente durante el periodo seco.⁴

2.2.6 Distribución y hábitat.

Crece entre los 1500 y 2600 m.s.n.m. no necesita suelo agrícola, se desarrolla

en suelo árido y semiárido. En época de lluvia, el tallo y las hojas se verdean intensamente y carecen de flores; en cambio en épocas de sequía, el tallo se amarilla e inicia la floración.¹⁸

2.2.7 Usos tradicionales.

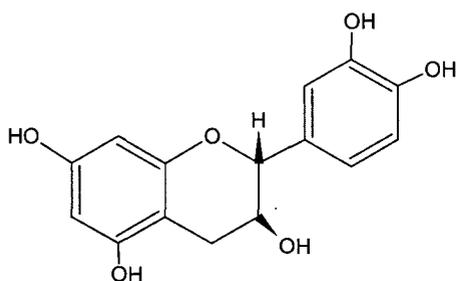
Se realizó una revisión sobre el género *Jatropha*, señalando que tradicionalmente el tallo de *Jatropha macrantha* es utilizado en forma de tintura o extracto acuoso, un potente afrodisiaco, cicatrizante, antioxidante, antidiabético y energizante en general en la región andina y costera del Perú.¹⁹

2.2.8 Composición química.

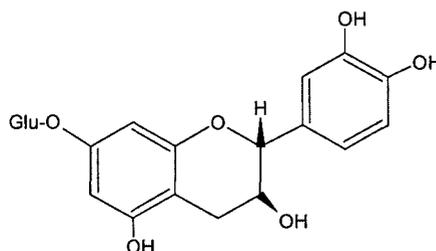
El huanarpo macho contiene saponinas, esteroides, flavonoides, aceites esenciales y alcaloides. También contiene una gran cantidad de proantocianidinas. Las proantocianidinas son compuestos químicos con actividad antiinflamatoria y anti artritis.

Asimismo, varios investigadores mencionaron que el papel de la proantocianidinas son estimulantes sexuales, utilizados específicamente para corregir la disfunción eréctil y la esterilidad. Este descubrimiento es muy interesante en vista de que es rico en taninos condensados y recientemente han sido reportados en la literatura científica por ejercer actividad estimulante sexual y actividad terapéutica en la esterilidad.

Benavides y colaboradores, reportaron en un estudio fitoquímico del tallo, el aislamiento de la catequina, 7-O- β -glucopiranosil-catequina y la proantocianidina B-3, encontrándose en mayor proporción este último.²⁰

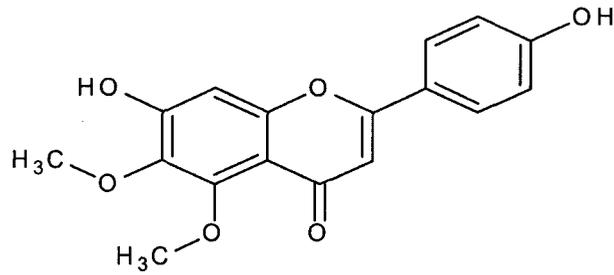


Catequina

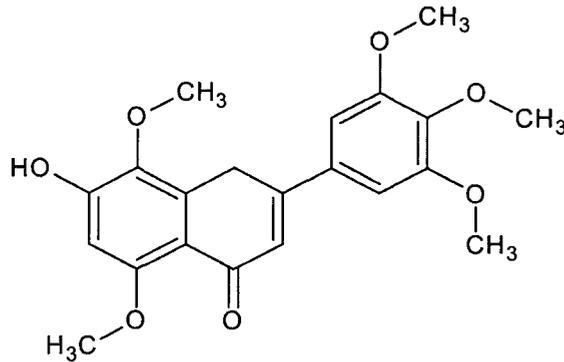


7-O- β -glucopiranosil-catequina

Catequinas del Tallo de *Jatropha macrantha*.²⁰



4',7-dihidroxi- 5,6-dimetoxiflavona.⁹



hidroxi-3',4',5',5',8-pentametoxiflavona⁹

Al realizar la marcha Fitoquímica de los tallos de esta especie procedente de San Francisco de Pujas (Vilcashuamán, Ayacucho) reportó la presencia de taninos y/o fenoles, lactonas y/o cumarinas, terpenos, flavonoides, saponinas, azúcares reductores, aminoácidos libres y catequinas. Asimismo, refiere que en el género *Jatropha* se han reportado la presencia de una proteasa la curcaína, el alcaloide jatropina, un heptapéptido cíclico la ciclogossina A, saponinas y numerosos ácidos grasos.⁸

Flavonoides: Los flavonoides y compuestos relacionados (antocianos, catequinas y leucoantocianidinas) proceden de la ruta del ácido shikímico y la ruta de los policétidos. Se encuentran ampliamente distribuidos en todas las plantas superiores, sobre todo en las partes aéreas y son responsables de las coloraciones rojas, rosadas, azules o malvas de ciertas flores y frutos.

Las diferentes especies que contienen flavonoides poseen acciones farmacológicas muy variadas: Antihemorrágicos, antiarrítmicos, protectores de la pared vacular o capilar, antiinflamatorios, antirradicales libre, antrihepatotóxicos, antibacterianos, antifúngicos, diuréticos y antiespasmódicos.²¹

Triterpenos y esteroides: Los triterpenos son compuestos con un esqueleto

carbonado basado en seis unidades de isopropeno que derivan biogénicamente del escualeno, hidrocarburo acíclico de 30 carbonos. Son de estructura relativamente compleja generalmente, tetracíclicos o pentacíclicos y pueden contener grupos hidroxílicos, cetonas o aldehídos y ácido carboxílico. No existe una diferencia fundamental entre los triterpenos y esteroides considerándose a los esteroides como triterpenos cíclicos. El interés terapéutico e industrial de los triterpenos y esteroides es la siguiente; interés de las sapogeninas, citosterol, estigmasterol, que son materias primas difícilmente reemplazables para cubrir las necesidades de la industria farmacéutica. Los esteroides tienen acción antiinflamatoria. Útil como cicatrizante (uso externo) y anti diarreico (uso interno).²²

Taninos: Son compuestos químicos complejos resultantes de la polimerización de polifenoles, por hidrólisis liberan ácido gálico, que se transforma en pirogalol ácido pirocatequico. Los taninos son compuestos distribuidos ampliamente en los vegetales localizándose en hojas, corteza o tallo. La acción protectora e inhibitoria de las secreciones y exudaciones hace útiles a los taninos en la curación de las heridas, se absorbe fácilmente por la piel, se aprovecha en los casos de procesos cutáneos, tales como ulceraciones, escaras, grietas cutáneas y por la acción astringente la piel lesionada queda retraída.

Alcaloides: Son sustancias naturales que reaccionan como bases, como los álcalis. Al principio lo definieron como sustancias nitrogenadas, básicas, de origen natural y de distribución restringida, poseen estructuras complejas. Los alcaloides tienen varias actividades farmacológicas a nivel del sistema nervioso, tienen actividad depresora o estimulante.²³

Actividades biológicas

Echavarría, evaluó el efecto sobre el comportamiento sexual del extracto alcohólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* en ratas macho, reportando que dicho extracto produjo un efecto positivo sobre el comportamiento sexual, pero cuyos efectos fueron menores que la droga de comparación el sildenafil. Atribuyó el efecto a la presencia entre otros metabolitos secundarios a las cumarinas.⁸

Tinco, demostró el efecto modulador de la erección por el extracto metanólico en ratas con inducción de disfunción eréctil y en el año 2012 también demostró el efecto hipotensor en ratones con inducción de hipertensión con L-NAME.⁹

Martínez, realizó el trabajo de investigación titulado Actividad cicatrizante del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg “huanarpo macho” en ratones de experimentación demostrando su eficacia en comparación a un estándar.¹⁰

Congacha, demostró el efecto antsecretorio y antiulceroso del huanarpo macho en cobayos de experimentación.¹¹

2.3.- Aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos del asma.

2.3.1 Definición del Asma.

El asma es una enfermedad inflamatoria caracterizada por hiperreactividad, inflamación, obstrucción y remodelación de las vías aéreas. Los factores que provocan el asma son alérgenos de diversos tipos (polen, ácaros, etc.) que inducen la liberación de mediadores de la inflamación de los mastocitos bronquiales, macrófagos y células epiteliales. Se han identificado dos etapas de la reacción desencadenada por estos factores: la fase inicial y la fase tardía. La fase inicial comienza a partir de la exposición al alérgeno y dura aproximadamente 90 minutos. La fase tardía comienza de 3 a 10 horas después de la exposición y puede durar hasta varios días.²⁴

Durante la fase inicial, los mediadores son liberados de los mastocitos bronquiales para comenzar un proceso inflamatorio local. La reacción clásica de hipersensibilidad de tipo I en asma aguda o en la respuesta inicial a un alérgeno se inicia cuando éste se une a la IgE y éstos al receptor FcεRI del mastocito, provocando la liberación de histamina, triptasas, quimasa, heparina y síntesis de mediadores lipídicos, como LTC₄ y PGD₂, participantes en la broncoconstricción, edema y reclutamiento de células inflamatorias.

La histamina liberada provoca vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción de músculo liso bronquial e intestinal y aumento en la producción de moco. Los leucotrienos a su vez son responsables de la broncoconstricción, aumento de la permeabilidad de vénulas postcapilares, incremento de la secreción de moco en los bronquios y quimiotaxis de eosinófilos. Otros mediadores de la inflamación como: bradicinina y serotonina también provocan permeabilidad vascular y la broncoconstricción. Además de producir tos, todos estos cambios llevan al edema y la constricción de las vías aéreas.²⁴

La fase tardía empieza a desarrollarse cuando los componentes celulares (incluyendo eosinófilos, neutrófilos y macrófagos) se activan para movilizarse en las vías aéreas. El complemento aumenta la permeabilidad vascular, produce vasodilatación, causa desgranulación de los mastocitos y basófilos y aumenta el metabolismo celular del ácido araquidónico.

Los linfocitos T son atraídos a las vías respiratorias durante la fase tardía para ayudar a la producción de interleucinas que atraen a las células inflamatorias, especialmente eosinófilos, los cuales llegan al lumen bronquial produciendo inflamación. La obstrucción de las vías aéreas es estimulada por el proceso inflamatorio que se manifiesta en edema, incremento en la producción de moco, contracción del músculo liso e hipertrofia. Durante la fase tardía, las vías aéreas también desarrollan hiperreactividad.²⁴

2.3.2 Diagnóstico del asma

En general, el cuadro clínico que sugiere asma se caracteriza por su peculiar presentación episódica, con periodos de remisión en los que el paciente está totalmente libre de síntomas. Afecta a ambos sexos, se presenta en cualquier época de la vida y puede iniciarse abruptamente o de manera insidiosa, de manera que no existe un patrón bien definido en su presentación.

El diagnóstico clínico del asma debe considerar la predisposición genética y los síntomas clínicos, por ejemplo, el grado de alteración de la función pulmonar. Al diagnosticar el asma, se deben descartar otros padecimientos que pudieran provocar los mismos síntomas. La severidad de la enfermedad se determina evaluando la función pulmonar, y la necesidad de medicamento de rescate.

Existen varios factores que pueden complicar la evaluación de la severidad del asma. Primero, la clasificación de la enfermedad se basa en los síntomas que el paciente tuvo antes de empezar el tratamiento. Una vez que el tratamiento ha iniciado, la clasificación se dificulta. Segundo, el asma es una enfermedad variable los pacientes no permanecen en la misma categoría, pasan constantemente de una a otra. Y tercero, los mismos pacientes a menudo subestiman sus síntomas. Por esto, los pacientes frecuentemente son clasificados incorrectamente.

2.3.3 Epidemiología del asma

En las pasadas tres décadas ha habido un aumento espectacular en la prevalencia del asma y alergias, especialmente en los países con estilo de vida occidental. En el estudio ISSAC (*International Study on Asthma and Allergies in Childhood*) en el año 2003, se observó que los países con mayor prevalencia de asma fueron Australia, Nueva Zelanda y Gran Bretaña. En estos países más del 20% de los niños de 13-14 años presentaron síntomas de asma. En contraste, en África Central, Europa Central y Oriental, y en China menos del 5% de los niños presentaron síntomas de la enfermedad. Por otro lado, la ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) ha revelado cifras similares de asma e hiperreactividad bronquial en adultos. Mientras estas diferencias en la presencia de la enfermedad pueden ser parcialmente atribuidas a factores genéticos, se ha visto que algunos de los países con mayor número de asmáticos, reciben grandes migraciones. Esto sugiere que los factores ambientales juegan un papel crítico en la etiología del asma y otras enfermedades alérgicas. Por otra parte, los estudios de prevalencia que utilizan metodologías similares indican que en un intervalo de 10-25 años la enfermedad ha aumentado progresivamente en niños, adolescentes y adultos.²⁵

2.3.4 Fisiopatología del asma

2.3.4.1 Obstrucción de las vías aéreas

Los síntomas clínicos y la fisiopatología del asma se deben a obstrucción de las vías aéreas que puede ser intermitente, persistente y/o progresiva, o no reversible. La obstrucción del flujo de aire puede ser el resultado de múltiples factores estructurales y/o fisiológicos que contribuyen colectiva o individualmente a estrechar las vías aéreas. La contribución precisa de cada uno de estos factores varía entre los pacientes asmáticos y guarda relación con las diversas manifestaciones clínicas que presenta cada paciente, con la severidad de la enfermedad y con la respuesta terapéutica a los fármacos administrados.²⁴

2.3.4.2 Espasmo del músculo de las vías aéreas

Una de las características típicas del asma es la hiperreactividad de las vías aéreas que puede ser desencadenada por varios estímulos, provocando la respuesta contráctil que conduce a un estrechamiento excesivo de las vías

aéreas y en consecuencia a la obstrucción aguda de flujo de aire.

En el espasmo del músculo liso bronquial producido por reactividad excesiva participan muchos factores que regulan o contribuyen al tono muscular. Entre ellos varias células residentes (mastocitos, macrófagos alveolares, epitelio y endotelio) y células inflamatorias circulantes (eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, basófilos y, posiblemente, plaquetas) que secretan una variedad de mediadores como histamina, leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄), PGD₂ y el PAF que, por sí mismos, inducen contracción en el músculo liso bronquial.²⁴

El músculo liso de las vías aéreas tiene también un control neural pues es innervado vagalmente. Ya sea por activación directa de este nervio o por mecanismos reflejos se secreta acetilcolina que contrae al músculo bronquial. Existen también otros neuroreguladores como la sustancia P y algunas neurocininas que pueden influir en el tono del músculo liso de las vías aéreas.²⁶

2.3.4.3 Edema de la mucosa de las vías aéreas

Muchos de los mediadores que provocan la contracción del músculo liso bronquial, como histamina, leucotrienos y bradisinina pueden aumentar la permeabilidad de la membrana y causar edema de la mucosa. Estos cambios contribuyen también a la obstrucción del flujo de las vías aéreas.

2.3.4.4 Hipersecreción de moco

Una de las características del asma severa es la sobreproducción de moco; éste puede estrechar mecánicamente el lumen de las vías aéreas y, en el asma severa, formar tapones sólidos. El tapón de moco en las vías aéreas puede presentarse en casos severos, en ataques prolongados de asma o en pacientes con asma crónica. El resultado es un rearrreglo del lumen de las vías aéreas.²⁴

2.3.4.5 Inflamación de las vías aéreas

La inflamación de las vías aéreas es una característica típica del asma y contribuye a la obstrucción del flujo de aire, a la hiperreactividad bronquial y a la iniciación del proceso de remodelación. El patrón de inflamación varía considerablemente con la severidad y cronicidad de la enfermedad, depende de la etapa de evolución de la enfermedad: aguda, crónica o remodelación, y puede determinar la receptividad del paciente al tratamiento.

Los tejidos de personas que mueren por asma muestran un patrón inflamatorio de las vías aéreas: descamación epitelial, taponamiento mucoso de los bronquios y bronquiolos segmentales, depósito de colágeno bajo la membrana basal, edema de la submucosa, infiltración de células inflamatorias (neutrófilos y eosinófilos), e hipertrofia e hiperplasia del músculo liso.

Muchos tipos celulares contribuyen a la inflamación de las vías aéreas en el asma: mastocitos, linfocitos TH2 que liberan citocinas proinflamatorias como IL-4, IL-5 e IL-13, las que a su vez participarán en el reclutamiento y activación de eosinófilos. Los linfocitos y las células epiteliales pueden generar quimiocinas, como RANTES y eotaxina que parecen ser esenciales para el reclutamiento de eosinófilos. Otro paso crítico en este proceso es la activación de proteínas de adhesión endotelial, especialmente las de la superfamilia de la inmunoglobulina, ICAM-1 y VCAM-1. Estas proteínas pueden combinarse con receptores específicos en las células inflamatorias para inducir la diapedesis hacia las vías aéreas.

2.3.4.6 Remodelación irreversible de las vías aéreas

Evidencias recientes han mostrado que algunos pacientes con asma presentan obstrucción irreversible del flujo aéreo como consecuencia de la remodelación de las vías aéreas, lo cual representa un proceso de daño-reparación del tejido. Se han identificado varios componentes de este proceso de remodelación, por ejemplo, hipertrofia de músculo liso de las vías aéreas, hiperplasia de las glándulas de moco y células de copa, angiogénesis (hiperplasia vascular) y depósito de colágeno en las vías aéreas. Estos cambios histológicos parecen ser permanentes pues no se revierten con el tratamiento.²⁴

Aunque las consecuencias de la remodelación de las vías aéreas son evidentes, los procesos implicados en su regulación todavía no están bien definidos. El proceso parece estar bajo el control de mediadores distintos a los implicados en la respuesta inflamatoria aguda. Por ejemplo, la generación y presencia de factores del crecimiento parecen ser más críticas en la remodelación pues inducen la mayoría de los cambios estructurales observados en las vías aéreas. Así, la transición para la remodelación en la inflamación alérgica implica la participación de factores de crecimiento del músculo liso, depósito de colágeno, proliferación de vasos sanguíneos e hiperplasia de la glándula de moco. En

conjunto, estos datos proporcionan un panorama del asma que comienza con una respuesta inflamatoria celular aguda que puede evolucionar a un proceso crónico y dar lugar a cambios estructurales en las vías aéreas y exacerbar la hiperreactividad y la obstrucción del flujo de aire en las vías aéreas.

2.3.4.7 Hiperreactividad de las vías aéreas

Una de las características típicas del asma es la hiperreactividad de las vías aéreas a una gran variedad de sustancias inhaladas que, aunadas a la exposición al aire frío, ejercicio, sustancias irritantes e hiperventilación, exacerban los síntomas bronquiales. Entre los factores que contribuyen a la hiperreactividad bronquial en el asma, se han descrito algunos polimorfismos genéticos, las características histológicas de las vías aéreas (por ejemplo, edema, hipertrofia del músculo liso y depósito de colágeno), la edad del paciente y la hora del día (noche o día).

Cuando la hiperreactividad de las vías aéreas se manifiesta en la infancia, puede ser un factor de riesgo para el desarrollo del asma. Una prueba positiva a un reto con metacolina es diagnóstica de hiperreactividad en pacientes atópicos, con fibrosis quística u otras enfermedades pulmonares crónicas e incluso en individuos sanos; la hiperreactividad puede desarrollarse pocas semanas después de una infección viral respiratoria.²⁴

2.4. Aspectos farmacológicos del asma

En el tratamiento del asma, a pesar de disponer de fármacos que en algunos casos resultan muy efectivos, hay casos en los que los medicamentos no controlan los síntomas. Estos pacientes pueden presentar exacerbaciones que pueden complicarse al grado de requerir atención hospitalaria. Actualmente se ha modificado el manejo del asma. Existen múltiples estudios que demuestran el beneficio del uso de los lineamientos establecidos en las Guías Internacionales de Diagnóstico y Tratamiento del Asma.

A continuación se mencionan los fármacos utilizados actualmente para la terapia del asma. 1) Glucocorticoides, por su poderosa acción antiinflamatoria. 2) Cromoglicato y nedocromil como antiinflamatorios no-esteroides. 3) Agonistas β -adrenérgicos, para la broncodilatación. 4) Teofilina y sus derivados, para el broncoespasmo y la inflamación. 5) Antagonistas e inhibidores de la síntesis de

leucotrienos, como broncodilatadores y antiinflamatorios. 6) Anticolinérgicos que se utilizan también como broncodilatadores, aunque éstos son menos eficaces que los agonistas β -adrenérgicos.

Estos tratamientos tienen una eficacia limitada que se ha relacionado con la gran variabilidad en la respuesta individual de los pacientes. Esta variabilidad puede deberse a diferencias en la tolerancia al tratamiento, la severidad, tipo y recurrencia de la enfermedad, la exposición al ambiente, la dieta, la interacción del tratamiento con otros fármacos, y a características biológicas individuales, tales como la edad, el estado nutricional, la función hepática y renal. El resultado es la urgente necesidad de encontrar mejores alternativas terapéuticas para el asma y por eso se estudian nuevos fármacos. Como parte de esta búsqueda existen algunas opciones en la medicina alternativa y complementaria que incluyen el uso de homeopatía, yoga, acupuntura y plantas medicinales.

La histamina, es una amina primaria derivada del imidazol. Es una amina biógena que se encuentra ampliamente distribuida en las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio, así como en la piel. La mayor fuente de histamina en el cuerpo humano son los mastocitos tisulares, lo que da origen a su nombre actual que deriva de la palabra griega histos = tejido. Esta se almacena en forma inactiva dentro de los gránulos basófilos de los mastocitos tisulares y leucocitos circulantes. En respuesta a ciertos estímulos, tales como un daño epitelial producido por venenos o toxinas, estas células liberan histamina, que inmediatamente produce la dilatación de los vasos sanguíneos, es decir, una reacción inflamatoria.²⁷

Los efectos de la histamina dentro del organismo, no solo se reducen con los verdaderos antihistamínicos (fármacos competitivos por los receptores de la membrana), sino que otras sustancias también pueden ser útiles, como por ejemplo los antagonistas fisiológicos: ejemplo adrenalina, efedrina. Empleo de inhibidores de su liberación: ejemplo la sustancia llamada cromolín.

2.4.1 Fármacos utilizados en el tratamiento del asma

2.4.1.1 Corticosteroides(glucocorticoides): Inhalados Dipropionato de Beclometasona, Budenosida, Flunisolida, Propionato de fluticasona, Acetonido de Triamcinolona.

Indicaciones

Prevención de los síntomas a largo plazo; supresión y control de la inflamación.
Reducción de la necesidad de corticosteroides orales.

Mecanismos

Antiinflamatorio. Inhibe la producción de citocinas, activación de proteínas de adhesión y activación y migración celular.

Efectos Adversos

Tos, disnea, candidiasis oral.

En altas dosis, los efectos sistémicos pueden ocurrir, aunque los estudios no son concluyentes, el significado clínico de estos efectos no ha sido establecido (insuficiencia renal, osteoporosis, supresión del crecimiento y fragilidad capilar).

Recomendaciones Terapéuticas

La limpieza de la boca después de la inhalación disminuye los efectos secundarios y la absorción sistémica.

Dexametasona no se incluye porque se absorbe altamente y tiene efectos represivos secundarios a largo plazo.²⁸

2.4.1.2. Cromolin Sódico y Nedocromil (orales):

Indicaciones

Prevención de los síntomas a largo plazo.

Tratamiento preventivo para antes de la exposición al ejercicio o al alérgeno conocido.

Mecanismos

Antiinflamatorio. Bloquean la fase inicial y tardía de la reacción alérgica. Inhiben la respuesta aguda al ejercicio, frío, aire seco, y SO₂.

Efectos Adversos

Del 15 al 20 por ciento de los pacientes se quejan del sabor desagradable del nedocromil.

Recomendaciones Terapéuticas

La respuesta terapéutica al cromolín y el nedocromil a menudo ocurre dentro de 2 semanas, pero a las 4-6 semanas son necesarias pruebas para determinar el máximo beneficio.

2.4.1.3. Agonistas B₂-adrenergicos (Inhalador Salbutamol):

Indicaciones

Aliviar los síntomas, especialmente los síntomas nocturnos, como terapia antiinflamatoria.

Prevención del broncoespasmo.

Mecanismos

Broncodilatadores. Relajación de músculo liso.

In vitro, inhibe la liberación de mediadores del mastocito, disminuye la permeabilidad vascular.²⁸

Efectos Adversos

Taquicardia, temblor del músculo esquelético e hipocalcemia.

Un efecto broncoprotector disminuido puede ocurrir dentro de 1 semana de terapia crónica. El significado clínico no se ha establecido.

Recomendaciones Terapéuticas

No debe ser utilizado en lugar de la terapia antiinflamatoria.

Puede proporcionar mejor control de los síntomas si se añade a corticosteroide inhalado.

2.4.1.4. Metilxantinas (orales Teofilina):

Indicaciones

Control a largo plazo y prevención de los síntomas nocturnos..

Mecanismos

Broncodilatador. Relajación del musculo liso.

Puede afectar la infiltración de eosinófilos en la mucosa bronquial y disminuye el número de linfocitosT en el epitelio bronquial.

Aumenta la contractilidad del diafragma.

Efectos Adversos

A dosis toxicas: taquicardia, náuseas y vomito, estimulación del sistema nervioso central, dolor de cabeza, hematemesis, hiperglicemia e hipocalcemia. A dosis terapéutica: insomnio, malestar gástrico, ulcera o reflujo, hiperactividad en algunos niños, dificultad de orinar en pacientes con prostatismo.²⁹

Recomendaciones Terapéuticas

Mantener las concentraciones del suero en un estado constante entre 5 y 15 mg/mL. No se recomienda generalmente para exacerbaciones. Es obligatorio registrar las concentraciones en el suero.

2.4.1.5. Agonistas adrenérgicos – Adrenalina:

Denominada también “epinefrina”, es una catecolamina endógena que se extrae de la glándula Suprarrenal, la cual también puede ser obtenida en forma sintética. Es un fármaco adrenérgico de acción no selectiva, pues es un estimulante poderoso de los receptores tanto α como β - adrenérgicos.

Efectos Adversos

A nivel cardiovascular: HTA, palpitaciones, arritmias, taquicardia.

A nivel del sistema nervioso central: cefaleas, ansiedad, tensión, temblor, mareos, insomnio; Ojos: visión borrosa, midriasis; Metabólicos: hiperglicemia, glucosuria; Piel: palidez, sudoración, frialdad de extremidades.

Otros: sequedad bucal, broncoespasmo, edema pulmonar, escalofríos, fiebre.

Recomendaciones Terapéuticas

Asma

Adultos 0,2 – 0.5 mg SC C/20 min. a 4 horas

Niños 0,01 mg/kg máximo 0.5 mg dosis).²⁹

2.4.2. Medicina tradicional y asma

Las plantas medicinales forman parte importante de los recursos terapéuticos que se han empleado en la medicina tradicional desde tiempos precolombinos. Las comunidades indígenas utilizan diferentes preparaciones a base de plantas para tratar un gran número de enfermedades, entre ellas el asma.

En la actualidad la aplicación de técnicas más exactas y sensibles en los estudios con plantas ha contribuido de manera notable al análisis biológico y químico de las mismas. Se estima que en nuestro planeta existen alrededor de 500 000 especies de plantas superiores. De éstas, solo 6% han sido evaluadas biológicamente y aproximadamente el 15% han sido sometidas a estudios químicos.

Una parte esencial de la medicina tradicional, en casi todas las culturas es la preparación de infusiones o decocciones de plantas y hongos que se utilizan para prevenir y tratar las enfermedades. Los fármacos y suplementos derivados de plantas tienen un mercado importante en la mayoría de los países, inclusive en los industrializados. El potencial de las plantas medicinales de nuestro país ha sido poco explorado como posible fuente de nuevos fármacos antiasmáticos.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de ejecución.

El presente trabajo de investigación sobre la actividad broncodilatadora del extracto metanólico de los tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", se realizó en el Laboratorio de Farmacología 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 durante los meses de enero a junio del 2012.

3.2 Material vegetal.

Cinco kg de tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" que fueron recolectados después de la floración y contaban con pocas hojas; en la Comunidad de San Francisco de Pujas en la Provincia de Vilcashuamán a una altura de 4 400 m.s.n.m., ubicado en el Departamento de Ayacucho.

3.3 Material biológico.

Para el estudio se emplearon 30 cuyes raza *cavia porcellus*; de 600 – 800 gramos de peso, procedentes del Instituto de Investigación e Innovación Agraria, que pertenece al Ministerio de Agricultura.

3.4 Metodología.

3.4.1 Procedimiento para la recolección de la muestra de los tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho".

Se recolectó segmentos del medio superior basal de los tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" procedente de la comunidad. Luego se escogieron los tallos y hojas que no estuvieran maltratadas. Fueron

secados en una habitación ventilada aproximadamente por 30 días.

3.4.2 Preparación del extracto metanólico.

El material vegetal molido, se maceró con metanol al 50% por 14 días. Durante el proceso se agitaron los frascos periódicamente para que el metanol se distribuya homogéneamente con la muestra. Luego se procedió a filtrar y concentrar, hasta obtener un extracto seco.

3.4.3 Determinación cualitativa de flavonoides, taninos, triterpenos y esteroides.

Se realizó la identificación por Echevarria y Tinco del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" siguiendo la metodología propuesta por Miranda.³⁰

3.5 Determinación del efecto broncodilatador.

3.5.1 Preparación de la dosis.

A partir del extracto concentrado de los tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" se preparó una solución al 1% con agua destilada, a partir del cual se dosificó a 100; 200 y 300 mg/kg de peso.

3.5.2 Número de lotes a emplear.

Se emplearon 5 cuyes por lote de 600 - 800 gramos, manteniéndose en ambiente ventilado y se prosiguió de la siguiente manera:

3.6 Modelo experimental.

Determinación del efecto broncodilatador (Arroyo, 2004)

Se usaron 30 cobayos machos. Los animales se alojaron bajo las condiciones normales de temperatura (23 ± 1 °C), la humedad relativa ($55 \pm 10\%$), luminosidad diaria, dieta normal y agua *ad libitum*.

Los animales se separaron por lotes, para luego administrarlos por vía oral, esperar unos 20 minutos, tomando los datos basales de la frecuencia respiratoria y tipo de respiración.

Se colocaron a los cobayos en la campana de separación especial y luego se nebulizó con la solución de histamina 10 mg/mL, observando los cambios respiratorios en los animales. Periodo de latencia y duración de efecto.

Condiciones Generales:

Se empleó como animales de experimentación a cobayos comprendidos entre

600 - 800 g de peso.

Se suspendió la alimentación de los cobayos durante el ensayo.

La tos como mecanismo de asma fue inducida por histamina (Q.P).

Procedimiento Experimental.

Se distribuyó aleatoriamente los animales de experimentación en 6 grupos de 5 animales cada uno.

El **primer grupo** recibió suero fisiológico 1 mL/kg por vía oral.

El **segundo grupo** Salbutamol 10 mg/kg.

El **tercer grupo** Adrenalina 0,2 mL por vía intraperitoneal.

El **cuarto grupo**, el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* "huanarpo macho" a concentración de 100 mg/kg.

El **quinto grupo**, el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* "huanarpo macho" a concentración de 200 mg/kg.

El **sexto grupo**, el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* "huanarpo a concentración de 300 mg/kg

Después de 30 minutos de administración las sustancias, los animales fueron colocados individualmente en una campana de vidrio o acrílico transparente (aproximadamente de 20x14x12 cm) donde se expusieron en forma inmediata con un nebulizador marca THOMAS a un aerosol de histamina 10 mg/mL.

Durante la exposición los animales fueron observados registrando el tiempo para del comienzo de la primera tos, el número total de toses durante los 5 minutos después de la primera tos desde la exposición al aerosol con histamina.

3.7. Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron organizados en cuadros y gráficos para determinar la media y la desviación estándar y fueron analizados estadísticamente por el Análisis de Varianza (ANOVA), con un nivel de confianza al 95% y las diferencias entre los tratamientos con la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

IV. RESULTADOS

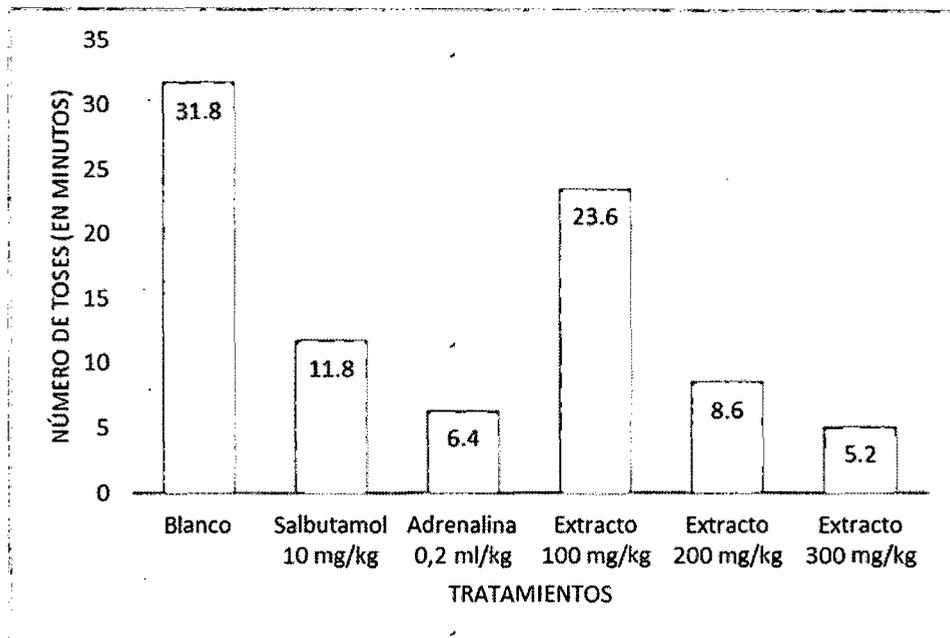


Figura 1. Número de toses en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. “huanarpo macho”- Ayacucho 2012.

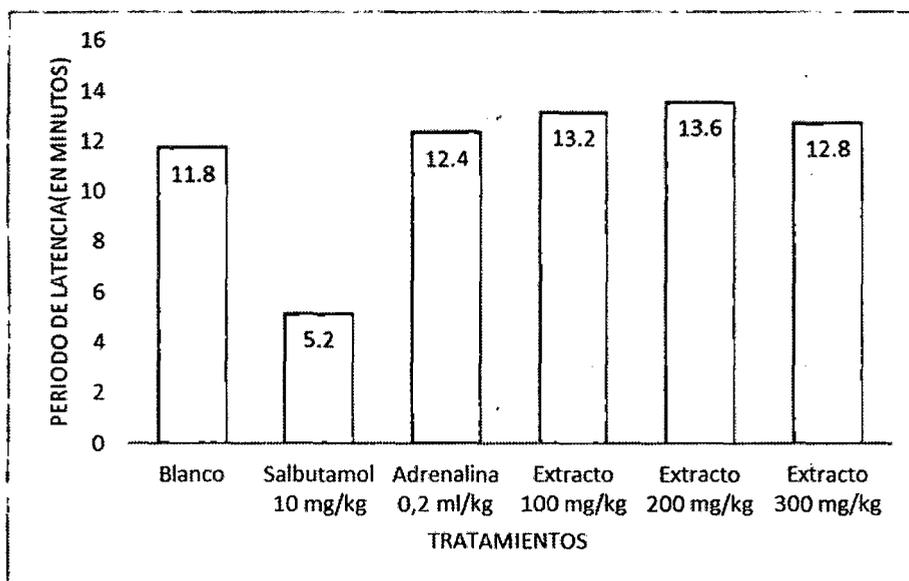


Figura 2. Periodo de latencia en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

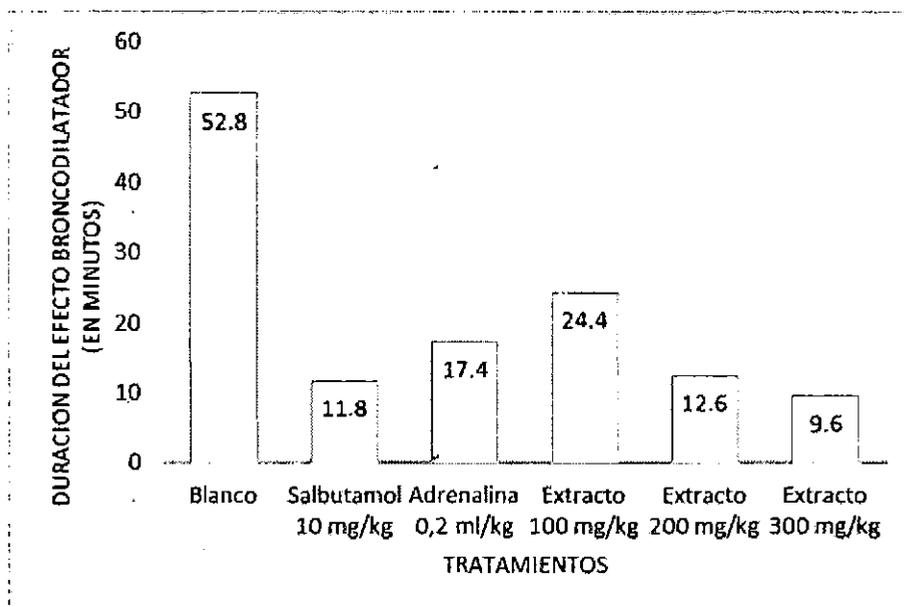


Figura 3. Duración del efecto broncodilatador en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

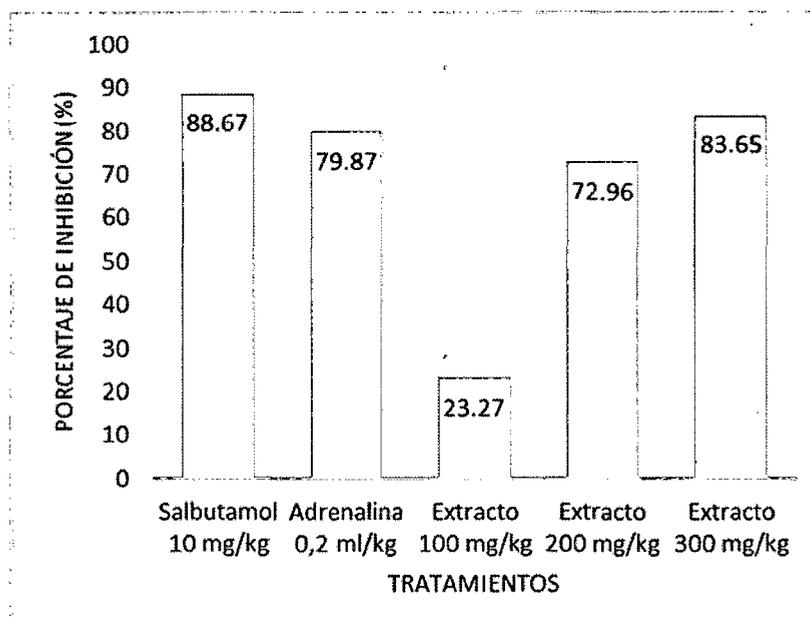


Figura 4. Porcentaje de inhibición antitusígena en cobayos según los tratamientos salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

V. DISCUSIÓN

Nuestro país es una las zonas con mayor riqueza natural, a parte de los minerales contamos con plantas que tienen principios activos que curan, mitigan, calman diferentes patologías por el que su uso en la medicina tradicional es ampliamente utilizada por sus diversas propiedades medicinales. Su composición química es ampliamente conocida y descrita por Echavarría⁸ evaluó el efecto sobre el comportamiento sexual del extracto alcohólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* en ratas macho, reportando que dicho extracto produjo un efecto positivo sobre el comportamiento sexual, pero cuyos efectos fueron menores que la droga de comparación el sildenafil. Atribuyó el efecto a la presencia entre otros metabolitos secundarios a las cumarinas.

Tinco, realizó la elucidación estructural de los metabolitos secundarios encontrando flavonas, los cuales incluso se detallan en el presente trabajo asimismo demostró su efecto modulador de la erección por el extracto metanólico en ratas con inducción de disfunción eréctil, llegando a la conclusión de que la planta tiene principios activos como las flavonas que tienen efecto vasorrelajante en musculo liso de rata y que además aumentan los niveles de oxido nítrico.⁹

Martinez, realizó el trabajo de investigación titulado Actividad cicatrizante del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en ratones de experimentación demostrando que la el extracto de la planta administrado varios días sobre el lomo de animal llegó a regenerar y reparar los tejidos lesionados del animal resultando eficaz en comparación al estándar que tenia polifenoles dentro de su composición.¹⁰

Congacha, demostró el efecto antisecretorio y antiulceroso del huanarpo macho en cobayos de experimentación, observando que al administrar histamina como

una sustancia que va a provocar ulceraciones el extracto de huanarpo macho produjo el efecto contrario a este antagonizándolo y dando buenos resultados.¹¹

Tinco, demuestra finalmente como un preámbulo para el presente trabajo el efecto hipotensor del extracto metanólico en ratones con inducción de hipertensión con L-NAME, además en ese trabajo se realizó el dosaje de electrolitos, entonces del trabajo realizado en disfunción eréctil se tomó la capacidad de aumentar los niveles de óxido nítrico y su capacidad vasorrelajante, así como en el efecto hipotensor con el extracto metanólico.⁵⁹

Onofre, realiza el trabajo de investigación titulado efecto antihistamínico del extracto de *oenothera roseae* Ait “yawar soqo”, demostrando que a diferentes concentraciones hay una buena inhibición del número de toses, trabajando con la clorfeniramina como estándar.³¹ Investigaciones realizadas por Arroyo en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, emplea en este caso el salbutamol y la adrenalina como estándares ya que estos son muy usados como terapia aliviadora y controladora del asma.³² Por lo tanto en el presente trabajo de investigación se pretende demostrar el efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg “huanarpo macho”, ya que es una planta de uso popular en la población ayacuchana. Sin embargo; se desconoce las propiedades terapéuticas que posee, como el de broncodilatador.

Schönffeldt,³³ reporta que existen algunos compuestos para estudiar las actividades farmacológicas como modelos para inducir al reflejo tusígeno y así estudiar su fisiología y posibilidad de modificación terapéutica, ésta dada por la inhalación de diferentes sustancias, como agua destilada, partículas, sustancias broncoconstrictoras tales como histamina o metacolina y sustancias irritantes como ácido cítrico o capsaicina, cada una de ellas para la actividad que se desea demostrar que puede ser el de inhibición de la tos y como síntoma este para la broncodilatación variando este solo por la sustancia utilizada.³³

En los trabajos que se señalan a continuación se usó al ácido cítrico como una sustancia extraña que provoca tos.

Solier, reporta que la concentración óptima del extracto hidroalcohólico del tallo de *Thamnia vermicularis* “papelillo”, fue la de 150mg/kg porque es la que presentó un mejor efecto antitusígeno con una eficacia antitusígena de 74.31%, mientras que la codeína tuvo una eficacia antitusígena de 71,76%.³⁴

Huamaní, reportó que las hojas de *Foeniculum vulgare* Will. “hinojo”, demostró tener actividad antitusígena, siendo la concentración de 500mg/kg la que tuvo la mejor dosis efectiva con un porcentaje de inhibición de 91,95%, en comparación al fosfato de codeína que tuvo un 81,72%; mientras que las dosis de 100mg/kg y 250mg/kg, presentaron un 76,67% y 85,93% respectivamente.³⁵

Paucarhuanca, reporta que la dosis más efectiva del extracto de las flores de *Sambucus peruviana* H.B.K. “Sauco” en cobayos, fue a 500mg/kg; 250mg/kg, 65,08%; 100mg/kg un 44,56% y con la codeína un 71,49% de inhibición antitusígena.³⁶

Quispe, reporta que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “Nogal”, tuvo la dosis más efectiva a 500mg/kg con un porcentaje de inhibición antitusígena de 79,12%; a 250mg/kg un 67,31%; y a 750mg/kg un 72,70% con respecto a la codeína que tuvo un 78,08% de eficacia antitusígena.³⁷

En estos trabajos asimismo se usaron como estándar a la codeína usado farmacológicamente como antitusígeno de acción central.

Onofre, evaluó la actividad antihistamínica de extracto hidroalcohólico de las hojas y flores de la *Oenothera rósea* Ait. “yawar soqo”, luego de administrar por vía oral a cobayos. Los tratamientos como Clorfeniramina 20mg/Kg y los extractos de las hojas y flores de *Oenothera rósea* Ait. “yawar soqo”, en concentraciones de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg respectivamente.³¹

En el presente trabajo se evaluó el efecto broncodilatador de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg “huanarpo macho”, luego de administrar por vía oral a cobayos. Los tratamientos que se utilizaron fueron: Primer grupo suero fisiológico 1mL/kg (blanco), segundo grupo salbutamol 10mg/kg (estándar 1), tercer grupo epinefrina 0.2mL/kg (estándar 2), al cuarto, quinto y sexto grupo se le administró extracto metanólico de las hojas y tallos *Jatropha macrantha* Müll Arg “huanarpo macho”, en concentraciones de 100mg/kg, 200mg/kg y 300mg/kg respectivamente.

Figura 1. Se observa la variación del número de toses por la inducción de la Histamina. El blanco presentó mayor número de toses 31,8 y seguido del extracto 100 mg/kg con 23,6. Mientras que presentaron menor número de toses el estándar uno (Salbutamol), estándar dos (Adrenalina), extracto 200 mg/kg y extracto 300 mg/kg. Al realizar el Análisis de Varianza (Anexo 8) se halló

diferencia significativa entre los tratamientos con un nivel de significancia ($p < 0.05$) el cual nos indica que tenemos un 95% de certeza respecto a no equivocarnos en aceptar nuestra hipótesis. Al hallar la prueba de tukey (Anexo 8) se encontró semejanza con los grupos estándar uno Salbutamol, extracto 200 mg/kg, estándar dos Adrenalina y extracto 300 mg/kg que presentan menor número de toses por poseer efecto broncodilatador frente a la histamina que es un agente broncoconstrictor, a diferencia del extracto 100 mg/kg que tiene mayor número de toses y el blanco que también tiene mayor número de toses porque no se le aplicó ningún tratamiento.

La Histamina se utiliza en muchos métodos de provocación para inducir la broncoconstricción que a su vez induce a la cascada de reacciones inflamatorias del asma, hiperreactividad bronquial, secreciones mucosas en el árbol respiratorio, Etc. ocasionando el mecanismo de la tos como respuesta del organismo frente a cuerpos extraños, acumulación de moco, Etc. La reactividad bronquial puede evaluarse mediante estímulos químicos (metacolina, histamina) o físicos (ejercicio, hiperventilación).⁴⁶

Los fármacos de mayor uso para diagnosticar el Asma, mediante la Prueba de Desafío Bronquial son Metacolina e Histamina.⁵⁸

Figura 2. Se observa el periodo de latencia, desde la administración de los tratamientos hasta el tiempo de la primera tos, por inducción de Histamina que causará la broncoconstricción. Vemos que el estándar uno Salbutamol, presenta el periodo de latencia más corto con 5,2 con respecto al blanco 11,8 y a los demás tratamientos. En la Adrenalina el periodo de latencia fue más prolongado ya que subió a 12,4 le sigue el extracto 100 mg/kg a 13,2 luego con el extracto 200 mg/kg 13,6 para luego disminuir con el extracto a 300 mg/kg a 12,8. Al realizar el Análisis de Varianza (Anexo 10) se halló diferencia significativa entre los tratamientos ($p < 0.05$). Entonces se procedió a realizar la prueba de tukey (Anexo 10), en la cual se halló semejanzas en el periodo de latencia para los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg de *Jatropha macrantha* Müll Arg “huanarpo macho” y el estándar dos Adrenalina que ante el estímulo de la Histamina reaccionan en tiempos similares, en comparación al blanco, lo que quiere decir que la Adrenalina y los extractos a diferentes concentraciones han prolongado el tiempo en la aparición de la primera tos, con respecto al blanco. En cuanto al salbutamol apareció la primera tos antes incluso que el blanco,

debido a que este fármaco estimula el reflejo de la tos, pero también a la vez lo inhibe de manera rápida, como lo veremos en el siguiente gráfico de la duración del efecto.

En la broncoprovocación alérgica hay evidencias de que los B2 agonistas incrementan la reacción de la fase tardía del asma, pueden tener cierto papel proinflamatorio al aumentar la actividad de los eosinófilos y de la hiperreactividad bronquial.⁶⁰

La tos también es un síntoma muy frecuente en el asma, es probable que sea reflejo de los cambios inflamatorios en la pared de las vías aéreas y de la broncoconstricción, a menudo el paciente asmático que presenta tos mejora al expectorar los tapones mucosos que obstruyen las vías aéreas.⁵⁸

Figura 3. Se observa que los estándares Salbutamol 11,8 la Adrenalina 17,4 y los extractos 200 mg/kg y 300 mg/kg, presentan menor duración del efecto broncodilatador, comparados con el blanco 52,8. Al realizar el Análisis de Varianza (Anexo 9) que nos muestra significancia estadística entre los tratamientos ($p < 0.05$), por lo tanto se realizó la prueba de Tukey en la cual observamos la homogeneidad en la duración del efecto broncodilatador en los estándares Salbutamol, extracto 200 mg/kg, Adrenalina y extracto 300 mg/kg en comparación con el blanco que presenta mayor duración del efecto de toses. El estándar Salbutamol tiene menor duración del efecto broncodilatador que la adrenalina, lo que nos demuestra que es un fármaco de rápido efecto para aliviar los síntomas de broncoconstricción. La Adrenalina también es un fármaco broncodilatador pero a diferencia del salbutamol este no es específico para receptores B2, por lo que se explica que tuvo mayor duración del efecto antitusígeno, es decir demoró más tiempo en inhibir la tos en comparación con el salbutamol. El extracto de 300 mg/kg es el que obtuvo un tiempo similar a los dos estándares que tuvo un tiempo incluso menor que el Salbutamol para controlar el número de toses, lo que nos indica su efecto broncodilatador y disminuir el número de toses, por inducción de la Histamina.

Figura 4. En este gráfico podemos observar el porcentaje de inhibición del número de toses según los diferentes tratamientos, para demostrar el efecto broncodilatador de los extractos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho". Siendo los resultados de la siguiente manera: Presenta mayor porcentaje de inhibición el Salbutamol con 88,67%, seguido del extracto 300

mg/kg con 83,65%, luego la adrenalina con 79,87%, le sigue el extracto 200 mg/kg con 72,96% y por último el extracto 100 mg/kg que también tiene inhibición con un 23,27%. Esto nos demuestra que a mayor concentración se tiene mayor porcentaje de inhibición y por lo tanto mayor eficacia del tratamiento, por lo que este gráfico es de estímulo creciente. Aquí se comprueba la eficacia del salbutamol y Adrenalina como fármacos broncodilatadores, al inhibir el número de toses provocados por la Histamina. El extracto que más se asemeja a los estándares fue el extracto 300 mg/kg lo que demuestra que también tiene efecto broncodilatador al inhibir el número de toses por efecto de la histamina que provoca broncoconstricción y la posterior liberación de células inflamatorias que provocan la inflamación del árbol bronquial, lo que ocasiona la tos.

El extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" sí presentó efecto broncodilatador, es posible que el sinergismo y la presencia de principios activos como los taninos, flavonoides encontrados sean los posibles responsables del efecto broncodilatador, dichos compuestos farmacológicamente activos estarían en mayor proporción en la dosis de 300mg/kg.

Fernández, estudió y comprobó las propiedades farmacológicas antiasmáticas de *A. platyceras*, atribuyendo estas propiedades a los flavonoides glucosilados Isoquercitrina y a la rutina.²⁴

Así también tenemos el estudio sobre el Efecto del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en la disfunción eréctil inducida en ratas, en el cual concluye que la presencia de metabolitos secundarios y componentes químicos como el 6-dimetoxiflavona, el 5,8-pentametoxiflavona y otras flavonas, serían responsables del efecto vasorrelajante e incremento de los niveles de óxido nítrico.⁹

Estos estudios preliminares realizados en animales sugieren que el músculo liso de las vías respiratorias, como el de la vasculatura, es relajado de modo eficaz, por acción de óxido nítrico.⁶¹

De lo mencionado anteriormente, podemos deducir que el extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" contienen metabolitos secundarios específicamente los flavonoides y que han sido ya caracterizados tienden a aumentar los niveles de óxido nítrico, el cual actúa como broncodilatador de las vías respiratorias.

Asimismo mencionamos como algunos trabajos como el nuestro atribuyen las actividades a los principios activos como, investigaron el mecanismo del alcaloide neferina, una bis-bencilisoquinoleína aislado del embrión de la semilla verde de *Nelumbo nucifera* en tejidos del cuerpo cavernoso de conejos *in vitro*. Del estudio concluyeron que el alcaloide produjo un aumento de la vasorelajación por un aumento de la concentración AMPc, disminuyendo la actividad de la fosfodiesterasa. Asimismo, sostienen que existen varias plantas medicinales conteniendo alcaloides, cumarinas y saponinas que relajan la musculatura del cuerpo cavernoso, proveyendo una ventana abierta para la investigación de nuevas drogas para el tratamiento de la disfunción sexual.

Del Pilar, señala que los flavonoides son compuestos químicos derivados del núcleo benzopirano a los que se le han, atribuido efectos farmacológicos muy variados, entre ellos: antiinflamatorios, expectorantes, antiálgico, antimicrobiano, hepatoprotector, antiulceroso, diurético, antihemorrágico, muchos de los cuales se han comprobado *in vivo* e *in vitro*.³⁹

Finalmente de lo mencionado anteriormente, podemos deducir que el extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* contienen metabolitos secundarios que tienen efecto broncodilatador en una forma dosis dependiente.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" demostró poseer efecto broncodilatador.
2. La mejor concentración del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho", con efecto broncodilatador fue la de 300 mg/kg, con un 83,65% de eficacia.
3. El efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" a 300mg/kg, es mayor que la epinefrina (79,87%), y menor que el salbutamol (88,67 %).

VII RECOMENDACIONES

1. Seguir con el estudio del efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" a diferentes concentraciones pero aislando la tráquea de cobayos con apoyo del quimógrafo.
2. Evaluar la posibilidad de realizar formulaciones galénicas a base de diferentes extractos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" para diferentes dolencias que ya fueron demostradas en los trabajos de investigación mencionadas.
3. Continuar con los estudios farmacológicos sobre las diferentes propiedades que posee esta planta y de repente sinergizarlos con otras plantas.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bueno, J. Estudio etnofarmacológico de plantas usadas empíricamente por posibles efectos inmunoestimulantes. Rev. Méd. Risaralda 2001.
2. Delgado H. Medicina casera en Ayacucho – Facultad de Ciencias Sociales. Segunda Parte- UNSCH. Ayacucho. (1989)
3. Araujo M. “El huanarpo un potente vigorizante y estimulante sexual conocido como “el viagra peruano”, estudios de la Universidad Nacional Agraria (UNA), Facultad de Industrias Alimentarias de la UNA”, La Jornada. México D.F (1 – 65) (2009)
4. Oshima M. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on Blood Levels of Estradiol-17 β , Progesterone, Testosterone and the Rate of Embryo Implantation in Mice. University of Medical Science, Japón. (2003).
5. Sharifi A, Akbarloo N, Darabi R. Investigación of local ACE activity and estructural alterations during development of L- NAME induced hypertension. Pharmacologycal Research (2005).Vol. 52(5):438-444.
6. Aiyelaagbe O, Gloer J. Japodic acid a novel aliphatic acid from *Jatropha podogorica* Hook. Record of Natural Products 2:4; (2008) pág.: 100 – 106.
7. Rakuambo N, Meyer A, Hussein In vivo effect of medicinal plants used to treat erectile dysfunction on smooth muscle relaxation and human sperm (Sout Africa 1999.
8. Echavarría S. Efecto sobre el comportamiento sexual del extracto alcohólico de *Jatropha macrantha* Müll.Arg. “huanarpo macho” en ratas albinas macho. Tesis para obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico. UNSCH. (2009).
9. Tinco A, Arroyo J. Efecto modulador de la erección por el extracto metabólico de *jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de disfunción eréctil. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Tesis de Doctor en Farmacia y Bioquímica. (2010).
10. Martínez J. Actividad cicatrizante del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll.Arg. “huanarpo macho” en ratones de experimentación. Tesis Escuela de Farmacia y Bioquímica – UNSCH.2011.
11. Congacha F. Efecto antisecretorio y antiulceroso de *jatropha macrantha* Müll Arg. “huanarpo macho” en cobayos de experimentación. Tesis Escuela de Farmacia y Bioquímica –UNSCH. (2011).
12. Lastre J. Historia de la Universidad de San Marcos. Tomo V. Historia de la medicina Peruana. Imprenta Santa María. UNMSM. Lima Perú. (1951).
13. Valdizan H, Maldonado A. La medicina Popular Peruana. Tomo II MCMXXII. Imprenta Torres Aguirre. Lima – Perú. (1922).
14. Ochoa H. Plantas mágicas medicinales de la selva: VI Congreso Nacional de Botánica. UNSACC. (1995)
15. Soukup S. Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana. Lima, Colegio Salesiano. (1970)
16. Belmonte J. Familia Euphorbiaceae (Euforbiáceas): Descripción y distribución. Rev. Méd. Risaralda. Madrid. España. (2001).
17. Mac Bride J. Flora del Perú. Ed. Publ. Field Museum Natural History Bot. Tomo II. (1937).
18. Juárez J. Contribución al estudio químico de los alcaloides de la especie *Jatropha macrantha* “Huanarpo macho” Facultad de Farmacia y

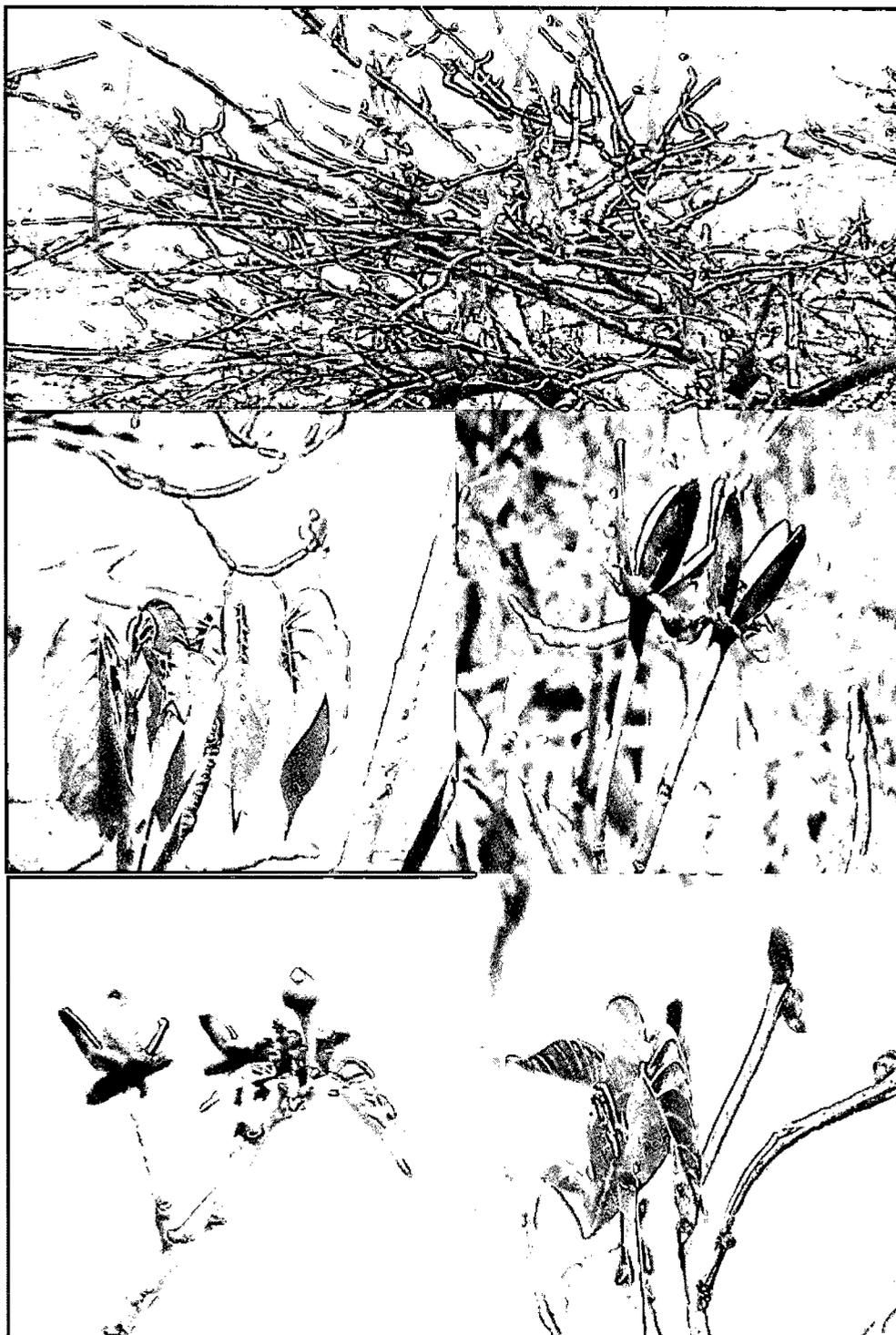
- Bioquímica Tesis – UNMSM Lima. (1968).
19. Malca C. Contribución al conocimiento de los principios activos de *Cniscolus basiacantha* “huanarpo hembra” Facultad de Farmacia y Bioquímica Tesis UNMSM. (1956).
 20. Benavides A, Montoso P, Basarello C Piacente S, Pizza C. Catechin derivatives in *Jatropha macrantha* stems: Characterization and LC/ESI/MS qualitative-quantitative analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*: Volume 40, Issue 3; (2006). pag: 639 – 647.
 21. Kuklinski C. Farmacognosia. Edit. Omega S.A. Barcelona. España. (2003).
 22. Lock, O. Investigación Fitoquímica. Fondo Editorial UPCP Lima – Perú. (1998).
 23. Bruneton, J. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Edit. Acribia S.A. Zaragoza, España. (1991)
 24. Fernandez V. “Estudio Químico Biodirigido de la Actividad Antiasmática de *Argemone platyceras*”. México D.F. 2005.
 25. En el estudio ISSAC (International Study on Asthma and Allergies in Childhood) en el año 2003
 26. Litter, M. Compendio de Farmacología. 2da. Edición Ediciones Buenos Aires - Argentina. (1992)
 27. Vasco P. Acción Broncodilatadora y antiinflamatoria del 1,8 - cineol en modelo experimental de asma en cobayos. [Tesis de doctorado]. Brasil: Universidad Federal de; 2009.
 28. Katzung B. Farmacología básica y clínica. México. Editorial El Manual Moderno. (2001).
 29. Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Panamericana. Buenos Aires – Argentina. . (2008).
 30. Miranda, M. “Métodos de Análisis de Drogas y Extractos”, Universidad de la Habana; Instituto de Farmacia y Alimentos; La Habana – Cuba. (1996)
 31. Onofre M. Actividad antihistaminica del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll.Arg. “huanarpo macho” en cobayos de experimentación. Tesis Escuela de Farmacia y Bioquímica – UNSCH.2012.
 32. Arroyo J, Rojas J. Investigación Farmacológica Preclínica y Clínica. Primera edición- Asdimor. (2002) Pág.:200-205.
 33. Schönffeldt P, Céspedes J. (2005). Aumento del Umbral Tusígeno en Sujetos Sanos con el Uso de Levodropropizina. *Rev. Chil. Enferme. Respir.* Santiago.
 34. Solier, S. Efecto antitusígeno del extracto hidroalcohólico del talo de *Thamolia vermicularis* “papelillo” en cobayos. UNSCH. Ayacucho-Perú. (2006).
 35. Huamani, M. “Actividad antitusígena del extracto etanólico de las hojas de *Foeniculum vulgare* Will. “hinojo”. UNSCH. Ayacucho – 2010.
 36. Paucarhuanca, L. Efecto antitusivo del extracto hidroalcohólico de las flores de *Sambucus peruviana* H. B. K. “sauco” en cobayos. Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho – Perú. (2011).
 37. Quispe, R. Actividad antitusiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels. “nogal”. Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho – Perú.

- (2011).
38. Chen J. "Effect of plant extract neferine in adenosin monofosfate in rabbit's copus cavernosun in vitro. Huazong University of Science and technology Wuhuan- China". (2008).
 39. Del Pilar, V. Evaluación Farmacológica de *Pluchea carolinensis* Jacq. (salvia de playa) en animales de experimentación. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Revista Cubana Plant Med. Lima. (1999).
 40. Barros, M. y Mucientes, H. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias. Vol 8. Número 3. Universidad de Chile. (1992).
 41. Vega L. y Sanchez I. Tos Persistente como Expresión de Asma en el Niño. Rev. Chil. Pediatr. Santiago. (2004).
URL://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S370-462459&script=sci_arttext
 42. Chong A. Formulación y evaluación de la actividad antitusígena del jarabe elaborado a base de extracto hidroalcohólico de propóleo de *Apis mellifera* "abeja". [Tesis pregrado]. Ayacucho: UNSCH; 2008.
 43. Aldave A Mostacero J. Botánica Farmacéutica. Editorial Libertad EIRL Trujillo – Perú. (1988).
 44. Álvarez, H. Manual de Farmacología y Productos Naturales. UNMSM. Lima – Perú. (1994).
 45. Bueno, J. Estudio etnofarmacológico de plantas usadas empíricamente por posibles efectos inmunoestimulantes. Rev. Méd. Risaralda 2001.
 46. Florez, J. Farmacología Humana. Editorial MASSON S.A. Barcelona - España (1997).
 47. Evans, W. Farmacognosia. Editorial Interamericana. Mc Graw Hill. Décima tercera Edición. México. (1996).
 48. Farreras P, Rozman C Medicina Interna. Decimocuarta Edición. Tomo I. Madrid –España. Harcourt. (2000).
 49. Goldman L Ausiello D. Cecil Medicine. Twenty–Third Edition. Philadelphia. Elsevier. (2008).
 50. Knermmayer, I. y Casas, D. Plantas de la Cultura Andina. CEDEPAS. Perú. (2000).
 51. Mostacero J, Mejia F. Taxonomía de fanerógamas Peruanas. Editorial Libertad. Primera edición Concytec. Trujillo Perú. (1993).
 52. Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos 844, Ginebra-Suiza. (1994).
 53. Palacios, J. Plantas Medicinales Nativas del Perú. CONCYTEC. Lima. (1997).
 54. Rodríguez, J.; Castillo, R.; Cerón A. Estudio fitoquímico biodirigido de extracto de cuatro plantas medicinales del Municipio de Epazoyucan, Resumen de Ponencias del Primer Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. (1996).
 55. Rodríguez, M. Estudio de la biodiversidad de la Cuenca de Cotahuasi. Flora Medicinal. Edit. Acuarela. Arequipa – Perú. (1998).
 56. Sagástegui, A. Flora Invasora de los Cultivos del Perú. CONCYTEC. Trujillo – Perú. (1993).
 57. Tinto, A. Estudio fitoquímico y determinación de la Actividad antiinflamatoria de la *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho-Perú. (1998).
 58. Salas, J. Asma, enfoque integral para Latinoamérica. Editorial McGraw-

- Hill Interamericana. México (2005).
59. Tinco, A. Efecto hipotensor del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll Arg “huanarpo macho” en ratones con inducción de hipertensión por L-NAME. Tesis para obtener el grado de Magíster en Farmacología en la UNMSM. Lima-Perú. (2012).
 60. Zubiría, E. Asma bronquial. Segunda edición. Editorial Médica Internacional. Ltda. Bogotá, D.C. Colombia (2004).
 61. Tinco, A. Farmacología básica y avanzada. Volumen 2. Editorial Dermofarm – Perú. Primera Edición. Ayacucho - Perú (2012).

ANEXOS

ANEXO 1: Fotografía de la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho".
Ayacucho 2012.



ANEXO 02:

Taxonomía del huanarpo macho tomado como referencia de la tesis titulada "Efecto cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" en ratones albinos. Ayacucho 2011"



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

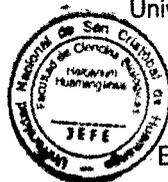
C E R T I F I C A

Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica, Sr. **Jorge Luis, QUISPE MARTÍNEZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis. Dicha muestra ha sido estudiada y clasificada según el Sistema de Clasificación de CRONQUIST. A. (1988), y es como sigue:

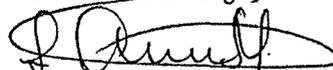
DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	EUPHORBIALES
FAMILIA	:	EUPHORBIACEAE
GENERO	:	<i>Jatropha</i>
ESPECIE	:	<i>Jatropha macrantha M. Arg.</i>
Nombre vulgar	:	"huanarpo macho"

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

Ayacucho, 11 de Enero del 2011



Universidad Nacional de San Cristóbal de
Huamanga
Herbarium Huamangensis


Blga. Laura AUCASIME MEDINA
Jefe

ANEXO 3: Pesaje de los Cobayos en el Laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.

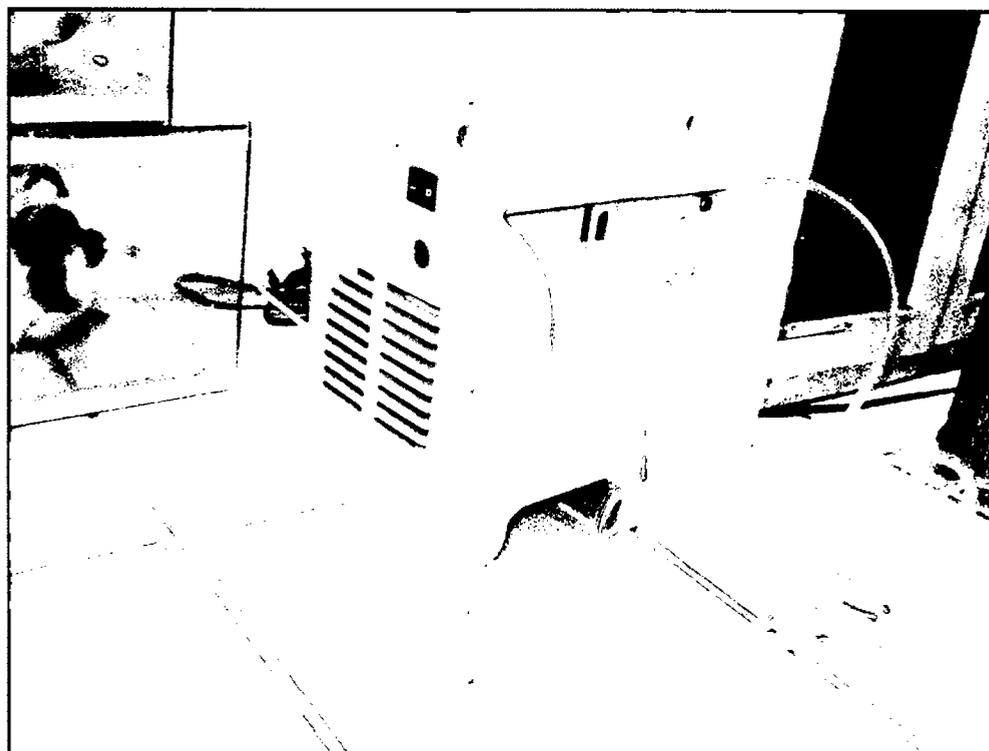


186843

ANEXO 4: Administración de los extractos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg.
"huanarpo macho" en el Laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.



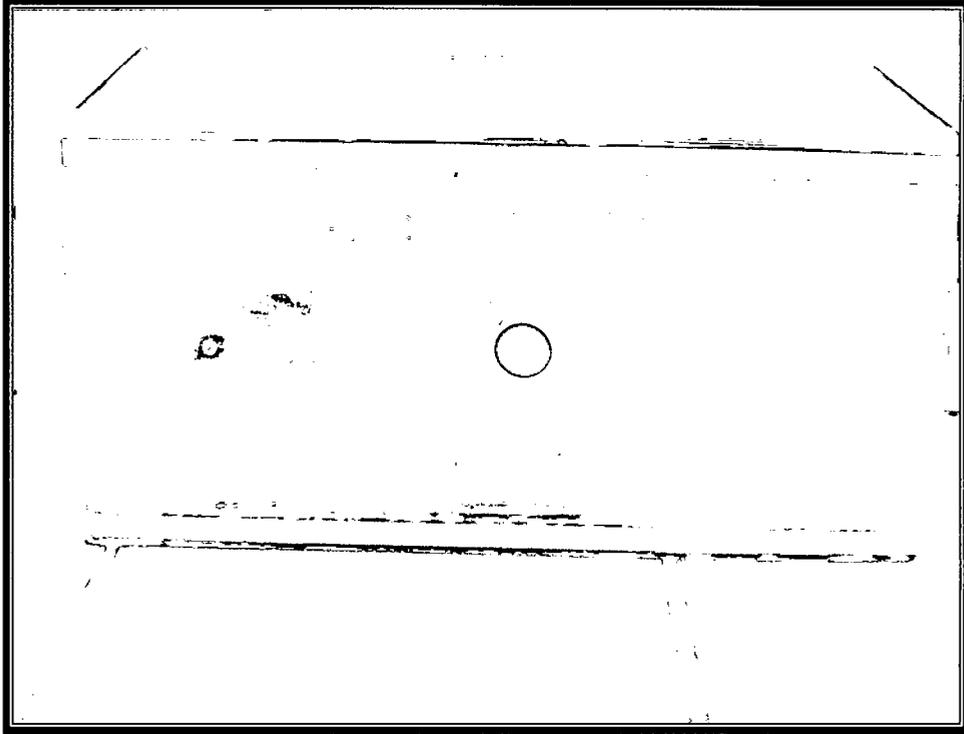
ANEXO 5: Equipo de Nebulización (marca Thomas) del Laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.



ANEXO 6: Exposición al aerosol de Histamina 10 mg/mL del cobayo, en la campana de vidrio, laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.



ANEXO 7: Conteo del Número de Toses en el Cobayo, luego de la Exposición al aerosol con Histamina 10 mg/mL, en el Laboratorio de Farmacología UNSCH – Ayacucho 2012.



ANEXO 8:

TABLA 1: Análisis de varianza del número de toses, duración del efecto y periodo de latencia en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0.2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Número de toses	Inter-grupos	2,881,367	5	576,273	34,926	,000
	Intra-grupos	396,000	24	16,500		
	Total	3,277,367	29			
Duración del efecto	Inter-grupos	6,598,967	5	1,319,793	27,727	,000
	Intra-grupos	1,142,400	24	47,600		
	Total	7,741,367	29			
Periodo de latencia	Inter-grupos	247,900	5	49,580	7,849	,000
	Intra-grupos	151,600	24	6,317		
	Total	399,500	29			

ANEXO 9:

TABLA 2: Prueba de Tukey de la duración del efecto en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0.2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

HSD de Tukey ^a				
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Extracto 300 mg/kg	5	52,000		
Adrenalina 0,2 ml/kg	5	64,000		
Extracto 200 mg/kg	5	86,000		
salbutamol 20 mg/kg	5	118,000		
Extracto 100 mg/kg	5		236,000	
blanco	5			318,000
Sig.		,144	1,000	1,000

ANEXO 10:

TABLA 3: Prueba de Tukey del duración del efecto en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0.2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

HSD de Tukey ^a		Subconjunto para alfa = 0.05		
Tratamiento	N	1	2	3
		Extracto 300 mg/kg	5	96,000
Salbutamol 20mg/kg	5	118,000	118,000	
Extracto 200 mg/kg	5	126,000	126,000	
Adrenalina 0,2 ml/kg	5	174,000	174,000	
Extracto 100 mg/kg	5		244,000	
blanco	5			528,000
Sig.		,492	,077	1,000

ANEXO 11

TABLA 4: Prueba de Tukey del periodo de latencia en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0.2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

HSD de Tukey ^a			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
salbutamol 20 mg/Kg	5	52,000	
blanco	5		118,000
adrenalina 0,2 ml/Kg	5		124,000
Extracto 300 mg/kg	5		128,000
Extracto 100 mg/kg	5		132,000
Extracto 200 mg/kg	5		136,000
Sig.		1,000	,863

ANEXO 12

TITULO: Efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho". Ayacucho – 2012.

RESPONSABLE: Bach. AGUILAR RIVERA, Carla Marilyn **Asesor:** Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO, Mg. Enrique AGUILAR FELICES

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEORICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
Efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho – 2012.	¿Tendrá efecto broncodilatador el extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg?	<p>Objetivo General Determinar el efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg.</p> <p>Objetivos específicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la concentración óptima del extracto metanólico de hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> "huanarpo macho" con mayor eficacia broncodilatadora en cobayos. - Comparar el efecto broncodilatador del extracto metanólico de hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> "huanarpo macho" con un estándar en cobayos. 	<p><i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg es una especie de los andes utilizada tradicionalmente como afrodisíaco (Kayak y Parvel, 2009). Echavarría (2009) y Tinco (2010) han demostrado sus propiedades sobre el comportamiento sexual y disfunción sexual.</p> <p>Echavarría (2009) reportó la presencia de lactonas y cumarinas en <i>Jatropha macrantha</i> y atribuye a dicho metabolito secundario la actividad vasodilatadora durante la erección peneana.</p> <p>Asma: Terapia aliviadora: Agonistas Beta2, Corticosteroides sistémicos. Anticolinérgicos inhalados, Teofilina sistémica de acción corta, Epinefrina/adrenalina inyectable</p> <p>Terapia controladora: Glucocorticosteroides, Beta2 agonistas de acción prolongada, Cromonas, Teofilina de acción prolongada Modificadores de Leucotrienos</p>	El extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg. "huanarpo macho" presenta efecto broncodilatador.	<p>Variable independiente: Extracto metanólico de las hojas y tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg.</p> <p>Indicadores: 100 mg/kg, 200 mg/kg, y 300 mg/kg</p> <p>Variable dependiente: Efecto broncodilatador.</p> <p>Indicadores: Número de toses, latencia y duración de efecto.</p>	<p>Tipo: Experimental</p> <p>Nivel: Básico</p> <p>Población: <i>Jatropha macrantha</i> que crece en el Consejo Menor de San Francisco de Pujas (Vilcashuamán – Ayacucho).</p> <p>Muestra: 05 Kg de Hojas y tallos.</p> <p>Unidad Experimental: Cobayos de un peso entre los 600 y 800 gr. de peso del INIA (Ayacucho)</p> <p>Los extractos metanólicos serán obtenidos por maceración, previo molido de las hojas y tallos según metodología de Miranda y Lock de Ugaz (1994).</p> <p>El efecto broncodilatador será determinado según Arroyo y col. (2004)</p>

Efecto Broncodilatador extracto metanólico de hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" en cobayos. Ayacucho, 2012.

Carla Marilyn Aguilar Rivera y Jhonny Aldo Tinco Jayo.
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

RESUMEN

En la actualidad el asma se ha vuelto un problema de salud pública, que muchas veces se relaciona con la situación inmune por lo que al ver el uso de plantas medicinales se realizó el presente trabajo de investigación en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de enero a junio del 2012. Se estudió el efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" en cobayos inducidos con histamina 10 mg/kg, administrando el extracto metanólico a concentraciones de (100, 200 y 300 mg/kg), utilizando como estándares el salbutamol 10 mg/kg y adrenalina 1 mg/ml, se observó los cambios respiratorios: periodo de latencia, duración de efecto y número de toses por minuto. Los resultados obtenidos fueron interpretados mediante el análisis de varianza. De esta manera se encontró que la concentración de 300 mg/kg tuvo el mayor efecto broncodilatador con un porcentaje de eficacia de 83,65%; seguido por la concentración de 200 mg/kg con 72,96 %; y el de menor efecto la de 100 mg/kg con 23,27% de eficacia, aun así se demostró que el fármaco estándar salbutamol tiene un alto porcentaje de inhibición siendo este de 88,67%, seguido de adrenalina con un 79,87%, mayor al extracto respectivamente. Como conclusión los resultados demuestran que la administración por vía oral del extracto metanólico de las hojas y tallos de la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" reducen el número de toses producidas por la histamina.

Palabras clave: *Jatropha macrantha* Müll. Arg., efecto broncodilatador, salbutamol, adrenalina.

SUMMARY

Currently asthma has become a public health problem, which often is related to the immune situation as seeing the use of medicinal plants this research was conducted in the laboratories of the Professional School of Pharmacy and biochemistry of the National University of San Cristobal de Huamanga during the months of January to June 2012. Bronchodilator effect of methanol extract of the leaves and stems of *Jatropha macrantha* Müll studied. Arg. "Male huanarpo" histamine in guinea pigs induced with 10 mg / kg, by administering to the methanol extract concentrations (100, 200 and 300 mg / kg), using as standards salbutamol 10 mg / kg and adrenalin 1 mg / ml, latency period, duration of effect and number of coughs per minute: respiratory changes observed. The results were interpreted by analysis of variance. Thus it was found that the concentration of 300 mg / kg had the greatest effect with a bronchodilator efficacy rate of 83.65%; followed by concentration of 200 mg / kg with 72.96%; and the smaller the effect of 100 mg / kg with 23.27% efficiency, even so it was demonstrated that the standard drug salbutamol is high and this percentage inhibition of 88.67%, followed by adrenaline with 79.87%, higher than the extract respectively. As a conclusion, the results demonstrate that oral administration of the methanol extract of the leaves and stems of *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "Male huanarpo" reduce the number of coughs produced by histamine.

Keywords: *Jatropha macrantha* Müll. Arg., Broncodilatador effect, salbutamol, adrenaline.

INTRODUCCIÓN

La obstrucción de la vía aérea es la responsable de las principales manifestaciones clínicas del asma. Dicha obstrucción, que se puede desarrollar de forma brusca o puede empeorar gradualmente y persistir a pesar del tratamiento hasta producir insuficiencia respiratoria grave, es determinada por el diámetro de la luz de la vía aérea y está influenciada fundamentalmente por los siguientes factores: El edema y la inflamación de la pared bronquial, la hipersecreción de moco y la contracción de la musculatura lisa de la pared bronquial.

Hasta la actualidad no se conoce una cura de este padecimiento y el tratamiento muchas veces no está al alcance de la población de bajos recursos económicos. Debido a lo cual, se buscan tratamientos alternativos para tratar el asma, como son las plantas medicinales.

Las plantas medicinales como proveedores de metabolitos secundarios, ha despertado un gran interés mundial por los diversos efectos terapéuticos que se les atribuye; algunos de ellos están siendo científicamente investigados.¹

Con el presente trabajo de investigación se pretende rescatar la información tradicional de las plantas medicinales de uso terapéutico que se tiene en Ayacucho y hacer posible su integración a la medicina científica. Por ello se proyecta la investigación de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" frente a los estados patológicos del asma, como alternativa al tratamiento que brindan los medicamentos sintéticos.

Por lo expuesto anteriormente y recolectando información tradicional de dicha planta se realizó el presente trabajo con los objetivos que fueron los siguientes:

- Determinar la concentración óptima del extracto metanólico de hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" con mayor eficacia broncodilatadora en cobayos.
- Comparar el efecto broncodilatador del extracto metanólico de hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" con un estándar en cobayos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación sobre la actividad broncodilatadora del extracto metanólico de los tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", se realizó en el Laboratorio de Farmacología 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 durante los meses de enero a junio del 2012.

Material vegetal

Cinco kg de tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" que fueron

recolectados después de la floración y contaban con pocas hojas; en la Comunidad de San Francisco de Pujas en la Provincia de Vilcashuamán a una altura de 4 400 m.s.n.m., ubicado en el Departamento de Ayacucho.

Material biológico

Para el estudio se emplearon 30 cuyes raza cavia porcellus; de 600 – 800 gramos de peso, procedentes del Instituto de Investigación e Innovación Agraria, que pertenece al Ministerio de Agricultura.

Metodología

Procedimiento para la recolección de la muestra de los tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho".

Se recolectó segmentos del medio superior basal de los tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" procedente de la comunidad. Luego se escogieron los tallos y hojas que no estuvieran maltratadas. Fueron secados en una habitación ventilada aproximadamente por 30 días.

Preparación del extracto metanólico

El material vegetal molido, se maceró con metanol al 50% por 14 días. Durante el proceso se agitaron los frascos periódicamente para que el metanol se distribuya homogéneamente con la muestra. Luego se procedió a filtrar y concentrar, hasta obtener un extracto seco.

Determinación cualitativa de flavonoides, taninos, triterpenos y esteroides

Se realizó la identificación por Echevarria y Tinco del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" siguiendo la metodología propuesta por Miranda.

Determinación del efecto broncodilatador

Preparación de la dosis

A partir del extracto concentrado de los tallos y hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" se preparó una solución al 1% con agua destilada, a partir del cual se dosificó a 100; 200 y 300 mg/kg de peso.

Número de lotes a emplear

Se emplearon 5 cuyes por lote de 600 - 800 gramos, manteniéndose en ambiente ventilado y se prosiguió de la siguiente manera:

Modelo experimental

Determinación del efecto broncodilatador (Arroyo, 2004)

Se usaron 30 cobayos machos. Los animales se alojaron bajo las condiciones normales de temperatura (23 ± 1 °C), la humedad relativa ($55 \pm 10\%$), luminosidad diaria, dieta normal y agua ad libitum.

Los animales se separaron por lotes, para luego administrarlos por vía oral, esperar unos 20 minutos, tomando los datos basales de la frecuencia respiratoria y tipo de respiración.

Se colocaron a los cobayos en la campana de separación especial y luego se nebulizó con la solución de histamina 10 mg/mL, observando los cambios respiratorios en los animales. Periodo de latencia y duración de efecto.

Condiciones Generales:

Se empleó como animales de experimentación a cobayos comprendidos entre 600 - 800 g de peso. Se suspendió la alimentación de los cobayos durante el ensayo.

La tos como mecanismo de asma fue inducida por histamina (Q.P).

Procedimiento Experimental

Se distribuyó aleatoriamente los animales de experimentación en 6 grupos de 5 animales cada uno.

El primer grupo recibió suero fisiológico 1 mL/kg por vía oral.

El segundo grupo Salbutamol 10 mg/kg.

El tercer grupo Adrenalina 0,2 mL por vía intraperitoneal.

El cuarto grupo, el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* "huanarpo macho" a concentración de 100 mg/kg.

El quinto grupo, el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* "huanarpo macho" a concentración de 200 mg/kg.

El sexto grupo, el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* "huanarpo a concentración de 300 mg/kg.

Después de 30 minutos de administración las sustancias, los animales fueron colocados individualmente en una campana de vidrio o acrílico transparente (aproximadamente de 20x14x12 cm) donde se expusieron en forma inmediata con un nebulizador marca THOMAS a un aerosol de histamina 10 mg/mL.

Durante la exposición los animales fueron observados registrando el tiempo para del comienzo de la primera tos, el número total de toses durante los 5 minutos después de la primera tos desde la exposición al aerosol con histamina.

Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron organizados en cuadros y gráficos para determinar la media y la desviación estándar y fueron analizados estadísticamente por el Análisis de Varianza (ANOVA), con un nivel de confianza al 95% y las diferencias entre los tratamientos con la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

RESULTADOS

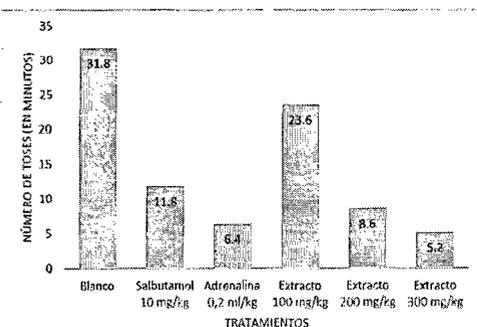


Figura 1. Número de toses en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del

extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

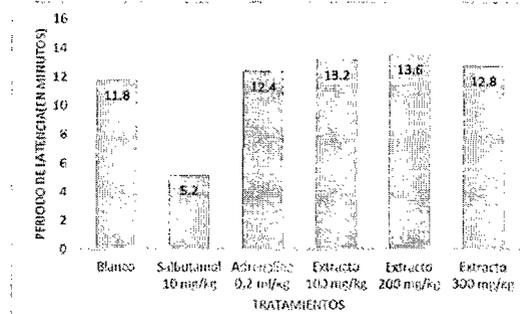


Figura 2. Periodo de latencia en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

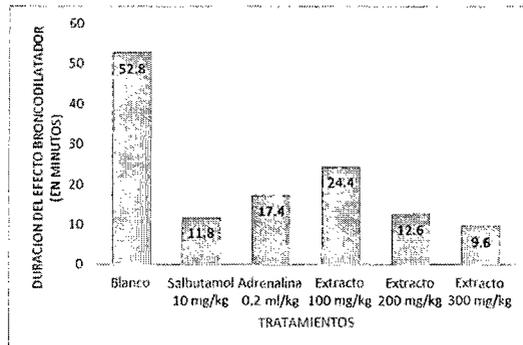


Figura 3. Duración del efecto broncodilatador en cobayos según los tratamientos blanco, salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

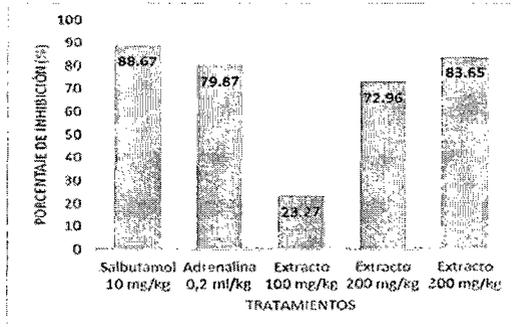


Figura 4. Porcentaje de inhibición antitusígena en cobayos según los tratamientos salbutamol 10 mg/kg, adrenalina 0,2 ml/kg y de tres concentraciones del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho"- Ayacucho 2012.

DISCUSIÓN

Nuestro país es una de las zonas con mayor riqueza natural, a parte de los minerales contamos con plantas que tienen principios activos que curan, mitigan, calman diferentes patologías por el que su uso en la medicina tradicional es ampliamente utilizada por sus diversas propiedades medicinales. Su composición química es ampliamente conocida y descrita por Echavarría evaluó el efecto sobre el comportamiento sexual del extracto alcohólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* en ratas macho, reportando que dicho extracto produjo un efecto positivo sobre el comportamiento sexual, pero cuyos efectos fueron menores que la droga de comparación el sildenafil. Atribuyó el efecto a la presencia entre otros metabolitos secundarios a las cumarinas.²

Tinco, realizó la elucidación estructural de los metabolitos secundarios encontrando flavonas, los cuales incluso se detallan en el presente trabajo asimismo demostró su efecto modulador de la erección por el extracto metanólico en ratas con inducción de disfunción eréctil, llegando a la conclusión de que la planta tiene principios activos como las flavonas que tienen efecto vasorrelajante en músculo liso de rata y que además aumentan los niveles de óxido nítrico.³

Martínez, realizó el trabajo de investigación titulado Actividad cicatrizante del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en ratones de experimentación demostrando que la el extracto de la planta administrado varios días sobre el lomo de animal llegó a regenerar y reparar los tejidos lesionados del animal resultando eficaz en comparación al estándar que tenía polifenoles dentro de su composición.⁴ Congacha, demostró el efecto antiseptor y antiulceroso del huanarpo macho en cobayos de experimentación, observando que al administrar histamina como una sustancia que va a provocar ulceraciones el extracto de huanarpo macho produjo el efecto contrario a este antagonizándolo y dando buenos resultados.⁵

Tinco, demuestra finalmente como un preámbulo para el presente trabajo el efecto hipotensor del extracto metanólico en ratones con inducción de hipertensión con L-NAME, además en ese trabajo se realizó el dosaje de electrolitos, entonces del trabajo realizado en disfunción eréctil se tomó la capacidad de aumentar los niveles de óxido nítrico y su capacidad vasorrelajante, así como en el efecto hipotensor con el extracto metanólico.⁶ Onofre, realiza el trabajo de investigación titulado efecto antihistamínico del extracto de *Oenothera roseae* Ait "yawar soqo", demostrando que a diferentes concentraciones hay una buena inhibición del número de toses, trabajando con la clorfeniramina como estándar.⁷ Investigaciones realizadas por Arroyo en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, emplea en este caso el salbutamol y la adrenalina como estándares ya que estos son muy usados como terapia aliviadora y controladora del asma.⁸ Por lo tanto en el presente trabajo de investigación se pretende demostrar el efecto broncodilatador del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho", ya que es una planta de uso popular en la población ayacuchana. Sin embargo; se desconoce las propiedades terapéuticas que posee, como el de broncodilatador.

Schönfeldt,⁹ reporta que existen algunos compuestos para estudiar las actividades

farmacológicas como modelos para inducir al reflejo tusígeno y así estudiar su fisiología y posibilidad de modificación terapéutica, ésta dada por la inhalación de diferentes sustancias, como agua destilada, partículas, sustancias broncoconstrictoras tales como histamina o metacolina y sustancias irritantes como ácido cítrico o capsaicina, cada una de ellas para la actividad que se desea demostrar que puede ser el de inhibición de la tos y como síntoma este para la broncodilatación variando este solo por la sustancia utilizada. En los trabajos que se señalan a continuación se usó al ácido cítrico como una sustancia extraña que provoca tos.

Solier, reporta que la concentración óptima del extracto hidroalcohólico del talo de *Thamnia vermicularis* "papelillo", fue la de 150mg/kg porque es la que presentó un mejor efecto antitusígeno con una eficacia antitusígena de 74.31%, mientras que la codeína tuvo una eficacia antitusígena de 71.76%.¹⁰

Huamani, reportó que las hojas de *Foeniculum vulgare* Will. "hinojo", demostró tener actividad antitusígena, siendo la concentración de 500mg/kg la que tuvo la mejor dosis efectiva con un porcentaje de inhibición de 91.95%, en comparación al fosfato de codeína que tuvo un 81.72%; mientras que las dosis de 100mg/kg y 250mg/kg, presentaron un 76.67% y 85.93% respectivamente.¹¹

Paucarhuanca, reporta que la dosis más efectiva del extracto de las flores de *Sambucus peruviana* H.B.K. "Saucu" en cobayos, fue a 500mg/kg; 250mg/kg, 65.08%; 100mg/kg un 44.56% y con la codeína un 71.49% de inhibición antitusígena.¹²

Quispe, reporta que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "Nogal", tuvo la dosis más efectiva a 500mg/kg con un porcentaje de inhibición antitusígena de 79.12%; a 250mg/kg un 67.31%; y a 750mg/kg un 72.70% con respecto a la codeína que tuvo un 78.08% de eficacia antitusígena.¹³

En estos trabajos asimismo se usaron como estándar a la codeína usado farmacológicamente como antitusígeno de acción central.

Onofre, evaluó la actividad antihistamínica de extracto hidroalcohólico de las hojas y flores de la *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo", luego de administrar por vía oral a cobayos. Los tratamientos como Clorfeniramina 20mg/Kg y los extractos de las hojas y flores de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo", en concentraciones de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg respectivamente.⁷

En el presente trabajo se evaluó el efecto broncodilatador de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho", luego de administrar por vía oral a cobayos. Los tratamientos que se utilizaron fueron: Primer grupo suero fisiológico 1mL/kg (blanco), segundo grupo salbutamol 10mg/kg (estándar 1), tercer grupo epinefrina 0.2mL/kg (estándar 2), al cuarto, quinto y sexto grupo se le administró extracto metanólico de las hojas y tallos *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho", en concentraciones de 100mg/kg, 200mg/kg y 300mg/kg respectivamente. **Figura 1.** Se observa la variación del número de toses por la inducción de la Histamina. El blanco presentó mayor número de toses 31,8 y seguido del extracto 100 mg/kg con 23,6. Mientras que presentaron menor número de toses el estándar uno (Salbutamol), estándar dos (Adrenalina), extracto 200 mg/kg y extracto 300 mg/kg. Al realizar el Análisis de Varianza (Anexo 8) se halló

diferencia significativa entre los tratamientos con un nivel de significancia ($p < 0.05$) el cual nos indica que tenemos un 95% de certeza respecto a no equivocarnos en aceptar nuestra hipótesis. Al hallar la prueba de Tukey (Anexo 8) se encontró semejanza con los grupos estándar uno Salbutamol, extracto 200 mg/kg, estándar dos Adrenalina y extracto 300 mg/kg que presentan menor número de toses por poseer efecto broncodilatador frente a la histamina que es un agente broncoconstrictor, a diferencia del extracto 100 mg/kg que tiene mayor número de toses y el blanco que también tiene mayor número de toses porque no se le aplicó ningún tratamiento.

La Histamina se utiliza en muchos métodos de provocación para inducir la broncoconstricción que a su vez induce a la cascada de reacciones inflamatorias del asma, hiperreactividad bronquial, secreciones mucosas en el árbol respiratorio, Etc. ocasionando el mecanismo de la tos como respuesta del organismo frente a cuerpos extraños, acumulación de moco, Etc. La reactividad bronquial puede evaluarse mediante estímulos químicos (metacolina, histamina) o físicos (ejercicio, hiperventilación).¹⁴ Los fármacos de mayor uso para diagnosticar el Asma, mediante la Prueba de Desafío Bronquial son Metacolina e Histamina.¹⁵

Figura 2. Se observa el periodo de latencia, desde la administración de los tratamientos hasta el tiempo de la primera tos, por inducción de Histamina que causará la broncoconstricción. Vemos que el estándar uno Salbutamol, presenta el periodo de latencia más corto con 5,2 con respecto al blanco 11,8 y a los demás tratamientos. En la Adrenalina el periodo de latencia fue más prolongado ya que subió a 12,4 le sigue el extracto 100 mg/kg a 13,2 luego con el extracto 200 mg/kg 13,6 para luego disminuir con el extracto a 300 mg/kg a 12,8. Al realizar el Análisis de Varianza (Anexo 10) se halló diferencia significativa entre los tratamientos ($p < 0.05$). Entonces se procedió a realizar la prueba de Tukey (Anexo 10), en la cual se halló semejanzas en el periodo de latencia para los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" y el estándar dos Adrenalina que ante el estímulo de la Histamina reaccionan en tiempos similares, en comparación al blanco, lo que quiere decir que la Adrenalina y los extractos a diferentes concentraciones han prolongado el tiempo en la aparición de la primera tos, con respecto al blanco. En cuanto al salbutamol apareció la primera tos antes incluso que el blanco, debido a que este fármaco estimula el reflejo de la tos, pero también a la vez lo inhibe de manera rápida, como lo veremos en el siguiente gráfico de la duración del efecto.

En la broncoprovocación alérgica hay evidencias de que los B2 agonistas incrementan la reacción de la fase tardía del asma, pueden tener cierto papel proinflamatorio al aumentar la actividad de los eosinófilos y de la hiperreactividad bronquial.¹⁶

La tos también es un síntoma muy frecuente en el asma, es probable que sea reflejo de los cambios inflamatorios en la pared de las vías aéreas y de la broncoconstricción, a menudo el paciente asmático que presenta tos mejora al expectorar los tapones mucosos que obstruyen las vías aéreas.¹⁵

Figura 3. Se observa que los estándares Salbutamol 11,8 la Adrenalina 17,4 y los extractos 200 mg/kg y 300 mg/kg, presentan menor duración del efecto broncodilatador, comparados con el

blanco 52,8. Al realizar el Análisis de Varianza (Anexo 9) que nos muestra significancia estadística entre los tratamientos ($p < 0.05$), por lo tanto se realizó la prueba de Tukey en la cual observamos la homogeneidad en la duración del efecto broncodilatador en los estándares Salbutamol, extracto 200 mg/kg, Adrenalina y extracto 300 mg/kg en comparación con el blanco que presenta mayor duración del efecto de toses. El estándar Salbutamol tiene menor duración del efecto broncodilatador que la adrenalina, lo que nos demuestra que es un fármaco de rápido efecto para aliviar los síntomas de broncoconstricción. La Adrenalina también es un fármaco broncodilatador pero a diferencia del salbutamol este no es específico para receptores B2, por lo que se explica que tuvo mayor duración del efecto antitusígeno, es decir demoró más tiempo en inhibir la tos en comparación con el salbutamol. El extracto de 300 mg/kg es el que obtuvo un tiempo similar a los dos estándares que tuvo un tiempo incluso menor que el Salbutamol para controlar el número de toses, lo que nos indica su efecto broncodilatador y disminuir el número de toses, por inducción de la Histamina. **Figura 4.** En este gráfico podemos observar el porcentaje de inhibición del número de toses según los diferentes tratamientos, para demostrar el efecto broncodilatador de los extractos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho". Siendo los resultados de la siguiente manera: Presenta mayor porcentaje de inhibición el Salbutamol con 88,67%, seguido del extracto 300 mg/kg con 83,65%, luego la adrenalina con 79,87%, le sigue el extracto 200 mg/kg con 72,96% y por último el extracto 100 mg/kg que también tiene inhibición con un 23,27%. Esto nos demuestra que a mayor concentración se tiene mayor porcentaje de inhibición y por lo tanto mayor eficacia del tratamiento, por lo que este gráfico es de estímulo creciente. Aquí se comprueba la eficacia del salbutamol y Adrenalina como fármacos broncodilatadores, al inhibir el número de toses provocados por la Histamina. El extracto que más se asemeja a los estándares fue el extracto 300 mg/kg lo que demuestra que también tiene efecto broncodilatador al inhibir el número de toses por efecto de la histamina que provoca broncoconstricción y la posterior liberación de células inflamatorias que provocan la inflamación del árbol bronquial, lo que ocasiona la tos. El extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" sí presentó efecto broncodilatador, es posible que el sinergismo y la presencia de principios activos como los taninos, flavonoides encontrados sean los posibles responsables del efecto broncodilatador, dichos compuestos farmacológicamente activos estarían en mayor proporción en la dosis de 300mg/kg.

Fernández, estudió y comprobó las propiedades farmacológicas antiasmáticas de *A. platyceras*, atribuyendo estas propiedades a los flavonoides glucosilados Isoquercitrina y a la rutina.¹⁷

Así también tenemos el estudio sobre el Efecto del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en la disfunción eréctil inducida en ratas, en el cual concluye que la presencia de metabolitos secundarios y componentes químicos como el 6-dimetoxiflavona, el 5,8-pentametoxiflavona y otras flavonas, serían responsables del efecto vasorelajante e incremento de los niveles de óxido nítrico.³

Estos estudios preliminares realizados en animales sugieren que el músculo liso de las vías

respiratorias, como el de la vasculatura, es relajado de modo eficaz, por acción de óxido nítrico.¹⁸

De lo mencionado anteriormente, podemos deducir que el extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" contienen metabolitos secundarios específicamente los flavonoides y que han sido ya caracterizados tienden a aumentar los niveles de óxido nítrico, el cual actúa como broncodilatador de las vías respiratorias. Asimismo mencionamos como algunos trabajos como el nuestro atribuyen las actividades a los principios activos como, investigaron el mecanismo del alcaloide neferina, una bis-bencilisoquinoleina aislado del embrión de la semilla verde de *Nelumbo nucifera* en tejidos del cuerpo cavernoso de conejos *in vitro*. Del estudio concluyeron que el alcaloide produjo un aumento de la vasorelajación por un aumento de la concentración AMPc, disminuyendo la actividad de la fosfodiesterasa. Asimismo, sostienen que existen varias plantas medicinales conteniendo alcaloides, cumarinas y saponinas que relajan la musculatura del cuerpo cavernoso, proveyendo una ventana abierta para la investigación de nuevas drogas para el tratamiento de la disfunción sexual.

Del Pilar, señala que los flavonoides son compuestos químicos derivados del núcleo benzopirano a los que se le han atribuido efectos farmacológicos muy variados, entre ellos: antiinflamatorios, expectorantes, antiálgico, antimicrobiano, hepatoprotector, antiulceroso, diurético, antihemorrágico, muchos de los cuales se han comprobado *in vivo* e *in vitro*.¹⁹

Finalmente de lo mencionado anteriormente, podemos deducir que el extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* contienen metabolitos secundarios que tienen efecto broncodilatador en una forma dosis dependiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bueno, J. Estudio etnofarmacológico de plantas usadas empíricamente por posibles efectos inmunoestimulantes. Rev. Méd. Risaralda 2001.
2. Echavarría S. Efecto sobre el comportamiento sexual del extracto alcohólico de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho" en ratas albinas macho. Tesis para obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico. UNSCH. (2009).
3. Tinco A, Arroyo J. Efecto modulador de la erección por el extracto metanólico de *jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en ratas con inducción de disfunción eréctil. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Tesis de Doctor en Farmacia y Bioquímica. (2010).
4. Martínez J. Actividad cicatrizante del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en ratones de experimentación. Tesis Escuela de Farmacia y Bioquímica –UNSCH.2011.
5. Congacha F. Congacha demostró el efecto antisecretorio y antiulceroso del huanarpo macho en cobayos de experimentación. Tesis Escuela de Farmacia y Bioquímica –UNSCH. (2011).
6. Tinco, A. Efecto hipotensor del extracto metanólico de *jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en ratones con inducción de hipertensión por L-NAME. Tesis para obtener el grado de Magíster en Farmacología en la UNMSM. Lima-Perú. (2012).
7. Onofre M. Actividad antihistaminica del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll Arg "huanarpo macho" en cobayos de experimentación. Tesis Escuela de Farmacia y Bioquímica –UNSCH.2012.
8. Arroyo J, Rojas J. Investigación Farmacológica Preclínica y Clínica. Primera edición- Asdimor. (2002) Pág.:200-205.
9. Schönffeldt P.; Céspedes J. (2005). Aumento del Umbral Tusígeno en Sujetos Sanos con el Uso de Levodropropizina. Rev. Chil. Enferme. Respir. Santiago.
10. Solier, S. Efecto antitusígeno del extracto hidroalcohólico del talo de *Thamolia vermicularis* "papelillo" en cobayos. UNSCH. Ayacucho-Perú. (2006).
11. Huamani, M. "Actividad antitusígena del extracto etanólico de las hojas de *Foeniculum vulgare* Will. "hinojo". UNSCH. Ayacucho – 2010.
12. Paucarhuanca, L. Efecto antitusivo del extracto hidroalcohólico de las flores de *Sambucus peruviana* H. B. K. "sauco" en cobayos. Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho – Perú. (2011).
13. Quispe, R. Actividad antitusiva del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans neotrópica* Diels. "nogal". Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho – Perú.
14. Florez, J. Farmacología Humana. Editorial MASSON S.A. Barcelona - España (1997).
15. Salas, J. Asma, enfoque integral para Latinoamérica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México (2005).
16. Zubiría, E. Asma bronquial. Segunda edición. Editorial Médica Internacional. Ltda. Bogotá, D.C. Colombia (2004).
17. Fernandez V. "Estudio Químico Biodirigido de la Actividad Antiasmática de *Argemone platyceras*". México D.F. 2005.
18. Tinco, A. Farmacología básica y avanzada. Volumen 2. Editorial Dermofam – Perú. Primera Edición. Ayacucho - Perú (2012).
19. Del Pilar, V. Evaluación Farmacológica de *Pluchea carolinensis* Jacq. (salvia de playa) en animales de experimentación. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Revista Cubana Plant Med. Lima. (1999).

