

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE  
HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto  
hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana*  
HBK “sauco” en ratones albinos. Ayacucho 2019  
TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICA

PRESENTADO POR LA:

**Bach. GUTIÉRREZ ROJAS; Cyntia Rosmery**

AYACUCHO – PERÚ

2019

A mi familia por su apoyo incondicional en especial a mi madre quien estuvo en todo momento y fue el pilar mi formación profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; por la correcta formación profesional brindada a mi persona.

A la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por acogerme en sus aulas durante mis años de estudio.

A los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica en especial al asesor Dr. Q.F. Edwin C. ENCISO ROCA, quien con su apoyo y exigencia contribuyeron en el desarrollo y culminación de este trabajo de investigación.

## ÍNDICE GENERAL

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xvii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes del estudio	3
2.2. Aspectos botánicos de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”	8
2.3. Metabolitos secundarios implicados en el efecto sobre la motilidad intestinal	11
2.4. Fisiología motora del intestino delgado	12
2.5. Farmacología de las células del músculo liso intestinal	13
2.6. Enfermedades del intestino delgado	14
2.7. Fármacos laxantes	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Ubicación	21
3.2. Población y muestra	21
3.3. Métodos instrumentales para la recolección de datos	22
3.4. Diseño experimental	26
3.5. Análisis estadístico	27
IV. RESULTADOS	29
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	45
VII. RECOMENDACIONES	47
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	53

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1	26
Diseño de investigación con postprueba y grupo control de la motilidad intestinal.	
Tabla 2	26
Distribución de los grupos para determinar el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco” en ratones albinos.	
Tabla 3	31
Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Ayacucho – 2019.	
Tabla 4	32
Manifestaciones fisiológicas de los ratones en la evaluación de la toxicidad aguda a 2000 mg/kg con el extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Ayacucho 2019.	

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Estructura química de la sambunigrina	10
Figura 2. 2-fenilbensopirona, núcleo básico de los flavonoides	11
Figura 3. Variación de peso corporal en el ensayo de toxicidad aguda por extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”, Ayacucho - 2019.	33
Figura 4. Variación de peso corporal de ratones en función al día 1 al evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”, Ayacucho 2019.	34
Figura 5. Variación de peso corporal de ratones en función al día 7 al evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”, Ayacucho 2019.	35
Figura 6. Variación de peso corporal de ratones en función al día 14 al evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”, Ayacucho 2019.	36
Figura 7. Variación de porcentaje del tránsito intestinal por efecto de la administración de blanco, neostigmina, atropina y extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “Sauco” en ratones albinos, Ayacucho - 2019.	37

## ÍNDICE DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo 1. Certificado de identificación taxonómica de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Ayacucho 2019.	55
Anexo 2. Esquema para la identificación fitoquímica del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco” Ayacucho 2019.	56
Anexo 3. Flujograma de estudio del efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco” Ayacucho 2019.	57
Anexo 4. Flujograma del procedimiento experimental de la determinación del efecto en la motilidad intestinal. Ayacucho-2019.	58
Anexo 5. Concentrado del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Realizado en el laboratorio de toxicología de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Ayacucho 2019.	59
Anexo 6. Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”, realizado en el laboratorio de toxicología de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica- 2019.	60
Anexo 7. Pesos individuales de los ratones <i>Mus musculus</i> , antes de administrar el extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”, a los 1, 7 y 14 días. Para la evaluación de la toxicidad aguda a dosis de 2000 mg/kg. Ayacucho 2019.	61
Anexo 8. Prueba de normalidad del peso corporal de ratones al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”, Ayacucho 2019.	62
Anexo 9. Datos descriptivos del peso corporal de ratones del día 1, al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Ayacucho 2019.	63
Anexo 10. Datos descriptivos del peso corporal de ratones del día 7, al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Ayacucho 2019.	64

	<b>Pág.</b>
Anexo 11. Datos descriptivos del peso corporal de ratones del día 14, al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Ayacucho 2019.	65
Anexo 12. Análisis de varianza del peso corporal de ratones del día 1, 7 y 14; al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Ayacucho 2019.	66
Anexo 13. Análisis de varianza (ANOVA) del porcentaje de inhibición de la motilidad intestinal por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco” Ayacucho 2019.	67
Anexo 14. Comparación de medias mediante la prueba Tukey del porcentaje de estimulación de la motilidad intestinal de los tratamientos administrados del extracto de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco” Ayacucho 2019.	68
Anexo 15. Análisis de varianza del porcentaje de estimulación de la motilidad intestinal por efecto de la neostigmina, atropina y de los tratamientos administrados del extracto de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco” Ayacucho 2019.	69
Anexo 16. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del porcentaje de estimulación de la motilidad intestinal de neostigmina, atropina y de los tratamientos administrados del extracto de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco” Ayacucho 2019.	70
Anexo 17. Pesaje del carbón activado para preparar en 100mL de agua destilada. Ayacucho 2019.	71
Anexo 18. Preparación de las soluciones para la administración a los animales de experimentación (ratones), extracto hidroalcohólico, neostigmina, atropina y carbón activado 10 %. Ayacucho, 2019.	72
Anexo 19. Pesaje de los animales de experimentación (ratones), para su posterior administración de las soluciones de trabajo.	73
Anexo 20. Administración de extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK “sauco”. Ayacucho, 2019.	74



Anexo 21. Medida de tránsito intestinal del carbón activado de los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK. Ayacucho, 2019.	75
Anexo 22. Matriz de consistencia-Ayacucho 2019.	76

## RESUMEN

Los desórdenes gastrointestinales, uno de los principales problemas de salud en el mundo, siendo más prevalente en las áreas rurales y urbanas marginales de nuestro país. Esta investigación fue de tipo básica experimental, con el objetivo de determinar el efecto sobre la motilidad intestinal de extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” en ratones, se desarrolló el trabajo en los laboratorios de farmacología y toxicología de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga en la ciudad de Ayacucho. La muestra fue recolectada en el distrito de Huamanguilla provincia de Huanta, departamento de Ayacucho. Para evaluar el efecto sobre la motilidad intestinal se empleó el modelo *in vivo* de tránsito intestinal en ratones, utilizando como indicador el carbón activado. Los animales fueron distribuidos en seis grupos de seis cada uno: control suero fisiológico 0,1 mL/10 g, atropina 7 mg/kg, neostigmina 10 µg/kg y los extractos a una dosis de 125, 250 y 500 mg/kg. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto fueron: azúcares reductores, esteroides, saponinas, fenoles, taninos, aminoácidos, flavonoides, cardenólidos y alcaloides. Los porcentajes de tránsito intestinal para los controles de neostigmina y atropina fueron 90,64 % y 49,92 %. En cambio, para los extractos hidroalcohólicos de 125, 250 y 500 mg/kg, fueron 74,97; 83,15 % y 93,71 % respectivamente ( $p < 0,05$ ). En conclusión, el extracto hidroalcohólico tuvo efecto sobre la motilidad intestinal y no presentó toxicidad aguda hasta un nivel de 2,000 mg/kg.

**Palabras clave:** *Sambucus peruviana* HBK, motilidad intestinal, atropina, neostigmina, carbón activado.

## I. INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un síntoma gastrointestinal muy común que afecta a casi al 20 % de la población general. Este síntoma puede ser el resultado de múltiples alteraciones que van desde una baja ingesta de fibra hasta alteraciones de la motilidad colónica. Los subtipos de estreñimiento incluyen: el estreñimiento de tránsito colónico lento, estreñimiento funcional, síndrome de intestino irritable<sup>1</sup>.

El tratamiento inicial para el estreñimiento debe de incluir fibra dietética y/o agentes formadores de bolo. Si el tratamiento inicial con fibra falla o es poco tolerado, está indicado el uso de laxantes osmóticos como la lactulosa o el polietilenglicol; o laxantes estimulantes como senna o bisacodilo. Para los pacientes con disinergia del piso pélvico el tratamiento de elección inicial debe ser la terapia con biorretroalimentación<sup>1</sup>.

Hoy en día el estreñimiento en la sociedad se ha convertido en una situación preocupante y un serio problema de salud pública en nuestro país, siendo una de las causas más comunes de consulta en atención primaria y especializada. Existen estudios que revelan que uno de los problemas más comunes del aparato digestivo es el estreñimiento con una prevalencia en la población mundial del 27 %, de los cuales solo el 5 % acude a consulta médica<sup>2</sup>. En el Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) presentó estadísticas del estreñimiento donde señala que es un problema que afecta más a las mujeres de 25 a 55 años, esto se debe a que su composición hormonal es diferente al hombre<sup>3</sup>.

El Perú cuenta con una gran diversidad de especies vegetales, entre plantas y frutos que presentan una serie de propiedades farmacológicas, donde muchas veces se desconoce sus propiedades por falta de estudio, además si consideramos que el Perú cuenta con más de 20,000 especies de plantas medicinales, ocupando el puesto once en número de especies vegetales en el mundo<sup>4</sup>.

Dentro de la fitoterapia existen plantas de acción laxante suave que están especialmente recomendadas para el tratamiento del estreñimiento, son plantas que facilitan la evacuación de las heces, ya sea aumentando la cantidad de agua que contienen, estimulando la actividad peristáltica del intestino, o aumentando la secreción de bilis<sup>5</sup>.

La especie *Sambucus peruviana* HBK conocida popularmente como “sauco”, se ha utilizado tradicionalmente como laxante, en diversas alteraciones de la motilidad intestinal<sup>6</sup>.

Los aspectos mencionados fueron el punto de partida de este trabajo de investigación, ya que como hemos podido ver el estreñimiento es un gran problema de salud pública por ello es necesario buscar nuevos tratamientos, para lo cual recurriremos a la medicina tradicional por la que llevaremos a cabo el presente trabajo de investigación, con los siguientes objetivos:

#### **Objetivo general**

Evaluar el efecto sobre la motilidad intestinal a diferente concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” en ratones albinos.

#### **Objetivos específicos**

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”.
- Determinar la toxicidad aguda oral a dosis límite del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”.
- Comparar e identificar la concentración con mayor efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes del estudio

Toso R. *et al* (2011)<sup>7</sup> en su estudio titulado “Método radiológico para evaluar la motilidad gastrointestinal empleando ratones no anestesiados”, La Pampa Argentina. Se describe una investigación de tipo experimental la cual evaluó la acción de drogas o formulaciones medicamentosas sobre el tránsito gastrointestinal en ratones. El modelo consiste en administrar a ratones sustancias de ensayo y posteriormente suministrar *per os* una solución de sulfato de bario. A continuación, se toman radiografiadas seriadas y monitorizando el progreso de la sustancia radiopaca tanto en un grupo de ensayo y de control. Los resultados mostraron que este es un método que permite cuantificar el tiempo de vaciado gástrico, la velocidad del tránsito gastrointestinal, además que este representa un método incruento y económicamente factible, permite también evaluar varias drogas en simultáneo, debido al reducido tamaño corporal de los animales de ensayo. Se concluye que este modelo *in vivo* no es invasivo, que no requiere anestesiarse y que ahorra sensiblemente el número de animales de laboratorio necesarios para realizar estudios de farmacología experimental.

Gayoso M. *et al* (2010)<sup>8</sup> en la investigación sobre “Daño específico de la dosis de las criptas Lieberkuhn promovidas por grandes dosis de inyección intravenosa de proteína nigrina b inactivadora de ribosomas tipo 2 a ratones”, México. Este estudio fue de tipo experimental y cuyo objetivo fue analizar los efectos de la inyección intravenosa de nigrina b extraída a partir de *Sambucus nigra* inyectada en ratones. La dosis de 16 mg/kg mató a todos los ratones. El análisis de los tejidos principales reveló daños críticos a nivel del intestino delgado, donde provocó sangrado y muerte. La dosis de 5 mg/kg no fue letal para los ratones, pero provocó efectos tóxicos reversibles. Se concluyeron que el efecto observado de nigrina b parece ser específico, a pesar de la baja toxicidad ejercida por la nigrina b, la inyección intravenosa de nigrina b es capaz de matar las células madre intestinales del ratón sin amenazar la vida de los

animales, abriendo así una puerta para su uso para la focalización de células madre intestinales.

Malagelada C. *et al* (2010)<sup>9</sup> en la tesis doctoral titulada “Evaluación de la motilidad intestinal mediante análisis de las imágenes endoluminales” en España Este estudio fue de tipo experimental y observacional con el objetivo de analizar imágenes endoluminales obtenidas por endoscopia luminal para la valoración de la motilidad intestinal, este análisis se realizó mediante un programa informático desarrollado con técnicas de visión por computadora. En un primer estudio se demostró que los periodos de la inhibición de la motilidad, producidos farmacológicamente, se pueden diferenciar de los periodos de actividad fisiológica. Mediante esta técnica también se ha demostrado que la dinámica del contenido intraluminal y la propulsión a lo largo del intestino están relacionados con la contractilidad muscular y el movimiento de la pared intestinal. Se concluyó que el análisis de las imágenes endoluminales obtenidas mediante cápsula endoscópica fue de gran utilidad para valorar la motilidad intestinal.

Politi A. *et al* (2010)<sup>10</sup> realizaron un estudio sobre “Pruebas preliminares de motilidad intestinal y de toxicidad oral aguda con extracto de corteza en polvo de *Endopleura uchi* (Huber) *Cuatrec* (Humiriaceae) en ratones” Brasil - 2010. Este estudio fue de tipo experimental. Se utilizaron tres grupos experimentales (n=10), un grupo tratado con el extracto acuoso (200 mg/kg) y el otro con solución fisiológica (10 mL/kg) y un grupo control (carbón activado 10 %). Los resultados demostraron que la motilidad intestinal disminuyó tras la administración del extracto acuoso con 43,31 cm en comparación con el blanco 48,00 cm. El análisis estadístico se realizó por el test-T de student ( $p < 0,05$ ). Se concluye que hubo una disminución del tránsito intestinal con el extracto de *Endopleura uchi*.

Toso H. *et al* (2010)<sup>11</sup> en el estudio sobre “Efectos antiulcerogénicos y antiespasmódicos de plantas de la Pampa” Argentina. Realizaron un estudio de tipo experimental y descriptivo, demostraron que el extracto hidroalcohólico de las plantas como *Marrubium vulgare*, *Acmella decumbens*, *Lippia turbinata*, *Tribulus terrestris* y *Ruta chalepensis* que todas estas plantas tienen el efecto gastroprotector y las plantas *Marrubium vulgare*, *Acmella decumbens* tiene mejor inhibición del tránsito intestinal. Este estudio usó el método descrito por Arbos *et al*, para la motilidad intestinal. Los resultados mostraron que los extractos redujeron la actividad peristáltica de los intestinos, Así concluyendo que los

extractos hidroalcohólicos retrasan el tránsito gastrointestinal evidenciando un efecto inhibitorio sobre la motilidad.

Berrospi C. y Sanchez K. (2018)<sup>5</sup> en la tesis titulada “Actividad laxante del extracto hidroalcohólico del fruto *hylocereus undatus* (Haw) Briton & Rose “pitahaya roja” en ratones albinos – Lima. Trabajo de tipo experimental y prospectivo; mediante el método de tránsito intestinal, se formó 7 grupos de 6 animales cada uno, a los cuales se les administro: 100, 200, 300, 400 y 600 mg/kg del extracto hidroalcohólico; 0,25 mg/kg de bisacodilo y agua destilada. Los resultados demostraron que el efecto de motilidad intestinal fue similar a distintas concentraciones, en conclusión, se comprobó la actividad laxante del extracto hidroalcohólico observándose un 74,13 % de recorrido intestinal a 400 mg/kg. Se identificaron los siguientes metabolitos secundarios: azúcares reductores, saponinas, flavonoides, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, compuestos grasos y quinonas.

Borgo J. y Trujillo R. (2018)<sup>12</sup> en el estudio “efecto antiinflamatorio del gel a base del extracto etanólico de las hojas de *Sambucus peruviana* (sauco) en ratas albinas” - Cuzco. Esta investigación de tipo experimental y descriptivo, utilizó el método de edema plantar inducido y tamizaje fitoquímico, para lo cual se utilizó 35 animales de estudio. El ensayo fitoquímico demostró la presencia de metabolitos secundarios: Glicósidos, alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos y triterpenos. En conclusión, quedo demostrado que el gel a base de *Sambucus peruviana* pose actividad antiinflamatoria vía tópica. Además, se demostró la presencia de flavonoides, taninos y compuestos fenólicos las cuales serían las responsables de la actividad antiinflamatoria.

Cáceres A. (2018)<sup>13</sup> en la tesis titulada “Actividad laxante del extracto etanólico de las hojas de *Origanum majorana* L. “mejorana” en ratones” – Lima, realizaron un estudio de tipo experimental – prospectivo, con el objetivo de determinar la actividad laxante de la planta en cuestión, cuya taxonomía en el museo de historia natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, la especie se recolectó en el departamento de Ayacucho, el método para analizar la motilidad intestinal fue empleado por Vogel *et al*, se usó la técnica observación directa. Se empleó 48 ratones albinos macho y hembra. Resultados: A dosis de 300 mg/kg presenta mayor actividad laxante, se concluye que el extracto etanólico de *Origanum majorana* L. “mejorana” presentó actividad laxante por vía oral.

Horna A. y López C. (2012)<sup>14</sup>. En el estudio titulado “Estudio farmacognóstico y cuantificación de flavonoides totales de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK (sauco)” provenientes de la ciudad de Huamachuco - Trujillo. Este estudio fue de tipo experimental y descriptivo. La preparación del extracto fluido de las hojas, la huella dactilar, sólidos totales y la marcha fitoquímica fue realizada mediante el método propuesto por Miranda y Loock, encontrándose los siguientes metabolitos secundarios: alcaloides, aminoácidos, lactonas, triterpenos, esteroides, flavonoides, saponinas y taninos. Así mismo se cuantificó los flavonoides totales expresados como quercetina mediante espectrofotometría UV-visible a 248 nm, encontrándose un porcentaje de 0,475 %.

Ramírez J. (2010)<sup>15</sup> en la tesis titulada “Efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze “Canchalagua” en ratas albinas” – Lima. Este estudio fue de tipo experimental, para el estudio del efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal se utilizó los siguientes grupos: suero fisiológico (2 ml/kg), Omeprazol (20 mg/kg). *Schkuhria pinnata* (100 y 200 mg/kg). Los resultados muestran un efecto gastroprotector y sobre la motilidad intestinal del extracto a dosis de 100 mg/kg ( $p < 0.05$ ) y un efecto diurético a dosis de 200 mg/kg ( $p < 0.05$ ). En conclusión, queda demostrado que el extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* L tiene efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal.

Huallpa R. (2018)<sup>16</sup> en la tesis titulada “Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Psidium guajava* L. “Guayaba” en ratones”, Ayacucho 2018. La investigación fue de tipo experimental. El tamizaje fitoquímico se hizo según el método de Miranda y Cuellar. Para determinar el efecto sobre la motilidad intestinal se empleó el modelo *in vivo* de tránsito intestinal en ratones, según el método de Arbos. Los resultados demostraron la presencia de alcaloides, lactonas, cumarinas, triterpenos, esteroides, catequinas, resinas, azúcares reductores, saponinas, aminoácidos y cardenólidos, destacando mayor presencia de flavonoides y compuestos fenólicos, el recorrido del carbón activado para atropina fue 35,24 %, para el extracto hidroalcohólico a las dosis de 250, 500, 1000 mg/kg, fueron de 58,86 %, 49,72 y 34,65 % ( $p < 0,05$ ). En conclusión, el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Psidium guajava* L. "guayaba" presenta efecto sobre la motilidad intestinal.

Yupanqui H. (2018)<sup>17</sup> en la tesis titulada “Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Ipomea pubescens* Lam. “Papilas” en ratones albinos” Ayacucho 2018. La investigación fue de tipo experimental y descriptivo, su objetivo



fue demostrar el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico, para evaluar el efecto (Arbos y col). Los resultados para el recorrido del carbón activado para bisacodilo fue 86,71 %, extracto hidroalcohólico de 125 mg/kg 68 %, 250 mg/kg 72 % y 500 mg/kg 72,10 %. Al realizar la prueba de Dunnet de comparaciones múltiples el extracto hidroalcohólico de 500 mg/kg mostró mejor efecto estimulante sobre la motilidad intestinal comparado con el fármaco de referencia. En conclusión, el extracto hidroalcohólico de *Ipomea pubescens Lam* “papilas” presenta efecto sobre la motilidad intestinal.

Carbajal H. (2015)<sup>18</sup> en la tesis titulada “Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *columellia obovata* R&P. “Pisca pisca”. Ayacucho 2015”, este estudio fue de tipo experimental, para evaluar el efecto sobre la motilidad intestinal se ha empleado el modelo *in vivo* de tránsito intestinal en cobayos, utilizando el extracto a 100, 200 y 400 mg/kg y como indicador el carbón activado. Los resultados demostraron la presencia de los metabolitos secundarios como: alcaloides, flavonoides, iridoides, catequinas, saponinas, taninos, fenoles, aminoácidos, cardenólidos. Los porcentajes de tránsito intestinal para atropina y loperamida fueron 28,20 y 45,50 %. En cambio, para el extracto hidroalcohólico fue 84,00 %, 69,50 % y 48,50 % respectivamente. El extracto que presentó mejor resultado en el efecto sobre la motilidad intestinal fue la dosis de 400 mg/kg. Se concluyó que el extracto hidroalcohólico tuvo efecto sobre la motilidad intestinal y no presentó ningún signo de toxicidad aguda hasta un nivel 2,000 mg/kg.

Ccacro R. (2013)<sup>19</sup> en la tesis titulada “Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. “Kimsa cucho” en ratones albinos, Ayacucho – 2013”, este estudio fue de tipo experimental, para evaluar el efecto sobre la motilidad intestinal se ha empleado el modelo *in vivo* de tránsito intestinal en ratones albinos utilizando el extracto a dosis de 100, 200 y 400 mg/kg y como indicador el carbón activado. Los resultados demostraron la presencia de metabolitos secundarios como: alcaloides, quinonas, triterpenos-esteroides, catequinas, resinas, saponinas, flavonoides, iridoides, fenoles y taninos. Los porcentajes de tránsito intestinal para la atropina, loperamida fueron 17,95 % y 21,24 %. En cambio, para los extractos fueron 55,63 %; 41,12 % y 24,24 % respectivamente. El extracto que presentó mejor resultado en el efecto fue la dosis de 400 mg/kg. Se concluyó que el extracto hidroalcohólico tuvo efecto sobre la motilidad intestinal y no presentó ningún signo de toxicidad aguda hasta un nivel 2,000 mg/kg.

Cárdenas Q. (2014) <sup>20</sup> en la tesis titulada “Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Otholobium pubescens* (Poir) J.W. Grimes “wallwa”. Ayacucho. Este estudio fue de tipo experimental y descriptivo. El íleon aislado de rata modificado haciendo uso de un quimógrafo automatizado; el número de contracciones fue uno con la atropina; 17,8 con el extracto al 15 %; 8,4 al 20 % y 4,2 al 30 %. Se concluyó que el extracto tuvo actividad antiespasmódica y mejor efecto al 30 %. La muestra fue recolectada en el distrito de Huamanguilla, tras la obtención del extracto hidroalcohólico se realizó el tamizaje fitoquímico, donde se encontraron los siguientes metabolitos secundarios: alcaloides, compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, terpenos, cumarinas, aminoácidos y catequinas, el efecto antiespasmódico fue realizado con el método de Magnus.

## **2.2. Aspectos botánicos de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”**

### **2.2.1. Clasificación taxonómica (anexo 1)**

La determinación botánica se realizó según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A.1988, a cargo de la Blga. Laura AUCASIME MEDINA (anexo N° 01), de la facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	: ASTERIDAE
ORDEN	: DIPSACALES
FAMILIA	: CAPRIFOLIACEAE
GÉNERO	: <u>Sambucus</u>
ESPECIE	: <b><i>Sambucus peruviana</i> HBK.</b>
NOMBRE VULGAR	: “sauco”

Fuente: Constancia emitida por la Blga. Laura Aucasime Medina, especialista en taxonomía y sistemática de plantas.

### **2.2.2. Descripción botánica de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”<sup>21</sup>**

El sauco es fácil de encontrar en las zonas boscosas y templadas, así como en la cercanía de los ríos. Es un arbusto o árbol, puede llegar a medir de 6 a 12 metros de altura.

- **Tallos:** De acuerdo a las investigaciones son tiernos con poca resistencia debido a que presenta una médula esponjosa, a medida que la planta cumple su estado de crecimiento o llega a su etapa final, el fuste se endurece de tal manera que constituye una madera resistente.

- **Corteza:** Tiene la característica de ser su estructura áspera, suavemente agrietada, cuyas grietas son de 2 - 4 mm de profundidad, su color característico blanquecino, quebradiza, delgada que mide 2 - 4 mm de espesor.

Ramitas terminales: Es de color marrón claro, posee cicatrices que las circundan en los nudos.

- **Hojas:** Siempre verdes, compuestas de 7 - 9 folíolos, borde finamente finalmente aserrados.

- **Flores:** Sus flores presentan una única característica de la planta estas son actinomorfas ya que aproximadamente miden 8 mm en diámetro, corola con 5 pétalos libres blancos y redondeados, tiene un pistilo con ovario supero, globoso; estilo corto; estigma capitado y carnoso, su cáliz es verde, gamosépalo cortamente dentada, 5 estambres, alternos con pétalos cuya medida de aproximadamente 4 mm de longitud.

- **Inflorescencias:** Presenta cimmas umbeliformes terminales que tienen una longitud de 15 cm a más.

- **Bayas:** Su color característico es rojo-azulado oscuro. Están conformada por pulpa y semillas, hollejo o película, estas bayas presentan una estructura muy similar a la baya de las uvas, son de forma redonda u ovalada.

### **2.2.3. Distribución y hábitat**

La planta del sauco es de origen peruano y las regiones aledañas de la sierra. Tiene un rango altitudinal que abarca desde los 2,800 hasta los 3,900 m.s.n.m, dependiendo de la zona del país. Perú, Argentina, Costa Rica, encontrándose entre sus rangos normales de 3,200 y los 3,800 m.s.n.m. y pudiéndose encontraren las regiones del Perú como: Lima, Áncash, Ayacucho, Cusco, Junín, Apurímac y Huánuco<sup>6</sup>.

### **2.2.4. Usos de *Sambucus peruviana* "sauco" en la medicina tradicional<sup>6</sup>**

- Afecciones de la vejiga y próstata: cocimiento de flores con manzanilla, alhucema y leche.
- Hidropesía: hojas en ensalada y cocimiento de la raíz.
- Antipalúdico: cocimiento de las hojas.
- Alcoholismo: cocimiento de las ramas florecidas.
- Purgarte: zumo de las hojas o cocción de la corteza.
- Infecciones bucales: cocimiento de los frutos.
- Afecciones a la garganta: gargarismos con la infusión de las hojas.
- Antilactogogo: emplasto de las hojas sobre el seno.

- Depurativo: infusión de las flores secas.
- Antirreumático: la infusión de las flores secas con miel de abejas.
- Tos: la infusión de las flores secas.
- Vulnerario: las hojas soasadas en heridas gangrenosas

### 2.2.5. Composición química del *Sambucus peruviana* “sauco” según partes de la planta<sup>22</sup>

#### Flores

Entre sus compuestos tienen nitrato de potásico, polifenoles (ácidos como: clorogénico, p-cumárico, cafeico, ferúlico) y sus ésteres  $\beta$ -glucosídicos, flavonoides (quercetina), aceite esencial, triterpenos (ácido ursólico, oleanólico), mucílago, esteroides, heterósidos (rutina, hiperósido, isoquercitrina, astragalina), alfa terpinol, alfa amerina,  $\beta$ -amirina, betulina, campesterol, lupeol, 14 hiperosido, ácido clorogénico, ácido cafeico, taninos, sales proteicas.

#### Frutos

Entre sus componentes están la pectina, fibra, hierro, tiamina, riovflavina, niacina; presentan azúcares (fructuosa, glucosa), ácidos orgánicos (cítrico, tartárico, málico) y antocianósidos (heterósidos de la cianidina [crisantemina, sambucianina]), biotina, manganeso, zinc. Minerales tales como (Potasio, fosforo, magnesio, calcio, sodio), ácido oxálico.

#### Corteza

Presencia de triterpenos (amirina, ácido ursólico, betulina) alcaloides (sambucina) y taninos.

#### Hojas

Presencia de heterósidos cianogenéticos (sambunigrina o sambunigrósido).

- **Sambunigrina**

Es un glucósido cianogenético, la cual es una sustancia que se transforma en el organismo en cianuro de hidrógeno (Figura 1).

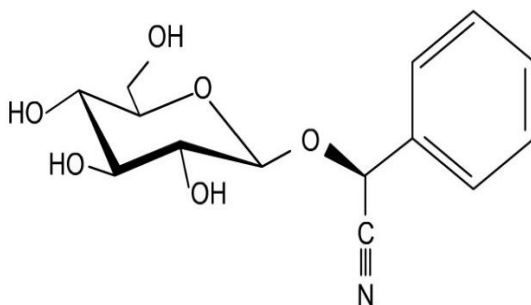


Figura 1. Sambunigrina

- **Sambucina**

Se trata de un alcaloide similar a la conina que se halla en la cicuta, existen dos variedades una con flores de color amarillo y otra con flores de color púrpura. Cantidades muy variables de vitamina A y C, aminoácidos, lactonas, triterpenos/esteroles, antocianinas, flavonoides, saponinas, taninos, rutina, peptina, ácido ursólico, aldehídos, glicólicos (nitrato de potasio), ácido cianhídrico<sup>15</sup>.

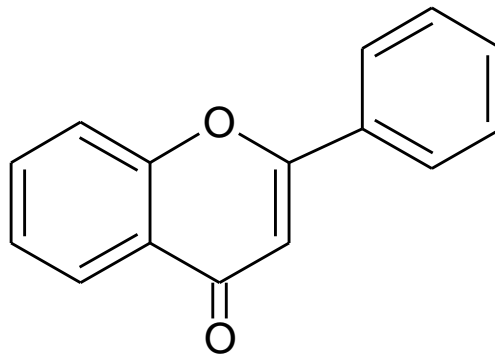
**Semillas**

Presenta Taninos, sambunigrina, prunasosida, sambunigrosida, hemaglutininas cardiotoxicas<sup>22</sup>.

**2.3. Metabolitos secundarios implicados en el efecto sobre la motilidad intestinal**

**2.3.1. Flavonoides**

La mayoría de los flavonoides se comportan *in vitro* como inhibidores enzimáticos, lo que explica el mecanismo de acción de varios de sus efectos farmacológicos, aunque en algunos casos pueden actuar como estimulantes enzimáticos. Otras propiedades atribuidas a los flavonoides: antialérgico, antimicrobiano, antiagregante plaquetario, diurético, espasmolítico, antihipercolesterolemica<sup>23</sup>.



**Figura 2.** 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides<sup>23</sup>.

**2.3.2. Alcaloides**

Los alcaloides, como se indica en su concepto, constituyen los principios activos de multitud de drogas a las que les confieren importantes aplicaciones farmacológicas. Se debe resaltar que la relevancia de los alcaloides en farmacología reside no solo en su utilización directa o de las drogas que los poseen, sino también en que estos compuestos constituyen, en muchas ocasiones, la materia prima para poder ser posteriormente transformados químicamente por la industria farmacéutica, mejorando algunas de sus

propiedades y constituyendo muchos de los fármacos actualmente utilizados. Así, por ejemplo, a partir de los alcaloides tropánicos se obtienen el bromuro de ipratropio (bromuro N-isopropil-atropina) utilizado como antiasmático, o el bromuro de N-butilescopolamina ampliamente empleado como espasmolítico<sup>23</sup>.

## **2.4. Fisiología motora del intestino delgado<sup>24</sup>**

### **2.4.1. Estructura anatómica**

El intestino delgado es el segmento del tubo digestivo de mayor longitud; comienza próximamente a nivel del píloro, que lo separa del antro gástrico, y termina distalmente al nivel de la válvula ileocecal, también denominada válvula de Bauhin. Su longitud es de 4-7 m, dependiendo del tono de la pared muscular y del método utilizado para su medición. La actividad motora a este nivel tiene dos finalidades: facilitar la digestión y la absorción de los alimentos favoreciendo la propulsión del quimo y una función defensiva, impidiendo la proliferación bacteriana y reduciendo el tiempo de contacto de algunos componentes agresivos de la dieta. Al igual que en el estómago, en el intestino delgado se producen dos patrones claramente diferenciados: el patrón digestivo y la actividad motora durante el periodo en ayunas.

Durante la fase digestiva, la actividad motora garantiza la mezcla, la absorción y la propulsión del alimento y las secreciones gastrointestinales. La mezcla se realiza mediante contracciones que parecen dividir al intestino en segmentos (contracciones segmentarias), durante las cuales el contenido intestinal se desplaza a ambos lados de la contracción, para volver a quedar en el mismo lugar cuando se produce la relajación. La propulsión se efectúa cuando las contracciones segmentarias se suceden generando un gradiente aboral o por la acción de contracciones peristálticas de corto alcance.

### **2.4.2. Tránsito intestinal<sup>25</sup>**

La velocidad del tránsito intestinal es uno de los factores que determina la intensidad de absorción del contenido luminal y regula la biodisponibilidad de fármacos administrados por la vía oral. Siendo así, la medición de la velocidad del tránsito es un paso obligatorio en el estudio de nuevos medicamentos y también se utiliza en la investigación de compuestos inhibidores o estimuladores de la actividad peristáltica. Los métodos clásicos descritos en la literatura incluyen la administración de diferentes marcadores de colores y la evaluación de estos en el intestino.

### **2.4.3. Motilidad intestinal<sup>25</sup>**

Cuando el contenido gástrico accede al intestino delgado encuentra un medio idóneo para la absorción siendo la motilidad intestinal determinante del tiempo de residencia de los fármacos en el mismo y de su aprovechamiento. Un tránsito demasiado rápido puede llevar a una absorción incompleta, en especial si el fármaco tiene una constante de absorción muy baja; por el contrario, un tránsito más lento favorecerá su absorción.

Los movimientos del intestino delgado más importantes son la segmentación y el peristaltismo. El primero es de carácter miogénico (autoexcitable) y se produce por despolarización rítmica de un grupo de células musculares, lo que origina una contracción. El segundo es de carácter neurogénico, coordinado por los plexos nerviosos de Meissner y Auerbach y dependiente de estímulos vagales. Las contracciones de segmentación son las más frecuentes en el intestino humano; son beneficiosas para la absorción de los principios inmediatos y de los fármacos, no hacen progresar el contenido intestinal, aseguran la mezcla homogénea de éste con los jugos intestinales y favorecen su contacto con la membrana absorbente.

### **2.4.4. Evaluación de la actividad laxante<sup>25</sup>**

La actividad laxante puede evaluarse a través de diferentes modelos experimentales.

Un modelo ampliamente descrito en la literatura para la determinación de la actividad diarreica (o antidiarreica) en el tránsito intestinal mediante el uso de carbón activado como marcador. Así, la distancia media recorrida por el marcador en el intestino delgado de los animales del grupo muestra se compara con la distancia media del grupo control. Este método es ampliamente utilizado para evaluar la actividad de extractos vegetales.

En 2004, se propuso un modelo alternativo para la determinación de la motilidad intestinal en ratones. Esta técnica utiliza la misma metodología que el primero, sin embargo, procura el bienestar animal. En este modelo los animales no son sacrificados por lo que pueden ser reutilizados posteriormente en otro experimento, hecho que viene a considerar el bienestar animal.

### **2.5. Farmacología de las células del músculo liso intestinal<sup>26</sup>**

La noradrenalina (NA) o norepinefrina es el principal neurotransmisor inhibitorio y al ser liberada de las fibras simpáticas postganglionares, actúa sobre los

adrenoreceptores inhibitorios en la membrana del músculo liso produciendo relajación. La acetilcolina (ACh) es el principal neurotransmisor excitatorio de la sinapsis ganglionar y es liberada de las fibras parasimpáticas postganglionares. Actúa sobre los receptores colinérgicos nicotínicos de las neuronas entéricas y los muscarínicos del músculo liso produciendo contracción. Cuando se agrega a la preparación del íleon acetilcolina (ACh) o cualquier otro agonista que interactúe directamente con los receptores localizados en la membrana del músculo liso se produce una contracción inmediata inducida por el aumento transitorio de la concentración de calcio intracelular; mientras que, como ya se mencionó, la adición de noradrenalina a la preparación produce relajación. La acetilcolina (ACh) estimula predominantemente a los receptores colinérgicos muscarínicos del músculo liso, ya que los receptores colinérgicos nicotínicos en las fibras nerviosas postganglionares son mucho menos sensibles. Los receptores para 5-HT e histamina también están presentes en la membrana del músculo liso. Las evidencias indican que las fibras nerviosas que utilizan histamina no terminan en el intestino delgado; mientras que las interneuronas que utilizan 5-HT si están presentes en el plexo mientérico del tracto gastrointestinal.

La estimulación del íleon de cobayo libera ACh por activación de las terminales nerviosas parasimpáticas. La acetilcolina (ACh) produce contracción del músculo liso del íleon al actuar sobre sus receptores muscarínicos. Si se liberaran opioides, la naloxona bloqueara cualquier efecto y esto no sucede. De manera similar parecería que esta estimulación no produce la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas. El bloqueo parcial observado por morfina y clonidina sugiere que la activación de los receptores opioides y los adrenoreceptores por ligandos exógenos bloquea parcialmente el tamaño de la contracción producida por la estimulación transmural de baja frecuencia.

## **2.6. Enfermedades del intestino delgado**

### **2.6.1. Síndrome de intestino irritable<sup>24</sup>**

A pesar de los imprecisos de su patogenia y de su sintomatología, esta entidad va cobrando creciente carta de naturaleza en la patología intestinal conforme se van agrupando mejor sus síntomas. La presencia de dolores abdominales difusos, sensación de distensión e hinchazón del abdomen, así como alteraciones en el hábito defecatorio tanto en forma de estreñimiento como de diarrea sin causa orgánica que las justifique apuntan al diagnóstico del síndrome de intestino irritable.



La naturaleza de su iniciación responde a diversos factores como la predisposición genética (estudios en gemelos), el sexo (predominio en mujeres), un estado de hipersensibilidad visceral que se va cronificando y creando mecanismos centrales de hiperexcitabilidad (una especie de hiperalgesia visceral), mayor reaccionabilidad psicógena a factores ambientales y externos (estrés), alteraciones en la motilidad del colon, intolerancia parcial a ciertas dietas (gluten, lactosa).

### **2.6.2. Estreñimiento<sup>27</sup>**

El estreñimiento consiste en un trastorno del hábito intestinal definido subjetivamente como una disminución en la frecuencia evacuatoria de heces demasiado duras o difíciles de expulsar. Con frecuencia, las manifestaciones intestinales se asocian a molestia o dolor abdominal. Cuando este síntoma se alivia con la defecación o su aparición se asocia temporalmente a un aumento en la consistencia de las heces o a una disminución en la frecuencia de las deposiciones, se debería establecer el diagnóstico de síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.

### **2.6.3. Diarrea<sup>24</sup>**

La diarrea es la evacuación intestinal de heces flojas y líquidas tres o más veces al día. La diarrea puede ser aguda, persistente o crónica. La diarrea aguda es más común que la diarrea persistente o crónica. La deshidratación y la malabsorción pueden ser complicaciones de la diarrea.

El principal síntoma de la diarrea es la evacuación intestinal de heces flojas y líquidas tres o más veces al día. También puede haber otros síntomas. Las causas más comunes de la diarrea incluyen infecciones, alergias e intolerancias a los alimentos, problemas del tubo digestivo y efectos secundarios de las medicinas, también es ocasionado por el síndrome del intestino irritable.

### **2.7. Fármacos laxantes<sup>27</sup>**

Los fármacos utilizados en el tratamiento de estreñimiento se denominan laxantes o catárticos; al estimular la peristalsis de grandes segmentos del intestino delgado y/o grueso, favorecen la defecación.

En razón de su mecanismo o de acción, los compuestos laxantes se pueden clasificar en:

- a) Sustancias incrementadoras de la masa intestinal.
- b) Agentes suavizantes o lubricantes del contenido fecal.
- c) Agentes osmóticos.

- d) Sustancias estimulantes de la mucosa intestinal.
- e) Fármacos que contrarrestan la acción de otros fármacos responsables de un estreñimiento iatrogénico (provocado por opioides, anticolinérgicos, etc.)

### **2.7.1. Laxantes formadores de masa<sup>27</sup>**

Son sustancias que incrementan, en razón de su propia masa, el volumen del contenido intestinal, lo que estimula la actividad motora. Muchas de ellas son compuestos hidrofílicos que actúan absorbiendo agua; al hincharse, incrementan su masa y estimulan los reflejos fecales. Las principales sustancias son: el salvado, los productos ricos en celulosa, la metilcelulosa, las cutículas y el mucílago de *Plantago ovata* (Ispágula) y los preparados de *Psyllium*.

Se administran por vía oral, pero no actúan de modo inmediato; pueden hacerlo a las 12 - 24 horas, si bien su efecto completo se observa después de varios días. Para actuar de manera suave, se emplean para conseguir la normalización del hábito intestinal en pacientes con estreñimiento crónico; son especialmente útiles en pacientes con estreñimiento simple (por ejemplo, sin que exista enfermedad asociada del colon) o con estreñimiento asociado a enfermedad diverticular, al síndrome de colon irritable o al embarazo, y en pacientes que necesitan que sus heces sean blandas para evitar esfuerzos. Están también indicadas en algunas formas de diarrea.

Como inconvenientes pueden producir obstrucción intestinal en caso de que existan enfermedades intestinales (adherencias, estenosis, ulceraciones, esclerodermia y neuropatía autónoma).

Los ejemplos de laxantes formadores de volumen incluyen<sup>28</sup>:

- Psyllium (1 marca comercial: Metamucil®)
- Polycarbophil (1 marca comercial: FiberCom®)
- Metilcelulosa (1 marca comercial: Citrucel®)

### **2.7.2. Suavizantes o lubricantes<sup>27</sup>**

Son aceites vegetales y minerales que lubrican y ablandan la masa fecal, favoreciendo su humidificación y cambio de consistencia. Las principales sustancias son: glicerol, que se da en forma de supositorio y actúa como lubricante; el docusato sódico, agente tensioactivo aniónico que sirve para humedecer y emulsionar las heces, cuya latencia es de 24-48 h. se administra en dosis de 30-100 mg, pero como inhibe la secreción de bilis y puede lesionar la mucosa gástrica produciendo náuseas, anorexia y vómitos, es mejor administrarlo

por vía rectal. El aceite de parafina, que se empleó mucho en el pasado, es mejor no hacerlo para evitar sus complicaciones: mala absorción de vitaminas liposolubles A, D y K, neumonía lipídica por aspiración e incontinencia con salida del aceite por el ano.

### **2.7.3. Laxantes osmóticos<sup>27</sup>**

Son compuestos que se absorben pobremente en el intestino y actúan de forma osmótica atrayendo agua hacia la luz intestinal. El aumento del volumen facilita la estimulación intestinal y el alto contenido en agua favorece su avance y rápida eliminación.

- **Sales de magnesio y de sodio**

Fosfatos, citratos, carbonato, sulfatos, hidróxidos; algunas de estas sales son efervescentes por vía oral actúan en el intestino delgado; su acción es rápida e intensa a todo lo largo del intestino, provocando una rápida peristalsis, por ello suelen reservarse algunos de estos productos para su uso exclusivamente rectal.

- **Derivados de azúcares**

La lactulosa, disacárido de galactosa y fructosa, el lactitol, disacárido de galactosa y sorbitol, sorbitol, polialcohol de sorbosa, son productos que no se absorben en el intestino delgado y llegan al colon, donde son metabolizados por las bacterias, originando los ácidos grasos de cadena corta, dióxido de carbono e hidrogeno. La acumulación de estos metabolitos produce una reducción del pH que estimula la pared intestinal y la existencia de ácidos incrementa el poder osmótico, actuando como laxantes osmóticos.

En contraste con los purgantes salinos, tardan varios días en actuar. La dosis laxante por vía oral de lactulosa es de 10-20 g/día (15-30 mL), y del lactitol 35 g en 250 mL de agua. Pasados 2-3 días, se puede reducir la dosis. La lactulosa también puede ser utilizada en forma de enemas para pacientes con impactación fecal o encefalopatía hepática. Pueden producir flatulencia, dolor cólico, molestias abdominales y, además elevadas, náuseas, vómitos y diarrea.

- **Productos mixtos**

Los polietilenglicoles de cadena larga no son bien absorbidos por el intestino, por lo que, debido a su presión osmótica, retienen abundante agua.

Se administran junto con diversas sales en solución isotónica (bicarbonato sódico, cloruro sódico y cloruro potásico) existen preparados para ser administrados en soluciones de varios litros o para disolver en unos 125 mL.

#### **2.7.4. Estimulantes por contacto<sup>27</sup>**

Reciben esta denominación por creer que su acción laxante se debía a la irritación directa de la mucosa o a la estimulación de plexos nerviosos, actúan fundamentalmente por inhibición de la absorción de electrolitos y agua desde la luz intestinal; de esta manera, aumentan el contenido de líquido intestinal y estimulan intensamente la peristalsis.

- **Derivados antraquinónicos**

Ruibarbo, sen, cascara sagrada y dantrona; actúan en el colon y tardan 6-8 h en ejercer su efecto.

- **Derivados del difenilmetano**

Los más conocidos son el bisacodilo, el picosulfato sódico y la fenolftaleína. El bisacodilo por vía oral se absorbe en escasa cantidad que se elimina por orina y bilis, pero la mayor parte actúa localmente en el intestino grueso, provocando acumulación de agua; a la dosis oral de 5-10 mg tarda unas 10-12 h en actuar. Por vía rectal muestra actividad en 1 h. el picosulfato sódico, un derivado del bisacodilo, es hidrolizado en el colon por hidrolasas bacterianas. Por vía oral (5-15 mg) tarda 10-14 h en actuar.

La fenolftaleína se encuentra incorporada a muchos preparados farmacéuticos que contienen otros varios productos. Se absorbe en el 15 % y entra en la circulación enterohepática, por lo que su acción se puede prolongar varios días. Además de su actividad purgante, provoca algunas reacciones alérgicas de localización dérmica; en ocasiones provoca albuminuria y hemoglobinuria.

#### **Aceite de ricino (ácido ricinoleico)**

Actúan en el intestino delgado con una latencia de 1-3 h. Son los más activos de todos los grupos y su efecto es proporcional a la dosis; la sensibilidad individual es muy variable y puede producir fuertes molestias de carácter cólico y otras alteraciones. Se utilizan cuando es necesaria una evacuación intestinal rápida: preparación quirúrgica o exploratoria y fases iniciales después del tratamiento del impacto fecal producido por un estreñimiento crónico intenso.

#### **2.7.5. Otros fármacos<sup>27</sup>**

Cuando el estreñimiento está producido por la administración de fármacos con actividad anticolinérgica o existe un íleo paralítico (por ejemplo, postoperatorio), puede ser necesaria la administración de fármacos colinérgicos, como los inhibidores de la colinesterasa; la neostigmina puede ser útil en dosis de 1-2 mg. Si se debe a una acción intensa de opioides, los antagonistas opioides  $\mu$  que, por

vía oral, actúan solo en el tubo digestivo y no antagonizan la acción analgésica de los agonistas; están indicados, por tanto, en el tratamiento del íleo postoperatorio. El Alvimopán® se administra en dosis de 12 mg antes de la cirugía y después una vez al día hasta un máximo de 7 días; la metilnaltrexona se utiliza, sobre todo, en la medicina paliativa. El dexpanthenol es el alcohol del ácido pantoténico, que también es útil en el íleo postoperatorio. Se da una primera dosis de 200-250 mg I.M. inmediatamente después de la operación y 2 h después otra dosis que se puede repetir cada 6 h; puede ocasionar ligera hipotensión y disnea.

- **Neostigmina**<sup>29</sup>

Es un fármaco anticolinesterásico que tiene acciones colinérgicas porque compite con la acetilcolina por la acetilcolinesterasa, al unirse reversiblemente a esta enzima, impide la hidrólisis de la acetilcolina, la cual se acumula en los sitios de transmisión colinérgica.

#### **Farmacodinamia**

Por su acción anticolinesterásica la neostigmina también produce otros efectos, como aumento de la secreción de diversas glándulas (bronquiales, lagrimales, salivales), contracción del músculo liso de diferentes órganos (bronquiolos, uréteres), bradicardia (que da lugar a caída del volumen por minuto) y descarga de las células ganglionares<sup>29</sup>. La neostigmina se une reversiblemente al sitio aniónico de la colinesterasa. El fármaco bloquea el sitio activo destinado para la acetilcolinesterasa, de modo que la enzima pierde su capacidad de deshacerse de las moléculas de acetilcolina antes de que lleguen a los receptores que se encuentran en la membrana posináptica. Esto permite que se alcance el umbral que dispara un nuevo impulso nervioso a la neurona distal. En pacientes con pocos receptores de la acetilcolina, como es caso en la miastenia gravis, al bloquear la acción de la acetilcolinesterasa se permite que la acetilcolina tenga oportunidad de unirse a sus receptores e impulsar una contracción muscular.

#### **Farmacocinética**<sup>30</sup>

La absorción por vía oral es mínima (< 2 %). El inicio de acción por vía intramuscular es de 20 a 30 minutos con una duración de acción entre 2,5 a 4 horas. El inicio de acción por vía intramuscular es de 10 a 20 minutos con una duración de acción de acción entre 1 a 2 horas. Su volumen de distribución varía de 35 a 265 ml/kg, se une a proteínas plasmáticas (albumina) en 15 a 25 %. Se metaboliza en el plasma por acetilcolinesterasa y en el hígado por sistema microsomal. Su tiempo de vida media es de 15 a 90 minutos. El 50 % de la droga se elimina por vía renal en forma inalterada.

- **Atropina<sup>27</sup>**

Los receptores colinérgicos muscarínicos, tanto en células que habitualmente reciben inervación colinérgica como en las que no la reciben, pero poseen dicho tipo de receptores. Esta selectividad de acción se puede perder por dos razones: por la utilización de dosis muy elevadas con las que se alcanza el bloqueo de receptores nicotínicos o por modificaciones químicas (ciertos compuestos con un amonio cuaternario) en su estructura, capaz de producir un bloqueo de receptores nicotínicos a concentraciones próximas a las que bloquean los receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos localizados en los diversos territorios muestran diferente sensibilidad a la acción bloqueadora de un inhibidor. Fármacos antagonistas muscarínicos son sustancias que inhiben de forma preferente y competitiva a los receptores muscarínicos.

**Farmacodinamia<sup>27</sup>**

En el estómago inhiben el tono y el peristaltismo retrasando su vaciado; en los intestinos delgado y grueso reducen el tono, la amplitud y la frecuencia de las contracciones, aunque se requieren dosis elevadas para producir este efecto, ya que la actividad motora intestinal no sólo depende de fibras pre y posganglionares colinérgicas, sino que intervienen también otros muchos mediadores químicos, por lo que el bloqueo muscarínico sólo tiene un valor muy limitado.

En las vías biliares, la inhibición del tono es escasa e inferior a la de otros relajantes directos de la fibra muscular lisa. En las vías urinarias, la acción es débil, y produce dilatación de pelvis, cálices, uréteres y reducción del tono vesical. Este efecto puede ser perjudicial en casos de retención urinaria por hipertrofia de próstata.

**Farmacocinética<sup>27</sup>**

Se absorben bien en el tubo digestivo ( $t_{máx} = 1$  h), difunden a todos los tejidos, atraviesan la BHE y la barrera placentaria, y aparecen en la leche materna. Penetran también a través de las mucosas, por ejemplo, la conjuntival.

Aunque la absorción por la piel es menor, en el momento actual se emplea la pomada de escopolamina para conseguir una absorción lenta y mantenida en la prevención de náuseas y vómitos. Los derivados con nitrógeno cuaternario se absorben mucho menos y penetran con dificultad la barrera hematoencefálica (BHE). La atropina se fija a proteínas en un 50%, presenta una semivida de 2,5 horas y se elimina, en su mayor parte, por la orina durante las primeras 12 horas.

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en los laboratorios de farmacología y toxicología, del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de agosto a noviembre de 2019.

#### 3.2 Población y muestra

##### 3.2.1. Población.

Hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, que fueron recolectadas en el distrito de Huamanguilla provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, ubicado a 3276 m.s.n.m.

##### 3.2.2. Muestra.

500 g de hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, muestreadas por conveniencia en las horas de la mañana (07:00 a.m.) (anexo 3). Fueron recolectadas con las hojas intactas; luego fueron lavados, secados en una habitación ventilada, sobre papel bond aproximadamente por una semana (anexo 04). Un ejemplar fue enviado para su identificación a la Blga. Laura Aucasime Medina, especialista en taxonomía y sistemática de plantas.

##### 3.2.3. Animales de experimentación

Se utilizaron 36 ratones albinos de 25 a 30 g machos, que fueron adquiridos en el Instituto Nacional de Salud (INS) – Lima y llevados al bioterio del área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; los cuales estuvieron bajo un proceso de adaptación de una semana, a una temperatura ambiente, manteniéndose una dieta balanceada y agua *ad libitum*. Mientras que para la prueba de toxicidad aguda se utilizaron veinte ratones albinos de 25 a 30 g hembras, adquiridos en el Instituto Nacional de Salud (INS) – Lima y llevados al bioterio del área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; los cuales estuvieron en adaptación durante una semana.

### **3.3. Métodos Instrumentales para la recolección de datos.**

#### **3.3.1. Obtención de extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”.**

Previo secado a la muestra (hojas), fueron sometidas a molienda con un mortero hasta su pulverización. Se pesó 500 g de muestra y se colocó en un frasco ámbar de boca ancha, se mezcló con el solvente hidroalcohólico al 80 %, hasta conseguir que el solvente esté por encima de la muestra molida en aproximadamente 1 cm de diferencia, se maceró por 7 días, durante el tiempo de maceración se agitó cada 12 horas para que el solvente se distribuya homogéneamente en la muestra. Después de la maceración se filtró y se concentró por evaporación usando el equipo baño María a 40° C por un día, después de llevar a la estufa hasta que la muestra seque.

#### **3.3.2. Tamizaje fitoquímico<sup>31</sup>**

Para determinar cualitativamente los metabolitos presentes en el “sauco” (*Sambucus peruviana*) se preparó el extracto hidroalcohólico, al cual se le realizó el tamizaje fitoquímico para determinar la presencia de diferentes metabolitos secundarios tales como: azúcares reductores, triterpenos, esteroides, saponinas, fenoles, taninos, aminoácidos, flavonoides, cardenólidos y alcaloides. Las reacciones de identificación se realizaron siguiendo la metodología propuesta por Miranda y Cuellar en el en el año 2000.

Se usaron diez tubos limpios y secos, a cada uno se agregó 2 mL del extracto hidroalcohólico, para proceder con las reacciones de identificación de metabolitos.

##### **a. Ensayo de Fehling A y B (azúcares reductores).**

Se agregó 2 mL de extracto hidroalcohólico y luego diez gotas del reactivo Fehling “A” más diez gotas del reactivo Fehling “B”, se llevó a baño María por diez minutos. Se observó un precipitado rojo ladrillo que indica un resultado positivo.

##### **b. Ensayo de Lieberman-Buchard (triterpenos – esteroides).**

Se tomó 2 ml de extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo, se agregó dos gotas de anhídrido acético y agitar. Luego se le agregó dos gotas de ácido sulfúrico. Se observó una coloración verde que indicó la presencia de esteroides<sup>31</sup>.

##### **c. Ensayo de espuma (saponinas).**

Se tomó 2 ml de extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo y agregó un mismo volumen de agua destilada, se agitó la muestra durante 5 minutos. Se observó la formación de espuma en la superficie del líquido y esta se mantuvo por más de 2 minutos.



**d. Ensayo de FeCl<sub>3</sub> (fenoles y taninos).**

Se tomó 2 mL de extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo y se le agregó 3 gotas de una solución de cloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica (Cloruro de sodio al 0,9 % en agua). Se observó la formación de una coloración verde intensa:

- Desarrollo de una coloración rojo – vino, compuestos fenólicos en general.
- Desarrollo de una coloración verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos.
- Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalactónicos.

**e. Ensayo de Ninhidrina (aminoácidos).**

Se tomó 2 mL de extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo, a este se le agregó 10 gotas de solución de Ninhidrina, luego procedimos a agitar la solución y colocamos en baño María durante 5 minutos. Observamos el cambio de coloración a azul violeta que indicó que la prueba fue positiva.

**f. Ensayo de Shinoda (flavonoides).**

Se tomó 2 mL de extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo, a este se le agregó 6 trozos de limaduras de Mg<sup>+2</sup>, diez gotas de HCl concentrado. Se observó la presencia de un anillo amarillo rojizo que indica la presencia de flavonoides.

**g. Ensayo de Kedde (cardenólidos).**

Se tomó 2 mL de extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo, a este se le agregó 1 mL del reactivo de Kedde, se dejó reposar durante 5 minutos. Se observó la presencia de una coloración violácea que indica la presencia de cardenólidos.

**h. Reacción de Dragendorf.**

Se tomó 2 mL del extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo, al cual se le agregó 1 mL de reactivo de Dragendorf, se observó la formación de un precipitado rojo ladrillo que indicó la presencia de alcaloides.

**i. Reacción de Mayer.**

Se tomó 2 mL del extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo, se calentó hasta sequedad, disolvimos el residuo con 1 mL HCl (ácido clorhídrico), luego se agregó NaCl (cloruro de sodio), se agitó y filtró. Finalmente se agregó dos gotas de solución reactiva, se observó la formación de precipitado blanco que indicó presencia de alcaloides.

**j. Reacción de Wagner.**

Se tomó 2 mL del extracto hidroalcohólico en un tubo de ensayo, al cual se le agregó 1 mL del reactivo de Wagner, se observó la presencia de un precipitado blanco.

### **3.3.3. Determinación de la toxicidad aguda oral de dosis límite (DL<sub>50</sub>)<sup>25</sup>**

La prueba de dosis límite es la prueba preferida cuando se considera que la toxicidad es baja y la letalidad es improbable.

- Se emplearon 20 ratones albinos, con un peso de 25 a 30 g (previamente fueron aclimatados a una temperatura ambiente 21 – 25 °C y 50 a 60 % de humedad con 12 horas de luz/oscuridad, estos tuvieron libre acceso de agua y alimento.
- Los ratones estuvieron en ayunas 4 horas antes del ensayo, con agua a libertad.
- Luego los animales fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos (grupo control y grupo experimental) con igual número de hembras y machos en ambos grupos. Después se procedió a administrar al grupo experimental una sola dosis de 2000 mg/kg de peso corporal por vía oral usando una cánula intragástrica, mientras que al grupo control se administró 0,3 mL de agua destilada. Se les proveyó comida luego de 2 horas de finalizar el ensayo.
- Se observó a los animales de prueba con especial atención en las primeras 4 horas y periódicamente durante las primeras 24 horas y después diariamente hasta un total de 14 días.
- Se determinó los pesos al inicio de la prueba y luego a los 7 y 14 días.

### **3.3.4. Determinación del efecto en la motilidad intestinal<sup>25</sup>.**

Para evaluar el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” se empleó el modelo *in vivo* de tránsito intestinal en ratones utilizando el carbón activado como contraste (patrón indicador) de la motilidad intestinal (peristaltismo).

### **3.3.5. Fundamento del método del tránsito intestinal con carbón activado<sup>25</sup>.**

En este ensayo, los animales se separaron en grupos de 06 y recibieron los tratamientos por vía oral mediante sonda, transcurridos 45 minutos, los animales recibieron la suspensión de carbón activado 10 % en solución de goma arábica 5 %, 0,5 mL/animal a través de sonda. Transcurridos 45 minutos, los ratones se sacrificaron en una cámara de dióxido de carbón y se realiza la extirpación inmediata del intestino desde el píloro hasta el principio del ciego. Así, se realizó la medición de la longitud total, del intestino delgado y de la distancia recorrida por la suspensión de carbón activado. El resultado se expresó en porcentaje de la longitud total del intestino delgado. Los intestinos se pesan individualmente en una balanza analítica.

### **Fármacos de referencia**

- Atropina 1 mg/2 mL en ampolla, se administró por vía oral a una concentración de 7 mg/kg de peso animal.
- Neostigmina 0,5 mg/mL en ampollas a una dosis de 10 µg/kg

### **3.3.6. Procedimiento experimental**

- Se utilizaron 36 ratones con un peso de 25 a 30 g, en ayunas durante 24 horas y recibieron agua a libertad.
- Los animales fueron distribuidos al azar en seis grupos de seis ratones cada uno.
- Se pesó a los animales de cada grupo y se registró dichos pesos.
- Se administró intragastricamente las drogas de prueba: neostigmina (10 µg/kg), atropina (7 mg/kg), extractos (125, 250 y 500 mg/kg) y solución salina fisiológica (0,1 ml/10 g).
- Transcurridos 60 minutos, se administró la suspensión de carbón activado al 10 % (0,1 ml/10 g) por vía oral.
- Transcurridos 60 minutos después de los tratamientos, los ratones fueron sacrificados con dosis letal de tiobarbital.
- Luego se realizó la extirpación inmediata del intestino delgado, desde el píloro hasta el inicio del ciego.
- Se realizó la medida de la longitud total del intestino y de la distancia recorrida por la suspensión del carbón activado.
- Con los datos obtenidos se realizó la determinación de los parámetros a evaluar como el porcentaje de tránsito intestinal, haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{\text{Distancia recorrida por el carbon}}{\text{Largo total del intestino delgado}} \times 100$$

### 3.4. Diseño experimental:

El diseño que se utilizó, es el diseño con pos prueba únicamente y grupo control. Este diseño se diagrama de la siguiente manera.

**Tabla 1.** Diseño de investigación con postprueba y grupo control de la motilidad intestinal.

Grupos	Tratamientos	Observación
G <sub>1</sub>	-	O <sub>1</sub>
G <sub>2</sub>	x	O <sub>2</sub>

Donde:

- RG : corresponde a los grupos experimentales.
- X : tratamiento.
- O : observación.
- : agua destilada.

Se formó 6 grupos de 6 ratones cada uno distribuido aleatoriamente, los que fueron sometidos al siguiente tratamiento:

**Tabla 2.** Distribución de los grupos para determinar el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” en ratones albinos 2019.

Grupo	N° de ratones por grupo	Tratamiento (X <sub>1</sub> )	Dosis	Indicador Para ver recorrido (X <sub>2</sub> )	Dosis (Carbón activado 10 %)	Vía de adm.
G <sub>1</sub>	6	Control: Agua destilada	0,1 mL/10g	Carbón activado	0,1 mL/10g	VO
G <sub>2</sub>	6	Control - : Atropina	7 mg/kg	Carbón activado	0,1 mL/10g	VO
G <sub>3</sub>	6	Control +: Neostigmina	10 µg/kg	Carbón activado	0,1 mL/10g	VO
G <sub>4</sub>	6	Extracto hidroalcohólico	125 mg/kg	Carbón activado	0,1 mL/10g	VO
G <sub>5</sub>	6	Extracto hidroalcohólico	250 mg/kg	Carbón activado	0,1 mL/10g	VO
G <sub>6</sub>	6	Extracto hidroalcohólico	500 mg/kg	Carbón activado	0,1 mL/10g	VO

Después de 30 a 45 min. Sacrificar con dosis letal de tiobarbital y medir la longitud del intestino delgado y el recorrido del carbono activo. Calcular porcentaje de recorrido del carbón activado.

### **3.5. Análisis estadístico**

Los datos fueron agrupados y presentados en tablas, expresado en registros fotográficos y figuras que explican mejor los hallazgos. El efecto sobre la motilidad intestinal se evaluó mediante el paquete estadístico SPSS versión 23, utilizando la prueba ANOVA y la prueba de comparaciones múltiples Tukey. El valor de  $p < 0,05$ , se consideró como el nivel estadístico significativo.

En el ensayo de toxicidad se calculó también las medias y desviación estándar de la variación de peso corporal y se graficó en barras de histogramas entre peso promedio versus tiempo de observación.



#### **IV. RESULTADOS**





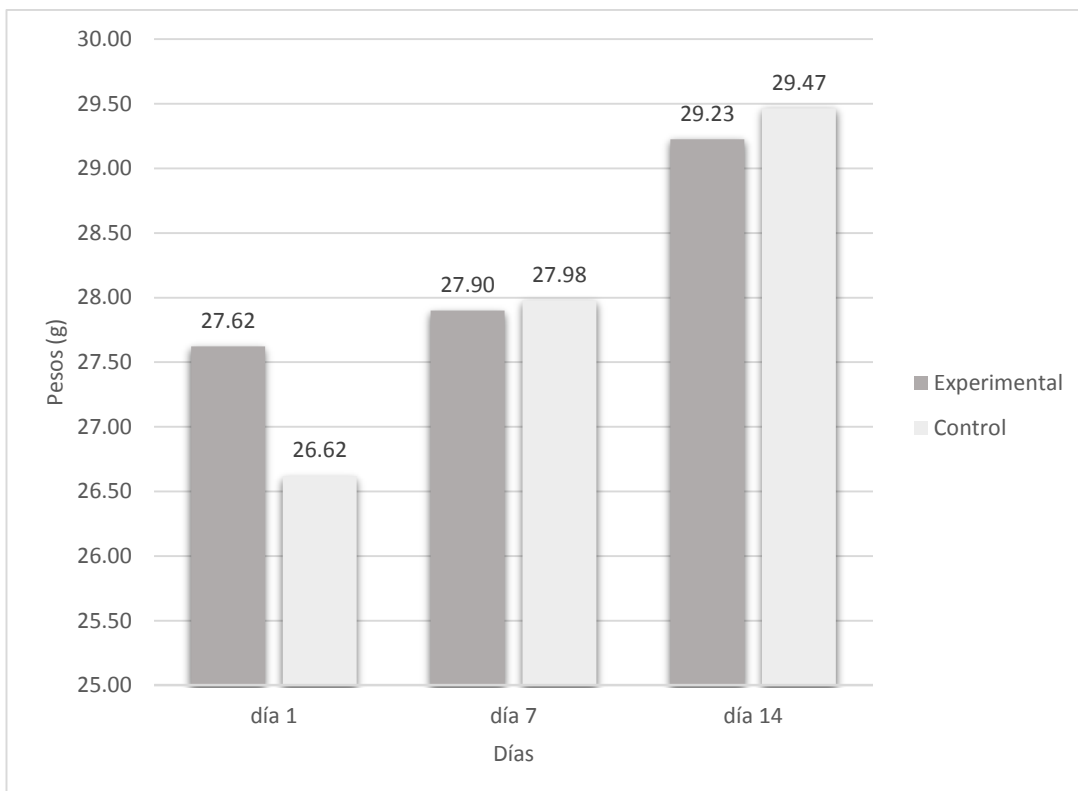
**Tabla 3.** Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, Ayacucho - 2019.

<b>Metabolitos secundarios</b>	<b>Ensayos</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Resultados</b>
Azúcares reductores	Fehling	Precipitado color rojo ladrillo	(+)
Esteroides	Lieberman-Buchard	Coloración verde oscuro	(+++)
Saponinas	Espuma	Espuma	(+++)
Fenoles y taninos	Cloruro férrico	Intensa coloración verde	(+++)
Aminoácidos	Ninhidrina	Coloración azul violáceo	(++)
Flavonoides	Shinoda	Intensa coloración amarillo	(+++)
Cardenólidos	Kedde	coloración violeta	(+)
Alcaloides	Dragendorf	Precipitado naranja	(++)
Alcaloides	Mayer	Precipitado amarillo ámbar	(++)
Alcaloides	Wagner	Precipitado marrón	(++)

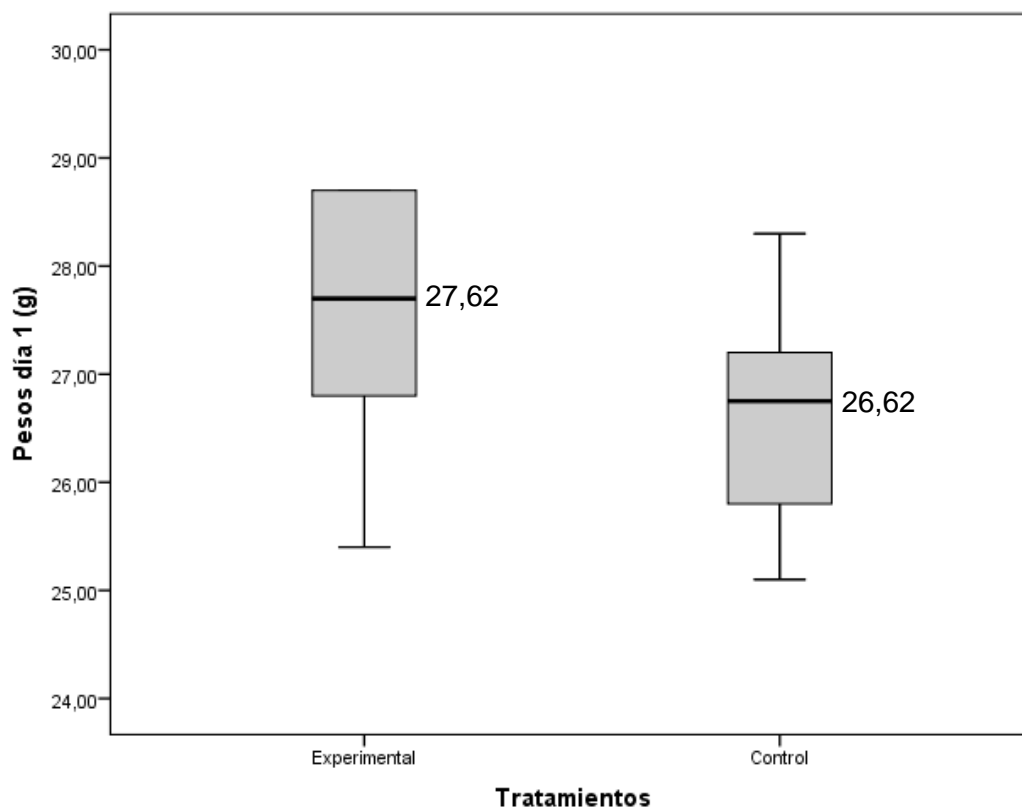
Leyenda: (+): Leve, (++): Moderado, (+++): intenso.

**Tabla 4.** Manifestaciones fisiológicas de los ratones en la evaluación de la toxicidad aguda a dosis de 2000 mg/kg con el extracto hidroalcohólico de hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”. Ayacucho 2019.

Manifestaciones fisiológicas	Grupo control	Grupo con dosis de 2000 mg/kg
Disminución actividad motora	1/10	1/10
Aumento de actividad motora	3/10	5/10
Pérdida de reflejos de enderezamiento	0/10	0/10
Lagrimación	0/10	0/10
Mucosas pálidas	0/10	0/10
Mucosas hiperémicas	0/10	0/10
Erección de la cola	0/10	0/10
Diarrea	0/10	2/10
Comportamiento agresivo	2/10	2/10
Atemorizado	4/10	4/10

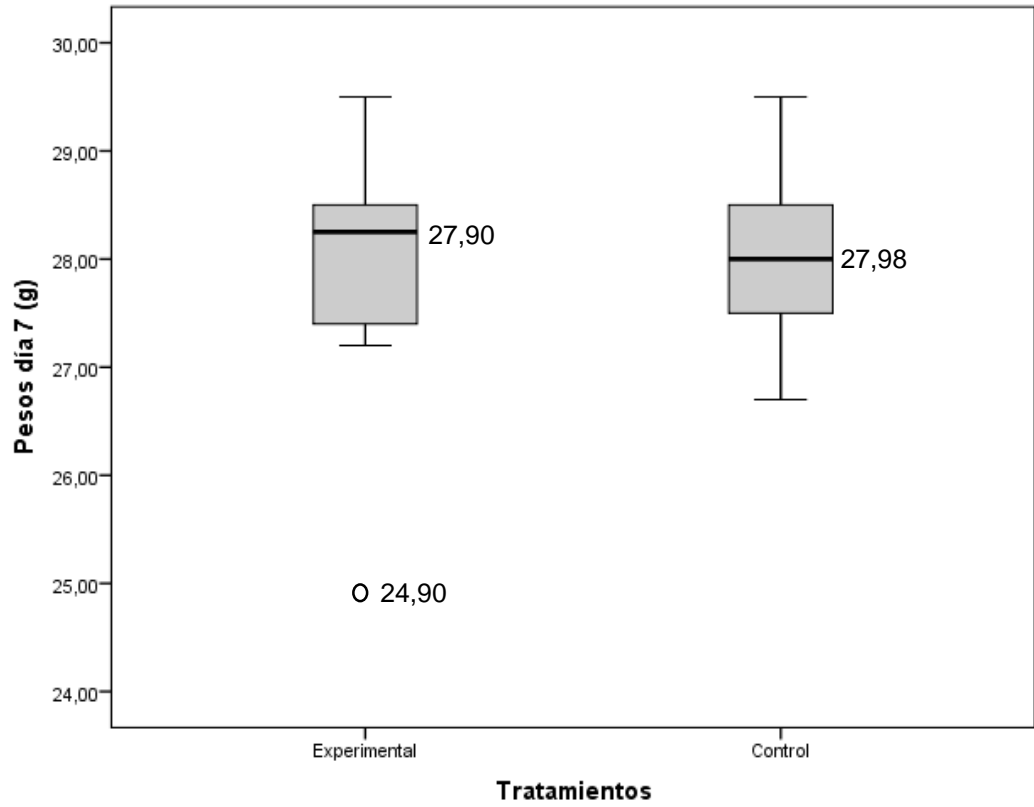


**Figura 3.** Variación de peso corporal en el ensayo de toxicidad aguda por extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK "sauco". Ayacucho - 2019.



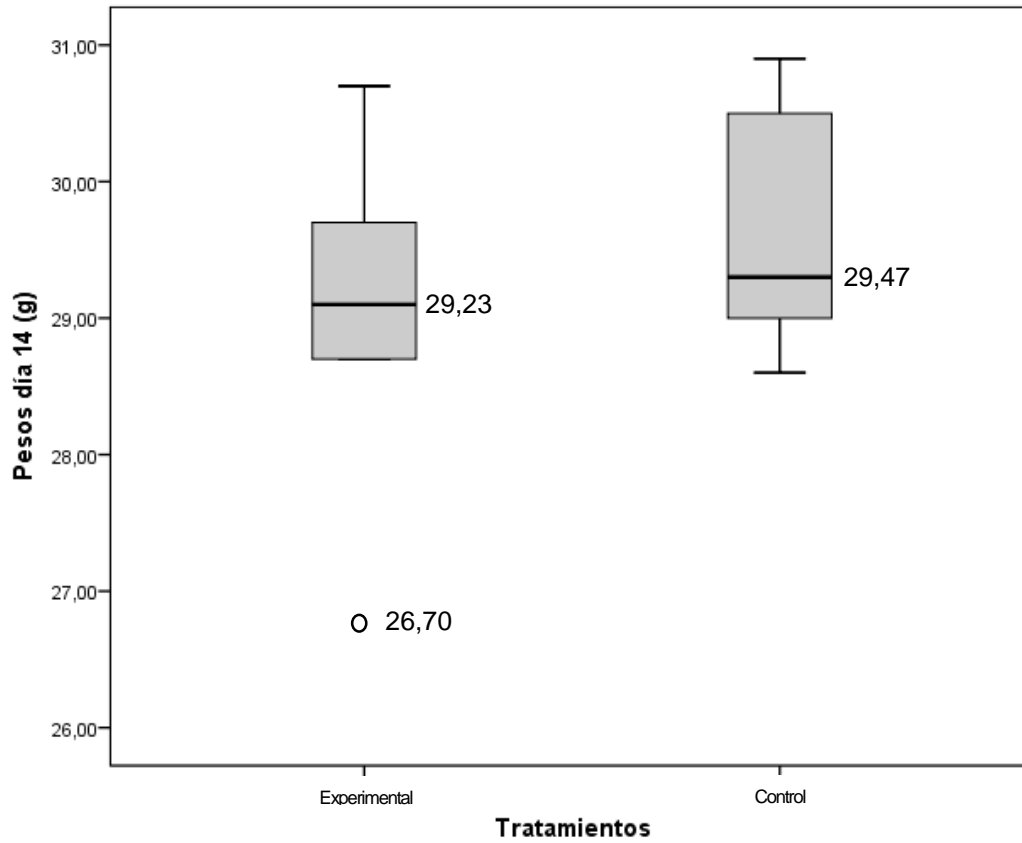
T de Student:  $\alpha=0,05$  y  $p=0,055$

**Figura 4.** Variación de peso corporal de ratones en función al día 1 al evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, Ayacucho 2019.



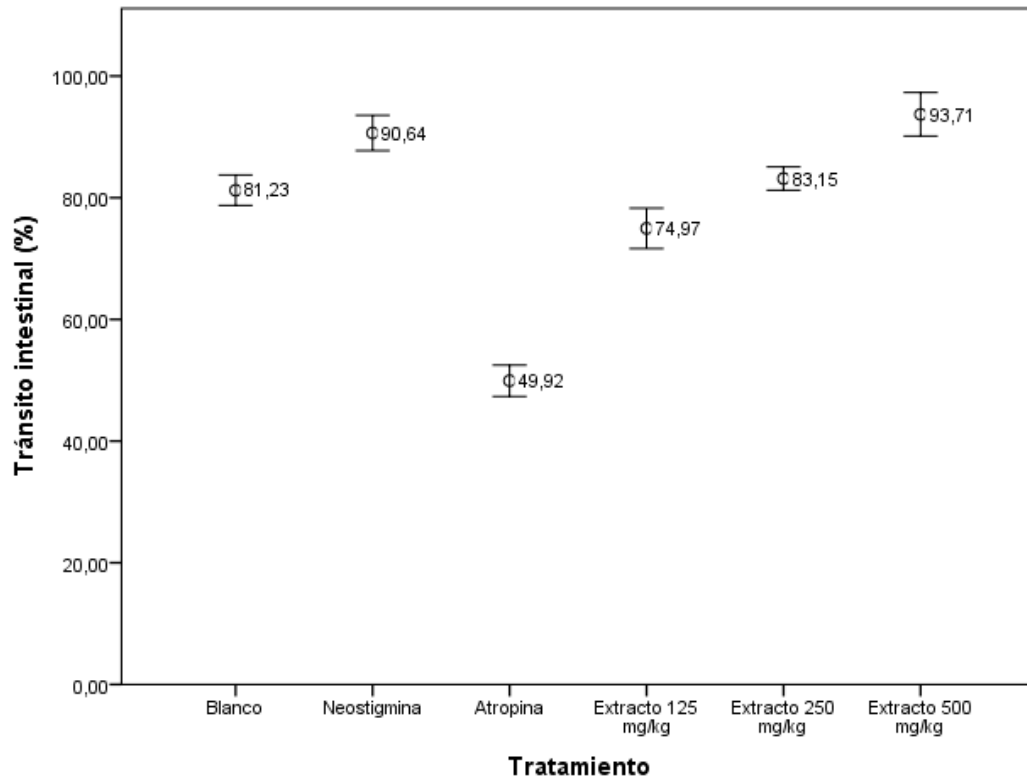
T de Student:  $\alpha=0,05$  y  $p=0,870$

**Figura 5.** Variación de peso corporal de ratones en función al día 7 al evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK "sauco", Ayacucho 2019.



T de Student:  $\alpha=0,05$  y  $p=0,358$

**Figura 6.** Variación de peso corporal de ratones en función al día 14 al evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, Ayacucho 2019.



**Figura 7** Variación de porcentaje del tránsito intestinal por efecto de la administración de blanco, neostigmina, atropina y extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “Sauco” en ratones albinos, Ayacucho - 2019.





## V. DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” usado comúnmente en la medicina tradicional para tratar síntomas gastrointestinales, la cual se procedió a realizar una extracción hidroalcohólica al 80 % por 7 días de maceración en constante agitación durante 7 días, a fin de demostrar que el extracto tuvo efecto sobre la motilidad intestinal, para ello se determinó cualitativamente los principales grupos de metabolitos secundarios presentes en el extracto el que desarrolló según la técnica de Miranda y Cuellar, por medio de reacciones de color y precipitación, permitiendo así observar la presencia de alcaloides, fenoles, flavonoides, triterpenos, saponinas, quinonas, compuestos en general. Los extractos hidroalcohólicos son los que poseen mayor diversidad de componentes químicos donde la concentración de principios activos es óptima, facilitando la dosificación de los mismos<sup>31</sup>.

La tabla 3, muestra el resultado del análisis fitoquímico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, demostrando la presencia de azúcares reductores, esteroides, saponinas, fenoles, taninos, aminoácidos, flavonoides, cardenólidos y alcaloides. Similares a Borgo y Trujillo<sup>12</sup> que evaluaron el efecto antiinflamatorio del gel del extracto etanólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” en ratas albinas, demostraron la presencia de glicósidos, alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos y triterpenos, del mismo modo Reyes *et al*<sup>2</sup> que evaluó el efecto antioxidante *in vitro* de los flavonoides obtenidos de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, demostrando la presencia de los siguientes metabolitos secundarios: aminoácidos, lactonas, triterpenos – esteroides, antocianidinas, saponinas y polifenoles.

Al realizar el ensayo de Fehling, se observó la formación de un precipitado de color rojo ladrillo (+), este ensayo hace uso de dos reactivos que son usados simultáneamente

uno de sulfato de cobre y otra de tartrato sodio-potasio en solución de hidróxido de sodio, el ion cúprico que se encuentra en medio alcalino, forma un complejo cúprico-tartrato, que oxida a los aldehídos provenientes de azúcares reductores presentes en el extracto, formando un precipitado de óxido cuproso que tiene un color rojo ladrillo<sup>33</sup>.

Al realizar el ensayo de Lieberman-Bouchard, se observó una la formación de una coloración final de verde oscuro (+++), el color es debido a que el grupo hidroxilo (-OH) del esteroide sufre una oxidación gradual al reaccionar con los ácidos fuertes, constituidos por ácido sulfúrico y anhídrido acético, dado que el ensayo busca determinar la presencia de esteroides y triterpenos, la coloración final determina la presencia de esteroides, para realizar este ensayo no debe haber agua en el medio de reacción, debido a la reacción violenta que produce el ácido sulfúrico y el agua<sup>34</sup>.

Al realizar el ensayo de espuma presentó un resultado positivo (+++), se observó la formación de espuma en la superficie el líquido de más de 2 mm y que se mantuvo por más de 2 minutos. Según bruneton<sup>35</sup>, desde el punto de vista de químico, las saponinas al ser hidrolizadas rinden de 2 a 6 residuos de monosacáridos y una porción carbonada policíclica que es la aglicona de glicósido, a la cual se le denomina sapogenina (contiene esteroides). Las saponinas presentan diversas actividades biológicas y farmacológicas tales como: actividad hemolítica, antiinflamatoria, tensoactiva, antifúngica, antibacteriana, antitumoral, relajan el intestino e incrementan las secreciones de la mucosa bronquial, diuréticos y facilitan la expectoración.

Al realizar el ensayo de cloruro férrico, se observó la formación de un intenso coloración azul negruzco (+++) ya que los fenoles y taninos forman un complejo con el Fe (III) que es intensamente coloreado, en este ensayo la formación de una coloración rojo negruzco indica la presencia de compuestos fenólicos, la coloración verde intensa indica la presencia de taninos pirocatecólicos y una coloración azul negruzca que indica la presencia de taninos pirogalactónicos<sup>34</sup>.

Al realizar el ensayo de Ninhidrina, se observó la formación de una coloración azul violáceo (++), la ninhidrina (hidrato de tricetohidrendeno) es un oxidante energético que por desaminación oxidativa de los aminoácidos conduce a la formación del aldehído correspondiente, con liberación de amoniaco y gas carbónico y formación de ninhidrina reducida o hidrindantina. La molécula hidrindantina, en presencia de otra de ninhidrina, condensa a través del amoniaco produciendo una estructura

denominada indanona o púrpura de Ruhemann, manifestando un color azul violáceo<sup>36</sup>.

Al realizar el ensayo de Shinoda, se observó un intenso coloración amarillo que indica un resultado positivo (+++), este ensayo es específico para determinar flavonas e isoflavonas, en esta reacción el magnesio metálico es oxidado por el HCl concentrado, dando como productos al hidrógeno molecular, que es eliminado en forma de gas y el cloruro de magnesio forma complejos de colores característicos<sup>34</sup>.

Al realizar el ensayo de Kedde, se observó la formación de una leve coloración violeta (+) lo que sugiere la presencia de glicósidos cardiotónicos, los glicósidos cardiotónicos incrementan la fuerza de contracción del corazón y se utilizan para tratar a pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>34</sup>.

Al realizar la reacción de Dragendorff, se observó la formación de un precipitado rojo naranja (++) , en la reacción de Mayer se observó la formación de un precipitado amarillo ámbar (++) y finalmente el ensayo de Wagner presentó la formación de un precipitado marrón (++) , estos resultados demostraron la presencia de alcaloides, todas estas reacciones basan su mecanismo en la formación de complejos entre los alcaloides y metales pesados presentes en los reactivos. En el caso del reactivo de Wagner se utiliza una solución saturada de ácido pícrico, que por medio de resinas intercambiadoras separen los alcaloides, mientras que para los otros dos ensayos se utilizan compuestos yodados<sup>34</sup>.

Para poder evaluar la toxicidad aguda oral de las hojas del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK "sauco", se empleó la prueba de dosis límite (2000 mg/kg de peso corporal), debido a que existe información de la no toxicidad por parte de los que han hecho uso de la planta. Según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE/OECD), cuando la información sugiriera que nos es probable la aparición de mortalidad con la dosis máxima (2000 mg/kg peso corporal), se realizará una prueba límite<sup>37</sup>.

En las pruebas de toxicidad oral aguda en ratones, los resultados no revelaron señales de toxicidad sistémica con la administración del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK "sauco", en la tabla 4, se observó que algunos animales de ensayo presentaron diarrea y cambios en su comportamiento (atemorizados y agresivos) aunque esto se podría atribuir a la manipulación y el estrés provocado por el ensayo, además que estos efectos estuvieron presentes

en el grupo control. Los resultados caracterizan al extracto hidroalcohólico de hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” como poco tóxicos. Según Larini, que clasifica los agentes tóxicos, vía oral, como extremadamente tóxicos ( $DL_{50}$  igual o inferior a 25 mg/kg), altamente tóxicos ( $DL_{50}$  entre 100 y 500 mg/kg), medianamente tóxicos ( $DL_{50}$  entre 500 y 2000 mg/kg) y poco tóxicos ( $DL_{50}$  sobre 2000 mg/kg).

Estudios similares, basados en el mismo método reportan los siguientes resultados:

Yupanqui<sup>17</sup>. Evaluó el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ipomoea pubescens* Lam “papilas”, cuyo objetivo también fue determinar la toxicidad aguda oral a una dosis límite de 2000 mg/kg de peso corporal, determinó que esta era no tóxica de acuerdo a lo establecido por la OECD.

Carbajal<sup>18</sup>. Evaluó el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de *Columellia obovata* R&P “pisca pisca”, cuyo objetivo también era determinar la toxicidad aguda oral a una dosis límite de 2000 mg/kg de peso corporal, observaron que esta no demostró toxicidad aguda oral a dosis límite y clasificándola como no tóxica.

Además, durante la prueba de toxicidad reportado en la figura 3, se observó que la media de los pesos de los ratones incrementó de 27,62 a 27,90, este incremento fue menor en comparación a los 7 días posteriores que fue de 27,90 a 29,23; lo cual se explicó por el efecto de estimular la motilidad intestinal de extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, que fue demostrado anteriormente. Esto demuestra que la dosis de 2000 mg/kg es bien tolerado. Por lo tanto, se demostró que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” no es tóxico.

Con relación a la determinación del peso corporal de los ratones hasta los 14 días de exposición (figura 3), se observó el día 1 (anexo 12) al realizar la prueba T de Student de muestras independientes se observó que la media del grupo experimental no presentó diferencia significativa a la media de los pesos del grupo control ( $p=0,055$ ), el día 7 (anexo 12) la media de los pesos del grupo experimental no presentó diferencia significativa a la media de los pesos del grupo control ( $p=0,870$ ) y el día 14 (anexo 12) la media de los pesos del grupo experimental no presentó diferencia significativa a la media de los pesos del grupo control ( $p=0,358$ ), durante los 14 días de exposición no se llegó a

demostrar que la variación del peso dependiente del tratamiento administrado, de modo que no se llegó a demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control. Si bien el extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK estimula la motilidad intestinal, no llegó a ser un factor crítico para que la media del peso corporal del grupo experimental disminuyera significativamente.

Esta información concuerda con lo descrito por Yupanqui<sup>17</sup>, que evaluó el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico *Ipomoea pubescens* Lam “papilas” y a su vez evaluó la toxicidad aguda oral del mismo, describiendo lo siguiente: la media de los pesos de los ratones disminuyeron relativamente entre los siete primeros días de 25,5 g a 23,9 g lo que se explica por el efecto sobre la motilidad intestinal, demostrado en su investigación, para luego a los 14 días de exposición el peso fue de 24,4, demostrando que la dosis de 2000 mg/kg de peso corporal es bien tolerado, demostrando que el extracto no es tóxico.

Para poder evaluar el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” y comparar con el grupo control se empleó el modelo de tránsito intestinal con carbón activado (Arbos y col). En la (figura 7), se observa el resultado del porcentaje de tránsito intestinal de la neostigmina (control positivo), atropina (control negativo) y de los extractos de 125, 250 y 500 mg/kg; obteniendo los siguientes resultados para el blanco 81,23 %, neostigmina 90,64 %, atropina 49,92 % y para los extractos hidroalcohólicos fueron 74,97 %; 83,15 % y 93,71 % respectivamente. Se encontró que todos los tratamientos del extracto hidroalcohólico incrementaron el tránsito intestinal significativamente y se corrobora que a mayor dosis estimula mejor la motilidad intestinal que a menor dosis y se puede decir que es dosis dependiente.

Al realizar la prueba de ANOVA con un nivel de confianza de 95 %, demostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (anexo 13) por lo tanto existe una variación de medias, que nos llevó a realizar la prueba de Tukey (anexo 16) donde encontramos que existe diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre el grupo fármaco de referencia (neostigmina) con el extracto 125 mg/kg y 250 mg/kg del extracto ( $p = 0,000$ ) y ( $0,001$ ) respectivamente, mientras el extracto hidroalcohólico de 500 mg/kg no presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,392$ ) con el fármaco de referencia neostigmina. El extracto de 500 mg/kg mostró mayor efecto estimulante sobre la motilidad intestinal (93,71 %).

Al realizar la prueba de Tukey (anexo 15) se determinó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos del extracto ( $p < 0,05$ ), en donde nos muestra que la dosis de 500 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” posee mejor efecto sobre la motilidad intestinal, expresado en el menor tránsito intestinal del carbón activado en las dosis de 125 y 250 mg/kg que presentaron menos efecto farmacológico. Al observar los resultados confirmamos que mediante la prueba de comparaciones múltiples de Tukey (anexo 16) las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) que existe en el porcentaje de tránsito intestinal entre la atropina (fármaco de referencia) y los tratamientos de extracto, donde la dosis de atropina presentó mayor actividad espasmolítico; expresada en la menor distancia de recorrido del carbón activado en el intestino en comparación con las dosis del tratamiento del extracto, debido a que la atropina antagoniza competitivamente los receptores muscarínicos. La atropina y compuestos afines son antagonistas competitivos de la acetilcolina (ACh); en el caso del músculo liso intestinal compiten por el sitio de unión en el receptor muscarínicos  $M_3$ , de ahí que una de sus acciones farmacológicas sea la antiespasmódicas<sup>38</sup>.

## VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” tiene efecto laxante sobre la motilidad intestinal.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” posee los metabolitos secundarios como: azúcares reductores, esteroides, saponinas, fenoles, taninos, aminoácidos, flavonoides, cardenólidos y alcaloides.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” no demostró toxicidad aguda a dosis de 2000 mg/kg.
4. La dosis que presenta mejor efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” fue de 500 mg/kg.





## VII. RECOMENDACIONES

1. Al utilizar plantas medicinales para prevenir o tratar algún tipo de malestar, no se debe hacer un uso excesivo de estas, ya que con tratamientos muy prolongados podría desencadenar efectos adversos que pueden ser perjudiciales para la salud de las personas.
2. Continuar con el estudio fitoquímico, farmacológico y toxicológico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”.
3. Aislar e identificar los metabolitos secundarios presentes en las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” responsables del efecto sobre la motilidad intestinal.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remes J. Estreñimiento: evaluación inicial y abordaje diagnóstico. 23 Septiembre 2005.307;7.
2. Higgins PDR, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* abril de 2004;99(4):750-9.
3. MINSA. Cifras sobre Estreñimiento [Internet]. Perú: MINSA; 2015 [citado 23 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe>
4. Chávez-Servia JL, Tuxill J, Jarvis D. Manejo de la diversidad de los cultivos en los agroecosistemas tradicionales. 2004.
5. Berrospi C, Sánchez K. Actividad laxante del Extracto Hidroalcohólico del fruto *Hylocereus undatus* (Haw) Britton & Rose “pitahaya roja” en ratones albinos de la especie *Mus musculus*. *Univ Priv Norbert Wien* [Internet]. 14 de mayo de 2018 [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/1668>.
6. Comisión Nacional contra la Biopiratería - minagri. Líneas de cultivos emergentes: el «sauco» [Internet]. MINAGRI. 2016 [citado 20 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.indecopi.gob.pe/documents/20791/369580/Boletin+N%C2%B0+10++SAUCO/8011750a-ec3d-301d-8154-73c99b9d6c0a>
7. Toso R, Skliar M, Verna E. Método radiológico para evaluar la motilidad gastrointestinal empleando ratones no anestesiados. Argentina: Universidad Nacional de La Pampa; 2011. 11 p.
8. Gayoso M, Muñoz R, Villar R, Rojo M, Jiménez P, Ferreras JM. Specific dose-dependent damage of Lieberkuhn crypts promoted by large doses of type 2 ribosome-inactivating protein nigrin b intravenous injection to mice. 1ra edición. México: Toxicol-App-Pharmacol; 2010. 138-146 p.
9. Malagelada C. Evaluación de la motilidad intestinal mediante análisis de las imágenes endoluminales España [Internet]. Tesis doctorales. 2010 [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/4565>
10. Politi A, Moreira RRD, Salgado HRN, Pietro RCLR. Pruebas preliminares de motilidad intestinal y de toxicidad oral aguda con extracto de corteza en polvo de *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec. (Humiriaceae) en ratones. *Rev Pan-Amaz Saúde.* marzo de 2010;1(1):187-9.
11. Toso H, Toribio K, Mengelle C, Boeris C. Plantas de la provincia de La Pampa, Argentina, con actividad gastroprotectora y antiespasmódica. *Fac. Cienc. Vet. Univ. Nac. Pampa* [Internet]. 2010 [citado 12 de agosto de 2019]. Disponible en:

- [http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/publicaciones/archivos/Volumen9N1/05\\_toso.pdf](http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/publicaciones/archivos/Volumen9N1/05_toso.pdf).
12. Borgo J, Trujillo R. Efecto antiinflamatorio del gel a base del extracto etanólico de las hojas de *sambucus peruviana* kunth (sauco) en ratas albinas. Univ. Inca Garcilaso Vega Ancash [Internet]. 23 de abril de 2018 [citado 28 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/2425>
  13. Cáceres A. Actividad laxante del extracto etanólico de las hojas de Origanum majorana L. “mejorana” en ratones. Universidad Privada Norbert Wiener.Lima [Internet]. 4 de diciembre de 2018 [citado 1 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/2570>
  14. Horna L, López C. Estudio farmacognóstico y cuantificación de flavonoides totales de las hojas de *sambucus peruviana* h.b.k. (sauco) proveniente de la ciudad de Huamachuco. Universidad Nacional de Trujillo [Internet]. 2012 [citado 28 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/4178>
  15. Ramírez J. Efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze «Canchalagua» en ratas albinas. Universidad Nacional Mayor San Marcos [Internet]. 2010 [citado 1 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/240>
  16. Huallpa R. Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Psidium guajava* L. «guayaba» en ratones, Ayacucho 2018. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga [Internet]. 2018 [citado 1 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2724>
  17. Yupanqui H. Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Ipomoea pubescens* Lam. “papilas” en ratones albinos. Ayacucho – 2018. Vol. I. Ayacucho- Perú: UNSCH; 2018.
  18. Carbajal H. Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Columellia obovata* R. & P. «pisca pisca». Ayacucho - 2015. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga [Internet]. 2015 [citado 1 de septiembre de 2019]; Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2534>
  19. Ccaccro R. Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl. «kimsa cucho» en ratones albinos, Ayacucho - 2013. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga [Internet]. 2014 [citado 1 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/1497>.

20. Cárdenas Q, Alfredo N. Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Otholobium pubescens* (Poir.) J.W. Grimes «wallwa». Ayacucho - 2013. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga [Internet]. 2013 [citado 28 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2495>.
21. López E. Determinación del método de extracción de mayor rendimiento de flavonoides totales de las hojas de *Sambucus peruviana* H.B.K. [Tesis]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2012.
22. Lovera A. Análisis comparativo de las propiedades físicas y químicas del fruto de saúco (*sambucus peruviana* H.B.K.) evaluadas en dos rangos altitudinales en la parte alta de la cuenca del río Llaucano. [Tesis]. Cajamarca – Perú: Universidad Nacional Agraria La Molina Facultad de Ciencias Forestales; 2006.
23. Villar R. Farmacognosia General. 11va ed. Madrid-España: Síntesis S.A.; 2000.
24. Tresguerres G. Fisiología Humana [Internet]. 3ra Edición. Vol. I. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2015 [citado 19 de agosto de 2019]. 728-729 p. Disponible en: [http://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros10/libro 123.pdf?fbclid=IwAR1RYeQ2hp66KDd3e6ZVn99R9htXFzfiRLfEF\\_7jL7QL789n85sflI5ITFE](http://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros10/libro%20123.pdf?fbclid=IwAR1RYeQ2hp66KDd3e6ZVn99R9htXFzfiRLfEF_7jL7QL789n85sflI5ITFE)
25. González J, Cabrera P, Bermejo M. Metodologías Biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos [Internet]. 1ra edición. Vol. I. México: Universitas; 2015 [citado 11 de agosto de 2019]. 567 p.
26. Aguirre R, Avila M, Barradas G, Calderon J, Calixto J, Campos A. Manual de práctica de laboratorio de farmacología. 2da ed. México: Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.
27. Flórez S. Farmacología humana. 6ta edición. Vol. I. España: Elsevier Masson; 2014. 863-864 p.
28. Martínez J. Listado de Medicamentos de venta libre para el estreñimiento [Internet]. 1ra. Edición. Family Doctor; 2009 [citado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://es.familydoctor.org/laxantes-medicamentos-de-venta-libre-para-el-estreñimiento>
29. Rodríguez F. Vademecum académico de medicamentos. 6ta edición. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2013. 328 p.
30. DIGEMID. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. 3ra edición. Perú: Digemid; 2011. 699 p.
31. Miranda M, Cuellar A. Manual de prácticas de laboratorio «Farmacognosia y

- Productos Naturales». 12va ed. Habana-Cuba: Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana; 2000.
32. Reyes S, Venegas E, Ruidías D, Horna L, López W. Capacidad antioxidante in vitro de los flavonoides totales obtenidos de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK. (sauco) proveniente de la ciudad de Huamachuco. Trujillo: Revista Farmaciencia; 2013.
  33. Manual de laboratorio de Química Orgánica [Internet]. Colombia: Departamento de ciencias Básicas, Universidad de Bogota «Jorge Tadeo Lozano»; 2012 [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en: [http://avalon.utadeo.edu.co/comunidades/estudiantes/ciencias\\_basicas/organica/guia\\_5\\_reconocimiento\\_alcoholes\\_aldehidos\\_cetona.pdf](http://avalon.utadeo.edu.co/comunidades/estudiantes/ciencias_basicas/organica/guia_5_reconocimiento_alcoholes_aldehidos_cetona.pdf).
  34. Ganoza J. Fundamentos de Reacciones de Coloración y Precipitación en la Identificación de Metabolitos secundarios de Plantas Medicinales. Vol. 1. Universidad Nacional de Trujillo; 2001. 41-46 p.
  35. Bruneton J. Farmacognosia, fitoquímica de las plantas medicinales. 2da ed. Vol. II. Madrid-España: Acribia S.A.; 2017. 672 p.
  36. Lozano J, Tudela J. Prácticas de Bioquímica, Experimentación y Simulación. 3ra Ed. Madrid-España: Sintesis S.A.; 1998. 160 p.
  37. OECD. Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2019]. Disponible en: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method\\_9789264071001-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method_9789264071001-en).
  38. Astudillo A, Navarrete A. El reino vegetal, fuente de agentes antiespasmódicos gastrointestinales y antidiarreicos [Internet]. 1ra ed. México D.F.: Departamento de Biofísica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas; 2012 [citado 2 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://relaquim.com/archive/2009/p2009371-7.pdf>.

## **ANEXOS**





## Anexo 1

Certificado de identificación taxonómica de *Sambucus peruviana* "sauco".  
Ayacucho 2019.

### CONSTANCIA

**LA BIOLOGA LAURA AUCASIME MEDINA ESPECIALISTA EN  
TAXONOMÍA Y SISTEMÁTICA DE PLANTAS DEJA CONSTANCIA:**

Que, la Bachiller en Farmacia y Bioquímica, Srta. Cyntia Rosmery,  
GUTIÉRREZ ROJAS, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para  
trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de  
Clasificación de Cronquist. A. 1988, siendo su taxonomía el siguiente:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	DIPSACALES
FAMILIA	:	CAPRIFOLIACEAE
GENERO	:	<u>Sambucus</u>
ESPECIE	:	<i>Sambucus peruviana</i> HBK.
N.V.	:	"sauco"

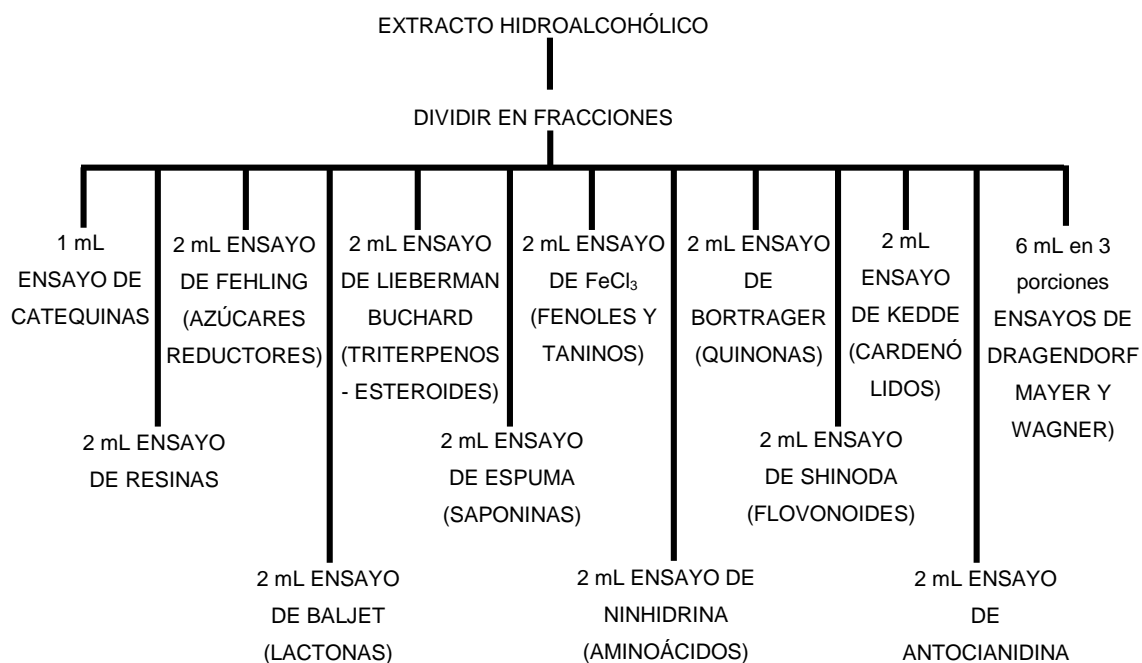
Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la  
interesada para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 15 de Julio del 2 019.

  
LAURA AUCASIME MEDINA  
BIÓLOGA  
Reg. C.B.P. N° 583 C.R. - XIII

## Anexo 2

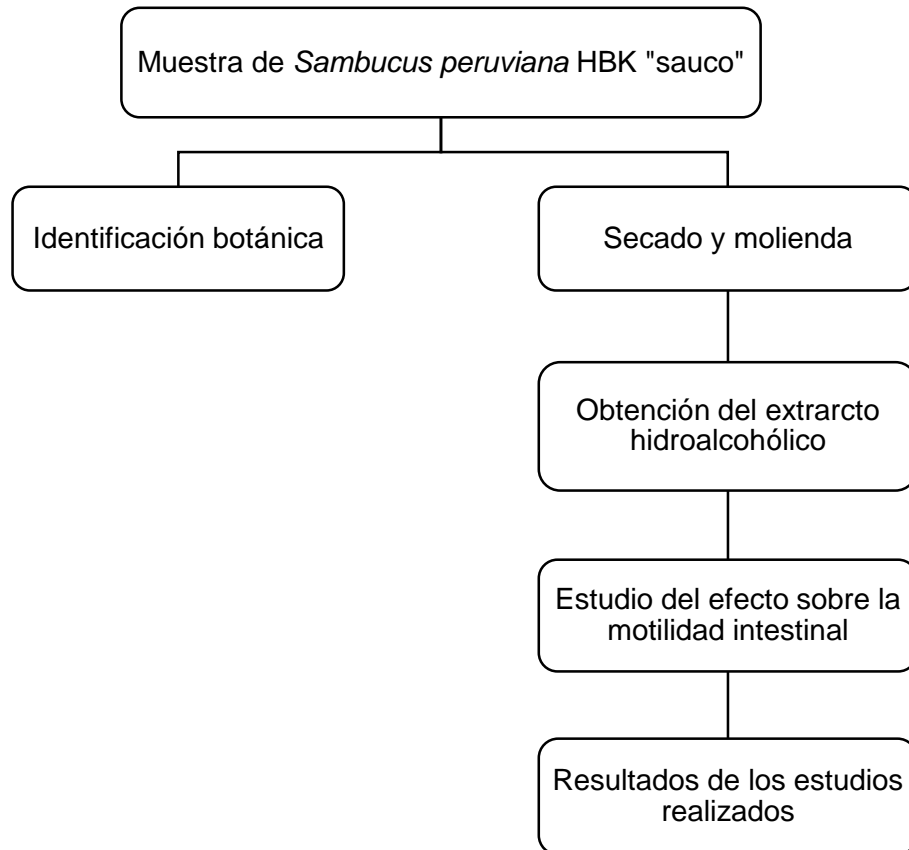
Esquema para la identificación fitoquímica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* "sauco" Ayacucho 2019



Fuente: Esquema de reacciones de coloración y precipitación. Ganoza Y, 2001<sup>22</sup>.

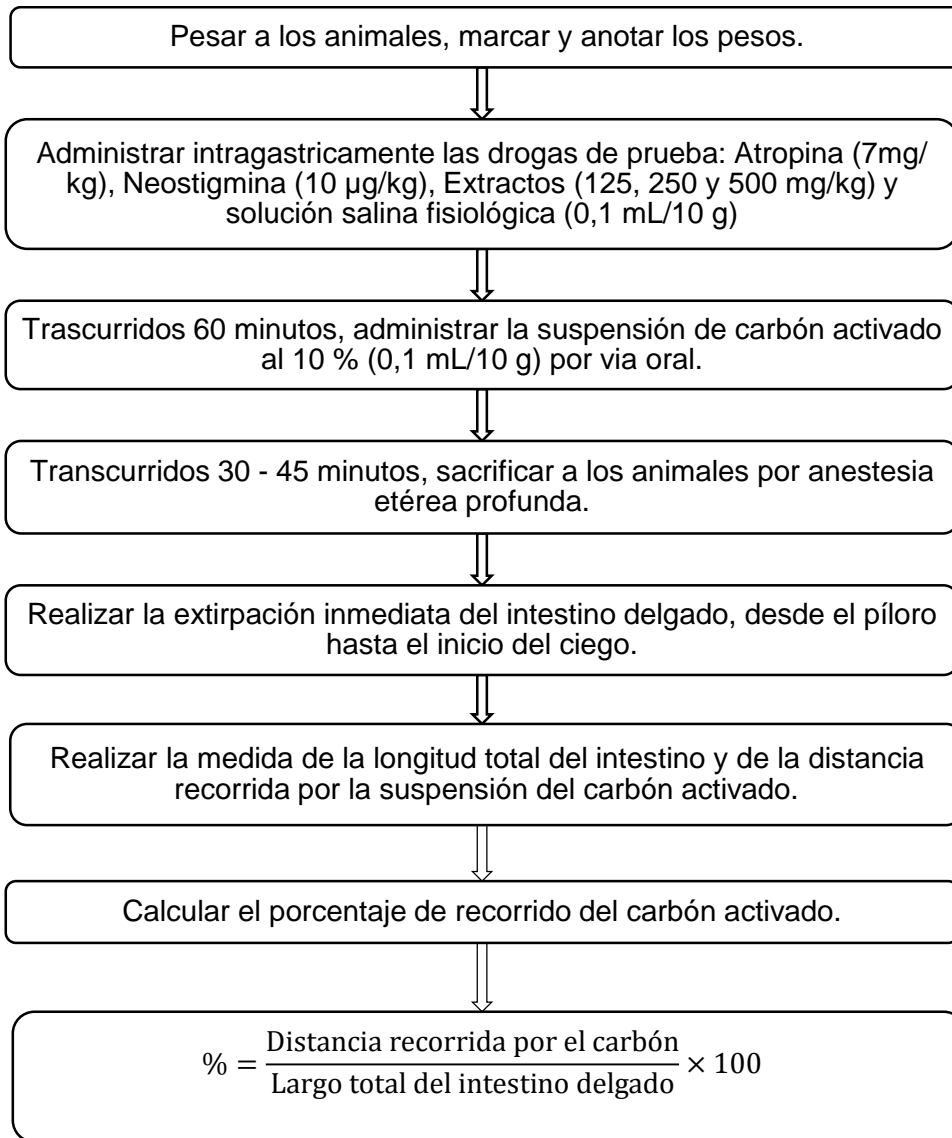
### Anexo 3

Flujograma de estudio del efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK "sauco" Ayacucho 2019.



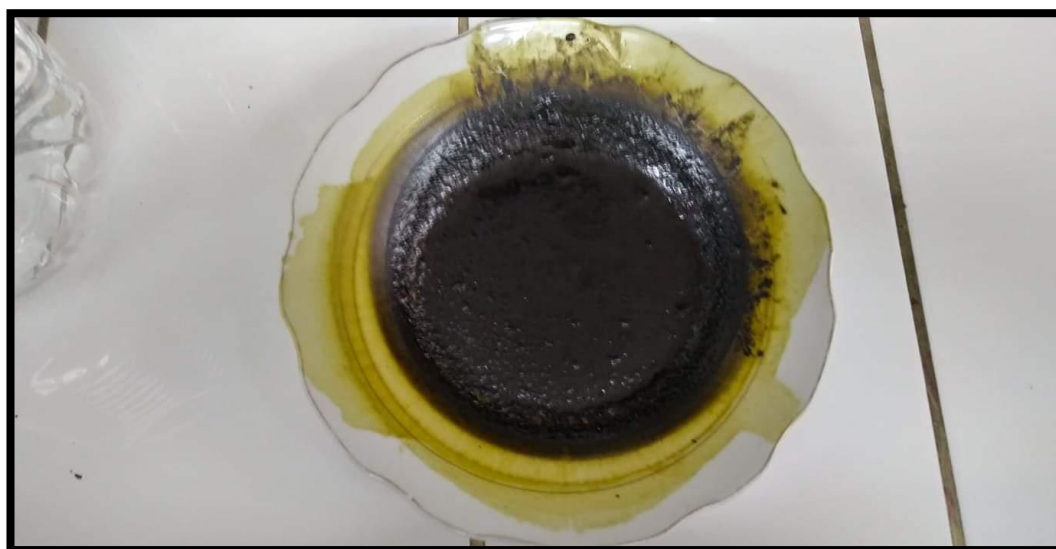
#### Anexo 4

Flujograma del procedimiento experimental de la determinación del efecto en la motilidad intestinal. Ayacucho-2019.



## Anexo 5

Concentrado del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK "sauco". Realizado en el laboratorio de toxicología de la Escuela de Farmacia y Bioquímica, Ayacucho 2019.



## Anexo 6

Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK "sauco", realizado en el laboratorio de toxicología de la Escuela de Farmacia y Bioquímica- 2019.



### Anexo 7

Pesos individuales de los ratones *Mus musculus*, antes de administrar el extracto hidroalcohólico de hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, a los 1, 7 y 14 días. Para la evaluación de la toxicidad aguda a dosis de 2000 mg/kg. Ayacucho 2019.

Pesos del grupo experimental (g)			Pesos del grupo control (g)		
Antes de administrar el extracto (día 1)	A los 07 días	A los 14 días	Antes de administrar el agua destilada (día 1)	A los 07 días	A los 14 días
25,4	24,9	28,7	26,8	28,2	30,5
28,7	27,4	29,7	26,7	27,5	29,1
26,8	27,2	29,1	28,3	28,9	29,0
28,3	29,5	30,5	26,9	28,2	30,9
26,6	27,7	30,7	27,6	29,5	30,5
27,5	28,5	29,5	25,1	26,9	28,6
28,6	28,2	26,7	26,4	27,8	29,5
27,9	28,3	28,9	25,8	27,6	29,7
27,2	28,4	29,1	27,2	28,5	29,1
28,7	28,9	28,7	25,4	26,7	28,8

### Anexo 8

Prueba de normalidad del peso corporal de ratones al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”, Ayacucho 2019.

Pruebas de normalidad							
		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Grupos	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Pesos	Experimental	0,194	10	0,200 <sup>*</sup>	0,875	10	0,113
Día: 1	Control	0,100	10	0,200 <sup>*</sup>	0,979	10	0,961
Pesos	Experimental	0,154	10	0,200 <sup>*</sup>	0,910	10	0,279
Día: 7	Control	0,132	10	0,200 <sup>*</sup>	0,977	10	0,948
Pesos	Experimental	0,240	10	0,109	0,906	10	0,256
Día: 14	Control	0,221	10	0,184	0,901	10	0,224

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors



## Anexo 9

Datos descriptivos del peso corporal de ratones del día 1, al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”. Ayacucho 2019.

Tratamientos			Estadístico	Error estándar		
Pesos día 1	Experimental	Media	27,5800	0,34731		
		95 % de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	26,7943		
			Límite superior	28,3657		
		Media recortada al 5%	27,6389			
		Mediana	27,7000			
		Varianza	1,206			
		Desviación estándar	1,09828			
		Mínimo	25,40			
		Máximo	28,70			
		Rango	3,30			
		Rango intercuartil	1,95			
		Asimetría	-0,756	0,687		
		Curtosis	-0,004	1,334		
		Control	Control	Media	26,6200	0,31191
				95 % de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	25,9144
Límite superior	27,3256					
Media recortada al 5 %	26,6111					
Mediana	26,7500					
Varianza	0,973					
Desviación estándar	0,98635					
Mínimo	25,10					
Máximo	28,30					
Rango	3,20					
Rango intercuartil	1,60					
Asimetría	0,002			0,687		
Curtosis	-0,416			1,334		

### Anexo 10

Datos descriptivos del peso corporal de ratones del día 7, al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”. Ayacucho 2019.

Tratamiento			Estadístico	Error estándar	
Pesos día 7	Experimental	Media	27,9000	0,39721	
		95 % de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	27,0014	
			Límite superior	28,7986	
		Media recortada al 5 %	27,9778		
		Mediana	28,2500		
		Varianza	1,578		
		Desviación estándar	1,25610		
		Mínimo	24,90		
		Máximo	29,50		
		Rango	4,60		
		Rango intercuartil	1,25		
		Asimetría	-1,538	0,687	
		Curtosis	3,471	1,334	
		Control	Media	27,9800	,27358
	95 % de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	27,3611	
			Límite superior	28,5989	
	Media recortada al 5 %		27,9667		
	Mediana		28,0000		
	Varianza		0,748		
	Desviación estándar		0,86513		
Mínimo	26,70				
Máximo	29,50				
Rango	2,80				
Rango intercuartil	1,25				
Asimetría	0,198	0,687			
Curtosis	-0,345	1,334			

### Anexo 11

Datos descriptivos del peso corporal de ratones del día 14, al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK “sauco”. Ayacucho 2019.

Tratamiento			Estadístico	Error estándar	
Pesos día 14	experimental	Media	29,1600	0,35157	
		95 % de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	28,3647	
			Límite superior	29,9553	
		Media recortada al 5 %	29,2111		
		Mediana	29,1000		
		Varianza	1,236		
		Desviación estándar	1,11176		
		Mínimo	26,70		
		Máximo	30,70		
		Rango	4,00		
		Rango intercuartil	1,20		
		Asimetría	-0,894	0,687	
		Curtosis	2,184	1,334	
		control	Media	29,5700	0,25432
			95 % de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	28,9947
	Límite superior			30,1453	
	Media recortada al 5 %		29,5500		
	Mediana		29,3000		
	Varianza		0,647		
	Desviación estándar		,80422		
Mínimo	28,60				
Máximo	30,90				
Rango	2,30				
Rango intercuartil	1,55				
Asimetría	0,588	0,687			
Curtosis	-1,175	1,334			

## Anexo 12

Análisis de varianza del peso corporal de ratones del día 1, 7 y 14; al evaluar la toxicidad aguda a 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de *Sambucus peruviana* HBK "sauco". Ayacucho 2019.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Pesos día 1	Se asumen varianzas iguales	,225	,641	2,057	18	,055	,96000	,46681	-0,2073	1,94073
	No se asumen varianzas iguales			2,057	17,796	,055	,96000	,46681	-0,2154	1,94154

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Pesos día 7	Se asumen varianzas iguales	0,420	0,525	-0,166	18	0,870	-0,0600	0,48231	-1,0933	0,93329
	No se asumen varianzas iguales			-0,166	15,970	0,870	-0,0800	0,48231	-1,1026	0,94261

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Pesos día 14	Se asumen varianzas iguales	0,101	0,754	-0,945	18	0,357	-0,41000	0,43391	-1,3216	0,50161
	No se asumen varianzas iguales			-0,945	16,394	0,358	-0,41000	0,43391	-1,3281	0,50805

### Anexo 13

Análisis de varianza (ANOVA) del porcentaje de inhibición de la motilidad intestinal por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” Ayacucho 2019.

#### ANOVA

Porcentaje de tránsito intestinal

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1059,359	2	529,680	63,815	,000
Dentro de grupos	124,503	15	8,300		
Total	1183,862	17			

### Anexo 14

Comparación de medias mediante la prueba Tukey del porcentaje de estimulación de la motilidad intestinal de los tratamientos administrados del extracto de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” Ayacucho 2019.

HSD Tukey <sup>a</sup>				
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
extracto 125 mg/kg	6	74,9667		
extracto 250 mg/kg	6		83,1533	
extracto 500 mg/kg	6			93,7083
<b>Sig.</b>		1,000	1,000	1,000

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

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,000

## Anexo 15

Análisis de varianza del porcentaje de estimulación de la motilidad intestinal por efecto de la neostigmina, atropina y de los tratamientos administrados del extracto de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” Ayacucho 2019.

### ANOVA

Porcentaje de tránsito intestinal

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	7415,606	5	1483,121	200,644	,000
Dentro de grupos	221,754	30	7,392		
Total	7637,360	35			

## Anexo 16

Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del porcentaje de estimulación de la motilidad intestinal de neostigmina, atropina y de los tratamientos administrados del extracto de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK “sauco” Ayacucho 2019.

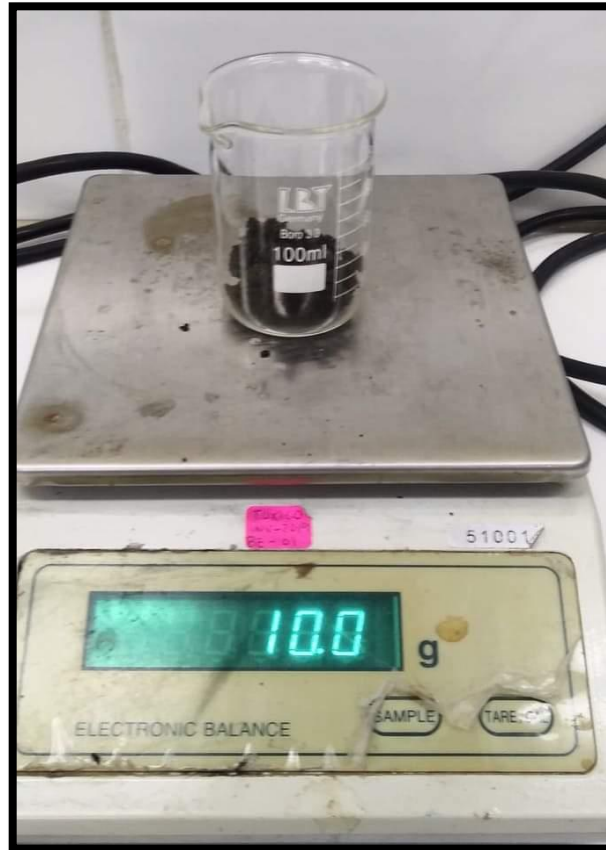
PORCENTAJE DE ESTIMULACIÓN DE LA MOTILIDAD INTESTINAL						
HSD Tukey						
TRATAMIENTO (T)	CONTROL (C)	Diferencia de medias (T-C)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95 %	
					Límite inferior	Límite superior
extracto 125 mg/kg	Neostigmina	-15,67667*	1,56969	,000	-20,4510	-10,9023
extracto 250 mg/kg	Neostigmina	-7,49000*	1,56969	,001	-12,2644	-2,7156
extracto 500 mg/kg	Neostigmina	3,06500	1,56969	,392	-1,7094	7,8394
extracto 125 mg/kg	Atropina	25,04500*	1,56969	,000	20,2706	29,8194
extracto 250 mg/kg	Atropina	33,23167*	1,56969	,000	28,4573	38,0060
extracto 500 mg/kg	Atropina	43,78667*	1,56969	,000	39,0123	48,5610

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.



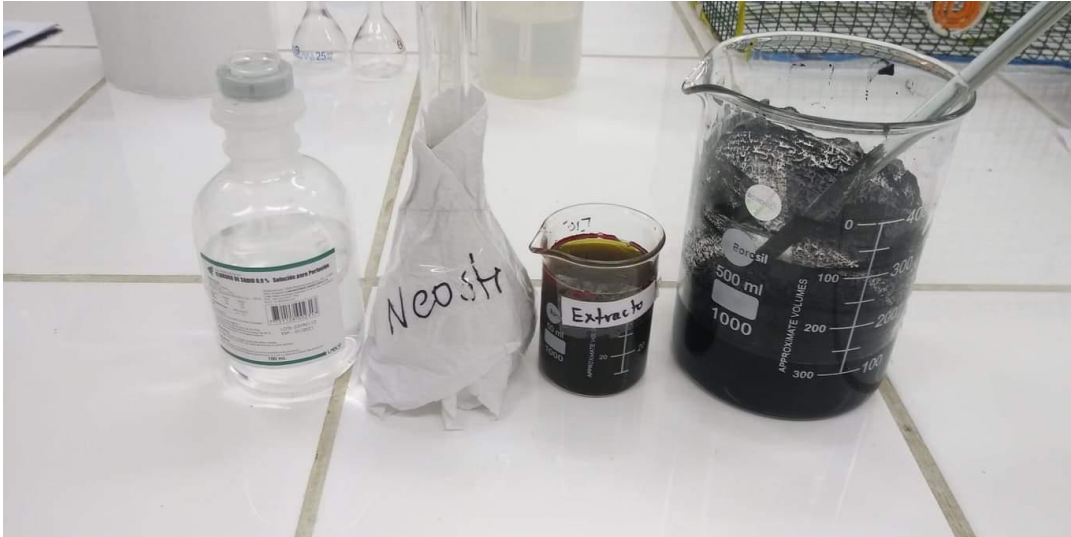
### Anexo 17

Pesaje del carbón activado para preparar en 100 mL de agua destilada. Ayacucho, 2019.



## Anexo 18

Preparación de las soluciones para la administración a los animales de experimentación (ratones), extracto hidroalcohólico, neostigmina, atropina y carbón activado 10 %. Ayacucho, 2019.



### Anexo 19

Pesaje de los animales de experimentación (ratones), para su posterior administración de las soluciones de trabajo.



## Anexo 20

Administración de extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK "sauco". Ayacucho, 2019.



## Anexo 21

Medida de tránsito intestinal del carbón activado de los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Sambucus peruviana* HBK. Ayacucho, 2019.



## Anexo 22

### Matriz de consistencia – Ayacucho 2019

Título	Problema	Objetivos	Variable	Hipótesis	Marco teórico	Metodología
Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "sauco" en ratones albinos. Ayacucho-2019.	<p><b>Problema general:</b></p> <p>¿Tendrá efecto sobre la motilidad intestinal en ratones, el extracto hidroalcohólico a diferentes concentraciones de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "sauco"?</p> <p><b>Problemas específicos.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Cuáles serán los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "Sauco"?</li> <li>• Tendrá toxicidad oral a dosis límite el extracto hidroalcohólico de <i>Sambucus peruviana</i> "Sauco"</li> <li>• ¿Cuál será el resultado al comparar el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "Sauco" con la neostigmina y la atropina?</li> </ul>	<p><b>Objetivo general:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el efecto sobre la motilidad intestinal a diferente concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "sauco" en ratones albinos.</li> </ul> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "sauco".</li> <li>• Determinar la toxicidad aguda oral a dosis límite del extracto hidroalcohólico de las hojas del <i>Sambucus peruviana</i> "sauco".</li> <li>• Comparar e identificar la concentración con mayor efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "sauco", con la neostigmina y la atropina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Variable independiente.</b> Concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "Sauco"</li> </ul> <p><b>Indicadores:</b></p> <p>Concentraciones de 125, 250 y 500 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "Sauco"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Variable dependiente.</b> Efecto sobre la motilidad intestinal.</li> </ul> <p><b>Indicadores:</b></p> <p>Porcentaje de tránsito intestinal.</p>	El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "sauco", tiene efecto sobre la motilidad intestinal de ratones.	<p><b>Antecedentes</b></p> <p><b>Aspectos botánicos de <i>Sambucus peruviana</i> HBK "sauco".</b></p> <p>Arbusto o árbol, puede llegar a medir de 6 a 12 metros.</p> <p><b>Tallos.</b> Tiernos con poca consistencia.</p> <p><b>Corteza.</b> Estructura áspera, cuyas grietas 2 - 4 mm de profundidad, de aspecto blanquecino.</p> <p><b>Hojas.</b> Verdes, con 7 a 9 foliolos de bordes finamente aserrados.</p> <p><b>Flores.</b> Actinomorfas, aprox. 8 mm, corola con 5 pétalos blancos, ovario supero globoso, cáliz verde, gamosépalo. Estambres alternos.</p> <p><b>Inflorescencias.</b> Cima umbeliforme de 15 cm.</p> <p><b>Bayas.</b> Color característico rojo azulado, conformado por pulpas y semillas</p> <p><b>Distribución y hábitat.</b></p> <p><b>Usos en la medicina tradicional.</b></p> <p><b>Composición química.</b></p> <p><b>Fisiología motora del intestino delgado.</b></p> <p><b>Estructura anatómica</b></p> <p><b>Tránsito intestinal.</b></p> <p><b>Evaluación de la actividad laxante.</b></p> <p><b>Tránsito intestinal con carbón activado.</b></p> <p><b>Síndrome de intestino irritable.</b></p> <p><b>Fármacos laxantes.</b></p> <p><b>Neostigmina</b></p> <p><b>Farmacodinamia y farmacocinética.</b></p> <p><b>Atropina</b></p> <p><b>Farmacodinamia y farmacocinética.</b></p>	<p><b>Tipo de investigación.</b> Básica Experimental.</p> <p><b>Nivel de investigación.</b> Explicativo</p> <p><b>Población.</b> Hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "sauco", que serán recolectadas en el distrito de Huamanguilla provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, ubicado a 3276 m.s.n.m.</p> <p><b>Muestra.</b> 500 g de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> "sauco", muestreadas por conveniencia en las horas de la mañana (07:00 a.m.).</p> <p><b>Unidad experimental.</b> Se emplearán 56 ratones albinos, cepa Bal/c53, <i>Mus musculus</i> de 25 a 30 g de peso, que ha sido adquiridos en el instituto Nacional de salud (INS) – Centro Nacional de Productos Biológicos.</p> <p><b>Obtención del extracto.</b> Por maceración en solvente hidroalcohólico al 80 % por una semana.</p> <p><b>Tamizaje fitoquímico.</b> Por reacciones de coloración y precipitación.</p> <p><b>Diseño experimental.</b> Aleatorizado en seis grupos de seis ratones cada grupo.</p> <p>Grupo I: SSF</p> <p>Grupo II: Neostigmina</p> <p>Grupo III: Atropina</p> <p>Grupo IV a VI: Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Sambucus peruviana</i> HBK "Sauco" a dosis 125, 250 y 500 mg/kg.</p> <p><b>Determinación del efecto sobre la motilidad intestinal.</b> Modelo <i>in vivo</i> de tránsito intestinal: Tras la administración de una solución de carbón activado como contraste (patrón indicador), es posible medir su desplazamiento estimulado por la motilidad intestinal (peristaltismo).</p> <p><b>Ensayo de toxicidad aguda oral a dosis límite (2000 mg/kg)</b></p> <p><b>Análisis estadístico.</b></p>