

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



**Efecto antidiarreico del extracto etanólico de las
hojas de *Juglans neotropica* Diels
"nogal". Ayacucho – 2011.**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

PRESENTADO POR:

Bach. GUTIÉRREZ ASCARZA, RICHARD WATSON

AYACUCHO– PERÚ

2011

A Dios, a mis padres Walter y Yolanda , por su apoyo incondicional y la fuerza que me brindan para seguir adelante.

A mis hermanos, que me acompañan en todo momento de mi vida y fuente para seguir adelante.

A mis amigos por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mi *Alma Mater*, la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por haberme acogido durante mis estudios universitarios.

A la Facultad de Ciencias Biológicas y a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica por haberme brindado los conocimientos científicos.

A la plana de docentes que lo conforman, quienes con su esfuerzo hicieron posible mi formación profesional.

Al Mg. Edgar CÁRDENAS LANDEO, docente de la EFP de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, asesor del presente trabajo de investigación, por su valioso apoyo y dedicación, y brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, fundamentales para la corrección de esta tesis.

Al Dr. Q F. Johnny Aldo TINCO JAYO, docente de la EFP de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, por su apoyo incondicional, asesoramiento y orientación en la ejecución y culminación del presente trabajo de investigación.

Al Dr. Q F. José JARLEQUE MUJICA y al Q F. Osmar HUARACA CÁRDENAS docentes de la EFP de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, por su constante apoyo, sugerencias y dedicación.

ÍNDICE

RESUMEN.....	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1. ANTECEDENTES.....	3
2.2. ASPECTOS BOTÁNICOS DE <i>Juglans neotropica</i> Diels “nogal”.....	5
2.3. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA.....	5
2.4. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.....	7
2.5. COMPOSICIÓN QUÍMICA.....	8
2.6. USOS Y APLICACIONES.....	9
2.7. METABOLITOS SECUNDARIOS Y SUS ACCIONES FARMACOLÓGICAS	10
2.8. DIARREA	11
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. LUGAR DE EJECUCIÓN.....	17
3.2. MATERIALES.....	17
3.3. DISEÑO METODOLÓGICO	18
3.4. EVALUACION DEL EFECTO ANTIDIARREICO EN EL TRÁNSITO INTESTINAL.....	19
3.5. DISEÑO EXPERIMENTAL DE LA ACTIVIDAD ANTIDIARREICA.....	21
3.6. DETERMINACIÓN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS.....	21
3.7. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR	21
3.8. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.....	21
3.9. PREPARACIÓN DEL BLANCO.....	22
3.10. CÁLCULO DEL PORCENTAJE DE DISTANCIA RECORRIDA POR EL CARBÓN ACTIVADO EN EL INTESTINO DELGADO	22
3.11. ANÁLISIS DE DATOS	22
IV. RESULTADOS.....	23
V. DISCUSIÓN	28
VII. RECOMENDACIONES	34
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS.....	38

Efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”. Ayacucho – 2011

Autor: Bach. Richard Watson, GUTIÉRREZ ASCARZA

Asesor: Mg. Edgar, CARDENAS LANDEO

RESUMEN

El presente trabajo se realizó para determinar el efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”.

Las hojas fueron recolectadas en el Distrito de Luricocha, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho.

El estudio se realizó en los Laboratorios de Farmacognosia y Farmacología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de julio a setiembre del 2011.

Los metabolitos presentes en el extracto etanólico fueron compuestos fenólicos, triterpenos y esteroides, catequinas, resinas, saponinas, antraquinonas, cumarinas, azúcares reductores y aceites esenciales.

Se usaron 25 cobayos de 500 a 600 g de peso distribuidos aleatoriamente en cinco tratamientos: Agua destilada (blanco), Loperamida (estándar), extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal” a 100, 300 y 500 mg/kg de peso.

Los resultados muestran que los extractos disminuyen la distancia recorrida de carbón activado, por tanto, tienen efecto antidiarreico, al igual que el fármaco de referencia Loperamida, demostrando diferencia significativa entre los tratamientos ($p < 0,05$)

Se concluyó que el extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal” a dosis de 300 mg/kg de peso, tiene mayor efecto antidiarreico estadísticamente superior a la Loperamida

Palabras clave: *Juglans neotropica*, efecto antidiarreico.

I. INTRODUCCIÓN

El Perú, beneficiado con una geografía muy variada y un clima diversificado, posee extraordinaria potencia de recursos naturales de origen vegetal como plantas medicinales, plantas tintóreas, etc., que no son debidamente aprovechadas por adolecer de tecnologías propias, por falta de incentivos para la investigación y/o por desconocimiento de los mismos (Ferreira, 1982).

En la actualidad cientos de plantas medicinales son utilizados en la medicina. La ciencia moderna está analizando y estudiando los efectos terapéuticos de las plantas queriendo precisar, comparar y clasificar las diversas propiedades, no con el fin de disminuir esta confianza en la naturaleza, si no para agrupar a las plantas de efectos similares y conocer los principios activos responsables de aliviar o curar enfermedades, para finalmente dar a conocer a la humanidad los resultados de los estudios (Torres, 1993).

El uso de plantas medicinales en el Perú es tan antiguo como nuestra cultura andina, muchos conocimientos se encuentran arraigados en el saber popular, sin embargo, la excesiva "modernización" de la Medicina Occidental ha hecho que estos conocimientos sean olvidados. Por ello, el uso de las plantas medicinales ha sido y seguirá siendo una alternativa preventiva y curativa para la salud, pero como todo recurso natural está sujeto a la extracción indiscriminada por simple

recolección y su consumo no estará garantizado mientras no existan normas que aseguren su sanidad y calidad (Mantilla y Olazábal, 2008).

Los antidiarreicos son un grupo de medicamentos con acción terapéutica local para el tratamiento sintomático de las diarreas agudas, no repondrá ni las pérdidas hidroelectrolíticas, ni reemplazará el tratamiento específico si éste es posible sobre la base de un diagnóstico etiológico preciso (Liter, 2001).

La planta en estudio *Juglans neotropica* Diels “nogal”, es conocida por su uso tradicional para calmar diarreas, lavar heridas, contra la tos y para teñir de negro el cabello. También debido a dicha propiedad, el jugo de los frutos tiernos mezclados con miel de abeja es usado como cicatrizante en el tratamiento de heridas y llagas (Pretell y col., 1985).

Por todo lo expuesto anteriormente, con la finalidad de superar la fase empírica del uso, de dicha planta, en el presente trabajo de investigación se plantearon los siguientes objetivos.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”.
- Determinar la dosis con mayor efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

La medicina natural ha sido utilizada en todas las culturas y civilizaciones contra las enfermedades y contra la muerte utilizando las plantas medicinales mayormente en el marco de la medicina, donde se transforman plantas para aislar los principios activos (Magallanes y col., 1995). Desde la antigüedad, la gente ha ido adquiriendo sobre el uso adecuado de las propiedades medicinales, el cual le ha permitido dejar un legado que se ha ido de generación en generación (Tovar, 2001).

Iniciando así la práctica curativa con la selección de plantas con propiedades medicinales y de esta manera calmar sus dolencias. A lo largo de este proceso, la experiencia tradicional fue transmitiéndose de generación en generación hasta la actualidad, así el hombre ahora puede seleccionar con gran intuición, las propiedades o virtudes curativas de algunas plantas y otras con acciones tóxicas. El conocimiento y el uso de las plantas medicinales, por las múltiples culturas en el mundo, hoy son ampliamente reconocidos contribuyendo en el estudio de la salud (Lock, 1994).

Alkhawajah (1997), realizó estudios de la actividad antimicrobiana de *Juglans neotropica* regia en el departamento de Farmacología de la Universidad Rey Faisal de Arabia Saudita, demostrándose actividad antimicrobiana, frente a

varios microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, y la levadura *Cándida albicans*.

Carhuallanqui (2003), realizó estudios de la actividad antimicrobiana de *Juglans neotropica* Diels "nogal" en el Laboratorio de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, encontrándose una buena actividad antimicrobiana sobre cepas de *Salmonella spp.*

Se acostumbra tomar la infusión de las hojas para el dolor de estómago y para limpiar el hígado, se hacen baños externos sobre inflamaciones y úlceras de la piel (Zuluaga, 1995).

En la cultura medicinal indígena las hojas son usadas como antidiarreico, astringente, cicatrizante y para tratar la tos o afecciones ginecológicas. También es común encontrar al nogal como una importante especie ornamental en los centros urbanos (Pérez, 1978).

En Colombia la infusión de las hojas se toma como depurativo de la sangre. La infusión de las raíces se utiliza para tratar las afecciones del hígado (Rosero, 1996).

En el Perú la infusión de hojas de nogal (por su poder astringente) se usa para calmar diarreas, lavar heridas, contra la tos y para teñir de negro el cabello. También debido a dicha propiedad, el jugo de los frutos tiernos mezclados con miel de abeja es usado como cicatrizante en el tratamiento de heridas y llagas (Pretell y col., 1985).

La raspadura del leño en cocimiento se emplea para restablecer la menstruación. Sus hojas son usadas como astringente depurativo de la sangre de los flujos vaginales. Las raíces en infusión se emplean para corregir la constipación y algunas afecciones hepáticas (Lojan, 1992).

2.2. ASPECTOS BOTÁNICOS DE *Juglans neotropica* Diels “nogal”

2.2.1. CLASIFICACIÓN SISTEMÁTICA

Según el sistema de clasificación de CRONQUIST.A.(1988) “nogal” tiene la siguiente categoría taxonómica.

División : MAGNOLIOPHYTA

Clase : MAGNOLIOPSIDA

Subclase :HAMAMELIDAE

Orden : JUGLANDALES

Familia : JUGLANDACEAE

Género : *Juglans*

Especie : *Juglans neotropica* Diels

N. V. : “nogal”

Fuente: Constancia emitida por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Anexo N° 16).

La familia *Juglandaceae*; es una pequeña familia de árboles y arbustos caducifolios, monoicos. Comprende de 7 a 8 géneros y alrededor de 60 especies originarios de las regiones subtropicales y templadas del Norte y Sur de América, Asia y Europa (López y Sánchez de Lorenzo, 2001).

El género *Juglans* comprende 15 especies nativas del Sureste de Europa, Asia y América del Norte y Sur. Algunas especies de este género son: *Juglans regia* L., *Juglans nigra* L., *Juglans cinerea* L., *Juglans ailanthifolia* Carrière, y *Juglans neotropica* Diels (nogal peruano) (López y Sánchez de Lorenzo, 2001).

2.3. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

2.3.1. Raíz: Es pivote, que al mantenerse intacta promueve un fuste recto sin ramificaciones bajas; aunque retarda el inicio de la madurez sexual. En suelos

profundos y bien drenados desarrolla un sistema radicular profundo que permite un buen anclaje de la planta (Rosero, 1996).

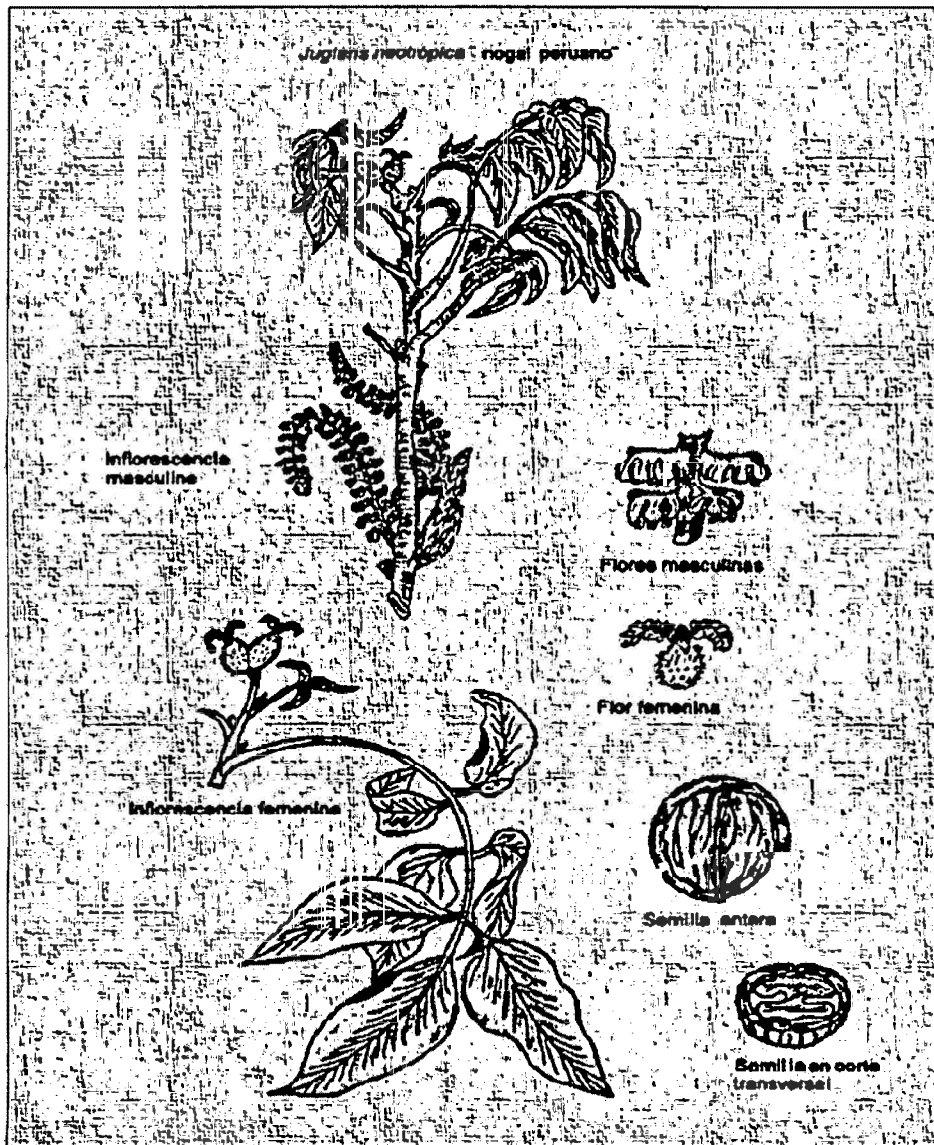


Figura Nº 01. Esquema taxonómico de *Juglans neotropica*

Diels "nogal" (Harrison, 1983)

2.3.2. Hojas: Esparcidas alternas y compuestas de tamaño variable, alcanzando hasta 60 cm de largo por 30 cm de ancho en estados juveniles, y 34 cm de largo por 18 cm de ancho en estado adulto. El raquis en su base es muy pubescente, con pelos rojizos en forma glandular y algunos pelos fasciculados; glabros en

algunas hojas hacia la parte terminal. Las hojas poseen un olor aromático penetrante y característico al frotarlas entre los dedos (Estrada, 1997).

2.3.3. Flores: El nogal es un árbol monoico, de flores verde pálidas. Las flores masculinas (estaminadas) dispuestas en amentos pendulares, con numerosos estambres, aparecen en las ramas del año anterior, son numerosas y dispuestas en forma de espiga; las femeninas (pistiladas) de ovario ínfero, con un óvulo se encuentran en los extremos de las ramas nuevas en grupos generalmente de 4 a 9 flores (Estrada, 1997).

2.3.4. Frutos: El nogal posee frutos monospermitos y monoembrionicos (cada fruto contiene una semilla). El fruto es una drupa carnosa indehiscente, de color pardo a negro y con un pedúnculo corto, de olor penetrante característico cuando madura (Estrada, 1997).

2.3.5. Semillas: Al disgregarse el mesocarpo del fruto, queda una nuez o semilla con su cubierta característica dura y negra. Se ha determinado que aproximadamente existen 50 nueces o frutos en un kilogramo, esto está en función del tamaño. Las semillas oleaginosas, comestibles, con sabor agradable y color de nuez. Su embrión es bien diferenciado, muy aceitoso, con dos a cuatro lóbulos frecuentemente masivos y dos cotiledones escultrados. (Estrada, 1997).

2.4. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

El nogal es nativo en Ecuador, Colombia, Perú y Bolivia en America del sur. Su distribución altitudinal varía de 1000 a 3000 m.s.n.m., con precipitaciones anuales de 800 a 2000 mm y temperaturas de 12 a 18 °C. Especie de bosques deciduos y semideciduos. Prefiere suelos profundos, de textura franca a franca arenosa, bien drenados y pH de neutro a ácido; no tolera suelos calcáreos, fríos intensos ni heladas (Macbride, 2000).

En Colombia se lo encuentra entre alturas de 1700 a 2700 m.s.n.m. En Ecuador es frecuente hacia la cordillera oriental entre 1600 a 2700 m.s.n.m. (Gelifus, 1994).

En el Perú su distribución se observa entre los 1000 y 3000 m.s.n.m. Lo encontramos en los departamentos de Amazonas, Cuzco, Huánuco, Junín, Lima, Loreto, San Martín y Ucayali (CIED, 2004).

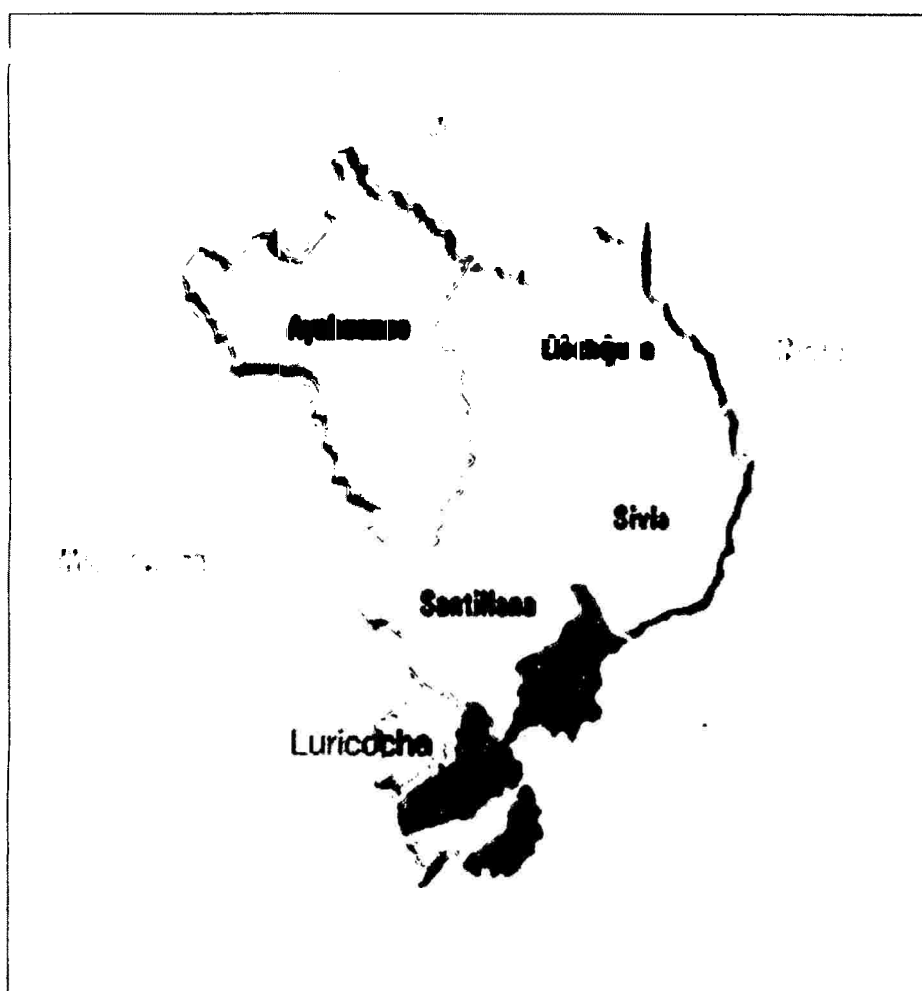


Figura Nº 02. Mapa geográfico de la ubicación del distrito de Luricocha - Huanta.

2.5. COMPOSICIÓN QUÍMICA

La corteza de *Juglans neotropica* Diels contiene un tanino elágico. La pulpa de la fruta es rico en ácido málico y oxálico, además contiene una naftaquinona: la

juglona. Las hojas tienen un aceite esencial y alcaloide: la juglandina, juglona y polifenol. La almendra de la semilla del nogal, contiene entre 60% y 65% de aceites (CIED, 2004).

2.6. USOS Y APLICACIONES

En Ecuador, la infusión de las hojas se utiliza como astringente y antidiarreica, especialmente en los niños. También se utiliza como antiséptico para lavar heridas y úlceras, y también para lavados vaginales en caso de leucorrea. La infusión de las hojas también es empleada para gargarismos como antiinflamatorio de la faringe; de igual modo la infusión de las hojas se utiliza para bañar una a dos veces a los niños de la cintura para abajo cuando dan los primeros pasos para “endurecer los huesos” y caminen pronto; también se da este baño a las mujeres después del parto (Lojan, 1992).

En Colombia la infusión de hojas y frutos sirve para teñir las canas y prevenir la caída del cabello. La infusión de las hojas se toma como depurativo de la sangre. La infusión de las raíces se toma para tratar afecciones del hígado (Córdova, 2001).

Con la infusión de las hojas se prepara un jarabe que se endulza para tomarlo en cucharadas para la tos. Se indica que ese jarabe es bueno para el tratamiento de la escrófula en estado primario (Cornejo, 1986).

Se hace hervir una hoja de nogal en un litro de leche para tomarla diariamente, dicen los campesinos que así el sabor se parece al vino y alimenta al cerebro. Otros toman el “agua de nogal” como mate de té o agua aromática haciendo hervir una hoja en un litro de agua (Magallanes y col., 1995).

La flora peruana tiene *Juglans neotropica* Diels “nogal” nativo del valle del Marañón, se cultiva como árbol ornamental, Sus hojas se usan en medicina popular para combatir las afecciones bronquiales (Ferreira, 1982).

En nuestra localidad una de las grandes principales virtudes de esta planta radica en sus grandes propiedades tintóreas. Las hojas, frutos inmaduros, ramas tiernas y corteza de tallo; proporcionan variadas tonalidades de colores suaves de marrón - caoba; dependiendo de estos matices del tipo de muestra, la cantidad de la misma, el tipo de mordiente y el tiempo de ebullición. Hasta la fecha no hemos encontrado una especie similar en sus propiedades tintóreas que pueda suplir satisfactoriamente en la planta; por lo que urge su propagación masiva y una explotación racional y planificada no como se viene explotando actualmente de manera indiscriminada (Cornejo, 1981).

Como medicina se usa el pericarpio verde de los frutos y las hojas tiernas y yemas, las que se cortan en trozos pequeños y secos. La terapéutica moderna, los emplea como astringente en los tratamientos gástricos e intestinales, tónico y depurativo calmante del sistema nervioso, espasmolítico, hemostático. En aplicaciones externas las preparaciones a base de nogal sirve en dermatología para curar las hinchazones o úlceras de la piel con ardor o picazón. Para neutralizar el flujo blanco, se hacen irrigaciones vaginales (Romero y Lorenzo, 1997).

2.7. METABOLITOS SECUNDARIOS Y SUS ACCIONES FARMACOLÓGICAS

2.7.1. TANINOS

Compuestos fenólicos hidrosolubles que tiene un peso molecular comprendido entre 500 y 3000 g/mol, que presentan, junto a la reacción clásica de los fenoles, la propiedad de precipitar alcaloides, gelatina y otras proteínas (Kuklinski, 2003).

Las aplicaciones de las drogas con taninos son limitados y derivan de sus propiedades astringentes: por vía interna ejercen un efecto antidiarreico y antiséptico, por vía externa impermeabilizan las capas mas externas de la piel y mucosas, protegiendo así las capas subyacentes; a esto hay que añadir un

efecto vasoconstrictor sobre los pequeños vasos superficiales. Al precipitar las proteínas los taninos originan un efecto antimicrobiano y antifúngico (Brunetón, 1991).

Los taninos le confieren propiedades astringentes (antidiarreica, cicatrizante) y antisépticas, efecto reforzado por la acción de la juglona, que además es aperitivo, colagogo ligeramente hipoglucemiante, antihelmíntico y queratolítico (Rosero, 1996).

2.8. DIARREA

La diarrea es una alteración de las heces en cuanto a volumen, fluidez o frecuencia en relación anormal a la fisiológica, la cual conlleva a una baja absorción de líquidos y nutrientes, pudiendo estar acompañada de dolor, fiebre, náuseas, vómitos, debilidad o pérdida de apetito. De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de Salud, la diarrea es una de las principales causas de muerte en los países del Tercer Mundo, íntimamente asociada a la deshidratación. La diarrea afecta a todas las razas, sexos, edades y regiones geográficas del mundo, afectando a más de 500 millones de niños. Además de la gran pérdida de agua que supone las evacuaciones diarreicas, los pacientes, por lo general niños, pierden cantidades peligrosas de sales importantes, electrolitos y otros nutrientes (Guyton, 2001).

La definición médica de diarrea implica más de tres deposiciones al día o el aumento de la cantidad de heces a más de 200 g/24h en sujetos adultos. El paciente lo percibe como una disminución en la consistencia de las heces que causa urgencia y/o molestia abdominal. Este a menudo incontrolable deseo de evacuar suele ser el único o principal problema, acompañado con mucha frecuencia de cólicos y, dependiendo de la etiología, puede acompañarse de moco, pus o sangre en las heces. Se entiende por diarrea cuando el cuadro se

extiende por más de dos semanas (rara vez infecciosa) u diarrea aguda si la duración es menos a dos semanas (Velasquez, 2004).

En términos comunes, diarrea significa un tránsito de heces con demasiada agua. Diariamente ingresan al duodeno 7 - 8 L de líquido desde el estómago; en el intestino delgado se absorben 6 - 6, 5 L y en el colon, el resto, hasta que quedan 100 - 200 mL. El yeyuno, pues, es el segmento donde se realiza el mayor grado de absorción de agua, la cual acompaña pasivamente la absorción de solutos, principalmente electrólitos, azúcares, aminoácidos y ácidos grasos (Flores, 2002).

2.8.1. CLASIFICACIÓN DE LA DIARREA.

Objetivos de la terapéutica antidiarreica desde el punto de vista fisiopatológico, las diarreas se pueden clasificar en osmótica, secretora o motora, según cuál sea el mecanismo que más contribuye a su producción, si bien pueden coincidir varios mecanismos en un mismo paciente. Desde un punto de vista terapéutico resulta útil diferenciar las diarreas en agudas y crónicas (Flores, 2002).

- **Diarrea aguda:**

Puede haber una causa infecciosa; en sus formas más graves, las alteraciones hidroelectrolíticas adquieren particular protagonismo que deberá ser tratado. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas y a corregir las complicaciones. Reposición de líquidos y electrólitos, tratamiento antiinfeccioso (Flores, 2002).

- **Diarrea crónica:**

Existen causas muy diversas, con frecuencia de naturaleza motórica, de etiología con frecuencia mal definida. Al desconocerse la causa, es imposible el tratamiento etiológico. El objetivo consiste en administrar fármacos que corrijan los mecanismos fisiopatológicos y alivien así los síntomas. Dentro de la diarrea crónica se encuadra la denominada enfermedad inflamatoria crónica intestinal

idiopática, de la que la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son sus entidades clínicas más representativas (Flores, 2002).

Desde el punto de vista fisiopatológico, las diarreas se pueden clasificar en osmótica, secretora o motora, según cuál sea el mecanismo que más contribuye a su producción, si bien pueden coincidir varios mecanismos en un mismo paciente.

- **Diarrea osmótica:**

Se caracteriza por una inadecuada absorción de las sustancias de la luz intestinal. Se ve principalmente en síndromes de mala absorción, por ejemplo, la enfermedad celiaca o la absorción de solutos mal absorbidos (Goodman y Gilman, 1996).

Esta causada por la presencia en la luz intestinal de cantidades anormalmente grandes de soluto no absorbibles osmóticamente activos. Es característica de enfermedades que conllevan mala absorción de hidratos de carbono y de la diarrea producida por muchos laxantes (Velázquez, 2004).

- **Diarrea secretora:**

Se ve un aumento en la absorción o disminución de la absorción de electrolitos y agua en la luz intestinal. Es causada por toxinas de bacterias, por la presencia de un tumor productor de péptido intestinal vaso activo (Goodman y Gilman, 1996).

- **Diarrea inflamatoria:**

Se da con un aumento de permeabilidad de la mucosa intestinal. A menudo debido a enfermedades del tracto gastrointestinal, como el cáncer de colon, colitis ulcerosa, etc., o en patologías donde no se absorben los ácidos biliares, que entran en el colon con un aumento de la afluencia de electrolitos. Puede producirse incluso con el hipertiroidismo (Goodman y Gilman, 1996).

2.8.2. ANTIDIARRÉICO

Los antidiarreicos se pueden usar con seguridad en pacientes con diarrea aguda de intensidad leve a moderada, pero no se deben usar en pacientes con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o enfermedades tóxicas sistémicas debido al riesgo de poder agravar la condición subyacente. Los antidiarreicos también se usan para controlar la diarrea crónica causada por enfermedades como el Síndrome del Intestino Irritable (SII) y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) (Litter, 2001).

El riesgo principal de la diarrea aguda es la deshidratación. Por tanto los tratamientos que suele aplicarse tiene la finalidad reducir la pérdida fecal del agua y restituir los líquidos y electrolitos perdidos. El tratamiento de rehidratación por vía oral, iniciado poco después de haber iniciado la diarrea es un componente eficaz del tratamiento, independientemente del origen del problema. La piedra angular en el tratamiento farmacológico inespecífico de las diarreas siguen siendo las agonistas de los opioides como la Loperamida y Difenoxilato. El subsalicilato de bismuto brinda alivio sustancial en caso de diarreas leves o moderadas y tiene utilidad para la profilaxia de la diarrea del viajero causada por diversos agentes infecciosos. El ocreótido es un análogo estable de la somatostatina, que puede oprimir los efectos secretores de muchas hormonas gastrointestinales. Por tanto es de utilidad en el tratamiento parenteral de la diarrea de una variedad de orígenes, incluso la que ocurre con el síndrome carcinoide, y la diarrea abundante que es refractaria a otras medidas terapéuticas (Velasquez, 2004).

2.8.2. OPIOIDES

Los agonistas de los opioides pueden afectar la función gastrointestinal por medio de sitios centrales y periféricos de acción. Hoy en día para tratar las diarreas se usa los opioides sintéticos Difenoxilato y Loperamida. Un motivo de

esta preferencia consiste en que pues estos agentes penetran mal en el SNC y pueden tener efectos antidiarreicos en dosis que tienen muy pocos efectos centrales (Litter, 2001).

La acción inhibitoria se manifiesta a todo lo largo del tubo digestivo. A nivel gastroduodenal, aumentan el tono y reducen la motilidad en la porción antral y pilórica del estómago, y aumentan el tono de la primera porción del duodeno; en consecuencia, provocan un retraso en el vaciamiento gástrico (Flores, 2002).

La acción gastrointestinal es consecuencia de la activación preferente de receptores opioides MOR y DOR (Goodman y Gilman, 1998).

La acción antidiarreica de los opioides se consigue con dosis que no llegan a producir analgesia y es más intensa cuando se administran por vía oral. La acción opioide es completamente antagonizada por naloxona. No se debe olvidar que los opioides también al parecer facilitan la absorción de agua y electrólitos en el intestino, impiden la liberación de prostaglandinas e inhiben la secreción provocada por toxina colérica; todos estos hechos pueden contribuir a su acción antidiarreica (Flores,2002).

2.9. LOPERAMIDA

Es un agonista opioide, derivado estructural de la petidina, de venta libre que no cruza la barrera hematoencefálica y no tiene propiedades analgésicas ni potencial de adicción. No se ha reportado tolerancia con el uso a largo plazo. Típicamente, se administra en dosis de 2 mg de 1 a 4 veces al día (Goodman y Gilman, 1996).

Es poco probable que se abuse de este fármaco por vía parenteral, a causa de su baja liposolubilidad; las grandes dosis de Loperamida administradas a voluntarios no producen los efectos placenteros típicos de los opioides. El régimen de dosificación ordinaria es de 4 a 8 mg/día; la dosis diaria no debe pasar de 16 mg (Goodman y Gilman, 1996).

En niños, las dosis terapéuticas altas pueden provocar efectos centrales, siendo preferible no utilizarla. Junto a la acción antipropulsora muestra un efecto antisecretor muy intenso, inhibiendo la liberación de prostaglandinas y la respuesta a la toxina colérica. Alguno de estos efectos no es antagonizable por naloxona, por lo que puede deberse a acciones extra opiáceas; en este sentido, se ha destacado su relación estructural con el verapamilo, fármaco que con frecuencia ocasiona también estreñimiento (Goodman y Gilman, 1996).

Incrementa, además, el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal en pacientes con diarrea. La Loperamida se absorbe por vía oral, con un T_{máx} de 4 horas, y se concentra especialmente en el tubo digestivo y en el hígado. Su semivida es de 7-15 horas, por lo que su acción es bastante prolongada. La eliminación urinaria es escasa. En la diarrea aguda, la dosis inicial es de 4 mg, seguida de 2 mg cada vez que ha habido defecación hasta un máximo de 16 mg/día. En la crónica, la dosis es de 2 mg, 3 veces al día; puede aumentarse hasta reducir la frecuencia 1 - 2 defecaciones diarias. En los niños mayores de 8 años, la dosis es la mitad de la del adulto; en los menores de 8 años 0,08 mg/kg/día. En niños muy pequeños no se debe usar. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal de origen difuso y estreñimiento marcado. (Flores, 2002).

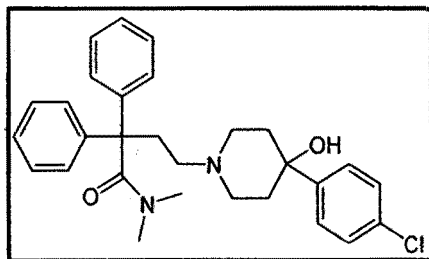


Figura N° 03. Estructura química de Loperamida (Velásquez, 2004).

2.9.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Los agonistas opiáceos ejercen su efecto antidiarreico mediante una serie de acciones tanto periféricas como centrales en el propio tubo digestivo. Su acción gastrointestinal se ejerce mediante su actuación sobre receptores MOR y DOR de la pared del tubo digestivo, alterando tanto la motilidad como la secreción (Goodman y Gilman, 1996).

La Loperamida retarda el tránsito en el intestino delgado y grueso (depresión del peristaltismo) sin afectar la evacuación gástrica. Esta droga antagoniza la contracción intestinal producida por el cloruro de bario, pero no antagoniza la estimulación producida por el cloruro de bario, pero no antagoniza la estimulación producida por la acetilcolina puede decirse que su acción depresora de la motilidad es musculotrópica (Litter, 2001).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LUGAR DE EJECUCIÓN

El presente trabajo fue ejecutado en las instalaciones de los Laboratorios de Farmacognosia y Farmacología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga – Ayacucho, entre los meses de Julio a Setiembre del 2011.

3.2. MATERIALES

3.2.1. MUESTRA

2 Kg de hojas secas de *Juglans neotropica* Diels “nogal” recolectadas del distrito de Luricocha (2670 m.s.n.m.).

3.2.2. UNIDAD EXPERIMENTAL

25 Cobayos machos (*Cavia porcellus* “cobayo”) de 500-600 g de peso, adquiridos del Centro Experimental INIA-Ayacucho.

3.3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.3.1.RECOLECCION DE LA MUESTRA

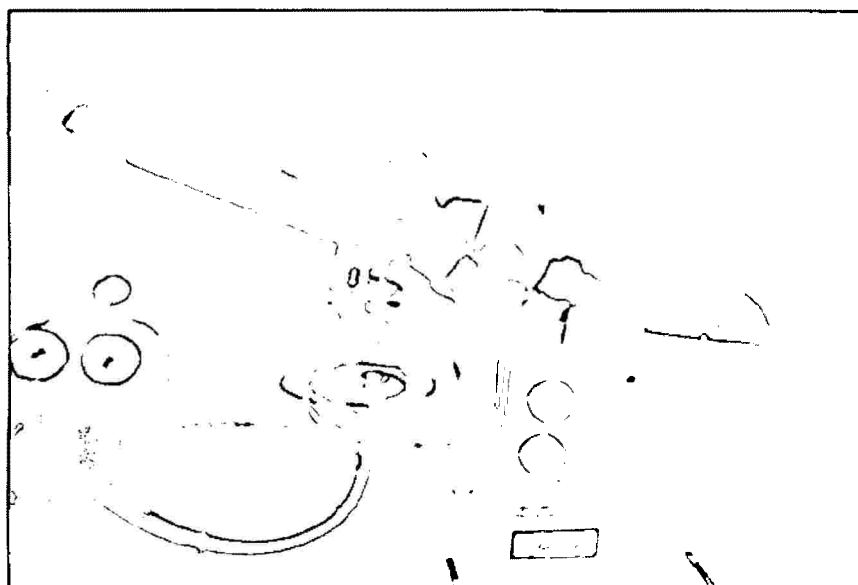
Las hojas *Juglans neotropica* Diels “nogal” fueron recolectadas en el distrito de Luricocha, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, entre los meses de Junio y Julio, entre las 7 a.m. Se recolectaron las hojas en buen estado de conservación, que estuvieron verdes y hubiesen alcanzado un buen estado biológico.

3.3.2.DESECACIÓN Y PREPARACION DE LA MUESTRA

Las hojas de la especie vegetal en estudio fueron sometidas a una limpieza y luego fueron desecadas a la sombra extendiéndolas apropiadamente por un periodo de 02 semanas y posteriormente se procedió con la estabilización a la estufa a 40°C por 2 horas. Luego las hojas fueron sometidas a molienda utilizándose un mortero hasta obtener un polvo fino y se procedió a guardar en un frasco de boca ancha (Lock, 1994).

3.3.3.OBTENCIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO

Se pesó 200 g de hojas pulverizadas para luego añadir 2 litros de etanol de 96° en una proporción de 1:10; las muestras fueron maceradas en un frasco de color ámbar por 2 semanas con agitaciones permanentes; seguidamente se filtró y se concentró utilizando el rotavapor Buchi 3000 a una temperatura de 30°C haciendo girar el balón a 40 rpm. Con vacío constante hasta obtener un extracto concentrado.



Fotografía N° 01. Concentración del extracto etanólico de *Juglans neotropica* Diels en rotavapor Buchi 3000.

Seguidamente se pesó 500 mg del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”, luego se vertió a una fiola de 100 mL y se enrazó con agua destilada obteniéndose una concentración de 500 mg/mL, posteriormente se procedió a realizar las diversas diluciones .

3.4. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIDIARREICO EN EL TRÁNSITO INTESTINAL

1. Se utilizaron 25 cobayos (*Cavia porcellus* “cobayo”) de 500 - 600 g, en lotes de 5, tras ayuno de 24 horas *ad libitum*.
2. Se pesaron, marcaron y se tomaron signos vitales a los animales.
3. Los tratamientos del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal” con carboximetilcelulosa como vehículo, se administraron 30 minutos antes de la administración de la solución de carbón activado al 10%, mediante sonda orogástrica por vía oral a una dosis de 100, 300 y 500 mg/kg de peso respectivamente.

4. Trascurrido 30 minutos, se administró la solución de carbón activado al 10% (0,1 mL/10 g de peso) por igual vía a cada animal.
5. Pasados 30 minutos de la administración de la solución del carbón activado, se sacrificaron los animales. El abdomen se diseccionó y se evisceró todo el intestino empezando en el borde del píloro hasta el ciego y se colocaron sobre carton cartulina. La distancia del carbón se midió y se expresó en porcentaje del tránsito intestinal.
6. Se administró el estándar de Loperamida antes de la solución de carbón activado al 10%, al lote de los animales para el tratamiento del control positivo.
7. Se administraron 5.5 mL de una solución de carbón activado (10%) para el tratamiento del control negativo (blanco).
8. Con el objeto de comprobar el posible efecto del extracto sobre el tránsito intestinal acelerado pudo suministrarse un agente inductor de diarrea 5 minutos antes de la suspensión de carbón activo. Se empleó el aceite de ricino para este fin, en dosis de 2.8 mL.(Arbos y col 1993).

3.5. DISEÑO EXPERIMENTAL DE LA ACTIVIDAD ANTIDIARREICA

Tratamiento	Lote	Lote	Lote	Lote	Lote
	#1	#2	#3	#4	#5
5 Minutos antes					
Aceite de ricino	X	X	X	X	X
Agua destilada (Control negativo)	X				
Extracto de hojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal" 100 mg/mL		X			
Extracto de hojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal" 300 mg/mL			X		
Extracto de hojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal" 500 mg/mL				X	
Loperamida 2 mg/Kg (control positivo)					X

3.6. DETERMINACIÓN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS

Para la identificación de los diferentes metabolitos secundarios de *Juglans neotropica* Diels "nogal", se empleó las reacciones de coloración propuesta por (Miranda y Cuellar, 2000) (Anexo N°06).

3.7. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR

Se preparó el fármaco patrón Loperamida de 2 mg/Kg peso, marca comercial (Refasa).

3.8. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

A partir del extracto etanólico concentrado de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal", se prepararon concentraciones de 100, 300 y 500 mg/kg de peso. Los cuales se diluyeron en agua destilada y con carboximetilcelulosa como vehículo.

3.9. PREPARACIÓN DEL BLANCO

Se realizó disolviendo 0.1 g de carboximetilcelulosa añadiendo agua destilada c.s.p. 100 mL poco a poco hasta adquirir consistencia a fuego lento.

3.10. CÁLCULO DEL PORCENTAJE DE DISTANCIA RECORRIDA POR EL CARBÓN ACTIVADO EN EL INTESTINO DELGADO

$$\%DRCAID = \frac{\textit{Distancia recorrida por el carbón activado en el intestino delgado}}{\textit{Distancia total del intestino delgado}} \times 100$$

3.11. ANÁLISIS DE DATOS

El efecto antidiarreico fue evaluado mediante el Análisis de Varianza (ANOVA) y por la prueba de Tukey que compara varios tratamientos con un estándar o control, con un nivel de significancia del 95%.

IV. RESULTADOS

Cuadro Nº 01. Metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”. Ayacucho – 2011.

Metabolitos Secundarios	Ensayo	Extracto etanólico	Observaciones
Quinonas	Borntrager	+	Coloración rojo pálido
Lactonas y Cumarinas	Baljet	+	Coloración rojo pálido
Glucósidos Cardiotónicos	Kedde	-	No hay coloración
Taninos y fenoles	Cloruro férrico	+++	Coloración verde intensa
Flavonoides	Shinoda	++	Coloración rojo cereza
Azúcares Reductores	Fehling	++	Coloración anaranjada
Aminoácidos Libres	Ninhidrina	-	No hay coloración
Triterpenos y Esteroides	Liebermann – Burchard	+++	Coloración verde oscuro – negro
Catequinas	Catequinas	+++	Mancha verde carmelita a la luz UV
Antocianidinas	Antocianidinas	-	No hay coloración
Resinas	Resinas	+	Precipitado blanco
Saponinas	Espuma	++	Presencia de espuma

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

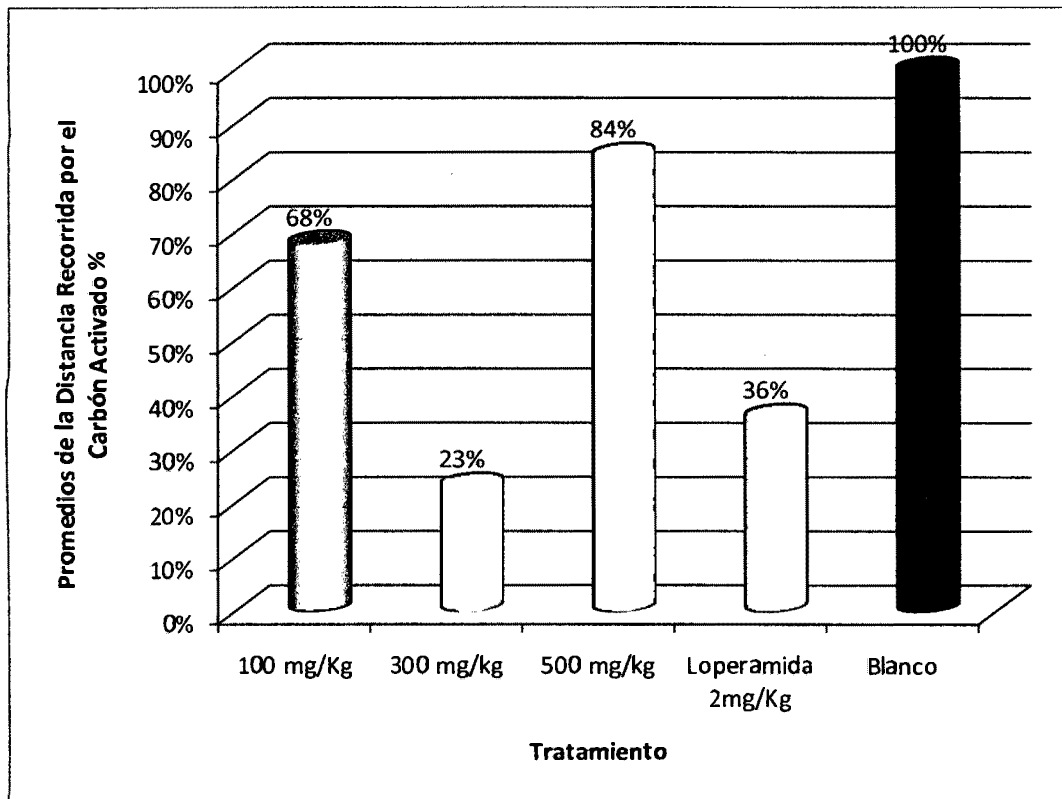


Gráfico N°01. Promedios de la Distancia recorrida por el Carbón Activado en el Intestino delgado, expresado en porcentaje, por efecto del blanco, estándar y las tres concentraciones del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels“nogal” ($P < 0.05$). Ayacucho, 2011.

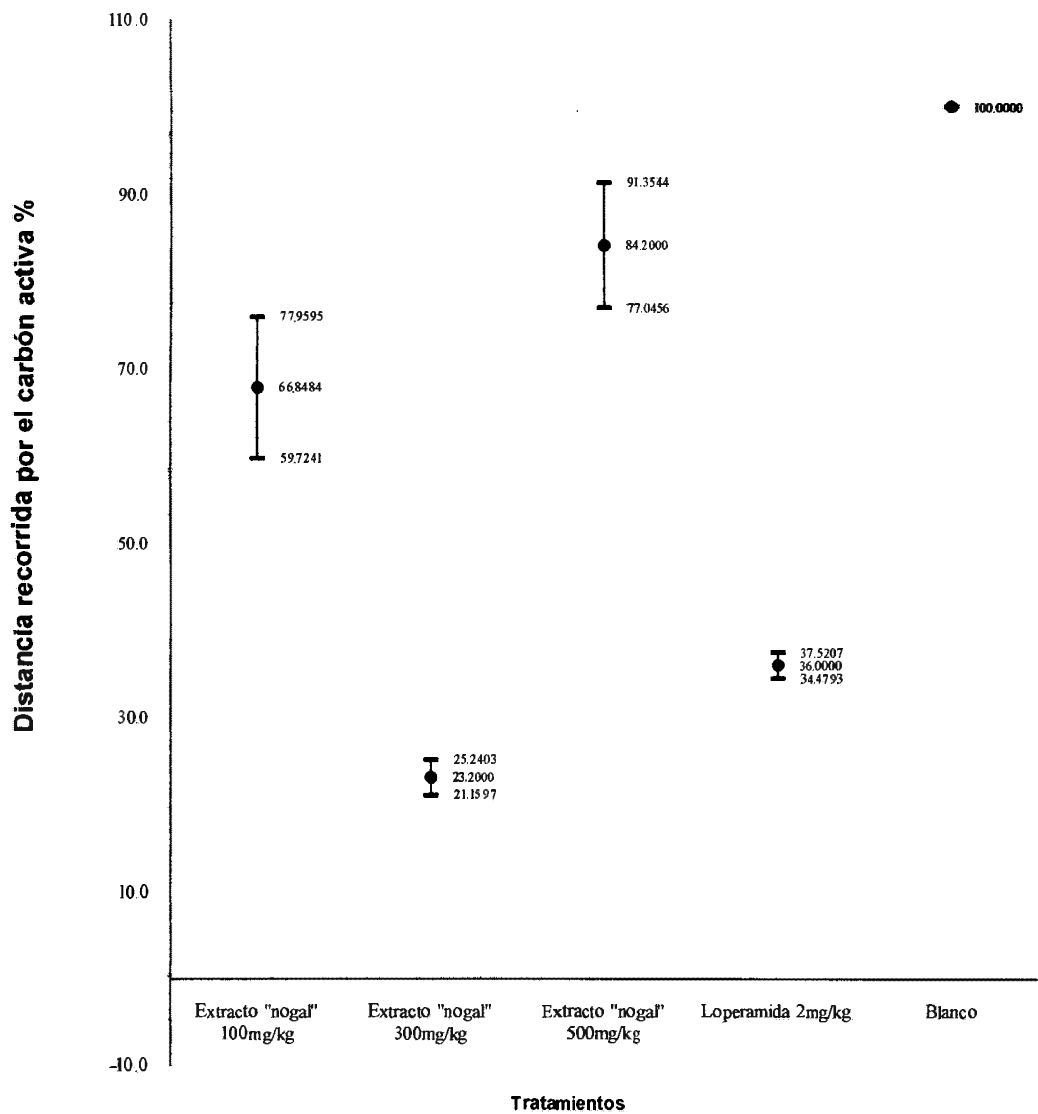


Gráfico N°02. Porcentaje de la variación de la distancia recorrida por el Carbón Activado en el Intestino delgado por las tres concentraciones del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal" ($p < 0.05$). Ayacucho, 2011.

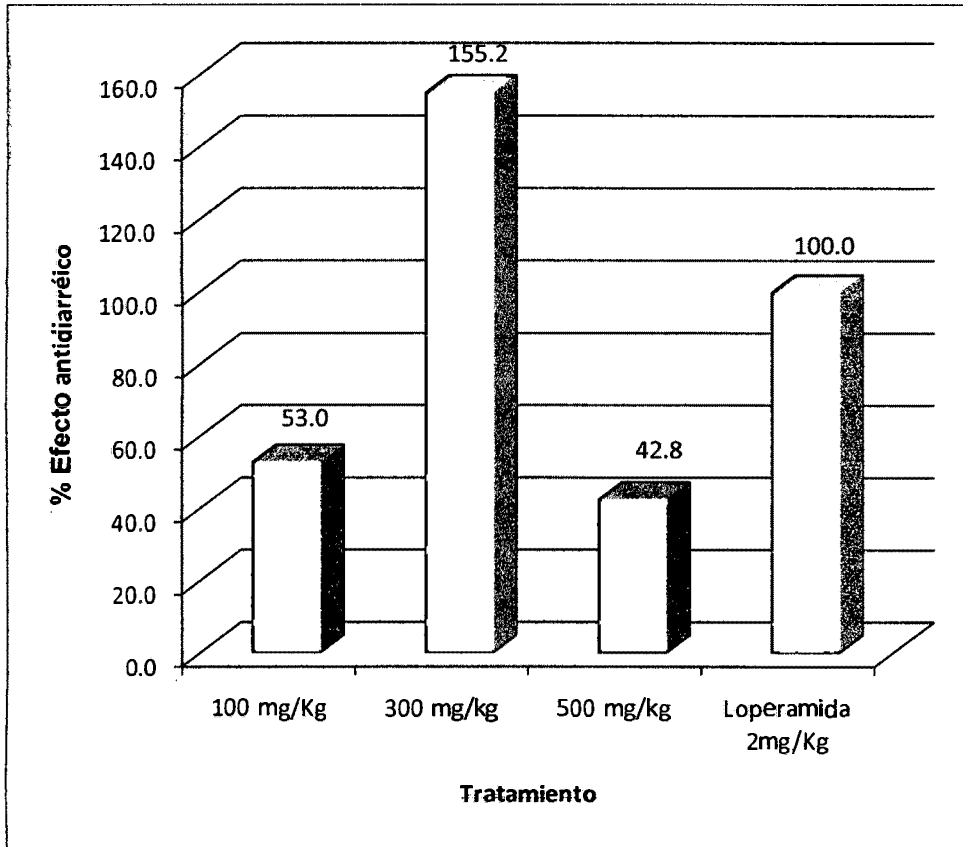


Gráfico N°03. Porcentaje del efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal". Ayacucho, 2011.

V. DISCUSIÓN

El estudio realizado, del efecto antidiarreico en el presente trabajo de investigación constituye uno de los primeros trabajos en investigar el efecto antidiarreico de *Juglans neotropica* Diels “nogal” encontrándose escasa bibliografía específica que nos permita realizar comparaciones con nuestros resultados, como consecuencia la validación del efecto antidiarreico de la especie en estudio *Juglans neotropica* Diels “nogal”.

Un gran porcentaje de los principios activos de plantas está comprendido dentro de los llamados productos naturales o metabolitos secundarios, que son compuestos químicos de estructuras relativamente complejas, podemos decir que son indispensables en las plantas en la cual ellos intervienen; son considerados artículos de lujo en la planta (Lock, 1994). Motivo por el cual el presente trabajo de investigación realiza la determinación cualitativa de metabolitos secundarios mediante la marcha fitoquímica, para lo cual se realizó una extracción con un disolvente polar como el alcohol, de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”. El metabolito secundario más relacionado con el efecto antidiarreico son los taninos, los cuales son solubles en agua y en disolventes orgánicos polares como el alcohol (Kuklinski, 2003).

En el Cuadro Nº 01, se reporta las características fitoquímicas del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal", identificándose principalmente; flavonoides, fenoles y taninos, donde también se observó la presencia de catequinas, cardenólidos, tripterpenos y esteroides. Estos resultados se comparan con el estudio fitoquímico realizado por Carhuallanqui (2003), que realizó un estudio sobre la actividad antibacteriana de los extractos etanólico y acuoso de *Juglans neotropica* Diels "nogal" sobre cepas de *Salmonella spp.*, en la Universidad Nacional de San Cristobal de Huamanga, donde reportaron la presencia de los mismos metabolitos secundarios señalados.

Huamani y Ruiz (2005), determinaron la presencia de taninos, fenoles y flavonoides en el extracto etanólico de la corteza de *Juglans neotropica* Diels "nogal" demostraron buena actividad sobre el *Candida albicans*, pues estos resultados concuerdan con los que obtuvieron López y col. (2001) afianzando su actividad antimicrobiana y antiviral, realizado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Harrison (1983), menciona que los taninos tienen la propiedad de precipitar las proteínas formando tanatos de proteínas insolubles, originando un efecto antimicrobiano, antifúngico, antiséptico y antidiarreico. Demostrando que la presencia de los metabolitos secundarios responsables del efecto farmacológico, son específicamente los taninos, que le confieren el efecto antidiarreico, igualmente Ochoa y col (2008), determinaron la presencia de taninos en el extracto metanólico de *Punica granatum* L. "granada" atribuyéndole el efecto antidiarreico debido al alto contenido de taninos, antocianinas y polifenoles con propiedades antisecretorias, antiespasmódicas y antiinflamatorias en la mucosa gastrointestinal, en su trabajo de tesis efecto antidiarreico y

antiespasmódico del extracto metanólico de *Punica granatum* L. "granada" en ratones.

Los taninos actúan precipitando las proteínas de la superficie de la célula de manera que forma una capa protectora sobre la mucosa, popular en el tratamiento de la diarrea (Kuklinski, 2003).

El diseño experimental aplicado fue aleatorio, con cinco tratamientos y cinco repeticiones, al 95% de confianza y una significancia ($p < 0,05$). Con los datos obtenidos se realizó una serie de operaciones estadísticas, como análisis de varianza y prueba de Tukey.

En el análisis de varianza, prueba estadística para analizar si más de dos grupos difieren entre si de manera significativa en sus medias y varianzas (Hernández y col., 2006), se determinó que existe diferencia entre los grupos de tratamiento, (Anexo N° 01).

La presente investigación muestra que los resultados fueron significativos al nivel de 0.05 ($p < 0.05$) a un nivel de confianza del 95% (Anexo N° 02), lo que conduce a un rechazo de la hipótesis nula aceptando la hipótesis alterna confirmando que los datos obtenidos son significativos con una desviación estándar aceptable.

En el Gráfico N° 01, se observó diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos, el extracto a dosis de 300 mg/Kg presenta mayor efecto antidiarreico comparado con la Loperamida, se confirmó su efecto sobre la motilidad intestinal evidenciado por el avance del carbón activado es mucho menor que el blanco con un ($p < 0,05$) estadísticamente diferentes. Así podemos observar el porcentaje de la distancia recorrida por el carbón activado en el intestino delgado, que confirma el efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal". El extracto a dosis de 300 mg/Kg presenta mayor efecto antidiarreico, respecto a las dosis de 100, 500mg/Kg y del

estándar Loperamida 2mg/Kg, cuyos valores promedios estan representados por la distancia recorrida del carbón activado.

Moron y col. (1999), al estudiar la disminución del tránsito intestinal en ratones con tintura de *Psidium guayaba* L. "Guayaba" drogas de referencia atropina y Loperamida confirma que los tratamientos disminuyen significativamente y de manera dosis dependiente al tránsito intestinal.

En los resultados obtenidos al estudiar el extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels, se observó que disminuye la distancia recorrida de carbón activado, por tanto inhibe el efecto de la diarrea al igual que el fármaco de referencia Loperamida. Lo cual confirma científicamente su efecto antidiarreico de *Juglans neotropica* Diels "nogal" que en la medicina tradicional es muy utilizado en la forma de infusión tal como menciona (Ospina y col., 2003).

Los metabolitos secundarios que están en mayor proporción en el extracto etanólico de *Juglans neotropica* Diels "nogal", actúan sinérgicamente para ser responsables del efecto antidiarreico. De acuerdo a las referencias bibliográficas, una de las acciones farmacológicas de los taninos y fenoles es que presentan efecto antidiarreico y disminuye el peristaltismo intestinal (Bruneton, 1991).

La hipótesis de investigación propone que los dos grupos difieren significativamente entre sí y la hipótesis nula propone que los grupos no difieren significativamente (Hernández y col., 2006). Se uso el análisis estadístico de Tukey (Gráfico N° 02), en la cual reporta la variación del porcentaje del recorrido del carbón activado en el tránsito intestinal donde la concentración de 100 mg/Kg varía de 59.72% a 75.96 % con una media de 67.84%, a 300 mg/Kg varía de 21.15% a 25.24% con una media de 23.20%, 500 mg/Kg varia de 77.05% a 91.35% con una media de 84.20%, Loperamida varía de 34.47% a 37.52% con una media de 36.00%, por lo que se puede afirmar que la dosis de 300 mg/Kg

es estadísticamente superior al estándar Loperamida 2 mg/Kg y estadísticamente diferente ($p < 0,05$) a 100 mg/Kg y 500 mg/Kg que presentaron mayor distancia recorrida por el carbón activado que el estándar empleado.

Ochoa y col. (2008), al estudiar el efecto antidiarreico y antiespasmódico del extracto metanólico de *Punica granatum* L. "granada" en ratones, obtuvo los siguientes resultados de porcentaje de tránsito intestinal, fármaco antidiarreico Loperamida (30,69%), blanco (95,97%) y extracto (61,55%). Trabajando el mismo modelo experimental con extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* Kutense "canchalagua" en ratas albinas Ramírez (2010), obtuvo los siguientes resultados del porcentaje de tránsito intestinal extracto 100 mg/Kg (73,15%), extracto 200 mg/Kg (89,11%) y el fármaco antidiarreico Loperamida (30,66%). Si comparamos el porcentaje de tránsito intestinal con los trabajos de Ochoa y col. (2008) y Ramírez (2010), el extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal", presenta mayor efecto antidiarreico, también si comparamos la utilización del fármaco Loperamida como antidiarreico obtuvieron resultados similares.

En el Gráfico N° 03, se presenta el porcentaje del efecto antidiarreico de los diferentes tratamientos, siendo los resultados con el extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal" a 100 mg/Kg de 53.0%, a 300 mg/Kg de 155.2% a 500 mg/Kg de 42.8%, teniendo mayor efecto antidiarreico el de 300 mg/Kg frente al estándar Loperamida 2mg/Kg que representa el 100% del efecto antidiarreico.

Durante la investigación no hay referencia científica sobre el efecto antidiarreico de *Juglans neotropica* Diels "nogal" solo encontramos artículos basados en la medicina tradicional. Pero si pudimos acceder a estudios que demostraron diferentes actividades, como antimicrobiano, entre otros.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto etanólico de *Juglans neotropica* Diels "nogal" presenta efecto antidiarreico .
2. Los metabolitos secundarios identificados son: fenoles, taninos, flavonoides, azúcares reductores, triterpenos y/o esteroides, cardenólidos, catequinas, lactonas y/o cumarinas.
3. La dosis con mayor efecto antidiarreico del extracto etanólico de *Juglans neotropica* Diels "nogal" es a la concentración 300 mg/Kg, con 155.2%, de efecto antidiarreico, frente al estándar Loperamida 2 mg/Kg con un efecto antidiarreico de 100%, asimismo un mayor efecto antidiarreico que a las concentraciones de 100 mg/Kg y 500 mg/Kg.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar con el estudio de la especie vegetal *Juglans neotropica* Diels "nogal", para aislar, caracterizar y elucidar sus componentes químicos.
2. Determinar la toxicidad de esta especie vegetal, a fin de proponer su adecuado uso a nivel posológico y fitoterapéutico.
3. Profundizar estudios microbiológicos y farmacológicos en el extracto etanólico para una futura obtención de una fórmula farmacéutica.
4. Difundir con los estudios realizados de la presente investigación a la población para su respectivo uso medicinal de esta planta.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Alkhawajah, A.** 1997. Actividad antimicrobiana de *Juglans neotropica* regia. Universidad Rey Faisal. Arabia Saudita.
2. **Arbos, J., Zegri, A., López, y Argiles, J.** 1993. A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. Arch in Physiol. Biochim. Biopsy.
3. **Bruneton, J.** 1991. Elementos de fitoquímica y farmacognosia. Edit. Acribia S.A.Zaragoza- España.
4. **Carhuallanqui, R.** 2003. Actividad antimicrobiana de los extractos etanólico y acuoso de *Juglans neotropica* Diels “nogal” sobre cepas de *Salmonella* spp. Ayacucho. Tesis–UNSCH.
5. **Centro de Investigación, Educación y Desarrollo (CIED).** 2004. Nogal. Disponible en:<http://www.ciedPerú.org/productos/nogal.htm>
6. **Córdova, M.** 2001. Planta Medicinal. Boletín N° 14.htm., disponible en: <http://www.cinavarra.com>.
7. **Cornejo, R.** 1986. Las plantas y sus utilidades. Dirección Universitaria de Investigación. UNSCH. Ayacucho. Perú.
8. **Estrada, W.** 1997. Manual para la producción de nogal (*Juglans neotropica* Diels). Editorial EDI-U. Ibarra, Ecuador.
9. **Ferreira, L.** 1982. Flora del Perú. Dicotiledóneas. Lima. Perú.
10. **Flores, J.** 2002. Farmacología Humana.Segunda edición.Edit.Científicas y técnicas S.A. México.
11. **Gelifus, F.** 1994. El árbol al servicio del agricultor: Manual de agroforestería para el desarrollo rural. Guía de especies. CATIE, Turrialba C.R.
12. **Goodman, S. y Gilman, A.**1996. Las Bases farmacológicas de la Terapéutica. Edit.Mc Graw Hill Interamericana–México.
13. **Guyton, A.** 2001. Tratado de Fisiología medica. Edit. Graw- Hill Interamericana editores S.A. de C.V. Décima edición.
14. **Harrison, P.** 1983.Farmacognosia.Priemra edición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM.Lima.
15. **Hernández, R., Fernández, C., Baptista, P.** 2006.”Metodología de la Investigación” 4ta edición. Editorial Mc Graw Hill. México.

16. **Huamani, M. y Ruiz, J.** 2005. Determinación de la actividad antifúngica contra *Cándida albicans* y *Aspergillus niger* de 10 plantas medicinales de tres departamentos del Perú. Tesis. UNMSM. Lima.
17. **Kuklinski, C.** 2003. *Farmacognosia*. Tercera Edición. Ediciones Omega S.A. Madrid.
18. **Litter, M.** 2001. *Compendio de Farmacología*. Quinta edición. Edit. El Ateneo. Argentina.
19. **Lock de Ugaz, O.** 1994. *Investigación fitoquímica. Métodos de Estudio de los Productos Naturales*. Segunda edición. Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú.
20. **Lojan, L.** 1992. *El verdor de los Andes. Proyecto de Desarrollo Forestal Participativo en los Andes*. Quito. Ecuador.
21. **López, A. y Sánchez de Lorenzo, J.** 2001. *Arboles en España Manual de identificación*. Segunda edición. Editorial Mundi Prensa. Madrid.
22. **Macbride, J. F.** 2000. *Juglandaceae. Flora of Perú* Field Museum of Natural History. Botanical Series Collation.
23. **Magallanes, C., Aucasime, L., Magallanes, M.** 1995. *Conservación de plantas Alimenticias y Medicinales Nativas de la Provincia de Huamanga*. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Instituto Superior Mons. Víctor Álvarez Huapaya. Ayacucho-Perú
24. **Mantilla, J. y Olazábal, O.** 2008. *PachamamaHampiQhoranchiskuna. Las plantas medicinales de nuestra madre tierra - Valle Sagrado de los Inkas*. Cusco, Perú; disponible en:
http://www.andeanmedicine.com/.../Plantas_Medicinales_Cusco.pdf.
25. **Miranda, M. y Cuellar, A.** 2000. *Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales*. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad La Habana, Cuba.
26. **Morón, F., Martínez, M. y Morón, D.** 1999. Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura de *guayaba* (*Psidium guajava* L.) oral. *Rev. Cubana Plant Med*, Vol. 3.
27. **Ochoa, C., Chopoñan, M., Granada, C., Quintana, W., Chauillco, X., Puerta, E., y Gutiérrez.** 2008. Efecto antidiarreico y antiespasmódico del extracto metanólico de *Punica granatum* L. (granada) en ratones. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina San Fernando. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

28. **Ospina, C., Hernández, R., Aristizabal, F., Patiño, J., Salazar, J.** 2003. Gerencia Técnica Programa de Investigación Científica. Centro Nacional de Investigación de Café "Pedro Uribe Mejía". Cenicafé. Caldas. Colombia.
29. **Pérez, A.** 1978. Plantas útiles de Colombia. Editorial Arco. Bogotá, Colombia.
30. **Pretell, C., Ocaña, V., Jhon, J., Barahona, C.** 1985. Apuntes sobre algunas especies forestales nativas de la sierra peruana. Ministerio de Agricultura. Instituto Nacional Forestal y de Fauna-FAO.
31. **Ramírez, F.** 2010. Efecto gastroprotector, sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* Kutese "canchalagua" en ratas albinas. Unidad de Post Grado. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú.
32. **Romero, M. y De La Cruz, J.** 1997. Estudio etnobotánico de plantas medicinales con propiedades Gastrointestinales en la provincia de Huamanga. Trabajo de investigación. Ciencias Biológicas. UNSCH. Ayacucho. Perú.
33. **Rosero, E.** 1996. Autoecología de la especie Nogal. INEFAN-C.F., Quito, Ecuador.
34. **Tovar, O.** 2001. Plantas medicinales del valle del Mantaro. CONCYTEC. Lima–perú.
35. **Torres, R.** 1993. Contribución al conocimiento de las plantas tánicas registradas en Colombia. Instituto de Ciencias Naturales. Universidad Nacional de Colombia.
36. **Velasquez., P. Lorenzo, et al.** 2004. Farmacología básica y clínica. 17 edición. Editorial Medica Panamericana.
37. **Zuluaga, G.** 1995. Investigación histórica y etnobotánica de la flora medicinal en el Municipio de Cota. Fundación Herencia Verde y Ministerio de Salud. Bogotá, Colombia.

ANEXOS

ANEXO N° 01

Cuadro N° 02 . Análisis de varianza del efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels “nogal”. Ayacucho – 2011.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Recorrido(%) inter-grupos	20760.390	4	5190.098	323.883	.000
Carbón(cm) intra grupos	320.492	20	16.025		
Total	21080.882	24			

ANEXON°02

Cuadro N° 03 Resultado de la prueba de Tukey de los promedios de la distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo, para evaluar el efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal" . Ayacucho – 2011.

Tratamientos	N	Subconjunto para alfa = 0.05				
		1	2	3	4	5
Extracto "nogal" 300mg/kg	5	23.2000				
Loperamida 2mg/kg	5		36.0000			
Extracto "nogal" 100mg/kg	5			67.840 0		
Extracto "nogal" 500mg/kg	5				84.200 0	
Blanco	5					100.0000
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Si: Sig. > 0.05: todos los tratamientos son estadísticamente similares.

Si: Sig. < 0.05: Por lo menos uno de los tratamientos es diferente del resto.

ANEXO N°03

Cuadro N° 04. Valores Descriptivos del porcentaje del recorrido del carbón activado en el intestino del cobayo para evaluar, el efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal" . Ayacucho – 2011.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Extracto "nogal" 100mg/kg	5	67.8400	6.53628	2.92311	59.7241	75.9559	62.20	78.40
Extracto "nogal" 300mg/kg	5	23.2000	1.64317	.73485	21.1597	25.2403	22.00	26.00
Extracto "nogal" 500mg/kg	5	84.2000	5.76194	2.57682	77.0456	91.3544	74.00	88.00
Loperamida 2mg/kg	5	36.0000	1.22474	.54772	34.4793	37.5207	34.00	37.00
Blanco	5	100.0000	.00000	.00000	100.0000	100.0000	100.00	100.00
Total	25	62.2480	29.63731	5.92746	50.0143	74.4817	22.00	100.00

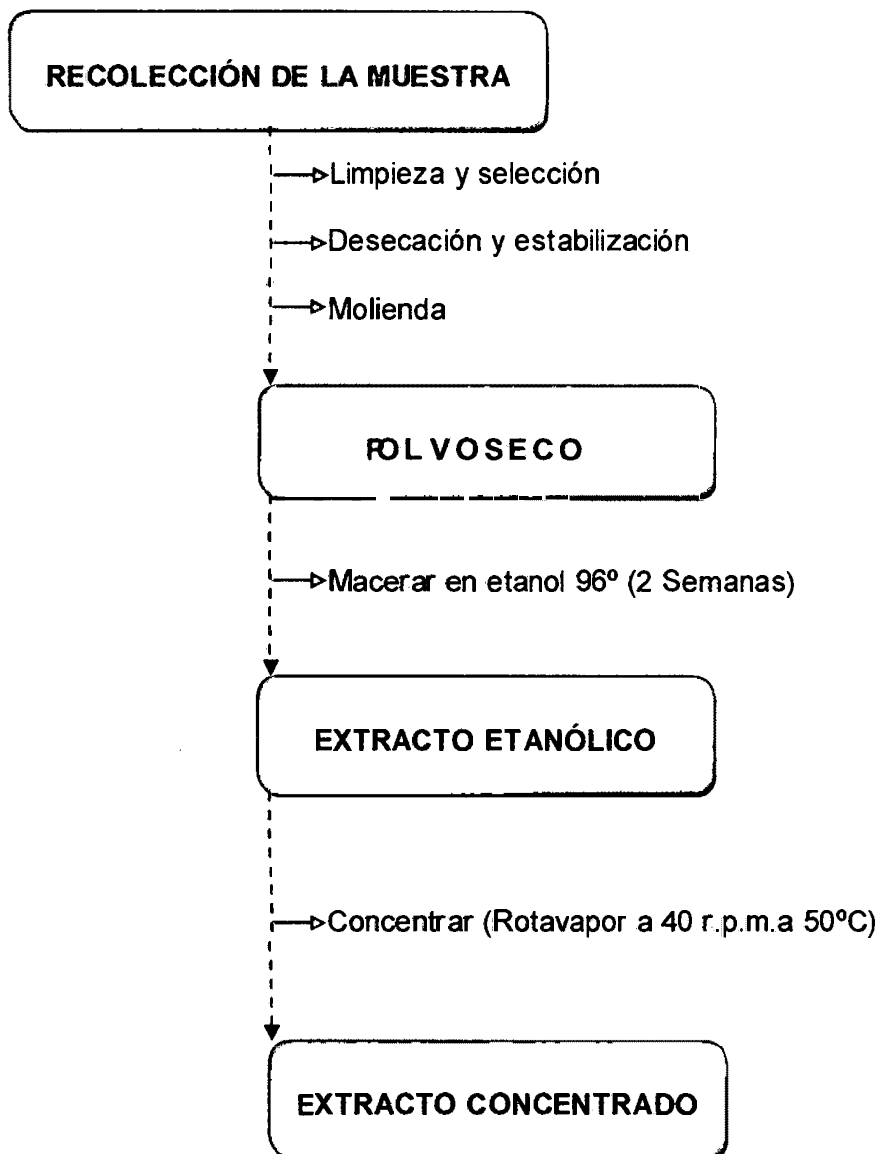
ANEXO N°04

Cuadro N° 05. Variación y porcentaje del tratamiento farmacológico en el recorrido del carbón activado en el intestino

		100mg/kg		
Total de intestino	cm	Recorrido del carbon en el intestino	cm	Porcentaje
cuy N°1	1.95 cm	cuy N°1	1.53 cm	78%
Cuy N°2	1.73 cm	Cuy N°2	1.19 cm	69%
Cuy N°3	1.62 cm	Cuy N°3	1.09 cm	67%
CUY N°4	1.85 cm	CUYN°4	1.16 cm	63%
CUY N°5	1.88 cm	CUYN°5	1.17 cm	62%
		300mg/kg		
Total de intestino	cm	Recorrido del carbon en el intestino	cm	Porcentaje
cuy N°1	1.53 cm	cuy N°1	1.04 cm	68%
CuyN°2	2.23 cm	CuyN°2	49cm	22%
Cuy N°3	2.26cm	Cuy N°3	59cm	26%
CUY N°4	1.83 cm	CUYN°4	42cm	23%
CUY N°5	1.65 cm	CUYN°5	37cm	22%
		500mg/kg		
Total de intestino	cm	Recorrido del carbon en el intestino	cm	Porcentaje
cuy N°1	1.70 cm	cuy N°1	1.51 cm	88%
Cuy N°2	1.78 cm	Cuy N°2	1.53 cm	86%
Cuy N°3	2.16 cm	Cuy N°3	1.60 cm	74%
CUYN°4	1.80 cm	CUY N°4	1.56 cm	87%
CUY N°5	1.76 cm	CUY N°5	1.52 cm	86%
		Loperamida 2mg/kg		
Total de intestino	cm	Recorrido del carbon en el intestino	cm	Porcentaje
cuy N°1	1.74 cm	cuy N°1	64 cm	37%
Cuy N°2	1.63cm	Cuy N°2	55 cm	34%
Cuy N°3	1.70 cm	Cuy N°3	61 cm	36%
CUY N°4	2.04cm	CUYN°4	75 cm	37%
CUY N°5	1.09cm	CUY N°5	62cm	57%
		Blanco		
Total de intestino	cm	Recorrido del carbon en el intestino	cm	Porcentaje
cuy N°1	2.20cm	cuy N°1	2.20 cm	100%
Cuy N°2	1.75 cm	Cuy N°2	1.75 cm	100%
Cuy N°3	1.62 cm	Cuy N°3	1.62 cm	100%
CUY N°4	1.85cm	CUY N°4	1.85 cm	100%
CUY N°5	2.16cm	CUY N°5	2.16cm	100%

ANEXO N°05

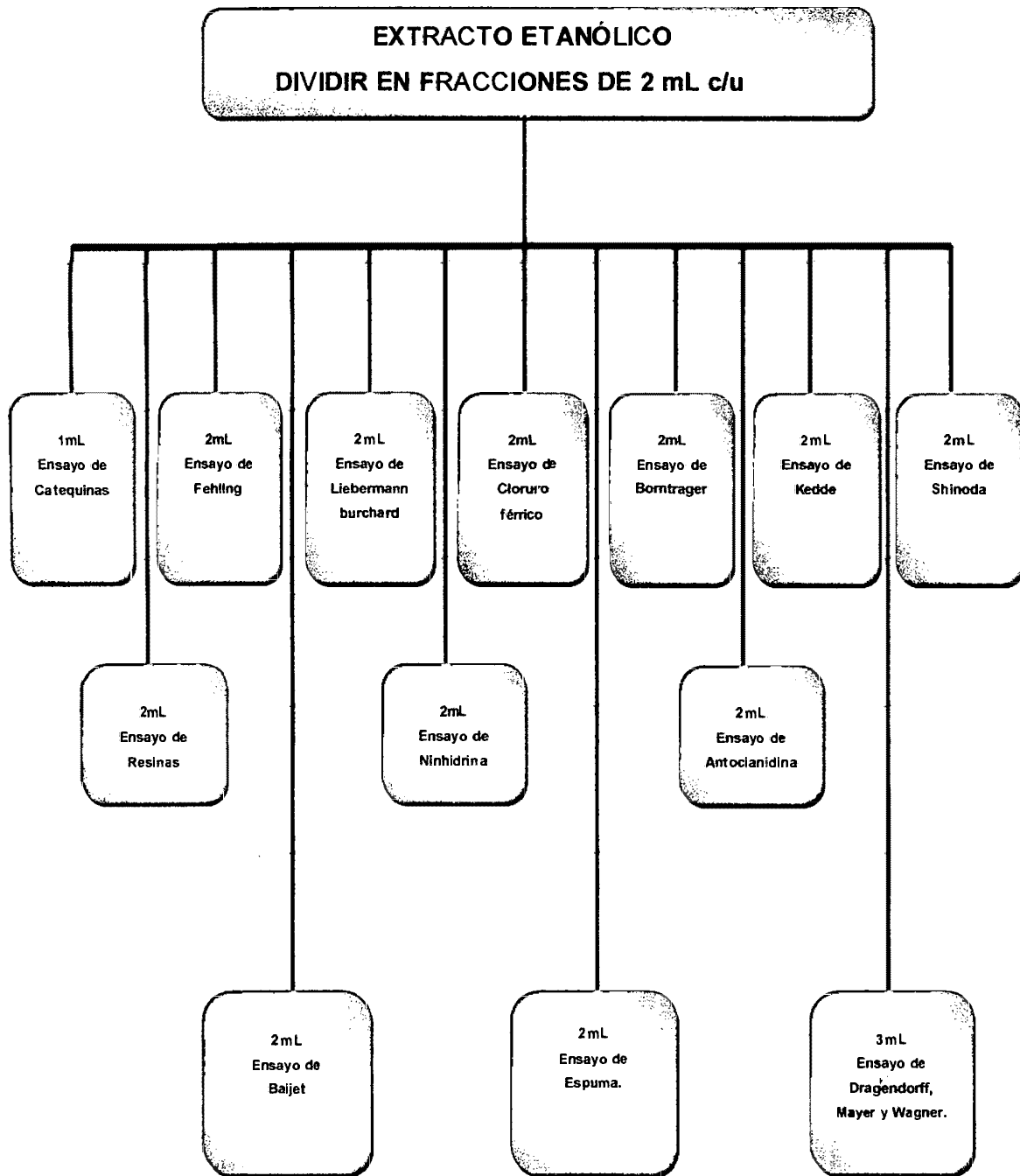
DISEÑO EXPERIMENTAL DEL EXTRACTO ETANÓLICO



Fuente: Lock de Ugaz, (1994).

ANEXO N° 06

ESQUEMA DEL ANÁLISIS FÍSICO - QUÍMICO CUALITATIVO EN EL
EXTRACTO ETANÓLICO



Fuente: Miranda y Cuellar, (2000).

ANEXC N° 07



Fotografía N° 02. Administración de los tratamientos del extracto etanólico de *Junçlans neotropica* Diels en cobayos.

ANEXO N° 08

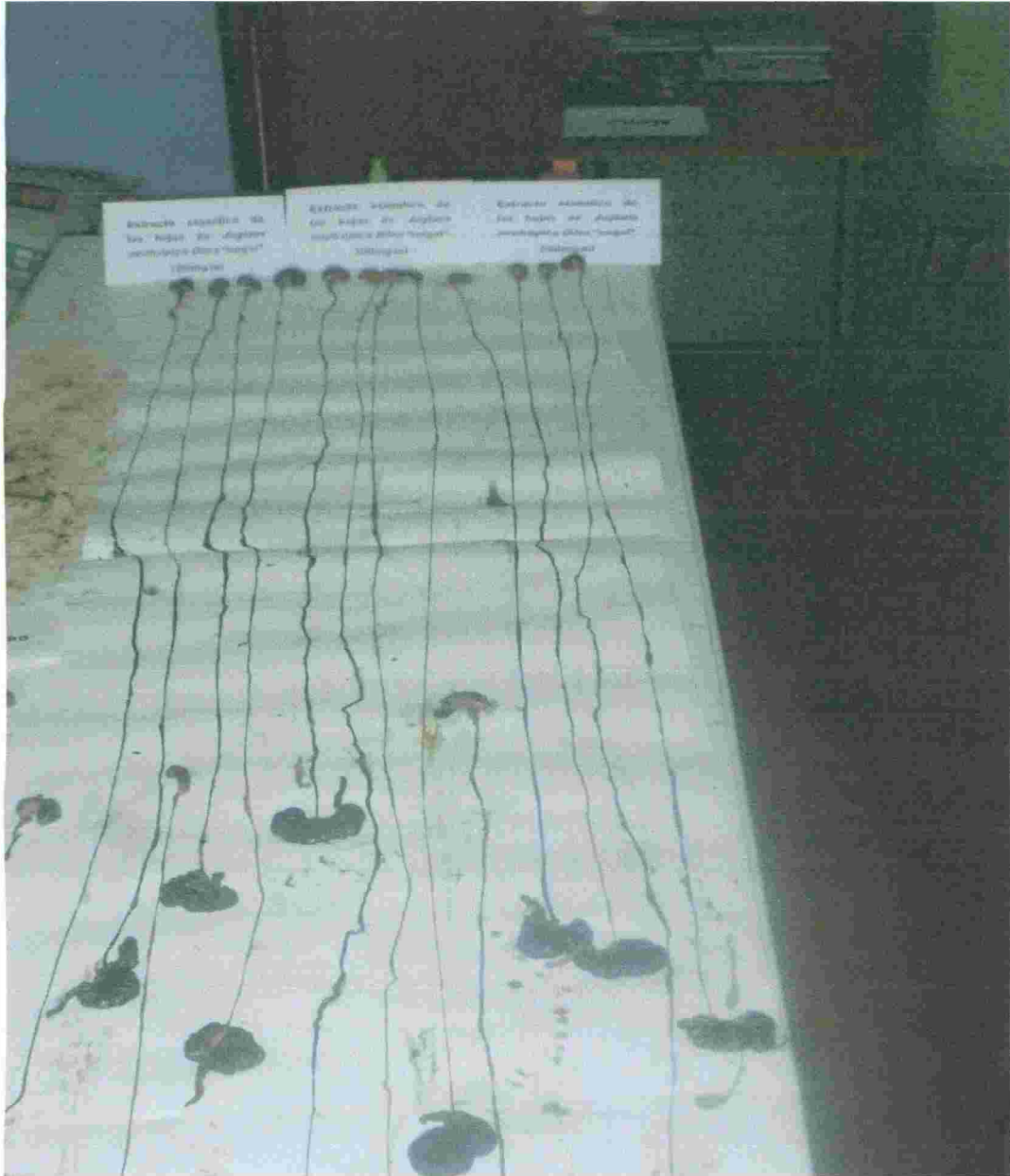


Fotografía N° 03: Disección del cobayo.



Fotografía N° 04: Aislamiento del intestino delgado del cobayo.

ANEXO N° 09



Fotografía N° 05. Distancia recorrida por el carbón activado en el intestino delgado del cobayo a diferentes concentraciones del extracto etanólico de *Juglans neotropica* Diels.

ANEXO N° 10

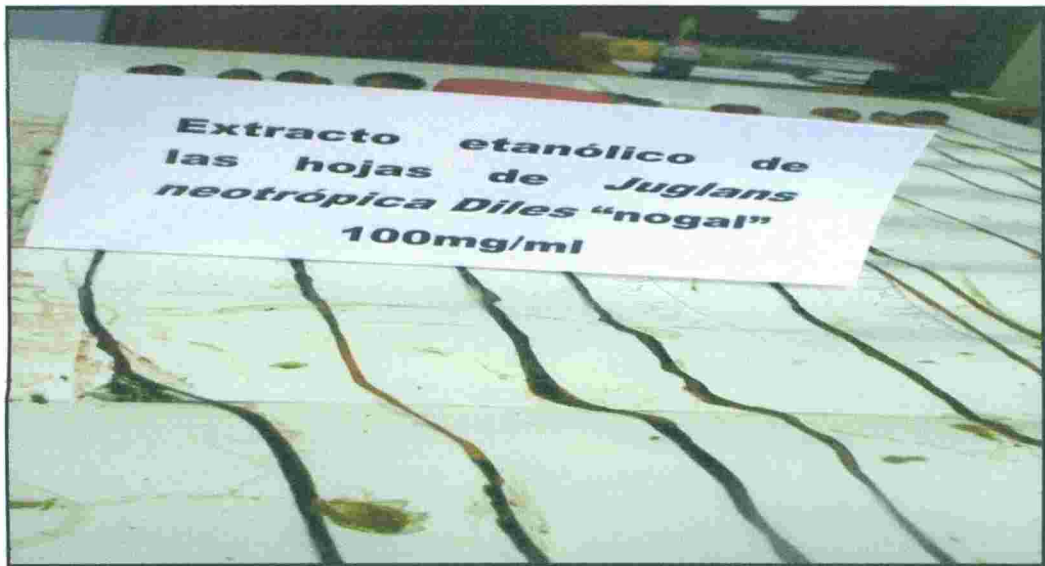


Fotografía N° 06. Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo con el blanco.

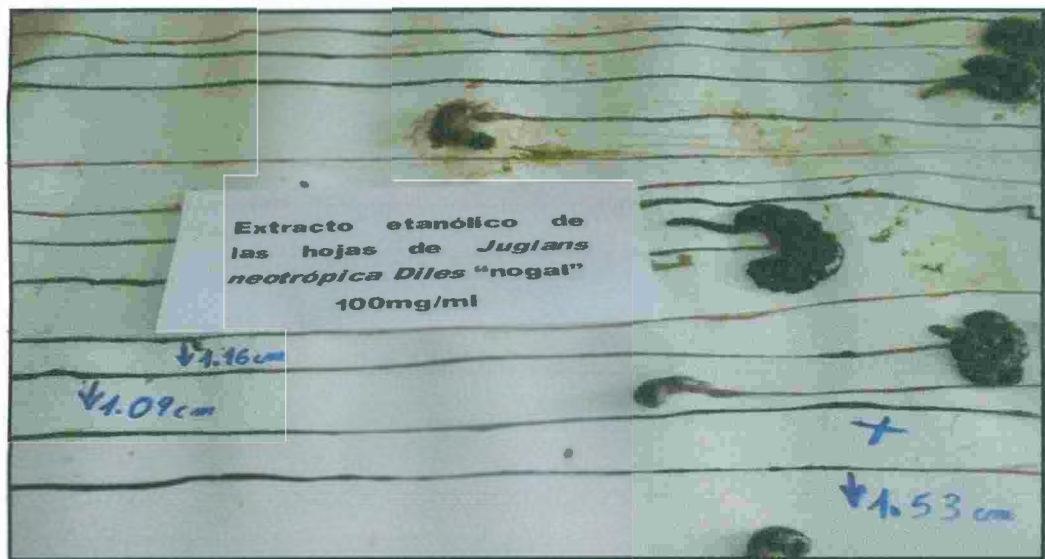


Fotografía N° 08. Recorrido del carbón activado en el intestino del cobayo con el blanco.

ANEXO N° 11



Fotografía N° 07. Recorrido del carbón activado en el intestino del cobayo con la concentración de 100 mg/Kg de extracto.

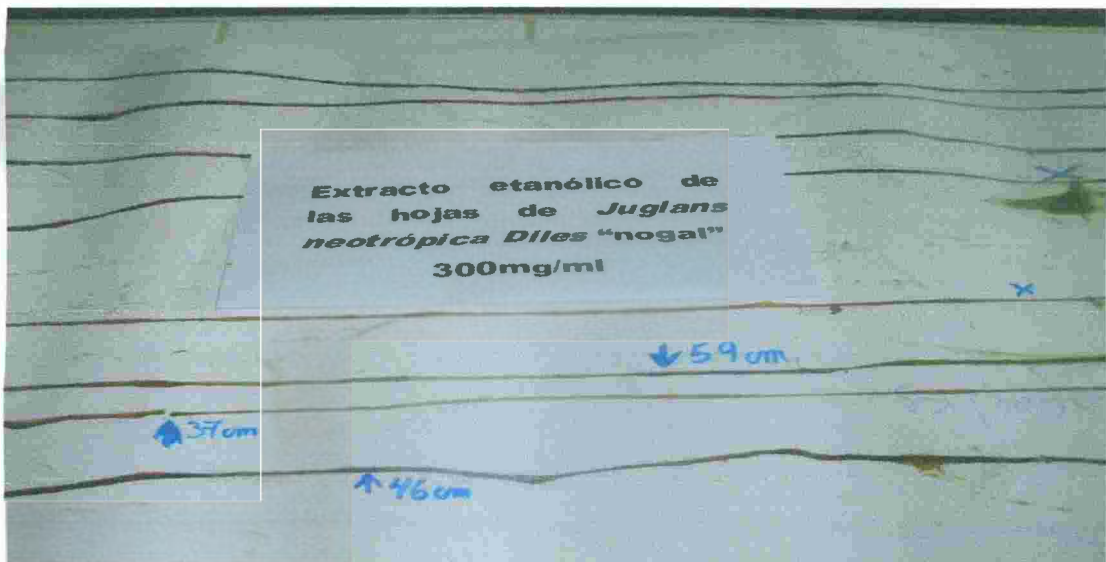


Fotografía N° 09. Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo con la concentración de 100 mg/Kg de extracto.

ANEXO N° 12



Fotografía N° 10. Recorrido del carbón activado en el intestino del cobayo con la concentración de 300 mg/Kg de extracto.

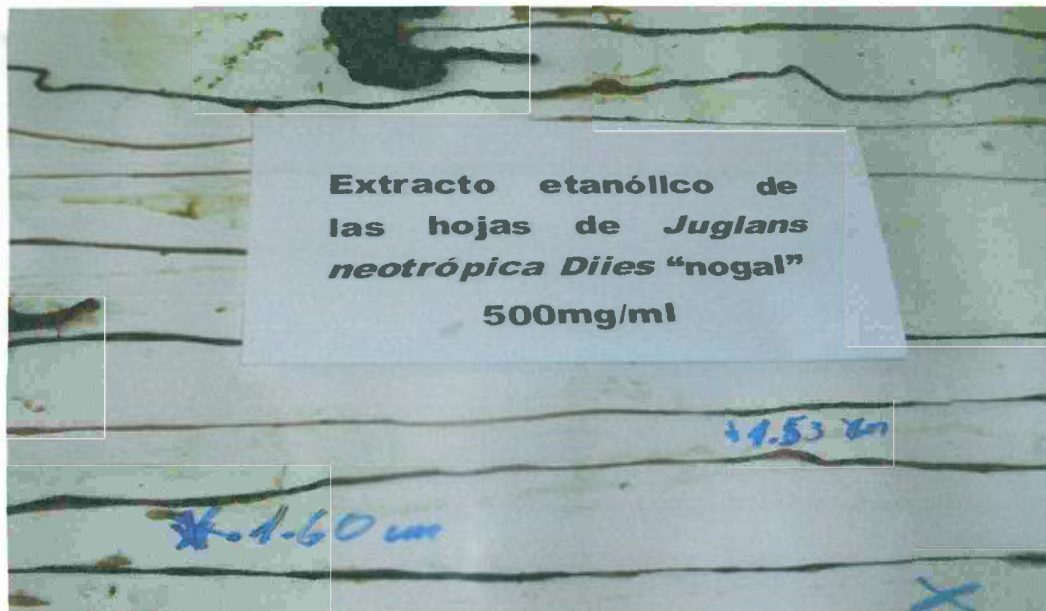


Fotografía N° 11. Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo con la concentración de 300 mg/Kg de extracto.

ANEXO N° 13



Fotografía N° 12. Recorrido del carbón activado en el intestino del cobayo con la concentración de 500 mg/Kg de extracto.



Fotografía N° 13. Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo con la concentración de 500 mg/Kg de extracto.

ANEXO N° 14

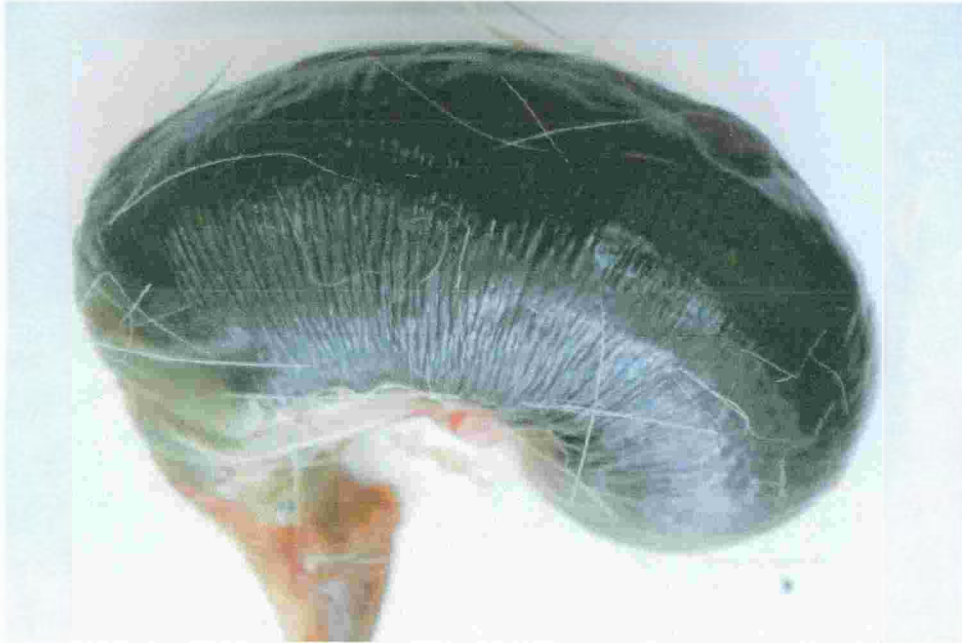


Fotografía N° 14. Recorrido del carbón activado en el intestino del cobayo con el patrón Loperamida.



Fotografía N° 15. Distancia Recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo con el patrón Loperamida

ANEXO Nº 15



Fotografía Nº 16. Tinción del estómago del cobayo con carbón activado.



Fotografía Nº 17. Recorrido del carbón activado desde el estómago del cobayo hasta el píloro.



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

C E R T I F I C A

Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica, Sr. Richard Watson, GUTIÉRREZ ASCARZA, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y clasificada según el Sistema de Clasificación de CRONQUIST. A. (1988), y es como sigue:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	HAMAMELIDAE
ORDEN	:	JUGLANDALES
FAMILIA	:	JUGLANDACEAE
GENERO	:	Juglans
ESPECIE	:	<i>Juglans neotropica Diels.</i>
Nombre vulgar.	:	“nogal“

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

Ayacucho 05 de Enero del 2 012

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

Bga. Laura Agustine Medina
JEFE

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
<p>Efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal" Ayacucho-2011.</p>	<p>¿Tendrá efecto antidiarreico el extracto etanólico de las hojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal"?</p>	<p>Objetivo principal - Evaluar el efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal".</p> <p>Objetivos específicos - Determinar los metabolitos secundarios del extracto de las ojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal". - Determinar la dosis con mayor efecto antidiarreico del extracto etanólico de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal".</p>	<p><i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal" En Ecuador, la infusión de las hojas se utiliza como astringente y antidiarreico, especialmente en los niños. También se utiliza como antiséptico para lavar heridas y úlceras, y también para lavados vaginales en caso de leucorrea. La infusión de las hojas también es empleada para gargarismos como antiinflamatorio de la faringe; de igual modo la infusión de las hojas se utiliza para bañar una a dos veces a los niños de la cintura para abajo cuando dan los primeros pasos para "endurecer los huesos" y caminen pronto; también se da este baño a las mujeres después del parto (Lojan, 1992). En Colombia la infusión de hojas y frutos sirve para teñir las canas y prevenir la caída del cabello. La infusión de las hojas se toma como depurativo de la sangre. La infusión de las raíces se toma para tratar afecciones del hígado (Cornejo, 1996). Antidiarreico Los antidiarreicos se pueden usar con seguridad en pacientes con diarrea aguda de intensidad leve a moderada, pero no se deben usar en pacientes con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o enfermedades tóxicas sistémicas debido al riesgo de poder agravar la condición subyacente. Los antidiarreicos también se usan para controlar la diarrea crónica causada por enfermedades como el Síndrome del Intestino Irritable (SII) y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) (Mosby, 1999).</p>	<p>El extracto etanólico de las hojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal" presenta actividad antidiarreica.</p>	<p>Variable independiente: -Concentraciones del extracto etanólico de las hojas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal". Indicador: -Parámetros fitoquímicos. Concentraciones de 100, 300 y 500 mg/Kg. Variable dependiente: - Efecto antidiarreico. Indicador: -Porcentaje de distancia recorrida por el Carbón Activado en el Intestino delgado.</p>	<p>1. Tipo de investigación: Básico – experimental. 2. Diseño: Diseño experimental. 3. Muestreo: Población: Plantas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal" del distrito de Luricocha provincia de Huanta, Ayacucho. Muestra 2 Kg de hojas secas de <i>Juglans neotropica</i> Diels "nogal" del distrito de Luricocha (2670 m.s.n.m.). Control: 2 mg de Loperamida. 4. Análisis de datos: El efecto antidiarreico será evaluado mediante el Análisis de Varianza (ANOVA) y por la prueba de Tukey que compara varios tratamientos con un estándar o control, con un nivel de significancia del 95%.</p>

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R. D. N° 409 – 2011 – FCB – D

Bach. RICHARD WATSON GUTIERREZ ASCARZA

En la ciudad de Ayacucho, siendo las diez de la mañana del día uno de diciembre del año dos mil once, en el auditorium de la Facultad de ciencias Biológicas, bajo la presidencia del Dr. Víctor Humberto Alegría Valeriano en su condición de decano encargado de la Facultad y con la asistencia de los docentes miembros Mg. Q.F. Edwin Carlos Enciso Roca, Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo Mg. Edgar Cárdenas Landeo quién actuó como secretario docente encargado, para recepcionarla tesis titulado "Efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal"; Ayacucho – 2011 y presentado por el bachiller en Farmacia y Bioquímica Richard Watson Gutiérrez Ascarza, quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

El Decano encargado dió inicio al Acto de Sustentación de Tesis, dando ciertos alcances al sustentante en aspectos relacionados al acto de sustentación de tesis en un tiempo no mayor a(cuarenta y cinco minutos).

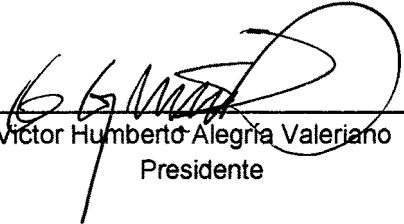
Luego el decano dió inicio a la segunda etapa del acto de sustentación en la cual los miembros del jurado realizan las preguntas y/o observaciones que crean conveniente.

Culminado la etapa de evaluación por parte de los miembros del jurado calificador, el decano invitó al sustentante y al público que asistió a abandonar el auditorium momentáneamente para que los miembros del jurado calificador deliberen y realicen las calificaciones teniendo los siguientes resultados:

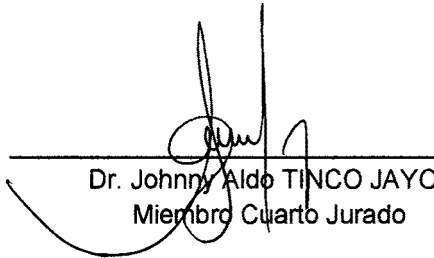
JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	RPTA	PREGUNTAS	PROMEDIO
Mg. Edwin Carlos ENCISO ROCA	16		16	16
Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO	17		17	17
Mg. Edgar CÁRDENAS LANDEO	17		17	17

Promedio Final: 17.0


El sustentante obtuvo la nota promedio de diecisiete (17.0) de la cual dan fé estampando su firma. El acto de sustentación culminó siendo las doce y veinte del mediodía



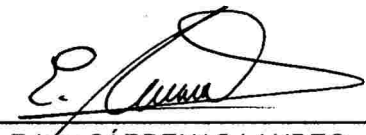
Dr. Victor Humberto Alegria Valeriano
Presidente



Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO
Miembro Cuarto Jurado



Mg. Edwin Carlos ENCISO ROCA
Miembro



Mg. Edgar CÁRDENAS LANDEO
Miembro – Asesor
Secretario Docente Encargado