

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE
HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**



Efecto anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico
del rizoma de *Perezia coerulescens Wedd*

“mancharisqa” en ratones albinos, Ayacucho 2012

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

PRESENTADO POR

Bach. ALMEYDA OCHOA, PERCY

AYACUCHO - PERÚ

2012

ADIOS:

Por colocar generosamente su sabiduría y su amor a mi alcance para poder salir al mundo en busca de mis sueños.

AMIS PADRES:

Luis Abel , Maximiliana Natalia y a mi tío Demetris , por ser los seres especiales que Dios eligió para mi formación Gracias por que siempre han creído en mí y por su amor incondicional.

AMIS HERMANOS:

Edwin, Wilmer , y Luis , por poner el toque de sabor a cada día y hacer de cada momento una experiencia única.

AMIA ESPOSA E HIJOS:

Carmen Rosa mi fiel compañera y madre de mis hijos, a mis amores Gianella, Nicolas y Mariam por ser mis motores inagotables y razón de vivir.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de profesionales, al servicio de la sociedad.

A los profesores de la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a mis profesores de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por sembrar y fertilizar la semilla del conocimiento, gracias por sus enseñanzas y orientaciones.

A mi asesor Dr. Tinco Jayo Johnny Aldo, catedrático de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, por contribuir en la investigación; realizando un trabajo ético y responsable con el emblema de servicio y por su valiosa colaboración en la realización de este trabajo que hoy me permitirá presentarme como un profesional con alto grado de responsabilidad para con mi país y con el mundo.

INDICE

RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	6
II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. Antecedentes	8
2.2. <i>Perezia coerulescens Wedd</i> "mancharisqa"	9
2.3. Convulsión	14
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Ubicación	21
3.2. Población y muestra	21
3.3. Métodos para la obtención de datos	22
3.4. Tamizaje fitoquímico	23
3.5. Métodos farmacológicos para determinar la actividad sedante	23
3.6. Diseño experimental	23
3.7. Análisis de datos	24
V. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	

Efecto anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens* Wedd “mancharisqa” en ratones albinos, Ayacucho 2012.

AUTOR: Bach. Percy, Almeyda Ochoa

ASESOR: Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó con la finalidad de determinar la actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens* Wedd. “mancharisqa”. La muestra fue recolectada en el distrito de Paras, provincia de Cangallo, departamento de Ayacucho entre los 3000 a 4700 msnm.

El extracto hidroalcohólico fue preparado con alcohol etílico al 80%, los metabolitos secundarios se determinaron mediante reacciones de coloración y precipitación y la actividad anticonvulsivante se determinó utilizando la prueba de Swinyard y Bastian utilizando como agente convulsivante el pentilenotetrazol (PTZ) en ratones albinos distribuidos en seis grupos de cinco: blanco, diazepam 15 mg/Kg, ácido valproico 300 mg/Kg y concentraciones de 100 mg/Kg, 200 mg/Kg y 400 mg/Kg respectivamente. Se midieron las convulsiones tónico –clónicas cada cinco minutos en un periodo de 30 minutos.

Los metabolitos secundarios presentes fueron azúcares reductores, triterpenos y/o esteroides, saponinas, fenoles y taninos, alcaloides, catequinas y resinas. Las convulsiones clónicas y tónicas fueron disminuidas de una manera dosis dependiente en todos los casos inferiores al diazepam, pero a 400 mg/Kg fue superior al ácido valproico. El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre los tratamientos.

Se concluye que el extracto hidroalcohólico tiene actividad anticonvulsivante a las dosis ensayadas en ratones albinos.

Palabras clave: *Perezia coerulescens*, extracto hidroalcohólico, actividad anticonvulsivante.

I. INTRODUCCIÓN

Las plantas han sido desde la antigüedad un recurso al alcance del ser humano para su alimentación y curación de sus enfermedades; éstas últimas, llamadas plantas medicinales, eran veneradas por las virtudes que se les había reconocido, transmitiéndose sus virtudes de generación en generación; nadie buscaba el saber porqué o cómo actuaban, pero era un hecho incontestable y que parecía mágico (Lock, 1994).

Las plantas son una fuente importante de productos naturales biológicamente activos, muchos de los cuales además constituyen modelos para la síntesis de un gran número de fármacos. Estos compuestos de la naturaleza revelan ser de una gran diversidad en términos de propiedades biológicas, estructura química y de propiedades físico-químicas. Se estima que, el 15% o menos de la flora mundial han sido evaluadas química o biológicamente. Las plantas medicinales típicamente contienen una mezcla de diferentes compuestos químicos que pueden actuar individualmente, aditivamente o sinérgicamente para mejorar la salud. Existen alternativas naturales como las anticonvulsivantes y sedantes. Ninguna de las plantas medicinales produce las reacciones adversas que se observan con los psicofármacos sedativos, ansiolíticos o hipnóticos. Hoy en día el mundo globalizado nos exige investigar y descubrir las propiedades y usos de

nuestros recursos naturales olvidados, los cuales a pesar de que sus actividades farmacológicas no han sido rigurosamente demostradas, tienen gran demanda.

Con la preocupación de revalorizar y contribuir al uso de nuevas fuentes naturales y como alternativa en vez de usar productos sintéticos vernacular. Se debe promover la conservación de la planta, que tiene la información de la población rural como anticonvulsivante del sistema nervioso central, aliviar el dolor de cabeza, disminuir problemas de insomnio, alteraciones nerviosas, convulsiones, dolor después del parto, bajar la presión alta, antiespasmódico, uso en estados de ansiedad y tensión nerviosa. Planta que se comercializa en mercados de la ciudad por todo ello se plantearon los siguientes objetivos:

- Determinar el efecto anticonvulsivante de rizomas de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa".
- Determinar los metabolitos secundarios presentes, mediante el tamizaje fitoquímico del rizoma de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa"
- Comparar los resultados obtenidos del extracto alcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" con un estándar.
- Determinar la concentración de mayor efecto anticonvulsivante del rizoma de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa"

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Por siglos las plantas medicinales han sido uno de los pilares de la medicina tradicional, como tratamiento de diversas enfermedades. Debido a que la medicina herbácea está muy arraigada en la población y al gran interés que ha despertado en la actualidad el uso de productos naturales, se hace necesario garantizar la inocuidad de su uso y de los productos derivados de ella. A menudo se afirma que las plantas por su origen natural no son tóxicas, tampoco se puede generalizar y afirmar que sí lo son, ya que la actividad de cada planta depende y está relacionada de los constituyentes químicos que contienen y en la medida que podamos conocer más estos constituyentes tendremos la posibilidad de ampliar su utilización, a partir de éstos encontrar nuevos agentes terapéuticos o simplemente dar la voz de alerta de lo peligroso que resultarían.

Como decía Paracelso: "todo tóxico puede ser un remedio y un remedio puede ser un tóxico, todo depende de la dosis", de esto se puede deducir que no existen plantas tóxicas, sino un uso indebido de ellas. La *Perezia coerulescens* Wedd llamado tradicionalmente "mancharisqa" que significa "asustado" es utilizada por los campesinos para tranquilizar las tensiones nerviosas y el susto; por tener propiedad anticonvulsivante que se produce por la administración de una infusión de los rizomas. Las especies de *Perezia* en el Perú, están

distribuidas generalmente en la zona alto andina de las vertientes occidentales y orientales, entre los 3000 y 4700 m.s.n.m., principalmente en la puna del centro y sur (Romero, 2005). Brack (1999) sostiene que esta especie está presente en la sierra en la comunidad puna o jalca entre 3500 a 4500 m.s.n.m. Ciertas especies están ampliamente difundidas, extendiéndose hasta Bolivia: la *Perezia coerulescens* prefiere el césped constituido por plantas almohadilladas (Aldave, y Mostacero.1988) o también crece entremezcladas con el pajonal o estepa de gramíneas, teniendo como límite inferior de su distribución aproximadamente a los 3800 m.s.n.m. y el límite superior los 4600 m.s.n.m. (Tovar, 2001).

Parece que la mayor concentración de especies está en las vertientes orientales del centro del departamento de Huancavelica, donde se ha encontrado 6 especies: *Perezia multiflora*, *Perezia coerulescens*, *Perezia pygmaea*, *Perezia weberbaueri*, *Perezia cirsiifolia* y *Perezia conaicaensis* (Universidad Nacional Agraria la Molina. 1994).

2.2. *Perezia Coerulescens* Wedd “mancharisqa”

2.2.1. Clasificación Taxonómica

La clasificación taxonómica de *Perezia coerulescens* Wedd “mancharisqa” se realizó de acuerdo a la clasificación de Engler y Prantl, modificado por Melchior. Fue certificada por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga.

DIVISIÓN : Antophyta (angiospermae)

CLASE : Dicotiledoneae

SUB CLASE : Metaclamideas

ORDEN : Campanulales

FAMILIA : Asteraceae

GÈNERO : *Perezia*

ESPECIE : *Perezia coerulescens Wedd*

NOMBRE VULGAR : "mancharisqa" "sutuma" "valeriana"(Anexo N° 01).

Según Brack (1999) se le conoce como "intipasapran", "contrayerva", "sotoma", "sutuma", "valeriana" por los pobladores de Niñobamba del distrito de Paras de la provincia de Cangallo del departamento de Ayacucho, esta especie es conocida como clavel huayta o china valeriana.

2.2.2. Origen Botánico

Es una hierba acaule o subacaule, perenne, rizomatosa, rizoma más o menos oblicuo, subcónico, truncado. Hojas arrosetadas, ligeramente coriáceas a veces, pecioladas; limbo de 20-38 mm de largo por 9-12 mm de ancho, pinnatilobado con 6-11 pares de lóbulo aovado-redondeados o aovados, de borde ligeramente sinuoso-denticulado o más o menos entero, ciliado, los cilios de más de 1 mm de largo, cóncavos en el haz cuando secos, haz y envés glabrescentes o a veces ligeramente pubescentes. Pecíolo de 6-27 mm de largo por 4-6 mm de ancho, acintado, alado, membranáceo-transparente hacia la base y bordes, 3-5 nerviado, siendo los 3 centrales más visibles. Hojitas caulinares de 13-19 mm de largo por 3-5 mm de ancho en la parte superior, más o menos lanceolado, dentado-espinoso en la parte superior, haz y envés glabrescentes. Capítulos terminales solitarios sobre tallos floríferos cortos (hasta 30 mm de largo), de 1-4 en cada roseta. Involucro acampanado de 20-22 mm de largo por 10-12 mm de diámetro; brácteas involucrales dispuestas en 5-6 series, más o menos elíptico-lanceoladas o lineal-lanceolada de ápice ligeramente pubescentes por encima de la mitad en el envés, 3-nervias, las brácteas exteriores gradualmente menores, las dos primeras series de 12-15 mm de largo por 3,5-5,8 mm de ancho oblongo-lanceoladas, conspicuamente dentado-espinosas hacia la mitad o tercio superior, los dientes desiguales, con cilios análogos al de las hojas, 3-

nerviadas, los nervios ramificados en la mitad superior, haz glabrescente o ligeramente pubescentes en la parte superior, envés glabrescente o ligeramente pubescente algo más el haz, los pelos cortos. Receptáculo plano, glabro. Flores (18-25 flores) isomorfas de desigual desarrollo. Corola de color azul-violáceo generalmente, raras veces blanquecino, de 20-25 mm de largo; tubo de 12-16 mm de largo por 2,1 mm de diámetro en la parte superior, interiormente glabro, exteriormente ligeramente pubescente o a veces glabro, los pelitos cortos, inconspicuos; labio externo de 7,8-9,2 mm de largo por 2-4 mm de ancho, plano o ligeramente acanalado en el haz, glabro por ambas caras; labio interno bipartido, enroscado. Anteras de 5,8-7 mm de largo, de ápice negruzco, brillante, cola de 3-3,3 mm de largo de 10-15 mm de largo, glabro, (6-10 mm soldado al tubo de la corola). Estilo filiforme de 13-16 mm de largo, glabro; ramas de 1-1,3 mm de largo, divergentes, ligeramente achatadas, ápice truncado y papiloso. Aquenio de 2-3 mm de largo por 1-1,3 mm de ancho cilíndrico-acampado, hispido-pubescente, los pelos blanquecinos, ascendentes, con 6-9 costillas. Pappus uniseriado con numerosos pelos finamente denticulados, los más grandes de 15 mm de largo (Romero, 2005).

2.2.3. Composición Química

Las especies del género *Perezia*, contienen la perezona llamada también ácido pipitzaicoque que son cristales, las hojitas anaranjadas con un punto de fusión de 102 a 103 °C. La perezona es una quinona de la serie sesquiterpénica que se encuentran en las rizomas de las especies del género *Perezia*: *Perezia adnata* (Walls, y col., 1965.), *Perezia. alamani* (García, col., 1965.), *Perezia coerulescens* Wedd(Ángeles, col., 1984), *Perezia cuernava* (Walls y col., 1965), *Perezia hebeclada*(García, col., 1965), *Perezia multiflora*, *Perezia runcinata* (Gibaja, 1998).

Así mismo, se ha reportado que los ésteres de hidroxiperezonamonoisovalerato y el curquinolmonoisovalerato, podrían ser los responsables del olor característico, semejante a la especie del género valeriana (Enriquez y col., 1980).

En cuanto a *Perezia coerulescens Wedd* que crecen en forma silvestre en las zonas alto andinas; las rizomas contienen dos compuestos químicos: los triterpenos acetato de β -amirina y acetato de γ -taraxasterilo; las cumarinas: 8-hidroxipereflorina, pereflorinab y 3, 4,8-trimetoxi-5-formilcumarina (Gibaja, 1998).

Lock de Ugaz (1994), aisló a partir de las raíces secas y molidas de *Perezia coerulescens Wedd* triterpenos, utilizando técnicas cromatográficas y elucidó su estructura mediante pruebas espectrales, determinando que son triterpenos derivados del núcleo de la amirina, acetato de β - amirina y acetato de γ - taraxasterol. también encontrando cumarinas: la pereflorina b (que son agujas cristalinas de color amarillo pálido), 3, 4, 8,-trimetoxi-5-formil-2H-1-benzopiran-2-ona (que son agujas cristalinas de color amarillo pálido) y 8-hidroxipereflorina (agujas incoloras).

2.2.4. Estudios Biológicos del Genero Perezia

La perezona y la hidroxiperezona aislados de *Perezia cuernavaca* y *Perezia hebeclada* tiene actividad sobre la motilidad intestinal en experimentos con animales. Donde hidroxiperezona es un principio laxante presente en el género *Perezia* (Enriquez y col., 1980).

Perezona in vitro en músculo liso intestinal de la rata relaja el tono basal del músculo liso, interrumpe la actividad espontánea y también bloquea la respuesta contráctil inducida por acetilcolina. A pequeñas dosis de perezona da respuesta contráctil (Xaviera, col., 2000).

La perezona por su naturaleza química muestra características de participar en reacciones redox en los sistemas biológicos (Carabez y Sandoval. 1988).

2.2.3. Usos Tradicionales

En nuestro medio andino, las rizomas son utilizadas por sus propiedades como anticonvulsivantes, dolores de cabeza, sedantes, dolores después del parto, para bajar la presión alta, como antiespasmódico de preferencia los rizomas, chancado y macerado en aguardiente de caña o cocimiento y se toma en ayunas antes de dormir. (Romero, 2005).

Usos como diurético, sudorífero, dolores de estómago, afecciones nerviosas, afecciones cardiacas, antídoto contra venenos que son utilizados los rizomas en polvo (Brack, 1999).

También son utilizados para expulsar los gases; se utiliza en infusión de los rizomas en la bebida. Como sedante, en desequilibrios emocionales, ansiedad, histeria, estrés, inestabilidad, palpitaciones del corazón, todo esto en infusión de los rizomas en bebida (Gibaja, 1998).

De esta especie se aprovecha sus rizomas lo que implica la extracción, ocasionando la muerte de la planta, sin reparar que su propagación es espontánea no habiendo un aprovechamiento y/o manejo adecuado como también ocurre en otros lugares (Martínez. y col., 2000; Alarcón y Mena, 1994; Köhler, col.; 2005; Muñoz, 1987; Conner, 2001; Morales, 1996; Miraldi, y col., 2001). Esta especie tiene un alto grado de extractivismo, ya que para las familias que se dedican a la comercialización de plantas medicinales en los mercados y ferias de la región significa un ingreso económico.

2.3. CONVULSIÓN (Goodman 2006)

Es una alteración súbita en la actividad eléctrica cortical, una descarga neuronal hipersincrónica, que se manifiesta clínicamente por alteración de la conciencia ó

por aparición de sintomatología motora, sensitiva o conductual. Puede ser también definida como una exaltación intensa de contracciones musculares involuntarias, como término genérico se acepta también para exaltaciones sensoriales y psíquicos, una disfunción neurológica en la que los aumentos excesivos de la energía eléctrica se emiten en el cerebro, y otros trastornos.

La convulsión también puede ser focal o generalizada. La focal es aquella en que la actividad convulsiva se limita a segmentos corporales o a un hemicuerpo, porque el grupo neuronal que la genera está restringido a un área pequeña de la corteza cerebral, en tanto que en la generalizada, las convulsiones afectan a todo el cuerpo, acompañándose de pérdida de la conciencia, debido a que la actividad neuronal anómala involucra a regiones difusas del cerebro simultáneamente y de forma bilateral y simétrica. Como regla, las convulsiones focales están típicamente asociadas con anormalidades estructurales y localizadas del cerebro, mientras que las convulsiones generalizadas pueden ser la consecuencia de anormalidades celulares, bioquímicas o estructurales que tienen una distribución mucho más amplia.

Fisiopatología: Los mecanismos generadores de las convulsiones no siempre han sido bien comprendidos, no obstante, trataremos de explicar los mismos tomando como base los dos tipos principales de convulsiones, es decir, las generalizadas y las focales, ya que está bastante claro que existen diferencias entre la forma en que se genera cada uno de los mismos. Comencemos por las convulsiones generalizadas .

Convulsiones Tónicas: Los signos motores iniciales son flexión breve del tronco, apertura de la boca, los párpados y desviación de los ojos, contracción de los brazos, es una fase de extensión más prolongada, que abarca primero al dorso, cuello, luego brazos y piernas. El espasmo tónico, se interrumpe la ventilación por unos 10 y 20 segundos y la piel y mucosas se tornan cianóticas.

Convulsiones Clónicas: Comienza con un temblor generalizado leve, que corresponde en realidad a la relajación repetitiva de la contracción tónica. Se inicia con una frecuencia de 8 por segundo, cambia a 4 por segundo y rápidamente cede el camino a espasmos flexores violentos breves que se producen a descargas rítmicas y agitan a todo el cuerpo. La cara toma un color violáceo y contorsionado por una serie de gesticulaciones. El paciente frecuentemente se muerde la lengua. Se hacen prominentes los signos vegetativos (frecuencia cardíaca y tensión arterial aumentada, pupilas dilatadas, abundante salivación, sudoración). La presión de la vejiga aumenta 6 veces durante ésta etapa. Las sacudidas clónicas disminuyen en amplitud y frecuencia durante un período de 30 segundos. El paciente se mantiene apneico hasta que termina la fase clónica, momento que se caracteriza por una inspiración profunda.

2.3.1. ANTICONVULSIVANTES

Son drogas o medicamentos indicados para el tratamiento de diversos tipos de convulsiones asociadas con trastornos como la epilepsia, una disfunción neurológica en la que los aumentos excesivos de la energía eléctrica se emiten en el cerebro, y otros trastornos. (Goodman, 2006)

2.3.2. Anticonvulsivantes del Sistema Nervioso Central.

Tenemos el aislamiento, identificación y perfil farmacológico ejercido sobre el sistema nervioso central por cumarina (1,2-benzopirona), molécula obtenida de la especie *Hygrophilatytha*, y Leonard (*Acanthaceae*. NV: amansamachos), planta medicinal utilizada popularmente en Colombia con fines tranquilizantes. En ratones albinos se llevaron a cabo pruebas destinadas a detectar posible

actividad de tipo ansiolítico (laberinto en cruz elevado, enterramiento de esferas), anticonvulsivante (electroshock, pentilentetrazol), sedante (potenciación de sueño inducido por pentobarbital y éter) y relajante muscular (prueba del alambre). Los resultados muestran que cumarina (200 mg/kg,vo) es un compuesto clave en la actividad farmacológica de esta especie, dados sus efectos positivos en las pruebas de laberinto en cruz, enterramiento de esferas, electroshock y potenciación de sueño. Esto abre la posibilidad de encontrar alternativas terapéuticas de tipo ansiolítico, anticonvulsivante y/o sedante a partir de este compuesto natural (Goodman, 2006).

2.3.3. Efecto Farmacológico de los Anticonvulsivantes

Los efectos farmacológicos de los anticonvulsivantes como la carbamazepina se utiliza como antiepiléptico, como analgésico y como antimaniaco. Es eficaz frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, pero no frente a ausencias típicas, mioclonías y convulsiones febriles. En algunos pacientes puede empeorar las ausencias y las mioclonías. Características farmacocinéticas su absorción oral es lenta e incompleta, especialmente a dosis altas, por lo que debe aumentarse el número de tomas o utilizar preparados de liberación sostenida para reducir la fluctuación de los niveles séricos, se une el 75 % a la albúmina; su concentración cerebral es similar a la plasmática, se elimina casi exclusivamente por metabolización microsómica hepática (> 95 %) reacciones adversas en general es bien tolerada. (Liter, M1959).

Al comienzo del tratamiento puede producir algunas molestias (náuseas, cefaleas, mareo, somnolencia, diplopía e incoordinación), que son menos frecuentes cuando se instaura el tratamiento gradualmente y que suelen desaparecer con el tiempo (Liter, 1959).

2.3.4. Mecanismo de Acción de los Anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes ejercen su acción sobre las estructuras cerebrales comprometidas en los procesos de memoria y conducta emocional, como los canales de iones, neurotransmisores, segundos mensajeros, etc. (Goodman, 2006).

Su actividad parece estar relacionada con un aumento de los niveles cerebrales del aminoácido inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA), al inhibir los enzimas encargados de su catabolismo, los efectos de los antiepilépticos que se observan a concentraciones terapéuticas que al parecer tienen mayor influencia sobre la génesis y la propagación de las crisis son a través la inhibición de los canales de sodio (fenitoína o la carbamazepina) , la facilitación de la inhibición GABAérgica(Benzodiazepinas), la inhibición de la excitación glutamatérgica (benzodiazepinas, la lamotrigina y la fenitoína) y la inhibición de los canales T de calcio talámicos (fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) (Goodman, 2006).

2.3.5. Efectos Adversos

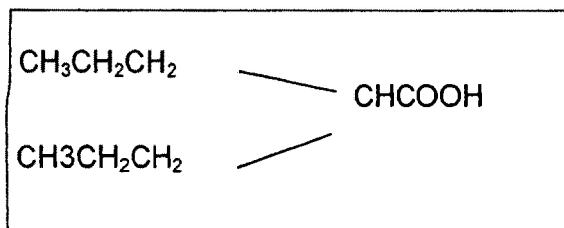
Aunque mejor tolerado al comienzo del tratamiento que la carbamazepina o el valproato, es más frecuente que produzca efectos secundarios en tratamientos crónicos que con frecuencia pasan inadvertidos, son dosis-dependientes suelen observarse con niveles por encima de 20 mg/l y de menor a mayor intensidad son: alteraciones moderadas de la coordinación, ataxia, visión borrosa y diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, imposibilidad de ambulación (Litter, 1959).

2.3.6. Ácido Valproico

Es un medicamento usado en el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar. Su nombre IUPAC es ácido 2-propilpentanoico, sus propiedades anticonvulsivas se descubrieron por casualidad, cuando este medicamento se

empleó como vehículo de otros compuestos que se estaban investigando en cuanto a actividad anticonvulsiva (Remington, 1995).

Estructura Química: El ácido valproico (VPA) es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple (ácido graso de cadena ramificada corta) llamado también ácido n-propil-acético, cuya estructura química es:



Fuente: Remington, 1998

Figura N° 01 Estructura Química del Ácido valproico

Uso Farmacológico: El VPA, es la droga antiepiléptica más comúnmente usada hoy en día en el tratamiento de la epilepsia generalizada y en la epilepsia parcial, sin embargo la acción anti epiléptica del ácido Valproico posiblemente se debe a una combinación de 3 varios efectos en el SNC debido a su amplio espectro de acción contra diferentes tipos de ataques y estatus epilépticos. (Goodman, 2006).

2.3.7. Efectos Farmacológicos

El ácido valproico es eficaz en las crisis de ausencia, mioclónicas, parciales y tónico-clónicas. La dosis inicial suele ser de 15 mg/kg, que se incrementa a intervalos semanales de 5 a 10 mg/kg de peso al día. El fármaco debe darse en dosis repartidas cuando la dosificación total excede los 250 mg. (Goodman, 2006).

2.3.8. Mecanismo de Acción del Ácido Valproico

Antiepiléptico. Su actividad parece estar relacionada con un aumento de los niveles cerebrales del aminoácido inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA), al inhibir los enzimas encargados de su catabolismo. (Goodman, 2006).

2.3.9. Reacciones Adversas

Los efectos adversos del ácido valproico son, en general, frecuentes, moderadamente importantes y, en algunos casos, graves. (Goodman, 2006).

En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. Los efectos adversos más característicos son:

-Frecuentemente (10-25%): náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, estreñimiento, principalmente al inicio del tratamiento.

-Ocasionalmente (1-9%): polifagia con aumento de peso, temblor, somnolencia, ataxia, confusión, cefalea, trombopenia y prolongación del tiempo de hemorragia (alteraciones de la coagulación) ; hepatotoxicidad e insuficiencia hepática (en algún caso, fatales), principalmente en niños menores de 2 años y durante los 6 primeros meses de tratamiento, con incremento de los valores de enzimas hepáticas (incremento de los valores de transaminasas), raramente (<1%): leucopenia, anemia aplásica, hiperglucemia, hiperbilirrubinemia, pancreatitis, galactorrea, metrorragia ocasional, amenorrea, alopecia, eritema multiforme, fotodermatitis (Goodman, 2006).

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de ictericia o hiperamonemia.

2.4. Diazepam

Es una Benzodiacepina indicada para el alivio sintomático de la tensión, sedación y la ansiedad, la abstinencia alcohólica aguda, el tratamiento coadyuvante en los espasmos de la musculatura esquelética, y preferida por muchos clínicos para el manejo del estado epiléptico. (Remington.1998)

En preoperatoria está indicado por su capacidad de aliviar la ansiedad, sedar y provocar ligera anestesia y amnesia anterógrada. Es bien absorbido después de dosis orales únicas e induce un rápido comienzo de los efectos clínicos.

Inicialmente, estos efectos pueden ser transitorios, debido a la excesiva distribución tisular. Una vez que se completa la distribución, la eliminación es lenta. (Remington, 1998).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El estudio se desarrolló en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, ubicada en la provincia de Huamanga.

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población

Perezia coerulescens Wedd “mancharisqa” recolectadas en los meses de junio a a una altitud de 2750 m.s.n.m. durante los meses de julio y agosto del 2011. en la zona de Niñobamba del distrito de Paras de la provincia de Cangallo, departamento de Ayacucho.

3.2.2. Muestra

Un kilogramo de rizomas de *Perezia coerulescens* Wedd “mancharisqa”

3.2.3. Animales de Experimentación

Se utilizaron 30 ratones albinos machos *Mus músculus* cepas Balb/c/CNPB, peso entre 20 a 30 gramos de un mes y medio de edad. Procedentes del bioterio del Instituto Nacional de Salud, ubicado en el distrito de Chorrillos de la ciudad

de Lima, alimentados con ratonina peletizada, con agua *ad libitum*. Adquiridos con una semana de anticipación para su ambientación en el bioterio de los Laboratorios de Farmacia y Bioquímica.

3.3. MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

3.3.1. Recolección

Se recolectaron plantas fisiológicamente maduras, sanas y vigorosas; se trató en lo posible de extraer la planta entera sin malograr las rizomas, que es lo que se utiliza. Para la recolección de muestras, se emplearon: pico, bolsas de polietileno, libreta de campo y altímetro.

3.3.2. Desección

La muestra de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" procedentes de Niñobamba, debidamente lavadas, se secaron en la sombra por 30 días; a temperatura ambiente ventilada y extendidos sobre papel periódico. Una pequeña fracción sirvió para la identificación taxonómica; que fue certificado por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas (Anexo 01).

3.3.3. Molienda y Almacenamiento

Los rizomas secos fueron molidos en un mortero, obteniéndose un producto de partículas homogéneas lista para las pruebas preliminares y la preparación del extracto hidroalcohólico al 80%.

3.3.4. Concentración y Secado

La concentración fue realizada en rotavapor Buchi R -3000 a 80 °C y 90% de revolución. Para conseguir un residuo seco se utilizó una estufa Memmert modelo 600 a 40 °C por 72 horas, el extracto resultante fue utilizado para estudios farmacológicos

3.5. Métodos Farmacológicos para Determinar la Actividad Anticonvulsivante

El método utilizado fue descrito por la prueba de Swinyard (1952) y Bastian (1959), que consiste en la producción de convulsiones tónico – clónicas después de la administración del pentilenotretazol de 80mg/kg a 0.02 ml por vía intraperitoneal y el recuento de las convulsiones cada 5 minutos durante 30 minutos.

Procedimiento

- Se pesan los ratones y se ubican en jaulas individuales
- Se suprime el alimento 12 horas antes del experimento
- Se administra pentilenotretazol 0.02 ml por vía ip.
- Inmediatamente se administra los tratamiento por vía oral con una sonda nasogástrica
- Se registra las convulsiones cada 5 minutos por un periodo de 30 minutos

3.6. Diseño Experimental

Para determinar la actividad anticonvulsivante en ratones, se utilizó extracto hidroalcohólico de rizomas de *Perezia coerulescen Wedd* "mancharisqa" y un diseño totalmente randomizado con tres tratamientos por estímulo creciente, dos controles y un blanco, con cinco repeticiones para cada uno de ellos de la siguiente manera:

- Grupo N° 1 Control –solución salina esteril 0.9% v/v.
- Grupo N° 2 Referencia – Ac. Valproico 300mg/kg
- Grupo N° 3 Referencia - Diazepam 15 mg/kg
- Grupo N° 4 Extracto hidroalcohólico 100 mg/kg

- Grupo N° 5 Extracto hidroalcohólico 200 mg/kg
- Grupo N° 6 Extracto hidroalcohólico 400 mg/kg

3.7. Análisis de Datos

Se calculó la media, desviación estándar y se representaron en gráficos, la diferencia entre los tratamientos fueron evaluados utilizando la prueba de ANOVA, TUKEY con 95% de confianza.

IV. RESULTADOS

CUADRO N° 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de rizoma de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa" Ayacucho 2011.

METABOLITOS	REACCIONES DE IDENTIFICACION	RESULTADOS	COLORACION Y PRECIPITACION
Azúcares reductores	Ensayo de Benedict	++	pp. anaranjado
Triterpenos y/o Esteroides	Lieberman	+	Rojo
Saponina	Prueba de espuma	++	Espuma
Fenoles y/o taninos	Cloruro férrico	++	Verde oscuro
Aminoácidos-aminas	Ninhidrina	+++	-
Quinonas	Borntrager	-	-
Flavonoides	Shinoda	-	-
Glicosidos-cardiotónicos	Kedde	-	-
Alcaloides	Dragendorff	++	Anaranjado
	Mayer	+	Blanco
	Wagner	++	Marrón
Catequinas	Luz ultra violeta	++	Mancha verde
Resinas	Alcohol	+	Precipitado

(+++): Abundante

(++): Poco abundante

(+): Presente

(-): Ausente

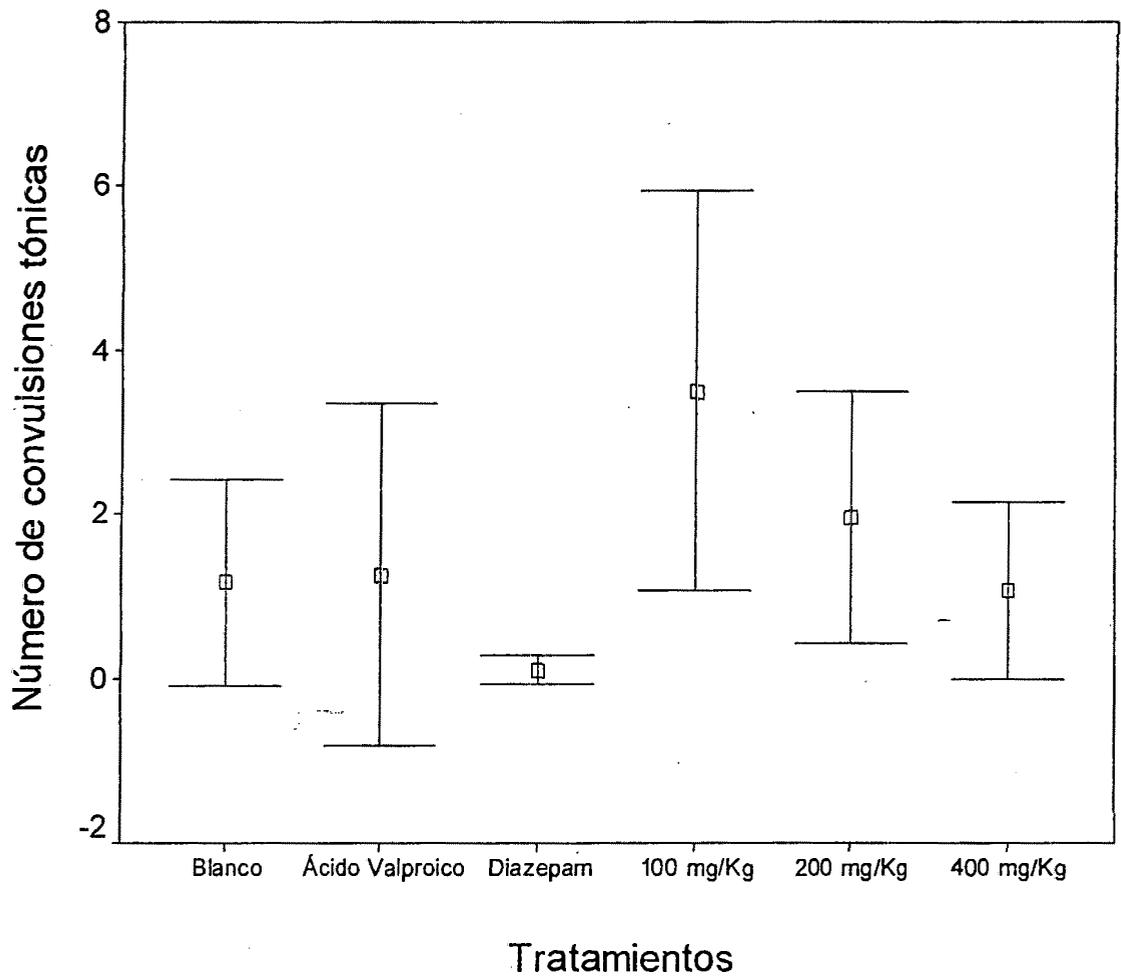


Figura Nº 1. Número promedio de convulsiones tónicas por efecto del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens*. Ayacucho – 2012.

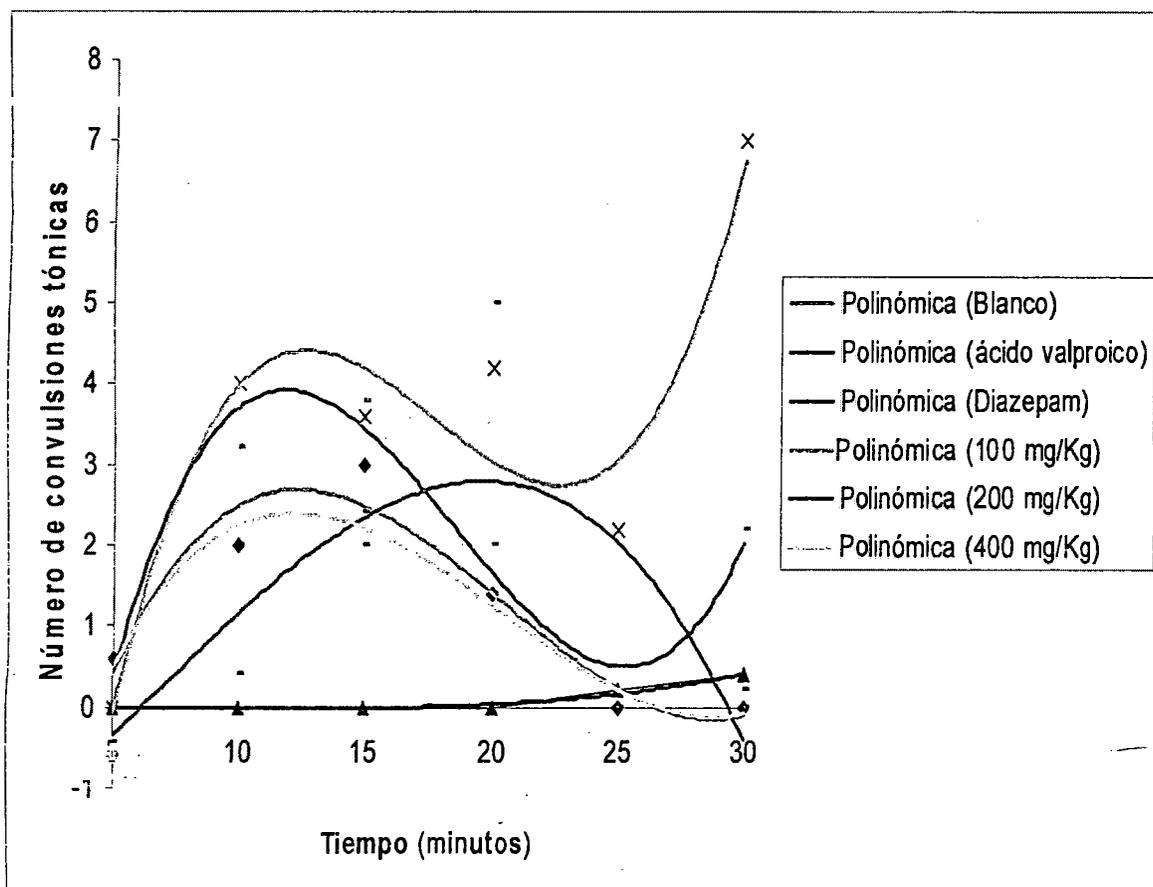


Figura Nº 02. Variación del número promedio de convulsiones tónicas en función del tiempo en su forma polinómica por efecto del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coeruleascens*. Ayacucho – 2012.

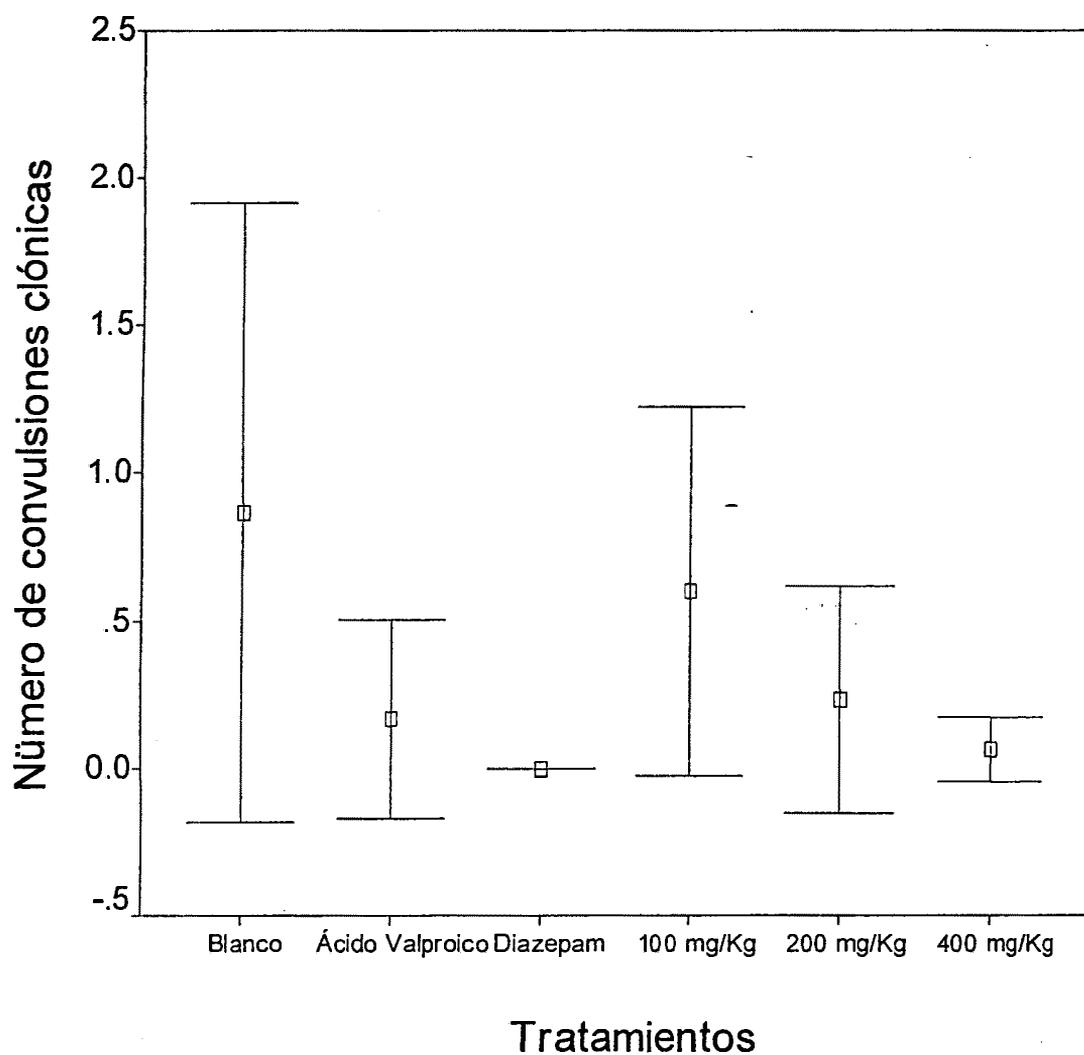


Figura N° 03 Número promedio de convulsiones clónicas por efecto del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens*. Ayacucho – 2012.

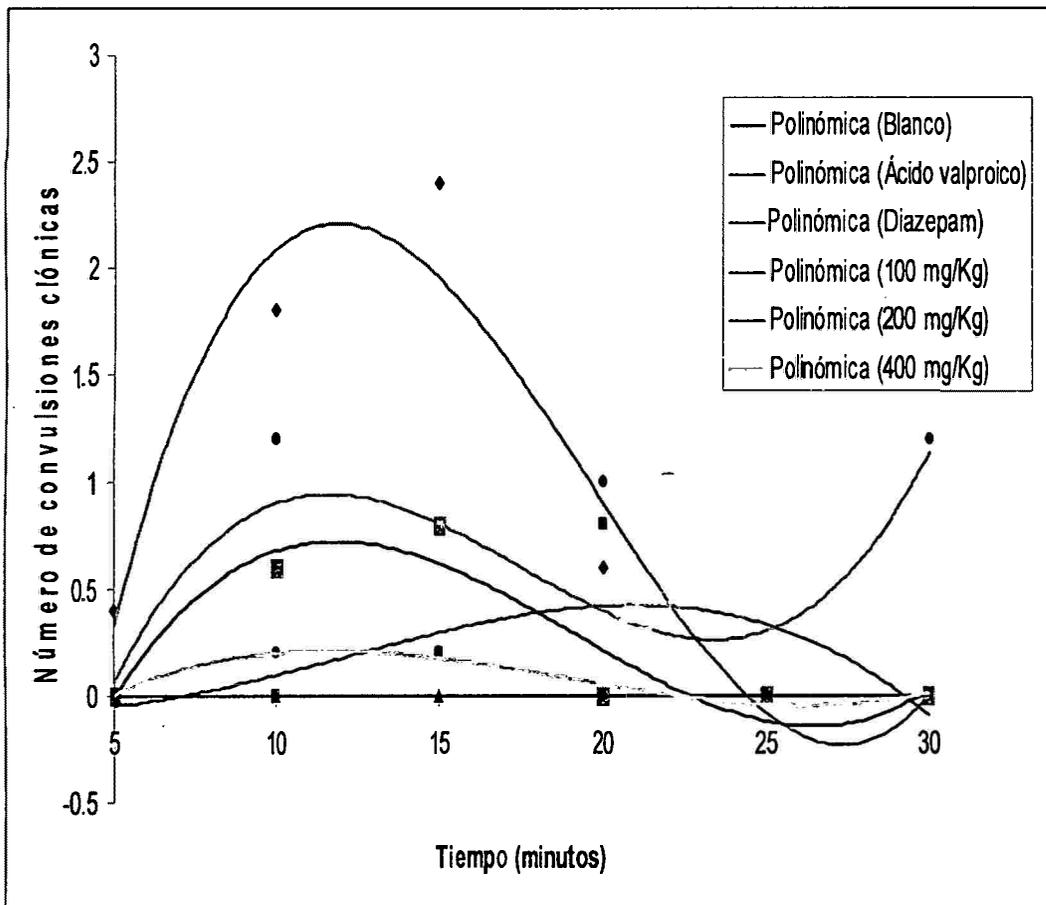


Figura Nº 04 Variación del promedio de convulsiones clónicas en función del tiempo representados en su forma polinómica por efecto del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens*. Ayacucho – 2012.

V. DISCUSIÓN

La realización de investigaciones hechas en la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga con respecto a las plantas medicinales van teniendo importancia científica que corrobora el conocimiento popular, los resultados que se obtienen en este trabajo contribuye al conocimiento terapéutico del rizoma de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa" como agente anticonvulsivante. Se obtuvieron escasos trabajos específicos de actividad anticonvulsivante de la especie en mención, pero si existen trabajos relacionados al estudio fitoquímico.

Validar una planta medicinal de uso tradicional o popular es, en el sentido estricto del término, comprobar los beneficios de su uso en la especie humana, es decir, garantizar que el agente fitoterapéutico sea seguro y eficaz.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, contribuye al conocimiento terapéutico y será una fuente de consulta que permitirá impulsar la investigación y servir para la complementación y orientación de trabajos futuros.

Se obtuvo el extracto hidroalcohólico de las rizomas de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa" realizándose el tamizaje fitoquímico.

En el cuadro N° 01 se detalla los metabolitos secundarios encontrados en el extracto de rizomas de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa" como:

azúcares reductores, triterpenos y/o esteroides, saponinas, fenoles y taninos, alcaloides, catequinas, y resinas.

Según los estudios realizados en la Universidad Nacional Agraria La Molina, se reporta, la composición química y partes que se usan de seis especies, entre ellas *Perezia coerulescens*, cuyos componentes fitoquímicos encontrados fueron: Alcaloides, taninos, triterpenos y/o esteroides azúcares reductores, catequinas y principios amargos. Utilizando el método de Lock de Ugaz(1994).

También se puede citar a Romero (2005) en su trabajo Análisis fitoquímico y actividad farmacológica de *Perezia pinnatifida* "Valeriana" y *Perezia coerulescens* "Mancharisqa" en estado silvestre y cultivado, donde trabaja con especies recolectados en la localidad de Apacheta a una altitud de 4746 m.s.n.m. a 4800 m.s.n.m. reportando la existencia de metabolitos secundarios como: triterpenos y/o esteroides, lactonas y/o cumarinas, azúcares reductores, flavonoides y/o taninos, catequinas y resinas.

Según otros trabajos realizados, el propósito fue el de determinar las características neurofisiológicas de la acción del fármaco anticonvulsivante 4-hidroxi, 4-etil, 4-fenil Butiramida (HEPB), se estudió el efecto del HEPB sobre las características de la actividad hepiléptiforme inducidas en células piramidales del cobayo en dos modelos de hepilépsia experimental inducida por la bicuculina y por potasio extra celular elevado, a comparación que también se usaron el Pentilenotetrazol (PTZ) y como fármaco anticonvulsivante se usaron el ácido valproico. (Meldrum y Nilsson 1976)

Otros estudios demuestra que los metabolitos secundarios de las cumarinas que son ampliamente distribuidos en la naturaleza con diversa variedad de aplicaciones biológicas terapéuticas la Cumarina (2-cromenona) es un principio activo presente en diversas especies medicinales tales como *Peucedanum palustre* (Umbelliferae), *Ruta graveolens* (Rutaceae) e

Hydrophyllatytha (Acanthaceae), las cuales son usadas como tranquilizantes en la medicina tradicional. Se emplearon diferentes ensayos para establecer la actividad farmacológica: in vivo se usaron las pruebas de electroshock máximo y de pentilentetrazol, entre otros, para evaluar actividad de tipo anticonvulsivante.

Según (Roca, 2005 y Buznego MT, 2003) El siglo 20 ha sido testigo de considerables progreso en el desarrollo de fármacos anticonvulsivantes las principales drogas de uso clínico, es decir, fenitoína, valproato, carbamazepina, benzodiazepinas, etosuximida, fenobarbital y primidona, fueron desarrollados e introducidos entre 1910 y 1970 y se conoce como 'drogas o medicamentos viejos, en la siguiente. Generación después de un paréntesis de más de 20 años, varios y nuevos medicamentos anticonvulsivos, es decir, la vigabatrina, gabapentina, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina y topiramato, se han introducido en la práctica clínica, conoce como los nuevos medicamentos o fármacos de "segunda generación" los anticonvulsivos más recientes que son en desarrollo preclínico o clínico se hará referencia a como "la tercera generación de fármacos (Rodríguez J. y Contreras). En el otro lado, aproximadamente el 70% de los pacientes con epilepsia están bien controlados con monoterapia con fármacos antiepilépticos actualmente disponibles. Otro 5-10% de los pacientes se estabilizan mediante la adición de otro fármaco antiepiléptico, pero sigue habiendo más de un 20% de los pacientes cuyas convulsiones son controladas. Por lo tanto, puede los Fito medicamentos potencialmente jugar un papel importante en el desarrollo de los nuevos fármacos antiepilépticos en pacientes fármaco resistentes. (Romero, M. 2005).

Entre las plantas medicinales se encuentran que poseen actividad anticonvulsiva en modelos animales y / o medicina popular, se incluyen: *Allium sativum*, *Artemisia* spp, *Cannabis sativa*, *Cinchona calisaya*, *Egletes viscosa*, *Isocinchona*, *Magnolia grandiflora*, *Plumbago zeylanica* y

otros.

Sin embargo, un estudio reciente con el noreste de Brasil las plantas mostraron resultados pro excelente para la especie *Rauvolfia ligustrina* y *Ximenia americana* (Quintans-Júnior 2002).

En la figura N° 01 Se observa los valores medios del número de convulsiones tónicas en ratones albinos según tres concentraciones del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa", un control (diazepam), un blanco y ácido valproico utilizados como anticonvulsivantes. Se observa que el control (diazepám) mostró un promedio de 0.1 convulsiones, seguido del extracto de 400mg/kg. Con 1.07 y el blanco con 1.17, mientras que el mayor número de convulsiones se registraron en el extracto de 100mg/kg. Seguido por el extracto de 200mg/kg. Es necesario explicar que se esperaría que el blanco presentase los mayores valores medios sin embargo se observa que el resultado fue prácticamente lo contrario, esto debido a que los ratones dentro de este tratamiento murieron durante los primeros minutos del experimento, por lo que no se registraron el número de convulsiones. Al efectuar el análisis de varianza para comparar el número de convulsiones de los tratamientos (tabla 01 del anexo) se halló significancia estadística ($p < 0.05$), por lo que se afirma que por lo menos uno de los tratamientos es diferente en cuanto al número de convulsiones, por lo que se realizó el test de Tukey (tabla 02 del anexo), en el que se determinó que el control (diazepán), el extracto de 400mg/kg. el ácido valproico fueron los que mayor efecto ejercieron como anticonvulsivantes estadísticamente diferente al extracto 100mg/kg. que vendría a ser como el tratamiento con menor efecto anticonvulsivante.

En la figura N° 01 se observa los principales estadísticos descriptivos del número de convulsiones tónicas en ratones albinos registrados en tres concentraciones del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa" un control (diazepan), un blanco y ácido valproico como anticonvulsivantes, en forma general se observa que las menores medias se presentaron en el control, seguido del extracto de 400mg/kg y el blanco, y también se observa los valores medios del número de convulsiones tónicas en ratones albinos registrados cada 5 minutos a lo largo de 30 minutos, se observa que el promedio mayor fue registrado a los 20 minutos con un promedio de 2.5 convulsiones, seguido por el número registrado a los 20 minutos con 2.47. Al efectuar en análisis de varianza correspondiente (tabla 01 del anexo se halló significancia estadística ($p < 0.05$), por lo que se procedió a efectuar el test de Tukey hallándose que estadísticamente el tiempo de 5 minutos presenta los mayores valores medios de convulsiones, mientras que los menores valores fueron registrados a los 5 minutos y los 25 minutos .

En la figura N° 02. Se muestra los principales estadísticos descriptivos del número de convulsiones tónicas en ratones albinos registrados en seis tiempos sucesivos que van desde los 5 hasta los 30 minutos. En forma general se observa que los valores se incrementan desde los 5 minutos hasta los 20 donde alcanza el mayor valor, para luego disminuir, a un que se registra un ligero incremento a los 30 minutos, también se observa la tendencia del número de convulsiones tónicas a lo largo de 30 minutos registrados cada 5 minutos, para cada uno de los tratamientos, en forma general se observa que el número se incrementa luego de los 5 minutos manteniendo dicha tendencia hasta los 20 minutos, para luego registrarse un decremento en tiempo posteriores, aunque luego se registra un ligero incremento a los 30 minutos con excepción del extracto 400mg/kg.

En la tabla 03. Se muestra los principales estadísticos descriptivos para el número de convulsiones clónicas registradas en ratones albinos en tres extractos de *Perezia coerulescens Wedd*, un control, ácido valproico empleados como anticonvulsivantes y un blanco. Con respecto a la media se observa en términos generales el blanco presentó los mayores valores, mientras que el control (diazepan) el menor valor medio.

En la figura N° 03. Se observa los valores medios de las convulsiones clónicas registradas en ratones albinos en seis tratamientos empleados como anticonvulsivantes. Destaca el hecho de que los mayores valores fueron registrados en el blanco con un promedio de 0.87, seguid del extracto de 100mg/kg. con 0.6, del extracto de 200mg/kg. con 0.23, ácido valproico 0.17, el extracto de 400mg/kg. con 0.07 y diazepan con ninguna convulsión. Al realizar el análisis de varianza respectivo (tabla 04 del anexo), se halló significancia estadística, por lo que se procedió a realizar en test de Tukey (tabla 05 del anexo), en el promedio de convulsiones registrado en el blanco es estadísticamente mayor al resto de tratamientos, así mismo es importante señalar que los tratamientos en los que se registró los menores promedios fue diazepan y el extracto 400 mg/Kg.

En la Tabla N°04. Se observa los principales estadísticos descriptivos del número de convulsiones clónicas de ratones albinos sometidos a seis tratamientos registrados a los largo de 30 minutos con intervalos de 5 minutos. Se observa en forma general un incremento luego de los 5 minutos alcanzo picos máximos entre los 10 y 15 minutos para luego declinar siendo menor el registro a los 30 minutos.

Tambien se observa los valores medios del número de convulsiones clónica en ratones albinos sometidos a seis tratamientos como anticonvulsivantes, se observa que los mayores valores se registraron a los 10 y 15 minutos con

promedios de 0.833 en ambos casos, mientras que los menores valores a los 5 y 30 minutos con promedios de 0.067 y 0.2 convulsiones respectivamente. En el análisis de varianza realizado (tabla 04 del anexo) se halló significancia, por lo que se procedió a realizar el test de Tukey (tabla 05 del anexo), en el que los tratamientos con diazepam y el extracto de 400mg/kg son los que menor convulsiones registraron, mientras que los tratamientos con mayores valores fueron el blanco y el extracto de 100mg/kg.

- Se observa que la tendencia del número de convulsiones clónicas a los largo de los 30 minutos es al incremento luego de los 5 minutos, alcanzando mayores valores entre los 10 y 15 minutos, para luego decrecer con excepción del extracto 100mg/kg que nuevamente se incrementa a los 30 minutos.

Los animales empleados en cada experimento tienden a aprender a mayor número de repeticiones expuestos.

Los efectos de actividad anticonvulsivante y sedación son la hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y son los efectos más relevantes que produce el ácido valproico como las benzodíacepinas por sus acciones sobre el sistema nervioso central (Goodman, 2006). Los efectos de convulsión y sedación, ansiolítico e incoordinación motora producidos por el extracto de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" podría asemejarse al de los anticonvulsivos y benzodíacepinas, podrían deberse a un mecanismo común. Ya que se comporta de la misma forma que el animal en estudio. Aunque este último no ha sido corroborado.

Tras la recolección de las pruebas experimentales detalladas anteriormente y su análisis, podemos concluir que *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" podría ser una planta medicinal cuyos efectos farmacológicos se manifiestan de manera fehaciente y el uso popular como anticonvulsivo, ansiolítico y sedante

tiene un sustento demostrable. Con respecto a los componentes, todavía no se ha encontrado aquel que sea el responsable total de la respuesta observada.

VI. CONCLUSIONES

1. Los extractos hidroalcohólicos del rizomas de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" tiene actividad anticonvulsivante a las dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg.
2. Los rizomas de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" presentan los siguientes metabolitos secundarios: azúcares reductores, triterpenos y/o esteroides, saponinas, fenoles y taninos, alcaloides, catequinas y resinas.
3. El extracto hidroalcohólico de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" tiene menor efecto anticonvulsivante en comparación al ácido valproico y el diazepam.
4. El extracto hidroalcohólico de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" a las dosis de 400 mg/kg, muestra su mejor actividad farmacológica.

VII. RECOMENDACIONES

1. Aislar el principio activo responsable de la actividad anticonvulsivante de *Perezia coerulescens* Wedd “mancharisqa”
2. Continuar con los estudios terapéuticos y comprobar las propiedades farmacológicas atribuidas a la especie.
3. Realizar estudios de toxicidad del extracto hidroalcohólico de *Perezia coerulescens* Wedd “mancharisqa”
4. Trabajar en su formulación de producto fitoterapéutico de los rizomas de *Perezia coerulescens* Wedd “mancharisqa” para consumo humano.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Aldave, A. y Mostacero, J.** (1988). Botánica Farmacéutica. Editorial Libertad E.I.R.L. Primera Edición. Trujillo – Perú.
2. **Alarcón, R. y Mena, P.** (1994). Etnobotánica, valoración económica y comercialización de recursos florísticos silvestres en el alto Napo-Ecuador. Revista Ecol. Apl. Vol. 4 N° 1 y 2, pp. 9-16.
3. **Alarcón, R.** (1986). "Psiquiatría" primera edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina.
4. **Ángeles, R., Lock, O., Salkeld, C. y Joseph, P.** (1984). Phytochemistry. Disponible en
URL: <http://sisbib.UNMSM.edu.pe/bibvirtualdata/libros/química/pigmentos/archivos%20PDF/benzoquinonas.pdf>. (Acceso setiembre del 2010).
5. **Alvarado, J.** (1999). Manual de Farmacología, segunda edición, Lima Perú.
6. **Baños, J. y Farré, M.** (2002). "Principios de Farmacología Clínica". Editorial Masson. Primera edición. Barcelona España.
7. **Brack, A.** (1999). Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. Editorial Programa de las Naciones Unidas Para el Desarrollo (PNUD). Cusco – Perú.
8. **Buznego MT, Perez-Saad H** (2003). Efecto antiepiléptico de *Plectranthusamboinicus* y. (oreganofrances). RevNeurol 28: 388-392.
9. **Brailowsky,**(1995). Las Sustancias De Los Sueños: NeuropsicoFarmacología. Editorial Fondo de la cultura económica. Primera edición. México.
10. **Carabez, A. Sandoval, F.** (1988). The action of the sesquiterpenic benzoquinone, perezone on electron transport in biological membranes. Arch BiochemBiophys.
11. **Conner, M.** (2001). Economic botany. In: Plants in our world. McGraw-Hill Companies. 3^{ra} edition.
12. **Enciclopedia De Plantas Medicinales.** (2003). Propiedades y usos. Editorial AFA Editores Importados S.A. Primera Edición. Lima – Perú.
13. **Enriquez, R., Ortega, J. y Lozoya, X.** (1980). Active componentes in Perezia roots. J. Ethnopharmacol. México. Disponible en: PubMed. Dec;2(4):389-93.
14. **Del Rio, J. y Almendra, J.** (2000). Farmacología básica. Editorial Síntesis. Primera edición. España

15. **Fattorusso, V. y Ritter, O.** (2001). **Vademécum Clínico Del Diagnostico Al Tratamiento.** Editorial El Ateneo. Novena edición. España.
16. **Flores, C.,Cervantes, C.yMunares,G.** (2005). **Modelos animales de enfermedad, ensayos farmacológicos en vivo.** Primera edición, editorial Biblioteca Nacional del Perú. Lima Perú.
17. **Flórez, J., Armijo, J.yMediavilla,A.**(1998). **Farmacología Humana.** Editorial Masson, S.A. Tercera Edición. Barcelona España.
18. **García, T., Dominguez, E. y Romo, J.** (1965). **Bol. Inst. Quim. Universidad Autónoma de México.**
19. **Gibaja, S.** (1998). **Pigmentos naturales quinónicos.** Fondo Editorial Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
20. **Guzmán, S., Balderas, J., Aguilar, A. y Navarrete, A.** (2009). **Sedativeactivity of someplantsused in Mexicototreatinsomnia.**Universidad Autónoma de Mexico. *Revista Latinoamer. Quim.*37/3. Pagina. 243-244-245.
21. **Goodman, A.** (2006). **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** Editorial Mc Graw – Hill Interamericana. Decima edición. México.
22. **José, L.yMonteiro, T.** (2001). **Métodos farmacológicos para la Validación de plantas medicinales,** CYTED. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana.**
23. **Katzung, B.** (2001). **Farmacología Básica y Clínica.** 8ª. Ed. **El Manual Moderno.** México.
24. **Köhler, B.,Gigon, A., Edwards, P., Krüsi,B., Langenauer, R.,Lüscher, A. y Ryser, P.** (2005). **Changes in the species composition and conservation value of limestone grasslands in Northern Switzerland after 22 years of contrasting managements.** *Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics.**Revista. Ecol. Apl.* Vol. 4 Nº 1 y 2, pp. 9-16
25. **Litter,M.** (1959). **Farmacología.** Editorial El Ateneo. Primera impresión. Buenos Aires Argentina.
26. **Lock,O.** (1994). **Investigación Fitoquímica.** Editorial De La Pontificia Universidad Católica Del Perú. Segunda Edición. Perú.
27. **Martínez,A., Bernal. Y Cáceres, A.** (2000). **Fundamentos de agrotecnología de cultivo de plantas medicinales Iberoamericanas.** Santafé de Bogotá, Colombia. **Convenio Andrés Bello/Ciencia y Tecnología para el Desarrollo.**
28. **Miraldi, E.,Ferri, S. yMostaghimi, V.** (2001).**Botanical drug and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan, Iran.** *Journal of Ethnopharmacology**Ecol. Apl.* Vol. 4 Nº 1 y 2, pp. 9-16.

29. **Miranda, M.** (1996). Métodos de Análisis de Drogas y Extractos. Universidad de la Habana – Instituto de Farmacia y Alimentos. Habana – Cuba.
30. **Morales, R.** (1996). Farmacología y Farmacognosia como fuentes de validación y contraste en etnobotánica. Jardín Botánico de Córdoba. Argentina.3: 93-98.
31. **Moscoso, M.** (1963). Secretos Medicinales de la Flora Peruana. Cusco
32. **Meldrum BS, y Nilsson B** (1976). Cerebral blood flow and metabolic rate early and late in prolonged epileptic seizures induced in rats by bicuculline. *Brain* 99:523-542.
33. **Muñoz, F.** (1987). Plantas medicinales y aromáticas. Estudio, cultivo y procesado. Ed. Mundi. Madrid.
34. **Pourgholami,**(1999).The fruit essential oil of pimpinellaanisumexpertsanticonvulsant effects in mice. *Jornal or Ethnopharmacology*. Vol. 66.
35. **Quintans-Júnior y Almeida RN,** (2002). Avaliação da Atividade Anticonvulsivante de Plantas do Nordeste Brasileiro. *21: 179-184.*
36. **Remington. J.** (1998). Farmacia. Tomo II. Editorial médica panamericana, 19 ediciones. Buenos Aires. Argentina.
37. **Roca, C.** (2005). Evaluación comparativa de la acción sedante e hipnótica de un elixir fitoterapéutico y la combinación de las plantas originales. Universidad De San Carlos De Guatemala. (acceso setiembre 2010)
38. **Rodríguez, J. y Contreras, C.** (2000). Los Fármacos antidepresivos y la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado. *Arc. Neurocién.* 5:74-83.
39. **Romero, M.** (2005). Análisis Fitoquímico y Actividad Farmacológica de *Perezia pinnatifida* "Valeriana" y *Perezia oerulescens* "Mancharisqa" en estado Silvestre y Cultivado. Ayacucho – Perú.
40. **Saravia, A.** (2004). Manual de ensayos toxicológicos y farmacológicos "in vivo e in vitro" Guatemala: Educación universitaria.
41. **Siegel, E. y Buhr, A.** (1997). The Benzodiazepine Binding sites of GABA_A receptors. *TIPS* vol 18; 425-429.
42. **Tovar, O.**(2001). Plantas Medicinales del Valle de Mantaro. CONCYTEC. Lima – Perú.

43. **Universidad Nacional Agraria La Molina.** (1994). Extractos Tranquilizantes de Hierbas Andinas. Corporación Internacional Salud y Vida E.I.R.L. Chaclacayo – Lima.
44. **Velázquez.A.** (1996). Farmacología. 16 ediciones, editorial interamericana Mc Graw Hill. España.
45. **Walls,F., Padilla, J., Joseph-Nathan, P.,Girald, F. y Romo, J.** (1965). Tetrahedrom Letters.
46. **Xaviera, G., Alcántara, G. y Cartas, L.** (2000). Actions of perezone on rat smooth muscle. Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en. Available online 27 January 2000.

ANEXOS

ANEXO N° 01



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

C E R T I F I C A

Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica, Sr. Percy, ALMEYDA OCHOA, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	ASTERALES
FAMILIA	:	ASTERACEAE
GENERO	:	Perezia
ESPECIE	:	<i>Perezia coerulescens</i> Wedd.
N.V.	:	"mancharisqa "

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

Ayacucho, 29 de Setiembre del 2011

UNIVERSIDAD NACIONAL DE
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
HERBARIUM HUAMANGENSIS
[Firma]
Dra. Laura Mercedes Medina
JEFE

ANEXO N°02

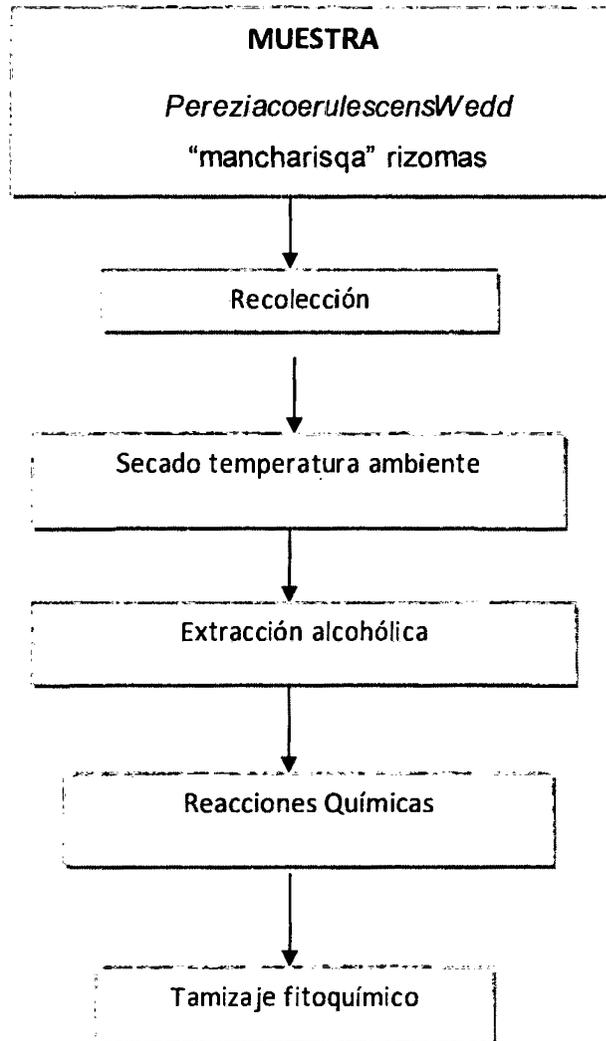


FIGURA N° 01. Flujo grama para el tamizaje fotoquímico

ANEXO N° 03

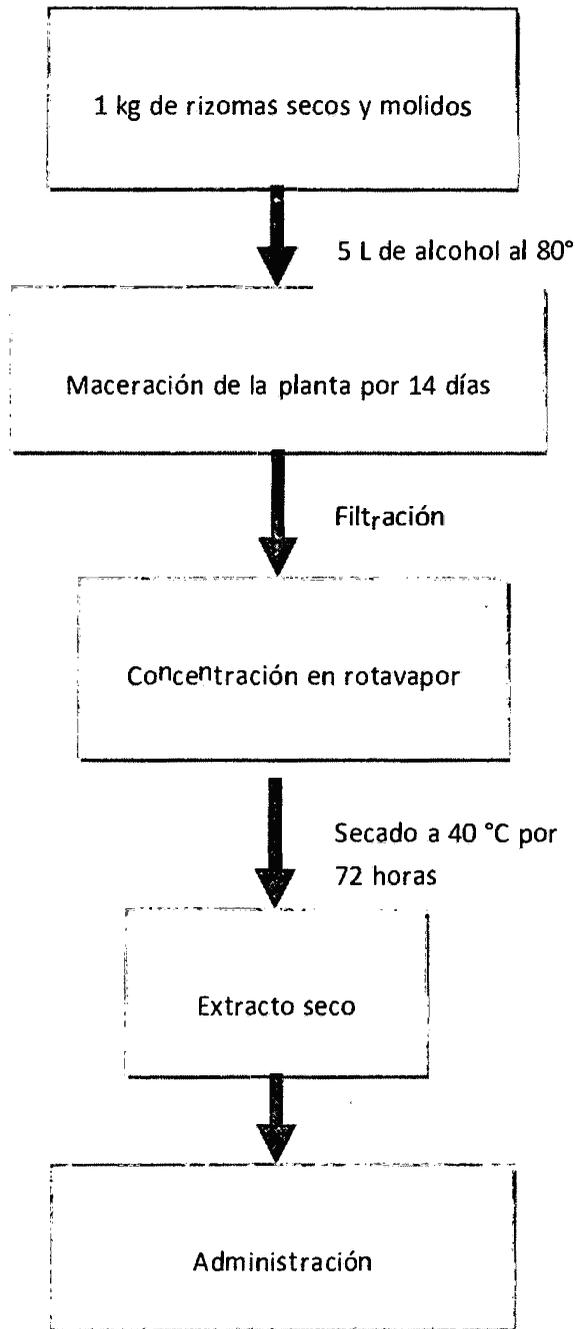


FIGURA N° 02. Métodos de extracción de metabolitos secundarios

ANEXO N°04

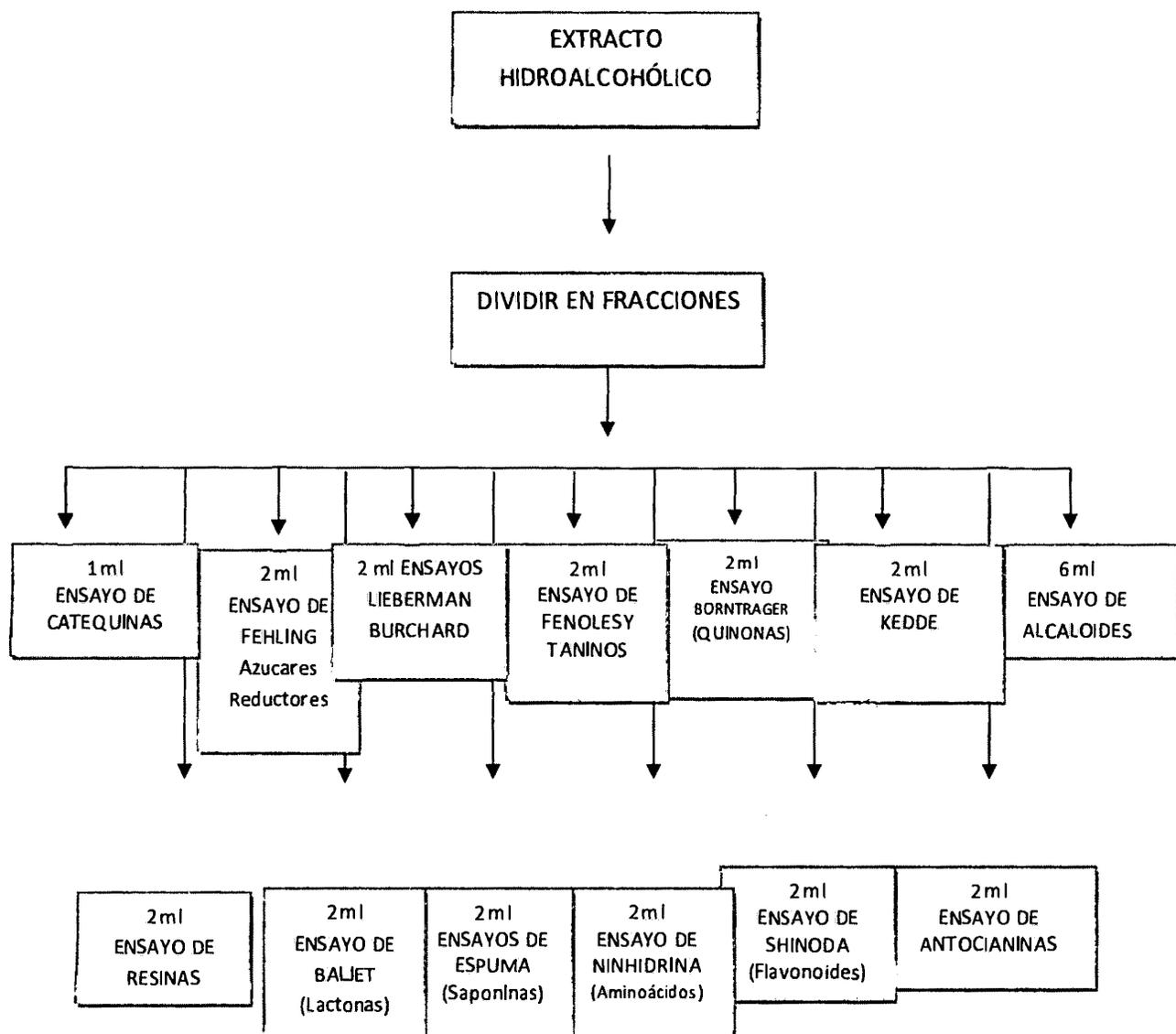


FIGURA N° 03. Métodos para análisis fotoquímico

ANEXO N° 05

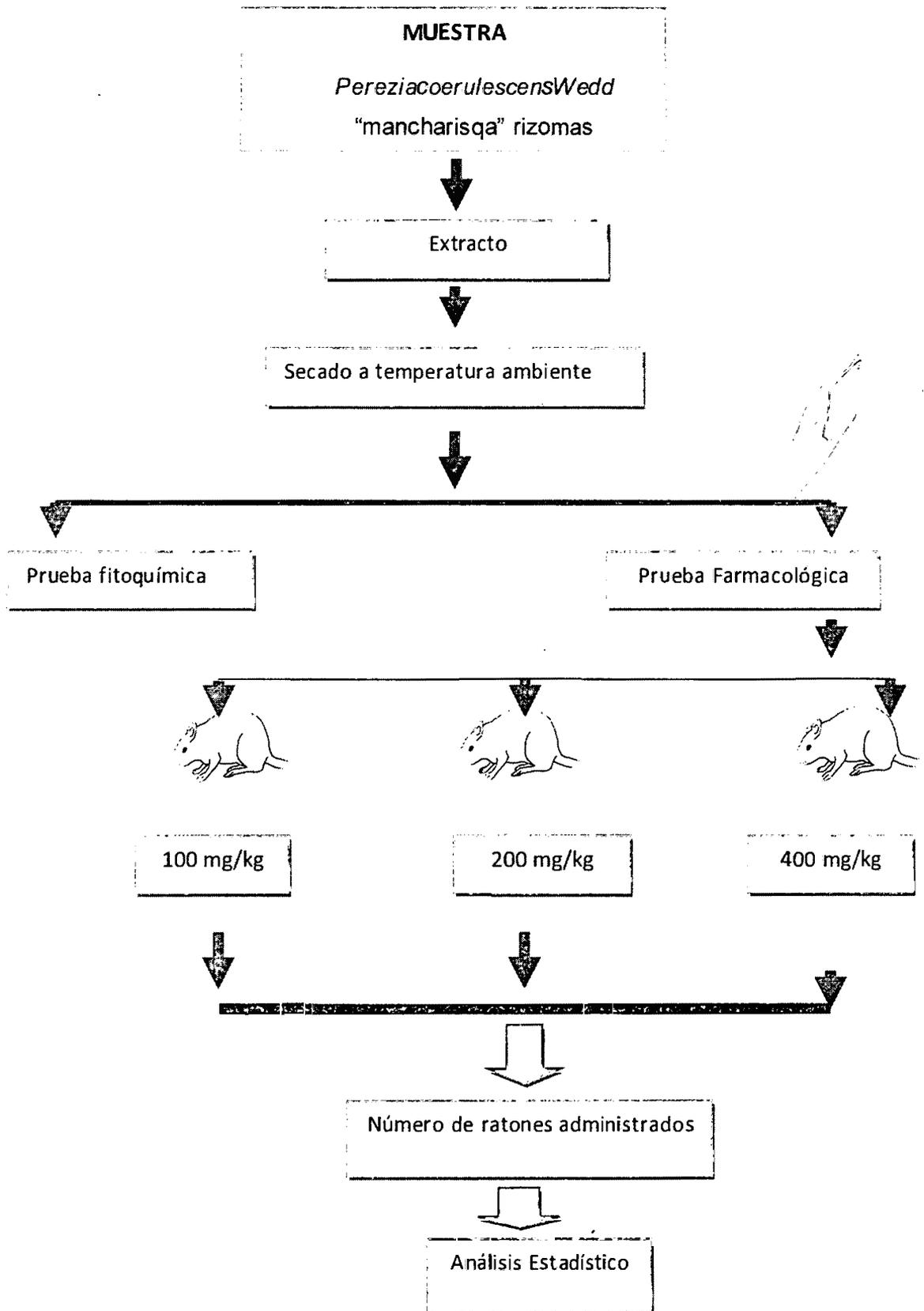


FIGURA N° 04. Flujo grama experimental

ANEXO N° 06



FOTOGRAFÍA N° 05. *Perezia coerulescens* Wedd “mancharisqa” en estado silvestre. Ayacucho 2011.

ANEXO N° 07



FOTOGRAFÍA N° 06. Rizomas de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa".

Ayacucho 2011.

ANEXO N° 08



FOTOGRAFÍA N° 07. Frascos de maceración con rizomas de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa" Ayacucho 2011.

ANEXO N° 09



FOTOGRAFÍA N° 08. Tubos conteniendo la reacción de coloración de los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa" (laboratorio de farmacognosia). Ayacucho 2011.

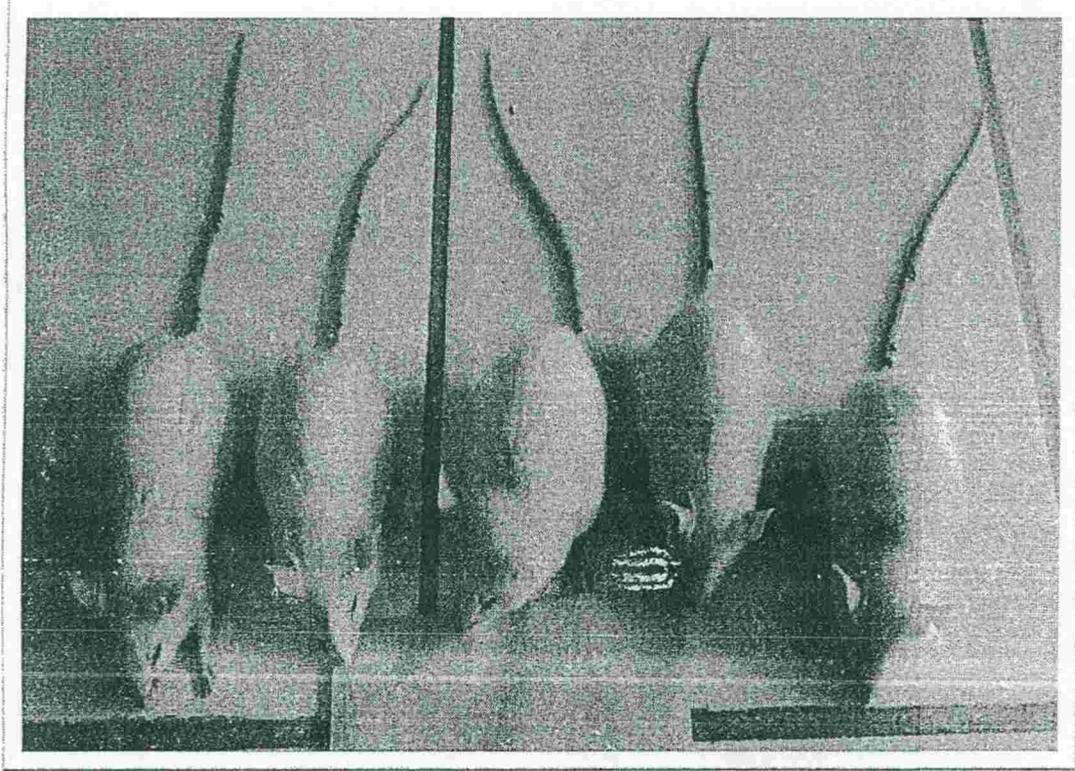
ANEXO N° 10



FOTOGRAFIA N° 10.

Ratones en observación, tratados con extracto hidroalcohólico de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa" en ratones albinos machos. Ayacucho 2011.

ANEXO N° 11



FOTOGRAFIA N° 12. Ratones bajo el efecto del extracto hidroalcohólico de *Perezia coerulescens* Wedd "mancharisqa". Ayacucho 2011.