

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



**Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de  
hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. &  
Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de  
rata, Ayacucho 2022**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICA  
FARMACÉUTICA**

Presentado por la:

**Bach. DE LA CRUZ APARICIO, Lia Carolay**

Asesor:

**Dr. TINCO JAYO, Johnny Aldo**

AYACUCHO - PERÚ

2023

A Dios, por guiarme en cada momento de mi vida. A mis padres Alejandrina y Hector por su apoyo incondicional. A mis hermanos Zhintia, Zhiza, Dirse, Kadu y Daira por brindarme momentos de felicidad en mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por brindarme una formación profesional.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por acogerme en sus aulas durante 5 años de estudio.

A mi asesor Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo, por haberme brindado su gran apoyo y ofrecerme su infinita confianza para desarrollar y culminar este tema de investigación.

## ÍNDICE GENERAL

|  |     |
|--|-----|
| ÍNDICE DE TABLAS   | v   |
| ÍNDICE DE FIGURAS  | vi  |
| ÍNDICE DE ANEXOS   | vii |
| RESUMEN  | ix  |
| I. INTRODUCCIÓN  | 1   |
| II. MARCO TEÓRICO  | 3   |
| 2.1. Antecedentes  | 3   |
| 2.2. <i>Cnidocolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” | 8   |
| 2.3. Metabolitos secundarios con propiedades antiespasmódicas              | 11  |
| 2.4. Intestino delgado   | 12  |
| 2.4.1. Anatomía y fisiología del intestino delgado.                        | 12  |
| 2.4.2. Motilidad gastrointestinal.   | 13  |
| 2.4.3. Neurotransmisión colinérgica del tracto gastrointestinal.           | 14  |
| 2.4.4. Acetilcolina  | 16  |
| 2.4.5. Tratamiento farmacológico..   | 17  |
| III. MATERIALES Y METODOS  | 20  |
| 3.1. Lugar de ejecución.   | 20  |
| 3.2. Materiales.   | 20  |
| 3.3. Unidad de experimentación.  | 20  |
| 3.4. Procedimiento metodológico para la recolección de datos.              | 21  |
| 3.4.1. Selección de la muestra vegetal .                                   | 21  |
| 3.4.2. Elaboración del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos.     | 21  |
| 3.4.3. Tamizaje fitoquímico.   | 21  |
| 3.4.4. Evaluación del efecto antiespasmódico                               | 22  |
| 3.5. Análisis de datos   | 24  |
| IV. RESULTADOS   | 25  |
| V. DISCUSIÓN   | 31  |
| VI. CONCLUSIONES   | 41  |
| VII. RECOMENDACIONES   | 42  |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..   | 43  |
| ANEXOS   | 49  |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  | Página |
|--|--------|
| Tabla 1 Organización experimental para evaluar el efecto antiespasmódico en íleon aislado de rata, Ayacucho 2022.  | 24     |
| Tabla 2 Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (pax. & hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho 2022.  | 26     |
| Tabla 3 Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de los tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (pax. & hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho 2022. | 27     |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   | Página |
|---|--------|
| Figura 1 Estructura básica de flavonoides   | 11     |
| Figura 2 Estructura básica de taninos   | 12     |
| Figura 3 Estructura básica del alcaloide  | 12     |
| Figura 4 Estructura química de la acetilcolina  | 16     |
| Figura 5 Estructura química de la atropina  | 18     |
| Figura 6 Estructura química de la hioscina  | 19     |
| Figura 7 Variación de altura de las contracciones del íleon por efecto de la administración de cloruro sódico 0,9 %, acetilcolina $2 \times 10^{-1}$ M, atropina $1 \times 10^{-4}$ M, N-Butil bromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M y las concentraciones de 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml del extracto hidroalcohólico de tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho 2022. | 28     |
| Figura 8 Variación de altura de las contracciones del íleon por efecto de la administración de cloruro sódico 0,9 %, acetilcolina $2 \times 10^{-1}$ M, atropina $1 \times 10^{-4}$ M, N-Butil bromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M y las concentraciones de 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho 2022.  | 29     |
| Figura 9 Porcentaje de inhibición contráctil por efecto de la atropina $1 \times 10^{-4}$ M, N-Butil bromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M y las concentraciones de 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" en íleon aislado de rata. Ayacucho 2022.  | 30     |

## ÍNDICE DE ANEXOS

|          | Página   |
|----------|--|
| Anexo 1  | Constancia de clasificación taxonómica de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”. 50   |
| Anexo 2  | Constancia sanitaria de los animales en experimentación. 51  |
| Anexo 3  | Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, Ayacucho 2022. 52  |
| Anexo 4  | Evaluación farmacológica del extracto hidroalcohólico de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”. 53  |
| Anexo 5  | <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”. 54   |
| Anexo 6  | Proceso de extracción hidroalcohólica de las hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, Ayacucho 2022. 55   |
| Anexo 7  | Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”. 56   |
| Anexo 8  | Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de los tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”. 57  |
| Anexo 9  | Solución Tyrode – Medio nutricio, composición. 58  |
| Anexo 10 | Quimógrafo Panlab Harvard (baño automático de órganos aislados), equipo ubicado en el laboratorio de farmacología de la facultad de farmacia y bioquímica, Ayacucho 2022 59                              |
| Anexo 11 | Procedimiento experimental para determinar el efecto antiespasmódico en el íleon aislado de rata. Realizado en el laboratorio de farmacología de la facultad de farmacia y bioquímica, Ayacucho 2022. 60 |
| Anexo 12 | Respuesta del íleon aislado de rata, tras la inyección de acetilcolina $2 \times 10^{-1}$ M en el baño de órganos aislados, registrados por el Software LabChart, Ayacucho 2022. 61                      |
| Anexo 13 | Respuesta de inhibición contráctil tras la inyección de atropina $1 \times 10^{-4}$ M y N-Butilbromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M en íleon aislado de rata, Ayacucho 2022. 62                      |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Anexo 14 | Respuesta de inhibición contráctil tras la inyección de 2 mg/ml del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, Ayacucho 2022.  | 63 |
| Anexo 15 | Análisis de varianza (ANOVA) de altura de las contracciones del íleon por efecto de la acetilcolina $2 \times 10^{-1}$ M, atropina $1 \times 10^{-4}$ M, N-Butilbromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M y las concentraciones de 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata. Ayacucho 2022. | 64 |
| Anexo 16 | Prueba Tukey de la altura de las contracciones del íleon por efecto de la acetilcolina $2 \times 10^{-1}$ M, atropina $1 \times 10^{-4}$ M, N-Butilbromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M y las concentraciones de 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata. Ayacucho 2022.              | 65 |
| Anexo 17 | Matriz de consistencia  | 66 |

## RESUMEN

Las enfermedades gastrointestinales son consideradas un problema de salud pública en el Perú, en su mayoría los espasmos gastrointestinales. El objetivo fue evaluar el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" en íleon aislado de ratas; realizado en el laboratorio de farmacología, ambiente de la escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, la muestra fue recolectada en el distrito de Ocros (centro poblado Ninabamba), provincia de Huamanga del departamento de Ayacucho. La extracción hidroalcohólica se realizó con etanol al 70%, separando las hojas y tallos en diferentes recipientes, luego se realizó el tamizaje fitoquímico según Miranda, donde se identificó la presencia de flavonoides, alcaloides, taninos, catequinas, azúcares reductores, lactonas, triterpenoides - esteroides, saponinas, fenoles, aminoácidos y resinas. El efecto antiespasmódico se determinó con el método de Magnus, induciendo contracciones al íleon con acetilcolina  $2 \times 10^{-1} M$  y como tratamientos la atropina  $1 \times 10^{-4} M$ , N-Butil bromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3} M$ , 2 mg/ml, 1 mg/ml y 0,5 mg/ml del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra", por separado. Los resultados fueron registrados por el transductor del Quimógrafo PanLab, donde la concentración de 2 mg/ml del extracto de tallos y hojas mostraron mayor eficacia antiespasmódica con una inhibición contráctil de 99,98% y 91,98 % respectivamente, mucho mayor que las otras concentraciones y más efectivo que la hioscina (95,93 %) y atropina (83,88 %), respectivamente. En conclusión, el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" tienen efecto antiespasmódico.

**Palabras claves:** *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra", efecto antiespasmódico.

## I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales son consideradas un problema de salud pública en el Perú, dentro de ellos están los trastornos gastrointestinales funcionales, que se caracterizan por la aparición de síntomas predominantes como el dolor abdominal, la hinchazón o distensión<sup>1</sup> y la contorsión espontánea de los músculos digestivos.<sup>2</sup> Mejorar la comprensión de los trastornos gastrointestinales, es mejorar la calidad de vida.<sup>3</sup> Los espasmos gastrointestinales son contracciones tónicas involuntarias que persisten en los músculo de fibra lisa, cuando se incrementan los espasmos se le considera anormal,<sup>4</sup> para lo cual existen distintos tipos de tratamiento donde los antiespasmódicos son los fármacos de primera línea para tratarlo,<sup>5</sup> algunos antiespasmódicos son de origen natural como los alcaloides obtenidos de diferentes plantas, en especial de la belladona (atropina y escopolamina) que actúan disminuyendo el tono muscular y la motilidad intestinal, impidiendo la despolarización de la célula muscular y su consiguiente contracción.<sup>6</sup> Los metabolitos secundarios con efecto antiespasmódico fueron flavonoides, terpenos y principalmente los alcaloides.<sup>7</sup> El uso de la medicina alternativa se ha incrementado a nivel mundial, debido a las efectos secundarios que presentan los fármacos sintéticos, por lo tanto las plantas medicinales son una de las primeras opciones para tratar ciertos males que aquejan a los pobladores, donde diversos estudios de investigación con plantas medicinales demuestran que cierta cantidad de metabolitos secundarios tienen efecto antiespasmódico, principalmente los flavonoides (33%), alcaloides (22%) y terpenos (25,3%).<sup>8</sup> El empleo tradicional de las hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” va desde tratamientos

relacionados a eventos gastrointestinales como antiespasmódico o antidiarreico, también es usado para temas de impotencia sexual.

La importancia de este estudio tiene como finalidad demostrar que esta especie tiene efecto antiespasmódico, usando como tratamiento al extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata. Se aplicaron métodos para la extracción correcta de los metabolitos y se usó el método farmacológico de Magnus modificado por Jorge Arrollo para evaluar el efecto antiespasmódico por medio de la inducción con acetilcolina y como fármacos estándares la atropina  $1 \times 10^{-4}$  y hioscina  $1 \times 10^{-3}$  en comparación de las diferentes concentraciones del extracto.

Por tal motivo este trabajo tiene como finalidad evaluar el efecto antiespasmódico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, tomando en cuenta los siguientes objetivos:

#### **Objetivo general**

Determinar el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata.

#### **Objetivos específicos**

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.
- Determinar la concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” que muestre mejor efecto antiespasmódico.
- Comparar el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” frente a la atropina y N-butil bromuro de hioscina.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

En las últimas dos décadas ha resurgido la búsqueda de nuevos fármacos que emergen del mundo vegetal, donde los curanderos entrevistados que utilizan plantas medicinales, resaltan que casi una tercera parte de los remedios herbolarios está orientada a distintas enfermedades del aparato digestivo,<sup>9</sup> por lo que se estudia la gran diversidad de sustancias con variada estructura química capaces de inhibir las contracciones del músculo liso intestinal.<sup>6</sup>

En los diversos estudios de investigación se empleó preferentemente el íleon aislado de cobayo o de rata. Los compuestos antiespasmódicos fueron flavonoides, terpenos y principalmente los alcaloides.<sup>7</sup>

El género *Cnidoscolus* pertenece a la familia Euphorbiaceae y en la actualidad cuenta con 50 especies aproximadamente, están distribuidas especialmente en el sur de América y son fáciles de diferenciar por la presencia peculiar de tricomas simples o estrellados que pueden llegar a medir hasta 0,6 cm. Dentro de la biodiversidad de Ayacucho y Huancavelica se incluyen estas plantas alto-andinas que son medicinales y aromáticas, generando un valor socioeconómico muy importante entre los habitantes de estas regiones. El Perú es reconocida por su potencial naturaleza con capacidad nutricional y medicinal,<sup>10</sup> de las cuales *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” es nueva especie para la ciencia y de suma importancia por presentar cierto tratamiento hacia los problemas relacionados a trastornos gastrointestinales. Los antecedentes registrados y revisiones bibliográficas denotan que no existen estudios que demuestren el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.

En Ayacucho, dentro de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga se realizaron diferentes trabajos de investigación sobre efecto antiespasmódico de varias especies tales como:

Saavedra<sup>11</sup>, en el 2018 realizó el trabajo de investigación titulado efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens Wedd* "mancharisqa" en íleon aislado de *Cavia porcellus* "cobayo", demostrando que el extracto hidroalcohólico al 16% fue la mejor, porque logró reducir la actividad contráctil en un 53,6 % asemejándose al patrón de atropina, logrando así disminuir las contracciones musculares generadas con acetilcolina. Identificó la presencia de cumarinas, flavonoides, esteroides, compuestos fenólicos y alcaloides. Para la determinación del efecto antiespasmódico usó el método de Magnus.

Flores<sup>12</sup>, en el año 2015 realizó el trabajo titulado "Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Chenopodium ambrosoides* L. "paico" en íleon aislado de *Cavia porcellus* "cobayo". La extracción lo realizó con etanol al 70%, se obtuvo el extracto blando evaporando a sequedad. El tamizaje fitoquímico demostró la presencia de alcaloides, flavonoides, taninos, compuestos fenólicos, compuestos triterpénicos y/o esteroides, cumarinas y aminoácidos que posiblemente son los que generan este efecto antiespasmódico. Evaluó el efecto antiespasmódico mediante el método modificado de Magnus, determinando así que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Chenopodium ambrosoides* L. "paico" al 20% presenta mayor actividad antiespasmódica (altura de relajación 3,47 mm) semejante al de la atropina (respuesta de relajación 3,36 mm). La técnica *in vitro* que usó permitió sustentar la hipótesis sobre su uso tradicional.

Quilla<sup>8</sup>, en el año 2013 realizó el trabajo que lleva por título Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Otholobium pubescens* (Poir.) J.W. Grimes "wallwa" en íleon aislado de rata. Las hojas fueron colectadas del distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta - Ayacucho, realizado en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. La extracción se realizó con etanol al 80%, evaporando a sequedad para luego realizarle los ensayos fitoquímicos, demostrando la presencia de ciertos metabolitos secundarios como alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, terpenos, cumarinas, aminoácidos y catequinas. Evaluó el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico en las concentraciones de 15%, 20% y 30%. Los resultados se concluyeron que el extracto hidroalcohólico

de *Otholobium pubescens* (Poir.) J.W. Grimes "wallwa" sí tiene actividad antiespasmódica mostrando mejor efecto al 30% (2,36 mm), estadísticamente similar al patrón de la atropina con una respuesta de 2,14 mm.

Villavicencio<sup>4</sup>, en el año 2017 realizó un estudio de investigación que lleva por título Evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de hojas de *Porophyllum ruderale* (Jac.) cassini "rupay wachi" sobre íleon aislado de *Cavia porcellus* "cobayo". Las hojas fueron recolectadas del barrio Santa Ana, específicamente en el centro poblado de Qochapampa del distrito Ayacucho a 2800 msnm, lo realizó en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. El extracto hidroalcohólico fue evaluado en las concentraciones de 1%, 4% y 8% y usó como fármaco patrón la atropina. Villavicencio realizó el tamizaje fitoquímico y evidenció la presencia de alcaloides, resinas, flavonoides, compuestos fenólicos, catequinas, quinonas y lactonas. Los resultados de las alturas de contracciones fueron de 7,06 mm con la atropina, 8,70 mm con el extracto al 1%, con el extracto al 4% una altura de 8,45 mm y 8,14 mm con el extracto al 8%. Concluyendo que el extracto hidroalcohólico de *Porophyllum ruderale* (Jac.) cassini "rupay wachi" tiene actividad antiespasmódica, siendo la concentración al 8% la de mayor actividad antiespasmódica similar a la atropina.

Valenzuela *et al*<sup>13</sup>, en el año 2015 realizaron un estudio de investigación sobre *Cnidocolus chayamansa* hidropónica orgánica y su capacidad hipoglucemiante, calidad nutraceútica y toxicidad. Se utilizaron las hojas maduras que fueron recolectadas del invernadero del Instituto Tecnológico de Torreón (Torreón, Coahuila, México), fueron secadas en temperatura ambiente en un lapso de 15 días y consecuentemente trituradas. Realizaron la preparación de infusión mezclando 5 g de la muestra en 100 ml de agua a 90 °C, dejándolo hervir durante 10 min y finalmente filtrarla. Usaron como fármaco patrón a la glibenclamida, realizando una administración de 30 días en condiciones de ayuno, donde se observó que el tratamiento con la infusión de chaya redujo notablemente los niveles de glucosa teniendo mayor efecto que la glibenclamida, logrando disminuir la glucosa de 180-240 mg/dl. Valenzuela *et al* cuantificaron el contenido fenólico usando el método Folin-Ciocalteu con un resultado de 6,34 mg equiv. de ác. gálico/ml y obtuvieron una capacidad antioxidante de un valor de 5.9 mM equiv. de Trolox/ml, posiblemente por la presencia de catequina y rutina, usaron métodos de ABTS<sup>+</sup> y DPPH<sup>+</sup>. La evaluación

de toxicidad comprobó que la infusión es segura. Concluyendo que *C. chayamansa* tiene calidad nutraceútica y un potente efecto hipoglucemiante.

Prado<sup>14</sup>, en el año 2013 realizó un trabajo de investigación sobre el Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. "santa maría" en intestino de ratas Wistar. Sus hojas fueron colectadas en el distrito de Uripa, provincia de Chincheros, región Apurímac y lo realizó en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Prado utilizó la atropina y loperamida como fármacos patrones en comparación al extracto hidroalcohólico de las hojas de *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. "santa maría" sobre las contracciones del íleon que fueron generadas con el patrón indicador (carbón activado). El extracto hidroalcohólico fue sometido a reacciones de coloración y precipitación reportando la presencia de catequinas, lactonas, triterpenoides – esteroides, saponinas, fenoles y taninos, quinonas, flavonoides y alcaloides. En los resultados, se demuestra que el porcentaje del tránsito intestinal obtenido por la acción de la loperamida y atropina fueron de 21,9 y 17,8% mientras que, con los extractos a concentración de 100, 200 y 400 mg/kg fue de 56,8; 42,6 y 24,5 % respectivamente, concluyendo que el extracto hidroalcohólico de *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. "santa maría" tiene efecto antiespasmódico, siendo la dosis de 400 mg/kg el de mejor efecto antiespasmódico, con un porcentaje de tránsito intestinal de 24,5 % similar al de la loperamida (21,9%). En los ensayos de toxicidad demostraron que a la dosis de 2000 mg/kg el extracto hidroalcohólico no es tóxico.

Lope<sup>15</sup>, en el año 2015 realizó un estudio de investigación de título Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" en Íleon aislado de cobayo, ejecutado en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Lope usó como inductor a la acetilcolina y como fármacos patrones N-butil bromuro de hioscina y atropina en comparación a las concentraciones de 10%, 15%, 20% y 30% del extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L. "ñuqku", los resultados mostraron que *Solanum radicans* L. "ñuqku" tienen menor efecto antiespasmódico en comparación con la atropina (5,18 mm) y N-butil bromuro de hioscina (5,68 mm), siendo la concentración al 30% (6,16 mm) la de mayor efecto antiespasmódico semejante al de la atropina. Las concentraciones de 10%, 15% y 20% lograron disminuir la altura de la contracción a 7,56; 6,74 y 6,42 mm respectivamente, lo cual no fueron consideradas por presentar una mínima inhibición.

El tamizaje fitoquímico evidenció la presencia de metabolitos secundarios tales como los alcaloides, flavonoides, taninos, azúcares reductores, compuestos fenólicos, triterpenos y esteroides.

Quispe<sup>16</sup>, en el año 2016 realizó un estudio de investigación sobre el efecto antiespasmódico y toxicidad aguda del extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller (Ñushco) sobre el íleon aislado de cobayo, lo realizó en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Las contracciones en el íleon fueron inducidas con acetilcolina e histamina, incrementando el calcio a nivel intracelular y despolarizando los canales de calcio respectivamente, donde usó la atropina y N-butil bromuro de hioscina como fármacos patrón de la inhibición de la motilidad gastrointestinal. También demostró que el extracto contiene taninos y saponinas. Los resultados obtenidos demostraron que el extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller (Ñushco) inhibe la motilidad gastrointestinal, resaltando que se obtuvo menor motilidad a la dosis de 500 mg/kg, los metabolitos del extracto acuoso demostraron el efecto antiespasmódico. Los ensayos de toxicidad demostraron que la dosis mayor a 2 000 mg/kg del extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller (Ñushco) causa una toxicidad aguda.

Kuri *et al*<sup>17</sup>, en el año 2017 realizaron un estudio de investigación que titula perfil fenólico y capacidad antioxidante de *Cnidoscopus chayamansa* y *Cnidoscopus aconitifolius*: una revisión. En la extracción acuosa usaron hojas secas de *Cnidoscopus aconitifolius* donde se encontraron compuestos fenólicos como fenoles 1,86 %, taninos 0,93%, flavonoides 0,30 %, antraquinonas y flobotaninos. El extracto acuoso de *C. chayamansa* tiene compuestos fenólicos como la quercetina (flavonoide), rutina y catequinas, reportando una capacidad antioxidante de 5,9 mM Trolox equivalentes/ml. También analizaron el extracto hidroalcohólico de las hojas de *C. aconitifolius* donde se evidenció la presencia de sulfato de hispidulina, eucaliptina, cumarina y lignina. En conclusión, *C. chayamansa* y *C. aconitifolius* presentan diferentes compuestos fenólicos como los flavonoides, taninos, fenoles y cumarinas, usado como agente reductor de los niveles de glucosa, como posible agente quimioprotector contra el cáncer de colon.

Us *et al*<sup>18</sup>, en el año 2020 realizaron un estudio de investigación sobre la actividad antioxidante y antiinflamatoria in vitro de extractos de chaya (*Cnidoscopus*

*aconitifolius* (Mill.) I.M. Johnst). Utilizaron las hojas debidamente secas, recolectadas en la Quinta los Achiotes, Yucatán, México, los metabolitos se extrajeron en una maceración solido-liquido 1:10 no secuencial con agua, acetona, etanol, eter dietílico, acetato de etilo y hexano, finalmente la muestra se liofilizó. Los resultados de los análisis de la presencia de compuestos demuestran la presencia de fenoles, donde se observó que la extracción con etanol obtuvo mayor contenido de fenoles, flavonoides 47,76 g/100 g y gran contenido de flavanonas y dihidroflavonoles con 70,10 g/100 g de extracto liofilizado. La presencia de estos compuestos posiblemente genere la actividad antioxidante mostrando un 41,02 % de inhibición inflamatoria del extracto etanólico. En la evaluación de la actividad antiinflamatoria resalta la extracción acuosa mostrando una viabilidad celular inferior al 80%, estos compuestos polifenólicos tienen capacidad antioxidante y reductora del estrés oxidativo de procesos inflamatorios. *C. aconitifolius* presenta terpenoides que inhiben la actividad de la ECA. Los estudios citotóxicos demuestran que los extractos acuoso y etanólico no producen efectos citotóxicos. Se concluye que *C. aconitifolius* presenta actividad antioxidante y antiinflamatoria por reducir los radicales DPPH, ABTS y disminuir la expresión génica de las citoquinas.

## **2.2. *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”**

### **2.2.1. Clasificación taxonómica**

|             |  |
|-------------|--|
| DIVISIÓN    | : MAGNOLIOPHYTA  |
| CLASE       | : MAGNOLIOPSIDA  |
| SUB - CLASE | : ROSIDAE  |
| ORDEN       | : EUPHORBIALES   |
| FAMILIA     | : EUPHORBIACEAE  |
| GÉNERO      | : <i>CNIDOSCOLUS</i>   |
| ESPECIE     | : <i>Cnidoscolus Diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) Macbr.         |
| N.V.        | : “Huanarpo hembra” <sup>19</sup> e “inca itaña” <sup>20</sup> |

**Fuente:** Constancia de clasificación taxonómica realizado por la Blga. Laura Aucasime Medina, especialista en taxonomía. (Anexo 1)

### **2.2.2. Descripción botánica**

Es una planta sustanciosa de crecimiento arbustivo que presenta ramas que llegan a medir 2 m de altura. El tallo es monoico leñoso, presenta una savia lechosa y yemas unidas al peciolo con ramificaciones que emanan desde el suelo y nudos conectados al peciolo de la hoja. El color del tallo puede variar según el tiempo de vida que tiene la planta, entre menor tiempo de vida más tierna y verde serán los tallos.<sup>21, 22</sup>

Presenta hojas pecioladas de 20 cm de largo y 10 cm de ancho, son gruesas y alargadas de color amarillenta que contiene savia lechosa, sin pubescencia y una base sagitada con presencia de glándulas, son planas y simples de forma lanceoladas con margen dentado con la presencia de pelos urticantes, presenta un ápice puntiagudo y una nervadura penninervada. Las flores son pequeñas de color blanco que se encuentran en racimos dialipétalas del tipo rosácea por presentar 5 pétalos de color blanco en forma de disco. Son unisexuales, presenta disco veloso, ovario trilobular, dicotómicamente dividido o palmi-laciniados, estilo de la base soldada. En cuanto al fruto, rara vez se producen, son capsulares de forma elíptica, normalmente hispido-urticante dividido en 3 mericarpios bivalvos. Semillas llanas con carúncula,<sup>19</sup> frutos con cáscaras secas y semillas carunculadas y endospermo conspicuo, cotiledón ancho y más grande que la radícula.

### **2.2.3. Hábitad y distribución geográfica**

Se distribuyen en áreas tropicales y subtropicales, principalmente en regiones de selva baja que oscilan entre los 1 550 a 3 000 msnm, principalmente en campos xerófilos y arbustivos. *Cnidocolus diacanthus* es una especie resistente a las lluvias intensas y sequías, esta especie puede ocupar lugares desérticos con suelos: arcilloso, areno-arcilloso, tipo matorrales con arbustos pequeños, que tienen un clima cálido con una temperatura 15- 30°C y una humedad atmosférica de 60-90%.<sup>23, 24</sup>

Características fenológicas: Esta especie se propaga mediante sus semillas, entre los meses de diciembre-abril siendo su época de floración.<sup>19</sup>

### **2.2.4. Composición química**

Jiménez *et al.* mencionan que en la identificación fitoquímica de las hojas de *Cnidocolus* se encontraron la presencia de ácido ascórbico, proteínas,  $\beta$ -caroteno, vitaminas, calcio, potasio y hierro. Según Valenzuela *et al.* mencionan que *Cnidocolus* presenta componentes con efecto hipoglucemiante las cuales pueden ser atribuidos por la presencia de catequina y rutina.<sup>25</sup> Otros metabolitos encontrados

en esta especie fueron la presencia de antraxquinona combinada y la antraquinona liberada.

### **2.2.5. Propiedades farmacológicas**

La presencia de ciertos metabolitos encontrados en esta especie *Cnidocolus*, muestran efectos gastrointestinales por acción de los flavonoides, alcaloides y taninos. Según estudios demuestran que *Cnidocolus* posee un alto potencial sobre el tratamiento de la diabetes mellitus, por poseer propiedades antioxidantes. *Cnidocolus* ha demostrado tener un mayor efecto hipoglucemiante en comparación a la glibenclamida, como agente hipoglucemiante se le considera a la catequina y rutina. *Cnidocolus* también presenta propiedades diuréticas esto gracias a la gran cantidad de compuestos fenólicos, especialmente los flobataninos.<sup>25</sup>

En el año 2007, Awoyinka O. demostró la presencia de taninos en *Cnidocolus* las cuales poseen un papel importante teniendo como propiedad farmacológica la actividad antidiarreica y antihemorrágica, esta especie también presenta saponinas donde se le atribuye la actividad de hipotensoras y estimulantes en casos de insuficiencia cardíaca, como tratamiento de la hipertensión.

### **2.2.6. Usos tradicionales**

En las zonas rurales de la región de Ayacucho, los metabolitos secundarios de *Cnidocolus* son usados por su valor nutricional y sus propiedades terapéuticas especialmente vinculado a la diabetes mellitus, consumiéndolas en infusión de la hoja lo cual disminuye los niveles de glucosa. En la medicina natural fue utilizado para combatir problemas de la piel, problemas oculares, cálculos renales, antitusivo, antiasmático, expectorante bronquial, depurativo, relajante vascular, sedante, obesidad, antibacteriano, hipoglucemiante (como coadyuvante en la anemia),<sup>25</sup> diabetes, gripe, infecciones estomacales, reumatismo y como afrodisíaco, probablemente por la presencia de alcaloides, que es un potente reconstituyente sexual.<sup>19</sup> Dicho todas las propiedades terapéuticas atribuidas a esta especie, se aprovecha los tallos y las hojas de “huanarpo hembra” en donde se encuentran la gran mayoría de sus metabolitos secundarios como los flavonoides, alcaloides, azúcares reductores, taninos, catequinas, lactonas, triterpenoides - esteroides, saponinas, fenoles, aminoácidos y resinas. Gracias a estos metabolitos se genera el efecto farmacológico que actúa sobre problemas gastrointestinales, usado como antiespasmódico.<sup>26</sup>

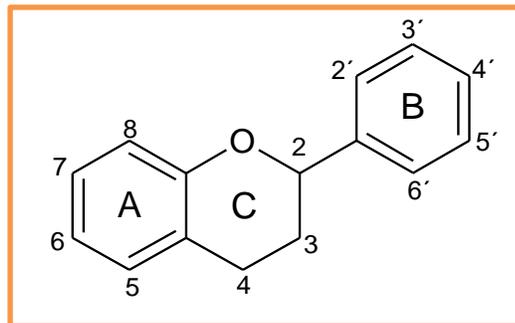
## 2.3. Metabolitos secundarios con propiedades antiespasmódicas

### 2.3.1. Flavonoides:

Los flavonoides son la clase más abundante que se originan del metabolismo secundario de los vegetales a través de la ruta biosintética mixta (ruta del ácido shikímico y la ruta de los Policétidos), son derivados de aminoácidos aromáticos, fenilalanina y tirosina<sup>27</sup> además estos compuestos presentan propiedades antioxidantes, antiinflamatoria y antiespasmódica<sup>11</sup>, son capaces de suprimir la formación de radicales libres, generando relajación en los músculos lisos. Los flavonoides están formados por 2 grupos bencénicos unidos por un puente tricarbonado.

Los flavonoides con efecto antiespasmódico prolongan el tiempo de tránsito en el intestino delgado, inhibiendo la tensión de la contracción fásica (movimiento de parición rápida), antagonizando las contracciones inducidas por la acetilcolina. Los flavonoides están divididos en subgrupos, las más destacadas son:

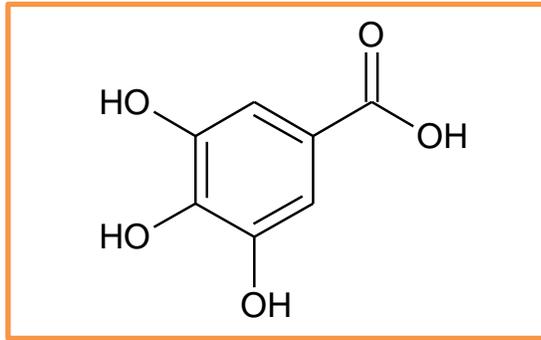
Flavonoles monoméricos (catequinas) y flavanoles (compuesto incoloro o ligeramente amarillo que presenta una baja concentración, por lo que no tiene demasiada importancia, a diferencia de sus glicósidos que sí son realmente importantes como son la hesperidina y naringina).<sup>27, 28, 29, 30</sup>



**Figura 1.** Estructura básica de flavonoides

### 2.3.2. Taninos:

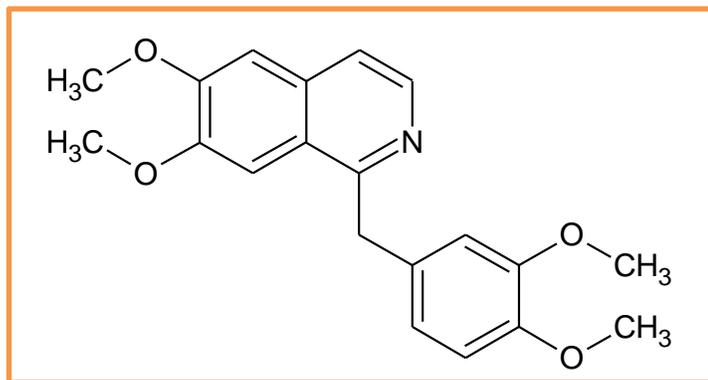
Los taninos son un extenso grupo de compuestos hidrosolubles con estructuras polifenólicas, capaces de precipitar algunas macromoléculas como las proteínas, alcaloides y la celulosa,<sup>11</sup> la cual se le consigna la propiedad astringente que ejerce un efecto antidiarreico, disminuyendo el peristaltismo por vía interna y externa impermeabilizando las capas de la dermis y mucosas con efecto vasoconstrictor sobre los vasos más superficiales.<sup>14</sup>



**Figura 2.** Estructura básica de taninos

### 2.3.3. Alcaloides:

Los alcaloides son compuestos antiespasmódicos de origen natural,<sup>14</sup> son sustancias nitrogenadas y tienen propiedades fisiológicas ejerciendo fundamentalmente en el sistema nervioso central. Los alcaloides son de gran importancia por presentar la mayor actividad farmacológica,<sup>15</sup> por ejemplo la atropina, escopolamina, papaverina.<sup>8</sup>



**Figura 3.** Estructura básica del alcaloide

### 2.3.4. Cumarinas

Las cumarinas tienen actividad antiespasmódica, aunque no tienen la debida atención. “Las cumarinas son derivados de la  $\alpha$ -benzopirona que generan fluorescencia frente a la luz UV. También poseen acciones antiinflamatorias, sedantes, fotosensibilizadoras (furanocumarinas), ligero efecto hipnótico, acción vitamínica P, anticoagulantes y vasodilatadores coronarios”.<sup>11</sup>

## 2.4. Intestino delgado

### 2.4.1. Anatomía y fisiología del intestino delgado.

El intestino delgado es un órgano que forma parte del aparato digestivo y está compuesto de tejido muscular liso, formada por fibras (células del músculo liso). Es

llamado liso porque visualmente estas no se estructuran en forma de sarcómeros, compuesta por una superficie que absorbe agua, electrólitos y otros nutrientes. La pared del intestino delgado está constituida por capas internas y externas: la muscularis mucosae, la submucosa, la muscular y la serosa, mide aproximadamente cinco a ocho metros en el adulto y tiene la estructura de un tubo alargado, abarcando desde el duodeno, el yeyuno y termina en el íleon.<sup>16</sup> El íleon se ubica entre la curvatura del duodeno-yeyunal, en su extremo proximal y la unión ileocecal en el extremo distal, muestra una gran vascularización arterial y venosa: vasos mesentéricos superiores y un gran drenaje linfático.

El intestino delgado genera dos tipos de movimientos:

- Propulsión o peristaltismo: movimientos de contracción para el tránsito del quimo, mediante los músculos longitudinales.
- Mezcla: realizan contracciones rítmicas sin progresión, por medio de movimientos segmentarios y movimientos peristálticos débiles generado por los músculos circulares.<sup>12</sup>

#### **2.4.2. Motilidad gastrointestinal.**

La motilidad gastrointestinal es la propiedad que tiene el intestino para contraerse y relajarse para lograr que el contenido del intestino vaya de un lugar a otro, la cual favorece la absorción adecuada de los nutrientes. El Sistema nervioso entérico es una estructura involucrada en la contracción del musculo liso donde los neurotransmisores pre y post-sinápticos son excitadores como inhibidores con acción rápida o lenta que condicionan las respuestas contrayéndose o relajándose respectivamente, las cuales han sido las determinantes para conocer el grupo de patologías llamadas trastornos gastrointestinales.<sup>32</sup> La contracción celular originada en el musculo liso surge gracias a la liberación del calcio almacenado en el retículo sarcoplasmático. La musculatura lisa se encuentra bajo el dominio del sistema nervioso visceral y trabaja de manera autónoma por presentar una inervación muy compleja.<sup>33</sup>

Las contracciones del musculo liso se generan por la presencia:

- Proteínas contráctiles: Actina y Miosina II (fibra larga).
- Proteínas reguladoras: Cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK) y calmodulina.

#### **2.4.2.1. Espasmo, contracción y tensión muscular del íleon.**

Son contracciones involuntarias que se presentan en el músculo liso de forma brusca y violenta de forma persistente.<sup>4</sup> Estos espasmos que provocan dolor pueden llegar a durar entre segundos o hasta incluso horas, en ciertas ocasiones va acompañado con vómitos o náuseas. Generalmente son causadas por alguna patología digestiva, también se genera de manera espontánea sin causa aparente o por una mala alimentación (alimentos en descomposición entre otros).<sup>11</sup>

Estos espasmos son ocasionados por el incremento de la tensión muscular la cual es la sumatoria de dos factores distintos: el tono viscoelástico y la actividad contráctil. El tono viscoelástico se divide en la rigidez viscoelástica y la rigidez elástica. Cabe resaltar que la velocidad contráctil se debe al tono viscoelástica y los movimientos espasmódicos se debe a la rigidez elástica y por consecuente un conjunto de contracciones constantes. La contractura, el espasmo electrogénico (patológico) y la rigidez electrogénica son compuestos de la actividad contráctil. La de menor importancia es la contractura, porque no produce registro electromiográfico a diferencia del espasmo electrogénico que refiere a la contracción involuntaria muscular de manera patológica. Esta contracción muscular involuntaria patológica es el resultado de la tensión muscular la cual es referida como la rigidez electrogénica. El cólico se define como la presencia de dolor agudo, intenso y agotador en ciertos casos, cuyo origen se encuentra en el aparato gastrointestinal. Se origina por el incremento de tensión de las contracciones del músculo liso. Clínicamente el dolor generado por los espasmos gastrointestinales es tratado con drogas que relajan el músculo liso, siendo los antiespasmódicos la mejor opción terapéutica para tratarlos.<sup>12, 16</sup>

#### **2.4.3. Neurotransmisión colinérgica del tracto gastrointestinal.**

La función gastrointestinal es regulada de forma autónoma por el sistema nervioso entérico, presenta gran cantidad de neuronas intrínsecas y una diversidad de neurotransmisores, especialmente los neuropéptidos. De forma que, este sistema controla la microcirculación del tubo digestivo, la motilidad y las secreciones exocrinas y endocrina, participando en la regulación de sus procesos inflamatorios e inmunológicos.<sup>12</sup> El Sistema Nervioso Entérico es la parte más compleja del sistema nervioso periférico, originando a los plexos nerviosos:

- Plexo submucoso (Meissner), se encarga de regular las funciones de digestión y sobre su anabolismo a nivel de los vasos sanguíneos y la mucosa.
- Plexo mientérico (Auerbach), se encarga de coordinar la actividad de las capas musculares controlando los movimientos gastrointestinales.<sup>16, 34</sup>

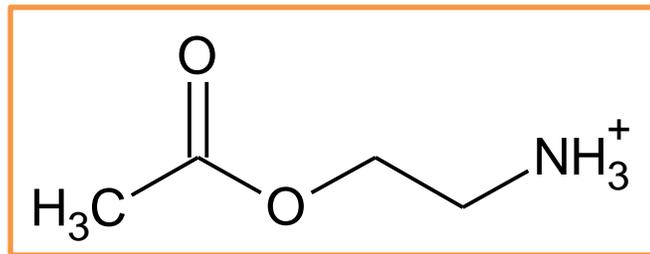
La actividad autónoma del sistema nervioso entérico es responsable de las contracciones espontáneas y el peristaltismo en el músculo liso intestinal del íleon,<sup>16</sup> la propulsión del contenido alimenticio en dirección anal es controlada por las neuronas motoras del plexo mientérico, consideradas como neuronas postsinápticas del sistema parasimpático que interactúan con la mucosa intestinal y las células del músculo liso.<sup>11</sup>

El neurotransmisor de las fibras del sistema parasimpático es la acetilcolina que se encuentra en el ganglio y también está presente en el órgano efector como la motoneurona espinal encargada de los movimientos. La liberación de la acetilcolina se realiza gracias a las motoneuronas colinérgicas excitadoras que se encuentran conectadas a las fibras musculares a través de botones terminales del axón presináptico, las cuales liberan a las vesículas sinápticas.<sup>35</sup> La acetilcolina al interactuar con los receptores muscarínicos y nicotínicos causan despolarización y contracción del músculo liso intestinal.<sup>16</sup> Los receptores muscarínicos y nicotínicos están localizados en la membrana de las células musculares lisas. Estos receptores muscarínicos y nicotínicos al interactuar con su agonista como la acetilcolina generan procesos fisiológicos, logrando así la contracción del músculo liso gastrointestinal.<sup>28</sup> Los receptores muscarínicos están divididos en subtipos, siendo el receptor subtipo M3 del tracto gastrointestinal específicamente del músculo liso localizado en las células secretoras y en las células musculares lisas, incrementan secreciones digestivas y contracción gastrointestinal. Los receptores nicotínicos permiten la apertura de los canales iónicos que aumentan la permeabilidad del calcio y sodio.<sup>28</sup> En la preparación de íleon de cobayo se encontraron los receptores muscarínicos y nicotínicos situados postsinápticamente en las células del músculo liso, estos receptores son captados por sus agonistas como la acetilcolina que genera contractilidad del músculo liso o alguna otra sustancia que produce una inhibición directa de la contracción.<sup>35, 37</sup>

#### 2.4.4. Acetilcolina

Es un neuropéptido (pequeña proteína) que funciona como un neurotransmisor<sup>29</sup> del sistema nervioso parasimpático, tiene receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos,<sup>38</sup> los receptores muscarínicos y nicotínicos son específicamente receptores de la acetilcolina.<sup>37</sup>

La acetilcolina es sintetizada en el citoplasma neuronal mediante la acción de la enzima colinoacetiltransferasa (ChAT), que interviene a partir de la colina y la acetilcoenzima A (Acetil-CoA) que es sintetizada en las mitocondrias,<sup>39</sup> luego es almacenada en una vesícula sináptica y finalmente es secretada en el transcurso de la estimulación neuronal de acción presináptica, cuando esta incrementa las concentraciones citosólicas de  $\text{Ca}^{2+}$  (a través de los canales de calcio), logrando la fusión de la vesícula con la membrana presináptica, difundiendo la acetilcolina hacia el espacio sináptico para después interactuar con sus receptores específicos situados unos en la membrana postsináptica.<sup>39, 16</sup>



**Figura 4.** Estructura química de la acetilcolina

##### 2.4.4.1. Mecanismo de acción de la acetilcolina

La acetilcolina aumenta la actividad motora generalmente provocando contracciones o incrementando la fuerza contráctil del músculo liso,<sup>37</sup> estimula el peristaltismo del intestino delgado produciendo espasmos gastrointestinales, generando cuadros diarreicos y dolores tipo cólico.<sup>39</sup> Por lo tanto, la acción de la acetilcolina en sus receptores colinérgicos de tipo muscarínico M3 y nicotínicos en musculatura intestinal lisa está implicada en la actividad contráctil y excitación del músculo liso. Según Del valle en el año 1991 refiere que “la acetilcolina se ha descrito como el principal neurotransmisor que opera desde el plexo mientérico del íleon y que se encarga de generar contracciones”.<sup>16, 35, 40</sup>

La contracción muscular se origina a través del siguiente ciclo de la acetilcolina:

- Inicia con la despolarización de la célula causada por la acetilcolina, logrando así el paso de los iones de calcio por medio de los canales de tipo L (canales de calcio) que se encuentran en las caveolas (invaginaciones de la membrana). Los iones de calcio penetran a la célula y aumentan la concentración suplementaria de calcio intracelular liberado del retículo sarcoplasmático a través de los canales voltaje-dependientes.
- El calcio liberado se une a la calmodulina y la activa.
- La calmodulina-activada se une a la cadena ligera miosina cinasa (MLCK) y la activa.
- Seguidamente la MLCK activada fosforila la cadena delgada de la molécula de miosina inactiva.
- Finalmente ocurre un incremento de la actividad de la miosina ATPasa, generando la interacción entre los filamentos de actina y miosina formando puentes cruzados, es decir la contracción muscular.<sup>41</sup>

#### **2.4.5. Tratamiento farmacológico.**

##### **2.4.5.1. Anticolinérgicos**

Los anticolinérgicos son fármacos capaces de antagonizar la acción de la acetilcolina sobre sus efectos autónomos, esto se debe a su mecanismo de acción que actúa frente a los espasmos gastrointestinales antagonizando de forma competitiva e impidiendo la despolarización de la célula muscular causada por la acetilcolina logrando reducir las contracciones, disminuyendo el tono muscular y aliviando el dolor del músculo afectado que fue causado por el incremento de la acetilcolina, los antiespasmódicos son los más comunes.<sup>12, 16</sup>

Los anticolinérgicos más usados son la atropina y sus derivados que bloquean de forma competitiva a los receptores colinérgicos muscarínicos impidiendo la acción de la acetilcolina y por consiguiente evitando ciertos mecanismos de acción como la contracción.<sup>39, 40, 42</sup> Existe otro anticolinérgico con un mecanismo de acción de mayor selectividad en los plexos ganglionares mientéricos, son anticolinérgicos con N cuaternario: bromuro de butilescopolamina, bromuro de metilescopolamina y la dicitloverina. Estos fármacos sirven para el tratar ciertas alteraciones motoras digestivas (cólicos, distonías o espasmos).<sup>8</sup>

### 2.4.5.2. Atropina

La atropina (d-l-hiosciamina) es un alcaloide de la *Atropa belladonna*, tiene una forma levógira natural (l-hiosciamina, desviando la luz polarizada hacia la izquierda), es un éster formado por el ácido trópico, tropanol y un grupo hidroxilo libre que gracias a estos se obtiene la actividad antimuscarínica específica. Por lo que la atropina es el anticolinérgico más potente, pero con una menor incidencia de bloqueo en los receptores nicotínicos, gracias a su mecanismo de acción que bloquea de forma reversible las acciones colinomiméticas (aumento de la acetilcolina) que actúan sobre los receptores muscarínicos, impidiendo la acción de la acetilcolina sobre el músculo liso, disminuyendo la motilidad gastrointestinal. Cuando la atropina se une al receptor muscarínico bloquea de forma competitiva a la acetilcolina e impide que esta despolarice la célula impidiendo el paso de  $\text{Ca}^{+2}$  por sus canales respectivos y por consiguiente también evita la liberación del trifosfato de inositol (IP3), la atropina impide la acción de la acetilcolina reduciendo significativamente la tensión muscular y la frecuencia de las contracciones, disminuyendo la velocidad del tránsito intestinal.<sup>8, 11, 37, 40</sup> La atropina presenta una estructura no polar para atravesar la barrera hematoencefálica sin complicación alguna y logra desencadenar algunas acciones a ese nivel, no distingue a los receptores muscarínicos selectivos M1, M2 o M3, bloqueando a todos por igual. Por lo tanto, se tiene que respetar la dosis adecuada que no afecten los receptores del ganglio autónomo y la placa neuromuscular.<sup>4</sup>

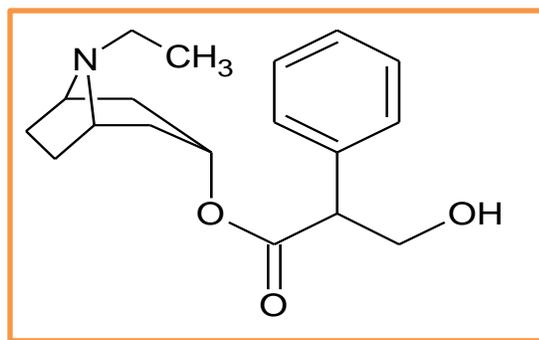
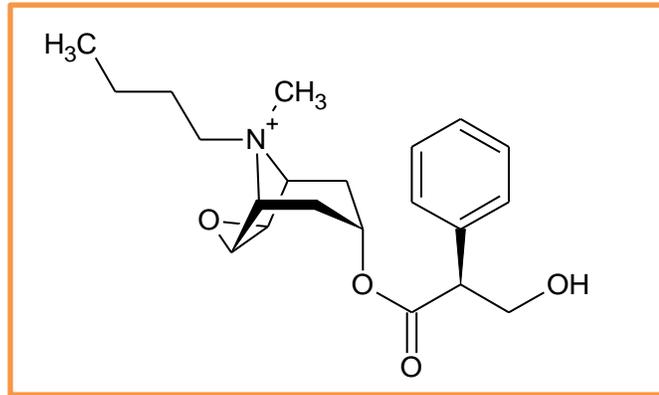


Figura 5. Estructura química de la atropina

### 2.4.5.3. N- Butil bromuro de hioscina

Es un anticolinérgico derivado de amonio N cuaternario, a diferencia de la atropina este tiene mejor actividad que interfiere en la transmisión neuromuscular. Según

Galindo *et al.* este fármaco es usado específicamente en acción antiespasmódica que produce bloqueo de receptores nicotínicos en estudios *in vitro*. Usado como antiespasmódico en condiciones asociadas a espasmos viscerales, aliviando el dolor y disminuyendo la tensión de los espasmos del músculo liso. La hioscina tiene una mayor duración de su mecanismo de acción y no tiene efectos anticolinérgicos en el sistema nervioso central.<sup>15, 11</sup>



**Figura 6.** Estructura química de la hioscina

### **III. MATERIALES Y METODOS**

#### **3.1. Lugar de ejecución.**

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en los laboratorios de farmacología de área de Farmacia y Bioquímica de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de junio a noviembre del 2022.

#### **3.2. Materiales.**

##### **3.2.1. Población**

Hojas y tallos de la especie *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, recolectadas en el distrito de Ocros (centro poblado Ninabamba), provincia de huamanga en el departamento de Ayacucho, a una altitud de 2 073 msnm.

##### **3.2.2. Muestra vegetal**

Tres kilogramos de hojas y tallos por separado de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” no cultivadas, recolectados en el distrito de Ocros (centro poblado Ninabamba), provincia de huamanga en el departamento de Ayacucho, a una altitud de 2 073 msnm, muestreadas por conveniencia a horas de la mañana aproximadamente 10 h 00.

#### **3.3. Unidad de experimentación.**

Se utilizó el íleon aislado de ratas Holtzman machos con pesos promedios entre los  $250 \pm 40$  g, los cuales fueron adquiridos del Bioterio del Instituto Nacional de Salud (anexo 2) transportados y acondicionados en jaulas adecuadas, fueron ubicadas en el bioterio de la escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de San Cristóbal de Huamanga durante treinta días con alimentación balanceada y agua.

### **3.4. Procedimiento metodológico para la recolección de datos.**

#### **3.4.1. Selección de la muestra vegetal**

Se recolectaron y seleccionaron los tallos y hojas de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, extraídas del distrito de Ocros (centro poblado Ninabamba), provincia de huamanga en el departamento de Ayacucho, a una altitud de 2073 msnm, recolectadas a horas de la mañana, para evitar los rayos solares y por consiguiente la transpiración de la planta. Se recolectaron las hojas y tallos en buen estado y con un buen desarrollo biológico.

Los tallos y hojas fueron sometidos a un tratamiento de limpieza, seguidamente secadas a temperatura ambiental en una habitación ventilada hasta eliminar la humedad con papel periódico, cambiándola cada 24 horas para su secado. Ya exentos de humedad fueron reducidas de tamaño utilizando un molino de cuchilla, hasta obtener un pulverizado uniforme.

En cuanto a la identificación botánica, se recolectó y secó la especie *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, conteniendo la raíz, el tallo, las hojas y sus flores, fue identificado por la Blga. Laura Aucasime ex docente de la Facultad de Ciencias Biológicas (Anexo 1).

#### **3.4.2. Elaboración del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos.**

Se obtuvo un peso aproximado de 800 g de muestra seca y molida, tallos y hojas por separado, para luego macerarlas en un frasco de color ámbar de 4L, donde la muestra fue cubierta con 3L de alcohol al 70%. Durante el proceso se agitó el frasco periódicamente para que el alcohol se distribuya homogéneamente en la muestra, por un periodo de dos semanas. Posteriormente se filtró el residuo, el extracto obtenido se llevó al rotavapor con una temperatura de 50°C, para amenguar el contenido de alcohol, luego fue llevada a una estufa con una temperatura de 40 °C para eliminar restos de alcohol. Finalmente se obtuvo un concentrado que fue envasado en un recipiente herméticamente cerrado, por ser muy higroscópico.

#### **3.4.3. Tamizaje fitoquímico.**

La identificación de los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, se realizó siguiendo las propuestas de Miranda y Cuellar, con pruebas de coloración y precipitación (ver anexo 7 y 8).<sup>43</sup>

#### **3.4.4. Evaluación del efecto antiespasmódico.**

La determinación del efecto antiespasmódico se llevó a cabo siguiendo el método de Magnus modificado de Jorge Arrollo.<sup>44</sup>

##### **Materiales:**

- Acetilcolina, se preparó una concentración de  $2 \times 10^{-1}$  M.
- Ampollas de atropina sulfato 1mg/ml (fabricado por Laboratorio Jiangsu Ruinian Qianjin Pharmaceutical CO., LTD). Se realizó una dilución de  $1 \times 10^{-4}$  M.
- Ampollas de N-Butil bromuro de hioscina de 20 mg/ml (fabricado por Laboratorio Laboratorios Unidos S.A.). Se realizó una dilución de  $1 \times 10^{-3}$  M.
- Extracto hidroalcohólico de hojas a diferentes concentraciones: 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml.
- Extracto hidroalcohólico de tallos a diferentes concentraciones: 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml.

##### **3.4.4.1. Procedimiento: Método de Magnus modificada por Jorge Arrollo:<sup>44</sup>**

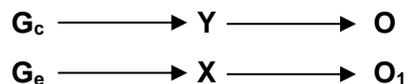
- Las ratas se mantuvieron en ayuna durante 24 horas antes de ser sacrificadas por dislocación cervical.
- Se encendió el baño para órganos aislados automático Power Lab y al mismo tiempo el software, para luego equilibrar el quimógrafo Panlab Harvard.
- Posterior a la dislocación cervical se realizó una laparotomía y se aisló una porción terminal del íleon de aproximadamente 12 cm de longitud, cortadas en tres partes iguales siendo un aproximado de 3,5 cm cada trozo de íleon medidas con regla graduada.
- Se colocaron las tres porciones de órgano en una placa Petri contenido de líquido nutricio, seguidamente se eliminó restos de capa serosa adherida al íleon. Cada trozo de íleon fue atado de ambos extremos con seda quirúrgica (sin ocluir la luz intestinal).
- Al obtener el segmento del íleon preparado, se acomodó en el contenedor del equipo de sistema de órganos aislados, donde en un extremo del íleon se sujeta con la varilla que contacta al detector del quimógrafo y el otro que sujeta al íleon en el fondo.
- El vaso contenedor del órgano fue acondicionado con líquido nutricio de composición gramos por litro: NaCl (8,0 g), KCl (0,2 g), CaCl<sub>2</sub> (0,2 g), NaHCO<sub>3</sub> (1,0

g),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (0,05 g),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,15 g) y  $\text{MgSO}_4$  (1,0 g) con una aireación continua de 95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono a una temperatura de 37°C.

- Seguidamente se obtuvo una línea basal estable en el software, lo que indicó proseguir con el ensayo.
- Luego se inyectó 0,3 ml de acetilcolina en una concentración de  $2 \times 10^{-1}$  M, para generar contracción del íleon. Donde los resultados se midieron como respuestas contráctiles y se observó durante 25 minutos cada grupo, el grupo I: acetilcolina + cloruro sódico 0,9%. En los grupos II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX se agregó 0,3 ml de acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M y se observó durante 13 minutos.
- Finalmente, al pasar los 13 minutos tras la inyección de la acetilcolina se inyectó 0,3 ml de atropina  $1 \times 10^{-4}$  M al grupo II y 0,3 ml de N-Butilbromuro de Hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M al grupo III usados como fármacos estándares. A los grupos IV, V y VI se inyectó 0,3 ml de 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml del extracto hidroalcohólico de hojas y a los grupos VII, VII y IX se inyectó 0,3ml de 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml del extracto hidroalcohólico de tallos de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra". La variación de altura de las contracciones fue captada por el transductor del quimógrafo PanLab y registrados en la computadora por el Software LabChart. Se realizó cinco repeticiones por grupo.

#### 3.4.4.2. Diseño experimental:

Se empleó un diseño experimental tomando en cuenta el control positivo (atropina y hioscina), control negativo (suero fisiológico) y seis tratamientos (extracto hidroalcohólico de hojas y tallos por separado en concentraciones de 0,5mg/ml, 1mg/ml y 2mg/ml) cada tratamiento manejó 5 repeticiones, representado en el siguiente esquema.



Donde:

$\mathbf{G_c}$  = grupo control

$\mathbf{Y}$  = blanco

$\mathbf{O}$  = observación de las contracciones

$\mathbf{G_e}$  = grupo experimental

$\mathbf{X}$  = tratamiento

$\mathbf{O_1}$  = observación de la disminución de contracciones

**Tabla 1.** Organización experimental para evaluar el efecto antiespasmódico en íleon aislado de rata, Ayacucho 2022.

| Tratamientos                                    | GRUPOS |     |     |    |   |    |     |     |    |
|---|--------|-----|-----|----|---|----|-----|-----|----|
|   | I      | II  | II  | IV | V | VI | VII | VII | IX |
|   | Blanco | STD | STD |    |   |    |     |     |    |
| Acetilcolina $2 \times 10^{-1}$ M               | X      | X   | X   | X  | X | X  | X   | X   | X  |
| Suero fisiológico 0,9%                          | X      |     |     |    |   |    |     |     |    |
| Atropina $1 \times 10^{-4}$ M                   |        | X   |     |    |   |    |     |     |    |
| N-Butilbromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M |        |     | X   |    |   |    |     |     |    |
| EH Tallos 2 mg/ml                               |        |     |     | X  |   |    |     |     |    |
| EH Tallos 1 mg/ml                               |        |     |     |    | X |    |     |     |    |
| EH Tallos 0,5 mg/ml                             |        |     |     |    |   | X  |     |     |    |
| EH Hojas 2 mg/ml                                |        |     |     |    |   |    | X   |     |    |
| EH Hojas 1 mg/ml                                |        |     |     |    |   |    |     | X   |    |
| EH Hojas 0,5mg/ml                               |        |     |     |    |   |    |     |     | X  |

\*EHT: Extracto hidroalcohólico de tallos

\*EHH: Extracto hidroalcohólico de hojas

### 3.5. Análisis de datos.

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics de Windows Vers. 23.0, evaluados a través del Análisis de Varianza (ANOVA) y la prueba de comparaciones múltiples de Tukey para detectar posibles diferencias entre los tratamientos, considerando una significancia ( $p < 0,05$ ).

#### **IV. RESULTADOS**

**Tabla 2.** Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, Ayacucho 2022.

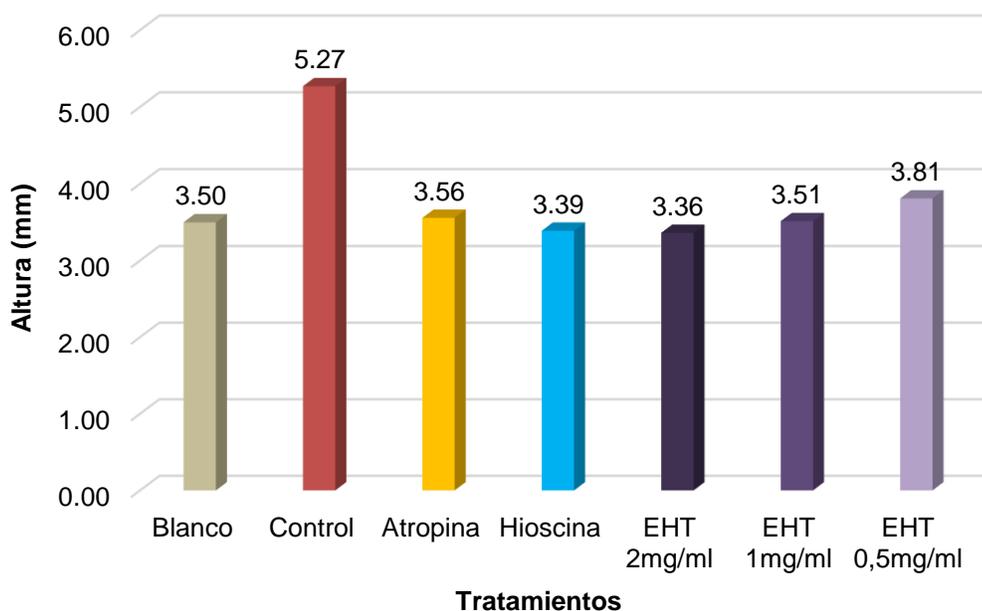
| <b>Metabolito secundario</b>     | <b>Ensayo</b>               | <b>Resultado</b> | <b>Observación</b>                                    |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------|---|
| <b>Flavonoides</b>               | Shinoda                     | +++              | Coloración naranja intenso                            |
| <b>Alcaloides</b>                | Wagner                      | +++              | Formación de precipitados de color opalescencia       |
|                                  | Mayer                       | +                |   |
|                                  | Dragendorff                 | ++               |   |
| <b>Catequinas</b>                | Carbonato de sodio + Luz UV | +++              | Coloración verde carmelita a la luz UV                |
| <b>Azucares reductores</b>       | Fehling                     | ++               | Precipitado naranja                                   |
| <b>Lactonas</b>                  | Baljet                      | ++               | Coloración roja-anaranjado                            |
| <b>Triterpenoides-esteroides</b> | Lieberman-Buchard           | ++               | Formación de anillo anaranjado, dividido en dos fases |
| <b>Saponaninas</b>               | Espuma                      | +                | Formacion de burbujas                                 |
| <b>Fenoles y taninos</b>         | Cloruro ferrico             | +++              | Coloracion verde oscuro                               |
| <b>Aminoacidos</b>               | Ensayo de ninhidrina        | ++               | Azul violáceo y precipitado                           |
| <b>Resinas</b>                   | Agua destilada              | +                | Precipitado   |

(+): Escaso, (++) : Moderado, (+++); Abundante

**Tabla 3.** Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de los tallos de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. “huanarpo hembra”, Ayacucho 2022.

| <b>Metabolito secundario</b>     | <b>Ensayo</b>               | <b>Resultado</b> | <b>Observación</b>   |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------|--|
| <b>Flavonoides</b>               | Shinoda                     | +++              | Coloración naranja intenso                                       |
| <b>Alcaloides</b>                | Wagner                      | ++               | Formación de precipitados de color opalescencia                  |
|                                  | Mager                       | +                |  |
|                                  | Dragendorff                 | +++              |  |
| <b>Catequinas</b>                | Carbonato de sodio + Luz UV | +++              | Coloración verde carmelita a la luz UV                           |
| <b>Azúcares reductores</b>       | Fehling                     | ++               | Precipitado verde oscuro<br>Opalescencia                         |
|                                  | Benedict                    | +                |  |
| <b>Lactonas</b>                  | Baljet                      | ++               | Coloración roja  |
| <b>Triterpenoides-esteroides</b> | Lieberman-Buchard           | +++              | Formación de un anillo de color anaranjado, partido en dos fases |
| <b>Saponaninas</b>               | Espuma                      | +                | Formación de burbujas  |
| <b>Fenoles y taninos</b>         | Cloruro ferrico             | +++              | Coloración verde oscuro  |
| <b>Aminoácidos</b>               | Ensayo de ninhidrina        | ++               | Azul violáceo y precipitado                                      |
| <b>Resinas</b>                   | Agua destilada              | ++               | Precipitado lechoso  |

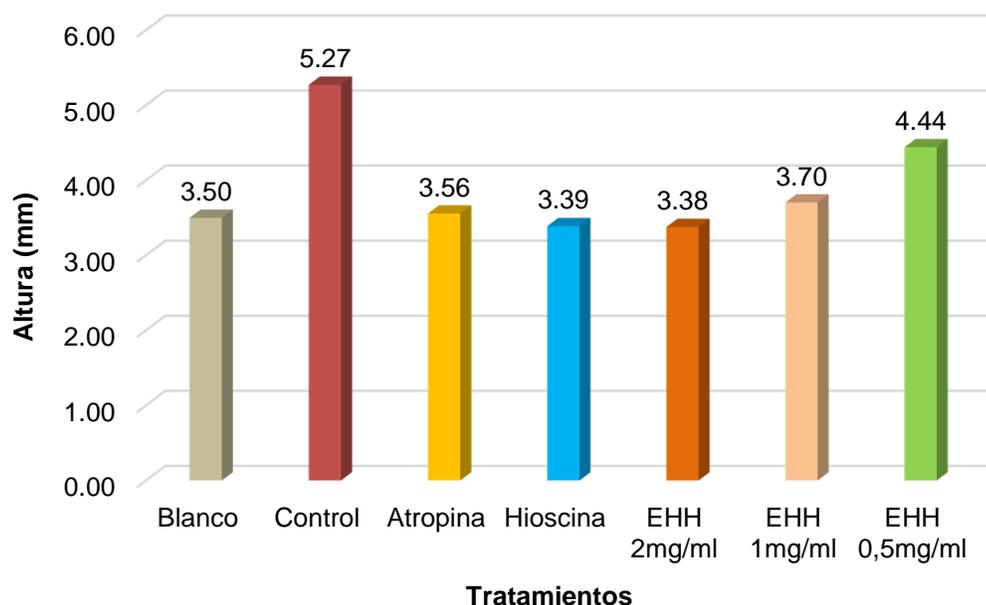
(+): Escaso, (++) : Moderado, (+++); Abundante



\* Nivel de significancia  $p < 0,05$ .

| LEYENDA         |  |
|-----------------|--|
| <b>Blanco</b>   | : Cloruro sódico 0,9 %                             |
| <b>Control</b>  | : Acetilcolina $2 \times 10^{-1}$                  |
| <b>Hioscina</b> | : N-Butil bromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M |
| <b>Atropina</b> | : Atropina $1 \times 10^{-4}$ M                    |
| <b>EHT</b>      | : Extracto hidroalcohólico de tallos               |
| <b>EHH</b>      | : Extracto hidroalcohólico de hojas                |

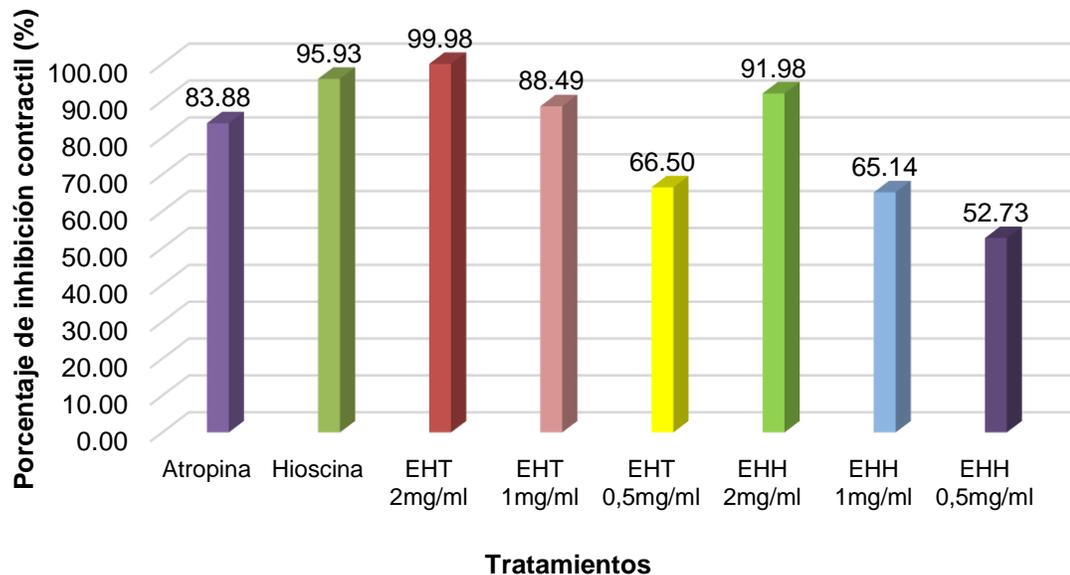
**Figura 7.** Variación de altura de las contracciones del íleon por efecto de la administración de cloruro sódico 0,9 %, acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M, atropina  $1 \times 10^{-4}$  M, N-Butil bromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M y concentraciones de 2 mg/ml, 1 mg/ml y 0,5 mg/ml del extracto hidroalcohólico de tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho 2022.



\* Nivel de significancia  $p < 0,05$ .

| LEYENDA         |  |
|-----------------|--|
| <b>Blanco</b>   | : Cloruro sódico 0,9 %                             |
| <b>Control</b>  | : Acetilcolina $2 \times 10^{-1}$                  |
| <b>Hioscina</b> | : N-Butil bromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M |
| <b>Atropina</b> | : Atropina $1 \times 10^{-4}$ M                    |
| <b>EHT</b>      | : Extracto hidroalcohólico de tallos               |
| <b>EHH</b>      | : Extracto hidroalcohólico de hojas                |

**Figura 8.** Variación de altura de las contracciones del íleon por efecto de la administración de cloruro sódico 0,9 %, acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M, atropina  $1 \times 10^{-4}$  M, N-Butil bromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M y concentraciones de 2 mg/ml, 1 mg/ml y 0,5 mg/ml del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho 2022.



\*Nivel de significancia  $p < 0,05$ .

| LEYENDA         |  |
|-----------------|--|
| <b>Atropina</b> | : Atropina $1 \times 10^{-4}$ M                    |
| <b>Hioscina</b> | : N-Butil bromuro de hioscina $1 \times 10^{-3}$ M |
| <b>EHT</b>      | : Extracto hidroalcohólico de tallos               |
| <b>EHH</b>      | : Extracto hidroalcohólico de hojas                |

**Figura 9.** Porcentajes de inhibición contráctil por efecto de la atropina  $1 \times 10^{-4}$  M, N-Butil bromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M y concentraciones de 2 mg/ml, 1 mg/ml y 0,5 mg/ml del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en fleon aislado de rata. Ayacucho 2022.

## V. DISCUSIÓN

El uso de las plantas medicinales como medicina tradicional hoy en día va teniendo más poder, por considerarlas menos tóxicas y de fácil acceso. En la actualidad existen plantas medicinales cuyos efectos farmacológicos no han sido estudiados por completo. La mayoría de estas hierbas contienen metabolitos que son usados para los desórdenes gastrointestinales y que son uno de los principales problemas de salud en el mundo.<sup>16</sup> El 80% de la población a nivel mundial opta usar la medicina tradicional como tratamiento de ciertas enfermedades empleando extractos, cocción entre otras formas de extracción de los metabolitos presentes como los flavonoides, alcaloides, taninos, entre otros.<sup>11</sup> Hablar de estos trastornos gastrointestinales es hablar que más del 40% de la población experimenta dolor abdominal inexplicable, hinchazón, espasmos intestinales, diarrea o estreñimiento.<sup>45</sup> Estos espasmos intestinales son generados por las contracciones de la capa muscular lisa, donde el  $Ca^{2+}$  juega un papel importante en la frecuencia y amplitud de estas contracciones. Hoy solo se cuenta con terapias subóptimas, sintomáticas y que proporcionan un alivio temporal e inconsistente.<sup>46</sup> Por tal motivo el estudio de nuevas plantas medicinales que traten problemas gastrointestinales. Dentro de nuestro país se realizaron varios estudios sobre la actividad antiespasmódica, pero el estudio de esta especie *Cnidocolus diacanthus* es uno de los primeros en nuestro medio.

Este tema de investigación determinó el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata, naturalmente *Cnidocolus* es empleada para combatir enfermedades hepáticas, renales, gripe, diabetes, úlcera péptica, infecciones estomacales y reumatismo.<sup>25, 47</sup>

En la tabla 2 se observan los resultados del tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr.

“huanarpo hembra” según el método de Miranda y Cuellar,<sup>43</sup> resaltando que en su mayoría contiene flavonoides, alcaloides, catequinas, fenoles, taninos y en menor porcentaje se encontraron los esteroides, aminoácidos y los azúcares reductores. La presencia de alcaloides en el resultado nos ayuda a esclarecer el mecanismo de acción de este extracto, puesto que usamos como estándar a dos alcaloides como la atropina y N-butilbromuro de hioscina. Cabe resaltar que la concentración del extracto de las hojas se asemeja más al efecto de la hioscina. Según Saavedra, en su estudio de investigación demostró que la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coerulescens* Wedd “mancharisqa” en ileon aislado de *Cavia porcellus* “cobayo”, se debió a la presencia de alcaloides, flavonoides y esteroides,<sup>11</sup> las cuales están presentes en este extracto. Asimismo, en el año 2013 Quilla<sup>8</sup> determinó la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Otholobium pubescens* (Poir.) J.W. Grimes “wallwa” en ileon aislado de rata. Evidenció la presencia de ciertos metabolitos secundarios como alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, terpenos, cumarinas, aminoácidos y catequinas, a partir de la extracción etanólica al 80%, según Quilla estos metabolitos fueron los responsables de la actividad antiespasmódica. De igual forma Kuri *et al*<sup>17</sup>, afirman que el género *Cnidocolus* presenta compuestos fenólicos como fenoles 1,86%, taninos 0,93%, flavonoides 0,30%, antraquinonas y flobotaninos, dentro de este género se encuentra la especie *C. chayamansa* que presenta compuestos fenólicos como la quercetina, rutina y catequinas, reportando una capacidad antioxidante de 5,9 mM Trolox equivalentes/ml. También demostraron que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *C. aconitifolius* evidenció la presencia de sulfato de hispidulina, eucaliptina, cumarina y lignina. Estos resultados nos ayudan a determinar que *Cnidocolus* tiene una gran importancia medicinal sobre los trastornos gastrointestinales, debido a la presencia de quercetina que produce relajación sobre el tono gástrico y por la presencia de los flavonoides que producen efectos relajantes en el músculo liso.

En la tabla 3, los resultados del tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” también fueron favorables por demostrar la presencia de flavonoides, catequinas, alcaloides, esteroides, fenoles, taninos y en menor porcentaje se encontraron los aminoácidos, lactonas y azúcares reductoras. Los resultados de este tamizaje concluyen que el

efecto antiespasmódico fue gracias a la presencia de estos metabolitos, que en su mayoría fueron los alcaloides, la concentración de este extracto hidroalcohólico de tallos se asemeja al efecto farmacológico de la atropina y la hioscina. Según Flores, demuestra que la presencia de alcaloides, esteroides, flavonoides y taninos en *Chenopodium ambrosoides* L. "paico" tienen efecto antiespasmódico, relacionándolo con la atropina. Ambos estudios demuestran la presencia de metabolitos secundarios, que en su mayoría son los alcaloides, flavonoides, catequinas y taninos, se resaltan estos metabolitos porque en estudios anteriores se demostraron que estos son los responsables del efecto antiespasmódico.<sup>12</sup> Villavicencio también demostró la presencia de metabolitos secundarios con efecto antiespasmódico, de las cuales resalta a los alcaloides, resinas, flavonoides, compuestos fenólicos, catequinas, quinonas y lactonas del extracto hidroalcohólico de hojas de *Porophyllum ruderale* (Jac.) cassini "rupay wachi". De igual forma en el año 2020, Us et al<sup>18</sup> demostraron que *Cnidoscopus* tiene actividad antioxidante y antiinflamatoria, debido a la presencia de compuestos fenólicos como los flavonoides, flavanonas y dihidroflavonoles. La presencia de metabolitos secundarios en el extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" tienen efecto antiespasmódico especialmente los alcaloides, que son sustancias nitrogenadas y tienen propiedades fisiológicas importantes. Los alcaloides son de gran importancia por presentar la mayor actividad farmacológica<sup>15</sup> por ejemplo la escopolamina, atropina, papaverina, entre otros.<sup>8</sup> La presencia de los flavonoides también tienen un importante papel en el efecto antiespasmódico, son derivados de aminoácidos aromáticos, fenilalanina y tirosina<sup>27</sup> además, estos compuestos presentan propiedades antioxidante, antiinflamatoria y antiespasmódica<sup>11</sup> por la capacidad de suprimir la formación de radicales libres, generando relajación en el músculo liso intestinal y disminuyen la tensión de las contracciones fásicas, también se toma en cuenta la presencia de los taninos por poseer propiedades antimicrobiana, anticancerígena y sobre todo la actividad antidiarreica,<sup>16</sup> cabe resaltar que los alcaloides también cumplen un papel muy importante en la actividad antiespasmódica, esto gracias a los glicoalcaloides (compuesto químico derivado de los alcaloides, la cual presenta grupos de azúcar) que actúan interfiriendo en la regulación de la acetilcolina.<sup>7, 16</sup> Asimismo, se observa que a mayor dosis del extracto mayor efecto relajante presentará. Para la

determinación del efecto antiespasmódico se usó el método de Magnus modificada por Jorge Arrollo,<sup>44</sup> donde se utilizó como inductor de contracciones la acetilcolina a una concentración de  $2 \times 10^{-1}$  M y como fármacos patrones la atropina  $1 \times 10^{-4}$  M y N-Butilbromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M en comparación a los extractos hidroalcohólicos de las hojas y tallos por separado en concentraciones de 2 mg/ml, 1 mg/ml y 0,5 mg/ml.

En la figura 7, se observa la variación de altura de las contracciones del íleon por efecto de la administración de cloruro sódico 0,9 %, acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M, atropina  $1 \times 10^{-4}$  M, N-Butil bromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M y las concentraciones de 2mg/ml, 1mg/ml y 0,5mg/ml del extracto hidroalcohólico de tallos de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra". El íleon en estado normal presenta una altura promedio de 3,50 mm y que luego al inyectarle 0,30 ml el inductor de acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M, el íleon se tensiona incrementando la altura de las contracciones hasta un 5,27 mm en promedio, desde el minuto siete hasta el minuto trece, donde luego se inyectan los fármacos estándares atropina y hioscina (Anexo 13), logrando relajar al íleon dos minutos después de inyectarlo. El incremento de la tensión muscular se debe al mecanismo de acción de la acetilcolina que al ser captada por su receptor nicotínico y muscarínico incrementan el calcio citosólico, donde interviene el sistema nervioso entérico en las capas del músculo liso, el  $Ca^{2+}$  interviene en la frecuencia y amplitud de las contracciones espontaneas del íleon, esta transducción de las contracciones se da gracias a los receptores acoplados a la proteína G y la activación de enzimas que movilizan el  $Ca^{2+}$ , en estudios anteriores se demuestra que la quercetina presente en el género *Cnidoscopus* redujo la amplitud de las contracciones más no lograron controlar la frecuencia de estas y que actúan exclusivamente en adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) regulando el paso del  $Ca^{2+}$ , por lo que este efecto farmacológico se relaciona con el efecto del "Huanarpo hembra". Cuando la acetilcolina liberada es captada por su receptor muscarínico (acoplada a una proteína Gq – clase excitatoria) por medio de la entrada de iones  $Ca^{2+}$  a la célula, el mecanismo de contracción se activa gracias al ligando (hormona), tras la unión de estos el guanósín difosfato (GDP) de la subunidad alfa cambia a guanosina trifosfato (GTP) concediéndole mayor energía, donde la subunidad alfa activa a la fosfolipasa c (enzima con acción en la membrana celular) produciendo diacilglicerol (DAG) y el inositol trifosfato (IP3), donde el DAG abre los canales de

calcio de la membrana celular y por consiguiente el paso de  $\text{Ca}^{2+}$ , y el IP3 se dirige al retículo endoplasmático liso para unirse y abrir el canal de reanudina liberando a los iones  $\text{Ca}^{2+}$ . Por consiguiente se incrementa la concentración del ion  $\text{Ca}^{2+}$  en el medio intracelular, el ion  $\text{Ca}^{2+}$  se une a la calmodulina y forman el complejo calcio-calmodulina, de forma siguiente la fosforilación activa proteínas específicas como la Proteína Quinasa C (PKC) y la Miosina cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK), la cual conllevan la fijación de los puentes de miosina a la actina, produciendo hidrolisis del ATP y seguidamente la contracción muscular o espasmos gastrointestinales las cuales generan cuadros diarreicos y dolores tipo cólico.<sup>39</sup>

Los fármacos estándares de atropina y N-butibromuro de hioscina registraron una disminución de la tensión hasta llegar al estado de relajación de 3,56 y 3,39 mm respectivamente, resaltando que el de mayor efecto antiespasmódico de los estándares es N- butibromuro de hioscina, por presentar mayor afinidad a los receptores nicotínicos que están presentes en los tratamientos *in vitro*, pero no dejar de lado a la atropina que también logro llegar a un estado de relajación considerable (3,56 mm), aunque esta tiene mayor afinidad por los receptores muscarínicos. La atropina es un alcaloide que actúa como antagonista de la acetilcolina, por presentar un éster formado por el ácido trópico, tropanol y un grupo hidroxilo libre que gracias a estos se obtiene la actividad antimuscarínica específica. Por lo que la atropina es el anticolinérgico más potente de uso *in vivo*, pero con una menor incidencia de bloqueo en los receptores nicotínicos, su mecanismo de acción bloquea de forma reversible las acciones colinomiméticas (unión a los receptores colinérgicos), impidiendo la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos en el músculo liso disminuyendo las contracciones. Cuando la atropina se une al receptor muscarínico bloquea de forma competitiva a la acetilcolina e impide que esta despolarice la célula impidiendo el paso de  $\text{Ca}^{+2}$  por sus canales respectivos y por consiguiente también evita la liberación del trifosfato de inositol (IP3), disminuyendo la velocidad del tránsito intestinal.<sup>8, 11 y 37</sup> A diferencia de la atropina, el N-butibromuro de hioscina es un anticolinérgico derivado de amonio N cuaternario, que tiene mejor efecto antiespasmódico *in vitro* debido a su afinidad por los receptores nicotínicos. Según Galindo *et al.* este fármaco es usado específicamente como antiespasmódico que actúa bloqueando los receptores nicotínicos en ensayos *in vitro*, usado en condiciones espasmódicas viscerales, aliviando el dolor que genera la tensión

muscular, estos receptores nicotínicos presentan una rápida respuesta ya que ocurren cambios en su estructura por la apertura de un poro iónico selectivo para los cationes extracelulares, donde el receptor de la acetilcolina se encuentra en la subunidad  $\alpha 1$ , lo cual permite el paso de iones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , causando una despolarización de la célula y seguidamente la contracción muscular, la hioscina no tiene efectos anticolinérgicos en el sistema nervioso central.<sup>11, 15</sup> En cuanto a las concentraciones del extracto de tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" lograron reducir la tensión del íleon, en comparación al control. Resaltando que la concentración de 2 mg/ml del extracto de tallos tiene mejor efecto de relajación que los fármacos estándares de atropina y N-butilbromuro de hioscina, logrando relajar el íleon hasta los 3,36 mm, asemejándose más al efecto de la hioscina (3,39 mm), las cuales son agrupadas en el grupo 1, según la prueba de Tukey demostrando que la respuesta de 2 mg/ml de tallos (3,36 mm) y hioscina  $1 \times 10^{-3}$  (3,39 mm) presentan una semejante respuesta antiespasmódica. Según Kuri *et al*<sup>17</sup>, el género *Cnidocolus* presenta compuestos fenólicos, las cuales son relacionados a mecanismos de relajación como la quercetina y los flavonoides. También cabe mencionar el estudio de Flores<sup>12</sup>, que en el año 2015 determinó el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Chenopodium ambrosoides* L. "paico" en íleon aislado de *Cavia porcellus* "cobayo". Determinando así que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Chenopodium ambrosoides* L. "paico" al 20% presenta mayor actividad antiespasmódica (altura de relajación 3,47 mm) semejante al de la atropina (respuesta de relajación 3,36 mm). La técnica *in vitro* que usó permitió sustentar la hipótesis sobre su uso tradicional. Según Lope<sup>15</sup>, en el año 2015 determinó el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* L. "ñuqku" en íleon aislado de cobayo, usó como inductor a la acetilcolina y como fármacos patrones N-butil bromuro de hioscina y atropina en comparación a las concentraciones de 10%, 15%, 20% y 30% del extracto hidroalcohólico de *Solanum radicans* L. "ñuqku", los resultados mostraron que *Solanum radicans* L. "ñuqku" tienen menor efecto antiespasmódico en comparación con la atropina (5,18 mm) y N-butilbromuro de hioscina (5,68 mm), siendo la concentración al 30% (6,16 mm) la de mayor efecto antiespasmódico semejante al de la atropina. Las concentraciones de 10%, 15% y 20% lograron disminuir la altura de la contracción a 7,56; 6,74 y 6,42 mm respectivamente. Las concentraciones de 1

mg/ml y 0,5 mg/ml del extracto de tallos presentan menor efecto de relajación en el íleon, por lo cual no fueron consideradas como un tratamiento óptimo.

En la figura 8, se observa la variación de altura de las contracciones del íleon por efecto de la administración de cloruro sódico 0,9 %, acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M, atropina  $1 \times 10^{-4}$  M, N-Butil bromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M y las concentraciones de 2 mg/ml, 1 mg/ml y 0,5 mg/ml del extracto hidroalcohólico de hojas de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra". El íleon en estado normal presenta una altura promedio de 3,50 mm y que luego al inducirle contracciones con la acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M, la altura se incrementa hasta 5,27 mm en promedio (Anexo 12), desde el minuto siete hasta el minuto trece, luego se inyectan los fármacos estándares atropina y hioscina (Anexo 13) relajando al íleon dos minutos después de inyectarlo, logrando reducirlos hasta los 3,56 y 3,39 mm respectivamente. En este grafico se demuestra que la concentración de 2 mg/ml del extracto de hojas logró relajar el íleon hasta los 3,38 mm, asemejándose al efecto de la hioscina (3,39 mm). La prueba de Tukey (Anexo 17), muestra que los tratamientos de 2 mg/ml del extracto de tallos, 2 mg/ml del extracto de hojas y N-butilbromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$ , presentan un semejante efecto farmacológico. En el tercer grupo se observa que agrupa a cuatro tratamientos, de las cuales se tomó en cuenta a 2 mg/ml del extracto de hojas (Anexo 14) y atropina  $1 \times 10^{-4}$ , que lograron reducir la tensión hasta los 3,38 y 3,56 mm respectivamente, las cuales con la Prueba de Tukey se demuestra que presentan misma respuesta farmacológica. Sobre el subconjunto 4 y 5 no se tomaron en cuenta por presentar una mínima reducción de la tensión. Este efecto antiespasmódico generado por 2 mg/ml del extracto de tallos y 2 mg/ml del extracto de hojas, presentan posiblemente el mismo mecanismo de acción que la hioscina y la atropina, que son antagonistas de la acetilcolina, ya sea por la capacidad de antagonizar a los receptores muscarínicos o nicotínicos del íleon aislado. Estos resultados se asemejan a los resultados obtenidos por Flores<sup>12</sup>, donde demostró que la concentración al 20 % del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Chenopodium ambrosoides* L. "paico" en íleon aislado de *Cavia porcellus* "cobayo" tiene efecto antiespasmódico, relajando al íleon tensionado con una altura de 8,42 mm hasta los 3,47 mm, semejante a la atropina (3,36 mm), y los extractos al 5% y 10% no fueron consideradas por presentar poca relajación muscular, logrando relajarlos hasta los 5,84 y 4,69 mm respectivamente. También se hace mención el estudio del extracto

hidroalcohólico de las hojas de *Otholobium pubescens* (Poir.) J.W. Grimes "wallwa" en íleon aislado de rata, realizado por Quilla<sup>8</sup>, donde demostró que la concentración al 30 % logra relajar al íleon hasta los 2,36 mm, similar al efecto de la atropina (2,14 mm), y las concentraciones de 15% y 20% no fueron consideradas por presentar en efecto antiespasmódico mínimo. Por tanto, se afirma que el extracto hidroalcohólico a 2 mg/ml de hojas (3,38 mm) y 2 mg/ml de tallos (3,36 mm) de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" (Anexo 14), presentan un efecto antiespasmódico, debido a la relajación muscular que presenta el íleon, las cuales son semejantes al efecto de la hioscina (3,39 mm) y la atropina (3,56 mm), e incluso se puede notar que el tratamiento de 2 mg/ml del extracto de tallos tiene mayor efecto de relajación que ambos estándares. Estos resultados se usaron como datos primordiales para la prueba de Tukey (Anexo 16), se optó por esta prueba por su simplicidad, por disponer de límites de confianza y por ser exclusivamente un procedimiento que usa el diseño ANOVA (tratamientos con igual tamaño de muestra) y por incluir a las mejores medias de los tratamientos, separándolos por rangos en subconjuntos según sus medias.<sup>48</sup> Se realizó el análisis de varianza ANOVA, para precisar si existe o no diferencia estadística significativa entre los diferentes tratamientos antiespasmódicos, comparando los fármacos patrones y las diferentes concentraciones de los extractos hidroalcohólicos de hojas y tallos de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra". Estos datos son obtenidos por el transductor que detecta o registra los diferentes movimientos físicos en señales eléctricas, las cuales son proporcionadas al amplificador y por consecuente son traducidas por el software LabChart del quimógrafo PanLab, creando así una base de datos. Adicionando a lo anterior, esta base de datos tiene relación con la tensión, puesto que la tensión muscular se mide con la amplitud (altura máxima) y el tiempo transcurrido, donde las alturas máximas presentadas por las contracciones musculares son de 5,27 mm en promedio (Figura 7 y 8).

En la figura 9, se reafirma todo lo descrito anteriormente, tomando en cuenta el porcentaje de inhibición contráctil de los fármacos estándares y las concentraciones de los extractos de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra" sobre íleon aislado de rata, observando que la concentración de 2 mg/ml del extracto de tallos logró una inhibición contráctil de 99,98 % mejor que los fármacos estándares de la hioscina  $1 \times 10^{-3}$  y la atropina  $1 \times 10^{-4}$ , pero similar a la hioscina

(95,93%). La concentración de 2 mg/ml del extracto de hojas obtuvo un porcentaje de inhibición contráctil de 91,98% semejante a la hioscina (95,93%). Sin embargo, la atropina también logró una inhibición contráctil de 83,88%, la cual se relaciona con el efecto de 2 mg/ml del extracto de hojas. Las otras concentraciones menores no se tomaron en cuenta por obtener un mínimo de porcentaje de inhibición contráctil. Los resultados de este trabajo produjeron una inhibición contráctil dependiente de la concentración, se obtuvieron mediante los transductores isométricos, quienes captan el incremento y la disminución de la tensión muscular expresada en altura. La diferencia de respuestas porcentuales de inhibición contráctil entre los dos fármacos estándares son notables, el fármaco estándar N-butilbromuro de hioscina tiene un mayor efecto inhibitorio de 95,93 %, esto debido a que este fármaco trabaja en su mayoría con los receptores nicotínicos las cuales son usadas para un trabajo *in vitro* en especial, por lo que se resalta que la concentración de 2 mg/ml del extracto de hojas es similar al efecto de la hioscina, posiblemente por tener mayor afinidad hacia los receptores nicotínicos, ya que esta logra inhibir las contracciones hasta en un 91,98 % y que la concentración de 2 mg/ml del extracto de tallos tiene mejor efecto relajante que la atropina y la hioscina, donde se podría relacionar que el extracto de los tallos tiene mayor afinación hacia los receptores muscarínicos y nicotínicos, debido a su potencial de acción inhibitoria. La mayoría de los componentes identificados del extracto hidroalcohólico de los tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra" son los alcaloides, flavonoides, catequinas, fenoles y taninos. Estos extractos son semejantes a los estándares, lo cual se les podría considerar como uso alternativo de la atropina y la hioscina, sin descartar que actúa sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos. Los resultados expuestos son comprobados con lo expresado por Prado, que en el año 2013 realizó un trabajo de investigación sobre el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. "santa maría" en intestino de ratas Wistar. Usó como fármacos patrones la atropina, en la cual sus reportes de inhibición contráctil fueron 56,8%; 42,6% y 24,5% a concentraciones de 400, 200 y 100mg/kg del extracto hidroalcohólico de *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. "santa maría" respectivamente, concluyendo que la concentración con mayor porcentaje de inhibición contráctil es de 56,8%. Siendo la dosis de 400 mg/kg el de mejor efecto antiespasmódico.<sup>14</sup> Asimismo, Saavedra<sup>11</sup> demostró que el extracto

hidroalcohólico del rizoma de *Perezia coeruleascens* Wedd “mancharisqa” en íleon aislado de *Cavia porcellus* “cobayo”, al 16 % obtuvo un mejor efecto antiespasmódico, logrando un porcentaje de inhibición contráctil de 53,6 %, similar al efecto inhibitorio de la atropina (54,5 %), y las concentraciones de 4 y 8 % no fueron consideradas por obtener un bajo porcentaje de inhibición contráctil de 37.9 % y 51.4 %, respectivamente. De igual manera se considera el estudio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Porophyllum ruderale* (Jac.) cassini “rupay wachi” sobre íleon aislado de *Cavia porcellus* “cobayo”. Villavicencio, evaluó la inhibición contráctil del extracto a las concentraciones de 1%, 4% y 8% y usó como fármaco patrón la atropina. Se concluyó que el extracto al 8 % presenta mejor efecto antiespasmódico, logrando inhibir la motilidad a 12,76 % superior a los extractos de 1 y 4 %, que lograron obtener un porcentaje mínimo de 6,81 % y 9,46 % respectivamente. Cabe resaltar que el efecto inhibitorio de la atropina es de 24,33 %, esta fue superior a los extractos, sin embargo, el extracto al 8% se le considera similar al efecto de la atropina.

Los resultados obtenidos demuestran positivamente la acción antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, actuando como antagonista competitivo de la acetilcolina, produciendo el mismo efecto que la atropina y N-butilbromuro de hioscina. Por ende, se afirma que el extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” tienen efecto antiespasmódico sobre el íleon, las cuales podrían ser consideradas como un uso alternativo para el tratamiento de los espasmos gastrointestinales.

## VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” presentó efecto antiespasmódico en el íleon aislado de rata.
2. Los metabolitos secundarios identificados en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” fueron: flavonoides, alcaloides, azúcares reductores, taninos, catequinas, lactonas, triterpenoides - esteroides, saponinas, fenoles, aminoácidos y resinas.
3. Los extractos hidroalcohólicos de 2 mg/ml del extracto de tallos y hojas de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” presentaron mejor efecto antiespasmódico, con una inhibición contráctil de 99,98 % y 91,98%, respectivamente.
4. Los extractos hidroalcohólicos de 2 mg/ml de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, respecto a la inhibición contráctil se aproximaron al efecto antiespasmódico de N-Butilbromuro de hioscina y atropina.

## VII. RECOMENDACIONES

1. Seguir investigando sobre los otros efectos farmacológicos que puede presentar el extracto hidroalcohólico de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.
2. Reconocer los metabolitos secundarios causantes del efecto antiespasmódico.
3. Completar el estudio de toxicidad del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.
4. Elaborar formulaciones farmacéuticas a partir del principio activo aislado.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bustos Fernandez LM. Síndrome de intestino irritable: La importancia de los antiespasmódicos. Rev Colomb Gastroenterol. 2020; 35(3). [acceso 05 de agosto del 2022]; Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v35n3/0120-9957-rcg-35-03-338.pdf>
2. Borrero Robledo R. Efecto antiespasmódico comparativo de la *Minthostachys Mollis* "muña" y del N-butilbromuro de hioscina en intestino de *cavia porcellus* (cobayo). Tesis Doctoral. Universidad Catolica Los Angeles Chimbote, Ancash.
3. Encaje BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Trastornos intestinales. Gastroenterología. 2016; 150(6): p. 1393-1407. [acceso 20 de agosto del 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii>
4. Villavicencio Araujo NY. Evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de hojas de *Porophyllum ruderale* (Jac.) cassini "rupay wachi", sobre el íleon aislado de *Cavia porcellus* "cobayo", Ayacucho 2016. Tesis. Universidad de San Cristobal de Huamnga, Ayacucho.
5. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Síndrome del intestino irritable: métodos, mecanismos y fisiopatología. La confluencia de mayor permeabilidad, inflamación y dolor en el síndrome del intestino irritable. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. Octubre de 2012; 303(7). [acceso 20 de agosto del 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837345/>
6. Serrano Gallardo L. Actividad antiespasmódica de extractos de plantas medicinales en preparaciones de íleon de cobayo. Tesis. Mexico: Universidad Autonoma De Nuevo Leon. [acceso 05 de abril del 2022]; Disponible en: <http://cdigital.dgb.uanl.mx/te/1080126698.PDF>
7. Astudillo VA, Navarrete A, Mata R. El reino vegetal, fuente de agentes antiespasmódicos gastrointestinales y antidiarreicos. Latinoamer. Quím. 2009. [acceso 05 de agosto del 2022]; Disponible en: <https://docplayer.es/33314442-El-reino-vegetal-fuente-de-agentes-antiespasmoticos-gastrointestinales-y-antidiarreicos>.
8. Quilla Cárdenas N. Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Otholobium pubescens* (Poir.) J.W. Grimes "wallwa". Ayacucho - 2013. Tesis. Huamanga: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho.
9. Heinrich M, Robles M, West JE, Ortiz de Montellano BR, Rodriguez E. Etnofarmacología de las asteraceae mexicanas (compositae). Revisión Anual Farmacol Toxicol. 1998; 38. [acceso 05 de agosto del 2022]; Disponible en:

[https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S200742982021000300455&script=sci\\_abstract](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S200742982021000300455&script=sci_abstract)

10. Chin Chan T, Ortiz Garcia M, Ruiz Gil P, Martinez Castillo J. Diversidad genética de la chaya (*Cnidoscolus aconitifolius* (Mill.) I. M. Johnst. ssp. *aconitifolius*) en Yucatán, México, su posible centro de domesticación. Centro de Investigación Científica de Yucatán. 2021;(51). [acceso 05 de marzo del 2022]; Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405276820210](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405276820210)
11. Saavedra Ortiz C. Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico del rizoma de *Perezia Coerulescens* Wedd "mancharisqa" en íleon aislado de *Cavia Porcellus* "cobayo", Ayacucho 2017. Tesis. Universidad Nacional de San Cristobal de Huamanga , Ayacucho.
12. Flores Chavez L. Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Chenopodium ambrosoides* L. "paico" en íleon aislado de *Cavia porcellus* "cobayo". Ayacucho-2013. Tesis. Humanga: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho.
13. Valenzuela Soto R, Morales Rubio ME, Verde Star MJ, Oranday Cardenas A, Preciado Rangel P, Antonio Gonzalez J. *Cnidoscolus chayamansa* hidropónica orgánica y su capacidad hipoglucemiante, calidad nutraceutica y toxicidad. Revista Mexicana de ciencias agricolas. 2015 may./jun.; 6(4). [acceso 18 de mayo del 2022]; Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S200709342015000400012&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S200709342015000400012&script=sci_arttext)
14. Prado Palomino P. Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. "santa maría" en intestino de ratas Wistar, Ayacucho 2013. Huamanga: Universidad Nacional De San Cristóbal De Huamanga, Ayacucho.
15. Lope Espinoza Y. Actividad antiespasmódica del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Solanum radicans* "ñuqku" en íleon aislado de Cobayos, Ayacucho - 2014. Tesis. Huamanga: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho.
16. Quispe Napanga K. Efecto antiespasmódico y toxicidad aguda del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller "Ñushco". Tesis. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima.
17. Kuri Garcia A, Chavez Servín JL, Guzmán Maldonado SH. Perfil fenólico y capacidad antioxidante de *Cnidoscolus chayamansa* y *Cnidoscolus aconitifolius*: una revisión. Investigación de plantas medicinales. 2017 Diciembre; 11(45): p. 713-727. [acceso 15 de mayo del 2022]; Disponible en: <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text/4A3FF2F66877>

18. Us Medina U, Millán Linares MC, Arana Argaes VE, Segura Campos MR. Actividad antioxidante y antiinflamatoria in vitro de extractos de chaya (*Cnidoscolus aconitifolius* (Mill.) I.M. Johnst). *Nutrición hospitalaria*. 2020 Enero; 37(1). [acceso 15 de mayo del 2022]; Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S02121611202000010](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S02121611202000010)
  
19. Bautista Cerna W. Determinación de los metabolitos secundarios de *Cnidoscolus basiacanthus* y *Jatropha macrantha* para su validación y uso en el Perú. Tesis. [acceso 15 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/5273/Tesis%20Doctorado%20-%20Walter%20Bautista%20Cerna.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  
20. Torres M, Cuyos Palacio M, Hernández F. Nuevos registros de aves en el valle del río Mantaro, Huancavelica - Perú. *Ecología Aplicada*. 2019; 18(1). [acceso 25 de noviembre del 2022]; Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S172622162019000](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172622162019000)
  
21. Jiménez Arellanes M, García Martínez I, Rojas Tomé S. Potencial biológico de especies medicinales del género *Cnidoscolus* (Euphorbiaceae). *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*. 2014; 45(4). [acceso 25 de noviembre del 2022]; Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S187001952014000400003](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S187001952014000400003)
  
22. Torres González D, García Guzmán G. Análisis del papel de los caracteres foliares de *Cnidoscolus* (Euphorbiaceae) en la defensa contra herbívoros y patógenos. 2014; 17(2): p. 126-134. [acceso 07 de setiembre del 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405888X>
  
23. Blanca León R, Berry P. Euphorbiaceae endémicas del Perú. *Revista Peruana de Biología*. 2006; 13(2). [acceso 13 de agosto del 2022]; Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S172799332006000](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172799332006000)
  
24. Montesinos Tubée DB, Núñez del Prado H, Toni Bustamante BJ, et al. Diversidad florística, comunidades vegetales y propuestas de conservación del monte ribereño en el río Chili (Arequipa, Perú). *Arnaldoa*. 2019; 26(1): p. 97-130. [acceso 16 de mayo del 2022]; Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/arnal/v26n1/a06v26n1.pdf>
  
25. Manzanilla Valdez ML, Segura Campos, MR. Renal y Enfermedad hepática: *Cnidoscolus aconitifolius* como propuesta de dietoterapia para la prevención y tratamiento. *Revista del Colegio Americano de Nutrición*. 2020; 6. [acceso 12 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2020.1810171>
  
26. Puentes J. Etnobotánica urbana: el conocimiento botánico local sobre las plantas alimenticias y medicinales, y sus usos, en la conurbación Buenos Aires-La Plata (Argentina). Tesis doctoral. Universidad Nacional de La Plata,

- Argentina. [acceso 25 de agosto del 2022]; Disponible en: [http://naturalis.fcnym.unlp.edu.ar/repositorio/\\_documentos/tesis/tesis\\_1484.pdf](http://naturalis.fcnym.unlp.edu.ar/repositorio/_documentos/tesis/tesis_1484.pdf)
27. Valencia Avilés E, Ignacio Figueroa I, Sosa Martínez E, Bartolomé Camacho MC, et al. Polifenoles: propiedades antioxidantes y toxicológicas. *Fac. Cienc. Quím.* 2017; 16(15): p. 15-29. [acceso 18 de febrero del 2022]; Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/quimica/article/view/1583>
  28. Achahui Vilca S, Quispe Quispe P. Evaluación -del Efecto Antiespasmódico del Extracto Hidroalcohólico y del Aceite Esencial de *Artemisia absinthium* L. (Ajenjo) In Vivo y Ex Vivo. Tesis. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco.
  29. Choque Infanzon A. Actividad antiinflamatoria y antioxidante in vitro de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Psidium guajava* L “guayaba”. Ayacucho 2017. Tesis. Huamanga: Universidad Nacional De San Cristóbal De Huamanga, Ayacucho.
  30. Cartaya O, Reynaldo I. Flavonoides: características químicas y aplicaciones. *Cultivos tropicales. Red. Rev. Científicas América Lat. El Caribe Esp. Port.* 2001; 22(2): p. 11. [acceso 15 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1932/193215009001.pdf>
  31. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía Humana Pró E, editor. Argentina: Médica Panamericana; 2004. [acceso 19 de abril del 2022]; Disponible en: <https://books.google.es/books?id=5Rpr4aSnC5gC>
  32. Abdo Francis JM. Trastornos funcionales digestivos. *Revista Médica del Hospital General de México.* 2011; 74(4): p. 229-233. [acceso 16 de agosto del 2022]; Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-trastornos-funcionales-digestivos-X01851063119>
  33. Rita Azucas M. Tejido muscular liso. Kenhub. [Online]. [acceso 05 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/tejido-muscular-liso>.
  34. Romero O, Márquez N, Cervantes Bustamante R, Cadena Leon J, et al. Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal. *Acta Pediátrica de México.* 2012; 33(4): p. 207-14. [acceso 13 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm124h.pdf>
  35. Tsvilovskyy VV, Zholos AV, Aberle T, Philipp SE, Dietrich A, Zhu MX, et al. La eliminación de TRPC4 y TRPC6 en ratones daña el músculo liso contracción y motilidad intestinal in vivo. *Gastroenterología.* 2009; 137(4): p. 1415-24. [acceso 05 de diciembre del 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549525/>

36. Jeevendra Martyn J. Fisiología anestésica. II ed. España: Elsevier; 2016.
37. Del Val Arandilla V. Dihidropiridonas. Efectos en ileon de cobayo y sistema nervioso central de rata. Tesis. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. [acceso 18 de diciembre del 2022]; Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/2573/1/T16800.pdf>
38. Flores Soto M, Segura Torres J. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. Mex. Neuroci. 2005; 6(4): p. 315-26. [acceso 05 de junio del 2022]; Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2005/rmn054f.pdf>
39. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. 3rd ed. Barcelona: Masson S.A. Ronda General Mitre; 2001. [acceso 05 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://clea.edu.mx/biblioteca/files/original/3233e9fb8d4c9>
40. Consolini A, Ragone MI. Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas. Mecanismos de acción de fármacos y metodologías de estudio experimental. 1st ed. Buenos Aires: Editorial de la Universidad de la Plata; 2017. [acceso 23 de agosto del 2022]; Disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/67056/Documento completo.p](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/67056/Documento%20completo.p)
41. Ocharan Hernandez ME. El peptido de ademiaje de la caveolina interfiere con la activacion de la PLC-B3 inducida por norepinefrina en celulas de músculo liso vascular. Tesis. Instituto Politécnico Nacional. [acceso 28 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://tesis.ipn.mx/jspui/bitstream/123456789/3318/1/PEPTIDODEANDAMIAJE.pdf>
42. Millones Aguilar C. Actividad antiespasmodica del extracto etanolico de las hojas de *Sonchus Oleraceu* l. «cerraja» en ileon aislado de *rattus rattus* var. *albinus*. Tesis. Universidad Catolica Los Angeles Chimbote, Ancash.
43. Miranda M, Cuellar A. Manual de prácticas de laboratorio. Farmacognosia y productos naturales. Cuba: Poligráfica Felix Valera; 2014.
44. Arrollo Acevedo J, Cisneros Hilario C. Modelos experimentales de investigacion farmacologica. 1st ed. Lima - Perú: Publicaciones ASDIMOR S.A.C.; 2012.
45. Icks A, Haastert B, Enck P, Rathmann W, Giani G. Prevalencia de trastornos intestinales funcionales y búsqueda de atención médica relacionada: un estudio poblacional. Z Gastroenterol. 2002; 40(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
46. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. El impacto de los trastornos gastrointestinales funcionales en la calidad de vida. Am J Gastroenterol. 2000; 95(1). [acceso 13 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> 1063

47. López Huerta FA, Nieto Camacho A, Morales Flores F, Hernández Ortega S, Chávez MI, Méndez Cuesta CA, et al. Triterpenos tipo hopano de *Cnidocolus spinosus* y sus bioactividades. *Bioorganic Chemistry*. 2020; 100. [acceso 22 de diciembre del 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417524/>
48. Villalpando JA, Morales AC, Guzmán ME, Sánchez GR, Saavedra M. Comparación de los procedimientos de Tukey, Duncan, Dunnett, HSU y Bechhofer para selección de medias. *Agrociencia*. 2001; 35(1): p. 79-86. [acceso 28 de noviembre del 2022]; Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/302/30235107.pdf>

## **ANEXOS**

## Anexo 1

Constancia de clasificación taxonómica de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra".

### **CONSTANCIA**

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

Que, la Bachiller en Farmacia y Bioquímica, Srta. Lia Carolay, DE LA CRUZ APARICIO , ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

|           |   |  |
|-----------|---|--|
| DIVISIÓN  | : | MAGNOLIOPHYTA  |
| CLASE     | : | MAGNOLIOPSIDA  |
| SUB CLASE | : | ROSIDAE  |
| ORDEN     | : | EUPHORBIALES   |
| FAMILIA   | : | EUPHORBIACEAE  |
| GÉNERO    | : | <i>Cnidoscolus</i>   |
| ESPECIE   | : | <i>Cnidoscolus diacanthus</i> ( Pax. & Hoffm. )<br><i>Macbr.</i> |
| N. V..    | : | * huanarpo hembra.*  |

Se expide la presente constancia a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 12 de Enero del 2022

  
LAURA AUCASIME MEDINA  
BIÓLOGA  
Reg. C.B.P. N° 503 C.R. - XIII

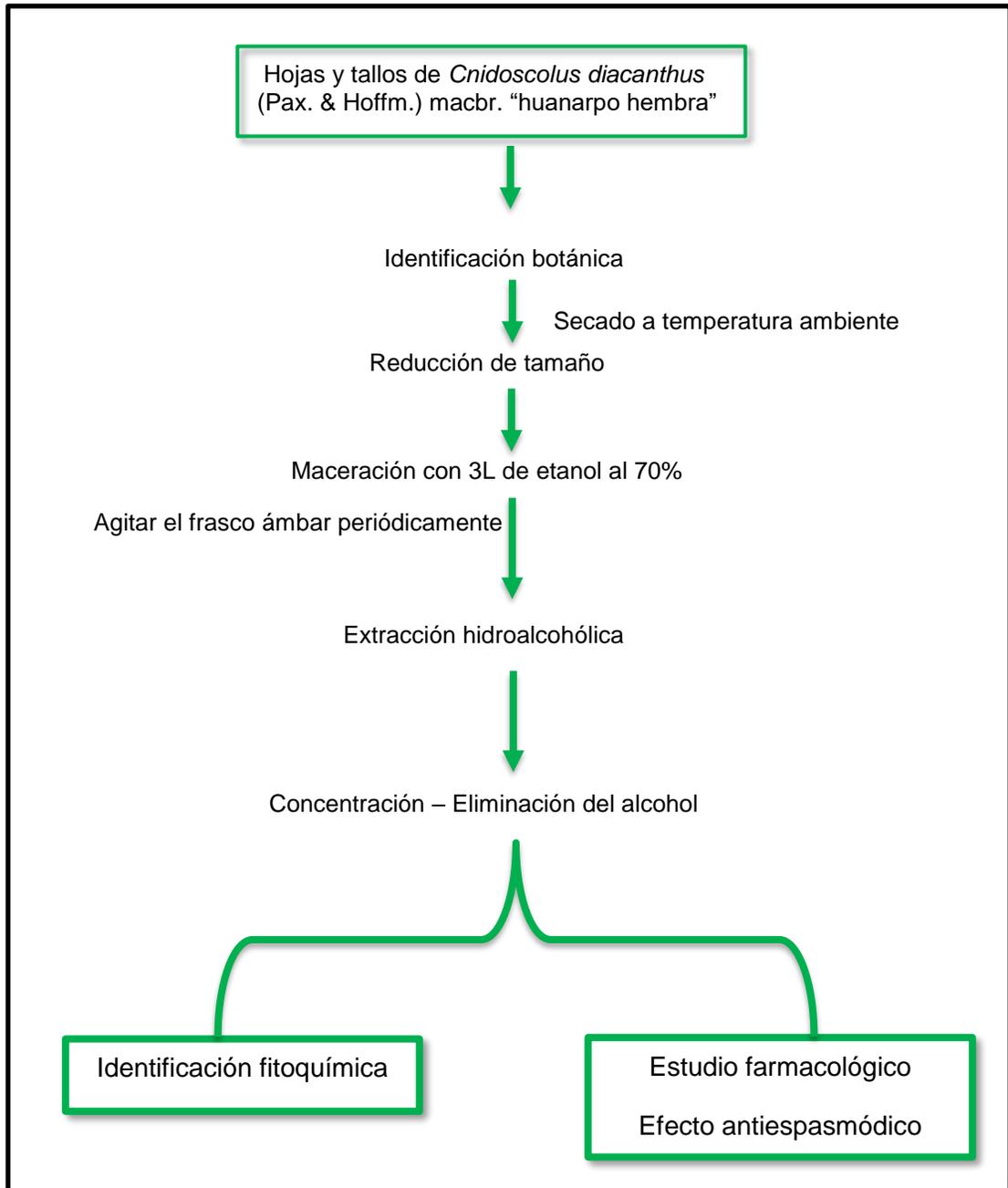
## Anexo 2

### Constancia sanitaria de los animales en experimentación

|  |  |
|--|--|
|   | <b>INSTITUTO NACIONAL DE SALUD<br/>CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS<br/>COORDINACIÓN DE BIOTERIO</b>                        |
| <b>CERTIFICADO SANITARIO N°</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">105-2022</span>   |  |
| Producto : Rata albina   | Lote N° : R – 05- 2022   |
| Especie : <u>Rattus norvegicus</u>   | Cantidad : 30  |
| Cepa : Holtzman  | Edad : 2 meses ½ a 3 meses   |
| Peso : 250 a 280 gr.   | Sexo : Macho   |
| Guía de Remisión : 039775  | Destino : De La Cruz Aparicio, Lia   |
| Fecha : 17-05-2022   |  |
| <p>El Médico Veterinario, que suscribe, <b>Jorge Ruiz Alarcón</b> Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.</p> <p>*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p> |  |
| Chorrillos, 17 de mayo del 2022  |  |
| (Fecha de emisión del certificado)   | <br>M. V. Jorge Ruiz Alarcón.<br>C.M.V.P. 5052 |
| Activar Win<br>Ve a Configura  | <b>NOTA:</b> El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.                |

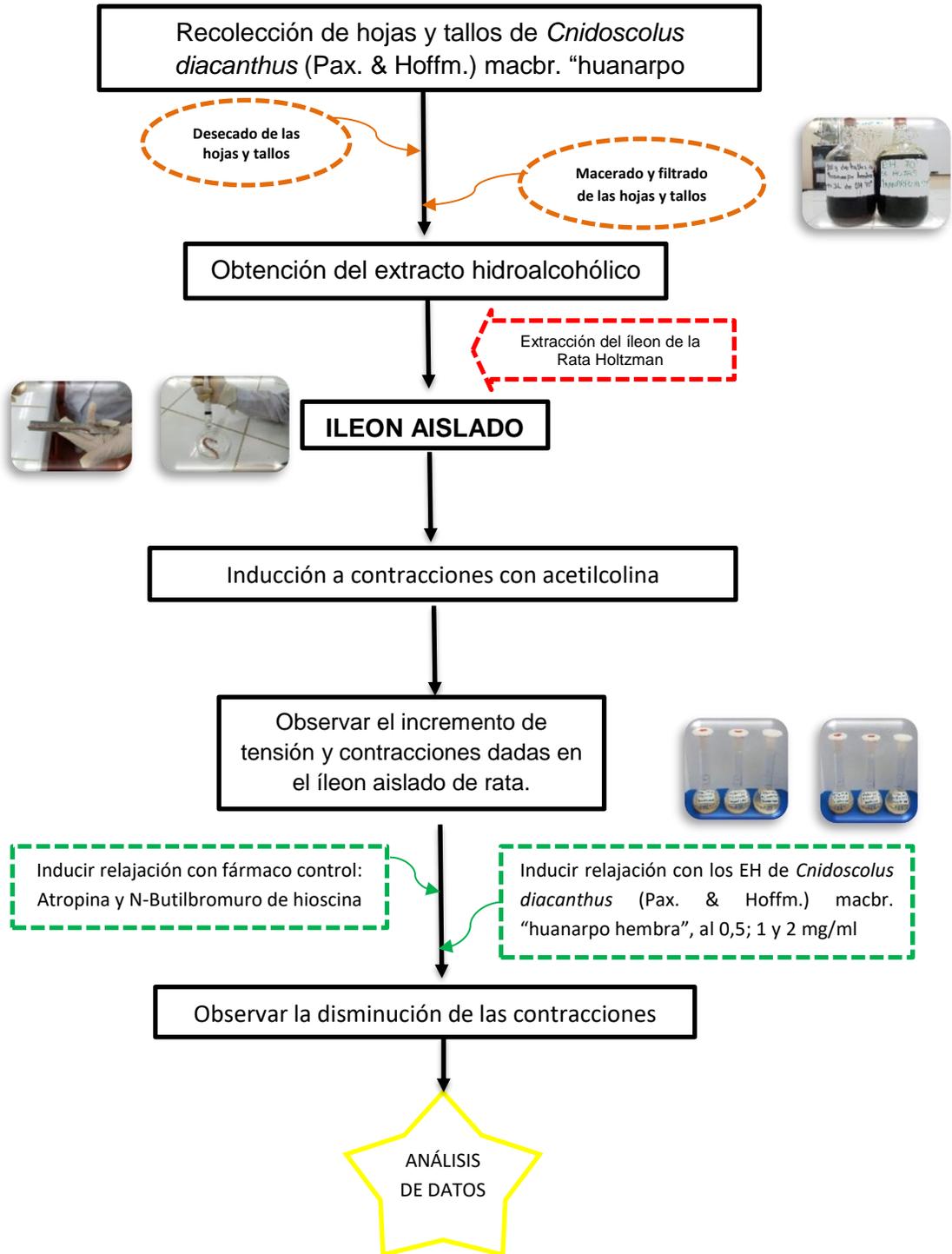
### Anexo 3

Flujograma de obtención del extracto hidroalcohólico de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho 2022.



## Anexo 4

Evaluación farmacológica del extracto hidroalcohólico de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra".



Anexo 5

*Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra".



## Anexo 6

Proceso de extracción hidroalcohólica de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra", Ayacucho 2022.



a



b



c



d

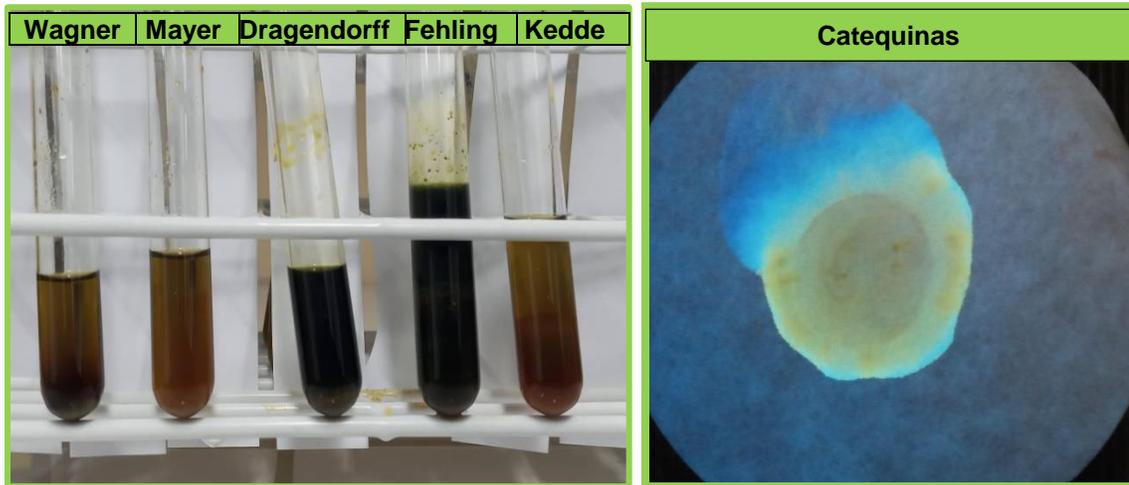
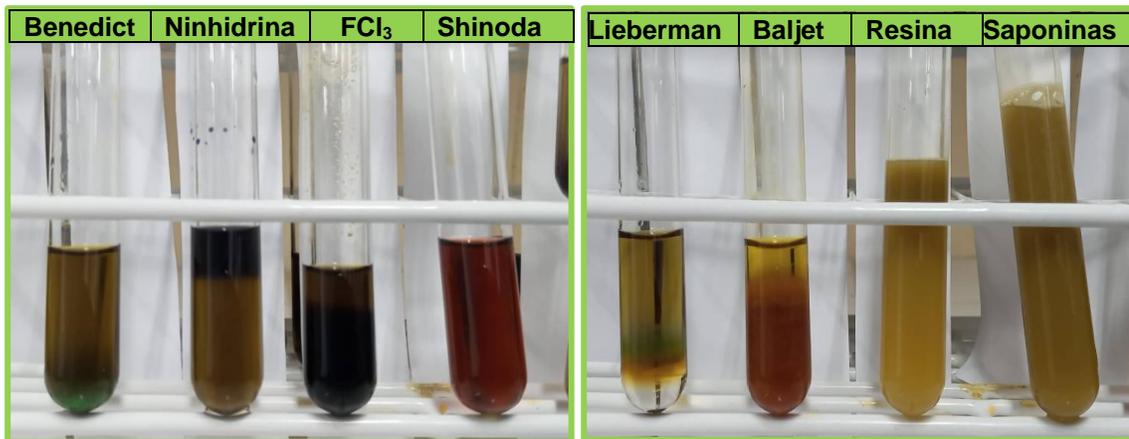


e

a. Hojas y tallos; b. Maceración con alcohol 70%; c. Filtración; d. Concentración en el rotavapor; e. Concentración del extracto hidroalcohólico en la estufa 40°C.

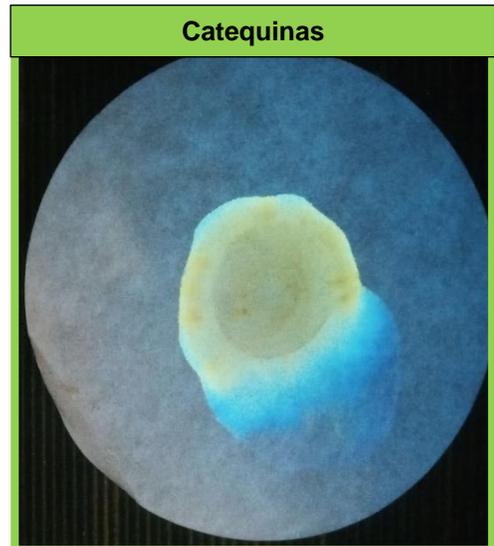
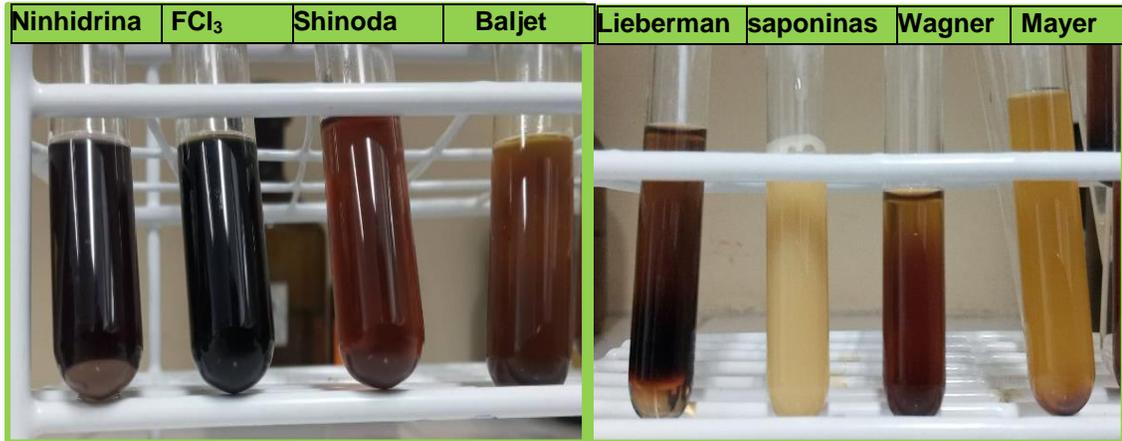
## Anexo 7

Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra".



## Anexo 8

Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de los tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra".



## Anexo 9

Solución Tyrode – Medio nutritivo, composición.

| Compuesto                        | Cantidad          |
|----------------------------------|-------------------|
| NaCl                             | 8,0 g             |
| KCl                              | 0,2 g             |
| CaCl <sub>2</sub>                | 0,2 g             |
| NaHCO <sub>3</sub>               | 1,0 g             |
| NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> | 0,05 g            |
| MgSO <sub>4</sub>                | 1,0 g             |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>  | 0,15 g            |
| H <sub>2</sub> O                 | Csp. Para 1000 ml |

---

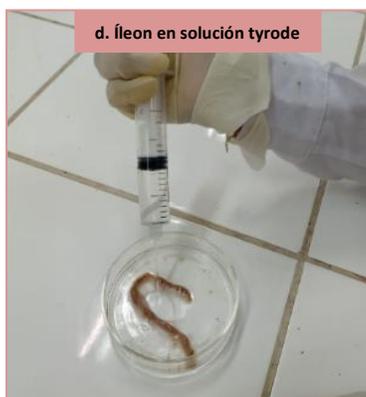
## Anexo 10

Quimógrafo Panlab (baño automático de órganos aislados), equipo ubicado en el laboratorio de farmacología de la facultad de farmacia y bioquímica, Ayacucho 2022.



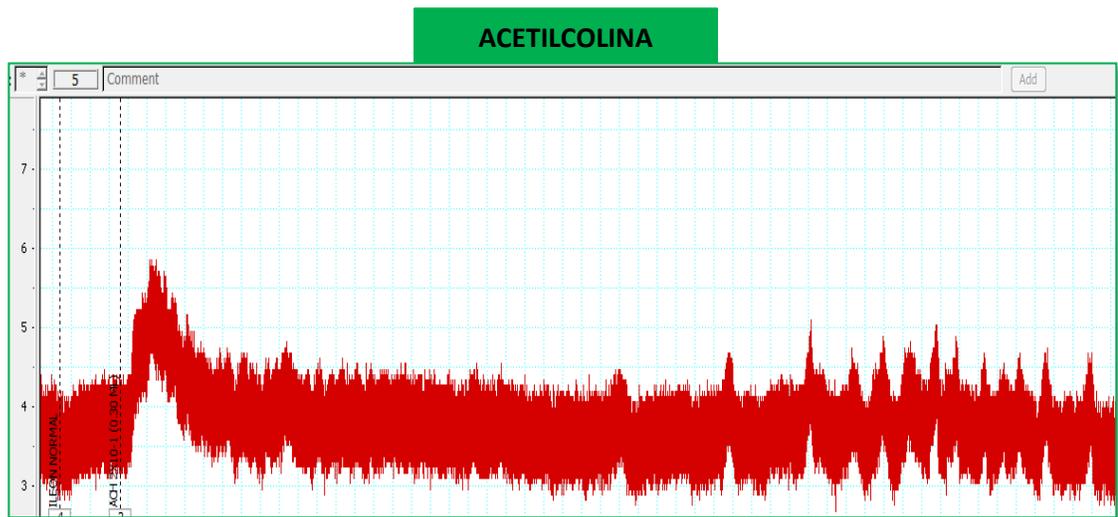
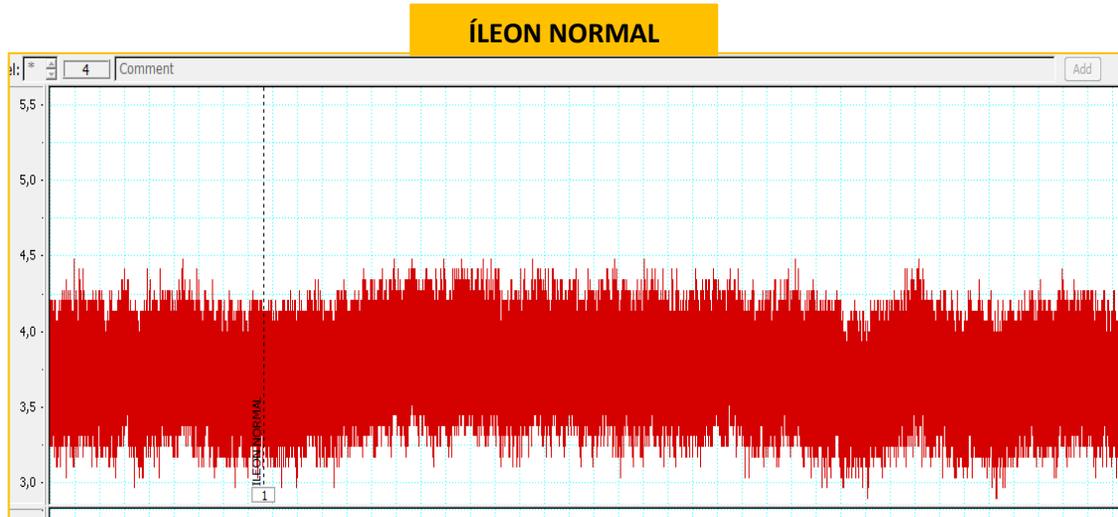
## Anexo 11

Procedimiento experimental para determinar el efecto antiespasmódico en el íleon aislado de rata. Realizado en el laboratorio de farmacología de la facultad de farmacia y bioquímica, Ayacucho 2022.



## Anexo 12

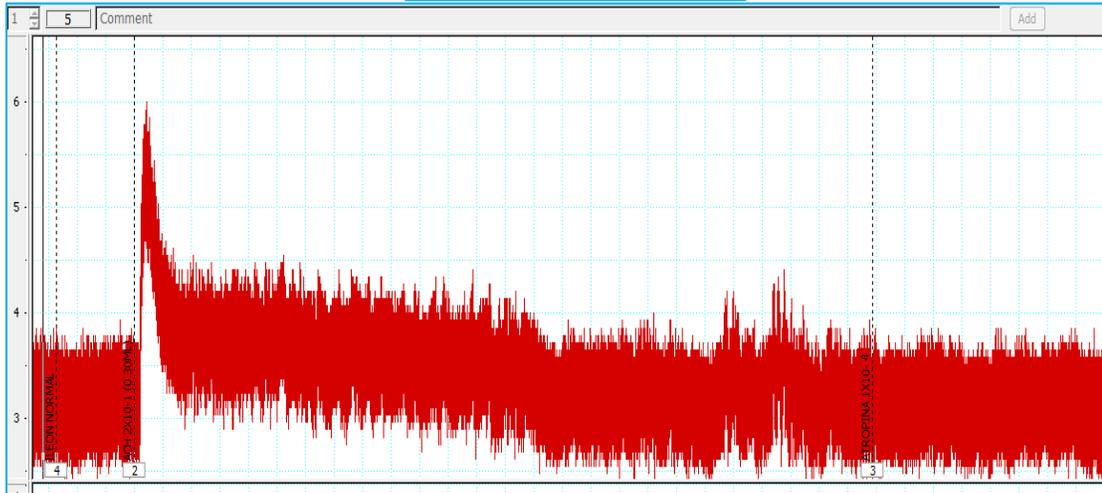
Respuesta del íleon aislado de rata, tras la inyección de acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M en el baño de órganos aislados, registrados por el Software LabChart, Ayacucho 2022.



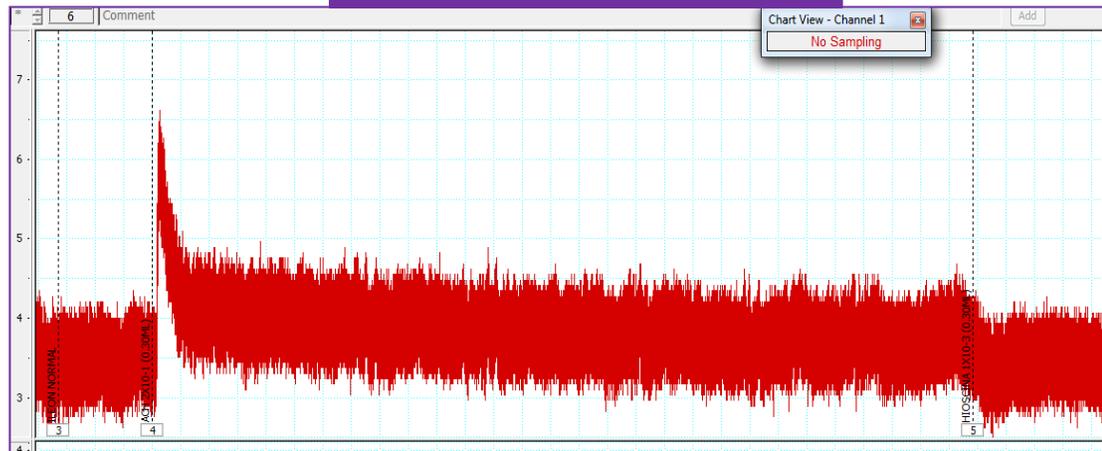
### Anexo 13

Respuesta de inhibición contráctil tras la inyección de de atropina  $1 \times 10^{-4}$  M y N-Butilbromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M en íleon aislado de rata, Ayacucho 2022.

#### ATROPINA



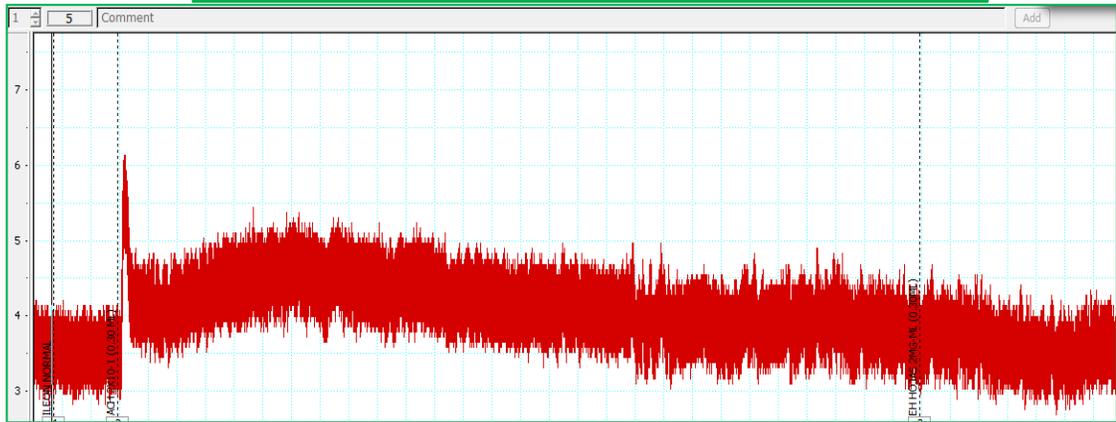
#### N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA



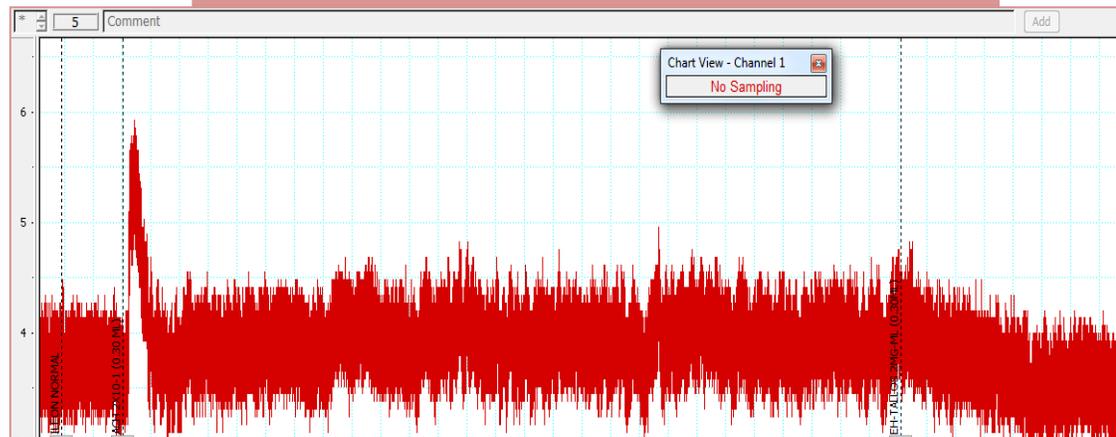
## Anexo 14

Respuesta de inhibición contráctil tras la inyección de 2 mg/ml del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, Ayacucho 2022.

### EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE HOJAS 2 MG/ML



### EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE TALLOS 2 MG/ML



## Anexo 15

Análisis de varianza (ANOVA) de altura de las contracciones del íleon por efecto de la acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M, atropina  $1 \times 10^{-4}$  M, N-Butilbromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M y las concentraciones de 2 mg/ml, 1 mg/ml y 0,5 mg/ml del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" en íleon aislado de rata. Ayacucho 2022.

| ANOVA            |                   |     |                  |        |       |
|------------------|-------------------|-----|------------------|--------|-------|
|                  | Suma de cuadrados | GI  | Media cuadrática | F      | Sig.  |
| Entre grupos     | 15,820            | 8   | 1,978            | 39,982 | 0,000 |
| Dentro de grupos | 8,458             | 171 | 0,049            |        |       |
| Total            | 24,278            | 179 |                  |        |       |

## Anexo 16

Prueba Tukey de la altura de las contracciones del íleon por efecto de la acetilcolina  $2 \times 10^{-1}$  M, atropina  $1 \times 10^{-4}$  M, N-Butilbromuro de hioscina  $1 \times 10^{-3}$  M y las concentraciones de 2 mg/ml, 1 mg/ml y 0,5 mg/ml del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" en íleon aislado de rata. Ayacucho 2022.

### Prueba de Tukey

| Tratamientos                                  | N  | Subconjunto para alfa = 0,05 |        |        |        |        |
|---|----|------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|   |    | 1                            | 2      | 3      | 4      | 5      |
| <b>EHT 2 mg/ml</b>                            | 20 | 1,9743                       |        |        |        |        |
| <b>Hioscina</b>                               | 20 | 1,8944                       | 1,8944 |        |        |        |
| <b>EH Hojas 2 mg/ml</b>                       | 20 | 1,8168                       | 1,8168 | 1,8168 |        |        |
| <b>EH Tallos 1 mg/ml</b>                      | 20 |                              | 1,7479 | 1,7479 |        |        |
| <b>Atropina <math>1 \times 10^{-4}</math></b> | 20 |                              |        | 1,6567 |        |        |
| <b>Atropina <math>1 \times 10^{-5}</math></b> | 20 |                              |        | 1,6187 |        |        |
| <b>EH Tallos 0,5 mg/ml</b>                    | 20 |                              |        |        | 1,3138 |        |
| <b>EH Hojas 1 mg/ml</b>                       | 20 |                              |        |        | 1,2864 |        |
| <b>EH Hojas 0,5 mg/ml</b>                     | 20 |                              |        |        |        | 1,0416 |
| <b>Sig.</b>                                   |    | 0,385                        | 0,489  | 0,118  | 1,000  | 1,000  |

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos

\***EHT**: Extracto hidroalcohólico de tallos

\***EHH**: Extracto hidroalcohólico de hojas

## Anexo 17

Matriz de consistencia del efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Cnidoscopus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, Ayacucho - 2022.

| TÍTULO  | PROBLEMA   | OBJETIVOS  | MARCO TEÓRICO  | HIPÓTESIS  | VARIABLES E INDICADORES   | DISEÑO METODOLÓGICO  |
|---|--|--|--|--|---|--|
| <p>Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata, Ayacucho - 2022.</p> | <p>¿Tendrá efecto antiespasmódico el extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, en íleon aislado de rata?</p> | <p><b>General:</b><br/>Evaluar el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, en íleon aislado de rata cepa Holtzman.</p> <p><b>Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.</li> <li>• Determinar la concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, que muestre mejor efecto antiespasmódico.</li> <li>• Comparar el efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, con la atropina y N-butyl bromuro de hioscina en íleon aislado de rata.</li> </ul> | <p><b>Antecedentes</b></p> <p><b>Aspectos botánicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clasificación taxonómica de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.</li> <li>• Descripción botánica</li> <li>• Composición química</li> <li>• Propiedades farmacológicas.</li> <li>• Usos tradicionales</li> </ul> <p><b>Metabolitos secundarios con propiedades antiespasmódicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flavonoides</li> <li>• Taninos</li> <li>• Alcaloides</li> <li>• Cumarinas</li> </ul> <p><b>Intestino delgado</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anatomía y fisiología</li> <li>• Motilidad gastrointestinal</li> <li>• Neurotransmisión colinérgica</li> <li>• Acetilcolina</li> <li>• Tratamiento farmacológico: Anticolinérgicos, mecanismo de acción de Atropina y N-Butilbromuro de hioscina.</li> </ul> | <p>El extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, posee efecto antiespasmódico en íleon aislado de rata.</p> | <p><b>Variable independiente</b><br/>Extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.</p> <p><b>Indicadores:</b><br/>Concentraciones de: 0,5mg/ml, 1mg/ml y 2mg/ml del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.</p> <p><b>Variable dependiente:</b><br/>Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.</p> <p><b>Indicadores:</b><br/>Altura de las contracciones del íleon por efecto de los tratamientos.</p> | <p><b>Tipo de investigación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Básico</li> </ul> <p><b>Población:</b> Hojas y tallos de la especie <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”, que crecen en el distrito de Ocros (centro poblado Ninabamba), provincia de la Huamanga, departamento de Ayacucho a 2 073 msnm.</p> <p><b>Muestra:</b> 3kg de hojas y tallos de <i>Cnidoscopus diacanthus</i> (Pax. &amp; Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra”.</p> <p><b>Unidad de análisis:</b><br/>Íleon aislado de rata, cepa Holtzman.</p> <p><b>Metodología:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparación del extracto en distintas concentraciones.</li> <li>• El efecto antiespasmódico se llevará a cabo según el método de Magnus.</li> </ul> <p><b>Patrón:</b> Acetilcolina, Atropina y N-Butilbromuro de Hioscina.</p> <p><b>Análisis de datos:</b><br/>Para analizar los resultados se utilizará el Análisis de Varianza (ANOVA) y la Prueba de comparación múltiple de Tukey con un nivel de significancia estadístico de P&lt;0,05.</p> |

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

### RESOLUCIÓN DECANAL N°698-2023-UNSCH-FCSA-D

**BACHILLER:** LIA CAROLAY DE LA CRUZ APARICIO

En la ciudad de Ayacucho, siendo las nueve y diez de la mañana del día treinta y uno del mes de agosto del año dos mil veintitrés, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Ciencias de la Salud los docentes miembros del jurado evaluador, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **“Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en ileon aislado de rata. Ayacucho 2022”**, presentado por la bachiller **LIA CAROLAY DE LA CRUZ APARICIO** para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. El jurado evaluador está conformado por:

Presidente : Prof. José Alejandro Yarlequé Mujica (delegado por la decana)  
Miembros : Prof. Edgar Cárdenas Landeo  
: Prof. Gabriela Bellido Mujica  
Prof. Nancy Victoria Castilla Torres  
Asesor : Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo  
Secretaria Docente : Prof. Stephany Massiell Barbaran Vilcatoma

Con el quorum de reglamento se dio inicio la sustentación de tesis, como acto inicial el presidente de la comisión pide a la secretaria docente dar lectura a la RESOLUCIÓN DECANAL N° 698-2023-UNSCH-FCSA-D, de fecha 29 de agosto de 2023, también manifiesta que los documentos presentados por la recurrente no tienen ninguna observación, dando algunas indicaciones a la sustentante.

Seguidamente se da inicio a la exposición la Bachiller: **LIA CAROLAY DE LA CRUZ APARICIO**, y una vez concluida, la presidenta de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas, seguidamente se da pase al asesor de tesis, para que pueda aclarar algunas preguntas, interrogantes, aclaraciones.

El presidente invita a la sustentante abandonar el auditorium para que pueda proceder con la calificación.

### RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FINAL

Bachiller: **LIA CAROLAY DE LA CRUZ APARICIO**

| JURADOS                              | Texto | Exposición | Preguntas | P. Final  |
|--------------------------------------|-------|------------|-----------|-----------|
| Prof. Edgar Cárdenas Landeo          | 17    | 17         | 17        | 17        |
| Prof. Gabriela Bellido Mujica        | 19    | 19         | 19        | 19        |
| Prof. Nancy Victoria Castilla Torres | 18    | 18         | 18        | 18        |
| <b>PROMEDIO FINAL</b>                |       |            |           | <b>18</b> |

De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar a la Bachiller **LIA CAROLAY DE LA CRUZ APARICIO**; quien obtuvo la nota final de dieciocho (18) para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente, siendo las 10:56 de la mañana, se da por concluido el presente acto académico.



---

Prof. Edgar Cárdenas Landeo  
Jurado



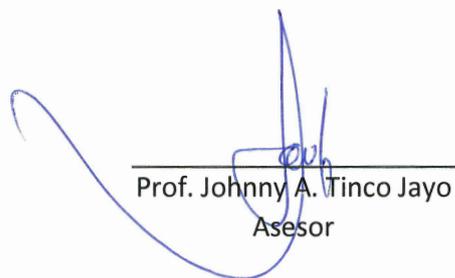
---

Prof. Gabriela Bellido Mujica  
Jurado



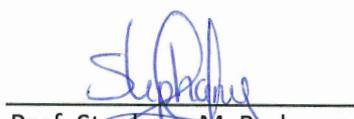
---

Prof. Nancy V. Castilla Torres  
Jurado



---

Prof. Johnny A. Tinco Jayo  
Asesor



---

Prof. Stephany M. Barbaran  
Vilcatoma  
Secretaria docente



---

Prof. José A. Yarlequé Mujica  
Presidente



**UNSCH**

**FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE  
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**DOCENTES INSTRUCTORES  
DEL SOFTWARE ANTIPLAGIO**



## **CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD PRIMERA INSTANCIA DE TRABAJO DE TESIS - 013 - 2023**

El suscrito docente – instructor responsable de operativizar, verificar, garantizar y controlar la originalidad de los trabajos de tesis de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica designado por Resolución Decanal N° 0453 – 2023 – UNSCH – FCSA/D de fecha 15 de mayo de 2023, deja constancia que el trabajo de tesis titulado: **“Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata, Ayacucho 2022.”**

Autor: Bach. **Lia Carolay DE LA CRUZ APARICIO**

Asesor: Profesor **Johnny Aldo TINCO JAYO**

Ha sido sometido al análisis del sistema antiplagio TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **25 % de Índice de Similitud**.

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga es procedente conceder **la Constancia de Originalidad en Primera Instancia**.

Ayacucho, 17 de julio de 2023

Firmado  
digitalmente por  
Enrique Javier  
Aguilar Felices  
Fecha:  
2023.07.17  
17:50:11 -05'00'

**Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES**  
Docente – Instructor



**UNSCH**

FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE  
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD SEGUNDA INSTANCIA:**  
**TESIS DE PREGRADO**

**(C°29-2023-EPFB-UNSCH)**

La que suscribe, directora de escuela y docente instructor en segunda instancia de Tesis de Pregrado, luego de verificar la originalidad de la tesis de la Escuela profesional de Farmacia y bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en representación de la decana y delegada por Resolución Decanal N° 077-2021-UNSCH-FCSA/D, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:

**Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata, Ayacucho 2022.**

Presentado por: **Bach. DE LA CRUZ APARICIO, Lia Carolay**

Ha sido sometido al análisis mediante el sistema TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **24% de índice de similitud.**

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13° del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de pregrado de la UNSCH. Por tanto, **ES PROCEDENTE** conceder la Constancia de originalidad en segunda instancia.

Ayacucho, 20 de julio del 2023



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

*Mg. Maricela López Sierralta*  
DIRECTORA  
Docente. Instructor  
Segunda instancia

cc.  
Archivo.

# Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. “huanarpo hembra” en íleon aislado de rata, Ayacucho 2022.

*por Lia Carolay De La Cruz Aparicio,*

---

**Fecha de entrega:** 20-jul-2023 09:19p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2134328832

**Nombre del archivo:** TESIS-DE\_LA\_CRUZ\_APARICIO,\_Lia\_Carolay.pdf (1.87M)

**Total de palabras:** 16557

**Total de caracteres:** 93161

# Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) macbr. "huanarpo hembra" en ileon aislado de rata, Ayacucho 2022.

## INFORME DE ORIGINALIDAD

**24%**

INDICE DE SIMILITUD

**18%**

FUENTES DE INTERNET

**5%**

PUBLICACIONES

**13%**

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

|          |   |               |
|----------|---|---------------|
| <b>1</b> | <b>Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga</b><br>Trabajo del estudiante | <b>10%</b>    |
| <b>2</b> | <b>repositorio.unsch.edu.pe</b><br>Fuente de Internet   | <b>9%</b>     |
| <b>3</b> | <b>1library.co</b><br>Fuente de Internet  | <b>1%</b>     |
| <b>4</b> | <b>repositorio.unsaac.edu.pe</b><br>Fuente de Internet  | <b>1%</b>     |
| <b>5</b> | <b>www.kenhub.com</b><br>Fuente de Internet   | <b>1%</b>     |
| <b>6</b> | <b>hdl.handle.net</b><br>Fuente de Internet   | <b>&lt;1%</b> |
| <b>7</b> | <b>www.redalyc.org</b><br>Fuente de Internet  | <b>&lt;1%</b> |
| <b>8</b> | <b>repositorio.uladech.edu.pe</b><br>Fuente de Internet   | <b>&lt;1%</b> |

9

Submitted to Universidad Autónoma de  
Nuevo León

Trabajo del estudiante

< 1%

10

me.precog.com.br

Fuente de Internet

< 1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 30 words

Excluir bibliografía

Activo