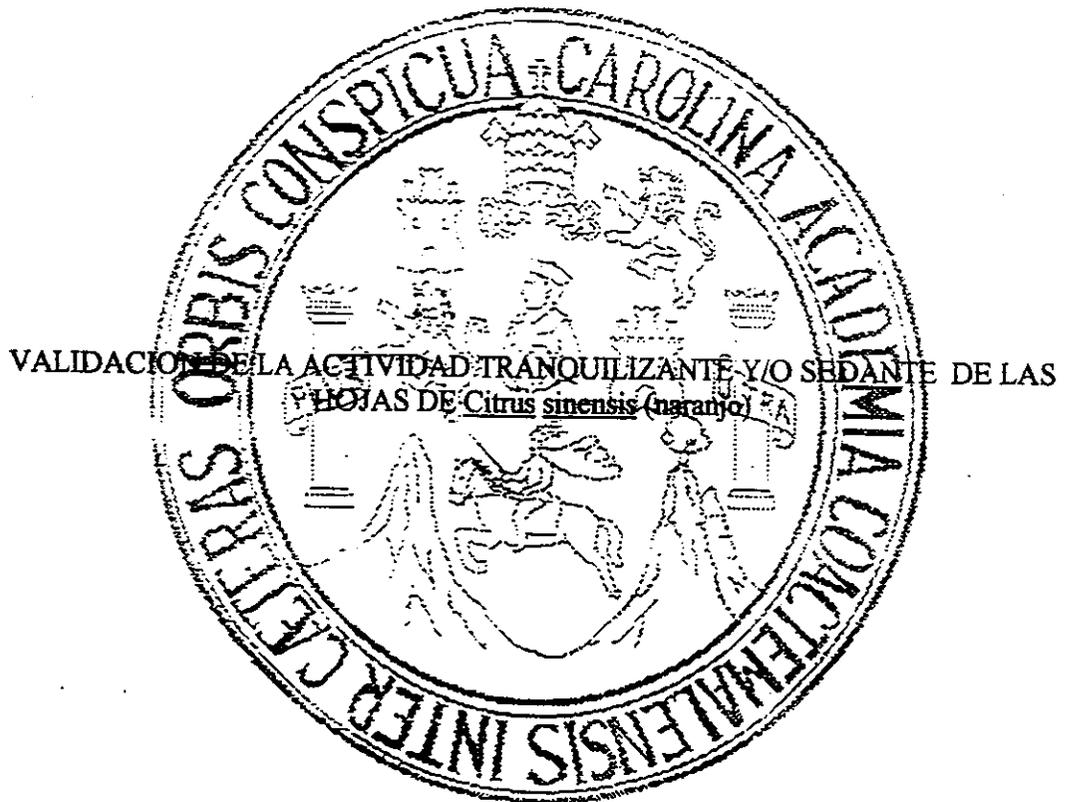


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



TESIS DE GRADUACION

Presentada por:

OSCAR EDUARDO ESCOBAR SAGASTUME

Para optar al título de:  
QUIMICO FARMACEUTICO

Guatemala, febrero de 1999



**JUNTA DIRECTIVA  
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

DECANA	LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA
SECRETARIO	LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA
VOCAL I	DR. OSCAR MANUEL COBAR PINTO
VOCAL II	DR. RUBEN DARIEL VELASQUEZ MIRANDA
VOCAL III	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL IV	BR. HERBERTH RAUL AREVALO ALVARADO
VOCAL V	BR. MANOLA ANLEU FORTUNY

## AGRADECIMIENTOS

### **A DIOS:**

Por haberme dado todo lo necesario para alcanzar este logro tan importante en mi vida.

### **A MIS PADRES:**

Por haberme brindado su amor, su cariño, su apoyo económico, principalmente su confianza y por cimentar en mi los principios de superación y preparación académica, este triunfo más que mío es de ustedes.

### **A MIS HERMANOS Y HERMANA:**

Alvaro Antonio, Sénder y Flor de María, por haberme motivado con su ejemplo.

### **A MI NOVIA:**

Karla Ninette Moreira por haber sido apoyo fundamental e incondicional en aspectos académicos.

### **A LOS ESPOSOS MOREIRA CARLES:**

Por haberme brindado apoyo, cariño y amor de padres, que Dios les bendiga.

### **A MI IGLESIA CASA HOREB:**

Por haber encontrado allí a Jesucristo, y por conocer en todos mis hermanos el amor de Cristo a través de su acompañamiento continuo.

### **A MI ASESORA:**

Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo por su acertada asesoría en el desarrollo de esta tesis.

## ACTO QUE DEDICO

**A DIOS:**

Por ser el único merecedor del triunfo y honor.

**A MI PAIS GUATEMALA:**

Porque deseo servirle con entrega, honestidad y capacidad.

**A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS:**

Por ser mi casa de estudios y por sentirme orgulloso de ser un sancarlista.

**A LA FACULTAD DE FARMACIA:**

Por haber forjado en mí un profesional con principios de honestidad, humanismo y calidad.

## INDICE

	Pag.
I. Resumen.....	1
II. Introducción.....	2
III. Antecedentes.....	3-6
IV. Justificación.....	7
V. Objetivos.....	8
VI. Hipótesis.....	9
VII. Material y Métodos.....	10-15
VIII. Resultados y Discusión de Resultados.....	16-22
IX. Conclusiones.....	23
X. Recomendaciones.....	24
XI. Referencias Bibliográficas.....	25-26
XII. Anexos.....	27-29

## 1. RESUMEN

El presente estudio se realiza con el fin de validar las propiedades farmacológicas que como tranquilizante y/o sedante se le atribuyen popularmente en Guatemala a las hojas de Citrus sinensis (naranja).

Se tomó como punto de partida para el desarrollo de esta investigación la revisión bibliográfica sobre varias plantas a las que se les atribuyen estas propiedades, de las cuales se eligió al Citrus sinensis (naranja). Se recolectaron hojas que fueron posteriormente desecadas, ya que son precisamente las hojas secas las que se usan popularmente con este fin.

Para validar las propiedades tranquilizante y/o sedante que se le atribuyen a esta planta, se utilizaron ratones machos a los que se les administró por vía oral una infusión acuosa de las hojas secas de la planta en estudio, a dosis de 750 y 1000 mg/kg de peso. Como fármaco de referencia se empleó clorpromazina y se realizaron los siguientes ensayos farmacológicos: Chimenea, Tabla Agujereada, Esconder esferas y Tracción.

Los resultados obtenidos luego de realizar el análisis estadístico, muestran que la infusión acuosa de las hojas de naranja carecen de actividad sedante y/o tranquilizante, ya que no disminuyeron el equilibrio, la curiosidad ni la actividad motora de los animales que se sometieron a este estudio al ser comparado con el fármaco de referencia.

Asimismo, se determinó la toxicidad aguda de las hojas del naranja. Para ello se emplearon 5 dosis, correspondientes a 1, 2, 3, 4 y 5 g/kg de peso de la infusión acuosa, utilizándose 6 ratones por dosis y se observaron durante 8 días, estableciéndose que a estas dosis las hojas de Citrus sinensis (naranja) carecen de efecto tóxico.

## 2. INTRODUCCION

Desde tiempos remotos, los pueblos han utilizado las plantas con fines medicinales como resultado de la práctica empírica de la medicina, basándose para ello en la especulación y la superstición. Algunas plantas utilizadas por nuestros antepasados con fines terapéuticos se siguen usando eficazmente en la actualidad, constituyéndose en la base de la medicina tradicional. Sin embargo, a muchas de las propiedades terapéuticas que popularmente se le atribuyen a las plantas les falta la validación científica, que permita constatar las virtudes medicinales de ciertas plantas y además de descubrir otras de sus propiedades.

Entre las plantas popularmente empleadas en Guatemala se encuentra el Citrus sinensis, de la familia Rutaceae. Esta especie ha sido utilizada en el tratamiento de la ansiedad y las afecciones nerviosas como calmante y sedativo.

Existen medicamentos sintéticos con estos mismos efectos, entre ellos los tranquilizantes, que tienen la propiedad de aquietar al paciente excitado, produciendo una mínima tendencia al sueño, usando dosis usuales y sin alteración de la conciencia; la acción tranquilizante se aplica especialmente en el caso de neurosis, sobre todo contra la ansiedad; los sedantes atenúan la hiperexcitabilidad nerviosa con apaciguamiento del paciente, lo cual provoca una disminución en la actividad, y poseen una acción calmante. (10)

En la presente investigación se validó la acción tranquilizante y/o sedante de la infusión al 10 % de hojas de Citrus sinensis (naranja), para lo cual se utilizaron cuatro pruebas, las cuales fueron: prueba de la chimenea (Boissier), prueba de la tabla agujereada o de la curiosidad (Boissier), prueba de esconder las esferas (Macedo) y la prueba de la tracción (Courvoisier).

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 DESCRIPCION DE LA PLANTA:

NOMBRE CIENTIFICO: Citrus sinensis

NOMBRE COMUN: Naranja

La planta de la que se obtienen las naranjas de uso medicinal es un árbol de 6 a 12 metros de altura y de raíces planas que es originario del este de la India. Los árabes la llevaron alrededor del año 1200 a las regiones mediterráneas, en donde hoy día se cultiva a gran escala. Tiene una copa redonda muy ramificada. Las hojas se disponen en espiral en las ramas y las flores se sitúan en las axilas, en ocasiones también en el extremo de las ramas, reunidas en pequeñas inflorescencias. El ovario alargado se desarrolla para dar una baya casi esférica que al madurar se parece a nuestras naranjas, que son el fruto de una subespecie dulce de naranja. (1)

Arbol frutal de gran altura, tronco recto y ramificado. Las hojas son elíptico lanceoladas de color verde brillante, que al atraparlas entre las manos exhalan un olor agradable. Las flores son de color blanco y tienen un fuerte olor perfumado. El fruto es redondo, de color amarillo o verde y de una pulpa dulce o agridulce rica en un jugo de color amarillo (2)

Ampliamente cultivado en granjas y jardines, existiendo múltiples variedades. Florece durante la primavera. Las partes que se utilizan son corteza, hojas, flores, cascaras y frutos.

#### 3.2 PRINCIPIOS ACTIVOS:

Las hojas contienen un aceite volátil compuesto por d-limoneno, linalol, acetato de linalilo con geranilo, un alcaloide (1-estaquidrina) muy soluble en agua y de sabor amargo, y cantidades variables de sales minerales que contienen sílice y litio. (2) El contenido total de litio en las hojas secas de las plantas cítricas va de una fracción a más de 10 ppm; por largo tiempo las hojas jóvenes del naranja (Citrus sinensis) han sido empleadas extensamente en medicina popular como calmante de los nervios.

Por otro lado las sales de litio, especialmente el Carbonato de Litio ( $\text{LiCO}_3$ ) se ha postulado como agente de acción farmacológica en el tratamiento de desórdenes afectivos, por ejemplo la psicosis maniaco depresiva. El supuesto mecanismo de acción, es que altera el transporte de sodio en las neuronas y células musculares y existen indicios de que influye sobre el metabolismo intraneuronal de las catecolaminas, pero el verdadero mecanismo de acción se desconoce. (3)

En las flores se halla la hesperidina y una esencia de azahar. El fruto contiene gran cantidad de azúcares (sacarosa, glucosa y levulosa), hesperidina, vitaminas A, B y C, hierro, potasio, calcio, sílice, fósforo, cloro y cal.

### **3.3 USOS MEDICINALES ATRIBUIDOS:**

1. Como cocimiento. La planta tiene propiedades estimulantes, tónicas, estomacales, antiespasmódicas y febrífugas. Se emplea con frecuencia contra las digestiones lentas y difíciles y en las enfermedades nerviosas como los espasmos histéricos, convulsiones, opresiones y palpitations del corazón. (2)

*Preparación:* Poner a hervir durante 15 minutos en medio litro de agua, la mitad de una naranja pelada y cortada en trozos, 2 cucharadas de flores y 1 cucharada de hojas. Filtrar, endulzar con miel y beber una taza después de cada comida

2. Como infusión. Tiene propiedades digestivas, alivia el dolor de cabeza, calma las palpitations del corazón y las afecciones nerviosas. Se aconseja para facilitar el parto y para bajar la fiebre, en vista de sus propiedades sudoríficas. (2)

*Preparación:* Apagar 1 cucharada de flores, 1 cucharada de hojas y una naranja entera pelada y cortada en trozos en 1 litro de agua hirviendo. Dejar reposar 20 minutos, filtrar, endulzar y beber varias copitas durante el día, pero principalmente antes de acostarse.

3. Como jarabe. Se recomienda contra la debilidad del estómago y para las digestiones difíciles. (2)

*Preparación:* Apagar 1 libra de flores en 1 litro de agua hirviendo y dejar reposar durante 24 horas. Después hervir ligeramente, colar y agregar ½ libra de azúcar y volver a hervir durante 5 minutos. Beber 3-4 tazas al día.

4. Como jugo. Es beneficioso en todo sentido para el organismo, eliminando gradualmente las sustancias tóxicas del cuerpo, que al acumularse causan muchos males. (2)

Es particularmente útil para las enfermedades de las vías digestivas, sistema nervioso, afecciones cardíacas, de la sangre y de las vías urinarias. Disuelve el ácido úrico que se deposita en las articulaciones. Por su riqueza en vitaminas es excelente para tratar los casos de avitaminosis de los niños. Es laxante, refrescante y descongestionante del hígado.

*Preparación:* Exprimir el jugo de varias naranjas, colar y tomar varios vasos al día.

5. Como polvo. Tiene propiedades antihelmínticas y mejora considerablemente el empacho de los niños. Mezclado con agua quita las manchas y pecas al lavarse constantemente la cara con ella, además, hace crecer el cabello y evita la caspa. El sahumerio quita el mal olor de las habitaciones donde hay enfermos.

*Preparación:* Moler un puñado de cáscaras secas y semillas tostadas. Del polvo se usa 1 cucharada por taza de agua hirviendo. Beber 1 taza en ayunas durante 7 días.

6. Como tintura. Es excelente para combatir la excitación nerviosa y el insomnio, además de poseer todas las propiedades anteriormente descritas. (2)

*Preparación:* Macerar 3 cucharadas de cáscaras desecadas en un octavo de litro de alcohol de 80 grados durante 15 días, filtrar y poner en un frasco que tenga cuentagotas. Agregar 30 gotas en un vaso de agua caliente y beber antes de acostarse.

7. Recientemente se vienen utilizando también las flores del naranjo, llamadas flores de azahar (Citrus sinensis). Se les atribuye actividad sedante. Lo mismo es valido para las hojas. (1)

### **3.4 ACTIVIDADES BIOLÓGICAS:**

Los aceites esenciales de especies del genero Citrus presentan *in vitro* una actividad antibacteriana en un amplio espectro. Posee también ligeras propiedades sedantes, antiespasmódicas e hipnóticas.

### **3.5 TOXICIDAD:**

Carece de toxicidad, tanto en uso externo como interno. (4).

### **3.6 CLASIFICACION BOTANICA:**

<i>REINO</i>	Plantae
<i>SUBREINO</i>	Embriobionta
<i>DIVISION</i>	Magnoliophita
<i>CLASE</i>	Magnoliopsida
<i>SUBCLASE</i>	Rosidae
<i>ORDEN</i>	Sapindales
<i>FAMILIA</i>	Rutacea
<i>GENERO</i>	Citrus
<i>ESPECIE</i>	sinensis

Al realizar la revisión bibliográfica no se encontró estudios acerca de la acción tranquilizante, sedante y/o hipnótica de Citrus sinensis (naranja).

Con anterioridad a esta investigación se han realizado estudios similares que han evaluado la acción tranquilizante, sedante y/o hipnótica de otras plantas medicinales como Tilia mexicana (tilo) (13); Crotalaria guatemalensis (chipilín) (14); encino Quercus sp. (15); Lepidium virginicum (jiliplegue) (16); Erythrina berteroana urban (palo de pito) (17); Lippia alba (18); Daucus carota (zanahoria); Anethum graveolens (eneldo) y Archillea millefolium (milenrama) (19).

En dichas investigaciones se comprobó el efecto hipnótico y sedante del tilo, chipilín y palo de pito; la zanahoria, eneldo y la milenrama poseen actividad sobre el sistema nervioso central, disminuyendo la curiosidad y la reacción de exploración, también poseen actividad depresiva y ninguna posee toxicidad aguda.

En cuanto a las otras plantas en estudio, como Lepidium virginicum y Lippia alba, no pudo comprobarse ninguna actividad de las atribuidas.

#### 4. JUSTIFICACION

En Guatemala son muchas las personas que usan las plantas para curar o mitigar diversas enfermedades; esta actividad es muy común debido a la abundancia de plantas en nuestro país, al alto costo de los medicamentos sintéticos y a los efectos secundarios que producen éstos.

El naranjo (Citrus sinensis) es una planta muy conocida en nuestro país. Gran porcentaje de la población tiene acceso a ella, y la utiliza como tranquilizante y/o sedante; es por ello que es útil y necesario realizar estudios farmacológicos a fin de evaluar si las hojas de esta planta poseen las propiedades que se le atribuyen, para dar así una base científica a su uso.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVOS GENERALES:

5.1.1 Contribuir al estudio farmacológico de las plantas medicinales que son utilizadas popularmente por la población guatemalteca para el tratamiento de enfermedades.

5.1.2 Validar científicamente las propiedades farmacológicas atribuidas popularmente a las plantas.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

5.2.1 Evaluar la acción tranquilizante, y/o sedante de las hojas de Citrus sinensis (naranja).

5.2.2 Evaluar su toxicidad aguda, a través de la determinación de la dosis letal media (DL<sub>50</sub>).

## 6. HIPOTESIS

La infusión de las hojas de Citrus sinensis (naranja), posee actividad tranquilizante y/o sedante al ser administrada por vía oral a ratones machos albinos.

La infusión de las hojas Citrus sinensis (naranja), no poseen toxicidad aguda al ser administrada por vía oral a ratones machos albinos.

## **7. MATERIALES Y METODOS**

### **7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:**

El Universo de trabajo está integrado por las infusiones de las hojas de Citrus sinensis, conocida como naranjo.

### **7.2 MEDIOS:**

#### **7.2.1 RECURSOS HUMANOS:**

- Estudiante: Oscar Eduardo Escobar Sagastume
- Asesora: Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo

#### **7.2.2 RECURSOS MATERIALES:**

- Sujetos experimentales: ratones albinos (peso aproximado 20-25 g)
- Fármacos de referencia: clorpromazina y pentobarbital.
- Infusión de las hojas de la planta en estudio.

#### **7.2.3 INSTALACIONES:**

Para la realización de este trabajo, se utilizaron las instalaciones del Departamento de Farmacología y Fisiología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

#### **7.2.4 EQUIPO:**

- Balanza
- Tabla Agujereada
- Tubo de vidrio (chimenea)

- Beackers
- Probetas
- Jeringas
- Cajas plásticas
- Esferas de vidrio
- Varilla de vidrio
- Cronometro
- Sonda gástrica

### **7.3 METODOLOGIA:**

- Revisión bibliográfica
- Elaboración de listado de plantas a las que se les atribuyen popularmente estas propiedades, a través de investigación bibliográfica, consultas a centros naturistas y médicos naturistas.
- Selección de la planta a estudiar.
- Diseño estadístico.
- Recolección de la planta en estudio y caracterización botánica de la misma, en el herbario de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Preparación y secado de las hojas de la planta en estudio.
- Preparación de la infusión acuosa al 10 % de las hojas de Citrus sinensis (naranja) . Se pesan 10 g de la muestra y se le agrega 100 ml de agua hirviendo, se deja reposar hasta que enfríe y luego se filtra.
- Estudio de la toxicidad aguda DL<sub>50</sub>. Se administró dosis de 1 a 5 g/kg peso de las hojas, por vía oral en una sola toma; en lotes de 6 ratones por dosis y se observaron durante 8 días.
- Validación de la actividad tranquilizante y/o sedante.

### **7.3.1 ESTUDIO DE LA TOXICIDAD AGUDA:**

La metodología empleada para el cálculo de la DL<sub>50</sub> es descrita por Sperman y Karber (19).

Se inicia con un ensayo preliminar para determinar la zona del ensayo definitivo, que debe situarse entre la dosis más alta a la cual todos los animales sobreviven, a la dosis más baja, en la cual todos los animales mueren.

### **CONDICIONES DEL EXPERIMENTO:**

Se utilizaron lotes de ratones de aproximadamente 20 gramos de peso corporal, sometidos a ayuno (ad libitum) durante 24 horas antes del experimento. La infusión al 10 % de las hojas de la planta fue administrada por vía oral (sonda gástrica), a dosis de 1 a 5 g/kg de peso corporal. Los animales se mantuvieron bajo observación durante 8 días después del tratamiento.

### **7.3.2 EVALUACION FARMACOLOGICA DE LA ACCION TRANQUILIZANTE Y/O SEDANTE :**

#### **7.3.2.1 ENSAYO DE LA CHIMENEA O ACTIVIDAD MOTORA:** Estudiado por Boissier (12, 14,19)

Se emplearon ratones machos albinos, con un peso aproximado de 20 g. Cada ratón se colocó en un tubo de vidrio de 30 cm de largo y un diámetro interno apropiado al tamaño del animal. El experimento evaluó las funciones de equilibrio y tono muscular del animal. Se incluyeron tres grupos de ratones:

- Grupo 1: (testigos), recibieron 30 minutos antes de realizar el ensayo, vía oral una suspensión acuosa de goma arábica.
- Grupo 2: Tratado con el fármaco de referencia, se administró clorpromazina, a dosis de 5 mg/kg de peso por vía intraperitoneal, 30 minutos antes de realizar el ensayo.
- Grupo 3: Tratado con la planta en estudio; se administró la infusión de las hojas de la planta por vía oral, a dosis de 750 y 1000 mg/kg de peso, 30 minutos antes de realizar el ensayo.

**Procedimiento:** El tubo se colocó en posición horizontal, luego se introdujo por la boca del tubo al ratón, con la cabeza hacia adelante, empujándolo con la varilla de vidrio, hasta que llegara al otro extremo, se colocó el tubo en posición vertical, e inmediatamente el ratón intenta subir en retroceso; se anotó el tiempo de subida a la marca situada a 20 cm de la base del tubo.

**Evaluación:** El resultado era positivo cuando el ratón lograba pasar la marca trazada sobre el tubo, en menos de 30 segundos. Se determinó la dosis efectiva media (DE<sub>50</sub>), es decir, la que inhibe el 50 % de la subida en retroceso de los ratones, en menos de 30 segundos.

### **7.3.2.2 ENSAYO DE LA TABLA AGUJEREADA O DE LA CURIOSIDAD**

Estudiado por Boissier (12,14)

Este test consiste en medir la actividad de un ratón colocado en una situación libre, en un lugar constituido por una tabla cuadrada con 16 orificios, de 3 cm de diámetro cada uno, simétricamente dispuestos, a una distancia de 5 cm entre cada uno. El ratón pasa periódicamente la cabeza en los agujeros, se determina el número de agujeros explorados cada minuto, durante 5 minutos. Esta prueba permite apreciar la curiosidad, la actividad exploradora y eventualmente la ansiedad, por lo cual estos efectos permiten seguir la relación de exploración, comportamiento y curiosidad.

#### **Procedimiento:**

- **Material:** Tabla agujereada de madera de 16 perforaciones y cronómetro. Se incluyen tres grupos de ratones machos albinos.
- **Grupo 1:** (testigos), recibió por vía oral, suspensión acuosa de goma arábica 30 minutos antes del experimento.
- **Grupo 2:** Tratado con el fármaco de referencia, se administró clorpromazina por vía intraperitoneal, a dosis de 5 mg/kg de peso, 30 minutos antes del experimento.
- **Grupo 3:** Tratado con la planta en estudio, se administró la infusión por vía oral, a dosis comprendidas entre 750 y 1000 mg/kg de peso, 30 minutos antes del experimento.
- El ensayo consistió en colocar al ratón en el centro de la tabla. Se cuenta el número de agujeros explorados, y se anotaron al término de cada minuto, durante 5 minutos.
- **Evaluación:** El resultado es positivo cuando el número de agujeros explorados por el animal tratado con las infusiones, disminuye hasta acercarse o igualarse al tratado con clorpromazina. Se determina la dosis efectiva media (DE<sub>50</sub>), dosis que inhibe el 50 % de la curiosidad, comportamiento y exploración del ratón durante 20 minutos.

### **7.3.2.3 ENSAYO DE LA TRACCION:** Estudiada por Courvoisier (13)

Consiste en suspender los ratones por las patas anteriores a un hilo metálico, tendido horizontalmente.

Todo ratón que no llega a efectuar un restablecimiento, que lleve al menos una de las patas posteriores a tocar el hilo metálico, está considerado como sometido a una acción sedativa.

#### **7.4 DISEÑO EXPERIMENTAL:**

Unidad experimental: Ratones albinos de 20 g de peso.

**7.4.1** Número de réplicas; se obtuvo de la siguiente forma:

$$n_j = \frac{2 N C V}{2}$$

$$n_j = 6$$

Se utilizaron 6 ratones por grupo

#### **7.4.2 ANALISIS DE LOS DATOS:**

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron pruebas no paramétricas de comparación de medianas; la de McNemer en las pruebas de Tracción y de Chimenea, la prueba de Friedman en la Tabla Agujereada y la prueba de Kruskal-Wallis en Esconder Esferas.

## 8. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

De los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados, se les aplicaron pruebas no paramétricas como la de McNemer y Kruskal-Wall y la de Friedman, reportados en los siguientes cuadros con sus respectivas gráficas.

### 8.1 ESTUDIO DE LA TOXICIDAD AGUDA:

Se les administró por vía oral a ratones albinos la infusión acuosa de las hojas secas de naranjo. Se utilizaron 5 dosis diferentes, de 1 a 5 g/kg de peso, de la infusión al 10 % de hojas, usando 6 ratones por cada grupo. No se reportó ninguna mortalidad a ninguna de las diferentes dosis después de 8 días de realizado el ensayo, por lo que se demuestra carencia de efecto tóxico. (ver tabla 1).

### 8.2 ENSAYOS FARMACOLOGICOS:

#### 8.2.1 ENSAYO DE LA CHIMENEA:

Este ensayo evaluó las funciones de equilibrio y tono muscular. En los resultados obtenidos (ver tabla 2) se puede observar que la planta en estudio no disminuyó la motricidad comparada con el control; para ello se analizó estadísticamente mediante la prueba no paramétrica de McNemer, en la cual se codificó mediante números 1 y 0 que representaban sedado y no sedado respectivamente, es decir si el ratón retrocedía en menos de 30 segundos a la marca a 20 cm de la base se consideraba como no sedado y si se tardaba más de los 30 segundos o no subía se consideraba como sedado. De el grupo control (clorpromazina), todos los ratones (100%) estuvieron sedados, mientras que el grupo testigos y el grupo de 750 g/kg de peso, no presentó ningún ratón (0%) sedado; y del grupo de 1000 g/kg de peso solamente uno (16.7 %) estuvo sedado. Con esto se demuestra que las hojas de Citrus sinensis (naranjo) no disminuyen la motricidad comparada con el control en más del 50 %.

#### 8.2.2 ENSAYO DE LA TABLA AGUJEREADA:

Esta prueba evaluó la acción tranquilizante y/o sedante al medir la reacción de exploración en el comportamiento y la curiosidad del ratón. Se encontró mediante la prueba de Friedman que la planta en estudio, a dosis de 750 y 1000 mg/kg de peso, no inhibe dicha acción en más del 50 % comparado con el fármaco de referencia y con el grupo control (ver gráfica 1).

### **8.2.3 ENSAYO DE LA TRACCION:**

Esta prueba evaluó la acción tranquilizante y sedante de la planta, encontrándose mediante la prueba no paramétrica de Mc Nemer, que carece de ella, ya que solo un ratón (16.67 %), tanto a dosis de 750 como 1000 mg/kg de peso, presentó estado de sedación, y el resto (83.33 %) se restableció en menos de 3 segundos (ver tabla 3). Con estos datos se demuestra que las hojas de Citrus sinensis (naranja) no presentaron el efecto de sedación en más del 50 % comparado con el control y el grupo testigos.

### **8.2.4 ENSAYO DE ESCONDER LAS ESFERAS:**

Esta prueba también evalúa la acción tranquilizante y/o sedante de la planta a dosis de 750 y 1000 mg/kg de peso, encontrándose mediante la prueba de Kruskal-Wallis que la planta no la posee (ver gráfica 2); ya que se encontró diferencia significativa entre los grupos experimentales y el fármaco de referencia (clorpromazina), y por el contrario, no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos experimentales y los testigos.

**TABLA No. 1**

**TOXICIDAD AGUDA (DL 50)**

<b>SUSTANCIA ADMINISTRADA</b>	<b>DOSIS</b>	<b>No. DE RATONES MUERTOS DESPUES DE 8 DIAS</b>
Hojas de naranjo (infusion al 10 %)	1 g / kg de peso	0
Hojas de naranjo (infusión al 10 %)	2 g / kg de peso	0
Hojas de naranjo (infusión al 10 %)	3 g / kg de peso	0
Hojas de naranjo (infusión al 10 %)	4 g / kg de peso	0
Hojas de naranjo (infusión al 10 %)	5 g / kg de peso	0

**TABLA No. 2**

**TEST DE LA CHIMENEA**

<b>GRUPO</b>	<b>RATONES SEDADOS</b>
TESTIGOS	0
CLORPROMAZINA	6
750 mg/kg de peso	0
1000 mg/kg de peso	1

**Nota:** Se utilizarón 6 ratones por grupo

**TABLA No. 3**

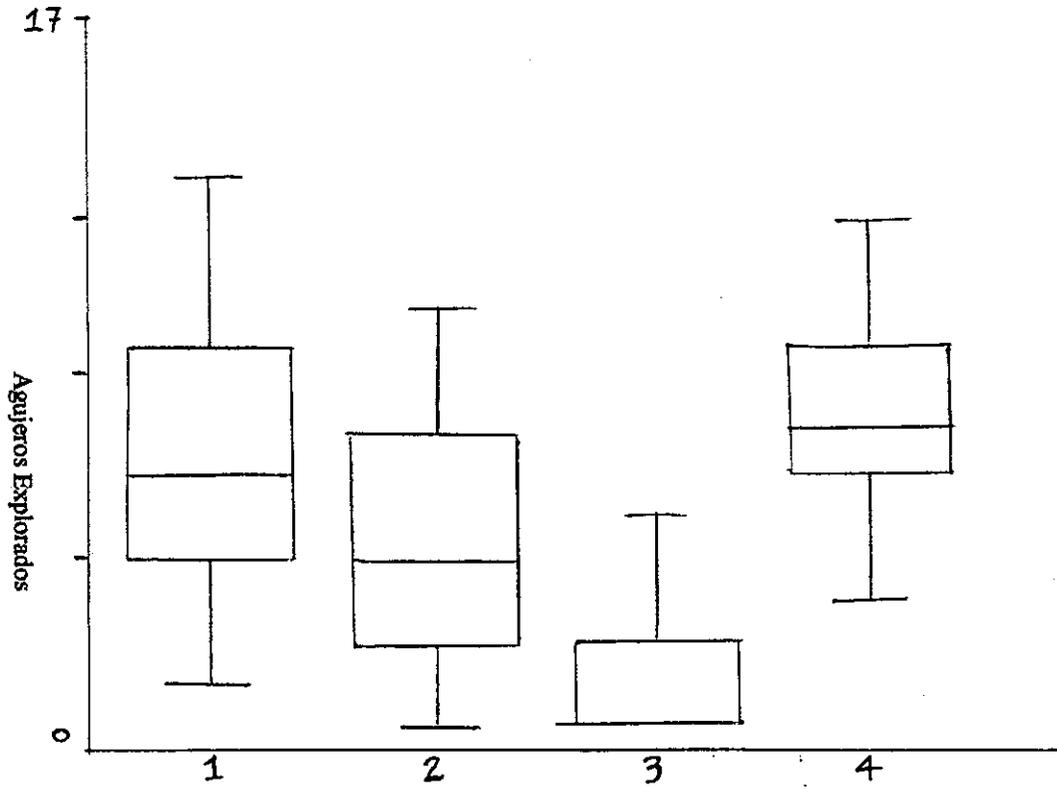
**TEST DE LA TRACCION**

<b>GRUPO</b>	<b>RATONES SEDADOS</b>
TESTIGOS	0
CLORPROMAZINA	6
750 mg/kg de peso	1
1000 mg/kg de peso	1

**Nota:** Se utilizarón 6 ratones por grupo

## GRAFICA No. 1

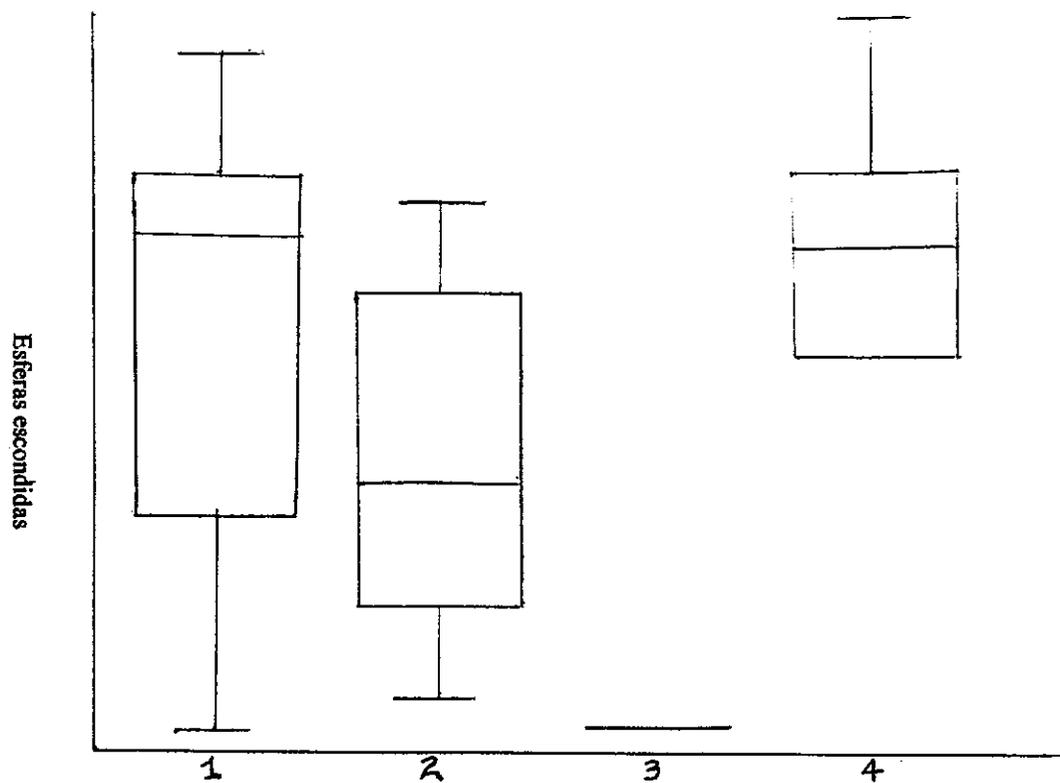
### ENSAYO DE LA TABLA AGUJERADA



Ref.      1: Dosis 750 mg kg peso  
            2: Dosis 1000 mg/kg peso  
            3: Control (Clorpromazina)  
            4: Testigos

## GRAFICA No. 2

### ENSAYO DE ESCONDER LAS ESFERAS



Ref.      **1: Dosis 750 mg kg peso**  
            **2: Dosis 1000 mg/kg peso**  
            **3: Control (Clorpromazina)**  
            **4: Testigos**

## 9. CONCLUSIONES

1. La infusión acuosa de hojas de Citrus sinensis (naranja), no posee actividad sobre el sistema nervioso central, ya que no disminuyó el equilibrio y el tono muscular (chimenea y tracción), la curiosidad y la reacción de exploración (tabla agujereada).
2. La infusión acuosa de hojas de Citrus sinensis (naranja), no posee acción sedante, ya que mediante la prueba de esconder esferas se comprobó la ausencia del mismo.
3. La infusión acuosa al 10 % de hojas de naranja, no induce efectos tóxicos observables al administrarse a ratones albinos por vía oral, a dosis de de 1 a 5 g/kg de peso,

## 10. RECOMENDACIONES

1. Continuar con los trabajos científicos sobre validación de plantas medicinales.
2. Estudiar otras parte de la planta (raíz, flores, frutos, tallos) para comprobar si alguno de ellos posee acción tranquilizante y/o sedante que reporta el uso popular del Citrus sinensis (naranja).
3. Continuar con el estudio, determinando si otros solventes pueden extraer en mejor forma el o los principios activos presentes en las hojas del Citrus sinensis (naranja).
4. Analizar los datos estadísticamente por pruebas no paramétricas como la de McNemer o Krus Kar Wall.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pahlow M. 1985 "El Gran Libro de las Plantas Medicinales". Everest. Munich. 5 ed. Pp (388-900).
2. CEMAT. Mayo 1979. "FICHAS TECNICAS SOBRE PLANTAS MEDICINALES ". SERIE 4, Nos. 1-10. 1 ed.
3. Schow, M. 1973. "Possible Mechanism of Action of Lithus Salt". Approaches and perspectives. Biochem Soc. Trans. 1 : pp (81-87).
4. Investigaciones Científicas y uso popular de plantas medicinales en el Caribe. 1986 Santo Domingo. pp (70).
5. White, A. 1988. "Hierbas del Ecuador". Plantas Medicinales. Libri mundi 3 ed. Quito, pp (222).
6. Robineau , L. 1988. "Elementos para una Farmacopea Caribeña". Seminario TRAMIL 3. La Habana Cuba. pp (25-35).
7. "Plantas Medicinales". 1988 Praga 2 ed. Pp (43).
8. Cordero, C. 1993 "Elaboración y Evaluación de Características organolépticas de las jaleas de piña y naranja". Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, (tesis de graduación Nutrición). Facultad de CC. QQ. y Farmacia. pp (1,22,23).
9. Standley et al 1958-1977 "Flora of Guatemala", Chicago USA Chicago Natural Museum, Fieldiana Botany. Volumen 24, parte 5, po (404-405).
10. Goodman, A. G. Rall, T. 1993. "Las Bases Farmacológicas de la terapéutica". Panamericana 8 ed. Pp (345-377)
11. Litter, M. 1986. "Farmacología Experimental y Clínica". El Ateneo. 7 ed Argentina pp (238-261, 262-265).
12. CEMAT. "Manual 1996" . "Validación de Plantas Medicinales con Actividad Sedante (tranaquilizante)". Universidad de Coimbra, Coimbra, Portugal.
13. Solís, F. 1983. "Contribución al estudio Farmacológico de Tila mexicana (tilo)". Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala (tesis de graduación Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. pp (1, 20-30)

14. Tejada, M. 1983. "Contribución al estudio Farmacológico de Crotalaria guatemalensis Benth Ex Oert (chipilin), como hipnótico". Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala (tesis de graduación Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. pp ( 1, 15-21).
15. Lemus, M. 1981. "Contribución al estudio Farmacológico de Lepidium virginicum (jiliplieque) como antipirético e hipnótico". Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala (Tesis de graduación Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. pp(1,2,15-17)
16. Arriaga, O. 1981. "Contribución al estudio Farmacológico de Erithrina berteroana Urban (palo de pito) como hipnótico". Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala (Tesis de graduación Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. pp(1, 20-23).
17. Moreno, A. 1981. "Contribución al estudio Farmacológico de Lippia alba como hipnótico y trnaquilizante". Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala (Tesis de graduación Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. pp (1, 15-25).
18. Reyes, M. 1995. "Contribución al estudio Farmacológico de las hojas de Daucus carota (zanahoria), Anethum graveolens (eneldo) y Achellea millefolim (milenrama), de uso popular en Guatemala como sedantes e hipnóticos". Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala (Tesis de graduación Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. pp(1-3, 15-25)
19. Sidney, S. N. John. 1988. "Non Parametric, Statics for the behavioral sciencies". Mc Graw-Hill. 2 ed. USA. Pp. 75-79, 206-215.

## **12. ANEXOS**

### **ANEXO No. 1**

#### ***DEFINICIONES:***

**1. *HIPNOTICO:***

Agente o fármaco que provoca el sueño.

**2. *SEDACION:***

Socegamiento, producción de un efecto calmante. Efecto producido por un sedante.

**3. *TRANQUILIZANTE:***

Medicamento prescrito al efecto de calmar la ansiedad o la agitación y que idealmente no produce disminución del nivel de conciencia.

**4. *AGENTE SEDANTE-HIPNOTICO:***

Fármaco que disminuye de forma reversible la actividad del sistema nervioso central y se utiliza principalmente para inducir el sueño y calmar la ansiedad.

## ANEXO No. 2

### 1. PRUEBA DE CAMBIOS DE McNEMER

#### 1.1 FUNCION:

La prueba de McNemer para la significancia de cambios es particularmente aplicable a patrones o diseños "antes o después" en los cuales cada sujeto es usado como su propio control y en los cuales las mediciones son hechas ya sea en una escala nominal u ordinal. Por lo tanto puede ser utilizada para evaluar la eficacia de un tratamiento en particular (congreso, editorial de periódico, discurso de campaña, visita personal, etc) sobre las preferencias de los votantes entre los candidatos para una elección oficial. O bien puede usarse para evaluar el efecto del traslado rural-ciudad sobre las afiliaciones políticas de las personas. Hay que notar que estos estudios en los cuales las personas pueden servir como sus propios controles y en los cuales la medición nominal o categórica debe ser apropiada para valorar los cambios "antes y después".

#### 1.2 SUMARIO DEL PROCEDIMIENTO:

Estos son los pasos en el cálculo de la prueba de cambios de McNemer:

- Colocar las frecuencias observadas en una table cuádruple.
- Determinar el número total de "cambios" A+D. Si el número total de cambios es menor de 10, usar la prueba binomial en vez de la prueba de McNemer.
- Si la frecuencia total de cambios excede de 10, calcular el valor de  $X^2$ , con la siguiente ecuación: 
$$\frac{(A-D)^2}{A+D}$$
- Determinar la probabilidad relacionada con el valor tan grande como el valor observado de  $X^2$  por referencia al Apéndice de la tabla C. Si una prueba de una vía es requerida, reducir a la mitad la probabilidad mostrada en la tabla. Si la probabilidad mostrada por el Apéndice de la Table C para el valor observado de  $X^2$  con  $Df=1$  es menor que o igual a alfa, rechazar  $H_0$  en favor de  $H_a$ .

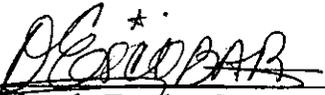
## 2. PRUEBA DE KRUSKAL-WALL:

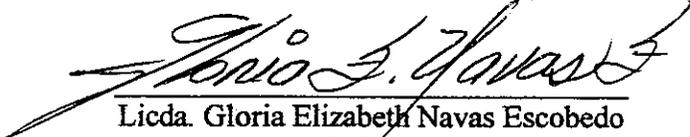
### 2.2 SUMARIO DEL PROCEDIMIENTO:

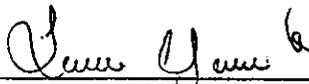
Estos son los pasos en el uso del análisis de una vía de Kruskal-Wall, de variación por rangos.

- Determinar todas las observaciones para los grupos K en una serie simple, asignando categorías de 1 a N. (las observaciones ligadas son asignadas al valor promedio de los rangos ligados).
- Determina los valores  $R_j$  (la suma de los rangos y  $R_j$ (promedio de los rangos) por cada uno de los grupos de los rangos k.
- Si una amplia proporción de las observaciones están ligadas, se calcula el valor de  $K_w$  usando la ecuación siguientes:  
$$K_w = \frac{12}{N(N+1)} \sum n_j R_j^2 - 3(N+1)$$
- El método para determinar la significancia de los valores observados de  $K_w$  depende de el número de grupos k y en el tamaño de los grupos  $n_j$ :
  - a. Si el  $k=3$  y si  $n=1, n=2, n=3$  o  $5$ , se debira utilizar bajo la suposición que  $H_0$  es cierta, en la Tabla O del Apéndice, .
  - b. En otros casos la significancia de un valor tan grande como el valor observado de  $K_w$  se puede evaluar por hacer referencia a la Tabla C del Apéndice con  $Df = k - 1$ .
- Si la probabilidad asociada con el valor observado de  $K_w$  es igual o menor que el nivel previamente fijado de significancia, se rechaza  $H_0$  en favor de  $H_a$ .
- Si  $H_0$  es rechazada se puede usar el método de comparaciones múltiples, el cual puede usarse para determinar cuales diferencias son significantes, si el ensayo involucra un tratamiento versus una comparación control, el método de comparación que esta dado en las ecuación siguiente debe ser utilizado:

$$|R_c - R_u| \geq Z_{\alpha/2(k-1)} \frac{N(N+1)}{12} (1/n_c + 1/n_u)$$

  
Oscar Eduardo Escobar Sagastume  
TESISTA

  
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo  
ASESORA

  
Licda. Lorena del Carmen Cerna Vázquez  
CO-ASESORA

  
Licda. Beatriz Batres de Jiménez  
DIRECTORA

  
Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta  
DECANA