

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las
hojas de *Schinus molle* L. "molle"; Ayacucho -2014.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:

Bach. TREJO COLLAHUACHO, Rocío Susana

AYACUCHO-PERÚ

2015

Tesis
Far 428
Tre
Ej. 2

ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS

RD.N°267-FC d la S-UNSCH-2015

Bach. Rocío Susana TREJO COLLAHUACHO

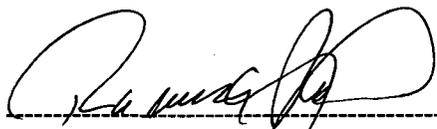
En la ciudad de Ayacucho, siendo las diez de la mañana del martes quince de diciembre del año dos mil quince, en el auditorio de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica, bajo la presidencia del Decano Dr. Emilio Germán RAMÍREZ ROCA, quien además es jurado, y con la asistencia de la Mg. Maricela LÓPEZ SIERRALTA, quien además actuará como secretaria Docente y el Doctor Johnny Aldo TINCO JAYO (Asesor) para recepcionar la sustentación de la tesis: Efecto antidiarréico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", Ayacucho – 2014. Presentada por la Bachiller en Farmacia bioquímica Srta. Rocío Susana TREJO COLLAHUACHO, quien pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica.

El decano inicia el acto de sustentación, haciendo mención a la Resolución Decanal 267-FC de la S – UNSCH- 2015 luego del cual cede la palabra a la sustentante para que inicie la exposición del trabajo de investigación, luego del cual el jurado calificador procederá a realizar las observaciones y preguntas que crea conveniente.

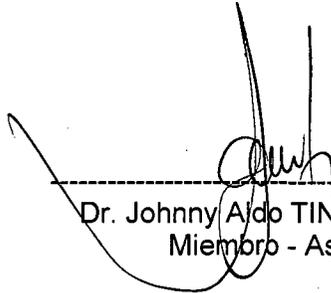
Seguidamente el decano solicita a la sustentante y público asistente que abandonen el auditorio para que el jurado calificador pueda realizar la deliberación y calificación como sigue:

Jurados	texto	Exposición	Rpta.	promedio
Dr. Emilio G. RAMÍREZ ROCA	17	17	17	17
Mg. Maricela LÓPEZ SIERRALTA	17	17	17	17
Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO	17	17	17	17
Promedio Total				17

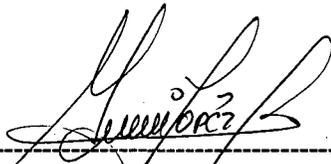
De la evaluación realizada la sustentante obtuvo una nota final de DIECISIETE (17) de lo cual dan fe los miembros del jurado calificador estampando su firma al pie de la presente. Culmino el acto de sustentación siendo las doce del día.



Dr. Emilio Germán RAMIREZ ROCA
Presidente - Miembro



Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO
Miembro - Asesor



Mg. Maricela LÓPEZ SIERRALTA
Miembro (Secretaria Docente)

DEDICATORIA

A Dios, a mi padre Roberto Trejo Quispe a mi madre Lucia Collahuacho Gutiérrez y a mis hermanos Willy Roy, Ruth y Rómulo que día a día me dan su apoyo y paciencia incondicional.

AGRADECIMIENTO

- A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Alma Mater. En cuyas aulas se forman grandes profesionales para el desarrollo de la región y el país.
- A la Facultad de Ciencias Biológicas y mucho más a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, donde adquirí conocimientos de buenos docentes para mi desarrollo profesional y conocí buenos amigos. A los docentes que día a día se comprometen más con el desarrollo profesional de los alumnos.
- Al Dr. Q.F Johnny Aldo TINCO JAYO, docente de la EFP de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, asesor del presente trabajo de investigación por su apoyo, dedicación y brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, fundamentales para la corrección de esta tesis.
- Al Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES, docente de la EFP de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, por su constante apoyo, sugerencias y dedicación.
- Al Mg. Edgar CÁRDENAS LANDEO, docente de la EFP de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, por su apoyo y sugerencia.

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. ANTECEDENTES	3
2.2. ASPECTOS BOTÁNICOS DE <i>Schinus molle</i> L. "molle"	5
2.2.1. Clasificación sistémica	5
2.3. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA	6
2.4. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	7
2.5. COMPOSICIÓN QUÍMICA	8
2.6. METABOLITO SECUNDARIO Y SU ACCIÓN FARMACOLÓGICA	9
2.6.1. Taninos	9
2.6.2. Clasificación de los taninos	10
2.6.3. Propiedades biológicas y farmacológicas	11
2.7. ENFERMEDADES DIARREICAS AGUDAS (EDA)	12
2.7.1. Diarrea	12
2.7.2. Clasificación de la diarrea	12
2.7.3. Tratamiento de la diarrea	13
2.7.4. Antidiarreicos	14
2.7.5. Opiáceos	15
2.8. LOPERAMIDA	15
2.9. MECANISMO DE ACCIÓN	17
III. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. LUGAR DE EJECUCIÓN	19
3.2. MATERIALES	19
3.3. DISEÑO METODOLÓGICO	19
3.4. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIDIARREICO EN EL TRÁNSITO INTESTINAL	21
3.5. DISEÑO EXPERIMENTAL DE LA ACTIVIDAD ANTIDIARREICA	23
3.6. DETERMINACIÓN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS	23
3.7. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTANDAR	23
3.8. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA	23
3.9. PREPARACIÓN DEL BLANCO	23
3.10. Cálculo del porcentaje de distancia recorrida por el carbón activado en el intestino delgado	23
3.11. ANÁLISIS DE DATOS	23
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
IX. ANEXOS	45

ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1	Clasificación sistémica de <i>Schinus molle</i> L. "molle".	5
Tabla 2	Composición química de <i>Schinus molle</i> L. "molle". resumida por carrasco	9
Tabla 3	Diseño experimental de la actividad antidiarreica.	23
Tabla 4	Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". Ayacucho – 2014.	26
Tabla 5	Análisis de varianza del efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". Ayacucho 2014.	46
Tabla 6	Resultados de la prueba de Tukey de los promedios de la distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo, para evaluar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". Ayacucho – 2014	47
Tabla 7	Valores descriptivos del porcentaje del recorrido del carbón activado en el intestino del cobayo para evaluar, el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". Ayacucho - 2014.	48
Tabla 8	Variación y porcentaje del tratamiento farmacológico en el recorrido del carbón activado en el intestino, Ayacucho 2014.	49

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Estructura química de Loperamida	16
Figura 2	Promedios de la distancia recorrida por el carbón activado en el intestino delgado, expresado en porcentaje, por efecto del blanco, estándar y las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle" ($P < 0.05$). Ayacucho, 2014.	27
Figura 3	Porcentaje de la variación de la distancia recorrida por el carbón activado en el intestino delgado por las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle" ($P < 0.05$). Ayacucho, 2014.	28
Figura 4	Porcentaje del efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". Ayacucho, 2014.	29

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Fotos del árbol, hojas y flores de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho 2014.	50
Anexo 2	Constancia emitida por el <i>Herbarium Huamangensis</i> de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga- Ayacucho 2014.	51
Anexo 3	Esquema de análisis físico-químico cualitativo en el extracto hidroalcohólico.	52
Anexo 4	Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". Ayacucho 2014.	53
Anexo 5	Foto de identificación de catequinas observados en la luz UV, del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". Ayacucho 2014.	54
Anexo 6	Pesaje de los cobayos en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.	55
Anexo 7	Administración de los tratamientos del extracto hidroalcohólico de <i>Schinus molle</i> L. "molle" en cobayos, en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.	56
Anexo 8	Diseción del cobayo, realizado en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.	57
Anexo 9	Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo a 100 mg/Kg de extracto. Realizados en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.	58
Anexo 10	Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo a 200 mg/Kg de extracto. Realizados en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.	59
Anexo 11	Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo a 300 mg/Kg de extracto. Realizados en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.	60
Anexo 12	Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo con el blanco. Realizado en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.	61
Anexo 13	Tinción del estómago del cobayo con carbón activado. Observado en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.	62

RESUMEN

Las enfermedades diarreicas continúan siendo uno de los principales problemas de salud pública en los países de desarrollo, siendo las causas principales de mortalidad y morbilidad en el mundo, afectando a todo grupo de edad, los más afectados son los niños menores de 5 años. El presente trabajo de investigación se realizó para determinar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", estas fueron recolectadas en el distrito de Accos Vinchos, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho. El estudio se realizó en los laboratorios de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, con el objetivo de evaluar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", en cobayos machos, durante los meses de octubre a marzo de 2015. Los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas fueron compuestos fenólicos y/o taninos, flavonoides, triterpenos y esteroides, catequinas, resinas, saponinas, azúcares reductores y cumarinas. Se usaron 25 cobayos de 500 y 600 g de peso distribuidos aleatoriamente en cinco tratamientos: Agua destilada (blanco), Loperamida (estándar), extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" a 100, 200 y 300 mg/kg de peso. Los resultados muestran que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" a 100 mg/Kg de 39,1%, a 200 mg/Kg de 34,8%, a 300 mg/Kg de 92.7%, teniendo similar efecto antidiarreico el de 300 mg/Kg frente al estándar Loperamida 2 mg/Kg que representa el 100% del efecto antidiarreico. Se concluye que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" a dosis de 300 mg/Kg de peso, tiene mayor efecto antidiarreico estadísticamente similar a la Loperamida.

Palabras clave: *Schinus molle*, actividad antidiarreica, extracto hidroalcohólico.

I. INTRODUCCIÓN

El molle es muy apreciado como desinflamante, para curar heridas y dolencias de la garganta inflamada, en artritis y dolores reumáticos. Para la curación de heridas se prepara un cocimiento de ramas y con el agua se hacen lavados diarios; para desinflamar hinchazones se aplica un emplasto de hojas trituradas; para curar males renales y hepáticos se toma el agua de cocimiento; para los casos de reumatismo se aplica ramas y hojas soasadas en la parte afectada; para la garganta irritada se hacen gárgaras de agua de cocimiento de hojas.¹

Es así que el *Schinus molle* L. "molle" es una especie vegetal nativa de amplia distribución en el Perú, con mayor abundancia entre los valles interandinos, especialmente de las regiones áridas y semiáridas.²

La diarrea es una consecuencia de la alteración en el transporte de agua y sus electrolitos a nivel del intestino, dando como resultado un aumento en el volumen del agua neta desde la mucosa intestinal hasta el lumen, que se traduce en los siguientes síntomas: mayor frecuencia de evacuación, incremento del volumen de agua y mayor volumen de las heces. Todo esto propicia riesgos como: deshidratación y trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.³

Una de las principales causas de morbimortalidad infantil es la enfermedad diarreica aguda (EDA), la cual es considerada como un problema de salud pública en países en desarrollo. Factores socioeconómicos, sanitarios, ambientales, migraciones poblacionales, sumado a las condiciones de extrema pobreza siguen favoreciendo el desarrollo de enfermedades inmunoprevenibles, como la (EDA). La población más vulnerable son los niños con un rango de edad entre los 0 y los 5 años, la organización mundial de la salud (OMS) estima un tasa de mortalidad de alrededor de 3,2 millones de casos por año, con una mortalidad de 2,2 millones por año. Otros factores que incrementan la mortalidad son la deshidratación, desnutrición y otras infecciones graves. Según la UNICEF, en un informe

mundial sobre el estado de salud de infancia en el 2002, 11 millones de niños menores de 5 años, 20 cada minuto, mueren cada año en el mundo.⁴

En nuestro país la demanda asistencial contra esta patología nos exhorta a disponer de algún recurso terapéutico que ralentice la alteración en el transporte de agua y sus mediadores (endógenos y exógenos), la sintomatología consecuente a nivel de la motilidad intestinal, y reducir los síntomas residuales; este efecto deseado se traduce en caracterizar las propiedades antidiarreicas del recurso fitoterapéutico *Schinus molle* L. "molle".

Los objetivos trazados en esta investigación fueron:

Objetivo general

- Evaluar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle".

Objetivos específicos

- Determinar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle".
- Determinar la dosis con mayor efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas *Schinus molle* L. "molle".
- Comparar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L, "molle" con la Loperamida.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES.

La medicina natural ha sido utilizada en todas las culturas y civilizaciones contra las enfermedades y contra la muerte utilizando las plantas medicinales mayormente en el marco de la medicina, donde se transforman para aislar los principios activos.⁵

Desde la antigüedad, la gente ha ido adquiriendo conocimiento sobre el uso adecuado de las propiedades medicinales, el cual le ha permitido dejar un legado que se ha ido de generación a generación.²

El *Schinus molle* L. "molle" es una especie nativa de amplia distribución en el Perú; entre los 1000 y los 3200 metros, con mayor abundancia en los valles interandinos, por su rusticidad y adaptación a las zonas agrestes e inhóspitas de la sierra, donde difícilmente podría prosperar cualquier otra especie introducida, sin embargo; son pocos los trabajos dedicados al estudio del molle, pese a ser una planta representativa y de gran importancia en el Perú y en nuestra zona.⁶

La diarrea es un problema de salud pública, principalmente en países en vías de desarrollo, donde los medicamentos antidiarreicos no siempre están al alcance de toda la población y presentan efectos secundarios indeseables. Una alternativa de tratamiento es el empleo de plantas medicinales, práctica común en un gran número de países. A nivel mundial las enfermedades diarreicas son consideradas como una de las principales causas de morbilidad, con tasas que van desde 2 a 12 o más padecimientos por persona al año, los cuales representan un estimado de 12,600 muertes de niños por día en Asia, África y América Latina.⁷

En nuestro país la demanda asistencial contra esta patología nos exhorta a disponer de algún recurso terapéutico que ralentice la alteración en el transporte de agua y sus mediadores (endógenos y exógenos), la sintomatología consecuente

a nivel de la motilidad intestinal, y reducir los síntomas residuales; este efecto deseado se traduce en caracterizar las propiedades antidiarreicas del recurso fitoterapéutico *Schinus molle* L. "molle".

En la investigación: Evaluación del poder antioxidante de fracciones de aceite esencial crudo de *Schinus molle* L. obtenidas por destilación al vacío. Concluyendo que el fraccionamiento de los aceites esenciales crudo puede ser un procedimiento interesante para potenciar las características antioxidantes de los mismos, permitiendo además un mejor conocimiento de cuales compuestos contribuyen a mejorar la capacidad de atrapar radicales. ³

En la investigación: Efectos toxicológicos de extractos de molle (*Schinus molle*) y lantana (*lantana camara*) sobre *chrysoperla externa* (neuroptera: chrysopidae), *trichogrammapinto* (hymenoptera: trichogrammatidae) y *copidosomakoehleri* (hymenoptera: encyrtidae) en el Perú. Con resultados, los extractos acuosos de molle y lantana, a las concentraciones empleadas no causaron efectos estadísticamente significativos en la mortalidad de larvas, en cambio los extractos hexánicos de molle y lantana tuvieron efectos ovicidas. ⁸

En la Actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* "molle" Ayacucho – 2008. Se demostró que la crema tiene la actividad cicatrizante siendo el de mayor efecto la crema a base de resina al 2% con un porcentaje de actividad cicatrizante de 57.6%. ⁹

También en la Actividad cicatrizante de una pomada con aceite esencial de *Schinus molle* L. "molle" en ganado vacuno con heridas infectadas y en ratones. Los resultados fueron que el producto posee propiedades cicatrizantes frente a heridas infectadas en ganado vacuno las que sanaban de manera apropiada; asimismo, los experimentos llevados a cabo en ratones de cepa Balb C₅₃, corroboraron así la experiencia mencionada, siendo la concentración al 2% la que presentó mayor poder cicatrizante frente a la pododermatitis y mastitis subclínicas. ¹⁰

En la Actividad antifúngica del extracto etanol *Schinus molle* y el Fluconazol sobre *Candida albicans*, los resultados muestran que el extracto etanólico de *Schinus molle* utilizando las hojas de la planta con 25 ug/mL presentó un halo de inhibición ≥ 20 mm mostrando así actividad antifúngica frente a cepas clínicas de *Candida albicans* ATCC 10231. ¹¹

Así también en la investigación In vitro del efecto antibacteriano de los extractos de *Bidens pilosa*, *Lantana cámara*, *Schinus molle* y *Silybum marianum*. Los extractos mostraron actividad contra *S. aureus*; la que exhibió la mayor actividad fue *Bidens pilosa* y *L. camera*, *S. molle* y *S. marianum* manifestaron capacidad moderada para inhibir el crecimiento de *S. aureus*.¹²

En la Evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto acuoso de la corteza de *Schinus molle* L. "molle", en íleo aislado de cobayo. Ayacucho-2007; se demostró que el extracto acuoso tiene efecto antiespasmódico en el íleo aislado de cobayo, donde la acetilcolina produjo una respuesta contráctil máxima de 10 cm, que fue inhibida en un 92.0% por la atropina a una dosis de 4.28×10^{-4} mg/mL y en 75.98% y 82.27% con el extracto acuoso a las dosis de 0.07 mg/mL y 0.14 mg/mL, respectivamente.¹³

En la Actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico de hojas, tallos y frutos de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho 2011, mostraron actividad antioxidante de captación de radicales libres, en relación con la vitamina C y ácido tánico, los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas, tallos y frutos de *Schinus molle* L. "molle" fueron los compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, lactonas, azúcares reductores y saponinas respectivamente.¹⁴

2.2. ASPECTOS BOTANICOS DE *Schinus molle* L. "molle"

2.2.1. Clasificación sistémica:

División	:	MAGNOLIOPHYTA
Clase	:	MAGNOLIOPSIDA
Subclase	:	ROSIDAE
Orden	:	SAPINDALES
Familia	:	ANACARDIACEAE
Género	:	<i>Schinus</i>
Especies	:	<i>Schinus molle</i> L.
Nombre Vulgar	:	molle

Tabla 1: constancia emitida por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Anexo 6)

Esta familia comprende como medio millar de especies leñosas propias de los países cálidos y templados; con hojas simples o compuestas. Las flores son pequeñas hemafroditas o unisexuales. Y están dispuestas en panículas alargadas, los frutos en forma de drupas en racimos colgantes, cada fruto de 5 a 9 mm de diámetro, rosados o rojizos, con exocarpo coriáceo, lustroso, seco en la madurez, mesocarpio delgado y resinoso, cada fruto contiene una o dos semillas, las cuales poseen un embrión bien diferenciado que llena toda la cavidad; la testa y el endospermo son delgados, el mesocarpio forma parte de la unidad de dispersión.¹⁵

2.3. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Etiología: La palabra molle proviene posiblemente de la palabra quechua “mulli”, aunque hay otra opción que refiere que es de origen Quiché, en donde “MO” significa cierta clase de mosquito y “LE”, hoja. Es decir hojas de mosquito.^{13,16}

Forma: Es un árbol perennifolio, de 4 a 8 metros de altura en algunos lugares propicios pueden llegar a medir hasta 15 metros de altura, tiene un diámetro a la altura de pecho de 25 a 35 cm.^{13,17}

Copa/hojas: Copa redondeada y abierta, proporcionando sombra moderada. Hojas compuestas, alternas, de sombra, de 15 a 41 folios alternos, con nervadura central bien marcada y prominente en ambas caras, generalmente apareados, de 0.85 a 5 cm de largo, estrechamente lanceoladas, de color verde amarillento.

Ramas/ tronco/ tallo: Tronco nudoso, ramas flexibles, colgantes y abiertas. El tallo es grueso, tortuoso, con frecuentes excreciones corticales y resina blanquecina. La corteza es gruesa, fisurada, color marrón oscuro, madera dura y compacta.

Flores: Panículas axilares en las hojas terminales, de 10 a 15 cm, flores muy pequeñas y numerosas, de color amarillento, miden 6mm transversalmente. las flores masculinas o estaminadas constan de cáliz y corola de 5 piezas, 10 estambres desiguales insertados sobre un disco, de los cuales 5 alternan con los pétalos, tienen un ovario globoso súpero, uniovular, 3 carpelos y 5 lóculos conteniendo una semilla por lóculo, terminan en 3 pistilos y estigmas en forma de cabezuela, tienen 8-10 estaminodios pequeños.^{13,18,6}

Frutos: Drupas en racimos colgantes, cada fruto de 5 a 9 mm de diámetro, con epicarpio rosado o rojizo brillante, con exocarpo coriáceo, seco en la madurez, el mesocarpio forma parte de la dispersión. Tiene sabor ardiente y picante. Inmaduro es carnoso y de color verde.

Semillas: Negras lisas y opacas, conteniendo el embrión en dos cotiledones.

Raíz: sistema radical extendido y superficial.

Sexualidad: Dioica.

Numero de cromosomas: $2n=28$.¹⁹

USOS TRADICIONALES:

En el alimento: Las semillas molidas del molle se usan como pimienta blanca y las enteras como pimienta rosada. Con la cubierta dulce de las semillas se prepara chicha y la leche de molle, que es una chicha no fermentada que adelgaza sin debilitar. La miel de molle se elabora hirviendo el líquido de los frutos maduros hasta que toma consistencia de jarabe.

En la medicina casera: El molle es usado como antirreumático, purgante, cefalálgico, cicatrizante, depurativo de la sangre y antiespasmódico. También combate malestares de riñón, vejiga e hígado, así como diversos dolores corporales y algunas afecciones respiratorias. La infusión de las hojas se utiliza contra el reumatismo y como depurativo de la sangre. Se trata de una planta ampliamente utilizada por la medicina tradicional. A su corteza y resina se le han atribuido propiedades tónicas, antiespasmódicas y cicatrizantes y la resina es usada para aliviar las caries. Al frotarse en la piel genera una sustancia que aleja a los mosquitos. Los frutos frescos en infusión se toman contra la retención de orina.²⁰

El jugo de la hoja se utiliza para tratar la oftalmía y reumatismo; una infusión de extracto de corteza se utiliza para la diarrea, y la resina de la corteza es un purgante peligroso. Otras propiedades medicinales conocidas del árbol incluyen usarlo como un astringente, un balsámico, diurético, expectorante, masticatoria, estomacal, tónico y vulnerario. Las dolencias que se sabe para tratar incluyen amenorrea, la bronquitis, la gingivitis, la gonorrea, la gota, la tuberculosis, tumor, úlcera, uretritis, verrugas, heridas, y urogenital y las enfermedades venéreas.¹³

En la artesanía: Al cocer las hojas y la corteza del molle se obtiene un líquido de color amarillo intenso, que es utilizado como insumo para teñir diversos tejidos.

Como repelente: Con el fin de repeler algunas plagas, se entierran ramitas de Molle en los surcos de los campos de cultivo. También se sabe que las hojas puestas entre la ropa pueden eliminar polillas.²⁰

El aceite esencial se ha administrado en cápsulas como antihemorrágico y la gomorresina se ha empleado con éxito en las bronquitis. La corteza y las hojas se usan exteriormente para la hinchazón de los pies, las heridas y úlceras; le atribuyen además propiedades emenagogas.²¹

2.4. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

El molle es oriundo de los valles interandinos, especialmente de las regiones áridas y semiáridas de las serranías y el bosque montano bajo. También crece tanto de manera silvestre como cultivada en zonas secas de la costa, la serranía y parte de la Amazonía, desde el nivel del mar hasta los 3,200 msnm. Desarrolla con mayor eficiencia en lugares con suelos ligeros a rocosos y bajo condiciones climáticas tropicales y templadas. Por su enraizamiento profundo es resistente a la sequía. La raíz profunda que desarrolla el germen antes de aparecer por encima del suelo es causa de la dificultad de trasplantar esta especie. El molle mide entre 10 y 15 metros de alto. Su tronco puede tener un diámetro de unos 1,5 metros en la base y es muy ramificado en la parte superior. Su corteza es de color café claro, ligeramente grisáceo y su textura es un tanto áspera y agrietada. En su juventud, el molle a menudo tiene tendencias de crecer como un arbusto, entonces para logra un porte de árbol, es necesario la poda de formación. El follaje del molle es perenne, denso y sus ramas son colgantes. Las hojas son compuestas, lanceoladas, de márgenes lisos o aserrados, muy aromáticas y miden entre 1,5 a 4 cm de largo. Las flores del molle son pequeñas, hermafroditas o unisexuales, y están dispuestas en panículas alargadas. Los frutos del molle tienen un color rosado-rojizo muy llamativo, están agrupados en racimos, poseen un mesocarpio de sabor dulce y contienen con una semilla dura y picante. Estas semillas son de color negro, tienen la textura rugosa, una forma redondeada y su tamaño varía entre los 3 y 5 mm de diámetro.²⁰

2.5. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE *Schinus molle* L. “molle”:

La composición química de *Schinus molle* L. “molle” en el extracto hidroalcohólico de las hojas reportó la presencia de resinas, fenoles y/o taninos, terpenos y/o esteroides, lactonas y/o cumarinas, flavonoides, saponinas, quinonas, catequinas, azúcares reductores, aminos y principios amargos.⁹

En el estudio de la composición química del extracto hidroalcohólico de hojas, tallos y frutos de *Schinus molle* L. “molle”, los metabolitos secundarios presentes en las hojas y tallos fueron: saponinas, lactonas y/o cumarinas, flavonoides, fenoles y/o taninos, principios amargos y en los frutos; azúcares reductores, fenoles y/o taninos y principios amargos.¹⁴

En estudio realizado de la actividad cicatrizante de una pomada a base del aceite de *Schinus molle* L “molle”, indica que los metabolitos secundarios presentes

son: taninos, alcaloides, flavonoides, saponinas esteroidales, esteroides, terpenos y aceite esencial.¹⁰

Los reportes de la composición química de *Schinus molle* L. "molle" determinada por algunos autores, utilizando espectroscopia infrarroja y cromatografía gaseosa resumida por carrasco: ¹⁹

Tabla 2: composición química de *Schinus molle* L. "molle".

Parte utilizada	Composición química	referencia
corteza	Ácido linoléico, ácido eúrico, ácido lignocérico.	Diamanto Glous y Kull.1981
Corteza y hojas	Cyclitol, glucosa, fructuosa, arabinosa, xilosa, manosa galactosa, glucosamina.	Diamanto Glous y Kull.1981 Bar – Nun y Col. 1981
	Fitosterina, levulosa, ácido palmítico, ácido esteárico.	Mortes y Wilkomiesky.1985 Diamanto Glous y Kull.1981
Hojas	Preisocalamanidiol.	Delvalle y Col. 1987
	Ácido linoléico, ácido bohémico, ácido lignocérico.	Diamanto Glous y Kull.1981
Fruto	Metil isomasticadienolálico.	Pozzo y Coll. 1976
	Ácido 3-epi-isomasticadienolálico.	Pozzo y Coll. 1978
	Ácido masticadienonámico, lactosa.	Joel y Coll. 1978
	Ácido lignocérico, α - amyrina, β – citosterol, ácido cetótico.	Hashim y Coll.1978
	Myrceno, limonemo, α - cadeniol.	Bernhard y Coll. 1983
	A- felandreno, dideneno, β - feland.	Anon Wrolstad. 1963

Carrasco. Tesis de la U.N.M.S.M. 1998

2.6. METABOLITO SECUNDARIO Y SU ACCIÓN FARMACOLÓGICA

2.6.1.Taninos

Los compuestos fenólicos hidrosolubles que tienen un peso molecular comprendido entre 500 y 3000 g/mol, presentan junto a la reacción clásica de los fenoles, la propiedad de precipitar alcaloides, gelatina y otras proteínas.²²

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

constrictor sobre los pequeños vasos superficiales. Al precipitar las proteínas los taninos originan un efecto antimicrobiano y antifúngico.²³

Los taninos le confieren propiedades astringentes (antidiarreica, cicatrizante) y antisépticas, efecto reforzado por la acción de la juglona, que además es aperitivo, colagogo ligeramente hipoglucemiante, antihelmíntico y queratolítico.²⁴

2.6.2. Clasificación de los taninos

Se distinguen desde antiguo, en los vegetales superiores, dos grupos de taninos diferentes por su estructura y por su origen biosintético: taninos hidrolizables y taninos condensados.²⁵

- **Taninos hidrolizables:** son poliésteres de un azúcar, generalmente glucosa, o de un poliol y un número variable de ácidos fenólicos. So hidrolizables por ácidos, álcalis y enzimas. Según la naturaleza del ácido unido a la glucosa o al poliol se han distinguido clásicamente dos tipos de taninos hidrolizables: taninos gálicos, cuando el ácido fenólico es el ácido gálico, ácido 3,4,5- trihidroxibenzóico y los taninos elágicos cuando el ácido fenólico es el hexahidroxidifénico (HHDP) y sus derivados de oxidación ²⁵

- **Taninos condensados o proantocianidinas:** son oligómeros y polímeros flavánicos. Están constituidos por unidades de flavan-3-oles o "catequinas" unidos entre sí por enlaces C-C. se diferencian de los taninos hidrolizables en que sus moléculas son más resistentes a la ruptura, carecen de osas y su estructura está relacionada con los flavonoides.²⁵

Los grupos de flavonoides y no flavonoides, se pueden encontrar formando compuestos de muy alto peso molecular (>500 UMA), llamados, en ambos casos, taninos. Sin embargo, cada grupo origina un tipo específico de taninos: los no flavonoides polimerizan para formar taninos hidrolizables, mientras que ciertos flavonoides, al polimerizar, forman taninos condensados. Los taninos son compuestos que no solo poseen un elevado peso molecular, sino además presentan suficientes grupos hidroxilo unido a estructuras fenólicas que les confieren la característica de formar complejos con proteínas, minerales y otras macromoléculas. Los taninos hidrolizables, como los galotánicos o elagitaninos, provienen de la esterificación de compuestos polifenólicos no flavonoides, como el ácido gálico o elágico, respectivamente. Por su parte, los taninos condensados o proantocianidinas, provienen de la esterificación de compuestos polifenólicos flavonoides, como las catequinas o flavan-3-oles.²⁶

2.6.3. Propiedades biológicas y farmacológicas

Sus propiedades más conocidas y avaladas por la experimentación son debidas a su capacidad para formar complejos con varias sustancias; pero además su actividad antioxidante, basada en la captura de radicales libre, contribuye a sus acciones farmacológicas.²⁵

Los taninos se han utilizado desde antiguo por sus propiedades astringentes en uso interno y externo. Esta propiedad está ligada, a su capacidad por unirse a las proteínas de la piel y de las mucosas, provocando una especie de curtido que hace que las capas superficiales sean menos permeables y protejan a las capas subyacentes, de ahí su empleo en uso externo como cicatrizante y en el tratamiento de quemaduras.²⁵

En uso interno son antidiarreicos y además de disminuir el peristaltismo, tienen acción antiséptica; esta acción se ejerce también en uso externo por lo que son útiles en el tratamiento de dermatosis. Son también contraveneno de metales pesados y de alcaloides. Además, son vasoconstrictores venosos, por lo que se emplean en el tratamiento de varices y hemorroides.²⁵

Los polifenoles o taninos han acompañado la vida humana desde sus comienzos, como componentes comunes e inevitables en alimentos y bebidas de origen vegetal, a los cuales contribuyen en el sabor y la palatabilidad por su astringencia.²⁷

El curtido consiste en el establecimiento de enlaces entre las fibras de colágeno de la piel, lo que le confiere resistencia al agua, calor y abrasión. Esta capacidad de acomplejarse con macromoléculas explica la astringencia, al precipitar las glicoproteínas ricas en prolina que contiene la saliva.²⁷

Los taninos vegetales se usan también en la producción de colorantes y tintes o como tratamiento versátil en medicina tradicional. Otras aplicaciones se dan en la industria del vino, la cerveza, te y cacao. En farmacia solo se cuenta con anti-diarréicos, a pesar de las notables actividades como antioxidantes, y otras actividades biológicas, como antitumorales, antivirales e inhibidores de enzimas, agentes hepatoprotectores, vasodilatación dependiente de óxido nítrico.²⁷

2.7. ENFERMEDADE DIARREICA AGUDA (EDA)

La diarrea es un problema de salud pública, principalmente en países en vías de desarrollo, donde los medicamentos antidiarreicos no siempre están al alcance de toda la población y presentan efectos secundarios indeseables. Una alternati-

va de tratamiento es el empleo de plantas medicinales, práctica común en un gran número de países.⁷

2.7.1. Diarrea

La diarrea se define como una disminución de la consistencia de las heces, que suele acompañarse de un aumento en el número de deposiciones. Es un trastorno muy frecuente que puede ser producido por numerosas causas.²⁸

La definición médica de diarrea implica más de tres deposiciones al día o el aumento de la cantidad heces a más de 200g/24h en sujetos adultos. El paciente lo percibe como una disminución en la consistencia de las heces que causa urgencia y /o molestia abdominal. Este a menudo, incontrolable deseo de evacuar suele ser el único o principal problema, acompañado con mucha frecuencia de cólicos y dependiendo de la etiología, puede acompañarse de moco, pus o sangre en las heces. Se entiende por diarrea cuando el cuadro se extiende por más de dos semanas (rara vez infecciosa) u diarrea aguda si la duración es menos de dos semanas.²⁹ La diarrea aguda es una de las enfermedades más comunes en niños y la segunda causa de morbilidad y mortalidad a escala mundial. La morbilidad es casi totalmente a expensas de países en desarrollo.³⁰

Según la organización mundial de la salud (OMS) y UNICEF, hay alrededor de dos mil millones de casos de enfermedad diarreica a nivel mundial cada año y 1,9 millones de niños menores de 5 años de edad fallecen a causa de diarrea anualmente, fundamentalmente en los países en desarrollo.³¹

2.7.2. Clasificación de la diarrea

Desde el punto de vista fisiopatológico, las diarreas se pueden clasificar en osmótica, secretoras o motoras, según cual sea el mecanismo que más contribuye a su producción, si bien pueden coincidir varios mecanismos en un mismo paciente. Desde un punto de vista terapéutico resulta útil diferenciar las diarreas en agudas y crónicas.^{32, 33}

- **Diarrea aguda**

Puede haber una causa infecciosa; en sus formas más graves, las alteraciones hidroelectrolíticas adquieren particular protagonismo que deberá ser tratado. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas y a corregir las complicaciones. Reposición de líquidos y electrolitos, tratamiento antiinfeccioso.^{32, 33}

- **Diarrea crónica**

Existen causas muy diversas, con frecuencia de naturaleza motórica, de etiología con frecuencia mal definida. Al desconocerse la causa, es imposible el trata-

miento etiológico. El objetivo consiste en administrar fármacos que corrijan los mecanismos fisiopatológicos y alivien así los síntomas. Dentro de la diarrea crónica se encuadra la denominada enfermedad inflamatoria crónica intestinal idiopática, de la que la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son sus entidades clínicas más representativas.^{32, 33}

- **Diarrea osmótica**

Se caracteriza por una inadecuada absorción de las sustancias de la luz intestinal. Se ve principalmente en síndromes de mal absorción, por ejemplo, la enfermedad celiaca o la absorción de solutos mal absorbido.^{33, 34}

Esta causada por la presencia en la luz intestinal de cantidades anormalmente grandes de soluto no absorbibles osmóticamente activo. Es característica de enfermedades que conllevan mal absorción de hidratos de carbono y de la diarrea producida por muchos laxantes.²⁹

- **Diarrea secretora**

Se ve en aumento en la absorción o disminución de la absorción de electrolitos y agua en la luz intestinal. Es causada por toxinas de bacterias, por la presencia de un tumor productor de péptido intestinal vaso activo.^{33, 34}

- **Diarrea inflamatoria**

Se da con un aumento de permeabilidad de la mucosa intestinal. A menudo debido a enfermedades del tracto gastrointestinal, como el cáncer de colon, colitis ulcerosa, etc. o en patologías donde no se absorben los ácidos biliares, que entrarán en el colon con un aumento de la afluencia de electrolitos. Puede producirse incluso con el hipertiroidismo.^{33, 34}

2.7.3. Tratamiento de la diarrea

La terapia de rehidratación oral es uno de los tratamientos utilizados para prevenir o tratar la diarrea de cualquier etiología, para tal fin puede utilizarse sales de rehidratación oral (SRO) o recurrir al uso de soluciones caseras.

La terapia de rehidratación es una mediada utilidad exitosamente para rehidratar entre el 90 y 95% de los pacientes deshidratados por diarrea, reducir entre un 49 y 50% la tasa de letalidad intrahospitalaria, es una intervención altamente costo-efectiva y su empleo temprano en el hogar puede prevenir el agravamiento de los casos y reducir el número de ingresos hospitalarios. Cuando una persona tiene episodios diarreicos pierde agua y sales, los cuales son esenciales para el adecuado funcionamiento del cuerpo y la captación de nutrientes, la terapia de rehidratación oral son preparadas a base de glucosa, sodio, potasio, citrato y

cloruro a la cual pueden adicionarse colorantes saborizantes. Dentro de los líquidos disponibles en el hogar o métodos caseros pueden emplearse soluciones a base de papa, plátano u otros líquidos frecuentemente empleados como agua de arroz, té e infusiones de hierbas. Lo más importante es de cualquier manera evitar la deshidratación del paciente ya que es el principal factor de riesgo asociada a la mortalidad en la enfermedad diarreica.⁴

2.7.4. Antidiarreicos

Los antidiarreicos se pueden usar con seguridad en pacientes con diarrea aguda de intensidad leve a moderada, pero no se deben usar en pacientes con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o enfermedades tóxicas sistémicas debido al riesgo de poder agravar la condición subyacente. Los antidiarreicos también se usan para controlar la diarrea crónica causada por enfermedades como el Síndrome del Intestino Irritable (SII) y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).³⁵

El riesgo principal de la diarrea aguda es la deshidratación, por tanto los tratamientos que suelen aplicarse tienen la finalidad de reducir la pérdida fecal del agua y restituir los líquidos y electrolitos perdidos. El tratamiento de rehidratación por vía oral, iniciado poco después de haber iniciado la diarrea es un componente eficaz del tratamiento, independientemente del origen del problema.

La piedra angular en el tratamiento farmacológico inespecífico de las diarreas siguen siendo las agonistas de los opioides como la Loperamida y Difenoxilato. El subsalicilato de bismuto brinda alivio sustancial en caso de diarreas leves o moderadas y tienen utilidad para profilaxis de la diarrea del viajero causada por diversos agentes infecciosos.²⁹

Los constipantes son drogas que disminuyen la frecuencia de las deposiciones en las diarreas. Los grupos más importantes son los opiáceos, los adsorbentes, los astringentes y los compuestos de bismuto. Actualmente, tienen indicación en cuadros de diarrea de diferentes orígenes pudiendo utilizarse en diarreas infecciosas con o sin concomitante de antibióticos, siempre y cuando no se sospeche la presencia de gérmenes enteroinvasivos.³⁶

2.7.5. Opioides

Son los constipantes más frecuentemente usados. La morfina fue el primer opiáceo utilizado como antidiarreico, el desarrollo de opiáceos con escasos efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), desplazó las drogas clásicas y, en la actualidad, los dos opiáceos más frecuentemente utilizados como antidiarreicos son el Difenoxilato y la Loperamida (derivados de la meperidina).³⁶

Las acciones farmacológicas de ambas drogas son las de los opiáceos. Son agonistas μ y, probablemente ó aumentan las contracciones tónicas pero disminuyen las peristálticas y disminuyen el contenido de agua y electrolitos de las heces, por 2 mecanismos:

- Disminución de las secreciones digestivas.
- Enlentecimiento del tránsito intestinal con mayor reabsorción de agua y electrolitos.³⁶

Los agonistas de los opioides pueden afectar la función gastrointestinal por medio de sitios centrales y periféricos. Hoy en día para tratar las diarreas se usa los opioides sintéticos Difenoxilato y Loperamida. Un motivo de esta preferencia consiste en que estos agentes penetran en SNC y pueden tener efectos antidiarreicos en dosis que tienen muy pocos efectos centrales.³⁵

La acción antidiarreica de los opioides se consigue con dosis que no llegan a producir analgesia y es más intensa cuando se administran por vía oral. La acción opioide es completamente antagonizada por naloxona. No se debe olvidar que los opioides también al parecer facilitan la absorción de agua y electrolitos en el intestino, impiden la liberación de prostaglandinas e inhiben la secreción provocada por toxina colérica; todos estos hechos pueden contribuir a su acción antidiarreica.³²

La acción inhibitoria se manifiesta a todo lo largo del tubo digestivo. A nivel gastroduodenal, aumenta el tono y reducen la motilidad en la porción antral y pilórica del estómago, y aumentan el tono de la primera porción del duodeno; en consecuencia, provocan un retraso en el vaciamiento gástrico.³²

2.8. LOPERAMIDA

Es un agonista opioide, derivado estructural de la petidina, de venta libre no tiene propiedades analgésicas ni potencial de adicción. No se ha reportado tolerancia con el uso a largo plazo. Típicamente se administra en dosis de 2 mg de 1 a 4 veces al día.³⁴ Es poco probable que se abuse de este fármaco por vía parenteral, a causa de su baja liposolubilidad; las grandes dosis de Loperamida administradas a voluntarios no producen los efectos placenteros típicos de los opioides. El régimen de dosificación ordinaria es de 4 a 8 mg/día; la dosis diaria no debe pasar de 16 mg.³⁴

En niños, las dosis terapéuticas altas pueden provocar efectos centrales, siendo preferible no utilizarla. Junto a la acción anti propulsora muestra un efecto anti secretor muy intenso, inhibiendo la liberación de prostaglandinas y la respuesta a

la toxina colérica. Alguno de estos efectos no es antagonizable por naloxona, por lo que puede deberse a acciones extra opiáceas; en este sentido, se ha destacado su relación estructural con el verapamilo, fármaco que con frecuencia ocasiona también estreñimiento.³⁴

La Loperamida incrementa, además, el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal en pacientes con diarrea. La Loperamida se absorbe por vía oral, con un T_{máx} de 4 horas, y se concentra especialmente en el tubo digestivo y en el hígado. Su semivida es de 7-15 horas, por lo que su acción es bastante prolongada. La eliminación urinaria es escasa. En la diarrea aguda, la dosis inicial es de 4 mg, seguida de 2 mg cada vez que ha habido defecación hasta un máximo de 16mg/día. En la crónica, la dosis es de 2mg, 3 veces al día; puede aumentarse hasta reducir la frecuencia 1 – 2 defecaciones diarias. En los niños mayores de 8 años, la dosis es la mitad de la del adulto; en los menores de 8 años 0,08 mg/kg/día. En niños muy pequeños no se debe usar. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal de origen difuso y estreñimiento marcado.³²

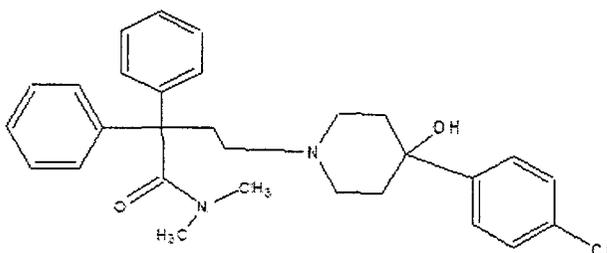


Figura 1. Estructura química de la Loperamida.¹⁸

Los constipantes no opiáceos como los adsorbentes, tienen la propiedad de acumular moléculas (por ejemplo: tóxicos, toxinas) en su superficie. Por este motivo, se utilizan finamente divididos. Son ejemplos de este grupo el carbón activado y el caolín. El primero es especialmente eficaz en el tratamiento de intoxicaciones. También, adsorben toxinas bacterianas, pero su uso en diarreas bacterianas no es conveniente, pues adsorben, también al fármaco antibacteriano. Los compuestos de bismuto, no se conoce claramente su mecanismo de acción. Tendrían un efecto protector de la mucosa, antisecretor, antiinflamatorio y, además, el bismuto tiene efecto antibacteriano. Se ha propuesto que el salicilato de bismuto podría tener efecto antidiarreico, pues las prostaglandinas pue-

den producir diarrea; sin embargo, no hay evidencias clínicas de que el subsalicilato sea superior a otros compuestos de bismuto.³⁶

2.9. MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción que desarrollan los taninos administrados por vía oral, es la formación de una capa protectora sobre la mucosa intestinal. Esta capa protectora se forma cuando los taninos precipitan las proteínas de la superficie celular y de esta forma se evita la acción irritante sobre ella. Los taninos también disminuyen las secreciones y la absorción de toxinas.³⁷

La Loperamida retarda el tránsito en el intestino delgado y grueso (depresión del peristaltismo) sin afectar la evacuación gástrica. Esta droga antagoniza la contracción intestinal producida por el cloruro de bario, pero no antagoniza la estimulación producida por la acetilcolina puede decirse que su acción depresora de la motilidad es musculotrópica.³⁵

III.MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LUGAR DE EJECUCIÓN:

El Presente trabajo se desarrolló en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga - Ayacucho, ubicado en la Ciudad Universitaria a 2761 m.s.n.m., entre los meses de octubre a marzo de 2015.

3.2. MATERIALES

3.2.1. Población :

Plantas de *Schinus molle* L. "molle" que crece en del distrito de Acos Vinchos departamento de Ayacucho.

3.2.2. Muestra

Se recolectaron 2 Kg de hojas de *Schinus molle* L. "molle" del distrito de Acos Vinchos departamento de Ayacucho, durante los meses de octubre 2014, en buen estado y conservadas adecuadamente en el traslado al laboratorio de farmacognosia.

3.2.3. Unidades experimentales

Se adquirió Veinticinco cobayos machos *Cavia porcellus* "cobayo" de los bioterios de la INIA- Ayacucho, debidamente certificados, con un peso de 500 – 600 gramos con una semana de anticipación para su adecuación a las condiciones de laboratorio.

3.3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.3.1.Recolección de la muestra

Se recolectaron las hojas de *Schinus molle* L "molle" en el distrito de Acos vinchos, departamento de Ayacucho, durante los meses de octubre a noviembre entre las 7 am a 9 am, fueron recolectadas en buen estado de conservación, con hojas verdes y que hayan alcanzado un buen estado biológico.

3.3.2. Desecación y preparación de la muestra

Las hojas de la especie estudio fueron sometidas a limpieza y luego desecadas en la sombra por un periodo de 2 a 3 semanas. Posteriormente se estabilizó en estufa a 40 °C por 2 horas. Finalmente las hojas fueron sometidas a molienda utilizando un mortero hasta obtener un polvo fino el cual se guardó en un recipiente de boca ancha.³⁸

3.3.3. Obtención del extracto hidroalcohólico

La muestra seca y molida se maceró en un frasco de color ámbar por un periodo de 2 semanas con alcohol al 70%, cubriendo la muestra 15 cm, durante este periodo se agitó la muestra para que el alcohol se distribuya homogéneamente en la muestra; seguidamente se filtró y concentró en baño maría. Pasado el periodo establecido se procedió a filtrar y concentrar en estufa a 40°C obteniéndose un extracto seco de la muestra.

3.3.4. Tamizaje fitoquímico.

Reacciones a realizar en el extracto acuoso. ANEXO 7

a. Ensayo de Dragendorf, Mayer y Wagner: Permitieron reconocer en un extracto la presencia de alcaloides. A la alícuota del extracto acuoso de *Schinus molle* L “molle” se añadió una gota de ácido clorhídrico concentrado (se calentó suavemente y se dejó enfriar hasta alcanzar acidez), se añadió 3 gotas del reactivo de Dragendorf, Mayer, Wagner, respectivamente.

b. Ensayo de Cloruro Férrico.- permitió reconocer compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto acuoso de *Schinus molle* L “molle”. A la alícuota del extracto se añadió acetato de sodio para neutralizar y tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica. Un ensayo positivo puede dar la siguiente información general:

- Coloración rojo vino, compuestos fenólicos en general.
- Una coloración verde intensa, taninos de tipo pirocatecólicos.
- Una coloración azul, taninos de tipo pirogalotánicos.

c. Ensayo de Shinoda.- permitió reconocer la presencia de flavonoides en un extracto acuoso de *Schinus molle* L “molle”. A la alícuota del extracto se le añadió 1 mL de ácido amílico, se mezclaron las tres fases y se dejó reposar hasta que se separen. Se consideró positivo cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmesí o rojo; intenso en todos los casos.

d. Ensayo de Felhling.- se detectó azúcares reductores cuando le agregamos 2mL del reactivo de Felhling al extracto acuoso, se calentó en baño de agua por

5 a 10 minutos, se consideró positivo cuando se coloreó de rojo y/o apareció un precipitado rojo.

e. Ensayo de espuma.- permitió reconocer la presencia de saponinas en un extracto acuoso de *Schinus molle* L “molle”. La alícuota del extracto se diluyó con 5 veces su volumen en agua. Se agitó la mezcla fuertemente durante 5 a 10 minutos. El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2mm de altura y persiste por más de 2 minutos.

f. Ensayo de catequinas.- Permite reconocer la presencia de catequinas. Para ello se tomó una gota, con la ayuda de un capilar y se aplicó la solución sobre papel de filtro. Sobre la mancha se aplicó solución de carbonato de sodio. La aparición de una mancha verde carmelita a la luz UV, indica un ensayo positivo.

g. Ensayo de Baljet.- Permite reconocer lactonas y cumarinas. La alícuota del extracto de *Schinus molle* L “molle”, se disolvió en 1 mL de alcohol. En estas condiciones se adiciona 1 mL de reactivo considerándose un ensayo positivo la aparición de coloración o precipitado (++) y (+++) respectivamente.

h. Ensayo de Kedde.- Permite reconocer glucósidos cardiotónicos. Se mezcló una alícuota del extracto de *Schinus molle* L “molle”, con 1 mL del reactivo y se dejó reposar durante 5 a 10 minutos. Un ensayo positivo es en el que se desarrolla una coloración violácea, persistente durante 1 a 2 horas.

i. Ensayo de Lieberman- Burchard.- Permite reconocer triterpenos y/o esteroides. Para ello se redisolvió el extracto en un 1mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de anhídrido acético y se mezcló bien. Por la pared del tubo de ensayo se dejó resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración:

- Rosado – azul muy rápido.
- Verde intenso – visible aunque rápido.
- Verde oscuro – negro – final de la reacción.

3.4. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIDIARREICO EN EL TRÁNSITO INTESTINAL

Se basó en la inducción de la diarrea por administración del aceite de ricino vía oral, ya que los principales procesos implicados en todos los cuadros diarreicos agudos son el exceso de secreción por parte de la mucosa en respuesta a las diversas toxinas producidas por agentes microbianos dentro del lumen intestinal y a la alteración de la mucosa gastrointestinal producto del proceso inflamatorio

subyacente que altera la permeabilidad, produce exudado y disminuye la capacidad de absorción.

Procedimiento:

1. Se utilizaron 25 cobayos (*Cavia porcellus* "cobayo") de 500 – 600 g, en lotes de 5 unidades cada uno, tras ayuno de 24 horas *ad libitum*.
2. Se pesaron, marcaron y se tomaron los signos vitales a los animales.
3. Los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" con carboximetilcelulosa como vehículo, se administraron 30 minutos antes de la administración de la solución de carbón activo al 10%, mediante sonda orogastrica por vía oral a una dosis de 100, 200 y 300mg/kg de peso respectivo.
4. Pasados los 30 minutos se procedió a la administración de la solución de carbón activado al 10% (0,1 mL/10 g de peso) por la misma vía a cada animal.
5. Transcurrido 30 minutos de la administración de la solución del carbón activado, se sacrificaron los animales. Se diseccionó y se evisceró el abdomen y todo el intestino empezando en el borde del píloro hasta el ciego y se colocaron sobre cartón cartulina. Primero el del lote del 100mg/Kg, seguido de 200mg/Kg, 300 mg/Kg, el control y finalmente el lote del blanco. Se midió la distancia recorrida del carbón activado y se expresó en porcentaje de tránsito intestinal.
6. Se administró el estándar de Loperamida antes de la solución de carbón activado al 10%, al lote de los animales para el tratamiento del control positivo.
7. Se administró 5.5 mL de una solución de carbón activo (10%) para el tratamiento del control negativo (blanco).
8. Con el objeto de comprobar el posible efecto del extracto sobre el tránsito intestinal acelerado se suministró un agente inductor de diarrea 5 minutos antes de la suspensión de carbón activo. Se empleó el aceite de ricino para este fin, en dosis de 2.8 mL. ³⁹

3.5. DISEÑO EXPERIMENTAL DE LA ACTIVIDAD ANTIDIARREICA

Tabla 3: Diseño experimental

Tratamiento Grupos	Aceite de ricino (an- tes de la suspensión de carbón activado)	Agua destilada (control negativo)	Loperamida 3mg/kg v.o.	Concentraciones		
				100mg/kg	200mg/kg	400mg/kg
Lote I	X	X				
Lote II	X		X			
Lote III	X			X		
Lote IV	X				X	
Lote V	X					X

3.6. DETERMINACIÓN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS

Para la identificación de los diferentes metabolitos secundarios de *Schinus molle* L. "molle" se empleó las reacciones de coloración propuestas por Miranda y Cuelar, 2000.³⁷ (Anexo 7)

3.7. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTANDAR

Se preparó el fármaco patrón Loperamida de 2mg/kg peso.

3.8. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

A partir del extracto hidroalcohólico concentrado de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", se prepararon concentraciones de 100, 200 y 300 mg/kg de peso. Los cuales se diluyeron en agua destilada y con carboximetilcelulosa como vehículo.

3.9. PREPARACIÓN DEL BLANCO

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

3.10. CÁLCULO DE PORCENTAJE DE DISTANCIA RECORRIDA POR EL CARBÓN ACTIVO EN EL INTESTINO DELGADO (DRCAID)

$$\% \text{DRCAID} = \frac{\text{distancia recorrida por el carbon en el intestino delgado}}{\text{distancia total de intestino del cobayo}} * 100$$

3.11. ANÁLISIS DE DATOS

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

IV.RESULTADOS

Tabla 4. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho – 2014.

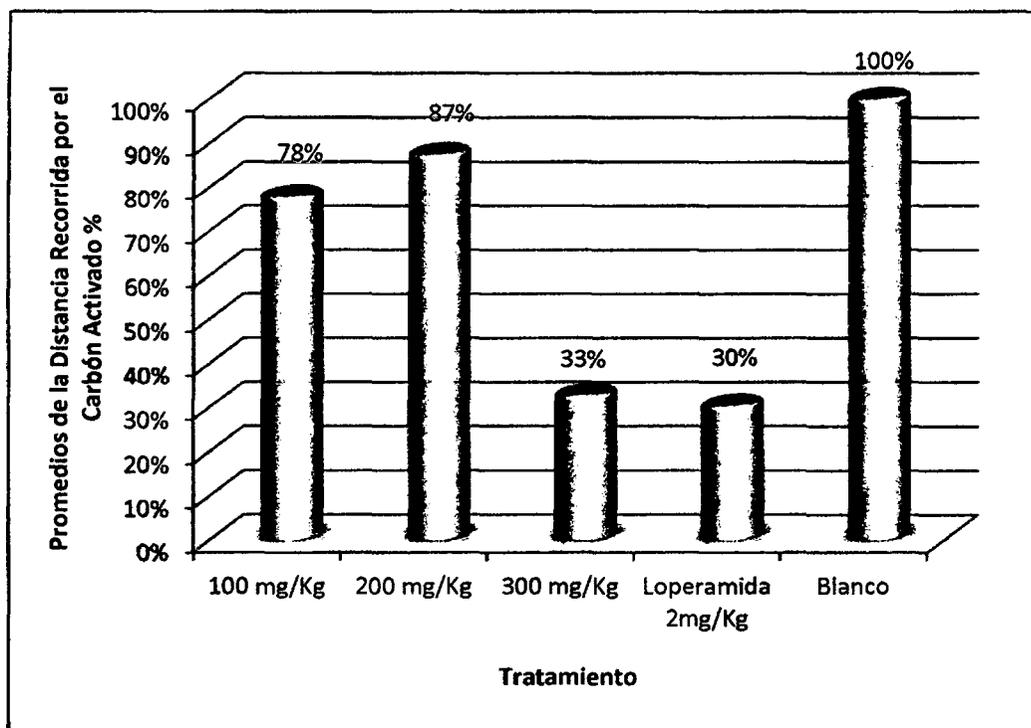
Metabolitos secundarios	Secun-	Ensayos	Extracto hi- droalcohólico	Observaciones
Alcaloides		Dragendorf	-	No hay formación de precipitado en todas las reacciones
		Mayer	-	
		Wagner	-	
Flavonoides		Ensayo de Shinoda	de +	Coloración naranja
Taninos y Fenoles		Ensayo de Cloruro férrico	+++	Coloración verde intensa
Resina		Ensayo de Resina	++	Sedimentación
Lactonas y Cumarinas		Ensayo de Baljet	+	Coloración naranja claro
Azúcares reductores		Ensayo de Benedict Fehling	++	Precipitado rojizo
Saponinas		Ensayo de Espuma	++	Presencia de espuma
Triterpenos y Esteroides		Ensayo de Lieberman – Burchard	+++	Coloración verde oscuro-negro
Glucósidos tónicos	Cardio-	Ensayo de Kedde	+++	coloración violáceo
Catequinas		Ensayo de Catequinas	+++	Mancha verde carmelita a la luz UV

Legenda: (-): Ausente

(+): Escasa

(++): Buena

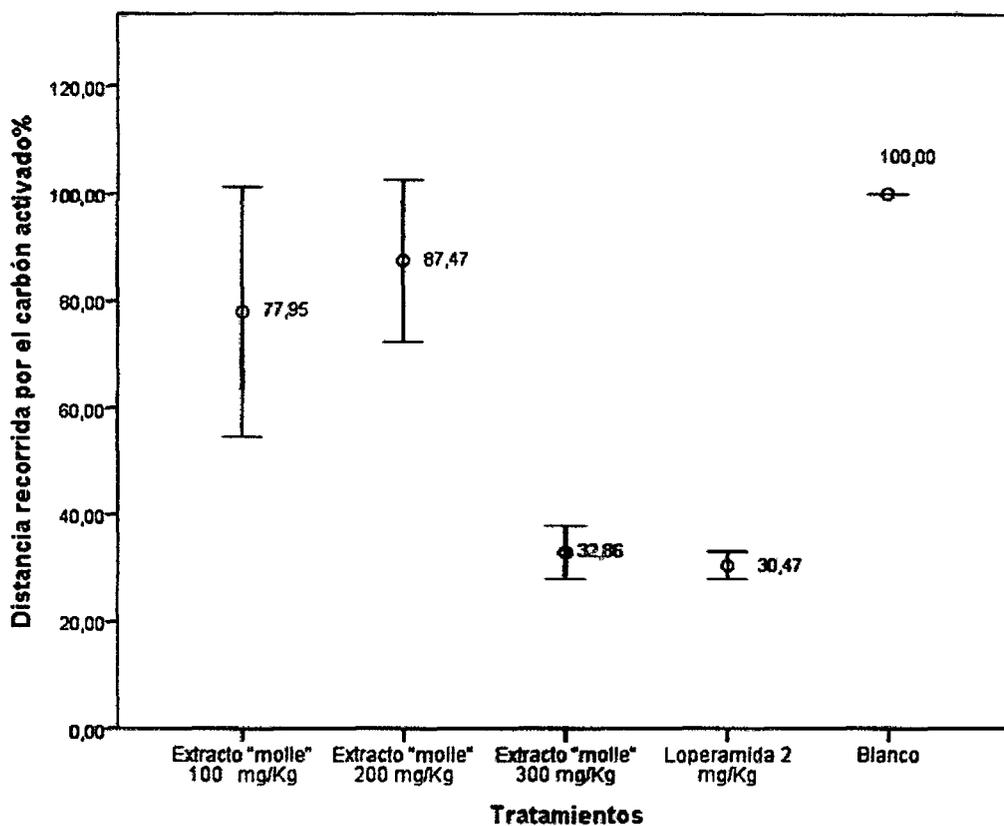
(+++): Excelente



Anova

($p < 0.05$).

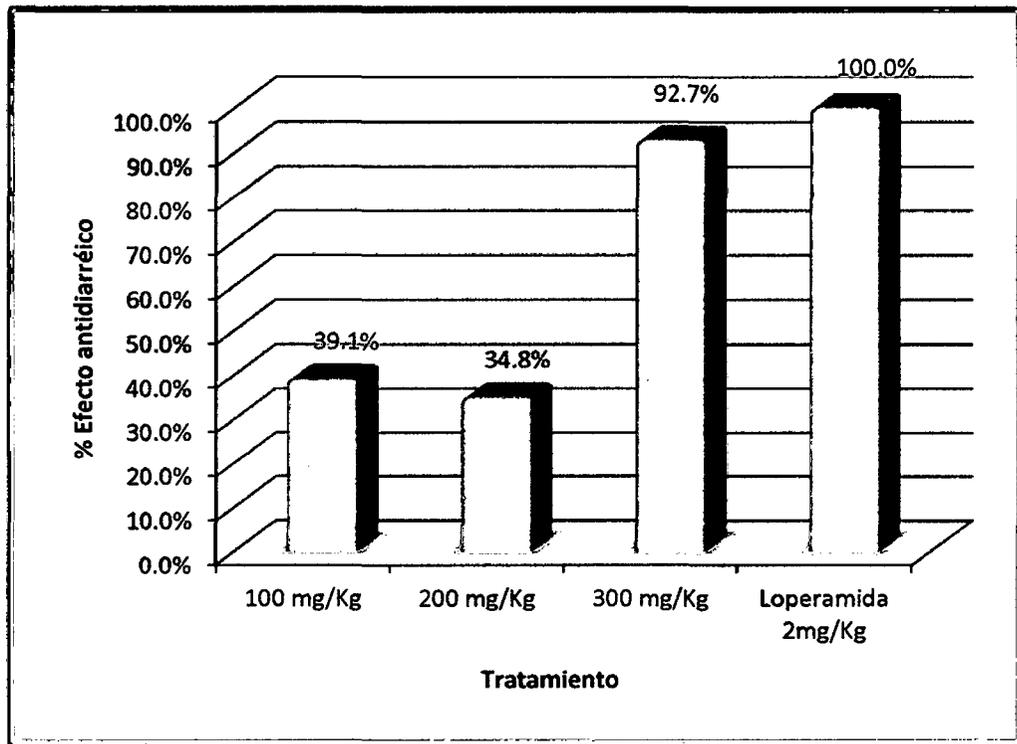
Figura 2: Promedios de la distancia recorrida por el Carbón Activado en el intestino delgado, expresado en porcentaje, por efecto del blanco, estándar y las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho, 2014.



Anova

($p < 0.05$).

Figura 3: Porcentaje de la variación de la distancia recorrida por el Carbón Activado en el intestino delgado por las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho, 2014.



Anova

($p < 0.05$).

Figura 4: Porcentaje del efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho, 2014.

V. DISCUSIÓN

Schinus molle L. "molle" es una planta originaria del Perú, utilizada en medicina tradicional en nuestro país y otros países del mundo. Se le atribuye diversas propiedades medicinales motivo por el cual decidimos investigar la actividad antidiarreica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" en cobayos, 2014. (Anexo 5)

El estudio realizado, del efecto antidiarreico en el presente trabajo de investigación constituye uno de los primeros trabajos en investigar el efecto antidiarreico de *Schinus molle* L. "molle".

Un gran porcentaje de los principios activos de las plantas está comprendido dentro de los llamados productos naturales o metabolitos secundarios, que son compuestos químicos de estructura relativamente complejas, por ello se sostiene que son indispensables en las plantas en la cual ellos intervienen, son considerados artículos de lujo en la planta.²¹

Motivo por el cual el presente trabajo de investigación realiza la determinación cualitativa de los metabolitos secundarios mediante la marcha fotoquímica, por lo cual se realizó la extracción hidroalcohólica, de las hojas de *Schinus molle* L. "molle".

En la tabla 4, se reporta los resultados del tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", identificándose principalmente; fenoles y taninos (+++), catequinas (+++), triterpenos y esteroides (+++) observándose también la presencia de saponinas (++) , azúcares reductores (++) y flavonoides (+).

En el ensayo de catequinas se observó a la luz UV la aparición de una mancha verde carmelita, lo que permite ratificar la presencia de catequinas. (Anexo 9); cuando utilizamos cloruro férrico se observó una coloración verde intensa que indica la presencia de taninos. (Anexo 8).

En el ensayo de Shinoda se observó una coloración naranja claro ratificando la presencia de flavonoides pero en bajas concentraciones, pues el alcohol amílico se colorea a naranja intenso; esta variación se debe a que el clima condiciona en gran medida el establecimiento de un determinado tipo de cultivo en una región, ya que no solo afecta el crecimiento y desarrollo de las plantas, sino que incide notablemente en la biosíntesis de sus principios activos. Se ha comprobado cómo las mismas plantas, cuando son cultivadas en zonas de diferente climatología, presentan distinta composición química, tanto como en calidad y cantidad.²⁵

En la investigación actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho-2008, el screening del extracto hidroalcohólico de las hojas reporta la presencia de saponinas (++) , azúcares reductores (+) , taninos y/o fenoles (+++), flavonoides (+++), sustancias reductoras (+++), resinas (+++) y principios amargos (+++) y el extracto hidroalcohólico de resinas, la presencia de resinas (+++) terpenos y/o esteroides (++) y principios amargos (+++).lo cual demuestra que cualquiera de los extractos son adecuados para poder obtener metabolitos secundarios.⁹

En la evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto acuoso de la corteza de *Schinus molle*, "molle" en ileo aislado de cobayo. Ayacucho-2007, se confirma que con el proceso de secado que sufren las hojas no se pierden los metabolitos secundarios presentes en la planta, reporta que el extracto acuoso de la corteza contiene: resinas (+++), azúcares reductores (+++), taninos (+++), flavonoides (++) y sustancias amargas(+++).¹³

De acuerdo a los resultados mencionados se observa que los taninos están relacionados con el efecto antidiarreico, los cuales son solubles en agua y disolventes orgánicos polares como el alcohol.²², se sabe también que el clima condiciona en gran medida el establecimiento de un determinado tipo de cultivo en una región, ya que no solo afecta al crecimiento y desarrollo de las plantas, sino que incide notablemente en la biosíntesis de sus principios activos²², por ende se

observa una variación entre los resultados obtenidos en el análisis cualitativo en caso de los flavonoides.

En la investigación del efecto antidiarreico de extracto etanólico de hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal"- Ayacucho 2011, menciona que los taninos tienen la propiedad de precipitar las proteínas formando tanatos de proteínas insolubles, originando un efecto antimicrobiano, antifúngico y antidiarreico. Demostrando que la presencia de los metabolitos secundarios responsables del efecto farmacológico, son específicamente los taninos, que le confieren el efecto antidiarreico.^{25, 33} Igualmente en evaluación de la actividad antidiarreica y antibacteriana de los extractos de la semilla de palto (*Persea americana*) y buganvilla (*Bougainvillea glabra*), se demostró que los compuestos responsables de la actividad antibacteriana y antidiarreica son principalmente taninos y flavonoides, presente tanto en las hojas de buganvilla y semilla de palto.⁴⁰

Los taninos actúan precipitando las proteínas de la superficie de la célula de manera que forma una capa protectora sobre la mucosa, estos taninos son de uso popular en el tratamiento de la diarrea.²²

En la figura 2, se observa diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos, el extracto a dosis de 300 mg/Kg presenta mayor efecto antidiarreico respecto a las dosis de 100mg/Kg, 200 mg/Kg y del estándar Loperamida 2mg/Kg, cuyos valores promedios están representados por la distancia del carbón activado. Se confirmó el efecto sobre la motilidad intestinal evidenciado por el avance del carbón activado siendo mucho menor que el blanco con un ($p < 0,05$) estadísticamente diferentes, así podemos observar el porcentaje de la distancia recorrida por el carbón activado en el intestino delgado, que confirma el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle".

Al estudiar la disminución del tránsito intestinal en ratones con tintura de *Psidium guayaba* L "guayaba" drogas de referencia atropina y Loperamida se confirma que los tratamientos disminuyen significativamente y de manera dosis dependiente al tránsito intestinal,⁴¹ al igual que en el estudio efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal". Ayacucho-2011, con un resultado 23% de recorrido.³³ En los resultados obtenidos al estudiar el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", se observó que disminuye la distancia recorrida de carbón activado, por tanto inhibe el

efecto de la diarrea al igual que el fármaco de referencia Loperamida. Lo cual confirma científicamente el efecto antidiarreico de *Schinus molle* L. "molle" que en la medicina tradicional el uso de esta especie vegetal se ha venido haciendo en forma empírica, tiene hoy una base científica.⁴¹

Los dos principales procesos implicados en todos los cuadros diarreicos agudos son el exceso de secreción por parte de la mucosa en respuesta a la noxa de diversas toxinas producidas por agentes microbianos dentro del lumen intestinal y a la mucosa gastrointestinal producto de un proceso antiinflamatorio subyacente que altera la permeabilidad, produce exudado y disminuye la capacidad de absorción.⁴²

Los metabolitos secundarios que se encuentran en mayor proporción en el extracto hidroalcohólico de *Schinus molle* L. "molle", actúan sinérgicamente para ser responsables del efecto antidiarreico. De acuerdo a las referencias bibliográficas, una de las acciones farmacológicas de los taninos y fenoles es que presentan efecto antidiarreico y disminuye el peristaltismo intestinal.²³

En la figura 3, el diseño experimental aplicado fue aleatorio, con cinco tratamientos y cinco repeticiones, al 95% de confianza y una significancia ($p < 0,05$). Con los datos obtenidos se realizó una serie de operaciones estadísticas, como Análisis de Varianza y prueba de Tukey. En el análisis de varianza, prueba estadística usada para analizar si más de dos grupos difieren entre sí de manera significativa en sus medias y varianza,⁴³ se determinó que existe diferencia entre los grupos de tratamiento. (Anexo1)

La presente investigación muestra que los resultados fueron significativos al nivel de 0.05 ($p < 0.05$) a un nivel de confianza del 95% (Anexo 2), lo que nos conduce a un rechazo de la hipótesis nula aceptando la hipótesis alternativa confirmando que los datos obtenidos son significativos con una desviación estándar aceptable.

La hipótesis de la investigación propone que los dos grupos difieren significativamente entre si y la hipótesis nula propone que los grupos no difieren significativamente.⁴³

Figura 3, se utilizó el análisis de Tukey, en el cual se reporta la variación de porcentaje de recorrido del carbón activado en el tránsito intestinal donde la concentración de 100 mg/Kg tiene como media 77,95%, a 200 mg/Kg tiene como media 87,47%, 300 mg/Kg tiene como media 32,86%, Loperamida con una media de

30,47%, por lo que se puede afirmar que la dosis de 300 mg/Kg es estadísticamente similar al estándar Loperamida 2mg/kg y estadísticamente diferente ($p < 0.05$) a 100 mg/Kg y 200 mg/Kg que presentaron mayor distancia recorrida por el carbón activado que el estándar empleado.

En el estudio realizado de efecto antidiarreico y antiespasmódico del extracto metanólico de *púnica granatum* L "granada" en ratones se obtuvo los siguientes resultados de porcentaje de tránsito intestinal, fármaco antidiarreico Loperamida (30,69%), blanco (95,97%) y extracto (61,55%).⁴² Trabajando el mismo modelo experimental con extracto etanólico de *schkuhria pinnata* kutense "canchalagua" en ratas albinas. obteniendo los siguientes resultados del porcentaje de tránsito intestinal extracto 100mg/Kg (73,15%), extracto 200 mg/Kg (89,11%) y el fármaco antidiarreico Loperamida (30,66%).⁴⁴ También en la investigación, efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal", se obtuvieron a concentración de 100 mg/Kg (67.84%), a 300 mg/Kg (23.20%) y Loperamida (36,00%).³³

Si comparamos el porcentaje de tránsito intestinal con los trabajos mencionados, el extracto de *Schinus molle* L. "molle", presenta efecto antidiarreico, así también al comparar con el fármaco Loperamida como antidiarreico se observa resultados similares.

En la figura 4, se presenta el porcentaje del efecto antidiarreico de los diferentes tratamientos, siendo los resultados con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" a 100 mg/Kg de 39,1%, a 200 mg/Kg de 34,8%, a 300 mg/Kg de 92.7%, teniendo similar efecto antidiarreico el de 300 mg/Kg frente al estándar Loperamida 2 mg/Kg que representa el 100% del efecto antidiarreico.

Durante la investigación no hay referencia científica sobre el efecto antidiarreico de *Schinus molle* L. "molle" solo encontramos artículos basados en la medicina tradicional. Pero si pudimos acceder a estudios que demostraron diferentes actividades, como antibacterianos, cicatrizantes, entre otros.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de *Schinus molle* L. "molle" presenta efecto antidiarreico.
2. Los metabolitos secundarios identificados son: taninos, fenoles, flavonoides, azúcares reductores, catequinas y cumarinas.
3. La dosis con mayor efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de *Schinus molle* L. "molle" es a la concentración 300 mg/Kg (92,7%), frente al estándar Loperamida 2 mg/Kg (100%).

VII. RECOMENDACIONES

1. Proseguir con el estudio de la planta de *Schinus molle* L. "molle", buscando otras actividades, ya que presenta diferentes principios activos.
2. Determinar la toxicidad de esta especie vegetal a fin de proponer su adecuado uso a nivel posológico fitoterapéutico.
3. Profundizar estudios microbiológicos y farmacológicos para una futura obtención de formas farmacéutica.
4. Hacer pruebas experimentales con los materiales adecuados porque estos factores externos influyen mucho en los resultados, y hacen que la experimentación se realice en un tiempo muy largo y no así como en el método

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tovar O. Plantas medicinales del valle de Mantaro. CONCYTEC. Lima, Perú. [revista en internet] 2001 [acceso 20 octubre 2014]. Disponible en: <https://searchworks.stanford.edu/view/4792020>.
2. Orwa C, Mutua A, Kindt R, Jamnadass R. *Schinus molle*, Anacardiaceae, Agroforestry Data base 4. [revista en internet] 2009 [acceso 20 octubre 2014]. Disponible en: http://www.worldagroforestry.org/treedb/AFTPDFS/Schinus_molle.pdf.
3. Guala M, Elder V, Pérez G y Chiesa A. Evaluación del poder antioxidante de fracciones de aceite esencial crudo de *Schinus molle* L. obtenidas por destilación al vacío. [revista en internet]. 2009. octubre-marzo [acceso 20 octubre] Vol. 20(2). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/infotec/v20n2/art11.pdf>.
4. Tovar Acero C. Enfermedad diarreica: una enfermedad de países en desarrollo, [Revista de investigación]. 2008. Enero-Diciembre [acceso 13 agosto 2014]. Disponible en: http://www.unisinu.edu.co/investigacion/revistas_en_pdf/revistas_semillas_pdf/enfermedad%20diarreica.pdf.
5. Magallanes C, Aucasime L, Magallanes M. Conservación de plantas alimenticias y medicinales nativas de la provincia de Huamanga. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Instituto Superior Mons. Víctor Álvarez Huapaya. Ayacucho – Perú. 1995.
6. Romero A, Aucasime, L. "El molle". [tesis]. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho. 2005.
7. Astudillo A, Mata R y Navarrete A. El reino vegetal, fuente de agentes antiespasmódicos gastrointestinales y antidiarreicos. [revista en internet] [acceso 15 de diciembre 2012]. Octubre-Abril 2009. Disponible en: <http://relaquim.com/archive/2009/p2009371-7.pdf>.
8. Iannacone J, Lamas G. Efecto toxicológico de extractos de molle (*Schinus molle*) y Lantana (*lantana camara*) sobre *chrysoperla externa* (neuroptera: *chrysopidae*), *trichogrammapinto* (hymenoptera: *trichogrammatidae*) y *copidosomakoehler* (hymenoptera: *encyrtidae*) en el Perú. [revista en internet]. 2003 octubre. [acceso 20 de octubre 2014]; 63 (4). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S036528072003000400002&script=sci_arttext
9. Mendoza, M. Actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* "molle", Ayacucho 2008. [tesis doctoral]. Ayacucho: Universidad de San Cristóbal de Huamanga; 2008.
10. Alba G, Bonilla R, Arroyo A. Actividad cicatrizante de una pomada con aceite esencial de *Schinus molle* L. "molle" en ganado vacuno con heridas infectadas y en ratones [revista en internet]. 2009 [acceso 30 de diciembre de 2014]; 12(1). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ciencia/v12_n1/pdf/a05v12n1.pdf.
11. Saravia N, Guillinta G. Actividad antifúngica del extracto de etanol *Schinus molle* y el fluconazol sobre *Candida albicans*. [revista en internet] 2012 [acceso 30 de diciembre de 2014]. Disponible en: http://www.usmp.edu.pe/odonto/servicio/2012/Kiruv.9/Kiru_v.9_Art6.pdf.
12. Cruz A, Rodríguez N, Eduardo C. Evaluación in vitro del efecto antibacteriano de los extractos de *Bidens pilosa*, *Lantana cámara*, *Schinus molle* y *Silybum marianum*. [revista en internet] 2010 [acceso 30 de diciembre de 2014]; 13 (2). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v13n2/v13n2a14.pdf>.

13. Ñahuis Bernardo J. Evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto acuoso de la corteza de *Schinus molle* "molle", en íleo aislado de cobayo, Ayacucho-2007 [tesis]. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2007.
14. Mendoza Urbano A. Actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico de hojas, tallos y frutos de *Schinus molle* L. "molle". [tesis]. Ayacucho. 2011.
15. Vázquez Y, Batis M, Alcocer S, Gual M, Sánchez C. Árboles y arbustos potencialmente valiosos para la restauración ecológica y la reforestación-Árbol de Molle (*Schinus molle*). Reporte técnico del proyecto J084. Conabio - Instituto de Ecología [revista en internet]. 2008 [acceso 17 octubre 2014] Disponible en:
http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/info_especies/arboles/doctos/3anaca4m.pdf.
16. Jaramillo P. Estudio farmacológico de la resina de *Schinus molle*, "molle". [tesis]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.1930.
17. Comisión nacional para el conocimiento y usos de la biodiversidad. Species plantarum (1) 1753. Disponible en:
<http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/infoespecies/arboles/doctos/3-pdf>.
18. Limaylla C. Estudio integral de los frutos del molle. Instituto de investigación de la universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.1995.
19. Carrasco E. Estudio de aceites esenciales y determinación de la actividad antimicrobiana del fruto de *Schinus molle* L. "molle". [tesis de maestría]. Facultad de farmacia y bioquímica de la universidad Nacional Mayor de san Marcos.1998.
20. Loján Idrobo L. El verdor de los andes: árboles y arbustos nativos para el desarrollo forestal alto andino. Proyecto desarrollo forestal participativo en los andes quito, ecuador. [revista en internet] 1992 [acceso 22 de noviembre 2014]. Disponible en:
https://searchworks.stanford.edu/catalog?q=%22Proyecto+Desarrollo+Forestal+Participativo+en+Los+Andes.+%22&search_field=search_author.
21. Alvarenga L. S. y otros. Medicinas alternativas utilizadas en las zonas rurales y su incidencia en el control de enfermedades diarreicas agudas e infecciones respiratorias agudas en niños de 0 – 5 años. Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador. 10-11, 18. 2001.
22. Kukliński, C. Farmacognosia. Tercera edición. Edición Omega S.A. Madrid. 2003.
23. Bruneton, J. Elementos de fitoquímica y farmacognosia. Edit. Acribia S.A. Zaragoza—España. 1991.
24. Rosero E. Autoecología de la especie Nogal. INEFAN-C.F. Quito, Ecuador.1996.
25. Ángel M. Villa del Fresno. Farmacognosia General. Editorial Síntesis, S.A. valle hermoso. España 1999, P (40).
26. Vázquez A, Álvarez E, López J, Wall A, De la Rosa L. Taninos hidrolizables y condensados: naturaleza química, ventajas y desventajas de su consumo. [revista en internet]. Marzo – Junio 2012. [acceso 22 de noviembre de 2015]. Disponible en:
27. Álvarez Ramírez Michelle. Taninos y flavonoides. [revista en internet]. Junio 2011. [acceso 22 de noviembre de 2015]. Disponible en:
https://qorganicauce.wikispaces.com/file/view/TRABAJO+TANINOS+Y+FLAVONOIDES_Michelle+Alvarez.pdf.
28. Moreira V, López A. Revista española de enfermedades digestivas. Servicio de S.L.Madrid.2006.

29. Velásquez P. L, et al. Farmacología básica y clínica. 17 ediciones. Editorial Médica Panamericana. 2004.
30. Román E, Barrio J, López J. Diarrea aguda. Hospital Universitario puerta de hierro majadahona. Madrid. [revista en internet].2008. [acceso 22 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/advwired/diarrea-ag>.
31. Farthing M, Salam M. Diarrea aguda en adultos y niños: una perspectiva mundial. Guía práctica de la Organización mundial de Gastroenterología. [revista en internet] 2012 febrero [acceso 23 de noviembre 2014]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-spanish-2012.pdf>.
32. Flores, J. Farmacología Humana. Segunda edición .Edit. Científicas y técnicas S.A. México.2002.
33. Richard, G. Efecto antidiarreico de extracto etanólico de hojas de *juglans neotropica* Diels nogal"- Ayacucho. [tesis] 2011.
34. Goodman, S. y Gilman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit. Mc Graw Hill Interamericana – México.1996.
35. Litter, M. Compendio de Farmacología. Quinta Edición. Edit. El ateneo. Argentina.2001.
36. Núñez M, Rothlin R, Tessler J. Farmacología del aparato digestivo. [Revista internet]. 2004 [acceso 30 octubre de 2014]. Disponible en: <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/06/digestivo.pdf>.
37. Miranda M, Cuellar A. Farmacognosia y productos Naturales: Manual de Prácticas de Laboratorio. Universidad de La Habana. Cuba. (2000).
38. Olga L. investigación fotoquímica. métodos de estudio de los productos naturales: segunda edición, fondo editorial de la pontificia universidad católica del Perú 1994.
39. Arbos J, Zegri A, Lopez y Aguilés J. A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. Archi in physiol: Biochim. Biopsy [revista en internet].1993 [acceso 03 de enero de 2015]. Disponible en:
40. Linder M, Escobar H, Pinto J, Zabalaga S, Escalante A y Bustamante Z. Evaluación de la actividad antidiarreica y antibacteriana de los extractos de la semilla de palto (*persea americana*) y buganvilla (*bougainvillea glabra*). [revista en internet]. 2010 diciembre [acceso 05 enero de 2015]. Disponible en:
41. Morón F, Martínez M y Morón D. Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura de guayaba (*psidium guayaba* L.) oral. plant med [Revista Cubana]. 1999 Mayo – agosto [acceso 15 diciembre de 2014]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v4n2/pla02299.pdf>
42. Ochoa C, Chapoñan M, Granda A, Quintana W, Xavier C, Everth P, Graham G. Efecto antidiarreico y antiespasmódico del extracto metanólico de púnica granatum L. (Granada) en ratones. Departamento de farmacología, facultad de medicina de Universidad Mayor de San Marcos.2008. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v69_sup/pdf/a05v69sup.pdf.
43. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación 4ta edición. Editorial McGraw Hill. México.2006.
44. Francisco Javier M, Ramírez cruz .efecto gastroprotector y diurético sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze "chancalagua" en ratas albinas, lima Perú [tesis] 2010.

ANEXOS

ANEXO 1

Análisis de varianza del efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho – 2014.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Recorrido(%) inter-grupos	20600,722	4	5150,180	49,411	,000
Carbón(cm) intra-grupos	2084,627	20	104,231		
Total	22685,349	24			

ANEXO 2

Resultados de la prueba de Tukey de los promedios de la distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo, para evaluar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho – 2014.

	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Loperamida 2 mg/Kg	5	30,4700		
Extracto "molle" 300 mg/Kg	5	32,8620		
Extracto "molle" 100 mg/Kg	5		77,9540	
Extracto "molle" 200 mg/Kg	5		87,4720	87,4720
Blanco	5			100,0000
Sig.		,996	,590	,330

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

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

ANEXO 3

Valores descriptivos del porcentaje del recorrido del carbón activado en el intestino del cobayo para evaluar, el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho – 2014.

Descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Extracto "molle" 100 mg/Kg	5	77,954	18,79146	8,4038	54,6213	101,2867	57,20	96,33
Extracto "molle" 200 mg/Kg	5	87,472	12,14823	5,43286	72,388	102,556	66,04	95,22
Extracto "molle" 300 mg/Kg	5	32,862	4,01352	1,7949	27,8786	37,8454	29,47	39,51
Loperamida 2 mg/Kg	5	30,4700	2,08563	,93272	27,8803	33,0597	27,96	33,66
Blanco	5	100,000	,00000	,00000	100,000	100,000	100,000	100,000
Total	25	65,7516	30,74448	6,14890	53,0609	78,4423	27,96	100,00

ANEXO 4

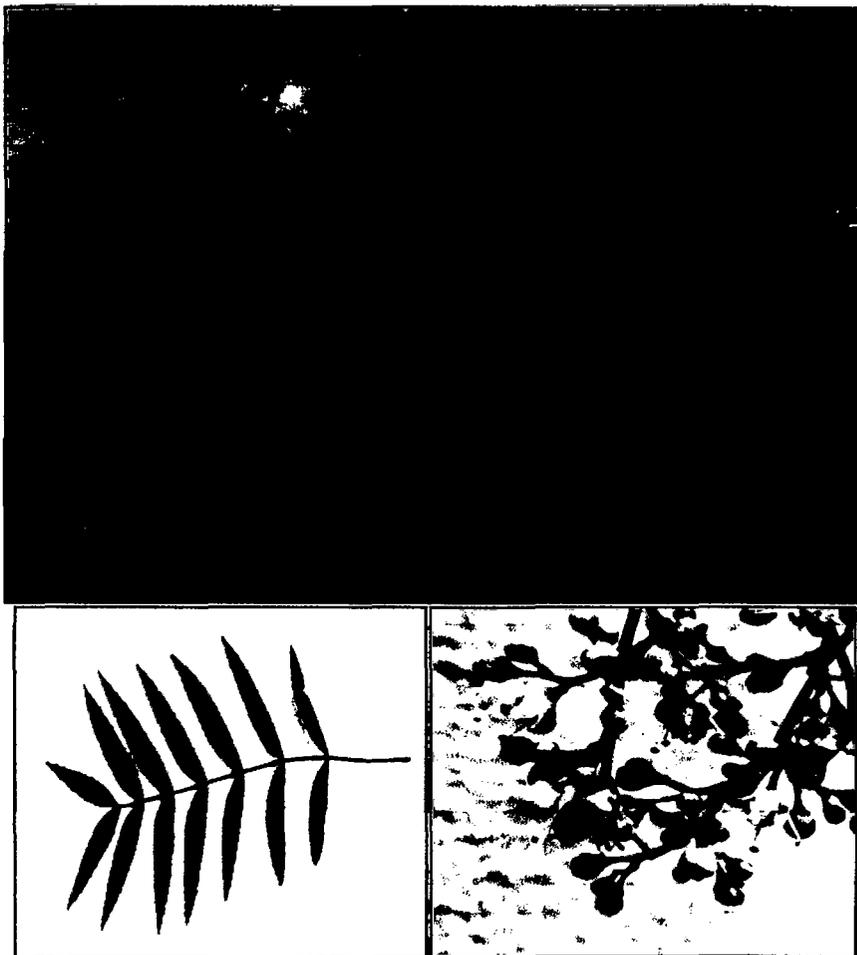
Variación y porcentaje del tratamiento farmacológico en el recorrido del carbón activado en el intestino, Ayacucho 2014.

100mg/Kg				
Total de intestino	cm	Recorrido del carbón en el intestino	cm	Porcentaje
Cuy Nº 1	2.06 cm	Cuy Nº 1	1.94 cm	94%
Cuy Nº 2	1.88 cm	Cuy Nº 2	1.56 cm	83%
Cuy Nº 3	2.36 cm	Cuy Nº 3	1.25 cm	57%
Cuy Nº 4	2.18 cm	Cuy Nº 4	2.10 cm	96%
Cuy Nº 5	2.20 cm	Cuy Nº 5	1.30 cm	59%
300mg/kg				
Total de intestino	cm	Recorrido del carbón en el intestino	cm	Porcentaje
Cuy Nº 1	2.03 cm	Cuy Nº 1	1.88 cm	93%
Cuy Nº 2	2.08 cm	Cuy Nº 2	1.95 cm	94%
Cuy Nº 3	2.34 cm	Cuy Nº 3	2.10 cm	90%
Cuy Nº 4	2.30 cm	Cuy Nº 4	2.19 cm	95%
Cuy Nº 5	2.12 cm	Cuy Nº 5	1.40 cm	66%
400mg/Kg				
Total de intestino	cm	Recorrido del carbón en el intestino	cm	Porcentaje
Cuy Nº 1	2.05 cm	Cuy Nº 1	81 cm	40%
Cuy Nº 2	2.34 cm	Cuy Nº 2	73 cm	31%
Cuy Nº 3	2.47 cm	Cuy Nº 3	83 cm	34%
Cuy Nº 4	1.90 cm	Cuy Nº 4	56 cm	29%
Cuy Nº 5	2.03 cm	Cuy Nº 5	62 cm	31%
Loperamida 2mg/Kg				
Total de intestino	cm	Recorrido del carbón en el intestino	cm	Porcentaje
Cuy Nº 1	2.11 cm	Cuy Nº 1	59 cm	28%
Cuy Nº 2	2.16 cm	Cuy Nº 2	64 cm	30%
Cuy Nº 3	2.05 cm	Cuy Nº 3	69 cm	34%
Cuy Nº 4	2.15 cm	Cuy Nº 4	65 cm	30%
Cuy Nº 5	2.17 cm	Cuy Nº 5	67 cm	31%
Bianco				
Total de intestino	cm	Recorrido del carbón en el intestino	cm	Porcentaje
Cuy Nº 1	2.17 cm	Cuy Nº 1	2.17 cm	100%
Cuy Nº 2	2.19 cm	Cuy Nº 2	2.19 cm	100%
Cuy Nº 3	2.15 cm	Cuy Nº 3	2.15 cm	100%
Cuy Nº 4	2.07 cm	Cuy Nº 4	2.07 cm	100%
Cuy Nº 5	2.09 cm	Cuy Nº 5	2.09 cm	100%

185243

ANEXO 5

Fotos del árbol, hojas y flores de *Schinus molle* L. "molle", Ayacucho 2014.



ANEXO 6

Constancia emitida por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga – Ayacucho 2014.



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

C E R T I F I C A

Que, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta. Rócio Susana, TREJO COLLAHUACHO, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	SAPINDALES
FAMILIA	:	ANACARDIACEAE
GENERO	:	Schinus
ESPECIE	:	<i>Schinus molle</i> L.
N.V.	:	"molle"

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

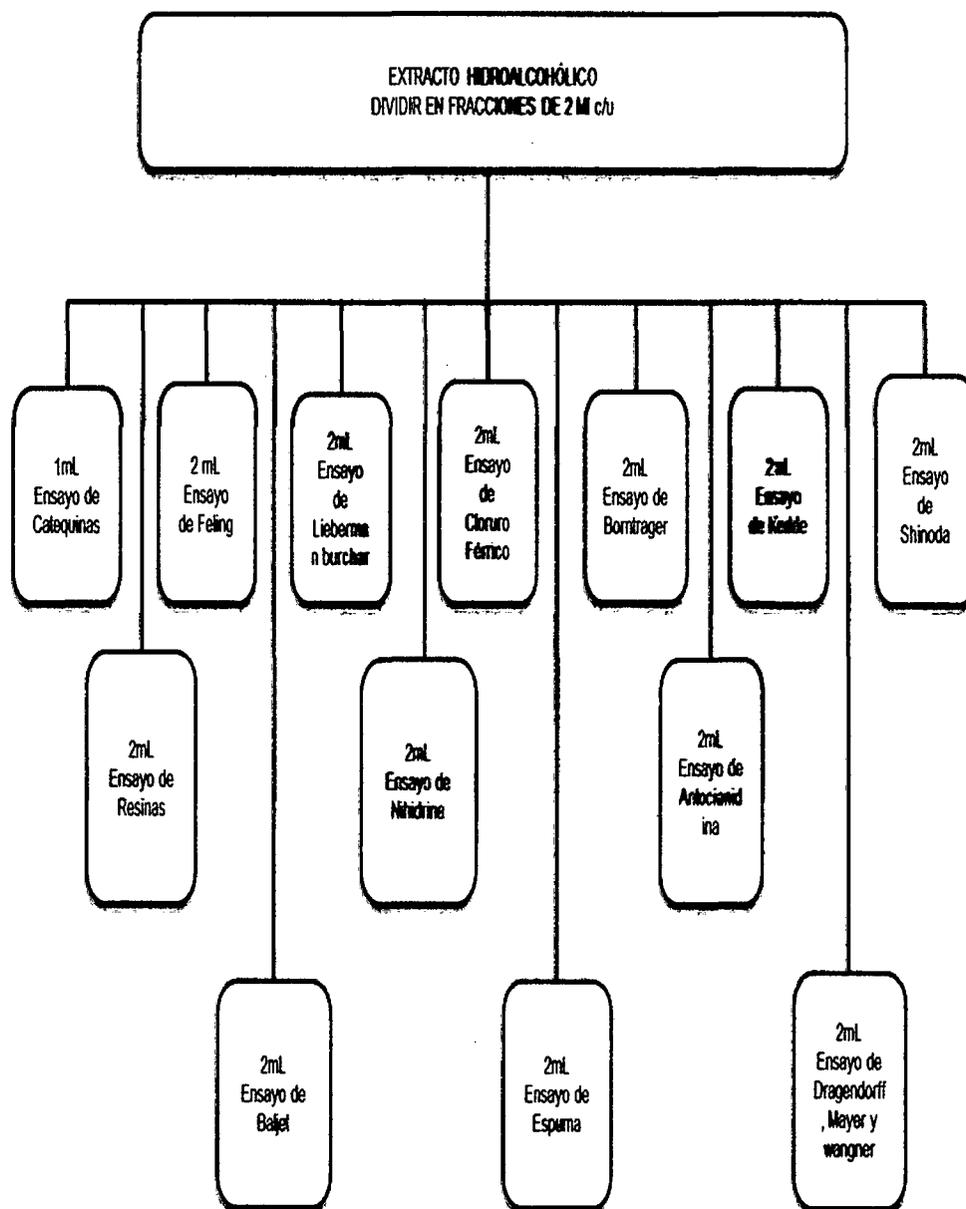
Ayacucho, 13 de Noviembre del 2014

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

Bla. Laura Aucocorino Medina
JEFE

ANEXO 7

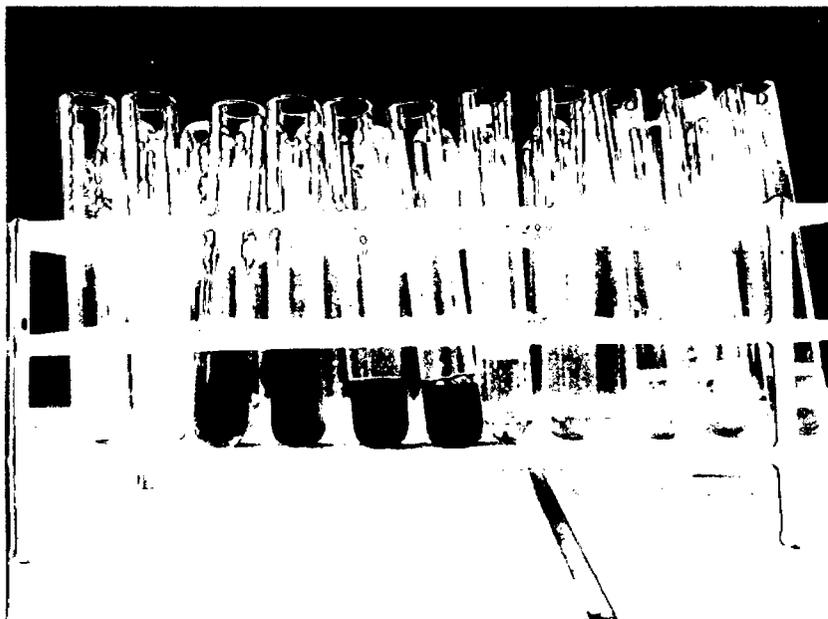
ESQUEMA DEL ANÁLISIS FÍSICO – QUÍMICO CUALITATIVO EN EL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO



Fuente: miranda y Cuelgar, (2000)

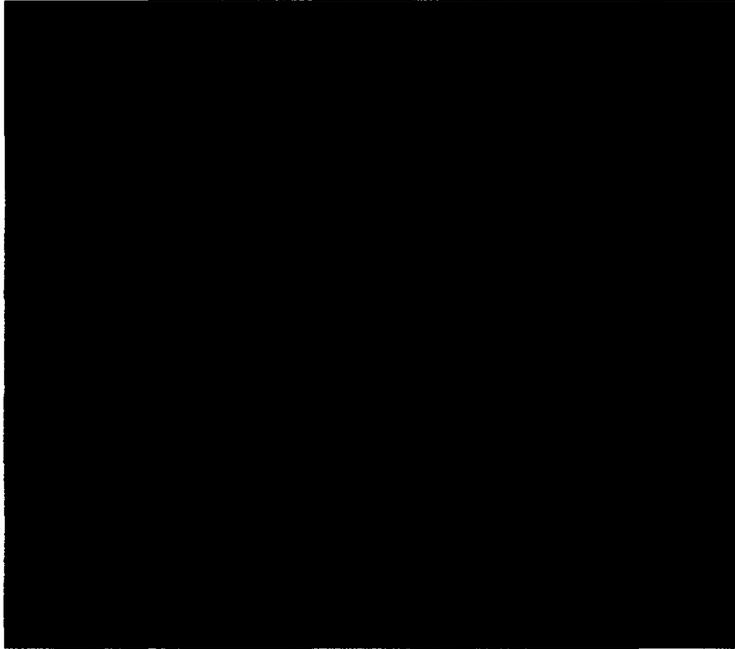
ANEXO 8

Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho 2014.



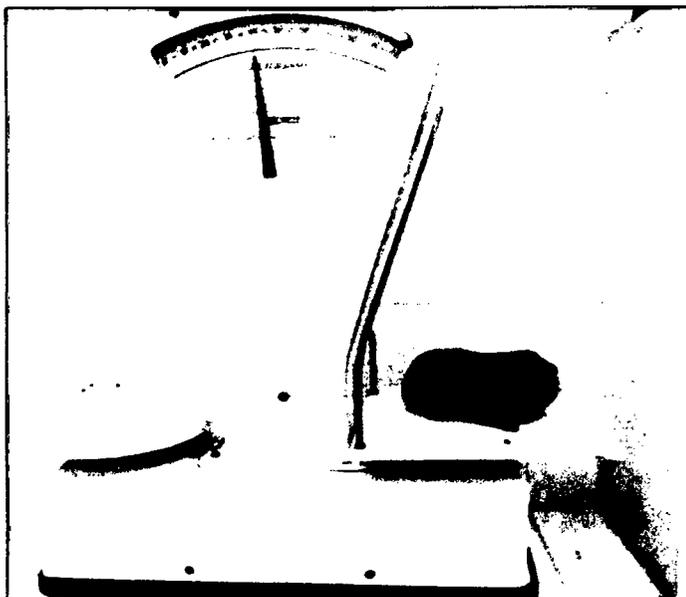
ANEXO 9

Fotos de identificación de catequinas observados en la luz UV, del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho 2014.



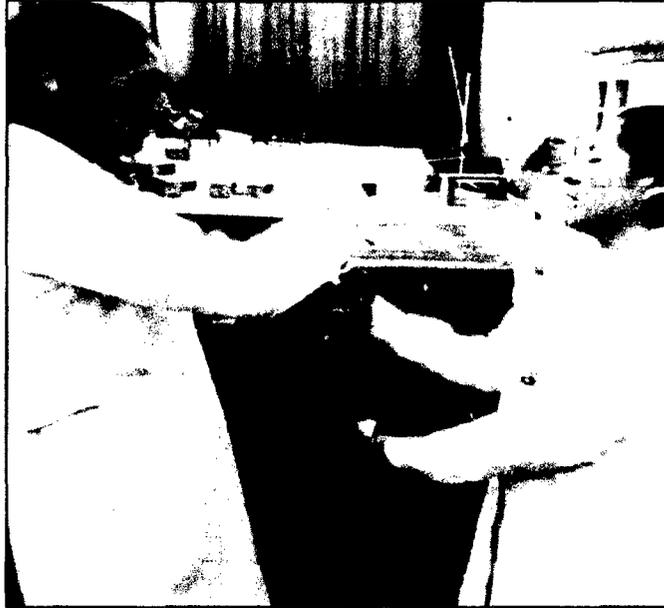
ANEXO 10

Pesaje de los cobayos en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.



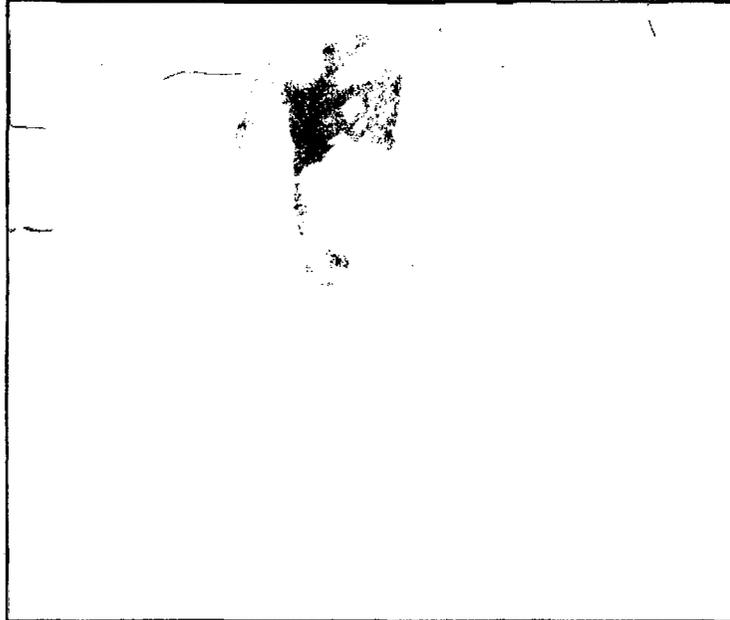
ANEXO 11

Administración de los tratamientos del extracto hidroalcohólico de *Schinus molle* L. "molle" en cobayos, en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.



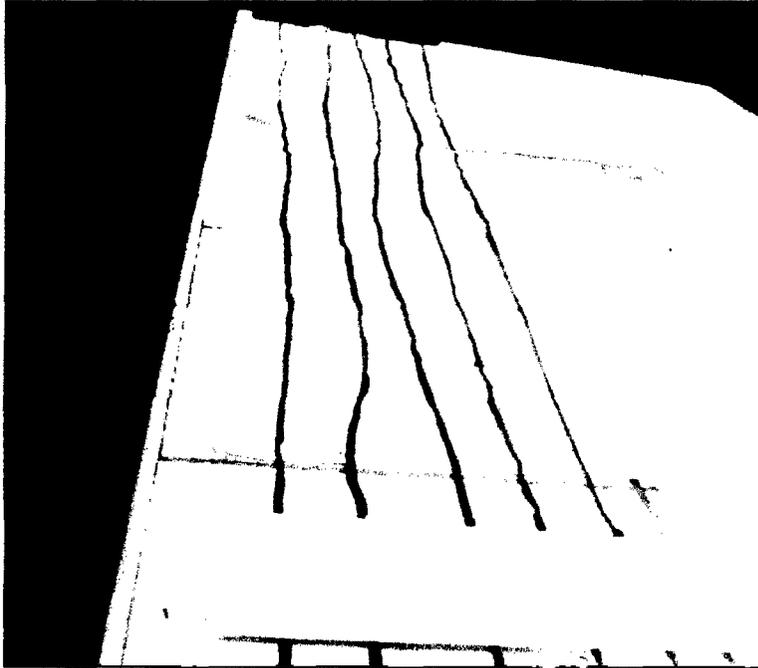
ANEXO 12

Disección del cobayo, realizado en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.



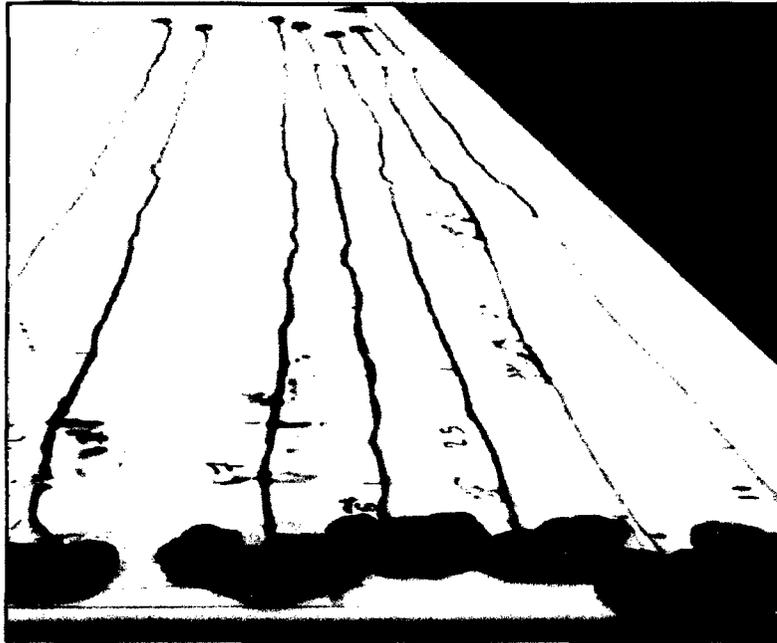
ANEXO 13

Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo a 100 mg/Kg de extracto. Realizados en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.



ANEXO 14

Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo a 200 mg/Kg de extracto. Realizados en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.



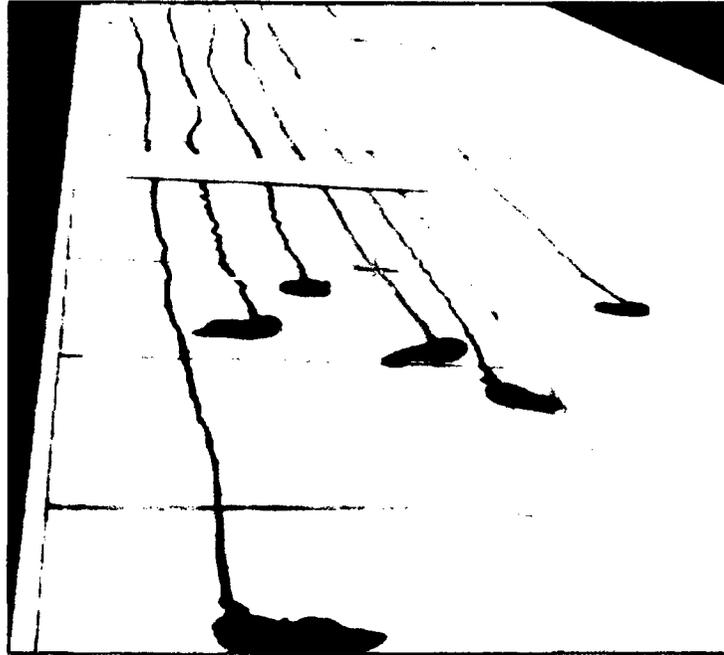
ANEXO 15

Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo a 300 mg/Kg de extracto. Realizados en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.



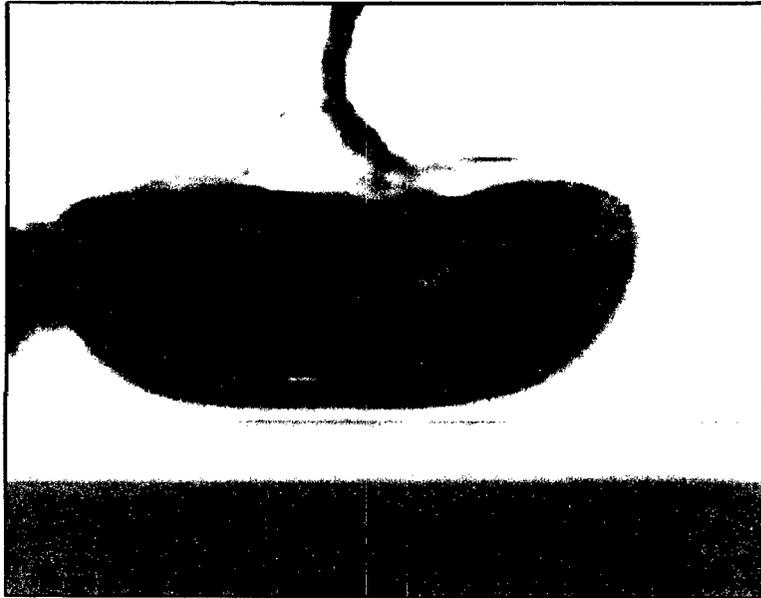
ANEXO 16

Distancia recorrida del carbón activado en el intestino del cobayo con el blanco. Realizado en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.



ANEXO 17

Tinción del estómago del cobayo con carbón activado. Observado en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias de la Salud. Ayacucho 2014.



MATRIZ DE CONSISTENCIA:

Titulo	Problema	Objetivos	marco teórico	Hipótesis	variables	Diseño metodológico
<p>Efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "Molle" Ayacucho 2014.</p>	<p>¿Tendrá efecto anti-diarreico el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle"?</p>	<p>GENERAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la actividad antidiarreica del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". <p>ESPECIFICO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". • Determinar la dosis con mayor efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Schinus molle</i> L. "molle". • Comparar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle" con la Loperamida. 	<p>La diarrea es un problema de salud Pública, principalmente, en países en vías de desarrollo, donde los medicamentos antidiarreicos no siempre están al alcance de toda la población y presentan efectos secundarios indeseables. Una alternativa de tratamiento es el empleo de plantas medicinales, práctica común en un gran número de países.⁷</p> <p><i>Schinus molle</i> L. "molle" es usado como antirreumático, cefalálgico, cicatrizante, depurativo de la sangre y antiespasmódico. También combate malestares de riñón, vejiga e hígado, así como diversos dolores corporales y algunas afecciones respiratorias.¹³</p>	<p>Hipótesis de la investigación:</p> <p>H_i: Tendrá efecto antidiarreico el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle" en comparación a la Loperamida.</p> <p>Hipótesis nulo:</p> <p>H₀: El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle" no tiene efecto antidiarreico.</p> <p>Hipótesis alternativo:</p> <p>H_a: El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle" tiene otra efecto.</p>	<p>Variable dependiente:</p> <p>efecto antidiarreico</p> <p>Indicador:</p> <p>-recorrido del carbón activo</p> <p>Variable independiente:</p> <p>Concentraciones del extracto hidroalcohólico antidiarreico</p> <p>Indicador:</p> <p>-parámetros fotoquímicos. Concentraciones de 100, 200 y 300 mg/kg</p>	<p>1.Tipo de investigación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • básico • aplicada <p>Nivel de investigación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • experimental <p>método:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analítico <p>2.Diseño:</p> <ul style="list-style-type: none"> • experimental <p>muestreo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • población <p>3.Técnicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experimentación <p>Instrumentos</p> <p>-Los animales de experimentación se obtendrán del INA</p> <p>En el trabajo de investigación se utilizara la estadística analítico experimental,</p> <p>4.analisis de datos:</p> <p>El efecto antidiarreico será evaluado mediante el análisis de varianza (ANOVA) y por la prueba de Tukey que compara varios tratamientos con un estándar de control, con un nivel de significancia del 95%</p>

Efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", Ayacucho – 2014

Rocío Susana Trejo Collahuacho¹

Farmacia y Bioquímica: UNSCH

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó para determinar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". El estudio se realizó en los laboratorios de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, con el objetivo de evaluar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", en cobayos machos, durante los meses de octubre a marzo de 2015. Los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas fueron compuestos fenólicos y/o taninos, flavonoides, triterpenos y esteroides, catequinas, resinas, saponinas, azúcares reductores y cumarinas. Se usaron 25 cobayos de 500 y 600 g de peso distribuidos aleatoriamente en cinco tratamientos: Agua destilada (blanco), Loperamida (estándar), extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" a 100, 200 y 300 mg/kg de peso. Los resultados muestran que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" a 100 mg/Kg de 39,1%, a 200 mg/Kg de 34,8%, a 300 mg/Kg de 92.7%, teniendo similar efecto antidiarreico el de 300 mg/Kg frente al estándar Loperamida 2 mg/Kg que representa el 100% del efecto antidiarreico. Se concluye que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" a dosis de 300 mg/Kg de peso, tiene mayor efecto antidiarreico estadísticamente similar a la Loperamida.

Palabras clave: *Schinus molle*, actividad antidiarreica, extracto hidroalcohólico.

SUMMARY

This research was conducted to determine the antidiarrheal effect of alcoholic extract from the leaves of *Schinus molle* L. "molle". The study was conducted in the laboratories of Pharmacy and Biochemistry of the Faculty of Health Sciences of the National University San Cristobal de Huamanga, in order to assess the antidiarrheal effect of alcoholic extract from the leaves of *Schinus molle* L. "molle" in male guinea pigs during the months of October to March, 2015. The metabolites present in the alcoholic extract Leaves were phenolics and / or tannins, flavonoids, triterpenes and steroids, catechins, resins, saponins, coumarins and reducing sugars. Distilled water (white), loperamide (standard), alcoholic extract from the leaves of *Schinus molle* L. "molle" 100, 200 and 300 mg / kg. 25 guinea pigs of 500 to 600 g weight randomly distributed in five treatments were used of weight. The results show that the hydroalcoholic extract of leaves of *Schinus molle* L. "molle" to 100 mg / Kg of 39.1%, 200 mg / Kg 34.8%, 300 mg / Kg of 92.7%, having Similarly the antidiarrheal effect of 300 mg / Kg versus standard Loperamide 2 mg / Kg representing 100% of the antidiarrheal effect. It is concluded that the alcoholic extract from the leaves of *Schinus molle* L. "molle" a dose of 300 mg / kg body weight, is more antidiarrheal effect statistically similar to loperamide.

Keywords: *Schinus molle*, antidiarrheal activity, hydro-alcoholic extract.

INTRODUCCION

El molle es muy apreciado como desinflamante, para curar heridas y dolencias de la garganta inflamada, en artritis y dolores reumáticos. Para la curación de heridas se prepara un cocimiento de ramas y con el agua se hacen lavados diarios; para desinflamar hinchazones se aplica un emplasto de hojas trituradas; para curar males renales y hepáticos se toma el agua de cocimiento; para los casos de reumatismo se aplica ramas y hojas soasadas en la parte afectada; para la garganta irritada se hacen gárgaras de agua de cocimiento de hojas.¹

Es así que el *Schinus molle* L. "molle" es una especie vegetal nativa de amplia distribución en el Perú, con mayor abundancia entre los valles interandinos, especialmente de las regiones áridas y semiáridas.²

La diarrea es una consecuencia de la alteración en el transporte de agua y sus electrolitos a nivel del intestino, dando como resultado un aumento en el volumen del agua neta desde la mucosa intestinal hasta el lumen, que se traduce en los siguientes síntomas: mayor frecuencia de evacuación, incremento del volumen de agua y mayor volumen de las heces. Todo esto propicia riesgos como: deshidratación y trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.³

Una de las principales causas de morbimortalidad infantil es la enfermedad diarreica aguda (EDA), la cual es considerada como un problema de salud pública en países en desarrollo. Factores socioeconómicos, sanitarios, ambientales, migraciones poblacionales, sumado a las condiciones de extrema pobreza siguen favoreciendo el desarrollo de enfermedades inmunoprevenibles, como la (EDA). La población más vulnerable son los niños con un rango de edad entre los 0 y los 5 años, la organización mundial de la salud (OMS) estima un tasa de mortalidad de alrededor de 3,2 millones de casos por año, con una mortalidad de 2,2 millones por año. Otros factores que incrementan la mortalidad son la deshidratación, desnutrición y otras infecciones graves. Según la UNICEF, en un informe mundial sobre el estado de salud de infancia en el 2002, 11 millones de niños menores de 5 años, 20 cada minuto, mueren cada año en el mundo.⁴

En nuestro país la demanda asistencial contra esta patología nos exhorta a disponer de algún recurso terapéutico que ralentice la alteración en el transporte de agua y sus mediadores (endógenos y exógenos), la sintomatología consecuente a nivel de la motilidad intestinal, y reducir los síntomas residuales; este efecto deseado se traduce en caracterizar las propiedades antidiarreicas del recurso fitoterapéutico *Schinus molle* L. "molle". Los objetivos trazados en esta investigación fueron:

Objetivo general

- Evaluar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle".

Objetivos específicos

- Determinar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle".

- Determinar la dosis con mayor efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas *Schinus molle* L. "molle".
- Comparar el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" con la Loperamida

MATERIAL Y MÉTODOS

Población:

Plantas de *Schinus molle* L. "molle" que crece en del distrito de Acos Vinchos departamento de Ayacucho.

Muestra

Se recolectaron 2 Kg de hojas de *Schinus molle* L. "molle" del distrito de Acos Vinchos departamento de Ayacucho, durante los meses de octubre 2014, en buen estado y conservadas adecuadamente en el traslado al laboratorio de farmacognosia.

Unidades experimentales

Se adquirió Veinticinco cobayos machos *Cavia porcellus* "cobayo" de los bioterios de la INIA-Ayacucho, debidamente certificados, con un peso de 500 – 600 gramos con una semana de anticipación para su adecuación a las condiciones de laboratorio.

DISEÑO METODOLÓGICO

Recolección de la muestra

Se recolectaron las hojas de *Schinus molle* L. "molle" en el distrito de Acos vinchos, departamento de Ayacucho, durante los meses de octubre – noviembre entre las 7 am a 9 am, fueron recolectadas en buen estado de conservación, con hojas verdes y que hayan alcanzado un buen estado biológico. Las hojas de la especie en estudio fueron sometidas a limpieza y luego desecadas en la sombra por un periodo de 2 a 3 semanas. Posteriormente se estabilizó en estufa a 40 °C por 2 horas. Finalmente las hojas fueron sometidas a molienda utilizando un mortero hasta obtener un polvo fino el cual se guardó en un recipiente de boca ancha.⁵

Obtención del extracto hidroalcohólico

La muestra seca y molida se maceró en un frasco de color ámbar por un periodo de 2 semanas con alcohol al 70%, cubriendo la muestra 15 cm, durante este periodo se agitó la muestra para que el alcohol se distribuya homogéneamente en la muestra; seguidamente se filtró y concentró en baño maría. Pasado el periodo establecido se procedió a filtrar y concentrar en estufa a 40°C obteniéndose un extracto seco de la muestra.

Tamizaje fitoquímico.

Para la identificación de los diferentes metabolitos secundarios de *Schinus molle* L. "molle" se empleó las reacciones de coloración propuestas por Miranda y Cuellar.⁶

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIDIARREICO EN EL TRÁNSITO INTESTINAL

Se basó en la inducción de la diarrea por administración del aceite de ricino vía oral, ya que los principales procesos implicados en todos los cuadros diarreicos agudos son el exceso de secreción por parte de la mucosa en respuesta a las diversas toxinas producidas por agentes microbianos dentro del lumen intestinal y a la alteración de la mucosa gastrointestinal producto del proceso inflamatorio subyacente que altera la permeabilidad, produce exudado y disminuye la capacidad de absorción.

Procedimiento:

- Se utilizaron 25 cobayos (*Cavia porcellus* "cobayo") de 500 – 600 g, en lotes de 5 unidades cada uno, tras ayuno de 24 horas *ad libitum*.

- Se pesaron, marcaron y se tomaron los signos vitales a los animales.

- Los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" con carboximetilcelulosa como vehículo, se administraron 30 minutos antes de la administración de la solución de carbón activo al 10%, mediante sonda orogástrica por vía oral a una dosis de 100, 200 y 300mg/kg de peso respectivo.

- Pasados los 30 minutos se procedió a la administración de la solución de carbón activado al 10% (0,1 mL/10 g de peso) por la misma vía a cada animal.

- Transcurrido 30 minutos de la administración de la solución del carbón activado, se sacrificaron los animales. Se diseccionó y se visceró el abdomen y todo el intestino empezando en el borde del píloro hasta el ciego y se colocaron sobre cartón cartulina. Se midió la distancia recorrida del carbón activado y se expresó en porcentaje de tránsito intestinal.

- Se administró el estándar de Loperamida antes de la solución de carbón activado al 10%, al lote de los animales para el tratamiento del control positivo.

- Se administró 5.5 mL de una solución de carbón activo (10%) para el tratamiento del control negativo (blanco).

- Con el objeto de comprobar el posible efecto del extracto sobre el tránsito intestinal acelerado se suministró un agente inductor de diarrea. Se empleó el aceite de ricino para este fin, en dosis de 2.8 mL.⁷

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTANDAR

Se preparó el fármaco patrón Loperamida de 2mg/kg peso.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.

A partir del extracto hidroalcohólico concentrado de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", se prepararon concentraciones de 100, 200 y 300 mg/kg de peso. Los cuales se diluyeron en agua destilada y con carboximetilcelulosa como vehículo.

PREPARACIÓN DEL BLANCO

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

CÁLCULO DE PORCENTAJE DE DISTANCIA RECORRIDA POR EL CARBÓN ACTIVO EN EL INTESTINO DELGADO

$$\% \text{DRCAID} = \frac{\text{distancia recorrida por el carbon en el intestino delgado}}{\text{distancia total de intestino del cobayo}} \times 100$$

ANÁLISIS DE DATOS

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

RESULTADOS

Tabla 4. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho – 2014.

Ensayo	Metabolitos	result OS
Cloruro férrico	Taninos y fenoles	++ +
Espuma	Saponinas	++
Resina	Resinas	++
Baljet	Cumarinas	+
Kedde r	Glucosidos	+++
Lieberman-Buchard	Triterpenos y/o esteroides	+++
Shinoda	Flavonoides	+
Antocianidinas	Antocianidinas	+

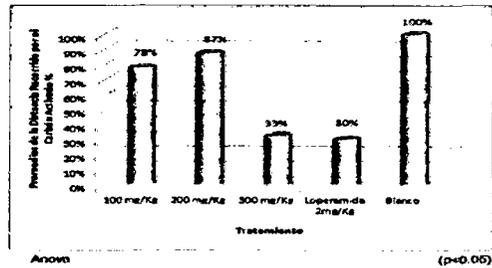


Figura 2: Promedios de la distancia recorrida por el Carbón Activado en el intestino delgado, expresado en porcentaje, por efecto del blanco, estándar y las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho, 2014.

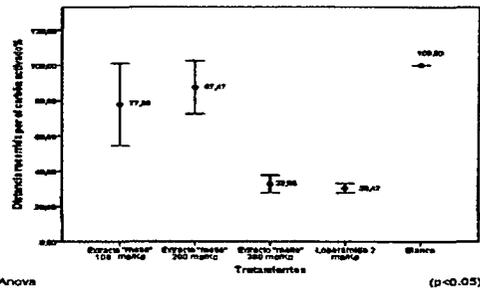


Figura 3: Porcentaje de la variación de la distancia recorrida por el Carbón Activado en el intestino delgado por las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho, 2014.

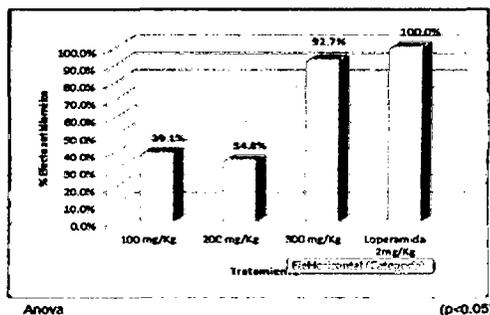


Figura 4: Porcentaje del efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho, 2014.

DISCUSIÓN

Schinus molle L. "molle" es una planta originaria del Perú, utilizada en medicina tradicional en nuestro país y otros países del mundo. Se le atribuye diversas propiedades medicinales motivo por el cual decidimos investigar la actividad antidiarreica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" en cobayos, 2014. (Anexo 5)

El estudio realizado, del efecto antidiarreico en el presente trabajo de investigación constituye uno de los primeros trabajos en investigar el efecto antidiarreico de *Schinus molle* L. "molle".

Un gran porcentaje de los principios activos de las plantas está comprendido dentro de los llamados productos naturales o metabolitos secundarios, que son compuestos químicos de estructura relativamente complejas, por ello se sostiene que son indispensables en las plantas en la cual ellos intervienen, son considerados artículos de lujo en la planta.⁶

Motivo por el cual el presente trabajo de investigación realiza la determinación cualitativa de los metabolitos secundarios mediante la marcha fotoquímica, por lo cual se realizó la extracción hidroalcohólica, de las hojas de *Schinus molle* L. "molle".

En la tabla 4, se reporta los resultados del tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", identificándose principalmente; fenoles y taninos (+++), catequinas (+++), triterpenos y esteroides (+++) observándose también la presencia de saponinas (++) , azúcares reductores (++) y flavonoides (+).

En el ensayo de catequinas se observó a la luz UV la aparición de una mancha verde carmelita, lo que permite ratificar la presencia de catequinas. (Anexo 9); cuando utilizamos cloruro férrico se observó una coloración verde intensa que indica la presencia de taninos. (Anexo 8).

En el ensayo de Shinoda se observó una coloración naranja claro ratificando la presencia de flavonoides pero en bajas concentraciones, pues el alcohol amílico se colorea a naranja intenso; esta variación se debe a que el clima condiciona en gran medida el establecimiento de un determinado tipo de cultivo en una región, ya que no solo afecta el crecimiento y desarrollo de las plantas, sino que incide notablemente en la biosíntesis de sus principios activos. Se ha comprobado cómo las mismas plantas, cuando son cultivadas en zonas de diferente climatología, presentan distinta composición química, tanto como en calidad y cantidad.⁹

En la investigación actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho-2008, el screening del extracto hidroalcohólico de las hojas reporta la presencia de saponinas (++) , azúcares reductores (+), taninos y/o fenoles (+++), flavonoides (+++), sustancias reductoras (+++), resinas (++) y principios amargos (+++) y el extracto hidroalcohólico de resinas, la presencia de resinas (+++) terpenos y/o esteroides (++) y principios amargos (+++). lo cual demuestra que cualquiera de los extractos son adecuados para poder obtener metabolitos secundarios.¹⁰

En la evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto acuoso de la corteza de *Schinus molle*, "molle" en íleo aislado de cobayo. Ayacucho-2007, se confirma que con el proceso

de secado que sufren las hojas no se pierden los metabolitos secundarios presentes en la planta, reporta que el extracto acuoso de la corteza contiene: resinas (+++), azúcares reductores (+++), taninos (+++), flavonoides (++) y sustancias amargas (+++).¹¹

De acuerdo a los resultados mencionados se observa que los taninos están relacionados con el efecto antidiarreico, los cuales son solubles en agua y disolventes orgánicos polares como el alcohol. ¹², se sabe también que el clima condiciona en gran medida el establecimiento de un determinado tipo de cultivo en una región, ya que no solo afecta al crecimiento y desarrollo de las plantas, sino que incide notablemente en la biosíntesis de sus principios activos ¹², por ende se observa una variación entre los resultados obtenidos en el análisis cualitativo en caso de los flavonoides.

En la investigación del efecto antidiarreico de extracto etanólico de hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal"- Ayacucho 2011, menciona que los taninos tienen la propiedad de precipitar las proteínas formando tanatos de proteínas insolubles, originando un efecto antimicrobiano, antifúngico y antidiarreico. Demostrando que la presencia de los metabolitos secundarios responsables del efecto farmacológico, son específicamente los taninos, que le confieren el efecto antidiarreico.^{8, 13} Igualmente en evaluación de la actividad antidiarreica y antibacteriana de los extractos de la semilla de palto (*Persea americana*) y buganvilla (*Bougainvillea glabra*), se demostró que los compuestos responsables de la actividad antibacteriana y antidiarreica son principalmente taninos y flavonoides, presente tanto en las hojas de buganvilla y semilla de palto.¹⁴

Los taninos actúan precipitando las proteínas de la superficie de la célula de manera que forma una capa protectora sobre la mucosa, estos taninos son de uso popular en el tratamiento de la diarrea.¹²

En la figura 2, se observa diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos, el extracto a dosis de 300 mg/Kg presenta mayor efecto antidiarreico respecto a las dosis de 100mg/Kg, 200 mg/Kg y del estándar Loperamida 2mg/Kg, cuyos valores promedios están representados por la distancia del carbón activado. Se confirmó el efecto sobre la motilidad intestinal evidenciado por el avance del carbón activado siendo mucho menor que el blanco con un ($p < 0,05$) estadísticamente diferentes, así podemos observar el porcentaje de la distancia recorrida por el carbón activado en el intestino delgado, que confirma el efecto antidiarreico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle".

Al estudiar la disminución del tránsito intestinal en ratones con tintura de *Psidium guayaba* L "guayaba" drogas de referencia atropina y Loperamida se confirma que los tratamientos disminuyen significativamente y de manera dosis dependiente al tránsito intestinal,⁴¹ al igual que en el estudio efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal". Ayacucho-2011, con un resultado 23% de recorrido.¹³ En los resultados obtenidos al estudiar el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", se observó que disminuye la distancia recorrida de carbón activado, por tanto inhibe el efecto de la diarrea al igual que el

fármaco de referencia Loperamida. Lo cual confirma científicamente el efecto antidiarreico de *Schinus molle* L. "molle" que en la medicina tradicional el uso de esta especie vegetal se ha venido haciendo en forma empírica, tiene hoy una base científica.¹⁵

Los dos principales procesos implicados en todos los cuadros diarreicos agudos son el exceso de secreción por parte de la mucosa en respuesta a la noxa de diversas toxinas producidas por agentes microbianos dentro del lumen intestinal y a la mucosa gastrointestinal producto de un proceso antiinflamatorio subyacente que altera la permeabilidad, produce exudado y disminuye la capacidad de absorción.¹⁶

Los metabolitos secundarios que se encuentran en mayor proporción en el extracto hidroalcohólico de *Schinus molle* L. "molle", actúan sinérgicamente para ser responsables del efecto antidiarreico. De acuerdo a las referencias bibliográficas, una de las acciones farmacológicas de los taninos y fenoles es que presentan efecto antidiarreico y disminuye el peristaltismo intestinal.¹⁷

En la figura 3, el diseño experimental aplicado fue aleatorio, con cinco tratamientos y cinco repeticiones, al 95% de confianza y una significancia ($p < 0,05$). Con los datos obtenidos se realizó una serie de operaciones estadísticas, como Análisis de Varianza y prueba de Tukey. En el análisis de varianza, prueba estadística usada para analizar si más de dos grupos difieren entre sí de manera significativa en sus medias y varianza,¹⁸ se determinó que existe diferencia entre los grupos de tratamiento. (Anexo 1)

La presente investigación muestra que los resultados fueron significativos al nivel de 0.05 ($p < 0,05$) a un nivel de confianza del 95% (Anexo 2), lo que nos conduce a un rechazo de la hipótesis nula aceptando la hipótesis alternativa confirmando que los datos obtenidos son significativos con una desviación estándar aceptable.

La hipótesis de la investigación propone que los dos grupos difieren significativamente entre sí y la hipótesis nula propone que los grupos no difieren significativamente.¹⁸

Figura 3, se utilizó el análisis de Tukey, en el cual se reporta la variación de porcentaje de recorrido del carbón activado en el tránsito intestinal donde la concentración de 100 mg/Kg tiene como media 77,95%, a 200 mg/Kg tiene como media 87,47%, 300 mg/Kg tiene como media 32,86%, Loperamida con una media de 30,47%, por lo que se puede afirmar que la dosis de 300 mg/Kg es estadísticamente similar al estándar Loperamida 2mg/kg y estadísticamente diferente ($p < 0,05$) a 100 mg/Kg y 200 mg/Kg que presentaron mayor distancia recorrida por el carbón activado que el estándar empleado.

En el estudio realizado de efecto antidiarreico y antiespasmódico del extracto metanólico de *púnica granatum* L "granada" en ratones se obtuvo los siguientes resultados de porcentaje de tránsito intestinal, fármaco antidiarreico Loperamida (30,69%), blanco (95,97%) y extracto (61,55%).¹⁶ Trabajando el mismo modelo experimental con extracto etanólico de *schkuhria pinnata* kutense "canchalagua" en ratas albinas, obteniendo los siguientes resultados del porcentaje de tránsito intestinal extracto 100mg/Kg (73,15%), extracto 200 mg/Kg (89,11%) y el fármaco antidiarreico Loperamida (30,66%).¹⁹ También en la

investigación, efecto antidiarreico del extracto etanólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels "nogal", se obtuvieron a concentración de 100 mg/Kg (67,84%), a 300 mg/Kg (23,20%) y Loperamida (36,00%).¹³

Si comparamos el porcentaje de tránsito intestinal con los trabajos mencionados, el extracto de *Schinus molle* L. "molle", presenta efecto antidiarreico, así también al comparar con el fármaco Loperamida como antidiarreico se observa resultados similares.

En la figura 4, se presenta el porcentaje del efecto antidiarreico de los diferentes tratamientos, siendo los resultados con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle" a 100 mg/Kg de 39,1%, a 200 mg/Kg de 34,8%, a 300 mg/Kg de 92.7%, teniendo similar efecto antidiarreico el de 300 mg/Kg frente al estándar Loperamida 2 mg/Kg que representa el 100% del efecto antidiarreico.

Durante la investigación no hay referencia científica sobre el efecto antidiarreico de *Schinus molle* L. "molle" solo encontramos artículos basados en la medicina tradicional. Pero si pudimos acceder a estudios que demostraron diferentes actividades, como antibacterianos, cicatrizantes, entre otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tovar O. Plantas medicinales del valle de Mantaro. CONCYTEC. Lima, Perú. [revista en internet] 2001 [acceso 20 octubre 2014]. Disponible en: <https://searchworks.stanford.edu/view/4792020>
2. Orwa C, Mutua A, Kindt R, Jamnadass R. *Schinus molle*, Anacardiaceae, Agroforestry Data base 4. [revista en internet] 2009 [acceso 20 octubre 2014]. Disponible en: http://www.worldagroforestry.org/treedb/AFTPDFS/Schinus_molle.pdf.
3. Guala M, Elder V, Pérez G y Chiesa A. Evaluación del poder antioxidante de fracciones de aceite esencial crudo de *Schinus molle* L. obtenidas por destilación al vacío. [revista en internet]. 2009. octubre-marzo [acceso 20 octubre] Vol. 20(2). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/infotec/v20n2/art11.pdf>.
4. Tovar Acero C. Enfermedad diarreica: una enfermedad de países en desarrollo. [Revista de investigación]. 2008. Enero-Diciembre [acceso 13 agosto 2014]. Disponible en: http://www.unisinu.edu.co/investigacion/revistas_en_pdf/revistas_semillas_pdf/enfermedad%20diarreica.pdf.
5. Olga L. investigación fotoquímica. métodos de estudio de los productos naturales: segunda edición, fondo editorial de la pontificia universidad católica del Perú 1994.
6. Miranda M, Cuellar A. Farmacognosia y productos Naturales: Manual de Prácticas de Laboratorio. Universidad de La Habana. Cuba. (2000).
7. Arbos J, Zegri A, Lopez y Aguilés J. A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. Archi in physiol: Biochim. Biopsy [revista en internet]. 1993.
8. Alvarenga L. S. y otros. Medicinas alternativas utilizadas en las zonas rurales y su incidencia en el control de enfermedades diarreicas agudas e infecciones respiratorias agudas en niños de 0 – 5 años. Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador. 10-11, 18. 2001.

9. Ángel M. Villa del Fresno. Farmacognosia General. Editorial Sintesis, S.A. valle hermoso. España 1999, P (40).
10. Mendoza, M. Actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de las hojas de Schinus molle "molle", Ayacucho 2008. [tesis doctoral]. Ayacucho: Universidad de San Cristóbal de Huamanga; 2008.
11. Nahuis Bernardo J. Evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto acuoso de la corteza de Schinus molle "molle", en ileo aislado de cobayo, Ayacucho-2007 [tesis]. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2007.
12. Kuklinski, C. Farmacognosia. Tercera edición. Edición Omega S.A. Madrid. 2003.
13. Richard, G. Efecto antidiarreico de extracto etanólico de hojas de *juglans neotropica* Diels nogal"- Ayacucho. [tesis] 2011.
14. Linder M, Escobar H, Pinto J, Zabalaga S, Escalante A y Bustamante Z. Evaluación de la actividad antidiarreica y antibacteriana de los extractos de la semilla de palto (*persea americana*) y buganvilla (*bougainvillea glabra*). [revista en internet]. 2010 diciembre [acceso 05 enero de 2015].
15. Morón F, Martínez M y Morón D. Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura de guayaba (*psidium guayaba* L.) oral. plant med [Revista Cubana]. 1999 Mayo – agosto [acceso 15 diciembre de 2014]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v4n2/pla02299.pdf>.
16. Ochoa C, Chapañan M, Granda A, Quintana W, Xavier C, Everth P, Graham G. Efecto antidiarreico y antiespasmódico del extracto metanólico de púnica granatum L. (Granada) en ratones. Departamento de farmacología, facultad de medicina de Universidad Mayor de San Marcos. 2008. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v6_9_sup/pdf/a05v69sup.pdf.
17. Bruneton, J. Elementos de fitoquímica y farmacognosia. Edit. Acribia S.A. Zaragoza— España. 1991.
18. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación 4ta edición. Editorial McGraw Hill. México. 2006.
19. Francisco Javier M, Ramirez cruz .efecto gastroprotector y diurético sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze "chancalagua" en ratas albinas, lima Perú [tesis] 2010.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE
 SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
 BIBLIOTECA