

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS,
BIOQUÍMICAS Y BIOTECNOLÓGICAS**

PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD LAXANTE Y/O
CATÁRTICA DE LOS EXTRACTOS DE HOJAS DE SENNA
BIROSTRIS VAR AREQUIPENSIS (MUTUY) EN ANIMALES DE
EXPERIMENTACIÓN. AREQUIPA-2012”**

PRESENTADO POR LAS BACHILLERES:

**CASTILLO ABARCA, AUREA GUADALUPE
VALENZUELA PONZE DE LEÓN,
ELEONOR VERUSCHKA**

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

ASESOR:

DR. CÉSAR CÁCERES ZÁRATE

AREQUIPA – PERÚ - 2013

AGRADECIMIENTOS

A la facultad por la formación que nos ha brindado a lo largo de toda nuestra carrera.

A nuestro Asesor Dr. César Cáceres Zárate por su valiosa colaboración y asesoramiento en la dirección del presente trabajo.

Nuestro afectuoso agradecimiento a nuestros Doctores: Jaime Cárdenas García, Alberto Briceño Ortega y Angélica Corso Salas, por sus consejos y críticas que nos sirvió para la culminación de este trabajo de investigación.

Al personal de laboratorio Sr. Justo y Sra. Norma por su ayuda y comprensión durante la ejecución de nuestro trabajo de investigación.

A todas las personas que colaboraron de alguna manera en la culminación de este trabajo.

DEDICATORIA

Quiero dedicarle este trabajo

A Dios por haberme iluminado con la sabiduría necesaria para trazarme el camino que sigo y con esperanza los caminos que me esperan.

A mis padres por su educación, ética y moral construídas en mí persona y que llevo en el recorrido de mi vida.

A mi hermana por su voto de confianza en mí persona de poder seguir adelante.

Guadalupe

Este trabajo lo dedico a Dios porque con su inmenso amor ilumina nuestras vidas, por ser paciente en este largo caminar y permitirme culminar esta etapa de mi vida.

A mis padres, abuelitos y hermanas; por su apoyo incondicional ya que sin ella no hubiese podido seguir adelante y vencer cada obstáculo.

Veruschka

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	6
HIPÓTESIS	7
CAPÍTULO I	8
MARCO TEÓRICO	8
1.1. ASPECTOS GENERALES DE LAS FABÁCEAS	8
1.1.1. FARMACOBOTÁNICA	8
1.1.2. DISTRIBUCIÓN	9
1.1.3. FITOQUÍMICA DE LA FAMILIA	9
1.2. MUTUY	10
1.2.1. DENOMINACIÓN CIENTÍFICA	10
1.2.2. NOMBRES VULGARES	10
1.2.3. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA	10
1.2.4. HÁBITAD:	11
1.2.5. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA	11
1.2.6. LA DROGA	11
1.2.7. COMPOSICIÓN	11
1.2.8. USOS MEDICINALES	11
1.2.9. OTRAS PROPIEDADES Y USOS	12
1.3. CONCEPTOS SOBRE EXTRACTOS	12
1.3.1. EXTRACTOS FLUIDOS	12
1.3.2. EXTRACTOS BLANDOS	12
1.3.3. EXTRACTOS SECOS	13
1.4. ESTREÑIMIENTO	13
1.4.1. INTRODUCCIÓN	13
1.4.2. CONCEPTO	13
1.4.3. ETIOLOGÍA	14
1.4.4. FISIOPATOLOGÍA	16
1.4.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	18

1.4.6. DIAGNÓSTICO	19
1.4.7. COMPLICACIONES	22
1.4.8. TRATAMIENTO	24
1.5. FARMACOLOGÍA DEL ESTREÑIMIENTO	25
1.5.1. CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS PARA TRATAR EL ESTREÑIMIENTO	27
1.5.2. FÁRMACOS ACTIVOS EN LA LUZ	28
1.5.3. ESTIMULANTES O IRRITANTES INESPECÍFICOS	33
1.5.4. FÁRMACOS PROCINÉTICOS	37
CAPÍTULO II	38
MATERIALES Y MÉTODOS	38
2.1. LUGAR DE ESTUDIO	38
2.2. TIPO DE ESTUDIO	38
2.3. MATERIALES	38
2.3.1. MATERIAL VEGETAL	38
2.3.2. MATERIAL ANIMAL	39
2.3.3. INSTRUMENTAL DE LABORATORIO	39
2.3.4. EQUIPOS DE LABORATORIO	39
2.3.5. OTROS MATERIALES DE LABORATORIO	40
2.3.6. MATERIALES REACTIVOS	40
2.4. MÉTODOS	41
2.4.1. TRATAMIENTO DEL MUTUY PARA SU ANÁLISIS FITOQUÍMICO PRELIMINAR	41
2.4.2. MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS	44
2.4.3. MÉTODOS PARA LA MARCHA FITOQUÍMICA PRELIMINAR	48
2.4.4. MÉTODO EXPERIMENTAL	52
2.4.5. MÉTODOS BIOLÓGICOS	53
2.4.6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	58
CAPÍTULO III	60
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	60
3.1. OBTENCIÓN DE LA DROGA Y EXTRACTOS	60
3.2. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	60
3.2.1. GENERAL	60
3.2.2. TERPENOS	61
3.2.3. TANINOS	63
3.2.4. FLAVONOIDES	64

3.3. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD LAXANTE DEL MUTUY	65
CONCLUSIONES	89
SUGERENCIAS	90
BIBLIOGRAFÍA	91
ANEXOS	95



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1: Mutuy (<i>Senna birostris</i>).....	10
Figura N° 2: Efecto de rebote en laxantes irritantes.....	26
Figura N° 3: Lugares de acción de algunos laxantes	27
Figura N° 4: Mecanismo de acción de laxantes formadores de masa	29
Figura N° 5: Efectos asociados a los laxantes irritantes.....	33
Figura N° 6: Estructura química del senósido A.....	36
Figura N° 7: Recolección del mutuy	42
Figura N° 8: Foliolos seleccionados de mutuy	43
Figura N° 9: Molienda de los foliolos del mutuy.....	44
Figura N° 10: Preparación del extracto acuoso (decocto)	45
Figura N° 11: Envasado del extracto acuoso.....	45
Figura N° 12: Esquema del equipo soxhlet	46
Figura N° 13: Extracción del mutuy en equipo soxhlet.....	48
Figura N° 14: Sembrado del extracto etanólico de mutuy	51
Figura N° 15: Corrida en placa cromatográfica del extracto de mutuy	51
Figura N° 16: Administración del extracto de mutuy mediante sonda orogástrica	55
Figura N° 17: Administración de una suspensión en suero fisiológico de carbón activado mediante sonda orogástrica	57
Figura N° 18: Cromatofolio para la determinación de componentes generales	61
Figura N° 19: Cromatofolio para la determinación de terpenos	62
Figura N° 20: Cromatofolio para la determinación de taninos.....	63
Figura N° 21: Cromatofolio para la determinación de flavonoides	64
Figura N° 22: Deposiciones grupo control	66
Figura N° 23: Deposiciones grupo con picosulfato sódico.....	66

Figura N° 24: Depositiones grupo con extracto acuoso	66
Figura N° 25: Depositiones grupo con extracto etanólico blando.....	66
Figura N° 26: Gráfico de medias de la masa de deposiciones entre 0-8 horas.....	71
Figura N° 27: Gráfico de medias de la masa de deposiciones entre 8-16 horas.....	75
Figura N° 28: Gráfico de medias de la frecuencia de deposiciones entre 0-16 horas	80
Figura N° 29: Gráfico de medias para la motilidad intestinal	84
Figura N° 30: Distancia recorrida por el carbón activado en el grupo extracto etanólico.....	87



RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo por objeto determinar la actividad laxante y/o catártica de los extractos de hojas de *Senna birostris* (mutuy), en animales de experimentación. Se llevó a cabo en el Bioterio y el laboratorio H-103 de la Universidad Católica de Santa María, Arequipa.

En primer lugar se determinaron las metodologías a utilizar, conforme a estas se procedió a la recolección de muestras de *Senna birostris* (mutuy) en el distrito de Chiguata, luego fueron seleccionadas y estabilizadas mediante calor seco. La desecación posterior se realizó en estufa, una vez secas las hojas de mutuy fueron trituradas y sometidas a extracción usando dos métodos distintos cada uno con diferente disolvente. Para el primer extracto se utilizó la decocción y como disolvente el agua; para el segundo extracto se utilizó el método de extracción con equipo Soxhlet y como disolvente alcohol etílico de 96°. Obtenidos el extracto acuoso y extracto etanólico blando; se procedió a determinar las familias de metabolitos secundarios presentes en las hojas mediante la marcha fitoquímica preliminar, utilizando el método de cromatografía en capa fina. Se evidenció la presencia de terpenos, esteroides, taninos y flavonoides.

Para la evaluación de la actividad laxante de los extractos de los folíolos de mutuy, se hicieron previamente dos pruebas pilotos, en la primera prueba piloto se preparó 2 extractos (extracto etanólico fluido y acuoso), para lo cual se utilizó 9 ratas divididas en 3 grupos: etanólico fluido, acuoso y control. En esta primera prueba no se observaron buenos resultados, debido a que se observó la ineficacia del extracto acuoso y un pobre efecto del extracto etanólico fluido (1:1), frente a esto se decidió hacer una segunda prueba piloto en la cual se concentró el extracto etanólico fluido, obteniéndose así el extracto etanólico blando (3:1) que mostró mejores resultados.

En la prueba definitiva se trabajó con el extracto que presentó mayor actividad laxante (extracto etanólico blando), por lo que se utilizaron 20 ratas (10 de

cada sexo), los cuales 7 días previos a la experimentación, se estandarizaron las condiciones de alimentación y ambientación. Luego se procedió con el tratamiento en el cual las ratas fueron distribuidas en 4 grupos de 5 ratas cada uno: Grupo Tratamiento 1 que recibió extracto etanólico blando a una dosis de 2g/kg *per os*. Grupo Tratamiento 2 que recibió extracto acuoso a una dosis de 60g/l (con el fin de verificar una vez más la ausencia de eficacia laxante), Grupo Tratamiento 3 que recibió 5mg/kg de picosulfato de sodio, Grupo control que recibió 5ml/kg de suero fisiológico.

El análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de los resultados de la actividad laxante, medidos a través de la masa de las deposiciones recolectadas entre las 0-8 horas y 8-16 horas; la frecuencia de las deposiciones entre las 0-16 horas; y el porcentaje de la motilidad intestinal; nos permitió concluir que no existe diferencia significativa al 0.05 entre los grupos tratados con extracto etanólico blando y el picosulfato de sodio. Todos estos resultados fueron a una dosis para el extracto etanólico blando de 2g/kg, por lo que esta dosis sería la dosis eficaz comparable a 5 mg/kg de picosulfato de sodio por vía oral.

ABSTRACT

This study was designed to determine in experimental animals, the laxative and / or cathartic activity of the leaf extract of *Senna birostris* (mutuy). It was conducted in the animal facility and H-103 laboratory from the Catholic University of Santa Maria, Arequipa.

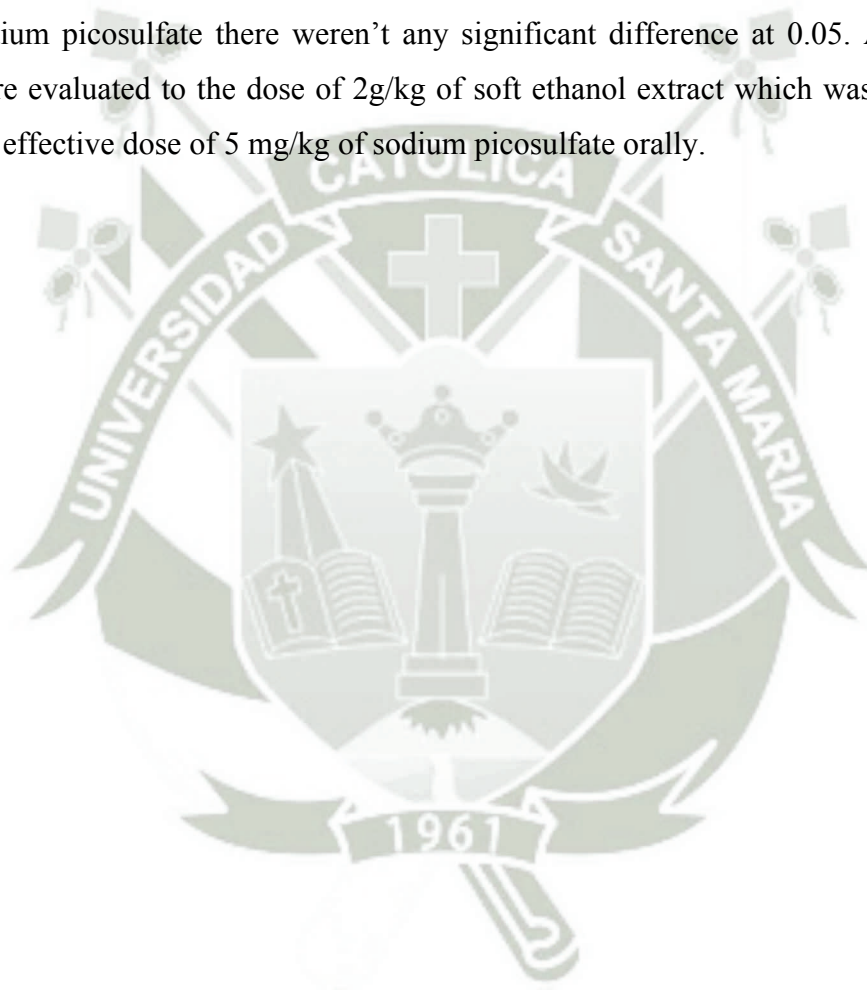
As first step it was determined the methodologies to use, according to that the samples of *Senna birostris* (mutuy) were collected in the district of Chiguata, which were selected and stabilized by dry heat. The subsequent drying was done in an oven, after the mutuy's leave was dried there were crushed and subjected to extraction, using two different methods each one with different solvent. For the first extract, water as solvent and the decoction as method was used, for the second extract, ethanol of 96° as solvent and the Soxhlet extraction as method was used. It was obtained an aqueous extract and a soft ethanol extract, the families of secondary metabolites was determine in the leaves by preliminary phytochemical march and the fine layer chromatography. These results suggest the presence of terpenes, steroids, tanines and flavonoids.

For the evaluation of the laxative activity of the extracts leaflets of mutuy, two tests were made as pilots of the study. The first pilot was prepared using two leaf extracts (fluid ethanol extract and aqueous extract), it was applied for 9 rats divided into 3 groups: fluid ethanol extract, aqueous extract and control group. The results were not the expected, because there was an inefficiency of the aqueous extract and poor effect of the fluid ethanol extract (1:1). Based in the results it was decided to run a second pilot of the test, in which a concentrated fluid ethanol extract was done, obtaining a soft ethanol extract (3:1) which was showed better results.

During the study, the extract which have showed higher laxative activity (soft ethanol extract) was used. In addition, 20 rats (10 of each sex) were selected. Seven days prior to experimentation, the food and environmental conditions were standardized. Then rats were divided into 4 groups of 5 rats: The dose of 2g/kg per os

of soft ethanol extract was given to the first group of treatment. The Group number 2 of treatment received aqueous extract at a dose of 60g /l (in order to corroborate the absence of the laxative efficacy). The group number 3 received 5mg/kg of sodium picosulfate. The control group received 5 ml / kg of normal saline.

The results of the laxative activity was made by a statistical analysis (ANOVA and Tukey's test) measured by the mass of stools collected between 0-8 hours and 8-16 hours, stool frequency between 0-16 hours and the percentage of intestinal motility, it was concluded that between the soft ethanol extract and the sodium picosulfate there weren't any significant difference at 0.05. All the results were evaluated to the dose of 2g/kg of soft ethanol extract which was equivalent to the effective dose of 5 mg/kg of sodium picosulfate orally.



INTRODUCCIÓN

El estreñimiento puede definirse en clínica de diversas maneras, incluso la literatura médica la define de manera distinta, pero en todas ellas se considera la molestia que origina en el paciente el acto defecatorio; molestia que incluso puede llevar a sospechas infundadas sobre si realmente se padece este trastorno, y llevarlo a recurrir a medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, dentro de las cuales destacan las plantas medicinales.

En este sentido existen muchos fármacos – laxantes y purgantes – y plantas medicinales que se utilizan con el afán de estimular o facilitar la defecación. Entre todas las plantas medicinales con supuesta actividad laxante se encuentra la *Senna birostris* (mutuy) que crece en nuestra región Arequipa, se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Fabáceas⁽³⁹⁾ y que tiene en su composición compuestos antraquinónicos⁽³⁸⁾, metabolitos secundarios de conocida actividad laxante-estimulante. Precisamente los lugareños utilizan los folíolos de esta especie como recurso terapéutico antiinflamatorio, aperitivo, diurético, purgante, catártico⁽³⁸⁾ entre otros usos. Al indagar en la bibliografía sobre esta especie vegetal a propósito de estas dos últimas acciones, se observa que pertenece a la misma familia del sen, es decir las Fabáceas, que también presenta compuestos antraquinónicos en su composición (*Cassia angustifolia*)⁽¹¹⁾ y además también es utilizado como laxante, y que a diferencia del mutuy tiene abundante investigación que avale su uso como tal.

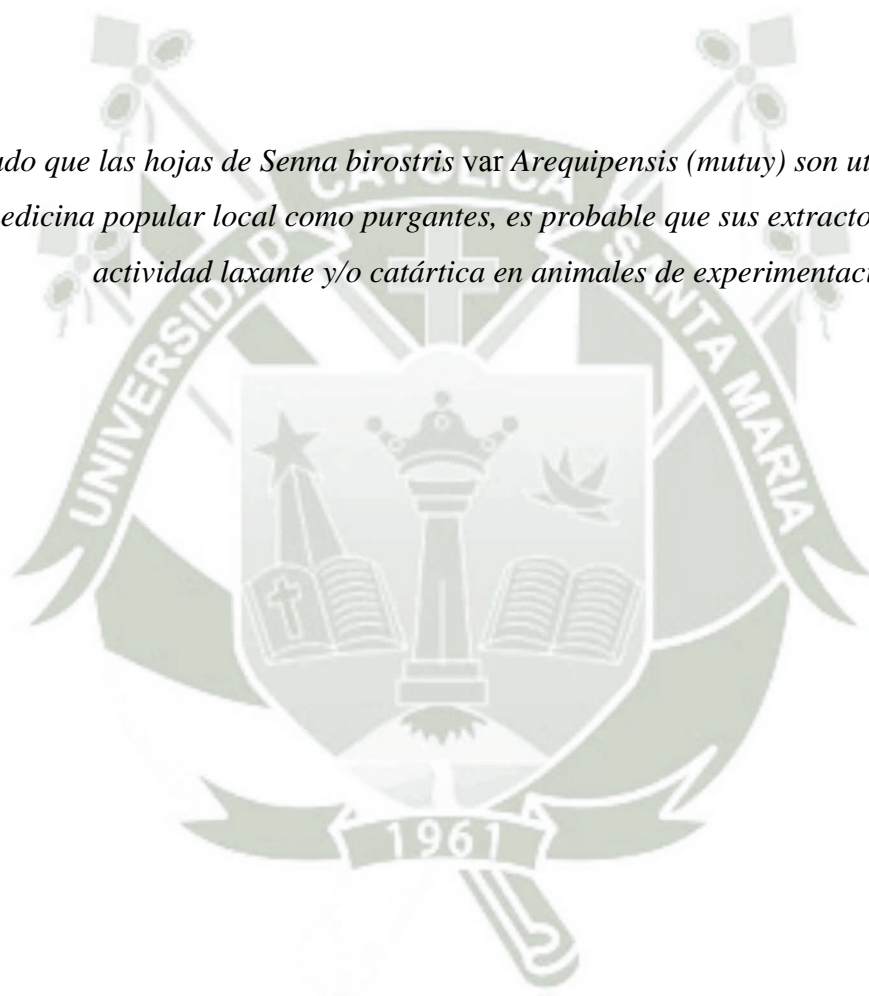
Por este motivo es que se precisó evaluar las hojas compuestas del mutuy para validar el uso que hacen de esta especie los pobladores y contribuir con el conocimiento que sobre plantas medicinales locales existen, y proponer una probable nueva alternativa terapéutica para el tratamiento sintomático del estreñimiento.

OBJETIVOS

- 1°. Desarrollar la marcha fitoquímica preliminar del extracto de las hojas de *Senna birostris* var *arequipensis* (mutuy) mediante cromatografía en capa fina.
- 2°. Determinar qué tipo de extracto de las hojas de *Senna birostris* var *arequipensis* (mutuy) presenta mayor actividad laxante y/o catártica en animales de experimentación.
- 3°. Hallar la dosis eficaz para la actividad laxante y/o catártica de los extractos de hojas de *Senna birostris* var *arequipensis* (mutuy) en animales de experimentación.
- 4°. Comparar la actividad laxante y/o catártica del extracto de hojas de *Senna birostris* var *arequipensis* (mutuy) frente a un control positivo constituido por una especialidad farmacéutica (picosulfato de sodio).

HIPÓTESIS

Dado que las hojas de Senna birostris var Arequipensis (mutuy) son utilizadas en la medicina popular local como purgantes, es probable que sus extractos evidencien actividad laxante y/o catártica en animales de experimentación.



CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. ASPECTOS GENERALES DE LAS FABÁCEAS

Esta familia es también clasificada conjuntamente con las Mimosáceas y Cesalpináceas como Leguminosae (o Fabaceas propiamente dichas). Una de las características mejor conocidas de los muchos de esta taxa es su capacidad para capturar nitrógeno atmosférico y producir gran cantidad de aminoácidos constituyendo un grupo importante de plantas en la alimentación humana por su contenido en proteínas. Algunas de importancia en la alimentación son: garbancillo (*Astragalus garbancillo*); frijol (*Phaseolus vulgaris*); pallar (*Phaseolus lunatus*); maní (*Arachis hipogea*). Y entre las de uso medicinal tenemos a la soja, alfalfa, sen entre otras ⁽³⁷⁾.

1.1.1. Farmacobotánica

La mayor parte de esta familia son arbustos y muy raramente árboles. Típicamente las hojas son surcadas de estrías y algunas veces la terminal es modificada para formar una especie de tijereta, utilizada por la planta para trepar. Las hojas compuestas bipinnadas no son encontradas en esta familia. Las flores presentan cinco sépalos unidos (gamosepalo). La corola está formada por cinco pétalos y tiene una forma muy característica similar a una mariposa (flor papilionada), con los dos pétalos inferiores soldados y formando una estructura en forma de quilla. Dos de los

tres pétalos superiores se ubican lateralmente en la flor y el pétalo grande se proyecta por encima de la flor en la parte central, siendo particularmente vistoso.

El androceo de diez estambres generalmente forma una estructura tubular característica con al menos nueve fuera de los diez estambres, formando una funda. El gineceo presenta ovario súpero (hipogeo). El fruto generalmente es una legumbre (o vaina), conteniendo numerosas semillas (frijoles) con dos suturas, las cuales se abren durante el secado del fruto ⁽⁴⁾.

1.1.2.Distribución:

Esta es una familia cosmopolita con casi 110000 especies, y es una de las familias más importantes en la alimentación. Incluye plantas como los porotos, pallar, soja, etc; plantas forrajeras como la alfalfa y plantas medicinales ⁽⁴⁾.

1.1.3.Fitoquímica de la familia

Esta familia numerosa es caracterizada por una diversidad impresionante de principios activos. Entre ellos presenta Polifenoles (especialmente flavonoides y taninos), pero desde el punto de vista farmacéutico los diversos tipos de alcaloides son probablemente los más interesantes y relevantes grupos de compuestos. Los alcaloides hepatotóxicos pirrolizidínicos son comunes en esta familia (en especial los miembros del genero *Crotolaria*).

Otros grupos importantes de principios activos naturales son las isoflavonas, conocidos por su actividad estrogénicas y las cumarinas usadas como anticoagulantes (Meliloto). El regaliz es utilizado por su alto contenido de triterpenico glicirricínico, el cual unido a una osa, es llamado glicirricina (un saponósido o saponina) y es usado en confitería y como antiulceroso. Por último pero no menos importante deben ser mencionadas las lecitinas. Estas proteínas enormes que están unidas a carbohidratos y son elementos comunes de las semillas de muchas especies (soja), algunas son tóxicas para animales mamíferos por ejemplo la Fasina que son comunes en las semillas del género *Phaseolus* ⁽³⁷⁾.

1.2. MUTUY

1.2.1. Denominación científica:

Senna birostris (Dombey ex J. Vogel) H. Irwin & Barneby var *arequipensis* ⁽³⁸⁾.

1.2.2. Nombres vulgares

Moto, mutui, chanchaura ⁽⁸⁾.



Figura N° 1: Mutuy (*Senna birostris*)

1.2.3. Descripción botánica:

Arbusto casi postrado, mide de 0,5 m a 2m de alto, casi siempre retorcido, ramificación alterna desde la base. Copa irregular con cierta tendencia a redondeada. Hojas compuestas de 8-10 foliolos paripinadas, de color verde oscuro en el haz y verde claro en el envés. Inflorescencia en racimos alargados o corimbiformes generalmente de 5-7 flores cada uno. Flores completas, amarillas ⁽³⁸⁾.

1.2.4.Hábitat:

Se encuentra en quebradas húmedas, pampas, bordes de caminos, en diferentes tipos de suelo, exigentes en luz. Crece entre 2700 y 3800 m de altitud ⁽³⁸⁾.

1.2.5.Clasificación taxonómica

- División: Embriophyta
- Subdivisión: Angiospermas
- Clase: Dicotiledóneas
- Subclase: Archiclamideas
- Orden: Fabales
- Familia: Fabaceae
- Género: Senna
- Especie: birostris. ⁽³⁹⁾

1.2.6.La droga

Hojas frescas ⁽³⁸⁾.

1.2.7.Composición:

Compuestos antraquinónicos, ácido tartárico y flavonas ⁽³⁸⁾.

1.2.8.Usos medicinales

Purgante, diurético, antiinflamatorio, oftálmico, aperitivo, catártico, en baños es fortificante y tonificante. Sus hojas suele masticarse para las heridas e infecciones bucales ^(38, 8, 23).

1.2.9. Otras propiedades y usos

Algunos animales de la zona altoandina lo consumen como forraje. También es usado como leña. Su ceniza en polvo es usada para curtir cueros. Los brotes tiernos sirven como complemento de parches en forma de emplastos para fracturas junto con otras hierbas ⁽³⁸⁾.

1.3. CONCEPTOS SOBRE EXTRACTOS

La extracción consiste colocar en contacto la droga con un solvente capaz de solubilizar los principios activos. Los principios activos deben pasar de la droga al disolvente de manera que se obtenga un extracto líquido. Posteriormente dicho extracto se puede concentrar eliminando mayor o menor cantidad de disolvente. ⁽¹³⁾

Podemos distinguir diferentes tipos de extractos según la concentración de principio activo respecto a la droga original y según su consistencia.

1.3.1. Extractos fluidos

El disolvente se ha evaporado en el rotavapor hasta conseguir una concentración de principio activo similar a la concentración de principio activo en la droga original. Tienen consistencia líquida y se obtienen generalmente por maceración o percolación, el disolvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. ⁽¹³⁾

1.3.2. Extractos blandos

Poseen una concentración de principio activo superior a la de la droga original y tienen consistencia semisólida. El disolvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. ⁽¹³⁾

1.3.3. Extractos secos

Se obtienen por evaporación total del disolvente y tienen una consistencia de polvo. Presentan una concentración muy superior de principio activo

que la droga original. Son preparados bastante estables (aunque en muchas ocasiones resultan higroscópicos) y de fácil manipulación que se pueden utilizar para preparar tinturas, extractos fluidos, etc. ⁽¹³⁾

1.4. ESTREÑIMIENTO

1.4.1. Introducción

El estreñimiento es una compleja entidad con múltiples etiologías, tanto fisiológicas como anatómicas, alimentarias y psicológicas. Puede ser causa de molestias y a veces es socialmente incapacitante. Afecta sobre todo a las mujeres y, en especial, a dos grupos de edad comprendidos entre los 20 y 35 años y los 60 y 80 años. ^(31, 32)

Muchos pacientes no tienen estreñimiento crónico, sino que experimentan sólo cambios transitorios en los hábitos intestinales. En otras ocasiones el estreñimiento forma parte del cuadro general del síndrome de colon irritable, con dolor abdominal, meteorismo y diarrea alternante.

Para apreciar una situación anormal, se debe estar familiarizado con la tasa normal de defecación. En el 95 % de la población, la frecuencia de los movimientos intestinales oscila entre 3 y 21 semanales. Esto varía de un país a otro dependiendo de la ingestión de fibra; así, por ejemplo, en el África rural, donde la alimentación es muy rica en fibra, las evacuaciones son más frecuentes ^(31, 32).

1.4.2. Concepto

Con el término estreñimiento crónico se define un trastorno subjetivo en el que se incluyen las siguientes anomalías: heces de escasa cuantía, de consistencia aumentada y con disminución del número de evacuaciones. Las heces son secas y

duras y su emisión no resulta fácil. Desde un punto de vista objetivo el estreñimiento también podría definirse como la emisión difícil de heces en un número inferior a 3 veces por semana o con un intervalo superior a 48 horas entre ellas.

A pesar de todo, cualquiera de estas definiciones resulta imprecisa, puesto que el hábito intestinal depende de cada individuo, y muchas personas sanas «normales» no tienen deposiciones diarias. Parece importante tener en cuenta el cambio del ritmo intestinal. El estreñimiento es un síntoma que debe reunir una serie de parámetros para ser considerado como tal: a) frecuencia en las deposiciones inferior a tres a la semana; b) peso de las heces inferior en 35 g/día, y c) esfuerzo defecatorio en más del 25 % de las ocasiones ⁽³¹⁾.

1.4.3. Etiología

El estreñimiento no es en sí mismo una enfermedad sino un síntoma en el que pueden estar implicados diversos factores etiológicos, en ocasiones coexistentes que se deben identificar a fin de establecer la terapéutica más eficaz. Sin embargo, en muchos pacientes no se detecta anomalía morfológica o funcional alguna ⁽³¹⁾.

Es bien conocida la capacidad de la fibra dietética para retener agua y aumentar el volumen fecal, lo que a su vez estimula el peristaltismo colónico y acelera el tránsito a través del colon. Por lo tanto, un contenido intestinal escaso en residuos estimula poco el peristaltismo y no provoca una distensión suficiente de la pared colónica. Asimismo, las personas que beben poca agua refieren con frecuencia estreñimiento, pues se forman heces secas y duras ⁽³¹⁾.

En otras ocasiones se trata de un problema de aprendizaje: el excesivo control por el ajuste de horarios hace que se reprima el reflejo defecatorio y más tarde, en la madurez, el problema se va intensificando cuando, a las condiciones sociales, se añaden el estrés y un estilo de vida sedentaria, ya que el ejercicio físico favorece la motilidad del colon y refuerza la prensa abdominal. Por lo tanto, una dieta inadecuada, una educación anómala con abuso de la continencia voluntaria por condiciones sociales o negligencia, la vida sedentaria y el abandono de los

hábitos defecatorios normales, como la posición en cuclillas, contribuyen en conjunto a una entidad morbosa *per se* incluida dentro del estreñimiento idiopático.

Las lesiones inflamatorias, cicatrizales, destructivas o neoplásicas pueden provocar estenosis intestinal. Las bridas, adherencias o compresiones como las secundarias a útero grávido, quistes o tumores constituyen otros ejemplos de suboclusión. Los procesos orgánicos que cursan con dolor intenso ocasionan, con frecuencia y por causa refleja, disquecia rectal, por miedo al dolor y represión del acto de la defecación ^(31, 32).

Los fármacos son una de las causas más frecuentes de estreñimiento y siempre se deben tener presentes. Los trastornos neurovegetativos son capaces de originar discinesias o atonía por un desequilibrio en la inervación simpática-parasimpática. Es probable que el estreñimiento que acompaña a la úlcera péptica obedezca a una hipertonía vagal general más que a un reflejo de origen gástrico o duodenal. Asimismo, los trastornos endocrinos, como hipotiroidismo, feocromocitoma o hiperparatiroidismo, pueden causar estreñimiento debido al efecto de la hipercalcemia sobre la contractilidad muscular.

En las alteraciones metabólicas como las diabetes mellitus se produce una alteración del reflejo gastrocólico. Existe también estreñimiento en diversos procesos orgánicos del sistema nervioso, tanto central como periférico. A menudo, el estreñimiento tiene una base psíquica de carácter depresivo. Por sigmoidoscopia se detectan alteraciones de la motilidad sigmoidea con aumento de las contracciones segmentarias no propulsivas en individuos sometidos a emociones de tipo defensivo, con sentimientos hostiles y de tenacidad frente a las tensiones de la vida. Además, se fuerza la disminución de los reflejos gastrocólicos también por mecanismos psicogénicos.

La obesidad, la ascitis, el embarazo, las eventraciones, la deshidratación, así como otras anomalías de la musculatura abdominal y del suelo de la pelvis son también causas de estreñimiento ^(31, 32).

1.4.4. Fisiopatología

Los mecanismos causantes de estreñimiento agudo y pasajero son, en general, bastante evidentes y no se describirán aquí. El estreñimiento crónico y persistente es generado por dos mecanismos principales que pueden actuar de forma aislada o conjunta: a) enlentecimiento del tránsito colónico (estreñimiento, cólico o de propulsión), y b) alteración en los mecanismos de la defecación (disquecias)⁽⁴¹⁾.

1.4.4.1 Enlentecimiento del tránsito colónico

Numerosos estudios comparativos han puesto de manifiesto una clara asociación entre el estreñimiento y la carencia de fibra vegetal en la dieta, así como entre la falta de ingestión habitual de líquidos y la deshidratación que se produce en ciertos estados patológicos. Todos contribuyen al endurecimiento de las heces y al enlentecimiento del tránsito⁽⁴¹⁾.

Un número importante de individuos que padecen estreñimiento presentan el recto y el colon de gran tamaño (megarrecto, megacolon). Un colon de mayor diámetro presenta mayor superficie mucosa para la absorción de líquidos, lo cual deriva en unas heces más secas y compactas y, por lo tanto, en un tránsito más lento. A su vez, un recto dilatado se hará insensible al reflejo de la distensión que en condiciones normales provocaría el paso del bolo fecal.

En cuanto a la actividad motora del colon, existiría una correlación entre estreñimiento y reducción de esta actividad que se puede poner de manifiesto mediante diferentes métodos exploratorios. Los estudios electromiográficos revelan que muchos pacientes con estreñimiento poseen una actividad motora propulsiva muy disminuida, mientras que la actividad segmentaria contráctil es muy intensa.

Estudios efectuados con marcadores radiopacos han permitido identificar diferentes alteraciones en el tránsito colónico:

- El retraso en el tránsito puede afectar la totalidad del intestino grueso. Algunos de estos pacientes presentan dificultades para el vaciado de la

vejiga urinaria y el esófago, de manera que este cuadro puede englobarse dentro de un trastorno generalizado de la motilidad.

- Se encuentra afectada la motilidad colónica izquierda, siendo en este caso el colon derecho normal. Existe, por lo tanto, un retraso en la evacuación del colon descendente y sigmoide. A muchos de estos pacientes se les diagnostica colon irritable o diverticulosis.

1.4.4.2 Alteración en los mecanismos de la defecación

Las disquecias serían la forma rectal de estreñimiento más frecuente. Están directamente relacionadas con el acto de la defecación; la insensibilidad rectal u otro defecto en los mecanismos de la evacuación de la ampolla rectal ocupada desempeñan un papel decisivo en este trastorno ⁽⁴¹⁾.

La continencia anal se debe sobre todo a dos factores: por una parte a las propiedades viscoelásticas del recto y, por otra, a la resistencia que ofrecen el complejo esfinteriano y la angulación anorrectal. La defecación se produce porque se sobrepasa la capacidad de reservorio de la ampolla rectal, junto con la contracción coordinada de la musculatura abdominal y la relajación del elevador del ano y de la musculatura puborrectal (suelo de la pelvis), que disminuye la angulación anorrectal. Por último, se produce la relajación del esfínter anal externo. Todos estos pasos ocurren como respuesta a la distensión rectal ⁽⁴¹⁾.

Un trastorno en cualquiera de las fases del acto de la defecación puede ser estudiado mediante la introducción en el recto de pequeños balones radiopacos con distintos grados de distensión. Los individuos normales los expulsan con facilidad, mientras que los pacientes que padecen estreñimiento no consiguen hacerlo.

La insensibilidad rectal anómala o la percepción rectal anómala se producen por un aumento del umbral de percepción debido a la necesidad de un mayor volumen intrarrectal para sentir el deseo defecatorio. Muchos casos son secundarios a la inhibición voluntaria por condicionamientos sociales ⁽⁴¹⁾.

1.4.5. Manifestaciones Clínicas

El estreñimiento crónico se asocia a gran variedad de síntomas: algunos son secundarios a colopatía funcional, otros, a colopatía orgánica, y otros tienen un origen mixto ⁽³¹⁾.

Los síntomas comunes son la falta de un ritmo normal en la defecación y la emisión de heces desecadas y duras. Estos pacientes refieren con bastante frecuencia malestar en el hipogastrio e hinchazón o distensión abdominal, a los que se añaden, aunque no siempre, dolores de tipo cólico, en general, de escasa intensidad; cuando el dolor es intenso debe sospecharse una obstrucción intestinal. También los borborismos excesivos son frecuentes. Los síntomas mencionados pueden ser primarios, pero en muchas ocasiones se deben a la toma de laxantes de contacto, sobre todo cuando uno de los síntomas preponderantes es el dolor. Cuando el estreñimiento se asocia a colon irritable, el dolor abdominal puede ser secundario a éste, desapareciendo con el tratamiento ⁽³¹⁾.

Otros signos clínicos más inespecíficos, sobre todo en mujeres con estreñimiento crónico, son halitosis, inapetencia, astenia y/o insomnio, que en el pasado se atribuyeron a la absorción de sustancias tóxicas por la estasis intestinal. Puede añadirse también sintomatología psíquica primaria o preexistente, que se acentúa con el estado de estreñimiento. Así, es posible observar inestabilidad emocional, ansiedad y otros signos cardíacos diversos, calambres y astenia asociados a un comportamiento neurótico (fobias, obsesiones) ⁽³¹⁾.

Puede haber síntomas locales secundarios a procesos anales, como fisuras o hemorroides, que ocasionen dolor anal y rectorragias.

Una historia de estreñimiento de varios días de evolución que es seguida por una deposición muy abundante es diagnosticada de megacolon. Por otro lado, el comienzo del estreñimiento en niños sugiere una anomalía congénita. Debe preguntarse si se introdujo algún cambio en la dieta, si se sigue un tratamiento con fármacos y si existen circunstancias sociales y personales que puedan ser de interés.

Se ha descrito una incidencia elevada de síndromes extracolónicos asociados a estreñimiento primero, sobre todo en mujeres con tránsito lento

idiopático; entre ellos se incluyen: hipotensión ortostática (30 %) galactorrea idiopática (15 %) y disfunciones motoras generalizadas (esófago, estómago, ano, vejiga), a los que puede añadirse, otro proceso patológico acompañante. En ocasiones, el estreñimiento se asocia a una mayor frecuencia de cáncer de colon que en la población normal.

En la exploración física deben incluirse la búsqueda de hernias, fundamentalmente inguinales, y un examen neurológico. Asimismo, debe efectuarse un tacto rectal con exploración anal y del suelo de la pelvis para descartar fisuras, masas, fecaloma y rectocele. Esto es particularmente importante en pacientes que presentan dificultad defecatoria.

1.4.6. Diagnóstico

En la primera visita es esencial efectuar una historia clínica y una exploración detallada con el fin de eliminar las causas orgánicas de estreñimiento, sobre todo si éste es de comienzo reciente en un paciente mayor de 40 años. La dificultad en la expulsión orienta hacia la obstrucción funcional a la salida de la pelvis. El dolor durante la defecación y las rectorragias son sugestivas de lesiones del conducto anal. Cuando el estreñimiento alterna con diarreas puede encuadrarse en el síndrome del intestino irritable ⁽³²⁾.

Para evidenciar la incontinencia por sobreflujo debe realizarse una inspección de la ropa interior. A continuación se ha de efectuar un tacto rectal, que ofrece una referencia de la sensibilidad anal, así como de las estructuras que rodean al recto. La rectosigmoidoscopia es mandatoria para descartar la úlcera rectal solitaria y la neoplasia de la posición distal del colon y el recto ⁽³²⁾.

A no ser que exista una indicación específica de colonoscopia, por ejemplo, una historia de pólipos, cáncer o enfermedad inflamatoria, el enema opaco es una técnica muy útil para la evaluación del estreñimiento, ya que, además de permitir ver zonas estenóticas, ayuda a valorar un intestino grueso tortuoso (megacolon, dolicolon). Por otra parte, la visión lateral del colon puede mostrar una zona estrechada con dilatación supraestenótica sugestiva de enfermedad de

Hirschsprung. En estos casos es necesario realizar una biopsia profunda del recto para confirmar la presencia o la ausencia de los plexos mientéricos de Meissner y Auerbach. Es importante que la biopsia sea tomada tres cuartos por encima de la línea pectínea para evitar una zona corta agangliónica que existe en esta localización. En casos especiales y cuando no haya una respuesta clara a la medicación habitual, es decir, un estreñimiento refractario a los tratamientos comunes, será necesario recurrir a estudios más complejos que se describen a continuación:

1.4.6.1 Estudios de motilidad del colon

Miden el tiempo de tránsito colónico mediante el empleo de sustancias como radioisótopos o marcadores radiopacos.

Se introducen marcadores radiactivos en el tubo digestivo para estudiar, posteriormente, el tránsito gastrointestinal mediante la detección del isótopo (^{99m}Tc) con una gammacámara.

Estos estudios permiten detectar anomalías con mayor precisión que los procedimientos radiológicos. El más útil desde el punto de vista práctico consiste en la ingestión oral de unos anillos radiopacos, observando luego su progresión en el colon. Se administran 20 anillos en una comida estándar y, a continuación, se controla su progresión durante 7 días. En el adulto normal, a las 8 horas están en el colon derecho, y el 50 % desaparece a los 3 días. A los 7 días se ha expulsado el 100 % de los anillos. ^(31, 32)

La mitad de los pacientes con estreñimiento tienen alterado el tiempo de tránsito de colon.

1.4.6.2 Manometría anorrectal

Mide las presiones intraanales e intrarrectales, tanto en reposo o durante la presión rectal, como en la maniobra de Valsalva. Asimismo, en la distensión del recto la insuflación de un balón induce el reflejo rectoanal inhibitor. Es la técnica más sensible para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung, ya que existe una alteración del reflejo rectoanal inhibitor aun en los casos en que el segmento agangliónico de esta enfermedad sea corto.

1.4.6.3 Electromiografía

Se basa en el registro de los cambios de potencial eléctrico, generado por las células del músculo liso de la pared intestinal. Es una técnica de escasa utilidad para el diagnóstico y el tratamiento del estreñimiento habitual ^(31, 32, 41).

1.4.6.4 Radiología funcional rectoanal

Al ser un estudio dinámico, la cineradiografía anal permite evaluar los trastornos de la evacuación rectal pero no se incluye en la práctica clínica cotidiana. Aporta información sobre el nivel de la disfunción y sobre anomalías anatómicas. Consiste en la instilación de 300 ml de enema de bario con densidad similar a la de las heces en el recto del paciente. A continuación, con el paciente sentado se estudia por fluoroscopia la función rectoanal.

El proctograma consiste en la introducción de un balón lleno de contraste en el recto del paciente, para realizar radiografías con el paciente sentado, en reposo y durante el esfuerzo defecatorio. De esta forma se exploran el ángulo anorrectal, la posición del perineo y la capacidad de expulsión del balón.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las causas extracolónicas, utilizando para ello los recursos clínicos que cada caso requiera, pero en las de origen colónico el diagnóstico estará en función de si existen megacolon, obstrucción anatómica pélvica y alteraciones fisiológicas.

Hay que tener en cuenta que muchos casos de estreñimiento se resuelven sin haber llevado a cabo un diagnóstico diferencial completo.

Es importante diferenciar el megacolon de la enfermedad de Hirschsprung. En el megacolon no existe agangliosis en la biopsia, y el reflejo rectoanal inhibitor está conservado. Los estudios de motilidad reflejan una disminución de las ondas expulsivas. Esto redundará en un retraso en el tiempo de tránsito y en una mayor absorción de agua fecal, lo que origina heces más duras y pequeñas.

Sin embargo, hay que ser cautos en cuanto al diagnóstico del megacolon, ya que no existe un criterio anatómico claro del tamaño de colon. El 2 % de los individuos normales muestran un colon redundante en el enema opaco.

El abuso crónico de laxantes complica aún más el problema anatómico, ya que desencadena una pérdida progresiva de la haustración, lo que aumenta la alteración de la motilidad colónica.

Los problemas anatómicos pélvicos son, en general, fáciles de diagnosticar mediante inspección perianal, rectoscopia y anoscopia. La contracción puborrectal paradójica o no relajante redundante en un reflejo puborrectal que fracasa en la relajación durante el acto de la defecación. Hay cierta predisposición al desarrollo de un rectocele anterior.

El tránsito lento idiopático es un trastorno que afecta de modo casi exclusivo a mujeres de 20 a 30 años de edad, en las que el colon es normal y no suelen observarse alteraciones. El paso de los marcadores a través del colon está enlentecido; sin embargo, esto no es así en el recto o sigma, como ocurre en las obstrucciones pélvicas. Estas mujeres presentan frecuentes síntomas extracolónicos asociados^(31, 32, 41).

1.4.7. Complicaciones

El estreñimiento puede tener consecuencias importantes, sobre todo en pacientes encamados, con escasa movilidad, con secuelas de enfermedades neurológicas y debilitados. Es importante también en la población anciana, donde se presentan a veces graves problemas más allá del simple malestar. Muchos de estos pacientes sufren verdaderas dificultades físicas para evacuar cuando lo desean, y es un hecho constatado que la falta de actividad colónica, a la que se añaden enfermedades psíquicas o la demencia senil, provoca una pérdida en la sensación de defecación.

Las principales complicaciones del estreñimiento son:

1.4.7.1 Atasco fecal. Fecaloma.

El fecaloma es una temible complicación del estreñimiento. Anatómicamente puede localizarse tanto en el recto (98 % de los casos) como en el colon sigmoideo (2 %). Se trata de una acumulación de heces deshidratadas formando una masa que no puede ser expulsada. Clínicamente se caracteriza por dolor de localización predominante en el hipogastrio, al que puede añadirse diarrea. En este caso se trata de falsa diarrea o diarrea paradójica por incontinencia anal, que se caracteriza por la eliminación de un material líquido de color marronáceo que es expulsado alrededor de la masa endurecida de heces y que se atribuye a la licuación de las heces por la acción bacteriana. Otros síntomas son agitación, confusión mental y signos de distensión abdominal. Como métodos diagnósticos se utilizarán la radiografía simple de abdomen (con la que puede determinarse la extensión de la masa fecal) y el tacto rectal.

El tratamiento consiste en la administración de enemas y emolientes para intentar ablandar la masa fecal. Si con esto no se consigue el objetivo, será necesario proceder a la disgregación manual del fecaloma o a una rectoscopia usando un calibre grueso y anestesia esfinteriana con lidocaína ^(31, 32, 41).

1.4.7.2 Fisura anal.

Es consecuencia de los intensos esfuerzos realizados para defecar y de la agresión producida en la mucosa y la piel anales por el paso de un material fecal duro y desecado ^(31, 32, 41).

1.4.7.3 Úlceras colónicas

Su localización más habitual es en el recto sigmoideo. Las úlceras son secundarias a la necrosis de la pared colónica por la presión que sobre ella ejerce la masa fecal inmóvil ^(31, 32, 41).

1.4.7.4 Hemorroides y otras alteraciones circulatorias

Se deben a la ingurgitación venosa causada por el aumento de presión abdominal. Pueden complicarse con sangrado o trombosis ^(31, 32, 41).

1.4.7.5 Herniaciones

Son secundarias a los continuos aumentos de presión abdominal en los esfuerzos defecatorios. ^(31, 32, 41)

1.4.7.6 Complicaciones secundarias al abuso de laxantes

La denominada enfermedad de los laxantes consiste en un cuadro clínico muy característico de molestias abdominales, astenia, sed, heces con grandes cantidades de moco y, a veces, emisiones diarreicas. Además de importantes pérdidas hidroelectrolíticas, fundamentalmente de potasio, se han descrito esteatorrea, enteropatía perdedora de proteínas, hipoalbuminemia, osteomalacia y lesión tubular renal. En el estudio radiológico se aprecia un colon dilatado sin haustras. ^(31, 32, 41)

1.4.8. Tratamiento

El tratamiento puede ser no farmacológico y farmacológico, este último será revisado a efectos de esta tesis, más adelante; por lo que en esta parte nos referiremos al primero.

En primer lugar, se debe tranquilizar al paciente con respecto a la relativa escasa importancia que tiene en general el estreñimiento crónico habitual. Es importante aconsejar una buena higiene intestinal, que consiste en responder lo más rápidamente posible al deseo reflejo de defecar, para acostumbrar al intestino a evacuar a una misma hora. Se debe adoptar una posición adecuada en el inodoro. Dado que la más fisiológica es la posición en cuclillas, puede colocarse un taburete debajo de ambos pies para conseguir esta posición. El paciente debe reservar un tiempo para la evacuación y estar relajado (de ahí el efecto provechoso de distraerse leyendo). Puede realizarse un pequeño esfuerzo pero deben evitarse las tensiones excesivas. La vida sedentaria contribuye al estreñimiento, mientras que el ejercicio físico es beneficioso para estimular la motilidad colónica y fortalecer la musculatura abdominal. ^(31, 32)

La dieta debe modificarse. Muchos pacientes estreñidos no toman un desayuno adecuado; es recomendable que éste sea abundante y con alimentos sólidos, de forma de que se estimule el inicio del reflejo gástrico. El paciente ha de tomar una dieta con alto contenido en fibra (25-30 g día) para, de esta forma, duplicar el peso de las heces y disminuir a la mitad el tiempo de tránsito a través del colon. Así, las heces serán más blandas y más voluminosas y requerirán menos esfuerzos para ser evacuadas. Lo mejor es utilizar la fibra contenida en los alimentos, principalmente en legumbres, cereales integrales, frutas, verduras y hortalizas. Si, por alguna razón, no es posible ingerir diariamente toda la fibra necesaria a través de los alimentos, puede suplementarse con productos de farmacia como el salvado. Un interesante estudio italiano demostró cómo el salvado restaura la respuesta anal previamente alterada. Sin embargo, si se añaden de forma súbita grandes cantidades de salvado a la dieta, pueden producirse espasmos abdominales, por lo que es aconsejable aumentar su consumo lenta y progresivamente. ^(31, 32, 41)

1.5. FARMACOLOGÍA DEL ESTREÑIMIENTO

Este grupo farmacológico es muy sensible al uso irracional de los mismos, en adultos estadounidenses se demostró que 18 % de adultos encuestados señaló que utilizó un laxante al menos una vez al mes, pero casi 33% de los usuarios no tuvo estreñimiento. El uso excesivo de laxante comprende la utilización para el control de peso; los individuos con trastornos de la alimentación suelen usar laxantes. Alrededor de 2.5 millones de visitas a médicos cada año se atribuyen a estreñimiento, y en EEUU los gastos anuales por concepto de laxantes se calculan en 1000 millones de dólares ⁽¹⁵⁾.

Además no hay beneficio conocido de tener evacuaciones frecuentes. Aunque el promedio suele ser de una evacuación al día, puede considerarse dentro de límites normales tener varias al día o una sola cada varios días. El temor de los pacientes a la autointoxicación carece de fundamento si es normal la función hepática ⁽¹⁵⁾.

Es necesario hacer una precisión de conceptos, si bien es cierto que la población utiliza indistintamente los términos de laxante y purgante, en puridad de términos el primero se refiere al agente que produce una evacuación de material fecal

forme desde el recto, y el catártico en cambio provoca la evacuación de material fecal informe incluso acuoso, desde todo el colon. La mayor parte de los fármacos de uso frecuente favorece la laxación, pero algunos en realidad son catárticos que, en dosis bajas, se utilizan como laxantes.

Es importante además saber, que antes de iniciar la farmacoterapéutica del estreñimiento es necesario un tratamiento no farmacológico, como la inclusión de fibra dietaria (20-30g diarios) y el consumo de abundantes líquidos. Si por alguna razón no existe apego a estas medidas, se debe intentar por laxantes formadores de volumen, y luego por laxantes estimulantes, siempre a la dosis mínima eficaz, ya que al ingerir estos laxantes se produce una pérdida enteral de NaCl y KCl , para prevenir la pérdida de agua y de NaCl , el organismo responde con un aumento de la aldosterona en el riñón, lo que estimula la retención del NaCl , sin embargo, a su vez esto produce la excreción renal de KCl . Todos estos eventos conducen a un estado de hipocalemia, en estas condiciones se produce atonía intestinal (disminución de la peristalsis), así el paciente deduce que esta estreñido ingiere más laxantes cerrando así el círculo vicioso ⁽²⁶⁾.

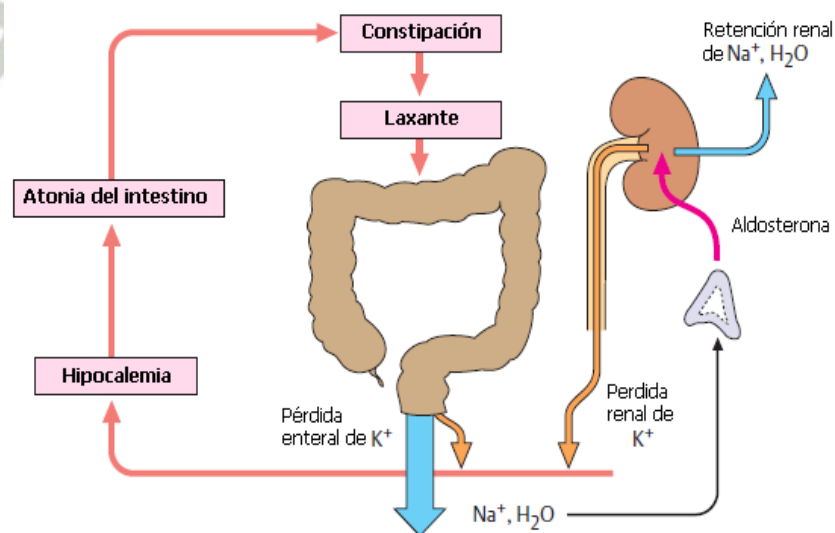


Figura N° 2: Efecto de rebote en laxantes irritantes

1.5.1. Clasificación de fármacos para tratar el estreñimiento

Los fármacos laxantes según su mecanismo de acción se clasifican en:

CUADRO N° 1.1

CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS LAXANTES

Fármacos activos en la luz	Coloides hidrófilos; formadores de volumen	Salvado de trigo, psyllium
	Agentes osmóticos	Sales (hidróxido de Mg), azúcares (lactulosa) y alcoholes (sorbitol) no digeribles.
	Humectantes de las heces	Agentes tensioactivos
	Emolientes de las heces	Aceite mineral
Estimulantes o irritantes inespecíficos (con efectos sobre la secreción de líquido y la motilidad)	Derivados polifenólicos	Bisacodil
	Antraquinonas	Senósidos
	Aceite vegetal	Aceite de ricino
Fármacos procinéticos	Agonistas de los receptores 5-HT ₄	
	Antagonistas de los receptores opioides	

Fuente: Harman J. Limbirt L. y Gilman A. 2011

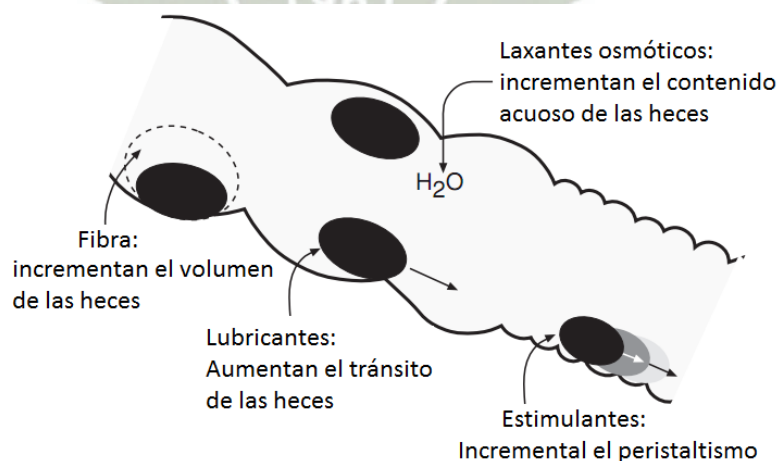


Figura N° 3: Lugares de acción de algunos laxantes

1.5.2. Fármacos activos en la luz

Como su nombre lo indica se trata de agentes cuya acción es sobre todo en la luz intestinal, y generalmente en forma indirecta, por actuar en la consistencia de las heces. ^(15, 24, 25, 26, 35, 36)

1.5.2.1 Formadores de volumen

Las principales sustancias son: el *salvado de trigo*, los productos ricos en celulosa, la metilcelulosa, el mucílago de las semillas de *Plantago ovata*, los preparados de *psilio*, y el agar. ^(15, 24)

Farmacodinamia

Incrementan el volumen del bolo fecal, lo cual estimula la actividad motora intestinal. Se trata de polisacáridos difícilmente absorbibles, naturales o sintéticos que, como sustancias hidrófilas, actúan absorbiendo agua, y por consiguiente, al hincharse incrementan su masa y estimulan los reflejos fecales.

Indicaciones

Están indicados en pacientes con estreñimiento simple, es decir, que no tengan una enfermedad asociada al colon, o con estreñimiento asociado a una enfermedad diverticular, al síndrome del colon irritable o al embarazo y en pacientes que necesitan que sus heces sean blandas para evitar esfuerzos.

Se administran por vía oral, y su efecto completo se observa después de varios días del inicio de tratamiento – hasta 3 días – por lo que no son apropiados para el alivio rápido del estreñimiento transitorio, sino que deben utilizarse para normalizar el tránsito intestinal en pacientes con estreñimiento crónico. ^(35, 36, 43)

Posología

Los más empleados son las metilcelulosas, que se administra en formas de cápsulas de 500 mg, en dosis de 3-4.5 g diarios, y *Plantago ovata*, en dosis de 3.5-10 g diarios.

Los salvados como el de trigo son eficaces para favorecer la formación de masa y aliviar el estreñimiento. Sin embargo deberá utilizarse este con moderación y aumentarse en forma gradual, de una cucharadita por día a 4-6 cucharaditas por día, acompañándose de un consumo adecuado de líquidos (2litros diarios).^(26, 35, 36)

Rams

Los efectos secundarios son mínimos, aunque en pacientes con estreñimiento crónico grave con tránsito colónico enlentecido estos compuestos suelen agravar los síntomas de distensión abdominal sin mejorar el tiempo de tránsito, además pueden generar flatulencias.^(26, 35, 36)

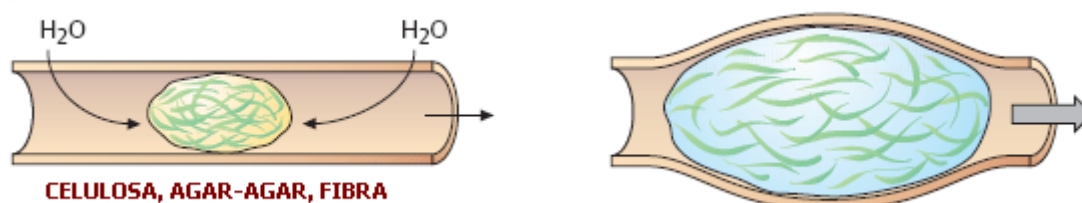


Figura N° 4: Mecanismo de acción de laxantes formadores de masa

1.5.2.2 Agentes Osmóticos

Son compuestos que se absorben pobremente en el intestino y actúan de forma osmótica atrayendo agua hacia la luz intestinal. El aumento de volumen facilita la estimulación intestinal y el alto contenido de agua favorece su avance y rápida eliminación.⁽¹⁵⁾

Sales de magnesio y sodio

Comprenden a fosfatos, citratos, sulfatos, hidróxidos de magnesio o de sodio, los laxantes que contienen cationes de Mg o aniones de fosfato o citrato, por lo general se les llama agentes salinos ^(15, 24).

La mayoría de los pacientes tolera razonablemente bien las preparaciones que contienen magnesio y fosfato. Sin embargo, es necesario utilizarlas con precaución o evitarlas en pacientes con insuficiencia renal, cardiopatía o anomalías preexistentes de electrolitos, y en sujetos que reciben tratamiento con diuréticos. En estas circunstancias, es necesario ejercer vigilancia por si aparecieran hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hipernatremia e hipocalcemia.

Farmacología de las sales de magnesio

A parte de generar un efecto osmótico (no son absorbibles, por ejemplo el hidróxido de Mg solo se absorbe 10%) se ha sugerido que los laxantes que contienen Mg estimulan la liberación de colecistocinina, lo cual da pie a la acumulación de líquidos y electrolitos, así como a un incremento de la motilidad intestinal.

Se calcula que por cada miliequivalente adicional de Mg²⁺ en la luz intestinal, el peso fecal aumenta alrededor de 7g. La dosis habitual de sales de Mg contiene 40 a 120 meq de Mg²⁺ y produce 300 a 600 ml de heces en el transcurso de 6 horas. ⁽⁴³⁾

Es posible que el sabor intensamente amargo de algunas preparaciones induzca náusea y puede enmascararse con jugos cítricos.

Farmacología de las sales de fosfato

Las sales de fosfato se absorben mejor que los agentes basados en Mg; por ende, necesitan administrarse en dosis mayores para generar catarsis. La preparación de uso más frecuente de fosfato es una solución por vía oral que contiene 1.8g de fosfato de sodio dibásico y 4.8 g de fosfato de sodio monobásico en 10ml. La dosis habitual para adultos es de 20 a 30 ml tomados con agua en abundancia. Las

sales de fosfato de sodio también están disponibles en forma de solución rectal (enema).⁽⁴³⁾

Lactulosa y derivados de azúcares

Existen diversos carbohidratos que son poco absorbibles, por lo que causan el mismo efecto osmótico; entre ellos se encuentran la lactulosa. Además se deben considerar a los derivados de azúcares (pólioles) lactitol, manitol y sorbitol.

Al igual que los salinos estos son compuestos que, tras su administración –oral o rectal-, apenas son absorbidos en el tubo digestivo, pero atraen agua a la luz intestinal, y una menor consistencia de ella, lo que favorece su avance a través del colon.

La *lactulosa* es una combinación de galactosa y fructosa que se administra por vía oral, en dosis de 15-30 ml diarios, o en forma de enemas, en general no muestra efecto inmediato, sino tras 2 o 3 días de tratamiento. El efecto secundario más frecuente es la flatulencia.

El *lactitol* es un disacárido de galactosa y sorbitol similar a la lactulosa; se administra por vía oral en dosis de 20g diarios, que se pueden incrementar o disminuir en función de la respuesta.

Ambos fármacos fermentan en el colon por acción de bacterias comensales originando aniones orgánicos, principalmente ácido láctico, con propiedades osmóticas; la acidificación del medio que además producen favorece la conversión del amoniaco en amonio, de difícil absorción, hecho en el que radica parte de la utilidad de estos agentes en el tratamiento de encefalopatía hepática^(15, 43).

El sorbitol y la lactulosa tienen igual eficacia en el tratamiento del estreñimiento causado por opioides, estreñimiento en ancianos y estreñimiento idiopático.

1.5.2.3 Humectantes de las heces

Docusato

Las sales de docusato son agentes tensioactivos aniónicos que disminuyen la tensión superficial de las heces para permitir la mezcla de sustancias acuosas y adiposas. Químicamente es el sulfosuccinato de dioctil sódico (SDS) o docusato sódico, es un agente humectante sintético, su acción tensioactiva además aumenta la superficie expuesta de las heces fecales al agua luminal lo que da lugar a la hidratación fecal.

Con todo también estimulan la secreción luminal de agua y electrolitos (posiblemente al aumentar el AMP cíclico en la mucosa) y alteran la permeabilidad de la mucosa intestinal. A pesar de uso difundido, este fármaco tiene eficacia marginal, si es que la tiene, en la mayor parte de los casos de estreñimiento ^(15, 43).

1.5.2.4 Emolientes de las heces

Se trata de aceites vegetales o minerales que favorecen la lubricación y disminución de la consistencia del bolo fecal. Deben utilizarse sólo durante episodios transitorios y evitarse en el tratamiento a largo plazo del estreñimiento crónico.

Aceite mineral

El aceite mineral, vaselina líquida o parafina líquida es una mezcla de hidrocarburos alifáticos obtenidos a partir de la vaselina (petrolato). Por su naturaleza química el aceite es indigerible y solo se absorbe en un grado limitado. Cuando se toma durante dos a tres días, penetra en las heces y las ablanda, y puede interferir con la absorción de agua ^(15, 43).

El perfil de efectos adversos del aceite mineral impide su uso regular. Los efectos secundarios comprenden interferencia con la absorción de sustancias liposolubles (como vitaminas y fármacos liposolubles), desencadenamiento de reacciones a cuerpo extraño en la mucosa intestinal y otros tejidos, y escape del

aceite más allá del esfínter anal, con irritación anal resultante. También pueden ocurrir complicaciones raras, como neumonitis por lípidos debida a aspiración pulmonar, de modo que el aceite mineral no debe tomarse al acostarse, y siempre con el estómago vacío.

1.5.3. Estimulantes o irritantes inespecíficos

Algunos los denominan laxantes por contacto, debido a que estimularían directamente la mucosa intestinal o los plexos, sin embargo, actúan fundamentalmente por inhibición de absorción de electrolitos y agua desde la luz intestinal; de esta manera, aumentan el contenido líquido intestinal y estimulan intensamente la peristalsis; ya que esta acumulación de líquidos y electrolitos genera una irritación leve en la luz. Los mediadores importantes de estos efectos comprenden activación de vías de PG/AMP cíclico, y de óxido nítrico/GMP cíclico, y quizás inhibición de la Na^+ , K^+ -ATPasa. ^(15, 24, 25, 26, 43)

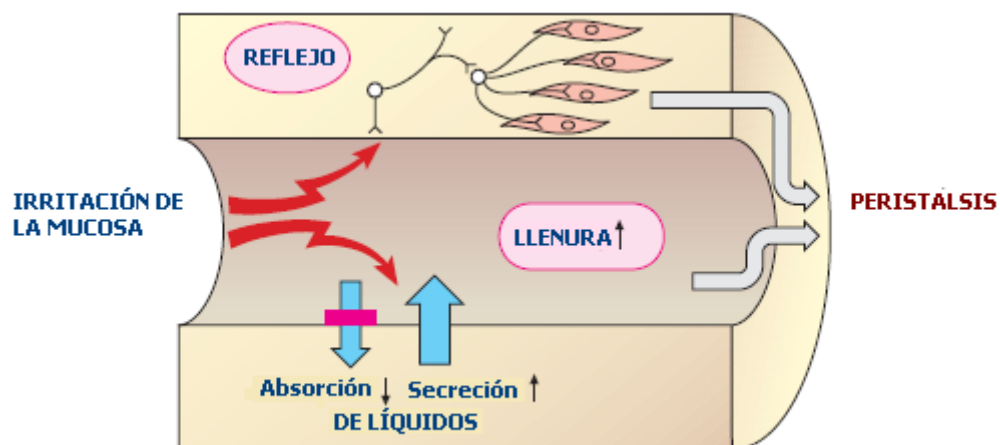


Figura N° 5: Efectos asociados a los laxantes irritantes

Este grupo comprende derivados del difenilmetano, antraquinonas y ácido rininoico.

1.5.3.1 Derivados Polifenólicos

Los más conocidos son el bisacodil (bisacodilo), el picosulfato de sodio y la fenoltaleina. Esta última como monofármaco se ha eliminado debido a su potencial carcinogenicidad, sin embargo, se encuentra incorporada a muchos preparados farmacéuticos que contienen varios productos.

Bisacodil

Forma farmacéutica

Tabletas de 5 mg

Supositorio 10 mg

Farmacocinética

Se absorbe en escasa cantidad, la que se elimina por orina y bilis, pero la mayor parte actúa localmente en el intestino, a la dosis oral de 5-10mg tarda unas 10-12 horas en actuar. Por vía rectal muestra actividad en 1 hora. ⁽¹⁵⁾

Picosulfato de sodio

Forma farmacéutica

Tabletas de 5 mg

Solución oral en gotas 10 mg/ml

Farmacocinética

Un derivado del bisacodilo, es hidrolizado en el colon por hidrolasas bacterianas. Por vía oral (5-15mg) tarda en 10-14 horas en actuar. ⁽¹⁵⁾

Consideraciones generales

Tanto bisacodil como picosulfato de sodio por su periodo de latencia deben ser administrados antes de acostarse, salvo el supositorio de bisacodil. La administración en ese sentido obviamente es una vez al día de 1 a 2 tabletas, que deben ser deglutidas sin masticar. Y se debe evitar la administración de leche o antiácidos por lo menos 1 hora después, ello con la finalidad de evitar la activación de la disgregación del medicamento en medio gástrico, de este modo no se produce irritación o cólicos gástricos.

Estos fármacos son unos de los más activos de todos los grupos y su efecto es proporcional a la dosis; la sensibilidad individual es variable.

Se utilizan para el alivio temporal del estreñimiento, además cuando es necesaria una evacuación intestinal rápida: preparación quirúrgica o exploratoria y fases iniciales después del tratamiento del impacto fecal producido por un estreñimiento crónico intenso.

Por sus efectos sobre el equilibrio hidroelectrolítico no deben ser usados en forma regular.

1.5.3.2 Antraquinonas

Entre los principales son el acíbar que es la secreción amarilla y maloliente de la hoja de la sábila (*Aloe vera*) y las antraquinonas presentes en las hojas del sen, este último en las farmacias y herboristerias se encuentra en forma de bolsitas filtrantes (té de Bekunis) o también en formas extractivas (Ciruelax).

Se trata de un complejo activo formado por sustancias que comparten un núcleo antraceno tricíclico con grupos hidroxilo, metilo o carboxilo para formar monoantronas. Estas monoantronas son muy irritantes incluso para la mucosa oral; sin embargo el proceso de envejecimiento producto del envejecimiento o la propia desecación de la planta fresca las convierte en formas diméricas glicosícas menos irritantes y más inocuas. Este proceso se revierte por acción de las bacterias del intestino, de este modo los glicósidos antraquinónicos se hidrolizan y se obtienen las formas activas (son entonces profármacos). ^(11, 12, 35, 36)

Los dímeros glucosídicos del sen son los glucósidos de diantrona de reina llamados *senósidos A y B*.

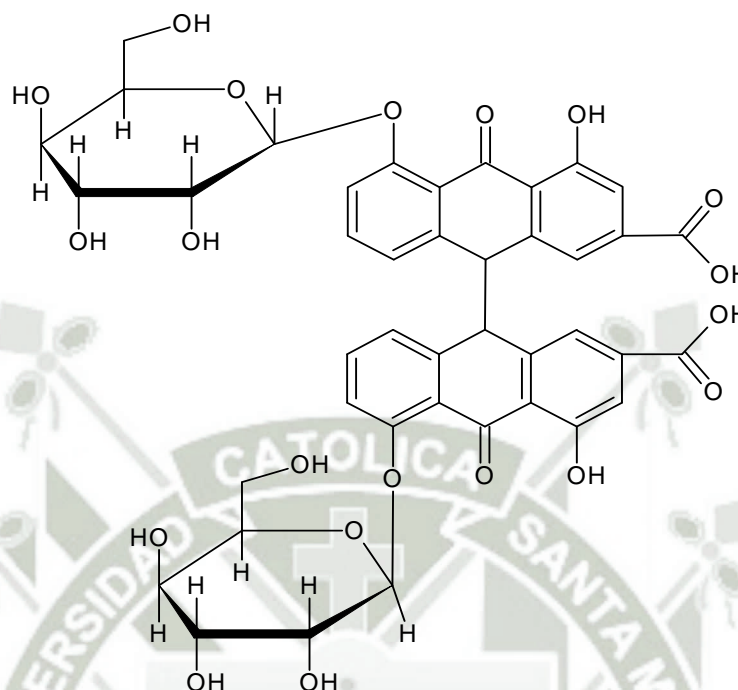


Figura N° 6: Estructura química del senósido A

Estos medicamentos originan contracciones del colon migratorias gigantes, e inducen secreción de agua y electrolitos. Se absorben poco en el intestino delgado, pero dado que requieren la activación en el colon, el efecto laxante no se nota sino hasta 6-12 horas después de la ingestión. Los compuestos activos se absorben en grado variable a partir del colon y se excretan en la bilis, saliva, leche y la orina.

Producen por su uso continuo (pacientes que usan 4-9 meses) una coloración oscura del colon (*Melanocis coli*), la misma que en años anteriores causó preocupación en investigadores, sin embargo, hoy se sabe que es una situación benigna y reversible, tras la suspensión de la administración de antraquinonas. ^(11, 12, 35, 36)

1.5.3.3 Aceite vegetal

El aceite de ricino que contiene al ácido ricinoleico, es un antiguo remedio casero, este aceite se obtiene a partir de los frijoles de la planta *Ricinus communis*, esta contiene dos ingredientes nocivos bien conocidos: una proteína en extremo tóxica, la *ricina*, y un aceite compuesto principalmente de triglicéridos del ácido ricinoleico, que actúa de manera primaria en el intestino delgado, donde estimula la secreción de líquido y electrolitos y acelera el tránsito intestinal. Apenas 4ml de aceite de ricino, cuando se toman con el estómago vacío, pueden producir un efecto laxante en el transcurso de 1-3horas. Sin embargo, la dosis habitual para obtener un efecto catártico es de 15-60ml para adultos.

Debido a su sabor desagradable, así como a sus efectos tóxicos potenciales sobre el epitelio intestinal y las neuronas entéricas, el aceite de ricino ahora rara vez se recomienda. ⁽²⁾

1.5.4.Fármacos procinéticos

Muchos de los fármacos hasta aquí descritos, tienen acción general, inespecífica o indirecta sobre la motilidad intestinal, en cambio, los procinéticos tienen una acción específica ya que actúan sobre receptores dados del TGI. Muchos de ellos fueron utilizados con relativo éxito, sin embargo, pronto evidenciaron alteraciones cardiovasculares ^(11, 12, 35, 36).

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. LUGAR DE ESTUDIO

Los procedimientos de estabilización, desecación, trituración de la droga, así como la obtención de los extractos y la correspondiente corrida cromatográfica en capa fina se realizó en las instalaciones del laboratorio de Farmacognosia H-103 de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas Bioquímicas y Biotecnológicas de la Universidad Católica Santa María.

El estudio del efecto farmacológico consistente en la actividad laxante de los extractos en animales de experimentación se realizó en el Bioterio de la Universidad Católica Santa María.

2.2. TIPO DE ESTUDIO

La presente investigación es de tipo experimental correspondiente a los experimentos puros.

2.3. MATERIALES

2.3.1. Material vegetal

Especie vegetal: *Senna birostris*

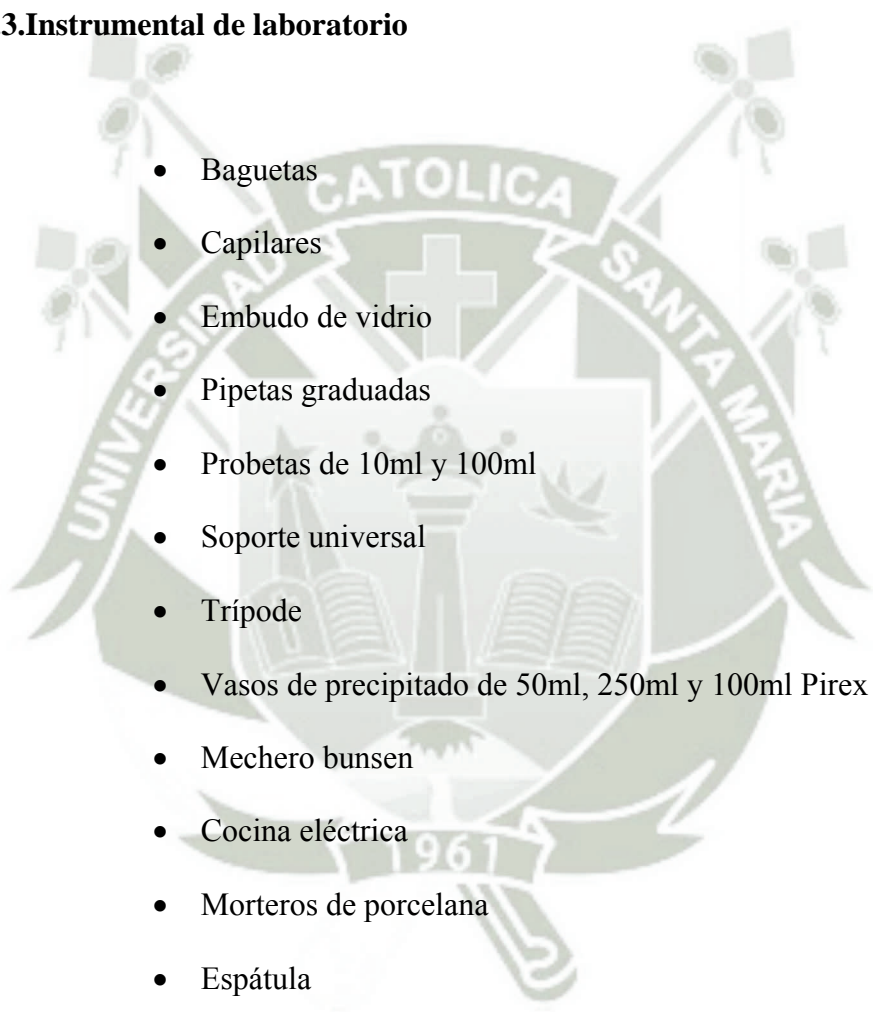
Se utilizó como droga los folíolos de las hojas compuestas.

2.3.2. Material animal

Especie animal: *Rattus norvegicus*

Se utilizaron 20 ratas albinas (10 de cada sexo), de 3 a 4 meses de edad cuyos pesos oscilaron entre 216 a 305 gramos, distribuidas según los grupos experimentales en forma aleatoria.

2.3.3. Instrumental de laboratorio

- 
- Baguetas
 - Capilares
 - Embudo de vidrio
 - Pipetas graduadas
 - Probetas de 10ml y 100ml
 - Soporte universal
 - Trípode
 - Vasos de precipitado de 50ml, 250ml y 100ml Pirex
 - Mechero bunsen
 - Cocina eléctrica
 - Morteros de porcelana
 - Espátula

2.3.4. Equipos de laboratorio

- Balanza digital
- Balanza para pesar ratas

- Baño maría
- Cámara cromatográfica
- Equipo de extracción continua Soxhlet
- Equipo rotavapor
- Estufa de desecación
- Lámpara UV

2.3.5. Otros materiales de laboratorio

- Placas de sílica gel
- Jaulas para ratas
- Papel filtro
- Guantes
- Papel toalla
- Sonda orogástrica
- Centímetro
- Bisturí

2.3.6. Materiales reactivos

- Acetato de etilo
- Ácido acético
- Ácido fórmico
- Ácido sulfúrico
- Agua destilada

- Cloruro de aluminio
- Cloruro férrico
- Etanol de 96° (Delta Química)
- Reactivo de Dragendorff
- Reactivo de Libermann Burchard
- Tolueno
- Vainillina
- Picosulfato de sodio (en tabletas).

2.4. MÉTODOS

2.4.1. Tratamiento del mutuy para su análisis fitoquímico preliminar

2.4.1.1 Recolección

La recolección se realizó en las chacras que se encuentran en las zonas altas del distrito de Chiguata.

Para la recolección se evitó lugares muy cercanos a sembríos y acequias, con el fin de obtener especímenes en buenas condiciones. Durante la colecta se encontró a las especies a principios de la floración, sin embargo, no existe en la bibliografía indicaciones para el mejor momento de la recolección.



Figura N° 7: Recolección del mutuy

2.4.1.2 Selección

Las especies recolectas fueron seleccionadas, retirándose las ramas, flores y el raquis; quedando sólo como material útil los folíolos de mutuy.



Figura N° 8: Foliolos seleccionados de mutuy

2.4.1.3 Estabilización

Todos los foliolos del mutuy seleccionados y separados del raquis se colocaron en bandejas, las cuales fueron sometidos a calor seco en la estufa, a una temperatura de 80°C, por un periodo de 10 minutos, tiempo suficiente para la inactivación enzimática y evitar la degradación de metabolitos secundarios.

2.4.1.4 Dsecación

Los foliolos estabilizados se colocaron en bandejas metálicas para ser introducidas en la estufa, se sometió a una temperatura de 60°C durante 6 horas. En estas condiciones (secos) nos permitió mantenerlos en condiciones adecuadas evitando su contaminación biológica.

2.4.1.5 Molienda y almacenamiento

La molienda se realizó en un mortero de porcelana, en donde los foliolos secos del mutuy adquirieron la forma de polvo, para posteriormente ser almacenados en un envase de vidrio oscuro de boca ancha, con tapa hermética.



Figura N° 9: Molienda de los foliolos del mutuy

2.4.2. Métodos para la obtención de los extractos

2.4.2.1 Obtención del extracto acuoso de *Senna birostris*

Método

Decocción

Fundamento

Se pone en contacto la droga con el disolvente (agua) y el conjunto se lleva hasta la temperatura de ebullición, manteniendo dicha ebullición durante 15-30

minutos. Una vez enfriado, se filtra y se exprime el residuo. El tiempo de decocción depende de las características de la droga; es menor para drogas vegetales blandas (hojas, flores, etc.) y mayor para drogas vegetales duras (corteza, semillas, etc.).

El tiempo de decocción también depende de los principios activos que se desee extraer.

La decocción se aplica generalmente a drogas vegetales duras en las que resulta difícil el contacto entre los principios activos y el disolvente debido a las características histológicas y a drogas vegetales con principios activos difíciles de disolver que precisan una temperatura elevada y un tiempo prolongado para su disolución.

Procedimiento

Colocar en un recipiente un litro de agua y calentar hasta ebullición, cuando el agua se encuentre hirviendo, introducir 30 g de folíolos de mutuy y someter a decocción durante 5 minutos.



Figura N° 10: Preparación del extracto acuoso (decocto)



Figura N° 11: Envasado del extracto acuoso

2.4.2.2 Obtención del extracto etanólico de *Senna birostris*

Método

Soxhlet

Fundamento

La extracción sólido-líquido, se usa a menudo para extraer un producto natural a partir de su fuente natural, tal como una planta. Se escoge un solvente que selectivamente disuelva el compuesto deseado pero que deje los sólidos insolubles indeseados en la fuente natural. Un aparato de extracción continua sólido-líquido llamado extractor Soxhlet mostrado en la figura, se usa muy frecuentemente en un laboratorio de investigación de productos naturales.

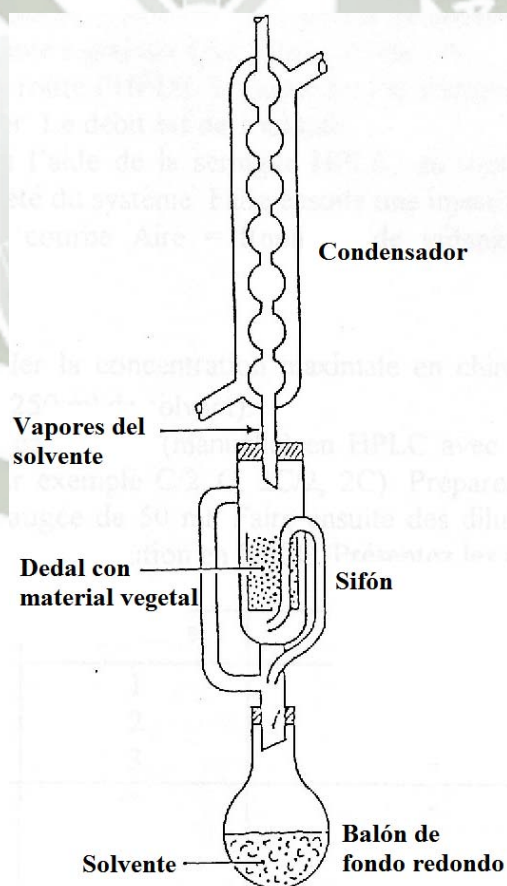


Figura N° 12: Esquema del equipo soxhlet

Tal como se muestra en la figura N°12, el sólido que se va a extraer se coloca en un dedal hecho de papel filtro, y el dedal se inserta en el centro de la cámara. Un solvente de bajo punto de ebullición, por ejemplo éter dietílico o alcohol etílico, se coloca en el balón de destilación de fondo redondo y se calienta hasta reflujo. Los vapores suben por el lado izquierdo hacia el condensador donde se condensan. El líquido condensado cae dentro del dedal que contiene el sólido. El solvente caliente empieza a llenar el dedal y extrae el compuesto deseado a partir del material vegetal. Una vez el dedal se llena con el solvente, el brazo de la derecha actúa como sifón, y el solvente, el cual contiene el compuesto deseado disuelto, se regresa dentro del balón de destilación. El ciclo vaporización – condensación – extracción – evacuación por el sifón, se repite varias veces, y el producto deseado se concentra en el balón de destilación.

Procedimiento

Se ensambló el equipo de extracción soxhlet para realizar la extracción de los metabolitos secundarios del mutuy (*Senna birostris*). Se pesó 12g del material vegetal seco y pulverizado, empaquetándose con papel filtro y luego se introdujo en el extractor soxhlet. En el balón se colocó 150ml de etanol, se llevó a Baño María controlándose la temperatura de ebullición del solvente. La extracción soxhlet se realizó hasta lograr la extracción total; el proceso de extracción duro 4 horas luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se retiró el material vegetal del extractor soxhlet y se desechó. Se concentró el extracto de los metabolitos secundarios evaporando el solvente con recuperación (al vacío usando un equipo de evaporación rotatoria o rotavapor) el cual se guardó en un recipiente de vidrio, color ámbar y hermético.



Figura N° 13: Extracción del mutuy en equipo soxhlet

2.4.3. Métodos para la marcha fitoquímica preliminar

2.4.3.1 Cromatografía en capa fina

Fundamento

El principio fundamental de la cromatografía en capa fina ya fue establecido por *Ismailow* y *Schraiber* (1938), pero no alcanzó una amplia aplicación

práctica hasta que *Stahl* (1956) consiguió que este nuevo proceso de separación resultara un método fiable de trabajo en laboratorio. Se emplea una placa de vidrio o una lámina metálica, que se cubre con una película de unos 250 μ m de espesor de un adsorbente (gel de sílice y óxido de aluminio, entre otros). A continuación – de forma análoga a la cromatografía de papel - se sitúa en el extremo inferior la disolución de las sustancias que se van a separar. Esta separación se lleva a cabo en una cubeta, que contiene un agente eluyente hasta una altura de 0.5cm; las sustancias que se separan se detectan posteriormente de forma apropiada. Por variación y preparación adecuada de la capa de adsorción se consigue el análisis de mezclas de sustancias tanto *hidrófilas* como *lipófilas*. La gran ventaja de este método es, junto a su gran capacidad de separación, la rapidez del proceso que, en general, requiere solamente 10-30 minutos.

Procedimiento

Se empleó placas de cromatografía de 4x10cm y con un lápiz se trazó una línea de 1cm de la base. Sobre la línea se sembró en banda con ayuda de los capilares, pequeñas cantidades de muestra, dejando secar bien antes de la siguiente siembra. Las placas sembradas fueron colocadas en una cubeta que contenían la fase móvil, terminada la migración, se retiró y se dejó secar. Como revelador físico se empleó la luz UV la cual nos ayudó a visualizar los componentes de la muestra, y para tener pruebas confirmatorias se emplearon reveladores químicos.

Factor de Referencia: R_f

Es un número que permite identificar sustancias considerando las distancias recorridas en un cromatograma, y con un método cromatográfico dado. ⁽¹²⁾

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por la sustancia}}{\text{Distancia recorrida por la fase móvil}}$$

Fases móviles y reveladores a utilizar ⁽²²⁾▪ **General**

- ✓ Fase móvil: Acetato de etilo: metanol: agua (97:20:10)
- ✓ Revelador: Reactivo de vainillina-ácido sulfúrico
- ✓ Deteccion: Terpenoides, fenoles derivados del fenilpropano, aceites esenciales.

▪ **Terpenos:**

- ✓ Fase móvil: Tolueno: acetato de etilo (95:5)
- ✓ Revelador: Reactivo de Liebermann Burchard
- ✓ Deteccion: Triterpenos, esteroides glicósidos triterpénicos y saponinas, los que desarrollan manchas azules, verdes, rosa violáceas o grises.

▪ **Taninos:**

- ✓ Fase móvil: Metanol: agua (70:30)
- ✓ Revelador: Reactivo de cloruro férrico
- ✓ Deteccion: Taninos y flavonoides generando manchas azules, rojas, verdes y marrones.

▪ **Flavonoides:**

- ✓ Fase móvil: Acetato de etilo: ácido acético: ácido fórmico: agua (100:11:11:26).
- ✓ Revelador: Reactivo de cloruro de aluminio
- ✓ Deteccion: Flavonoides mediante fluorescencia amarilla con luz UV 365nm.

- **Alcaloides:**
 - ✓ Fase móvil: Ácido acético: metanol; agua (70:10:20)
 - ✓ Revelador: Reactivo de Dragendorff
 - ✓ Detección: Alcaloides y compuestos nitrogenados heterocíclicos debido a la presencia de unas manchas anaranjadas o marrones sobre fondo amarillo.

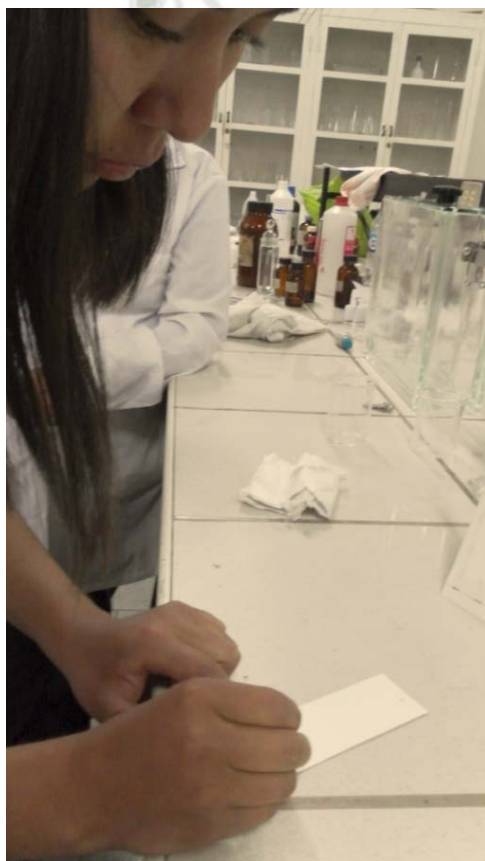


Figura N° 14: Sembrado del extracto etanólico blando de mutuy

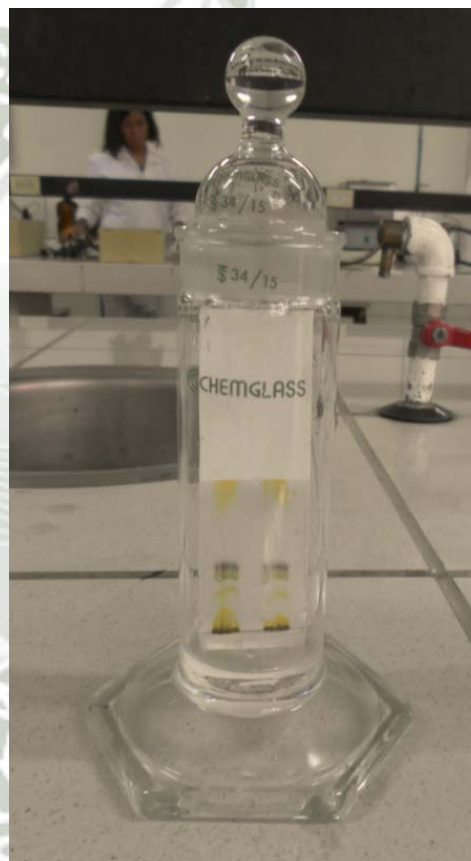


Figura N° 15: Corrida en placa cromatográfica del extracto etanólico blando de mutuy

2.4.4. Método Experimental

2.4.4.1 Estandarización de las condiciones ambientales y alimenticias

Para el inicio de la evaluación de la actividad laxante 7 días previos, se estandarizaron las condiciones de alimentación y ambientación de los animales de experimentación, para lo cual fueron separados en jaulas individuales, también fueron pesados y se les administro la dieta a base de maíz, trigo y agua. Este proceso se realizó con la finalidad de que todos los animales tuvieran las mismas condiciones ambientales y alimenticias y de esta manera, reducir el error experimental.

Previamente a la realización de la prueba definitiva, se hicieron dos pruebas pilotos.

2.4.4.2 Evaluación de las Pruebas Pilotos:

Después de realizar la obtención de los extractos etanólico fluido y acuoso de los folíolos de hojas de mutuy se procedió a llevar a cabo la primera prueba piloto para lo cual se utilizó 9 ratas divididas en 3 grupos: etanólico fluido, acuoso y control. En esta primera prueba no se observaron buenos resultados, debido a que se observó la ineficacia del extracto acuoso y un pobre efecto del extracto etanólico fluido (1:1), frente a esto se decidió hacer una segunda prueba piloto en la cual se concentró el extracto etanólico fluido, obteniéndose así el extracto etanólico blando (3:1), con este último se procedió a establecer la dosis.

Los resultados de las dos pruebas pilotos se muestran en los cuadros N°3.3 y 3.4 respectivamente.

2.4.4.3 Evaluación de la prueba Definitiva:

Diseño

El diseño experimental corresponde al de varios grupos, con grupo control y post prueba.

Grupos experimentales y tratamientos

Los grupos experimentales fueron 4 constituidos cada uno por 5 animales de experimentación, haciendo un total de 20.

Grupo Tratamiento 1: Constituido por 5 ratas las cuales recibieron una dosis de 2g/kg de extracto etanólico blando (3:1) a través de una sonda orogástrica.

Grupo Tratamiento 2: Constituido por 5 ratas las cuales recibieron una dosis de 5ml de extracto acuoso.

Grupo Tratamiento 3: Constituido por 5 ratas las cuales recibieron una dosis de 5mg/kg de picosulfato de sodio.

Grupo Tratamiento 4: Constituido por 5 ratas a las cuales se les administro 5ml/kg de suero fisiológico.

2.4.5. Métodos Biológicos

2.4.5.1 Método para evaluar la actividad laxante de los extractos de mutuy

Para la medición de esta actividad se siguió el método de Capasso et al.

Se utilizó como control negativo una solución salina (5 ml / kg, po), como control positivo un grupo picosulfato sódico (5 mg / kg, po). Los otros dos grupos recibieron los extractos bajo estudio. ^(16, 27, 28, 40)

Procedimiento

- Someter a los animales de experimentación a las mismas condiciones de alimentación. Fijar una hora precisa durante el día de alimentación de los animales, esta hora debe ser conveniente para iniciar y realizar las observaciones.
- Distribuir en forma aleatoria de acuerdo a los grupos experimentales propuestos
- Registrar el peso corporal de cada animal identificando cada uno por sus características corporales o marcarlo convenientemente.
- Calcular la dosis según corresponda (extracto etanólico blando, decocción y farmacológico) de acuerdo al peso corporal.
- Colocar a cada animal en jaula individual con un recipiente bajo la jaula con papel filtro como material adsorbente, tanto el papel como el recipiente deben estar pesados previamente.
- Después de administrar los tratamientos que se detallan continuar con la alimentación normal durante el día, controlando que cada animal reciba la misma ración de alimentación en peso y agua en mililitros. Al término de la experimentación pesar nuevamente los alimentos y medir los mililitros de agua para determinar la ingesta.
- Una hora antes de la alimentación en la hora fijada administrar los tratamientos y registrar la siguiente información:
 - Consistencia de las heces: la consistencia de las heces debe realizarse a las 0-8 horas y 8-16 horas de acuerdo al siguiente baremo:
 - Consistencia Normal, heces de consistencia dura similares a las condiciones anteriores al experimento.
 - Consistencia Media, heces de consistencia blanda y con elementos formes, puede observarse presencia de líquido.

- Consistencia Baja, heces de consistencia líquida o semilíquida pero sin elementos formes.
 - No ocurrencia de deposiciones.
- Frecuencia de deposiciones: Debe ser registrada durante las 24 horas anotando la hora de deposición, siendo el tiempo 0 la hora de administración de los tratamientos.
 - Masa de las deposiciones: Debe ser registrada a las 0-8 horas y 8-16 horas, pesando todo el recipiente descontando el peso del mismo y del papel filtro. Luego de cada pesada limpiar el recipiente, secar y colocar un nuevo papel filtro, ambos elementos nuevamente pesados.



Figura N° 16: Administración del extracto de mutuy mediante sonda orogástrica

2.4.5.2 Método para evaluar la motilidad intestinal

Este método requiere la administración de carbón activado sustancia inerte y no absorbible que permite la medición de estos parámetros luego de la administración por vía oral de dicha sustancia, este método requiere el sacrificio de los animales. ⁽⁴⁰⁾

Diseño

El diseño experimental corresponde al de varios grupos, con grupo control y post prueba.

Grupos experimentales y tratamientos

Los grupos experimentales fueron 3 (sólo con el extracto de mayor eficacia) constituidos cada uno por 5 animales de experimentación, haciendo un total de 15.

G1: Grupo experimental 1: tratado con extracto etanólico blando (3:1).

G3: grupo experimental 3: tratado con 5mg/kg de picosulfato sódico.

G4: grupo experimental 4: tratado con 5ml/kg de suero fisiológico.

Procedimiento

- Los animales de experimentación, deben ser sometidos a ayuno 24 horas antes de la prueba, pudiendo disponer de agua en todo momento.
- Separar a los animales según su grupo.
- Al grupo control administrar 5ml/kg de suero fisiológico.
- Al grupo farmacológico administrar 5mg/kg de picosulfato de sodio disuelta en 5ml de agua destilada
- Al grupo experimental administrar 2g/kg de extracto etanólico blando (3:1) de mutuy, disuelto en 5ml de agua destilada.

- A los 30 minutos de administrados el suero y el extracto, administrar mediante sonda orogástrica a todos los grupos, 5ml de una ración de carbón activado (10% de carbón triturado y 90% de suero fisiológico).
- Una hora después de administrar el carbón sacrificar al animal y diseccionar todo el tracto gastrointestinal.
- Para determinar la motilidad intestinal, eviscerar todo el intestino empezando en el borde del píloro hasta el recto y colocar sobre una cartulina blanca. Medir la distancia del carbón y expresar en porcentaje de tránsito intestinal.
- El porcentaje de recorrido se calculará mediante la siguiente fórmula

$$\% = \frac{\text{distancia viajada por el carbón}}{\text{Total del intestino del animal}} \times 100$$



Figura N° 17: Administración de una suspensión en suero fisiológico de carbón activado mediante sonda orogástrica

2.4.6. Métodos estadísticos

2.4.6.1 Parámetros de tendencia central

Promedio

Se obtiene sumando todos los valores individuales $S(n)$ y dividiendo entre el número total de valores (N).⁽³⁾

$$\bar{x} = \frac{S(n)}{N}$$

2.4.6.2 Parámetros de dispersión

Varianza

Es la suma de los cuadrados de la diferencia entre los valores individuales y el promedio, dividido entre el número de valores individuales menos uno. Este parámetro considera las desviaciones individuales con relación al promedio.⁽³⁾

$$s^2 = \frac{S(x - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Desviación estándar

Esta medida es universalmente usada para mostrar la dispersión de los valores individuales alrededor de la media de una distribución dada. Por definición, desviación estándar es la raíz cuadrada de la varianza.⁽³⁾

2.4.6.3 Análisis de varianza

Emplea la información muestral para determinar si dos o más muestras pertenecen o no a la misma población.

Existen dos fuentes de variación, entre grupos y dentro de los grupos, como se indica en la tabla de análisis de varianza. Los cuadrados de las medias se obtienen dividiendo las sumas de los cuadrados por sus correspondientes grados libertad. ⁽³⁾

$$F = \frac{\text{Cuadrado entre las medias entre los grupos}}{\text{Cuadrado de las medias dentro de los grupos}}$$



CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. OBTENCIÓN DE LA DROGA Y EXTRACTOS

Para el logro de nuestros objetivos de investigación, en primer lugar se consiguió la droga. Esta se recolectó de la localidad de Chiguata, en cantidad suficiente para la obtención de extractos. El material fue seleccionado escogiéndose las hojas compuestas del resto. Con este material se procedió a realizar el proceso de estabilización – desecación – molienda – extracción, conforme la metodología descrita en el capítulo anterior.

La concentración de los extractos fue para el extracto acuoso de 60g/litro, y para el extracto etanólico blando fue de (3:1). El extracto acuoso que fue un decocto era menos aromático y de color menos intenso que el extracto etanólico blando, muy probablemente debido a la diferencia de métodos extractivos. Se eligió al extracto etanólico blando como muestra bajo estudio para el análisis cromatográfico, por su aparente riqueza de metabolitos activos.

3.2. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Las siguientes figuras muestran un sembrado por duplicado de extracto etanólico blando.

3.2.1.General

Según la placa mostrada en la figura N° 18 se detectó la presencia de terpenos por las manchas verdes, azules y moradas; además de flavonoides de mancha amarilla.

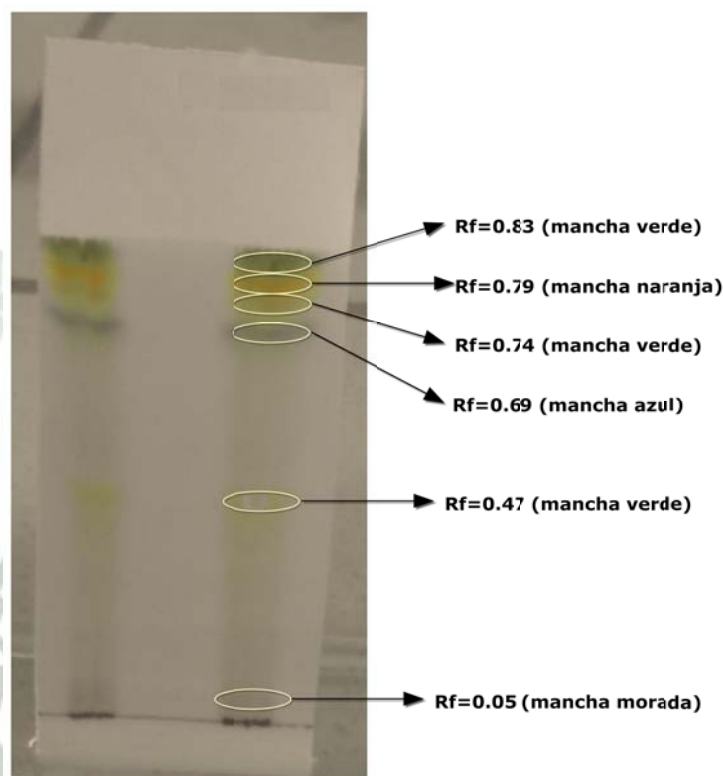


Figura N° 18: Cromatofolio para la determinación de componentes generales

Extracto etanólico blando de hojas de *Senna birostris* (mutuy)

Fase Móvil: Acetato de Etilo- Metanol-agua (97:20:10)

Revelador: Vainillina-Acido Sulfurico

Fuente: Elaboración propia

3.2.2. Terpenos

Según la placa mostrada en la figura N° 19 se evidenció la presencia de triterpenos y esteroides, no hay presencia de saponinas ya que no se observó las características manchas rosas o rojas oscuras.

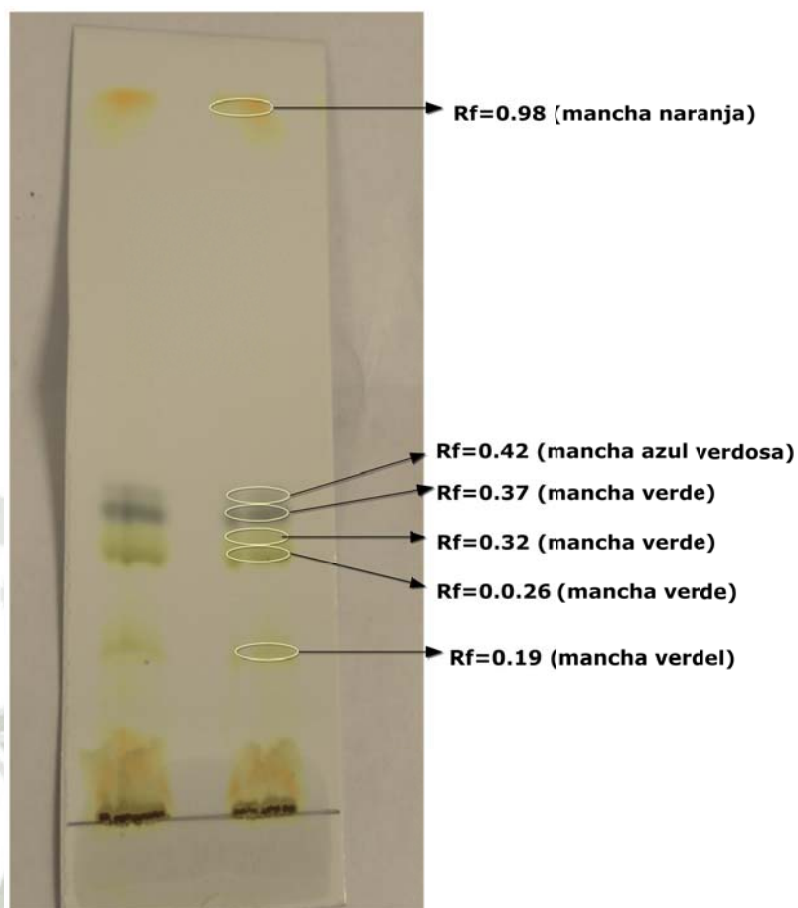


Figura N° 19: Cromatofolio para la determinación de terpenos

Extracto etanólico blando de hojas de *Senna birostris* (mutuy)

Fase Móvil: tolueno-acetato de etilo (95:5)

Revelador: Liebermann Burchard

Fuente: Elaboración propia

3.2.3. Taninos

Según la placa mostrada en la figura N° 20 se evidenció la presencia de taninos.

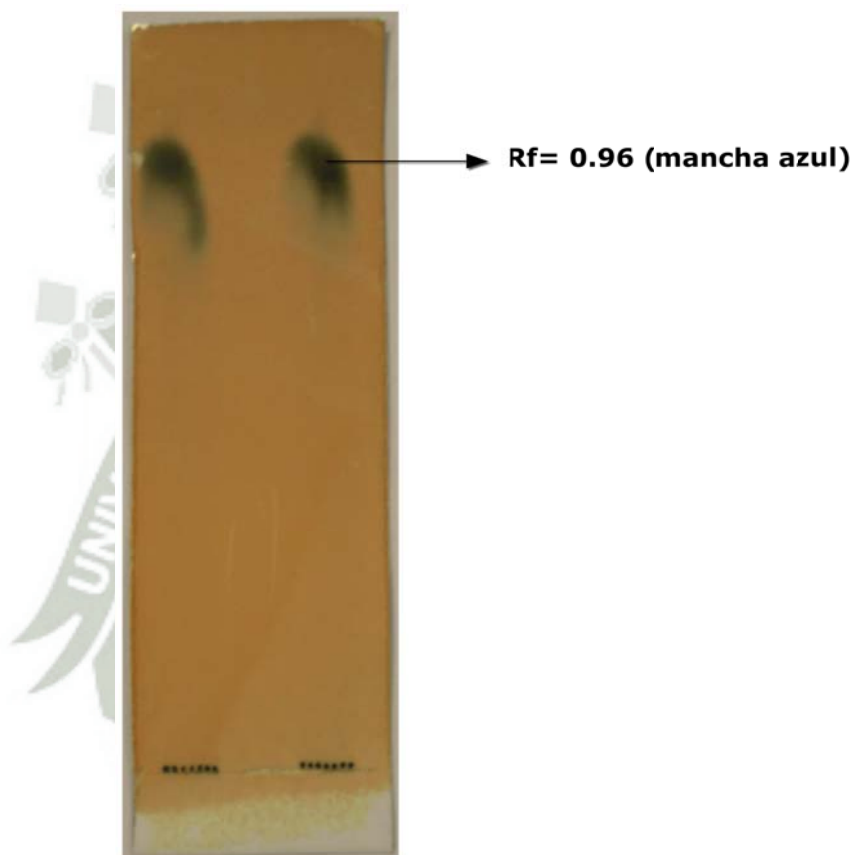


Figura N° 20: Cromatofolio para la determinación de taninos

Extracto etanólico blando de hojas de *Senna birostris* (mutuy)

Fase Móvil: metanol: agua (70:30)

Revelador: Cloruro Férrico

Fuente: Elaboración propia

3.2.4. Flavonoides

Según la placa mostrada en la figura N° 21 se evidenció la presencia de flavonoides, bajo luz UV.

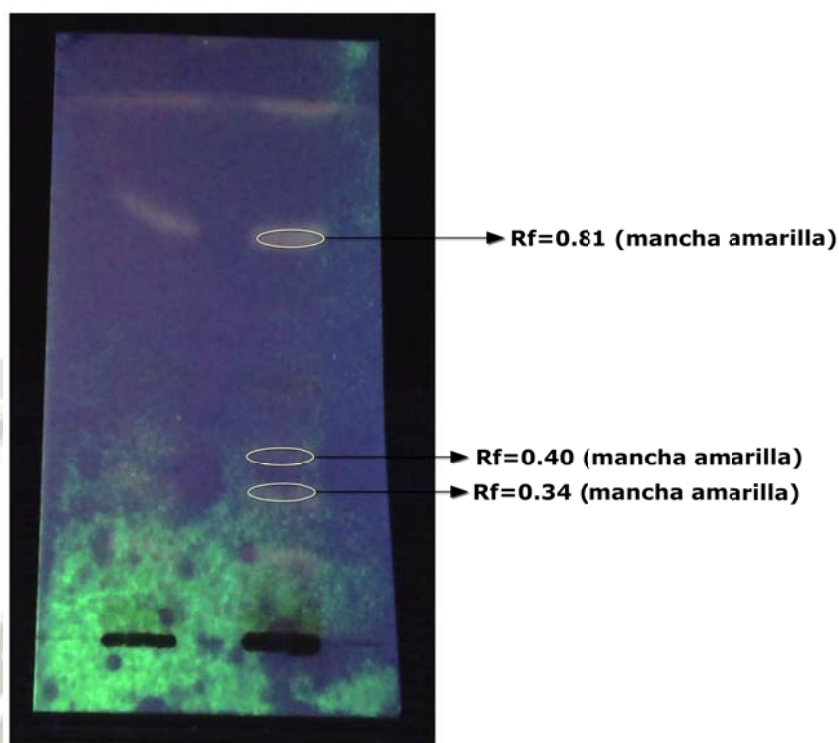


Figura N° 21: Cromatofolio para la determinación de flavonoides

Extracto etanólico blando de hojas de *Senna birostris* (mutuy)

Fase Móvil: Acetato de etilo: ácido acético: ácido fórmico: agua (100:11:11:26)

Revelador: Cloruro de Aluminio

Fuente: Elaboración propia

3.3. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD LAXANTE DEL MUTUY

Para la evaluación de la actividad laxante en primer lugar se determinó mediante una prueba piloto la eficacia de los extractos, acuoso y etanólico a distintas dosis. La eficacia se apreció mediante la observación de la consistencia de las heces conforme al siguiente baremo:

CUADRO N° 3.1

**BAREMO PARA LA CONSISTENCIA DE LAS HECES PARA LA PRUEBA
PILOTO**

Descripción	Escala	Diagnóstico
Heces sólidas y formes	3	Normal
Heces blandas con elementos formes, con o sin presencia de líquido	2	Laxante
Heces líquidas sin elementos formes	1	Purgante

Fuente: Elaboración propia

Este baremo es arbitrario y fue diseñado a partir de las definiciones de laxante y purgante, a saber: la laxación es la evacuación de material fecal formado por el recto y la catarsis la evacuación de materia fecal sin forma, por lo general líquido, de todo el colon.⁽²²⁾

A continuación se ilustra los resultados mediante figuras. Así podemos observar por ejemplo la figura 22 donde se aprecia las heces del grupo control, cuya consistencia es sólida y forme, en cambio en la figura 23 se observa las heces del grupo tratado con picosulfato, estas tienen consistencia blanda, forme sin presencia de líquido del diagnóstico por tanto sería laxante, similar diagnóstico corresponde al grupo tratado con extracto etanólico blando (figura 25) aunque se observa la presencia de líquido. Por su parte las heces del grupo tratado con extracto acuoso (figura 24) se observan normales ya que son sólidas y formes.



Figura N° 22: Depositiones grupo control



Figura N° 23: Depositiones grupo con picosulfato sódico

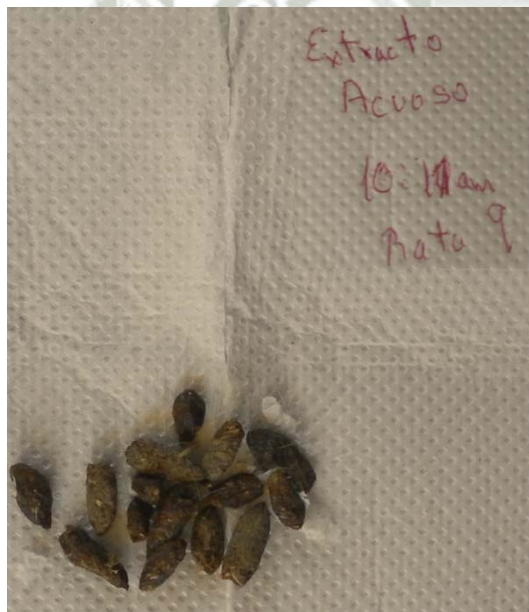


Figura N° 24: Depositiones grupo con extracto acuoso



Figura N° 25: Depositiones grupo con extracto etanólico blando

A continuación se presentan los cuadros relacionados a esta prueba inicial:

El siguiente cuadro N°3.2 muestra los resultados de la primera prueba piloto, donde se observa la administración de los extractos (Acuoso y Etanólico fluido) a diferentes dosis.

CUADRO 3.2

CONSISTENCIA DE LAS HECES SEGÚN DOSIS DEL EXTRACTO ACUOSO Y ETANÓLICO DE MUTUY PARA LA PRUEBA PILOTO

Rata	Control	Decocción		Extracto etanólico fluido (1:1) gotas/5ml			
	NaCl	7.5g/250ml	15g/250ml	1gota	20gotas	50gotas	60gotas
1	3	3	3	3	3	3	3
2	3	3	3	3	3	3	2
3	3	3	3	3	3	2	3

Fuente: Elaboración propia

El cuadro N°3.2 muestra los resultados para la primera prueba piloto; en primer lugar no hubo efecto a la concentración usual de una decocción (30g/litro), ni al doble de esta dosis (60g/litro), las heces tenían la misma consistencia. No se insistió con concentraciones superiores, porque estas en el supuesto de ser extrapoladas en el ser humano son muy concentradas, de sabor muy desagradable. ya que a la concentración de 60g/litro, el sabor era marcadamente amargo.

Este mismo cuadro muestra los resultados para las dosis crecientes del extracto etanólico fluido, se observa un pobre efecto en el sentido de que solo un animal de experimentación para las 50 gotas y 60 gotas mostró efecto con consistencia media. Sin embargo, lo más notorio en los animales de experimentación fueron los efectos del alcohol presente en el extracto, casi todas estaban aletargadas y quietas en sus jaulas, por ello y considerando los efectos del alcohol sobre la función intestinal que genera heces laxas e incluso diarreas, es que en el estudio de campo se volvió a realizar otro extracto etanólico con soxhlet, para luego ser concentrado a sequedad. Al final de la operación de concentración por la consistencia del extracto se obtuvo un extracto etanólico blando (3:1) de mutuy el que se evaluó mediante otra prueba piloto (cuadro N°3.4).

El cuadro N° 3.3 muestra las frecuencias de las deposiciones para la primera prueba piloto, según las dosis de extractos de mutuy.

CUADRO 3.3

**FRECUENCIA DE DEPOSICIONES SEGÚN DOSIS DEL EXTRACTO
ACUOSO Y ETANÓLICO DE MUTUY PARA LA PRUEBA PILOTO**

Rata	Control	Decocción		Extracto etanólico fluido (1:1) gotas/5ml			
	NaCl	7.5g/250ml	15g/250ml	1gota	20gotas	50gotas	60gotas
1	2	0	1	1	1	1	1
2	3	1	0	1	1	0	0
3	2	1	0	1	0	0	1

Fuente: Elaboración propia

En el cuadro N°3.3 observamos que en el caso de la decocción, algunas ratas se muestran incluso constipadas, algo similar ocurre en el caso del extracto etanólico fluido ya que no hay diferencias entre las dosis, y en todas estas las ratas se muestran constipadas en comparación con el grupo control.

No se realizaron pruebas de hipótesis estadísticas para los resultados anteriores debido a que las diferencias se aprecian a simple vista, en cuanto a la masa de las deposiciones, a pesar que fueron registradas no se muestran en el presente estudio porque redundaría con el cuadro N°3.3, más aún que según este cuadro varios animales no hicieron sus deposiciones.

El siguiente cuadro N°3.4 muestra los resultados de la segunda prueba piloto, donde se observa la administración del extracto etanólico blando a diferentes dosis

CUADRO 3.4
DOSIFICACIÓN DEL EXTRACTO BLANDO DE MUTUY PARA LA
SEGUNDA PRUEBA PILOTO

Rata	Control	Extracto etanólico blando de mutuy (3:1)				
	NaCl	0.5g/kg	1g/kg	1.5g/kg	2g/kg	2.5g/kg
1	3	3	3	3	2	2
2	3	3	3	2	2	2
3	3	3	3	3	2	1

Fuente: Elaboración propia

Con la concentración del extracto etanólico blando logramos efectos alentadores, precisamente a través del cuadro N° 3.4 que presentamos, se observa que a la dosis de 2g/kg la consistencia de las heces se modifican en todos los animales, por lo que esta concentración es la concentración final para realizar el trabajo de experimentación mediante el diseño de investigación.

A continuación presentamos el cuadro N°3.5 que recoge el análisis estadístico descriptivo de la masa medida en gramos de las deposiciones entre las 0-8 horas luego de la administración de los tratamientos a los diferentes grupos experimentales.

CUADRO 3.5

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO DE LA MASA (g) DE LAS
DEPOSICIONES ENTRE LAS 0-8 HORAS PARA LOS GRUPOS
EXPERIMENTALES

Tratamiento	N	Media	Mediana	Desv. típ.	Varianza
Control	5	1.240	1.200	.3647	.133
Extracto etanólico blando	5	1.920	1.900	.4147	.172
Extracto acuoso	5	1.180	1.100	.2588	.067
Picosulfato de sodio	5	2.560	2.700	.2966	.088
Total	20	1.725	1.650	.6560	.430

Fuente: Elaboración propia, base de datos: Anexo 1

En este cuadro observamos que el mayor promedio de la masa de las deposiciones entre las 0-8 horas corresponde al picosulfato de sodio y el menor promedio al grupo tratado con extracto acuoso. En efecto en los hechos, volvió a suceder con los animales de experimentación con este último grupo un efecto constipador, lo que se traduce en una menor masa de deposiciones – incluso por debajo del control – el extracto etanólico blando muestra como promedio 1.92 gramos, sin embargo tiene un mayor grado de dispersión probablemente a las diferencias interindividuales en el mismo grupo con respecto a la respuesta a este extracto.

Para un mejor análisis con relación a los promedios de la masa de las deposiciones de los grupos experimentales entre las 0-8 horas se elaboró el siguiente gráfico N° 26.

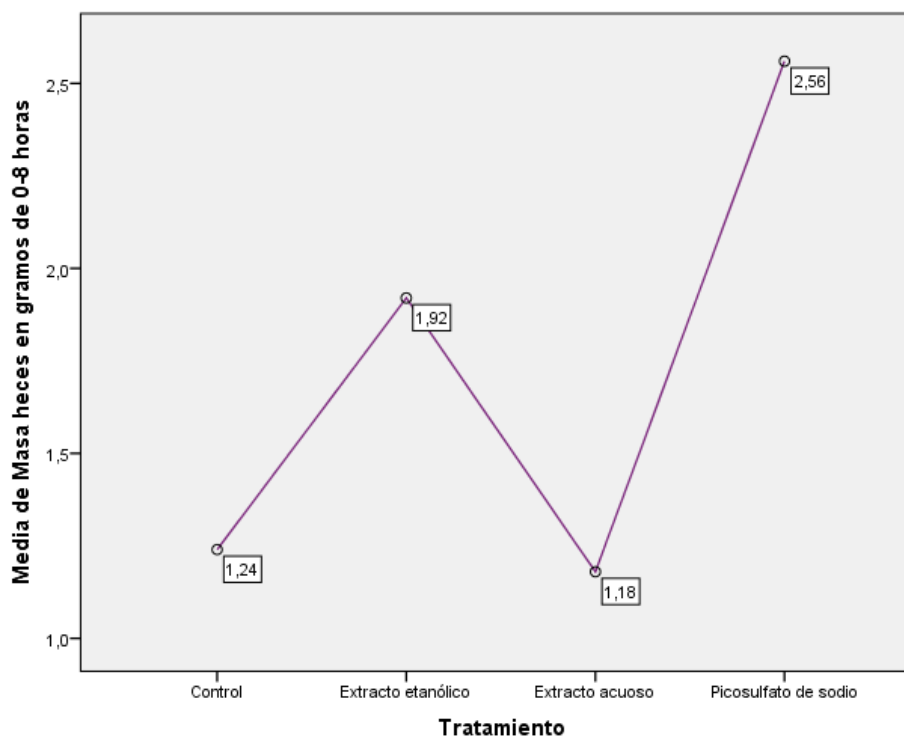


Figura N° 26: Gráfico de medias de la masa de deposiciones entre 0-8 horas

En el presente cuadro N°3.6 mostramos el análisis de varianza aplicado a la masa de deposiciones de los 4 grupos experimentales.

CUADRO 3.6

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA MASA DE LAS DEPOSICIONES ENTRE LAS 0-8 HORAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	6.338	3	2.113	18.370	.000
Intra-grupos	1.840	16	.115		
Total	8.178	19			

Fuente: Elaboración propia

En el cuadro N°3.6 podemos observar que hay diferencias significativas entre los grupos de tratamientos, ya que Sig.=0.000 por lo tanto es necesario realizar

una prueba de contrastación múltiple para determinar de manera específica que grupos presentan diferencias.

A continuación presentamos el cuadro N°3.7 que nos muestra la prueba de contrastación múltiple o test de Tukey aplicado a la masa de deposiciones de los diferentes grupos experimentales.

CUADRO 3.7

CONTRASTE MÚLTIPLE DE LA MASA DE LAS DEPOSICIONES ENTRE LAS 0-8 HORAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

(I) Tratamiento (J) Tratamiento		Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Control	Extracto etanólico blando	-.6800*	.2145	.027	-1.294	-.066
	Extracto acuoso	.0600	.2145	.992	-.554	.674
	Picosulfato de sodio	-1.3200*	.2145	.000	-1.934	-.706
Extracto etanólico blando	Control	.6800*	.2145	.027	.066	1.294
	Extracto acuoso	.7400*	.2145	.016	.126	1.354
	Picosulfato de sodio	-.6400*	.2145	.039	-1.254	-.026
Extracto acuoso	Control	-.0600	.2145	.992	-.674	.554
	Extracto etanólico blando	-.7400*	.2145	.016	-1.354	-.126
	Picosulfato de sodio	-1.3800*	.2145	.000	-1.994	-.766
Picosulfato de sodio	Control	1.3200*	.2145	.000	.706	1.934
	Extracto etanólico blando	.6400*	.2145	.039	.026	1.254
	Extracto acuoso	1.3800*	.2145	.000	.766	1.994

Fuente: Elaboración propia

De acuerdo a los resultados obtenidos mediante la Prueba de Tukey (Cuadro N°3.7) observamos que el grupo control junto al grupo de animales de experimentación tratado con extracto acuoso no muestran diferencias significativas ya que Sig., es mayor que 0.05. Por su parte el grupo tratado con extracto etanólico es significativamente diferente de estos dos grupos y también es diferente del grupo tratado con picosulfato de sodio. Por lo que ocuparía un lugar intermedio entre el grupo conformado por el control y el extracto acuoso y el picosulfato. Observando el promedio del grupo con extracto blando de mutuy, notamos que presenta por tanto una eficacia intermedia.

Probablemente esta eficacia intermedia se traduce en un inicio de su acción laxante, que como veremos más adelante es franca entre las 8-16 horas, situación conocida para otras drogas naturales con efecto laxante. A juzgar por la consistencia de las heces se aprecia un efecto laxante.

El cuadro N° 3.8 muestra el resumen del cuadro anterior mediante los subconjuntos formados por los grupos experimentales a un valor de $\alpha=0.05$.

CUADRO 3.8
SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEOS DEL CONTRASTE MÚLTIPLE DE LA
MASA DE LAS DEPOSICIONES ENTRE LAS 0-8 HORAS PARA LOS
GRUPOS EXPERIMENTALES

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Extracto acuoso	5	1.180		
Control	5	1.240		
Extracto etanólico blando	5		1.920	
Picosulfato de sodio	5			2.560
Sig.		.992	1.000	1.000

Fuente: Elaboración propia

En el cuadro N°3.8 observamos que el grupo control junto al grupo con extracto acuoso conforman un subconjunto signado como 1; y el grupo con extracto etanólico blando signado como 2 es significativamente diferente del subconjunto 1 y 3 este último formado por el picosulfato de sodio a un nivel de significancia $\alpha=0.05$.

El cuadro N°3.9 recoge el análisis estadístico descriptivo de la masa medida en gramos de las deposiciones entre 8-16 horas luego de la administración de los tratamientos a los diferentes grupos experimentales.

CUADRO 3.9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO DE LA MASA (g) DE LAS
DEPOSICIONES ENTRE LAS 8-16 HORAS PARA LOS GRUPOS
EXPERIMENTALES

Tratamiento	N	Media	Mediana	Desv. típ.	Varianza
Control	5	1.840	1.900	.1517	.023
Extracto etanólico blando	5	3.680	3.500	.6573	.432
Extracto acuoso	5	1.760	1.800	.3647	.133
Picosulfato de sodio	5	4.500	3.500	1.8507	3.425
Total	20	2.945	2.550	1.5212	2.314

Fuente: Elaboración propia, base de datos: Anexo 1

La acción laxante es más manifiesta entre las 8-16 horas incluso para el picosulfato, en el cuadro N°3.9 se aprecia los promedios de las masas de heces en este periodo de tiempo. Estos resultados – al menos para el picosulfato y el extracto etanólico blando – están acorde con los periodos de latencia, que describe la literatura sobre farmacología. En este sentido apreciamos que el mayor promedio de masa de deposiciones corresponde al grupo tratado con picosulfato con 4.5g, seguido del grupo tratado con extracto etanólico blando con 3.68g, enseguida el grupo control con 1.840g y finalmente el grupo tratado con extracto acuoso.

Este último tipo de extracto siguió comportándose como en los resultados correspondientes al primer periodo (0-8 horas) y a la prueba piloto, es decir, más que producir un efecto laxante en la práctica se observó que las ratas de laboratorio quedaban constipadas.

Para un mejor análisis con relación a los promedios de la masa de las deposiciones de los grupos experimentales entre las 8-16 horas se elaboró el siguiente gráfico N° 27.

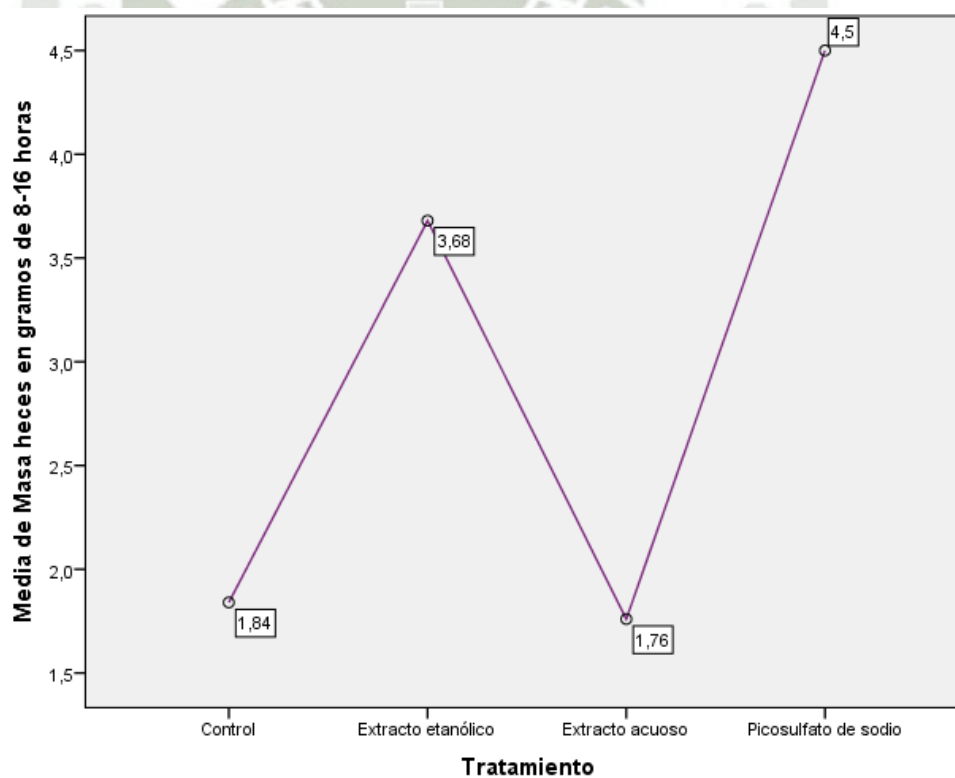


Figura N° 27: Gráfico de medias de la masa de deposiciones entre 8-16 horas

En el presente cuadro N°3.10 mostramos el análisis de varianza aplicado a la masa de las deposiciones de los 4 grupos experimentales.

CUADRO 3.10

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA MASA DE LAS DEPOSICIONES ENTRE LAS 8-16 HORAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	27.917	3	9.306	9.276	.001
Intra-grupos	16.052	16	1.003		
Total	43.970	19			

Fuente: Elaboración propia

El análisis de varianza aplicado a la masa de las deposiciones realizadas entre las 8-16 horas de los grupos experimentales (cuadro N°3.10), señala que existen diferencias significativas entre los diversos grupos, ya que Sig.=0.001.

A continuación presentamos el cuadro N°3.11 que nos muestra la prueba de contrastación múltiple o test de Tukey aplicado a la masa de deposiciones de los diferentes grupos experimentales.

CUADRO 3.11

**CONTRASTE MÚLTIPLE DE LA MASA DE LAS DEPOSICIONES ENTRE
LAS 8-16 HORAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES**

(I) Tratamiento (J) Tratamiento		Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Control	Extracto etanólico blando	-1.8400*	.6335	.046	-3.652	-.028
	Extracto acuoso	.0800	.6335	.999	-1.732	1.892
	Picosulfato de sodio	-2.6600*	.6335	.003	-4.472	-.848
Extracto etanólico blando	Control	1.8400*	.6335	.046	.028	3.652
	Extracto acuoso	1.9200*	.6335	.036	.108	3.732
	Picosulfato de sodio	-.8200	.6335	.579	-2.632	.992
Extracto acuoso	Control	-.0800	.6335	.999	-1.892	1.732
	Extracto etanólico blando	-1.9200*	.6335	.036	-3.732	-.108
	Picosulfato de sodio	-2.7400*	.6335	.003	-4.552	-.928
Picosulfato de sodio	Control	2.6600*	.6335	.003	.848	4.472
	Extracto etanólico blando	.8200	.6335	.579	-.992	2.632
	Extracto acuoso	2.7400*	.6335	.003	.928	4.552

Fuente: Elaboración propia

El cuadro N°3.11 recoge el análisis realizado por la prueba de contrastación múltiple a la masa medida en gramos de las deposiciones entre las 8-16 horas luego de la administración de los tratamientos a los diferentes grupos experimentales. La prueba de contrastación múltiple muestra que el grupo tratado con extracto acuoso es similar al grupo control y ambos son distintos del grupo tratado con extracto etanólico blando y con picosulfato de sodio. Por su parte estos dos grupos son estadísticamente similares y distintos a los dos primeros.

A continuación el cuadro N° 3.12 ilustra mejor los resultados del cuadro anterior a través de los subconjuntos formados un nivel de $\alpha=0.05$.

CUADRO N° 3.12
SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEOS DEL CONTRASTE MÚLTIPLE DE LA
MASA DE LAS DEPOSICIONES ENTRE LAS 8-16 HORAS PARA LOS
GRUPOS EXPERIMENTALES

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Extracto acuoso	5	1.760	
Control	5	1.840	
Extracto etanólico blando	5		3.680
Picosulfato de sodio	5		4.500
Sig.		.999	.579

Fuente: Elaboración propia

En el cuadro N°3.12 observamos que el grupo control junto al grupo con extracto acuoso conforman un subconjunto signado como 1; y el grupo con extracto etanólico blando junto al picosulfato constituye otro subconjunto signado como 2, estos subconjuntos signados como 1 y 2 son diferentes entre sí, a un nivel de significancia $\alpha=0.05$.

Luego de observar los cuadros anteriores correspondientes a la masa de las deposiciones el análisis de varianza y las pruebas de contrastación múltiple, que en cuanto a este parámetro el extracto etanólico blando, obtenido mediante equipo de destilación continua soxhlet y posterior concentración mediante equipo rotatorio al vacío a una dosis de 2g en ratas (cuyo peso promedio es de 279.2) muestra eficacia laxante similar al picosulfato en tabletas.

Otro parámetro para determinar la actividad laxante de los extractos de mutuy fue la de frecuencia de deposiciones. El presente cuadro N° 3.13 muestra los resultados del análisis estadístico descriptivo con respecto a este parámetro.

CUADRO 3.13

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA DE DEPOSICIONES ENTRE LAS 0-16 HORAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

Tratamiento	N	Media	Mediana	Desv. típ.	Varianza
Control	5	2.00	2.00	.000	.000
Extracto etanólico blando	5	3.20	3.00	.447	.200
Extracto acuoso	5	2.20	2.00	.447	.200
Picosulfato de sodio	5	3.60	4.00	.548	.300
Total	20	2.75	3.00	.786	.618

Fuente: Elaboración propia, base de datos: Anexo 2

En este cuadro observamos que la mayor frecuencia de deposiciones fue para el grupo tratado con picosulfato, con 3.6 veces de promedio, seguido del grupo con extracto etanólico blando. El grupo tratado con extracto acuoso y control muestran frecuencias menores.

En el siguiente gráfico de medias, figura N°28 muestra mejor estos resultados.

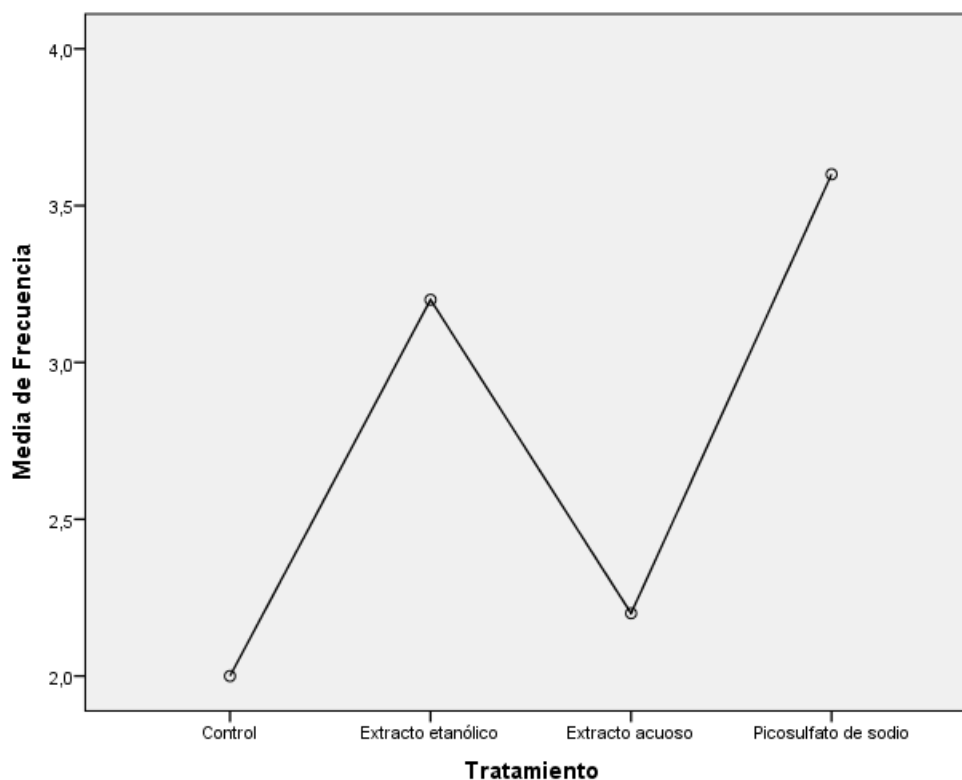


Figura N° 28: Gráfico de medias de la frecuencia de deposiciones entre 0-16 horas

El cuadro N°3.14 que a continuación mostramos es el de análisis de varianza aplicado a la frecuencia de deposiciones de los grupos experimentales.

CUADRO 3.14

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA FRECUENCIA DE DEPOSICIONES ENTRE LAS 0-16 HORAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	8.950	3	2.983	17.048	.000
Intra-grupos	2.800	16	.175		
Total	11.750	19			

Fuente: Elaboración propia

El cuadro N°3.14 el análisis de varianza realizada a la frecuencia de deposiciones de los grupos experimentales, muestra que existen diferencias

significativas entre los grupos de tratamiento ya que sig.= 0.000 por ello debe aplicarse la prueba tukey, para averiguar entre que grupos existe la diferencia mencionada.

A continuación en el cuadro N°3.15 se muestra la prueba de contrastación múltiple aplicado a la frecuencia de deposiciones de los grupos experimentales.

CUADRO 3.15
CONTRASTE MÚLTIPLE DE LA FRECUENCIA DE DEPOSICIONES
ENTRE LAS 0-16 HORAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Control	Extracto etanólico	-1.200*	.265	.002	-1.96	-.44
	Extracto acuoso	-.200	.265	.873	-.96	.56
	Picosulfato de sodio	-1.600*	.265	.000	-2.36	-.84
Extracto etanólico	Control	1.200*	.265	.002	.44	1.96
	Extracto acuoso	1.000*	.265	.008	.24	1.76
	Picosulfato de sodio	-.400	.265	.454	-1.16	.36
Extracto acuoso	Control	.200	.265	.873	-.56	.96
	Extracto etanólico	-1.000*	.265	.008	-1.76	-.24
	Picosulfato de sodio	-1.400*	.265	.000	-2.16	-.64
Picosulfato de sodio	Control	1.600*	.265	.000	.84	2.36
	Extracto etanólico	.400	.265	.454	-.36	1.16
	Extracto acuoso	1.400*	.265	.000	.64	2.16

Fuente: Elaboración propia

En el cuadro N°3.15 la prueba de contrastación múltiple aplicada a la frecuencia de deposiciones nos confirma los hallazgos realizados en el análisis de la masa de las deposiciones, ya que como se aprecia, no existen diferencias entre la frecuencia de deposiciones del grupo control y el grupo tratado con extracto acuoso, del mismo modo no existen diferencias significativas entre el grupo tratado con extracto etanólico y el grupo con picosulfato de sodio. También estos dos subgrupos son estadísticamente diferentes.

A continuación presentamos el cuadro N° 3.16 de subconjuntos homogéneos para la prueba de contrastación múltiple o test de Tukey.

CUADRO 3.16
SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEOS DEL CONTRASTE MÚLTIPLE DE LA FRECUENCIA DE DEPOSICIONES ENTRE LAS 0-16 HORAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Control	5	2.00	
Extracto acuoso	5	2.20	
Extracto etanólico blando	5		3.20
Picosulfato de sodio	5		3.60
Sig.		.873	.454

Fuente: Elaboración propia

En el cuadro N°3.16 observamos que el grupo control junto al grupo con extracto acuoso conforman un subconjunto signado como 1; y el grupo con extracto etanólico blando junto al picosulfato constituye otro subconjunto signado como 2, estos subconjuntos signados como 1 y 2 son diferentes entre sí, a un nivel de significancia $\alpha=0.05$.

Finalmente se evaluó la motilidad intestinal en los animales de experimentación utilizando como marcador carbón activado. Este parámetro está en relación con el efecto del picosulfato de sodio, fármaco utilizado en el presente estudio, para observar si el mutuy comparte dicha actividad o su efecto laxante es por otros mecanismos. Constituyeron grupos experimentales sólo el extracto etanólico blando debido a que el extracto acuoso fue descartado al no evidenciar efecto laxante alguno no solo en la prueba piloto, sino en la evaluación misma, tal como apreciamos en cuadros anteriores, por lo que resultó innecesaria que traería consigo el sacrificio inútil de animales de experimentación.

Para analizar la motilidad intestinal se trabajó con el porcentaje de recorrido intestinal que relaciona la distancia recorrida del carbón activado desde el intestino delgado al recto y la longitud de este trayecto medida para cada animal, por cien. En el presente cuadro N°3.17 se muestra los resultados con respecto a este parámetro.

CUADRO 3.17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO DE LA MOTILIDAD
INTESTINAL (%) PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

Tratamiento	N	Media	Mediana	Desv. típ.	Varianza
Control	5	63.7260	64.8400	4.06202	16.500
Extracto etanólico blando	5	80.7000	83.8700	8.22185	67.599
Picosulfato de sodio	5	81.6960	78.8600	8.92441	79.645
Total	15	75.3740	76.7700	10.93822	119.645

Fuente: Elaboración propia, base de datos: Anexo 3

En el cuadro N°3.17 observamos que el mayor porcentaje de tránsito intestinal corresponde al picosulfato de sodio con 81.69%, seguido del extracto etanólico blando con 80.7%, el control presenta un tránsito de 63.726.

En la figura N°29 se aprecia mejor los resultados de medias para la motilidad intestinal.

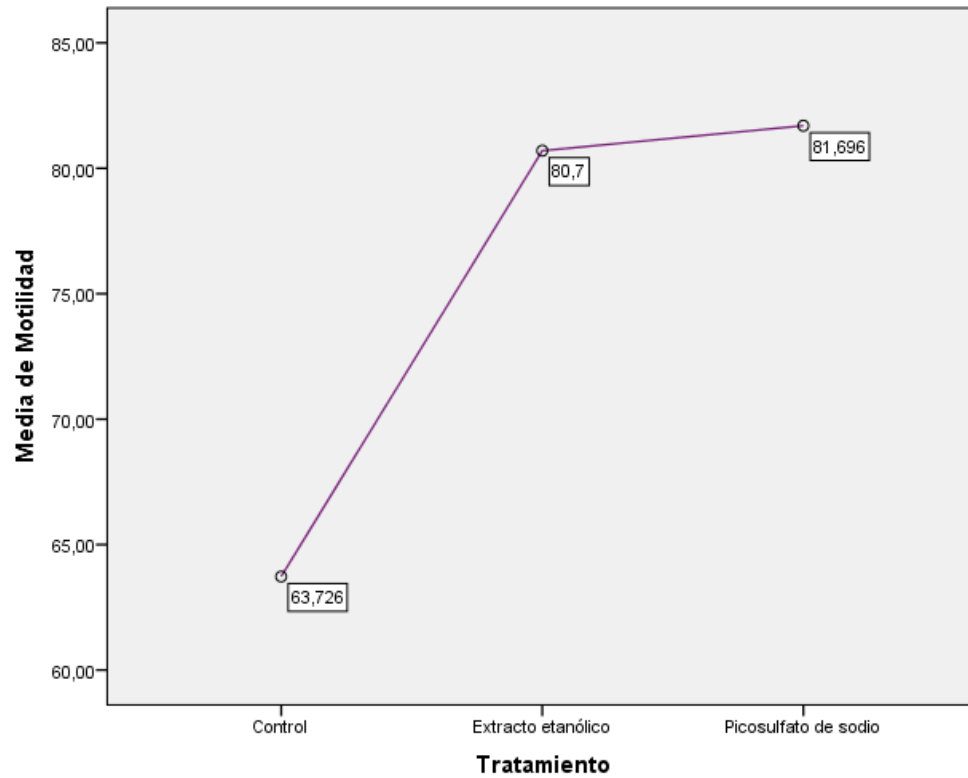


Figura N° 29: Gráfico de medias para la motilidad intestinal

En el presente cuadro N°3.18 mostramos el análisis de varianza aplicado a la motilidad intestinal para los 3 grupos experimentales.

CUADRO 3.18

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA MOTILIDAD INTESTINAL PARA LOS
GRUPOS EXPERIMENTALES

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1020.049	2	510.025	9.344	.004
Intra-grupos	654.976	12	54.581		
Total	1675.025	14			

Fuente: Elaboración propia

El análisis de varianza aplicada a la motilidad intestinal, señala que existen diferencias significativas entre los grupos de tratamiento ya que Sig.=0.04.

A continuación en el cuadro N°3.19 se muestra la prueba de contrastación múltiple aplicado a la motilidad intestinal de los grupos experimentales.

CUADRO 3.19

**CONTRASTE MÚLTIPLE DE LA MOTILIDAD INTESTINAL PARA LOS
GRUPOS EXPERIMENTALES**

(I) Tratamiento (J) Tratamiento		Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Control	Extracto etanólico blando	-16.97400*	4.67253	.009	-29.4397	-4.5083
	Picosulfato de sodio	-17.97000*	4.67253	.006	-30.4357	-5.5043
Extracto etanólico blando	Control	16.97400*	4.67253	.009	4.5083	29.4397
	Picosulfato de sodio	-.99600	4.67253	.975	-13.4617	11.4697
Picosulfato de sodio	Control	17.97000*	4.67253	.006	5.5043	30.4357
	Extracto etanólico blando	.99600	4.67253	.975	-11.4697	13.4617

Fuente: Elaboración propia

En este cuadro estadístico notamos que no existen diferencias entre el grupo tratado con extracto etanólico blando y el grupo con picosulfato de sodio y ambos son diferentes en comparación con el control.

La siguiente figura N°28 nos muestra el recorrido del carbón activado por todo el intestino del animal de experimentación en el grupo de extracto etanólico blando.



Figura N° 30: Distancia recorrida por el carbón activado en el grupo extracto etanólico blando

A continuación presentamos el cuadro N°3.16 de subconjuntos homogéneos para la prueba de contrastación múltiple o test de Tukey.

CUADRO 3.20

SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEOS DEL CONTRASTE MÚLTIPLE DE LA MOTILIDAD INTESTINAL PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Control	5	63.7260	
Extracto etanólico blando	5		80.7000
Picosulfato de sodio	5		81.6960
Sig.		1.000	.975

Fuente: Elaboración propia

En el cuadro N°3.16 observamos que el grupo control signado como 1 es significativamente diferente al subconjunto signado como 2, este último constituido por el extracto etanólico blando y el picosulfato a un nivel de significancia $\alpha=0.05$.

Podemos concluir a través de los resultados de la motilidad intestinal que refuerza los resultados referidos a la masa de las deposiciones y su frecuencia, que el extracto etanólico blando tiene eficacia comparable al picosulfato de sodio en tabletas.



CONCLUSIONES

- 1°. A través del método de extracción continua con equipo Soxhlet se obtuvo un extracto etanólico blando de folíolos de *Senna birostris*; y tras su análisis mediante cromatografía en capa fina se sugiere la presencia de compuestos terpénicos, esteroides, flavonoides y taninos.
- 2°. El extracto etanólico blando de los folíolos de *Senna birostris* (mutuy) es el que presenta actividad laxante en animales de experimentación, debido a que modificó en mayor cuantía los parámetros de masa de las deposiciones, su frecuencia e incluso la motilidad intestinal. Por su parte el extracto acuoso no mostro eficacia alguna.
- 3°. La actividad laxante del extracto etanólico blando de los folíolos de *Senna birostris* (mutuy), se fijó en 2g/kg disueltos en 5ml de agua destilada *per os* a través de sonda orogástrica.
- 4°. La actividad laxante del extracto etanólico blando de los folíolos de *Senna birostris* (mutuy), a una dosis de 2g/kg disueltos en 5ml de agua destilada *per os* a través de sonda orogástrica, es comparable con 5mg/kg de picosulfato de sodio, ya que no presenta diferencias significativas entre ambos grupos en un nivel de $\alpha=0.05$.

SUGERENCIAS

- 1°. Realizar un estudio complementario a la presente investigación cuyo objetivo sea determinar la composición fitoquímica completa y establecer la relación entre la composición química y la actividad laxante de los folíolos de *Senna birostris* (mutuy).
- 2°. Se sugiere determinar la seguridad del extracto blando de los folíolos de *Senna birostris* (mutuy) mediante un estudio de toxicidad en animales de experimentación.
- 3°. Se sugiere realizar un estudio comparativo clínico de la actividad laxante de los folíolos de *Senna birostris* (mutuy) con otras especies emparentadas y que se conocen con el nombre de sen.
- 4°. La presente investigación contribuye con el conocimiento de nuestra flora medicinal local y el uso adecuado de plantas medicinales.

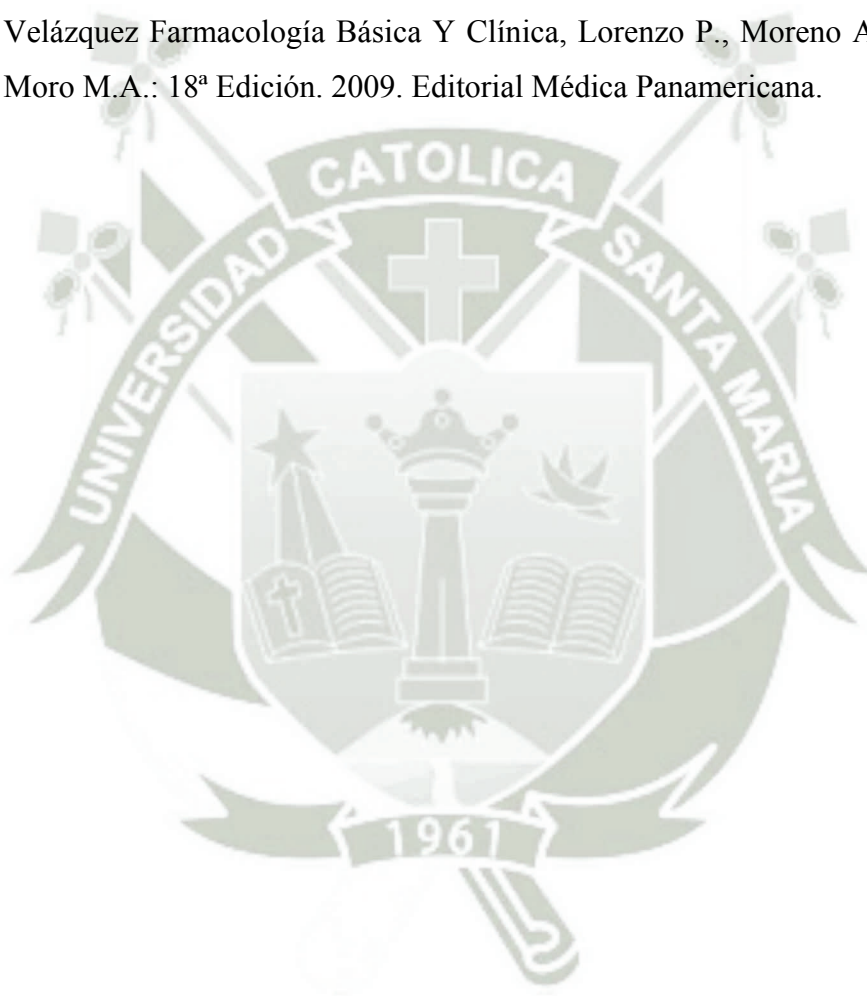
BIBLIOGRAFÍA

1. Análisis Instrumental, Skoog D.; Leary J.: 6ª Edición. 2008. Editorial Latinoamericana.
2. Apuntes De Farmacología, Alvarado Alva J.: 3ª Edición, 2008. Editorial Apuntes Médicos del Perú, Lima-Perú.
3. Bioestadística, Base Para El Análisis De Las Ciencias De La Salud, Daniel Wayne: 4ª Edición, 2007. Editorial Limusa S.A. México.
4. Botánica Farmacéutica, Aldave Pajares Augusto; Mostacero León José: 1ª Edición. 1988. Editorial Libertad. Lima, Perú.
5. Clinical Pharmacology, Carruthers G. & Hoffman B. & Melmon K. & Nierenberg D.: 4ª Edition, 2000. Editorial McGraw Hill.
6. Compendio De Medicina Interna, C. Rozman: 2ª Edición. 2002. Ediciones Harcourt S.A.
7. Curso Práctico De Química Orgánica Enfocado A Biología Y Alimentos, Ocampo Rogelio y otros: 1ª Edición. 2008. Comité Editorial Universidad de Caldas.
8. Diccionario Enciclopédico De Plantas Útiles Del Perú. Brack Egg Antonio: 1ª Edición. 1999.
9. El Manual Merck, Beers M. y Berkow R. Editores: 11ª Edición. 2007. Ediciones Harcourt S.A.
10. Estudio De La Biodiversidad Cuenta Del Cotahuasi: La Unión Arequipa Flora Medicinal, Tejada Cano M. (Director): 1ª Edición. 1998. Asociación Especializada para el desarrollo.
11. Farmacognosia Fitoquímica Plantas Medicinales, Bruneton J.: 2ª Edición. 2001. Editorial Acribia S.A.
12. Farmacognosia, Bravo Díaz Luis: 1ª Edición. 2003. Editorial Elsevier. Madrid, España.

13. Farmacognosia, Estudio De Las Drogas Y Sustancias Medicamentosas De Origen Natural, Kukllinski C.: 1ª Edición, 2000. Ediciones Omega S.A.
14. Farmacología Bases Bioquímicas Y Patológicas Aplicaciones Clínicas, Bowman W.C. y Rand M.J.: 2ª Edición. 1984. Nueva Editorial Interamericana, México D.F.
15. Farmacología Humana, Flórez Jesús: 5ª Edición. 2008. Editorial Elsevier España.
16. First Report On Laxative Activity Of Citrullus Lanatus. Pharmacologyonline. Sharma Swapnil et al. 2011.
17. Fisiología Médica, Ganong William: 16ª Edición, 1998. Editorial El Manual Moderno. México.
18. Fitoquímica Orgánica, Marcano Deanna y Hasegawa Masahisa: 2ª Edición. 2002. Universidad Central de Venezuela, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico.
19. Fitoterapia Vademecum De Prescripción. Vanaclocha B.; Cañigual S. (Edit.): 4ª Edición, 2003. Editorial Masson.
20. Fundamentos De Medicina, Gastroenterología Y Hepatología, Velez Hernán y otros: 5ª Edición. 2004. Ediciones Corporación para investigaciones Biológicas. Colombia.
21. Handbook Of Pharmaceutical Excipient, Rowe R.; Sheskey P. & Owen S. (Editores): 5ª Edición. 2006. Pharmaceutical Press.
22. Investigación Fitoquímica Métodos En El Estudio De Productos Naturales, Lock de Ugaz O.: 1ª Edición. 1988. Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú.
23. James A. Duke: Handbook Of Medicinal Plants Of Latin America. 1ª Edición. CRC Press. 2007.
24. Kalant Harold & Roschlau Walter: Principios Básicos De Farmacología Médica. 6ª Edición, 2002. Editorial Oxford University Press. México.
25. Katzung Bertram G.: FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. 11ª Edición, 2009. Editorial McGraw Hill Interamericana.

26. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, Harman J., Limbirt L. y Gilman A.: 11ª Edición. 2008. McGraw-Hill Interamericana.
27. Laxative Activity Of *Vitex Negundo* Linn, Leaves. Department of Pharmacology, College of Pharmacy. 2008.
28. Laxative activities of *Mareya micrantha* (benth.) Mull arg. (euphorbiaceae) leaf aqueous extract in rats. Souleymane Méite et al. 2010.
29. Manual De Fitoterapia, Castillo García E., Martínez Solís I.: 1ª Edición. 2007. Editorial Elsevier Masson.
30. Manual De Química Orgánica, Verlag Stuttgart: 19ª Edición 1988. Editorial Reverté S.A. España.
31. Medicina Interna, Farreras Rozman: 13ª Edición. 2003. Editorial Elsevier.
32. Medicina Interna. Rodes Teixidor, Guardia Massó: Editorial Masson SA. España 1997.
33. Métodos Analíticos Y Técnicas Instrumentales Empleados En El Aislamiento, Identificación Y Cuantificación De Los Principios Activos Presentes En Plantas Medicinales, Castillo García B.: 1ª Edición. 2001. Edición Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.
34. Modern Phytomedicine, Ahmad and Owais. First Edition. Wiley-VCH Press. 2006.
35. Pharmacology, Rang H. & Dale M.: 6ª Edition, 2007. Editorial Elsevier.
36. Pharmacology. Harvey R. & Champe P. (Editors): 4ª Edición, 2009. Lippincott Edition.
37. Plant Secondary Metabolites, Makkar H., Siddhuraju and Klaus Becker: First Edition. Humana Press. 2007.
38. Plantas Medicinales Y Aromáticas De La Región Arequipa, Sotta Apaza Norma: 1ª Edición 2000. Ediciones CORDAID.
39. Taxonomía De Las Fanerógamas Útiles Del Perú, Mostacero J.; Mejia F.; Gamarra O.: 1ª Edición. 2002. Editorial Normas Legales S.A.C. Perú.

40. Tamizaje Fitoquímico Y Determinación De La Actividad Laxante De Tallos Y Semillas De Pitahaya (*Hylocereus trinagularis*). Escuela de Farmacia y Bioquímica, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. 2010.
41. Tópicos Selectos En Medicina Interna Gastroenterología, Busselleu Rivera Alejandro y otros (Editores): 1ª Edición. 2006. Sociedad Peruana de Medicina Interna.
42. Tratado De Fitomedicina Bases Clínicas Y Farmacológicas, Alonso Jorge: 1ª Edición. 2004. Editorial ISIS. Argentina.
43. Velázquez Farmacología Básica Y Clínica, Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C. y Moro M.A.: 18ª Edición. 2009. Editorial Médica Panamericana.





ANEXOS



**ANEXO N°1: MASA DE HECES A LAS 0-8 Y 8-16 HORAS EN LOS GRUPOS
EXPERIMENTALES**

		Masa heces en gramos de 0-8 horas	Masa heces en gramos de 8-16 horas		
Tratamiento	Control	1	1.1	1.9	
		2	1.2	1.6	
		3	1.8	1.8	
		4	.8	1.9	
		5	1.3	2.0	
		Total	N	5	5
		Extracto etanólico blando	1	2.5	4.5
			2	1.7	3.3
			3	1.9	4.2
			4	1.4	3.5
			5	2.1	2.9
		Total	N	5	5
		Extracto acuoso	1	1.1	1.9
			2	1.1	1.8
			3	1.6	2.2
		4	.9	1.7	
		5	1.2	1.2	
	Total	N	5	5	
	Picosulfato de sodio	1	2.7	6.8	
		2	2.7	3.1	
		3	2.3	6.2	
		4	2.9	3.5	
		5	2.2	2.9	
	Total	N	5	5	
	Total	N	20	20	

**ANEXO N°2: FRECUENCIA DE DEPOSICIONES Y PORCENTAJE DE LA
MOTILIDAD INTESTINAL A LAS 0-16 HORAS EN LOS GRUPOS
EXPERIMENTALES**

		Frecuencia	Motilidad(%)
Control	1	2	67.47
	2	2	67.03
	3	2	57.84
	4	2	61.45
	5	2	64.84
	Total	N	5
Extracto etanólico blando	1	3	83.87
	2	3	66.98
	3	3	87.78
	4	4	85.26
	5	3	79.61
	Total	N	5
Tratamiento Extracto acuoso	1	2	.
	2	2	.
	3	2	.
	4	3	.
	5	2	.
	Total	N	5
Picosulfato de sodio	1	4	94.44
	2	4	76.77
	3	3	78.86
	4	4	71.74
	5	3	86.67
	Total	N	5
Total	N	20	15

**ANEXO N°3: DISTANCIA Y PORCENTAJE RECORRIDO POR EL
CARBON ACTIVADO A LAS 0-16 HORAS EN LOS GRUPOS
EXPERIMENTALES**

Grupos	Largo intestino	Distancia recorrida por el carbón	% distancia recorrida
Control	83	64	77.11
Control	91	64	70.33
Control	102	73	71.57
Control	83	66	79.52
Control	91	68	74.73
Extracto	93	45	48.39
Extracto	106	71	66.98
Extracto	90	79	87.78
Extracto	95	46	48.42
Extracto	103	78	75.73
Picosulfato	90	53	58.89
Picosulfato	99	67	67.68
Picosulfato	123	97	78.86
Picosulfato	92	66	71.74
Picosulfato	105	91	86.67