

Acción del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz. Pav.) Briq. “chuchuhuasi” sobre la motilidad intestinal

Annie Alosilla Uscamaita^{1,2}, Fátima Chaves Palomares, Alberto Ascaño Ramírez, María Cornejo Liñán, Cynthia Huamán Castro, John Medina Morales, Frank Tomaylla Lima, Claudia Torres Otarola, Luis Tordoya Rodríguez, Hector Vargas Castillo¹, Berta Loja Herrera, Ángel Alvarado Yarasca², Alberto Salazar Granara.^{1,2}

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa*, “chuchuhuasi” sobre la motilidad intestinal en ratón.

Material y Métodos: Se utilizó 50 ratones albinos machos, con pesos medios de 25 g, se empleó el método de Arbos y otros, se administró carbón activado al 5 % vía oral, dosis de 0.1ml/10g, como marcador intestinal. Los grupos experimentales fueron: Control (agua destilada 0.1 ml/10g de peso corporal), Sulfato de Atropina 1 mg/kg, Neostigmina 1 mg/kg, extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa* 1,000 mg/kg y extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa* 2000 mg/kg. Para la validación estadística se usó la prueba de Shapiro-Wilk, ANOVA, Tukey y Newman-Keuls.

Resultados: El porcentaje de recorrido intestinal de carbón activado fue de 43.28%, 33.03%, 74.37%, 67.52% y 63.09% respectivamente. El test de ANOVA de dos colas reveló una $p=0.0001$. El test de Tukey y Newman-Keuls, indicaron un valor $p<0.05$ versus el control y Atropina, el test de Shapiro-Wilk presentó un valor $p<0.05$.

Conclusiones: El extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa*, presenta una actividad estimulante de la motilidad intestinal del roedor. (Horiz Med 2013; 13(2): 6-11)

Palabras clave: Motilidad Intestinal, Medicina Tradicional, Plantas Medicinales, *Maytenus*. (Fuente: DeCS BIREME).

Gastrointestinal activity from the etanolic extract of the leaves of *Maytenus macrocarpa* (Ruiz. Pav.) Briq. “chuchuhuasi”.

ABSTRACT

Objective: To determine the activity of the etanolic extract from the leaves of *Maytenus macrocarpa* “chuchuhuasi” in the gastrointestinal motility in mice.

Material and Methods: We used 50 male albino mice with an average weight of 25g, Arbos and others method was applied. Activated charcoal was administered at 5 % at dose of 0.1ml/10g, as an intestinal marker. The experimental groups included 0.1 ml/10g of distilled water, 1 mg/kg of atropine, 1 mg/kg of neostigmine, leave extract of *M. macrocarpa* 1000 mg/kg and leave extract of *M. macrocarpa* 2000 mg/kg. The statistical validation was based on Shapiro-Wilk, ANOVA, Tukey and Newman-Keuls test.

Results: The intestinal charcoal run percentage was 43.28%, 33.03%, 74.37%, 67.52% and 63.09% respectively. The ANOVA test result in $p=0.0001$. The Tukey and Newman-Keuls test indicated $p<0.05$ versus the control group and atropine, for the last the Shapiro-Wilk test result in $p<0.05$.

Conclusions: The etanolic extract from the leaves of *M. macrocarpa* “chuchuhuasi” induced stimulating activity on gastrointestinal motility in mice. (Horiz Med 2013; 13(2): 6-11)

Key words: Gastrointestinal Motility, Traditional Medicine, Medicinal Plant, *Maytenus*. (Source: MeSH NLM).

¹ Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

² Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

INTRODUCCION

Registros históricos, que se remontan hasta aproximadamente 50 años, indican que durante siglos se ha venido empleando tradicionalmente el chuchuhuasi, presentando una cosmovisión de su empleo para fines medicinales, por los indígenas del amazonas tropical de Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú (1,2).

El nombre científico del chuchuhuasi es *Maytenus macrocarpa* (R.P.) según Briquet, este es un árbol grande, difundido en todo el Perú y que principalmente crece en la amazonia; su clasificación taxonómica deviene de sus características botánicas como por ejemplo: ramas verticiladas, hojas enteras, coriáceas, oblongo-lanceoladas o elípticas, flores diminutas de cáliz colorido, semillas oblongas con arilo blanco, entre otros (3,4).

Estudios etnomedicinales, indican que tradicionalmente, cuentan los antiguos que para ser curados por esta planta, se debe sacar una parte del árbol por donde sale el sol (chuchu) y la otra por donde se oculta (huasha), asimismo, que las partes que se emplean para tal fin son la raíz, la corteza y las hojas; preparadas en maceraciones alcohólicas, cocciones acuosas y trituradas reposadas en agua (1-4).

Popularmente, los eventos nosológicos en los que se emplean, son el reumatismo, la artritis, lumbago, resfriós, bronquitis, diarreas, hemorroides, esterilidad femenina y fisuras en pezones; los efectos medicinales atribuibles son: antidisentérico, antihelmíntico, analgésico, antiinflamatorio, afrodisíaco, entre otros (5-7).

En contraste, existen investigaciones en niveles pre-clínicos, de las especies *M. macrocarpa*, *M. krukovii*, *M. forsskaoliana*, *M. ilicifolia*, *M. rigida*, *M. laevis*, *M. boaria*, *M. robusta*, *M. heterophylla*, *M. senegalensis* y *M. blepharodes*, en las que se han corroborado algunas de las propiedades medicinales del chuchuhuasi, así, se ha demostrado su efecto analgésico, antiinflamatorio, antipirético, sobre la presión arterial, la motilidad gastrointestinal, entre otros (8-23).

Particularmente, el efecto sobre la motilidad intestinal, ha sido demostrado para las especies *M. rigida*, *M. robusta* y *M. ilicifolia*, en investigaciones llevadas a cabo in vivo en roedores e in vitro en intestino aislado de Guinea pig, resultando en un efecto estimulante sobre el tránsito intestinal (19-23).

Las evidencias tradicionales del *M. macrocarpa*

“chuchuhuasi”, indican algún uso de la planta en afecciones del tracto gastrointestinal. Este estudio se centró en explorar la actividad del extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa* “chuchuhuasi”, sobre la motilidad intestinal en roedor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.- Experimental, exploratorio y analítico, realizado en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR) de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres (FMH-USMP).

Muestra vegetal.- Se utilizó las hojas de la especie *M. macrocarpa*; conocida como “chuchuhuasi”, esta fue recolectada en Pucallpa (Ucayali-Perú). La colecta y certificación taxonómica de esta especie fue hecha bajo los criterios del método de Cerrate, E.1969 (24).

Muestra biológica.- Se utilizó 50 ratones *Mus musculus* albinos machos, con peso entre, 20 y 30 gr, procedentes del Centro Nacional de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Salud del Perú. Siguiendo los lineamientos éticos del International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animal (1985) (25), los ratones fueron separados y colocados en jaulas amplias, provistas de alimento balanceado y agua ad libitum. La aclimatación, se dio en el bioterio de la FMH-USMP, a una temperatura de 22 °C, con humedad promedio de 30-70%, ciclos de luz/oscuridad de 12 horas y niveles de ruido menores a 70 db. Para la distribución y asignación aleatorizada de los grupos experimentales, se empleó la técnica de moneda sesgada (26).

Muestra química.- Atropina, ampollas de 0.25mg/1ml, lote 105-230, RS N-3169, vencimiento 05/2013; Neostigmina, ampollas de 0.1mg/1ml, lote 108-203, RS E-6951, vencimiento 12/2012 y agua destilada en ampollas, con lote 080707, RS E-01209, vencimiento de 07/2011.

Preparación del extracto etanólico.- Se realizó a partir del material seco y molido, de las hojas de *M. macrocarpa*, macerado durante una semana en etanol al 70%; posteriormente, la mixtura fue filtrada y se puso en un rotavapor. El residuo obtenido, fue secado en estufa por 48 horas. La muestra secada se molió en el mortero, hasta obtener un polvo muy fino, el cual se almacenó en envases herméticos en un refrigerador, para su posterior uso en el experimento de motilidad intestinal.

Evaluación de la motilidad gastrointestinal.- Se utilizó el método de Arbos et al. 1993(27). 24 horas antes del inicio

del experimento, se privó de alimentos a los roedores y se continuó con agua ad libitum. Posteriormente, se administraron las sustancias en estudio, por la vía probable. Transcurridos 30 minutos, se procedió a administrar por vía oral (V.O.) el marcador carbón activado al 5 % a dosis de 0.1 ml/10 gr de peso. Luego de 30 minutos, se procedió a sacrificar a los animales por dislocación cervical.

Seguidamente, se realizó disección tipo laparotomía y se extrajo el intestino delgado, desde la porción pilórica hasta el colon y se procedió a medir la distancia recorrida del carbón activado, que contuvo por lo menos 1cm continuo de carbón, entre la porción pilórica y la unión ileocecal. La distancia se expresó como la media del porcentaje de la longitud total del intestino recorrida por el carbón \pm error estándar.

La medición del recorrido intestinal del carbón activado, fue hecha independientemente por 2 operadores y se mantuvo un diseño a dos ciegos, en el que el administrador de la sustancia problema y el operador, no conocían el origen de esta.

Los grupos experimentales fueron:

- 1) Agua destilada, 0.1 ml/10g de peso corporal (PC) por VO.
- 2) Sulfato de Atropina, 1 mg/kg por VO.
- 3) Neostigmina, 1 mg/kg PC por vía subcutánea (SC).
- 4) Extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa* 1,000 mg/kg PC por VO.
- 5) Extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa* 2000mg/kg PC por VO.

Análisis estadístico.- Los resultados se expresaron como medias \pm desviación estándar para las variables cuantitativas. Para la validación estadística, se aplicó el test de ANOVA de dos colas junto con la prueba de comparación de Tukey y Newman-Keuls, asignando diferencias significativas para un valor $p < 0.05$. También se aplicó el Test de normalidad de Shapiro-Wilk, para determinar la distribución de la población según Gauss y a su vez, se usó como soporte informático, Microsoft Office Excel 2010 y el programa estadístico GraphPad Prism Versión 5.01.

RESULTADOS

Se evidenció en el grupo control, que el porcentaje de recorrido intestinal del carbón activado fue de 43.28%. El grupo que recibió Sulfato de Atropina, presentó una disminución en el porcentaje de recorrido intestinal del carbón activado, el cual fue de 33.03%. En el caso

del grupo que recibió Neostigmina, el resultado fue de incremento del porcentaje del recorrido intestinal del carbón activado, el cual fue de 74.37%. Por otra parte, los grupos que recibieron el extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa* a dosis de 1000 y 2000 mg/kg, presentaron un porcentaje de recorrido intestinal del carbón activado de 67.52% y 63.09% respectivamente. (Ver figura 1).

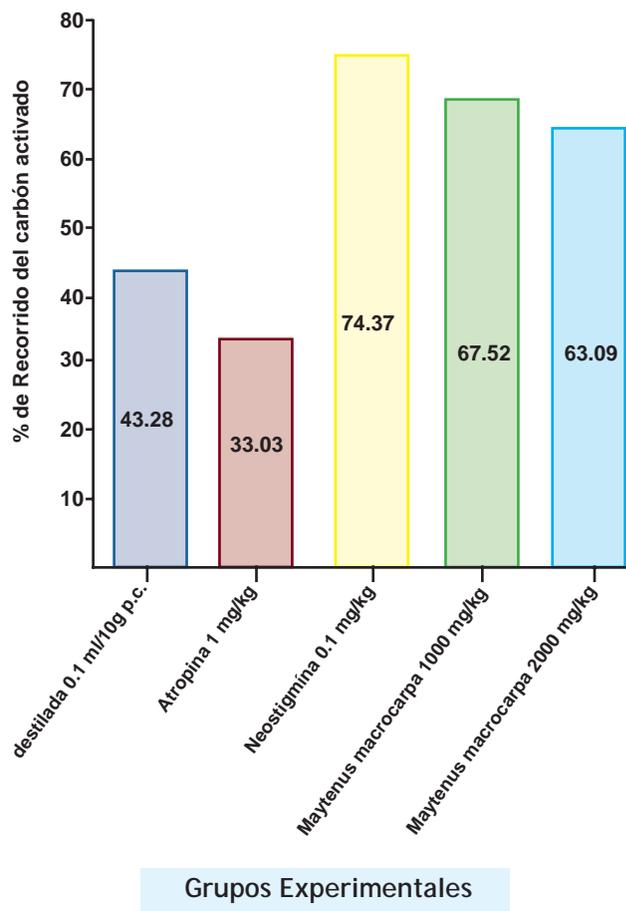


Figura 1. Comparación del efecto sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa*.

Asimismo, la prueba de Shapiro-Wilk, resultó en un valor $p < 0.05$, indicando una distribución Gaussiana en los grupos experimentales. Por otra parte, el test de ANOVA presentó un valor $p = 0.0001$. Adicionalmente, las pruebas de Tukey y Newman-Keuls, revelaron un valor $p < 0.05$, en el pareo entre los grupos experimentales que recibieron el extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa*, frente al grupo control y el grupo que recibió Sulfato de Atropina. (Ver tabla 1).

Acción del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz. Pav.) Briq. "chuchuhuasi" sobre la motilidad intestinal

Tabla 1. Análisis del efecto sobre la motilidad intestinal en ratón, del extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa*: "chuchuhuasi"

Sustancia/Fármaco ^{1,2}	N	Media del recorrido de carbón activado (cm)	Media del % de Recorrido del Carbón activado
Agua destilada 0.1 ml/10g. ³	10	19.13 +/- 5.26	43.28 +/- 12.17
Atropina 1 mg/kg. ^{3,4}	10	15.19 +/- 4.94	33.03 +/- 8.66
Neostigmina 1 mg/kg ^{3,4}	10	42.13 +/- 3.47	74.37 +/- 9.41
Extracto etanólico de las hojas de <i>Maytenus macrocarpa</i> . 1000 mg/kg ^{3,4}	10	27.78 +/- 3.89	67.52 +/- 7.48
Extracto etanólico de las hojas de <i>Maytenus macrocarpa</i> . 2000 mg/kg ^{3,4}	10	26.44 +/- 6.14	63.09 +/- 14.20

¹ Test de normalidad de Shapiro-Wilk, $p < 0.05$, indicando distribución Gaussiana.

² Test de ANOVA de una cola, $p = 0.0001$.

³ Test de comparación múltiple de Tukey, $p < 0.05$, para el recorrido del carbón activado, entre los grupos: 1 y 3, 1 y 4, 1 y 5, 2 y 3, 2 y 4, y 2 y 5. Para el % de recorrido del carbón activado, entre los grupos: 1 y 3, 1 y 4, 1 y 5, 2 y 3, 2 y 4, y 2 y 5.

⁴ Test de comparación múltiple de Newman-Keuls, $p < 0.05$, para el recorrido del carbón activado, entre los grupos 1 y 3, 1 y 4, 1 y 5, 2 y 3, 2 y 4, 2 y 5, 3 y 4, y 3 y 5. Para el % de recorrido del carbón activado, entre los grupos: 1 y 2, 1 y 3, 1 y 4, 1 y 5, 2 y 3, 2 y 4, y 2 y 5.

DISCUSIÓN

Es reconocido el empleo tradicional medicinal del chuchuhuasi, en problemas gastrointestinales como úlceras gástricas, diarreas y disenterías (1-7). En contraste, estudios de las especies *M. rigida*, *M. robusta* y *M. ilicifolia*, han comprobado su efecto sobre la motilidad gastrointestinal (19-23), este estudio corrobora tal actividad para la especie *M. macrocarpa*, posiblemente, demarcando tal efecto para el género *Maytenus*.

Por otra parte, las investigaciones de *M. rigida* y *M. ilicifolia*, reportan un probable efecto sobre el tránsito intestinal, relacionado a la dosis, siendo estimulante a dosis baja e inhibitoria a dosis altas (19-23); en este estudio se evaluó dos dosis de *M. macrocarpa*, observándose un mayor efecto estimulante en dosis de 1000 mg/kg frente a dosis de 2000 mg/kg, sin embargo, deberá explorarse en futuros estudios una posible relación de este efecto en base a la dosis.

En contraste, los estudios de *M. rigida* (19) y su efecto sobre el tracto gastrointestinal, han sido realizados a

partir del extracto alcohólico de la corteza y de las hojas para *M. ilicifolia* (21,22), en este estudio se empleó las hojas de *M. macrocarpa*, esto genera la hipótesis de que quizás no existe diferencia en el efecto de la planta, según la parte empleada de la misma, sin embargo, esto deberá explorarse en estudios posteriores.

Adicionalmente, existen investigaciones que sustentan los efectos farmacológicos del chuchuhuasi, en base a sus metabolitos secundarios, en tal sentido, se ha demostrado la presencia de alcaloides, flavonoides, entre otros (8-14); a su vez, se ha propuesto la intermediación de receptores opioides en el efecto analgésico de la planta (15), de receptores adrenérgicos en la actividad cardiovascular (10,18) y de receptores de Histamina y Acetilcolina (20-23) en la actividad secretora gástrica, sin embargo, queda en el lindero explorar el sitio de acción de *M. macrocarpa* o de alguno de sus metabolitos, para el efecto sobre la motilidad intestinal demostrado en este trabajo.

Aceptando los efectos farmacológicos de *M. macrocarpa* "chuchuhuasi", es razonable que la comunidad médica, o los que administran el chuchuhuasi, o el usuario directo de la planta, consideren el potencial riesgo de interacción que podría ocurrir, tras la ingesta conjunta con medicamentos, evento que puede acabar en reacciones adversas fatales, conocimiento del cual no contamos ni de estudios de laboratorio, ni de estudios de campo.

Sin embargo, la evidencia de interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos, principalmente provienen de investigaciones realizadas en regiones de América del Norte, Europa y Asia (28-36); así por ejemplo, hoy en día, es prácticamente contraindicado el consumo concomitante de Warfarina y plantas como *Ginkgo biloba* y *Panax ginseng*, pues está demostrado, que esta acción puede conllevar a la muerte por hemorragias severas.

Finalmente, recomendamos que se continúe con las investigaciones pre-clínicas y de campo del chuchuhuasi, con el fin de generar conocimientos científicos que se sumen a la promoción de una práctica racional de la medicina tradicional.

En conclusión, se demostró la actividad estimulante sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa* "chuchuhuasi".

Fuentes de financiamiento

Co-financiamiento entre los autores y la Facultad de Medicina Humana de la USMP.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brack Egg Antonio. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. Publicado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Editorial Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé de Las Casas en Cuzco. 1999.
2. Cristian Desmarchelier, Fernando Witting Schaus. Sixty Medicinal Plants from the Peruvian Amazon: Ecology, Ethnomedicine and Bioactivity. Perú. 2000.
3. Gonzalez J, Delle G, Delle F, Marini-Bettolò G.B. Chuchuhuasha - a drug used in folk medicine in the Amazonian and Andean areas. A chemical study of *Maytenus laevis*. *Journal of Ethnopharmacology* 1982; 5:73 - 77
4. Mejía K. Rengifo, E. Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana. Agencia Española de Cooperación Internacional. Lima. 11 de julio de 2009. Disponible en: <http://www.iiap.org.pe/Publicaciones/CD/documentos/L017.pdf>
5. Lars Peter Kvist, Isabel Oré, Andrea Gonzáles, Consuelo Llapapasca. Estudio De Plantas Medicinales en la Amazonía Peruana: Una evaluación de ocho métodos etnobotánicos. *FOLIA AMAZÓNICA* 2001; 12 (1-2): 53-73.
6. Cerón Martínez Carlos E. Plantas medicinales de los Andes ecuatorianos. *Botánica Económica de los Andes Centrales. La Paz_Bolivia*, 2006: 285-293. Disponible en: <http://www.beisa.dk/Publications/BEISA%20Book%20pdf/Capitulo%2018.pdf>
7. Rengifo Salgado Elsa Liliana. "La Amazonía: Aporte de la ciencia a su conocimiento y el estado de salud de su población". Instituto de Investigaciones para la Amazonía Peruana. Disponible en: <http://www.iiap.org.pe/cdpublicaciones2011/documentos/pdf/piba/pu/2.pdf>
8. El Deeb, K., Al-Haidari A., Mossa J., Ateya A. Phytochemical and Pharmacological Studies of *Maytenus Forsskaoliana*. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2003; 11(4): 184-191.
9. Salazar-Granara A, Milla-Flores D, Morales-Gutiérrez V, Velarde-Barrantes L, Villanueva-Espinoza A, Segura-Carrillo K, et al. Evaluación de la actividad hipotensora del *Maytenus krukovii* (Chuchuhuasi) en rata consciente. *Horiz Med* 2008; 8(2): 41-47.
10. Crestan S, Rattmann Y, Cipriani T, Souza L, Lacomini M, Kassuya C, et al. A potent and nitric oxide-dependent hypotensive effect induced in rats by semi-purified fractions from *Maytenus ilicifolia*. *Vascular Pharmacol* 2009; 51(1):57-63
11. Backhouse N, Delporte C, Negrete R, Munoz O, Ruiz R. Antiinflammatory and Antipyretic Activities of *Maytenus boaria*. *Pharmaceutical Biology* 1994; 32 (3): 239-244
12. Da Silva G, Taniça M, Rocha J, Serrano R, Gomes ET, Sepodes B, et al. In vivo anti-inflammatory effect and toxicological screening of *Maytenus heterophylla* and *Maytenus senegalensis* extracts. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(7): 693-700.
13. Rivas E, Lengua L, Liu H, Salazar A, Román L, Salvador I, et al. Estudio de la actividad analgésica de extractos metanólicos de *Maytenus krukovii* (chuchuhuasi), *Alchornea castaneifolia* (hiporuro), *Sambucus nigra* (saúco), y *Aristeguetia discolor* (pulmonaria) en ratones frente al Ibuprofeno. *Horiz Med* 2005; 5(1): 57-61.
14. Rodríguez F. Estudio fitoquímico de especies de la familia celastraceae (flora panameña): *Maytenus blepharodes* y *crossopetalum lobatum* [Tesis Doctoral]. La Laguna: Universidad de la Laguna; 2000.
15. Salazar A, Santa María J, Zimic C, Salinas I, Sánchez L, Arrambide J, et al. Antinocicepción opioide del extracto metanólico del Chuchuhuasi (*Maytenus krukovii*) en un modelo de dolor visceral en ratón. *Horiz Med* 2006; 6(2): 135-140.
16. Pamo-Reyna O. Características de los trabajos publicados sobre las propiedades de las plantas en revistas médicas peruanas. *Rev Peru Med Exp Salud Publ* 2009; 26(3): 314-23.
17. Santos-Oliveira R, Coulaud-Cunha S, Colaço Waldeciro. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. *Rev Bras Farmacogn* 2009; 19(2b): 650-659.
18. Huaccho Rojas J, Cavero Aguilar E, Quezada Rojas M, et al. Efectos sobre la temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y electrocardiograma de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz. Pav.) Briq. (chuchuhuasi). *Rev Cubana Plant Med* 2012; 17(3): 233-243.
19. Vanda Lucia dos Santos; Costa, Viviam Bruna Machado Costa; Maria de Fátima Agra; Bagnólia Araújo da Silva; Leônia Maria Batista. Pharmacological studies of ethanolic extracts of *Maytenus rigida* Mart (Celastraceae) in animal models. *Rev. bras. Farmacogn* 2007; 17(3): 336-42.

20. Emendörfer F, Emendörfer F, Bellato F, Noldin VF, Niero R, et al. Evaluation of the relaxant action of some Brazilian medicinal plants in isolated guinea-pig ileum and rat duodenum. *J Pharm Pharm Sci*. 2005;8(1):63-8.
21. Baggio CH, Freitas CS, Twardowsky A, dos Santos AC, Mayer B, et al. In vivo/in vitro studies of the effects of the type II arabinogalactan isolated from *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek on the gastrointestinal tract of rats. *Z Naturforsch C* 2012; 67(7-8):405-10.
22. Baggio CH, Freitas CS, Mayer B, Dos Santos AC, Twardowsky A, et al. Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex. Reissek. *J Ethnopharmacol*. 2009; 123(3):385-91.
23. Da Rocha MB, Souza FV, dos Santos Estevam C, Pizza C, et al. Antispasmodic effect of 4'-methylepigallocatechin on guinea pig ileum. *Fitoterapia* 2012; 83(7):1286-90.
24. Cerrate E. Manera de preparar plantas para un herbario. Lima: Museo de Historia Natural, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1969.
25. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. *Andrología* 1986, 18: 553-54.
26. Quintana C. Elementos de Inferencia Estadística. San José: Universidad de Costa Rica; 1996.
27. Arbos, J.; Cegrí, A.; Lopez-Soriano, F.R.J.; Argiles, J.M. A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. *Arch. Intern. Physiol. Bioch. Biophys* 1993; 101:113-115.
28. Hussin A. Adverse Effects of herbs and drug-herbal interactions. *Malaysian Journal of Pharmacy* 2001; 1(2):39-44.
29. Alonso MJ. Plantas medicinales: del uso tradicional al criterio científico. Concordia de Barcelona. 2010.
30. INFITO. Investigación sobre los hábitos de consumo de plantas con fines terapéuticos en España. 2008.
31. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento: Suspensión de la comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: extracto etanólico de *Camelia sinensis* (té verde). Ref. 2003/03.
32. European Medicines Evaluation Agency. Position paper on the risks associated with the use of herbal products containing *Aristolochia* species. 2002; EMEA/HMPWP/23/00. [Internet]. [Citado 23 de Mayo de 2013]. En: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/11/WC500015537.pdf
33. Basheeruddin Asdaq SM, Naseeruddin Inamdar M. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of propranolol with garlic (*Allium sativum*) in rats. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2010; 11(11): 11.
34. H.-H. Tsai, H.-W. Lin, A. Simon Pickard, H.-Y. Tsai, G. B. Mahady. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *International Journal of Clinical Practice* 2012; 66(11): 1056-1078.
35. Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy A. Herbal and Dietary Supplement-Drug Interactions in Patients with Chronic Illnesses. *American Family Physician* January 1, 2008; 77(1): 73-78.
36. Mohammad Y, Mohammad I. Herb-Drug Interactions and Patient Counseling. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* Nov-Dec 2009; 1 Supply 1: 151-61.

Correspondencia:

Alberto Salazar Granara
Dirección: Av. El Corregidor N° 1531, Urbanización Los Sirius, Las Viñas, La Molina, Lima-Perú.
Teléfono: 511 365 2300 extensión 151/114.
Correo electrónico: alberto.salazar@gmail.com

Recibido: 12 de Marzo de 2013
Aprobado: 03 de Junio de 2013