

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

**Efecto del extracto metanólico de la corteza
de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) en el comportamiento
sexual de ratas machos.**

TESIS

**Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico y
Bioquímico**

Bachiller: Romero Sánchez, Héctor

Asesor: Dr. Bonilla Rivera, Pablo Enrique

Lima - Perú

2018

DEDICATORIA

A Dios y a mis amados padres, razón de mi ser y saber, con eterna gratitud.

Al amor de mi vida, compañera y amiga Betzabe, por el aliento moral y comprensión que me brinda en los momentos más necesitados de mi vida, por un futuro mejor y lleno de éxitos.

A mis hijos Sebastián y Brianna, inspiradores de mis anhelos y metas cumplidas, seres de mi fortaleza espiritual y supervivencia de todos los días.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Pablo Enrique Bonilla Rivera, por su perenne asesoría en la realización y culminación del presente estudio de investigación; por su asesoramiento apropiado en el desarrollo y culminación del presente trabajo de investigación.

Al Mg. QF. Fidel Ernesto Acaro Chuquicaña, docente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad San Pedro – Filial Lima, Franklin Roosevelt y Norbert Wiener, por brindarme las pautas iniciales para esta investigación y quien me guió y brindó su tiempo y apoyo intelectual, a fin de culminar este gran desafío en una nueva etapa en mi vida.

Al Dr. Gilmer Solís Sánchez, docente de la Facultad de Estomatología, de la Universidad Inca Garcilaso De La Vega, especializado en trabajos metodológicos de investigación científica, por las pautas y apoyo brindado en los gráficos y cuadros estadísticos y en la elaboración y culminación del presente trabajo de investigación científica.

ÍNDICE

Dedicatoria

Agradecimiento

Índice de tablas

Índice de figuras

Índice de anexos

Resumen

Abstract

INTRODUCCIÓN

1

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1	Descripción de la realidad problemática	3
1.2	Identificación y formulación del problema	4
1.2.1	Problema general	4
1.2.2	Problemas específicos	5
1.3	Objetivos de la investigación	5
1.3.1	Objetivo general	5
1.3.2	Objetivos específicos	5
1.4	Justificación e importancia del estudio	6
1.5	Limitaciones de la investigación	7

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1	Antecedentes de la investigación	8
2.2	Bases teóricas	12
2.2.1	Fisiología de la erección	12
2.2.2	Fisiopatología de la disfunción eréctil (DE)	16
2.2.3	Estructura química del sildenafil	19
2.2.4	Plantas afrodisíacas de importancia científica	20
2.2.5	<i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla)	27
2.3	Formulación de hipótesis	32
2.3.1	Hipótesis general	32
2.3.2	Hipótesis específicas	32
2.4	Operacionalización de variables e indicadores	33

2.5	Definición de términos básicos	34
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA		
3.1	Tipo de investigación	37
3.2	Diseño de investigación	37
3.2.1	Evaluación de la toxicidad aguda	37
3.2.2	Estudio fitoquímico	38
3.2.2.1	Preparación de los extractos de <i>Chinchona officinalis</i> L.	38
3.2.2.2	Identificación de flavonoides	39
3.2.2.3	Identificación de alcaloides	39
3.2.2.4	Identificación de taninos	40
3.2.2.5	Identificación de saponinas	40
3.2.3	Diseño experimental farmacológico	40
3.3.	Población y muestra de la investigación	43
3.4	Técnicas e instrumento de recolección de datos	43
3.4.1.	Descripción de instrumentos	43
3.4.2	Validación de los instrumentos	44
3.5	Técnicas de procesamiento y análisis de datos	44
CAPÍTULO IV: RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN		
4.1	Procesamiento de datos	45
4.1.1	Estudio de toxicidad aguda	45
4.1.2.	Evaluación preliminar fitoquímico	45
4.1.3	Efecto del extracto metanólico de la corteza <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla) en el comportamiento sexual	47
4.2	Prueba de hipótesis	56
4.3	Discusión de resultados	56
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		
5.1	Conclusiones	60
5.2	Recomendaciones	61
REFERENCIAS		62
ANEXOS		73

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1:	Clasificación de la disfunción eréctil en varones	16
TABLA 2:	Clasificación taxonómica de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla)	30
TABLA 3:	Operación de variables e indicadores	33
TABLA 4:	Agrupamiento de datos metodológicos	43
TABLA 5:	Análisis fitoquímico del EMCCO	46
TABLA 6:	Parámetros del comportamiento sexual del EMCCO a 100mg/Kg	48
TABLA 7:	Parámetros del comportamiento sexual del EMCCO a 200mg/Kg	51
TABLA 8:	Parámetros del comportamiento sexual del EMCCO a 300mg/Kg	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 :	Mecanismo molecular de la contracción del musculo liso del pene	13
Figura 2 :	Mecanismo molecular de la relajación del musculo liso del pene	15
Figura 3 :	Fisiopatología de la disfunción eréctil vascular	17
Figura 4 :	Estructura química del sildenafil citrato	19
Figura 5 :	Planta entera de <i>Tribulus terrestris</i>	21
Figura 6 :	<i>Crocus sativus</i> (Azafrán)	22
Figura 7 :	<i>Lepidium meyenii</i> (Maca)	23
Figura 8 :	<i>Terminalia catappa</i> (Almendro)	24
Figura 9 :	Principales ginsenósidos de <i>Panax ginseng</i>	25
Figura 10:	Fitoquímicos aislados de la raíz de <i>Eurycoma longifolia</i>	26
Figura 11:	Árbol de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla)	27
Figura 12:	Corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla)	29
Figura 13:	Alcaloide quinina de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla)	31
Figura 14:	Análisis cualitativo del EMCCO	46
Figura 15:	Efecto del EMCCO (100mg/Kg) en la frecuencia.	49
Figura 16:	Efecto del EMCCO (100mg/Kg) en la latencia.	50
Figura 17:	Efecto del EMCCO (200mg/Kg) en la frecuencia.	52
Figura 18:	Efecto del EMCCO (200mg/Kg) en la latencia.	52
Figura 19:	Efecto del EMCCO (300mg/Kg) en la frecuencia.	55
Figura 20:	Efecto del EMCCO (300mg/Kg) en la latencia.	55

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia	74
Anexo 2: Instrumento de registros de datos	75
Anexo 3: Inducción de la disfunción sexual por ketamina	77
Anexo 4: Administración y tratamiento	78
Anexo 5: Testimonio fotográficos	79
Anexo 6: Identificación taxonómico	80

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar el efecto del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) en el comportamiento sexual de ratas machos. El método de estudio fue experimental observacional. Se determinó la dosis letal media (DL₅₀) o grado de toxicidad, en ratones de peso promedio de 22-41g, entre machos y hembras, conformados por 6 grupos de cinco. Y, posteriormente, para determinar el efecto sobre el comportamiento sexual se emplearon ratas machos de peso promedio 250-350g, divididos en 5 grupos de seis. El efecto en el comportamiento sexual se determinó después de la administración oral a dosis graduales de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg de peso del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla). El sildenafil y el agua destilada sirvieron como controles positivos y negativos, respectivamente. Se observaron parámetros de comportamiento sexual, frecuencias y latencias de montaje, intromisión y eyaculación. Los resultados hallados del estudio del comportamiento sexual indicaron que el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) en ratas machos fueron que a dosis de 300mg/Kg tiene mayor efecto sobre el comportamiento sexual evidenciado a través de las frecuencias y latencias de montaje, intromisión y eyaculación que se confirman con los resultados estadísticos sometidos a la prueba ANOVA, seguido por análisis IBM SPSS Statistics, versión 24 para Windows. Los efectos del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) están relacionados con la presencia de los principales metabolitos secundarios detectados tales como esteroides, triterpenoides, saponinas, alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos y taninos. Por lo tanto, estos resultados científicos confirman el uso tradicional de esta especie vegetal, utilizada por los comuneros del norte del Perú, donde la planta se cultiva en condiciones naturales, para mejorar la actividad sexual y otras patologías.

Palabras clave: *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), Comportamiento sexual, Metabolitos secundarios, Extracto metanólico.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the effect of the methanolic extract of the bark of *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) on the sexual behavior of male rats. The study method was experimental observational. The mean lethal dose (LD50) or degree of toxicity was determined, in mice of average weight of 22-41g, between males and females, conformed by 6 groups of five. And, later, to determine the effect on sexual behavior, male rats with an average weight of 250-350g were used, divided into 5 groups of six. The effect on sexual behavior was determined after oral administration at gradual doses of 100mg/Kg, 200mg/Kg and 300mg/Kg of weight of the methanolic extract of the bark of *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla). Sildenafil and distilled water served as positive and negative controls, respectively. We observed parameters of sexual behavior, frequencies and latencies of assembly, intromission and ejaculation. The results found from the study of sexual behavior indicated that the methanolic extract of the bark of *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) in male rats was that at doses of 300 mg/Kg it has a greater effect on the sexual behavior evidenced through the frequencies and latencies of assembly, intromission and ejaculation that are confirmed with the statistical results subjected to the ANOVA test, followed by IBM SPSS Statistics analysis, version 24 for Windows. The effects of the methanolic extract of the bark of *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) are related to the presence of the main secondary metabolites detected such as steroids, triterpenoids, saponins, alkaloids, flavonoids, phenolic compounds and tannins. Therefore, these scientific results confirm the traditional use of this plant species, used by the comuneros of northern Peru, where the plant is grown under natural conditions, to improve sexual activity and other pathologies.

Key words: *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), Sexual behavior, Secondary metabolites, Methanolic extract.

INTRODUCCIÓN

El comportamiento sexual es uno de los principios fundamentales de la reproducción que comprende la actividad sexual, el apareamiento, la fertilidad, la concepción y la satisfacción sexual. La mejora de la fertilidad es de uso tradicional de los extractos de plantas que continúan aumentando en número. Estos incluyen a una planta nativa de la Región norte del País llamada *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla).

La disfunción eréctil (DE) es la incapacidad de lograr o mantener una erección suficiente para un rendimiento sexual satisfactorio. Esta condición ha sido identificada como el problema sexual más común que afecta principalmente a hombres mayores de 40 años. Este trastorno ha estado presente desde la antigüedad, en los últimos años la medicina sexual ha jugado un papel importante al reunir una amplia visión general sobre la disfunción eréctil.¹ Además de afectar gravemente la autoestima del varón, generando vergüenza y falta de confianza en la persona.

Existe una fuerte evidencia que relaciona la disfunción eréctil (DE) con una serie de afecciones médicas tales como trastornos neuropsiquiátricos, cambios vasculares e histológicos, anomalías endocrinas y causas iatrogénicas. Además de estas afecciones médicas, existen factores de riesgo asociados con una mayor prevalencia de DE, siendo la diabetes, hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardíaca coronaria más importantes.²

Es uno de los temores más grandes de los hombres cuando llegan a la adultez, y por la que muchos caen en la depresión. Por ello, la disfunción eréctil que se origina a partir de los 40 años es un problema que se debe manejar con cuidado y más del 50% de peruanos la padece.³ Sin embargo, son pocos los hombres que se atreven a confesar este problema y sólo un porcentaje menor opta por un tratamiento médico. Pero, la disfunción eréctil

va más allá de un problema sexual, es un claro síntoma de diversas enfermedades que puede desencadenar hasta en una muerte prematura.

Teóricamente hay una relación directa entre edad y disfunción eréctil, a mayor edad mayor posibilidad de padecerlo, claro que esto va a depender del estado físico de cada individuo, incluso se relaciona con problemas de próstata, a mayor sintomatología prostática mayor posibilidad de falta de erección.³

El objeto del presente estudio fue determinar el efecto del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), en el comportamiento sexual de ratas machos de manera experimental observacional, comprobado mediante las pruebas estadísticas pertinentes.

La tesis que aborda el proceso y resultado en la investigación realizada se expone en cinco capítulos:

El primer capítulo presenta el planteamiento del problema, los objetivos, justificación y limitaciones de la investigación.

El segundo capítulo expone el marco teórico que incluye los antecedentes, las bases teóricas, la formulación de hipótesis, operacionalización de variables y las definiciones de los términos básicos.

El tercer capítulo desarrolla la metodología que incluye el tipo y diseño de investigación, la población y muestra, las técnicas e instrumentos de recolección de datos y de procesamiento y análisis de los resultados.

El cuarto capítulo trata de los resultados, que implica el procesamiento y discusión.

El quinto capítulo da a conocer las conclusiones y recomendaciones.

Finalmente, se presenta las referencias y los anexos.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

La sexualidad es un principio fundamental de la reproducción que implica la conjugación, la concepción y la procreación. La disfunción sexual es la incapacidad de lograr actividad sexual normal, incluyendo pérdida o erección parcial, incapacidad para mantener la erección, eyaculación precoz, reducción de la libido, orgasmo, trastorno de la excitación y falta de detumescencia. Diversos grados de disfunción sexual se estima que ocurren en aproximadamente 30 millones de hombres en todo el mundo. Las sustancias que tienen la capacidad de estimular o aumentar el deseo sexual, el rendimiento, despertar el instinto sexual, aumentar el placer y el disfrute se conocen como afrodisíacos.⁴

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad de lograr o mantener una erección satisfactoria para completar la actividad sexual. La disfunción eréctil es un problema de salud prevalente, que se estima que afecta a 17.7-18.4% de los hombres 20 años en los EE. UU y 32.2% en Europa, puede ser episódica o crónica, y puede asociarse con otras disfunciones sexuales que incluyen disminución del deseo sexual y la eyaculación precoz. Los factores de riesgo comunes para la DE abarcan edad, obesidad, diabetes, hiperlipidemia, síntomas del tracto urinario inferior, hipertensión, baja actividad física, condiciones psiquiátricas y factores psicológicos.⁵

Según datos de Massachusetts Male Aging Study (MMAS) en un estudio sobre envejecimiento masculino de Massachusetts, basado en la comunidad, en una muestra aleatoria prospectiva observacional, se entrevistaron a hombres de 40-70 años, donde encontraron que el 52% de los hombres presentaban disfunción eréctil.⁶

Para un hombre, el desempeño sexual conlleva una identidad y la sensación de autoestima en su sociedad. Por lo tanto, el rendimiento sexual en el hombre tiene una importancia sin precedentes, dependiendo de la función eréctil del órgano sexual masculino. En la vida diaria, es muy difícil que los hombres admitan tener disfunción eréctil es contrario al ego masculino y especialmente si la disfunción ocurre cuando está en la mitad de la vida y está envejeciendo, existe alguna sospecha de que ingrese en la fase de la menopausia masculina.⁷

Aunque muchos fármacos sintéticos están disponibles y/o se usa para tratar estos problemas, algunos de los inconvenientes incluyen ser caro y su capacidad de provocar efectos adversos graves. Los tratamientos naturales son una alternativa que pretenden probar su eficacia sin evidencia científica, algunos de ellos son activos y poseen actividad biológica, probada por datos científicos.⁸

Los estudios etnobotánicos han indicado un gran número de plantas utilizadas tradicionalmente como afrodisíacos, pero sólo unos pocos de ellos están científicamente validados para el tratamiento de la disfunción sexual masculina. Acotamos que las demandas de los afrodisíacos naturales requieren intensos estudios para comprender sus efectos sobre los seres humanos y perfil de seguridad. Debido a la falta de disponibilidad de los datos de seguridad, mecanismos poco claros, y la falta de conocimiento para apoyar el amplio uso de estas sustancias, el uso de estos productos puede ser peligroso para el ser humano.⁸

Muchas personas no creen en las pócimas afrodisíacas, pero un sin número de hombres y mujeres los han utilizado a través de los siglos, y hay pruebas claras de que todavía están en uso hoy en día.

1.2. Identificación y formulación del problema

1.2.1. Problema general:

¿Cuál será el efecto del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) en el comportamiento sexual de ratas machos?

1.2.2. Problemas específicos:

1. ¿Cuáles serán las clases de metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), responsables del efecto sobre el comportamiento sexual de ratas machos?
2. ¿Cuál será la dosis óptima del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), de 100mg/Kg, 200mg/Kg o 300mg/Kg con mayor efecto en el comportamiento sexual de ratas machos?
3. ¿El extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), tendrá buen efecto comparado con el sildenafil a 5mg/Kg en el comportamiento sexual de ratas machos?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general:

Determinar el efecto del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), en el comportamiento sexual de ratas machos.

1.3.2. Objetivos específicos:

1. Identificar las clases de metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), responsables del efecto sobre el comportamiento sexual de ratas machos.
2. Determinar la dosis óptima del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg con mayor efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.
3. Determinar si el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), tiene buen efecto comparado con el sildenafil a 5mg/Kg en el comportamiento sexual de ratas machos.

1.4. Justificación e importancia de la investigación

Como futuros profesionales de la salud es necesario realizar más investigaciones, que ayuden a proporcionar una gama de conocimientos útiles para la promoción, prevención de problemas de disfunción eréctil masculina, aplicando de esta manera la medicina tradicional, que utiliza una gran diversidad de plantas medicinales con principios activos específicos. Se debe tener en cuenta que algunas comunidades aledañas y urbanas marginales que carecen de recursos económicos y poca accesibilidad a centros de salud, se inclinan por elegir el uso de plantas medicinales sin validación o sustentación científica. La búsqueda de plantas medicinales se está intensificando probablemente debido a la menor disponibilidad de efectos secundarios y la asequibilidad.⁹

Es por ello, que es de interés investigar con todas las posibilidades y diversidades de plantas que existen a nivel nacional e internacional, con propiedades medicinales, aplicándolas como una alternativa natural, que ayudará a prevenir problemas relacionados con la salud sexual y reproductiva.

Por lo expuesto, están justificadas las investigaciones con plantas de uso en medicina tradicional como potencial fuente de nuevos fármacos contra los problemas de salud sexual, ya sea como tratamiento de primer nivel, o como tratamiento complementario a las terapias existentes dirigidas a mejorar la disfunción sexual masculina.

La realización de este estudio me permitió aplicar las técnicas experimentales, así como el uso de tecnología para obtener resultados más fehacientes de acuerdo a lo que se planteó, validando científicamente las especies vegetales, su contenido de principios activos, su actividad terapéutica y los riesgos de uso en la evaluación toxicológica.

Por tanto, se evidencia la relevancia de esta investigación, la cual contribuirá a resolver problemas de salud sexual relacionados al uso de plantas medicinales como recursos terapéuticos por la población. Asimismo, permitirá posesionar a la universidad el liderazgo en

cuanto a las investigaciones en plantas medicinales, estudios que pueden ser presentados en diferentes eventos científicos nacionales e internacionales.

1.5. Limitaciones de la investigación

- Limitación externa

Falta de actualización y publicaciones internacionales de los temas relacionados con las diversas especies de *Cinchonas* y algunas plantas medicinales nativas peruanas en el área de la reproducción sexual.

- Limitación interna

El costo, que llevó a prescindir del empleo de otras técnicas de recolección de datos tales como la medición de glucosa y perfil lipídico. Carencia bibliográfica de investigaciones científicas en nuestra país, referente a la utilidad y propiedades del extracto de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), en el campo farmacológico.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

Internacionales:

Birri M, et al. 2017¹⁰ publicaron el estudio “Actividad afrodisíaca de *Phlegmariurus saururus* (Cola de quirquincho) en ratas machos copulantes y no copulantes”. Tuvieron el objetivo de evaluar el comportamiento sexual en ratas machos sexualmente experimentados e inducir el comportamiento copulatorio en ratas machos no copulantes. El método de estudio fue experimental, se usaron ratas machos (sexualmente experimentados y no copuladores) y hembras (receptivas) para determinar el comportamiento sexual. Se evaluaron las siguientes variables: latencia de montaje, latencia de intrusión, latencia de eyaculación, intervalo eyaculatorio posterior, así como el número de montajes e intrusiones. El resultado se demostró que la decocción de *Phlegmariurus saururus* en ratas machos sexualmente experimentadas estimula la excitación sexual. En ratas machos no copulantes, esta decocción induce la cópula con características de comportamiento similares a los animales con experiencia sexual.

Los científicos concluyeron que *Phlegmariurus saururus* posee actividad afrodisíaca en ratas machos copulantes y no copulantes.

Brusotti G, et al. 2016¹¹, en la investigación publicada “*Allanblackia floribunda* Oliv. planta afrodisíaca con propiedades vasodilatadores”, se plantearon el objetivo de validar los usos tradicionales del extracto etanólico de la corteza de *Allanblackia floribunda* Oliv. mediante la evaluación de sus propiedades afrodisíacas y vasodilatadores. El método fue experimental con una muestra de ratas machos adultas.

Los investigadores concluyen que los usos tradicionales de *Allanblackia floribunda* Oliv. es una planta afrodisíaca y sugieren que los metabolitos activos son responsables del aumento de la actividad sexual.

Prabsattroo T, et al. 2015¹², en su investigación titulada “Efecto del extracto de *Moringa oleifera* mejora el rendimiento sexual en ratas estresadas”, tuvieron como objetivo demostrar la actividad sexual del extracto *Moringa oleifera* en animales de experimentación. El método de estudio fue experimental, con muestra de 42 ratas machos divididos aleatoriamente en siete grupos, cada uno con seis animales. Los resultados demostraron a dosis baja del extracto, que mejoró el rendimiento sexual en ratas con estrés.

Los autores concluyeron que el extracto parece ser un afrodisíaco potencial, sin embargo, se necesita más investigación acerca de los posibles mecanismos subyacentes de la acción de las hojas de *Moringa oleifera*, tales como la determinación de los niveles de testosterona antes y durante la actividad sexual.

Ajiboye A, et al. 2014¹³, en su estudio denominado “Efecto afrodisíaco del extracto acuoso de la raíz de *Lecaniodiscus cupanioides* en ratas con deficiencia sexual”; se plantearon como objetivo determinar la actividad afrodisíaca en ratas machos inducida con paroxetina. El método de estudio fue experimental, con muestra aleatorio de 40 ratas machos. La administración de 25, 50 y 100mg/Kg del extracto de la raíz acuosa de *Cupanioides* L., revirtió significativamente ($P < 0,05$) las alteraciones mediadas por paroxetina en ratas machos.

Los investigadores descubrieron que el extracto acuoso de la raíz de *Cupanioides* L. restaura la competencia sexual en ratas con deficiencia sexual, posiblemente por una mayor concentración de hormonas reproductivas, particularmente testosterona, lo que apoya la reivindicación folklórica de la planta para los trastornos sexuales en los hombres.

Aslam M. y Sial A. 2014¹⁴ efectuaron el estudio denominado “Efecto del extracto hidroalcohólico de *Cydonia oblonga* Miller (Membrillo) en el comportamiento sexual de ratas Wistar”. Se plantearon el objetivo de evaluar la actividad afrodisíaca del extracto hidroalcohólico de *Cydonia oblonga* Miller. El método de estudio fue experimental, se usaron ratas albinas machos (cepa Wistar) que pesaban entre 150 y 200g. El extracto se

administró por vía oral mediante sonda en una dosis de 500 y 800mg/Kg de peso corporal por día, con dosis única durante 28 días. Los parámetros observados fueron la frecuencia creciente, la evaluación del rendimiento de apareamiento y las actividades de orientación hacia las hembras. Los resultados mostraron que después de la administración de la frecuencia de montaje del extracto y el rendimiento de apareamiento de las ratas aumentó de manera muy significativa ($P < 0,01$). El extracto también influyó notablemente en el comportamiento de los animales tratados en comparación con las ratas no tratadas, lo que hizo más atraídas por las hembras.

Los autores concluyeron que el uso oral de extracto hidroalcohólico de *Cydonia oblonga* tiene efecto potenciador en el comportamiento sexual en ratas machos.

Singh S, et al. 2012¹⁵, en su estudio denominada “Evaluación de la actividad afrodisíaco de *Tribulus terrestris* Linn. en ratas albinas machos sexualmente inactivos”. El objetivo general fue estudiar el efecto de la administración aguda y de dosis repetida del extracto acuoso liofilizado de los frutos secos de *Tribulus terrestris* (LAET) en la función sexual de ratas albinas machos sexualmente inactivo. El método de estudio fue experimental con muestra aleatorio de 28 ratas machos. Los resultados mostraron mejoría dependiente de la dosis en el comportamiento sexual, se observó con el tratamiento de LAET como se caracteriza por un aumento en la frecuencia de montaje, la frecuencia de intromisión, y el índice de erección del pene.

Los investigadores concluyen que los LAET tiene el potencial para ser utilizado como una alternativa terapéutica segura a las modalidades actuales para el tratamiento de la disfunción sexual masculina.

Yakubu MT, et al. 2005¹⁶, en su investigación titulada “Potenciales afrodisíacos del extracto acuoso de *Fadogia agrestis* (Schweinf. Ex Hiern) en ratas machos”. Tuvieron como objetivo evaluar los constituyentes fitoquímicos y el potencial afrodisíaco del extracto acuoso de *Fadogia agrestis* (Schweinf. Ex Hiern) en ratas machos. El método de estudio fue experimental con muestra aleatorio de 32 ratas machos, dosificados por vía

oral con 18, 50 y 100mg/Kg, respectivamente, del extracto a intervalos de 24 horas. Todas las dosis dieron como resultado un aumento significativo en el monte de frecuencia y la intromisión prolongó significativamente la latencia eyaculatoria ($P<0,05$).

Los investigadores concluyeron que el extracto acuoso de *Fadogia agrestis* aumentó las concentraciones de testosterona en la sangre y esto puede ser el mecanismo responsable de sus efectos afrodisíacos y diversos comportamientos sexuales de las ratas machos.

Nacionales:

Arroyo J, et al. 2011¹⁷, en un estudio denominado “Efecto del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. en la disfunción eréctil inducida en ratas”. Se planteó como objetivo en determinar el efecto del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. En la disfunción eréctil inducida en ratas. El método aplicado fue experimental; el material biológico fue el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg.; con ratas wistar cuyo peso fue entre 300+/-50g. Se estudió el comportamiento sexual y la concentración de óxido nítrico y el efecto vasorrelajante en el cuerpo cavernoso aislado de pene de ratas, siendo los siguientes grupos de estudio: grupo 1=agua 10mL/Kg, grupo 2=sildenafil 5mg/Kg, grupo 3, 4 y 5 = extracto metanólico de 100, 200 y 300mg/Kg respectivamente. La conducta sexual fue dosis dependiente; la administración de 300mg/Kg de la planta por vía oral incrementó la frecuencia de montaje en un 75% y elevó los niveles de óxido nítrico en un 85%, mientras que la dosis de 200mg/Kg lo hizo en un 71.1% y 32,4%, respectivamente ($P<0.05$).

El autor determina que el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. Tiene efecto modulador vasorrelajante, con incremento de los niveles de óxido nítrico en la disfunción eréctil inducida en ratas.

Tinco JJ, 2010¹⁸, en su tesis doctoral titulada “Efecto modulador de la erección por el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. en ratas con inducción de disfunción eréctil”. Se planteó como objetivo determinar el efecto modulador de la erección, por el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. en ratas con disfunción eréctil. Se realizó un

estudio de forma experimental. En el cual se identificaron fenoles, taninos, flavonoides, alcaloides, lactonas, cumarinas, triterpenos, catequinas; constatándose presencia de flavonoides mediante técnicas cromatográficas UV. Los resultados comprueban “un mejor efecto de frecuencia de monta en dosis dependiente comparativamente al grupo control y al sildenafil (P<0,05); que permitió identificar la dosis efectiva media (DEM) de 157.1mg/Kg, porcentaje de variación de 71.11; 95% y 75.00; 100% de efecto para 200 y 300mg/Kg, del extracto, atribuyendo el parámetro más importante”.

En este estudio científico el autor concluye que; “en las condiciones experimentales, demuestra que el mecanismo de acción para mejorar la disfunción eréctil del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. se debe a su efecto vasodilatador y elevación de los niveles de óxido nítrico”.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Fisiología de la erección

Investigaciones realizadas aplicando el método “*in vivo*” e “*in vitro*” determinaron la actividad contráctil espontánea del músculo liso cavernoso. Asimismo, se comprobaron dos formas de actividad eléctrica encontradas en el cuerpo cavernoso; por un lado, la espontánea e incitada por la actividad. La incitación mediante un campo eléctrico que resulta en una disminución de la tensión y el calcio intracelular en frecuencias bajas y un incremento en la tensión con aumento de calcio intracelular en frecuencias altas. En términos generales, la respuesta a los agentes farmacológicos se correlaciona con el cambio en el calcio intracelular; por ejemplo, la fenilefrina produce la contracción muscular y un aumento en el calcio intracelular, mientras que el nitroprusiato realiza lo contrario. La contracción y relajación del músculo liso están reguladas por Ca^{2+} citosólico (sarcoplásmico). La noradrenalina de las terminaciones nerviosas y las endotelinas y prostaglandinas F2 de los receptores endoteliales activados en las células del músculo liso aumentan el trifosfato de inositol y el diacilglicerol, resultando en la liberación de calcio desde las reservas intracelulares tales como el retículo sarcoplasmático y/o

la apertura de canales de calcio en la membrana celular del músculo liso que conduce a una afluencia de calcio desde el espacio extracelular.

“Esto provoca un aumento transitorio de Ca^{2+} citosólico libre desde un nivel de reposo de 120/270 a 500/700 nM. En el nivel elevado, el Ca^{2+} se une a la calmodulina y cambia la conformación de esta última para exponer los sitios de interacción con la cadena ligera de la miosina quinasa. La activación resultante cataliza la fosforilación de la cadena ligera de la miosina y desencadena el ciclo de los puentes cruzados (cabezas) de miosina a lo largo de filamentos de actina y el desarrollo de la fuerza. Además, la fosforilación de la cadena ligera también activa la miosina ATPasa, que hidroliza el ATP para proporcionar energía para la contracción muscular” (Figura 1).¹⁹

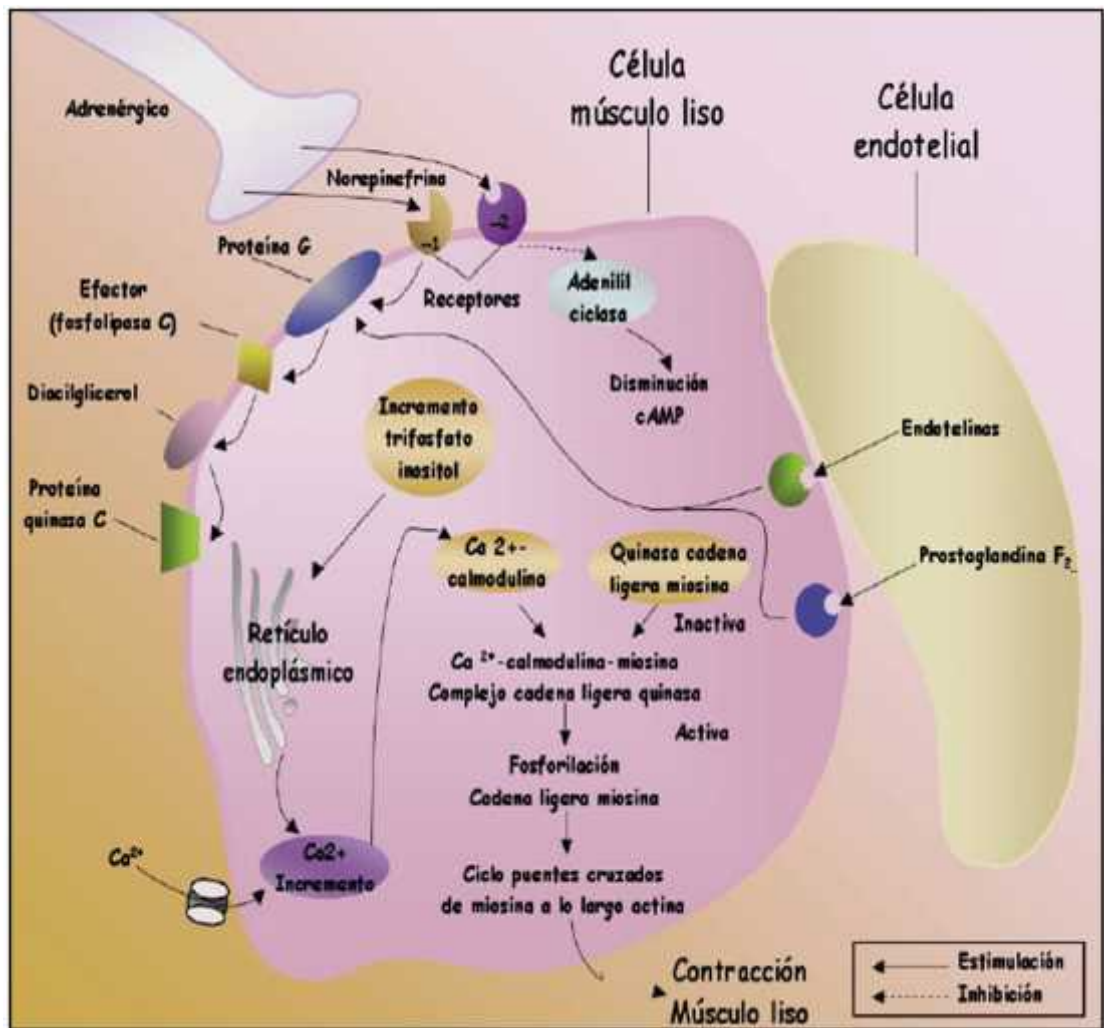


Figura 1: Mecanismo molecular de la contracción del músculo liso del pene.

Fuente: Martinez J, et al. 2010¹⁹

Una vez que la concentración citosólica de Ca^{2+} devuelve los niveles basales, las vías sensibilizadas del calcio toman el relevo. Uno de esos mecanismos es a través de la activación de los receptores excitatorios acoplado a proteínas G, que pueden también causar la contracción al aumentar la sensibilidad de calcio sin ningún cambio en el Ca^{2+} citosólico. “Esta vía implica a la RhoA, una pequeña proteína G monomérica que activa la Rho-quinasa. La Rho-quinasa activada fosforila y por ello, inhibe la subunidad reguladora de la fosfatasa miosina del músculo liso previniendo la desfosforilación de miofilamentos de forma que se mantenga el tono de contracción” ¹⁹ (Figura 1).

Está comprobado que la RhoA y la Rho-quinasa se denotan en el músculo liso del miembro viril. Casualmente, la expresión del músculo liso en el RhoA es significativamente (17 veces más) superior al músculo liso vascular. De igual manera, el estudio determinó que un inhibidor selectivo de Rho-quinasa induce la relajación del cuerpo cavernoso humano *in vitro* e estimula la erección del pene en modelos de animales. Ratas anestesiadas transfectadas con RhoA dominante negativo mostraron una elevada función eréctil en comparación con los animales de control.

El equilibrio consiste en la contracción entre fases del músculo liso del miembro viril, el cual se regula por el crecimiento de la agrupación de electrolitos de calcio citosólico y la contracción tónica es determinada por la sensibilización de las rutas de calcio. De igual forma, el objetivo primordial de la fosforilación de la miosina yacente en el músculo liso es establecer parámetros al estado de contracción. “Por ejemplo, puede ser que el caldesmon participe en el estado contráctil en el que la fuerza de contracción se mantiene a bajo nivel de fosforilación de la miosina y con un bajo consumo de energía”. ¹⁹

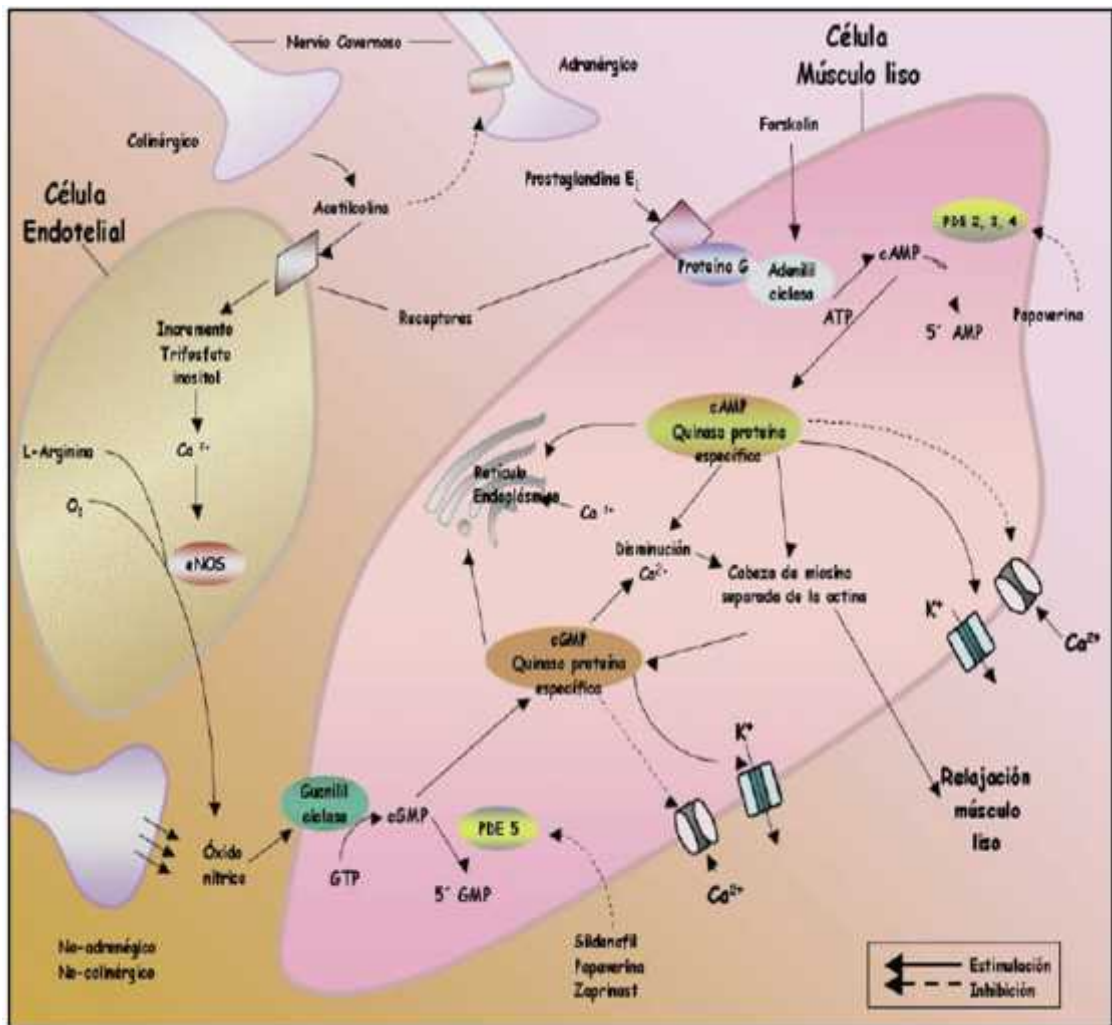


Figura 2: Mecanismo molecular de la relajación del músculo liso del pene.

Fuente: Martínez J, et al. 2010¹⁹

Con respecto a la relajación (Figura 2), el músculo continúa un descenso de electrolitos de calcio la relajación del músculo, sigue una disminución de electrolitos de calcio localizadas en el sarcoplasma. Luego, la calmodulina, es desvinculada de la cadena ligera conformada por miosina cinasa y lo inactiva. La miosina es desfosforilada por la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, el cual se desglosa de los filamentos de actina, y el músculo se relaja. El Adenosín monofosfato cíclico y el guanosín monofosfato cíclico son los encargados de trasladar el relajo del músculo liso.

Ellos activan las proteínas kinasas Adenosín monofosfato cíclico y el guanosín monofosfato dependientes, que a su vez fosforilan ciertas proteínas y canales de iones, producto de la abertura de los conductos de potasio y de hiperpolarización, segundo, la detención de Ca^{2+} intracelular a

través del retículo endoplásmico, y tercero la inhibición de los canales de calcio voltaje-dependientes, bloqueando la entrada de calcio. El efecto es una disminución del Ca^{2+} libre citosólico y la relajación del músculo liso.¹⁹

2.2.2. Fisiopatología de la disfunción eréctil (DE)

La disfunción eréctil puede dividirse o catalogar en las siguientes categorías; psicogénica, neurogénica, hormonal, vasculogénica, inducida por sustancias, estructural y por otras enfermedades sistémicas (tabla 1). Es usual que la disfunción eréctil posea más de un motivo u origen, es decir, tiende a ser ocasionado por diferentes factores. La disfunción eréctil producida por el factor psicógena es directamente proporcional a los años de vida, es decir, prevalece en los adultos mayores.²⁰

Tabla 1: Clasificación de la disfunción eréctil en varones.

Psicogénica	Ansiedad; depresión; bajo nivel económico; viudez
Tóxica	Tabaco, alcohol
Neurogénica	Mielopatías; disautonomías; neuropatías periféricas; demencia; enfermedad cerebrovascular
Hormonal/endocrinológica	Hipogonadismo; hipertiroidismo; hipotiroidismo; hiperprolactinemia; DM
Vasculogénica	Aterotrombosis arterial; disfunción

Fuente: Ceballos M, et al. 2015²⁰

Las transformaciones y variaciones con respecto a la organización del pene ocurren libremente del padecimiento, el cual puede tener un efecto adverso en la función eréctil, por ejemplo: la baja de fibras de colágeno tipo III, elásticas, índices de testosterona y sensibilidad, la cual produce un estímulo más agudo y sostenida para la excitación.²⁰

“Los posibles mecanismos implicados en la menor biodisponibilidad de NO (óxido nítrico), comprenden una deficiencia en L-arginina y tetrahidrobiopterina y niveles elevados de un inhibidor endógeno de la sintasa de no endotelial (L-N metilarginina)”.²⁰

La disfunción eréctil orgánica que contiene disfunción endotelial tiene como origen más usual a los problemas cardiovasculares. De igual modo, poseen los mismos factores que contribuyen a la disfunción eréctil como la: hipertensión arterial, diabetes, hiperlipemia, tabaquismo, obesidad y sedentarismo.

Las enfermedades cardiovasculares y la disfunción eréctil tienen similitud, en función, al peligro. Por ejemplo, en la temporada de primavera, el adulto tiene más probabilidades de padecer enfermedades cardiovasculares, más aún si existen otras enfermedades paralelas como la diabetes.²¹

Cuando los adultos, presentan una avería en los órganos diana y el árbol vascular, entonces tienen un alto riesgo de contraer disfunción eréctil. No obstante, estas no son las únicas causas, ya que, la disfunción eréctil tiene más causas, las cuales pueden ser paralela, como se muestra en la (Figura 3).

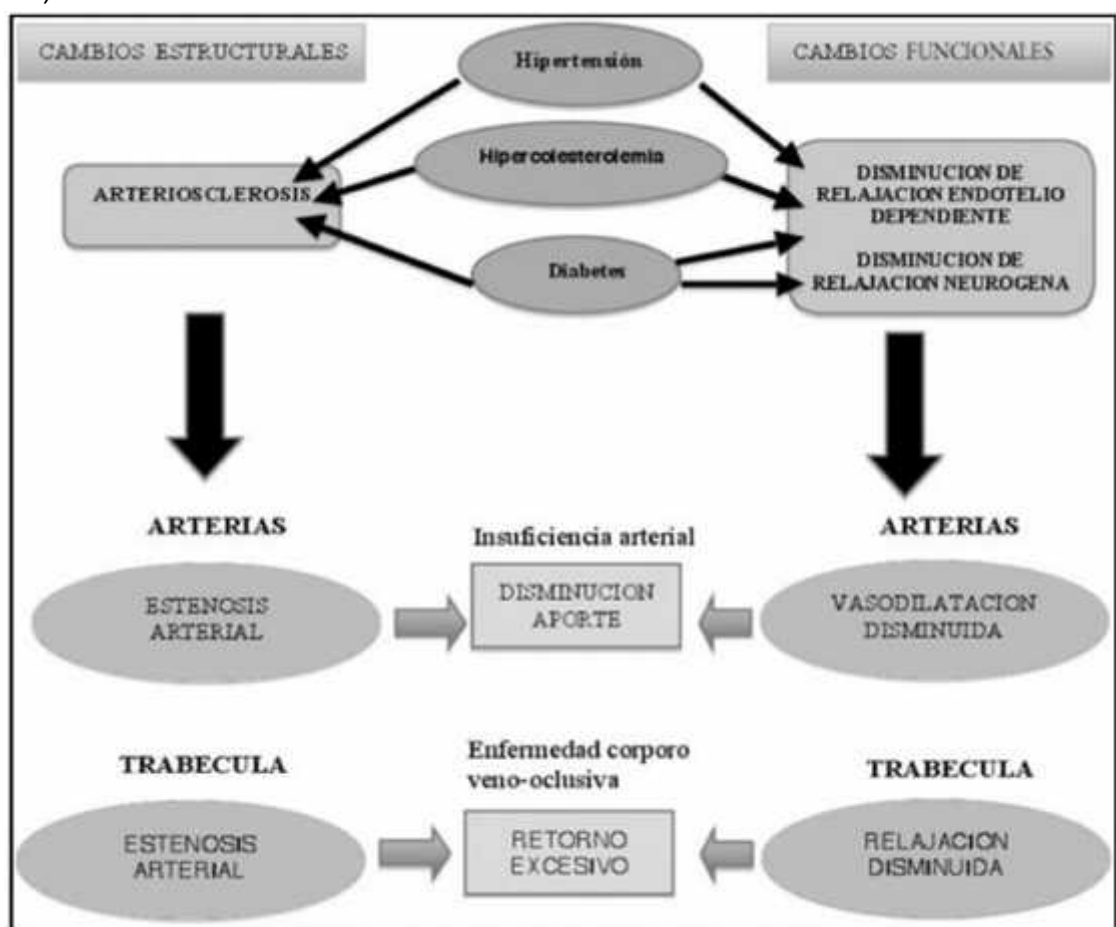


Figura 3: Fisiopatología de la disfunción eréctil vascular

Fuente: Astobieta O, et al. 2010²¹.

“La etiología vascular de la disfunción eréctil (DE), está presente en el 60% de los pacientes con DE. La enfermedad de pequeños vasos, como en la diabetes, y la arteriosclerosis de arterias de mayor tamaño, como en la hipertensión, causa insuficiencia arterial y disfunción eréctil”.²¹

El consumo del tabaco produce el cambio de hemodinámica arterial en el miembro viril, lo cual aumenta las posibilidades de contraer la disfunción eréctil, especialmente, en personas mayores, quienes también tienden a padecer enfermedades como la fibrosis y la estenosis ubicadas en arterias pélvicas aumenta el nivel de arteriosclerosis. Por otro lado, la reducción de la distensibilidad de cuerpos cavernosos o inusuales inseparables en la albugínea puede causar la disfunción venoclusiva.

El aumento del cuerpo vascular endotelial cumple una función indispensable en la relación a la modulación de vascularización de la formación del pene.

“La aterogénesis, con la disfunción endotelial como su sello distintivo, ha sido relacionada con el síndrome metabólico y es la base fisiopatológica de la enfermedad cardiovascular. Caracterizada por una deficiente síntesis, liberación y actividad principalmente del óxido nítrico por el endotelio vascular, la disfunción endotelial también se traduce en un deterioro de la capacidad de mantener la erección del pene, que culmina en la DE. Una reciente revisión sobre DE y la disfunción endotelial sugiere la existencia de una relación íntima entre ambas, así como también una relación entre las dos y la enfermedad cardiovascular”.²¹

A pesar de que el aumento de la edad sea proporcional a la aparición de la DE, el factor que aumenta el riesgo está vinculada significativamente con los elementos que producen el riesgo vascular y al mismo tiempo están relacionados con la disfunción endotelial.

El endotelio vascular del pene cumple un rol importante en relación a la modulación del tono vascular y el flujo de sangre hacia el pene, en contestación a las inducciones nerviosos, mecánicos y hormonales. El endotelio se encarga de independizar distintos componentes que afligen a la actividad contráctil y relajadora del musculo liso vascular subyacente. Asimismo, cambios físicos hemodinámicos causados por alteraciones en el

flujo sanguíneo del pene y la consiguiente emancipación de mediadores encargados de parametrar el tono del músculo liso subyacente.

Con respecto a la disfunción endotelial, el papel regulador del endotelio está alterado, resultando en una respuesta disminuida a los mediadores de vasodilatación y/o aumento de la sensibilidad a varios agentes vasoconstrictores.

“El término de disfunción endotelial implica una disminución de la relajación del musculo liso del cuerpo cavernoso dependiente del endotelio, en su mayor parte secundarios a una mayor destrucción o pérdida total de la bioactividad de óxido nítrico en el árbol vascular”.²¹

La diabetes mellitus, tabaquismo y el hipercolesterolemia son los factores que pueden llegar a producir las enfermedades cardiovasculares y la DE. Por ende, puede llegar a pensarse que la disfunción eréctil es una consecuencia de enfermedades vasculares.

“Distintos acontecimientos, todos ellos importantes, pueden causar disfunción eréctil. Además, ninguna causa puede participar de forma independiente. Una cascada de situaciones (incluidos los factores psicológicos, así como los orgánicos) pueden llevar a la disfunción eréctil”.²¹

2.2.3. Estructura química del sildenafil

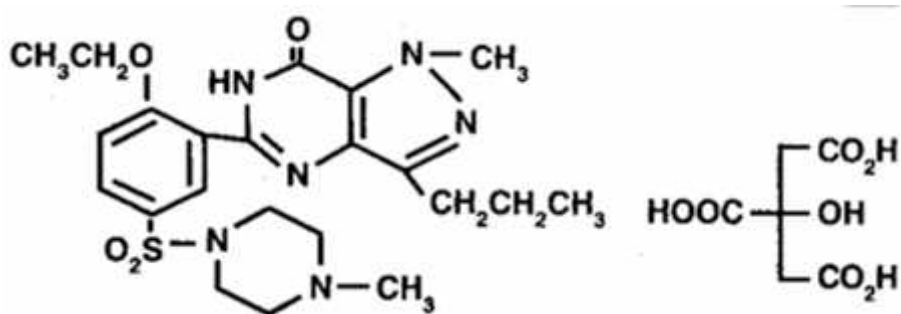


Figura 4: Estructura química del sildenafil citrato

Nombre químico: 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-yl)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina citrato.

Formula molecular: C₂₂H₃₀N₆O₄S

a. Farmacología:

El mecanismo fisiológico de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico activa la enzima guanilato ciclasa, la cual a su vez incrementa los niveles de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), produciendo la relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos y permitiendo mayor afluencia de sangre. El fármaco sildenafil aumenta el efecto del óxido nítrico inhibiendo la fosfodiesterasa 5 (PDE5), la cual es responsable de la degradación del GMPc en los cuerpos cavernosos. Esta inhibición selectiva, permite que los niveles de GMPc se eleven, favoreciendo la relajación completa del músculo liso de los cuerpos cavernosos, es decir, el fármaco restaura la respuesta normal de los tejidos del pene ante la producción de óxido nítrico secundaria al estímulo sexual y, por lo tanto, carece de efecto si no se produce dicha estimulación.²²

Existen otros tipos de fosfodiesterasa en el organismo, pero la afinidad por la del tipo 5 (hasta 10 000 veces mayor) hace que el sildenafil interfiera muy poco con los procesos que regulan las demás variedades de enzimas. De especial importancia es la poca acción sobre la fosfodiesterasa de tipo 3, pues la inhibición de esta afecta la contractilidad cardíaca, pudiendo causar arritmias y otros trastornos.²²

2.2.4. Plantas afrodisíacas de importancia científica

Desde tiempos ancestrales la religión consideró a la reproducción como un tema moral. Por ello, los estimulantes que aumentan el deseo sexual fueron importantes. Estos estimulantes pueden no solo ser vegetales, sino también fármacos que estimulan el deseo o placer sexual. Existe una mayor búsqueda de elementos naturales que sirvan como afrodisiacos, ya que tienen a disminuir los efectos adversos.^{23, 24}

Por consiguiente, se mencionará las plantas afrodisiacas más populares:

a. *Tribulus terrestris* (Cuernos de chivo)

Tribulus terrestris utilizado como tónico y afrodisíaco en las prácticas ayurvédicas, conocida por su nombre en sanscrito “gokshura”. Se consume como tisana y en aplicaciones tópicas. Utilizada durante siglos en la medicina herbal en China y por la ayurvédica de la India. En la tradición china se usa a la *tribulus terrestris* con el objetivo de combatir las dificultades urinarias y deficiencias en relación con la producción de leche materna, mientras que en la India es utilizado como un estimulante de deseos sexual. La administración de *Tribulus terrestris* (Figura 5), a los seres humanos y los animales mejora la libido y la espermatogénesis.



Figura 5: Planta entera de *Tribulus terrestris*

Fuente: Chhatre S. et al (2014).

En el 2015, Neychev y otros autores investigaron la influencia del extracto de *Tribulus terrestris* en el metabolismo de los andrógenos en varones jóvenes. Este estudio tuvo como conclusión general que las saponinas esteroidales de *Tribulus terrestris* poseen propiedades directas e indirectas para el aumento de andrógeno.²⁵

b. *Crocus sativus* (Azafrán)

Actualmente, se sabe que *Crocus sativus* crece en el Mediterráneo, el este de Asia y la región Irano-Turanian. El azafrán se caracteriza por su sabor amargo y su aroma; estos provienen de sus componentes químicos picrocrocina y safranal. También contiene un tinte de tipo carotenoide llamado crocin, que da a la comida un color amarillo dorado. El azafrán tiene asimismo aplicaciones en medicina.²⁶



Figura 6: *Crocus sativus* (Azafrán)

El extracto acuoso se administró por vía intraperitoneal a ratas machos. Se evaluaron la frecuencia de intromisión, frecuencia de la erección peneana. Encontró que el metabolito activo crocina, en dosis dependiente, aumento la conducta sexual y afrodisíaca.²⁷

c. *Montanoa tomentosa* (Zoapatle)

Carro-Juárez et al. 2004²⁴, estudió el comportamiento copulatorio de ratas machos sexualmente activas después de la administración oral del extracto

acuoso de *Montanoa tomentosa*. Los resultados mostraron que facilita la expresión del comportamiento sexual en ratas machos sexualmente activas, aumenta de manera significativa el comportamiento de montaje en los animales anestesiados genitalmente e induce la expresión de la conducta sexual. Estos datos revelan una acción de facilitación de este extracto sobre la actividad sexual y, particularmente, en la excitación sexual.²⁸

d. *Lepidium meyenii* (Maca)

La “maca” (Figura 7) se emplea tradicionalmente en la región andina por sus supuestas propiedades afrodisíaca. El efecto de la administración oral del extracto lipídico purificado a partir de *L. meyenii* sobre el número de intromisiones completos y en el período de latencia de la erección en ratas con disfunción eréctil.²⁹



Figura 7: *Lepidium meyenii* (Maca)

“La administración oral mejoró la función sexual de los ratones y las ratas, como se evidencia por un aumento en el número de intromisiones completos y el número de hembras de esperma-positivas en ratones normales. El estudio reveló por primera vez una actividad afrodisíaca de *Lepidium meyenii*.”³⁰

e. *Yohimbe pausinystalia* (Yohimbina)

El investigador Rumry inyectó yohimbina en ratones adultos y no encontró ningún cambio en la tasa de reproducción de estos animales. Más tarde, Ludwig y Von Ries informaron que las inyecciones de pequeñas cantidades de este vegetal en ratones inmaduros causaron el desarrollo de una condición típica estral.

D'Amour, utilizó ratas prepúberes, no pudo confirmar los resultados de Ludwig y Von Ries. Otros autores como Lev y Soskin, afirman que la yohimbina sola era capaz de producir una reacción estral en ratones castrados.³¹

f. *Terminalia catappa* (Almendro)

Es un árbol tropical pertenece a la familia, Combretaceae, presenta potencial afrodisíaco. Ratnasooriya et al. 2000³², observó que las semillas de *Terminalia catappa* (Figura 8) en a dosis de 1,500 mg/Kg y 3,000 mg/Kg, por vía oral durante 7 días en ratas tenían una marcada mejoría de la acción afrodisíaca y el vigor sexual. ³²



Figura 8: *Terminalia catappa* (Almendro)

Fuente: Anand

En contraste, la dosis más alta (3000 mg/Kg, vía oral) inhibe reversiblemente todos los parámetros de comportamiento sexual distintos al montaje.³³

g. *Panax ginseng* (Ginseng)

El neurotransmisor que induce la erección del pene, es por la liberación del óxido nítrico (ON) el cual ha demostrado en los cuerpos cavernosos de conejos *in vitro*. Los ginsenósidos se clasifican en cuatro grupos en función de sus tipos de estructuras (Figura 9), son similares a las hormonas sexuales, la testosterona y los estrógenos, y por eso puede tener efectos similares, como la mejora de la circulación o las erecciones. Se ha demostrado que los ginsenósidos, en un modelo de conejo causan relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso del pene dependiente de la dosis aumentando la liberación de NO.³⁴

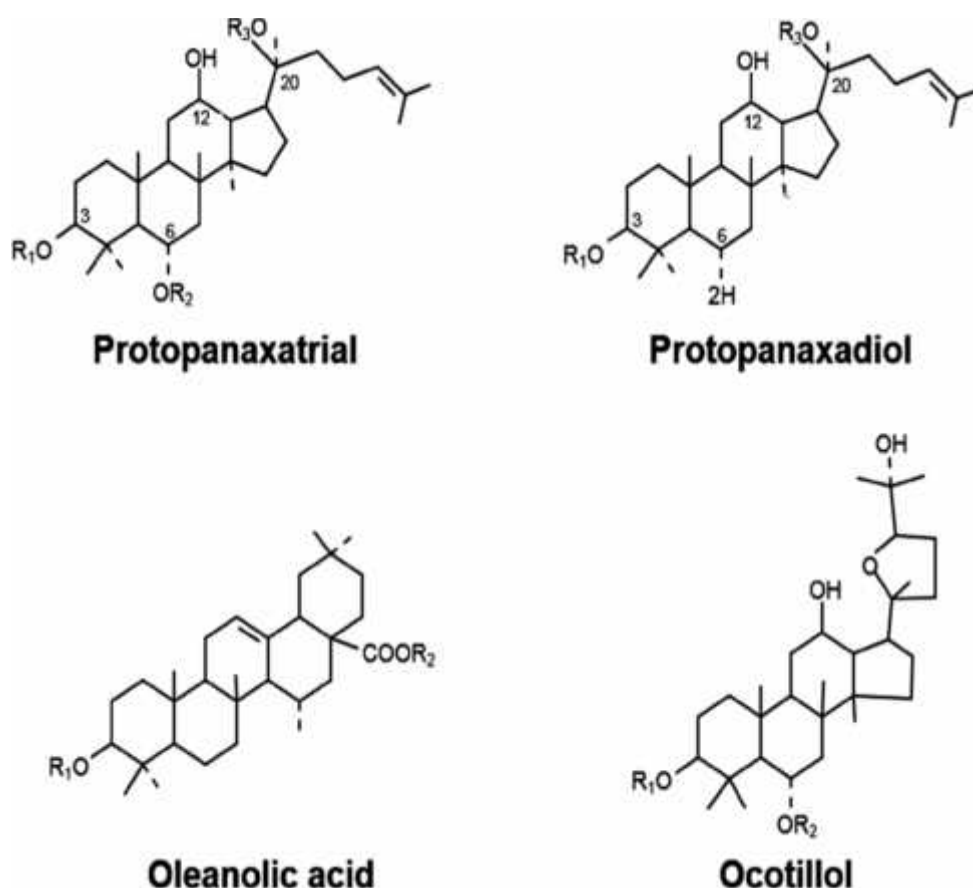


Figura 9: Principales ginsenósidos de *Panax ginseng*

Fuente: Kim J. (2017)

Los ginsenósidos mejoran la acetilcolina inducida por la relajación y aumento del GMPc, puede explicar en parte el efecto afrodisíaco de *Panax ginseng* utilizado en la medicina tradicional china.³⁵

h. *Eurycoma longifolia* (Tongkat Ali)

Los extractos de butanol, metanol, agua y cloroformo de las raíces de *Eurycoma longifolia* fueron estudiados por Ang, et al. 2001³⁶, utilizando diferentes pruebas de potencia sexual tratadas en ratas machos. Los resultados mostraron que *Eurycoma longifolia* (Figura 10) produjo un aumento, recurrente y significativa dependiente de la dosis en los episodios de reflejos del pene como se evidencia por el aumento de saltos rápidos y largos, así como erecciones de las ratas machos tratadas durante el periodo de observación de 30 minutos.³⁶

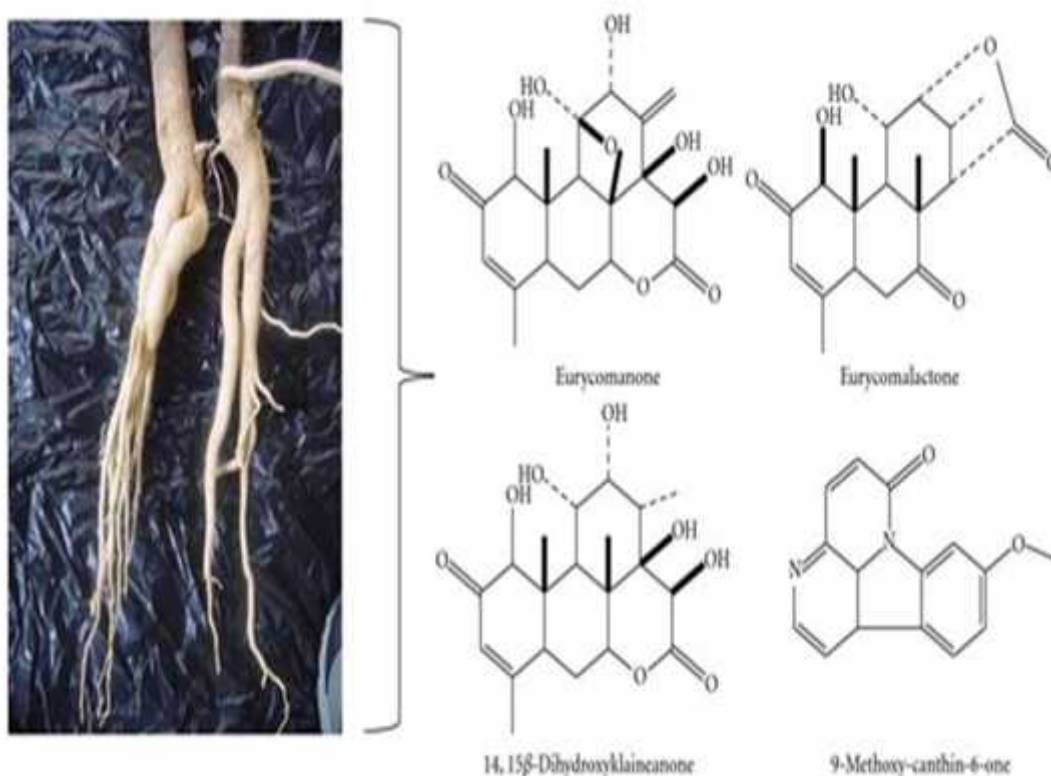


Figura 10: Fitoquímicos aislados de la raíz de *Eurycoma longifolia*

Fuente: Effendy N. (2012).

Estos resultados proporcionan evidencia adicional de que *Eurycoma longifolia* aumenta la actividad afrodisíaca en animales experimentales tratados.³⁷

2.2.5. *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla)

a. Generalidades

El “árbol de la quina” o “cascarilla” símbolo en el Escudo Nacional de nuestra riqueza vegetal, comprende especies del género *Cinchona*, entre ellas *Cinchona calisaya*, *Cinchona officinalis* y *Cinchona pubescens*.

Las dos especies más estudiadas son *Cinchona calisaya*, *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) Figura 11,³⁸ sus alcaloides han sido aislados y caracterizados por HPLC.³⁹ Se han aislado más de 25 alcaloides siendo la quinina y quinidina los alcaloides más importantes. “Entre estos dos se han obtenido la mayor producción comercial: al año 1988 la producción estimada era de 300 a 500 toneladas por año, lo cual significa que debieron procesar entre 5 a 10 mil toneladas de corteza de Cinchonas”.⁴⁰



Figura 11: Árbol de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla)

Fuente: BBC Mundo

Según la versión oficial, los jesuitas se encargaron de propagar la utilización de quinina, ya que utilizar este elemento sirvió para sanar a la condesa de Chinchón, Francisca Henríquez y esposa del virrey del Perú, por ello se le otorgó el nombre de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla). ³⁸

Según los relatos del historiador Ricardo Palma, durante el S. XVII, describe las bondades del árbol de la quina, especialmente las cualidades antipalúdicas; el estudio de esta planta es probablemente el descubrimiento más significativo.

La utilización de las chinchonas, en este tiempo, fue reconocida por su corteza y alcaloides, los cuales fueron usados para combatir la malaria. Con el pasar de los años, otros compuestos que también tienen cualidades parecidas hicieron que dejaran de lado a la quina.

No obstante, desde hace poco la quina ha vuelto a ser tomado en cuenta, ya que es el único que posee el componente de antimalárico, el cual no ha presentado resistencia ante el parásito *Plasmodium falciparum*. Por consiguiente, la quina tiene como función batallar contra la malaria o paludismo, el cual se resiste ante el medicamento de síntesis cloroquina. “Los extractos de esta planta fueron introducidos como agentes médicos en el siglo XVII en Europa, luego que la condesa de Chinchón, esposa del virrey español en el Perú, fuera tratada y curada de malaria.” ⁴¹

La utilización del género *Cinchona* fue muy reconocido por sus características febrífugas y antipalúdicas, debido a la presencia de alcaloides ubicados en la corteza.

En el Perú, los pueblos ubicados en la selva, como los ashaninkas son quienes recurren a la corteza de quina para combatir diarreas, reumatismo y paludismo. Asimismo, en Bolivia raspan la corteza de la quina para luego hervirla y utilizarla como remedio antidiarreico.

Las investigaciones científicas vinculadas con la *Cinchona pubescens*, describen que el aislamiento e identificación de los alcaloides en diferentes órganos de la planta son obtenidos a través del cultivo celular. ⁴¹

b. Descripción botánica

La corteza de la quina tiene una pigmentación marrón (Figura 12), la cual presenta fisuras y presentan placas en forma irregular. Las hojas cambian de forma desde casi orbiculares o lanceoladas; algunas son pubescentes; entre otras son lisas. Todas las cortezas poseen venas laterales de tamaño significativo.

Las *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) son de apariencia ovalada – elíptica. Este vegetal posee hojas entre ocho y veintisiete centímetros de largo y de siete a dieciocho centímetros de ancho. Por otro lado, las flores yacen en panículas terminales de veinte a veinticinco centímetros de longitud. Son hermafroditas, actinomorfas; la corola es blanca-roja.

Las pigmentaciones del fruto son de color marrón en tonalidad oscura, además tiene una forma elipsoide, dehiscente.

El crecimiento de la *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), en sus inicios, suele ser veloz. El tamaño promedio de los árboles entre los seis y ocho años es de doce metros de alto.⁴²



Figura 12: Corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla)

Fuente: BBC Mundo.

El ambiente óptimo para el crecimiento del árbol de la quina debe ser húmedo, cálido y con nubosidad constante. Este género puede estar vinculada con otras plantas como el nogal, cedro, zarzamora, romerillo.

Para la cosecha de la parte dura de la cascarilla, es decir, la corteza es necesario excluir las ramas, para luego recortar los tallos de manera diagonal. Los tocones que encuentren arraigados a la raíz se obtienen con la mayor cantidad de raíces. Para poder eliminar la corteza, es necesario que tanto las ramas como los tocones, troncos y raíces se cortan en trozos cortos se laven adecuadamente para descartar las partículas de suelo u otros desechos y se golpea con mazas para eliminar la corteza.

Los segmentos del árbol deberán estar ordenados de forma separada, de igual forma se aplica para la corteza y plantas de semilla con disconformidades conocidas en el contenido de quinina para conservar un producto de relativa semejanza.⁴²

c. Clasificación científica

Aquí observamos la taxonomía (tabla 2) del árbol de la quina.

Tabla 2: Clasificación taxonómica de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla)

Clasificación	Taxonómica
Reino:	Plantae
Orden:	Gentianales
Familia:	Rubiaceae
Subfamilia:	Cinchonoideae
Tribu:	Cinchoneae
Género:	<i>Cinchona</i>
Especie:	<i>Cinchona officinalis</i> L.

d. Composición química

La corteza de la quina posee alcaloides aislados, los cuales pertenecen al género *Cinchona pubescens*. Entre lo más destacables están los siguientes: la quinina (Figura 13), quinidina y sus semejantes, es decir, la cinchonina, cinchonidina. De otro lado, concurren alcaloides de la quina que se encuentran en el grupo funcional, perteneciente al hidróxido en vez de la agrupación metoxi, por ejemplo: cupreína; epiquinina, además se encontraron flavonoides (+) catequina, kaempferol, apigenina y glicósidos.^{43,44.}

De otro lado, los alcaloides tienen principios astringentes (taninos proantocianidoles dímeros y trímeros) y otros compuestos como ácidos orgánicos (ácido quinotánico, rojo cincónico) o compuestos terpénicos que se involucran en su amargor.

Posee numerosos alcaloides, de los cuales los más cuantiosos e importantes son cuatro, todos útiles como antipalúdicos y utilizados colectivamente para preparar la totaquina. Estos son: quinina, quinidina, cinchonina y cinchonidina.

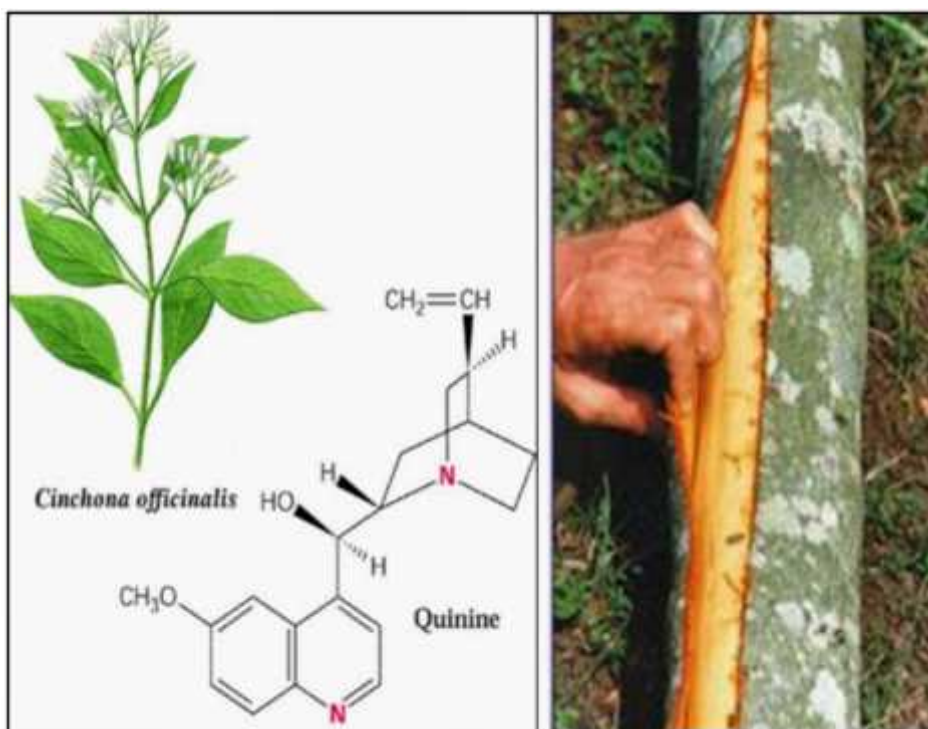


Figura 13: Alcaloide quinina de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla)

Fuente: Arana K, et al. 2013⁴³.

e. Propiedades farmacológicas

También es popularmente conocida como cascarilla, cuya denominación proviene de la corteza del quino machacada o pulverizada, el cual posee más de 20 alcaloides diversos, entre los que resaltan los 2 pares de isómeros quinina-quinidina y cinconina-cinconidina. Estos alcaloides poseen cualidades que combaten el paludismo y otras enfermedades, además, tienden a tener un sabor amargo. El polvo proveniente de la quina aumenta el deseo de comer y mejorar la digestión. Las cualidades de la quina radican en los alcaloides, como lo es la quinina. Además, la quina posee propiedades que mejora el sistema nervioso a través de activadores que facilitan la respiración, a pesar de que el exceso de consumo tenga efectos adversos, disminuyendo, debilitando hasta interrumpir definitivamente los movimientos respiratorios.⁴⁵

2.3. Formulación de hipótesis

2.3.1. Hipótesis general:

El extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) tiene efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.

2.3.2. Hipótesis específicas:

1. Las clases de metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) son varios, y algunos los responsables del efecto sobre el comportamiento sexual de ratas machos.
2. La dosis óptima del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) es de 100 a 300 mg/Kg, responsable del mayor efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.
3. El extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) tiene buen efecto comparado con el sildenafil a 5mg/Kg en el comportamiento sexual de ratas machos.

2.4. Operacionalización de variables e indicadores:

Tabla 3: Operación de variables e indicadores

Variable	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición
Variable Independiente Extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla)	Los metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla).	Dilución del extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla): 50-100 mg/mL Dosis: 100mg/Kg 200mg/Kg 300mg/Kg	Nominal Nominal
Variable Dependiente Efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.	Comportamiento sexual Máxima capacidad del efecto sexual	Frecuencias de montajes Frecuencias de intromisiones Frecuencias de eyaculaciones Latencia de montaje Latencia de intromisión. Latencia de eyaculación.	Nominal Nominal Nominal Nominal Nominal Nominal

2.5. Definición de términos básicos

- a. **Afrodisíaco.** Es una sustancia química para restaurar la potencia sexual, deriva de la diosa afrodita, diosa del amor, belleza y fertilidad.³⁸
- b. **Detumescencia.** Estado flácido del pene después del acto sexual.³⁹
- c. **Disfunción eréctil (DE).** La disfunción eréctil es la incapacidad permanente para conseguir y mantener la rigidez del pene suficiente para llevar a cabo una plena satisfacción sexual.³⁹
- d. **Disfunción sexual masculina (DSM).** Incluye la disfunción eréctil (ED) y la eyaculación precoz, es el problema más común que contribuye a la infertilidad, la angustia, problemas de relación, el deterioro de la propia imagen y la calidad de vida.⁴⁰
- e. **Comportamiento sexual.** El comportamiento sexual es uno de los principios fundamentales de la reproducción que comprende el apareamiento, el comportamiento sexual, la fertilidad, la concepción y procreación. Varias sustancias han sido reportadas para estimular o aumentar el deseo sexual y el rendimiento.^{41,42}
- f. **Erección peneana.** “Estado de rigidez y elevación del pene. Se explica por el aumento de volumen de los cuerpos cavernosos, constreñidos por la túnica albugínea, por lo que aumentan la presión intracavernosa y la tensión en dicha túnica tanto axial como circunferencialmente”.⁴³
- g. **Estradiol.** Es una hormona esteroide sexual femenina por excelencia y aunque no está claro el papel que juega en la función sexual masculina, el incremento de dicha hormona puede producir signos de feminización y alteraciones en la función eréctil.⁴³

- h. Eyaculación precoz (EP).** Es la salida rápida del líquido seminal durante el coito sexual.⁴⁴
- i. Fosfodiesterasa-5 (PDE5).** “Es una enzima que cataliza e inhibe la bioactividad del GMPc; por ello, mediante su inhibición es posible aumentar la erección peneana, al aumentar dicha bioactividad y potenciar así la relajación del musculo liso vascular.se cree que la liberación de óxido nítrico (ON) durante la estimulación sexual, además de causar un efecto relajante directo, inhibe el tono simpático del pene”.⁴³
- j. Hormona tiroidea.** La gran mayoría de los pacientes con problemas de la función tiroidea, presentan una anomalía en la función sexual que puede ser a nivel del deseo de la erección o de la eyaculación, esto se puede llegar a resolver la mitad de los casos si se corrige la función tiroidea.⁴³
- k. Impotencia sexual.** Dificultad para lograr una o varias erecciones.⁴³
- l. Metabolismo lipídico.** La dislipidemia se ha considerado como un factor de riesgo para la disfunción eréctil. Además, existe una elevada prevalencia de pacientes con trastornos del metabolismo lipídico sin diagnóstico y que son detectados cuando consultan por un cuadro de disfunción eréctil.⁴⁵
- m. Óxido nítrico.** “Esto tiene efectos vasodilatadores para los vasos sanguíneos, esto induce una relajación de la capa muscular en los endotelios. Se dice que el óxido nítrico también puede implicar en el mecanismo de la erección. Si actúa sobre la postsinapsis alfa 1 y alfa 2, se produce contracción de las fibras del musculo liso de los cuerpos cavernosos y si actúa sobre la postsinapsis beta 2, se produce relajación”.⁴⁵

- n. Prolactina.** Es una hormona peptídica o conocida también como hormona luteotropin; segregada por células lactotropas de la parte anterior de la hipófisis, la adenohipófisis, que estimula la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo. Aún no se conoce su función en el hombre; sin embargo, sí que es bien conocida que el incremento de la prolactina puede causar disturbios en el comportamiento sexual y reproductivo.⁴⁵
- o. Salud sexual.** Tiene como definición al estado físico, mental, emocional y social con relación a la sexualidad; disfunción o incapacidad. “La salud sexual necesita un accertamiento positivo y respetuoso a la sexualidad y a las relaciones sexuales, así como, la posibilidad de obtener experiencias o resultados seguras y placenteras, libre de coacción, discriminación y violencia”.⁴⁵
- p. Testosterona.** “Es una hormona sexual masculina producida por los testículos. Es una de las responsables de la producción de espermatozoides y los caracteres sexuales secundarios masculinos. Se le ha acusado de ser el responsable de la agresividad masculina. Vale recordar que también las mujeres tienen testosterona, aunque en niveles diferentes”.⁴⁵

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. Tipo y nivel de investigación

La investigación realizada corresponde al nivel de las ciencias aplicadas como las ciencias farmacéuticas y bioquímica. Según el nivel de conocimiento científico, es de tipo experimental observacional “*In vivo*” debido a que se llegó a manipular deliberadamente la variable independiente para considerar las consecuencias que dicha manipulación tiene sobre las variables dependientes.⁴⁶

3.2. Diseño de la investigación

El diseño asumido es experimental, preclínico, “*In vivo*”.

3.2.1. Evaluación de la toxicidad aguda

El extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) (EMCCO), utilizado en este estudio, fue sometido a estudios de toxicidad aguda o DL₅₀. De acuerdo al método de Rajeh M, et al. 2012⁴⁷, se seleccionarán 30 ratones albinos sanos (machos y hembras) adquiridos en el Bioterio del Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud, los ratones fueron seleccionados al azar en seis grupos, conformados de cinco animales y se marcaron las colas para previa identificación de grupo, los ratones fueron enjaulados, aclimatados y controlados con ciclos, 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad durante una semana para previa adaptación, se ayunaron durante la noche con acceso libre al agua potable. Los animales del grupo 1 sirvieron como control y recibieron agua destilada por vía oral 10mL/Kg. Los animales de los grupos 2 a 6 se administraron con 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 y 4,0 g/Kg respectivamente del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) por intubación gástrica. Los animales se mantuvieron en observación de forma continua durante 2 horas y luego a intervalos de una hora hasta la vigésima cuarta hora. Los perfiles

conductuales, neurológicos y autonómicos se registraron en estos puntos de tiempo. Los animales fueron observados por mortalidad hasta las 48 h.

3.2.2. Estudio fitoquímico

3.2.2.1. Preparación de los extractos de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla)

a. Recolección y secado de la muestra

Las cortezas de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) fueron recolectados localmente en el Departamento de Cajamarca, la provincia de Jaén, distrito Sallique, anexo o zona La Unión, donde la planta se cultiva en condiciones naturales.

Las muestras recolectadas se secaron en una superficie plana bajo sombra y buena ventilación, bien extendida para evitar su descomposición. Al mismo tiempo se cambió el papel de soporte cada 24 horas.

La muestra del comprobante fue identificada y depositada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

b. Molienda y tamizaje

La corteza de la (Cascarilla) se limpió, se secó en un horno de aire caliente a 60°C durante 4 días (Munglue, 2011).⁴⁹

Las muestras se trituraron empleando un molino y mortero, con la finalidad de reducirla hasta un polvo fino.

c. Preparación del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla)

La corteza fue molida y luego macerada por un periodo de 14 días, para lo cual se tomó 500g., cuya molienda fue vertida en una botella con 2L y medio de metanol, luego este macerado se procedió a filtrarlo con un sistema de vacío, utilizando papel whatman; luego se concentró usando un rotavapor con sistema de vacío a 30°C y, finalmente, se secó en una estufa a una temperatura promedio de 30°C. El extracto seco se suspendió en agua

destilada y se diluyó para luego ser administrado por vía oral por sonda intragástrica.

3.2.2.2. Identificación de flavonoides

De acuerdo a la evaluación fitoquímica de Ahirrao R, et al. 2011⁵⁰, el método seguido fue:

a. Reacción de Shinoda

A una solución del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) se adicionó 3 trozos de magnesio metálico y IV gotas de HCl químicamente puro (Q.P.).

b. Reacción con Sol. FeCl₃ 1 %

A una solución del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) se adicionó cuatro gotas de solución de FeCl₃ al 1 %.

c. Reacción con Sol. AlCl₃ 1 %

A una solución del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) se adicionó cinco gotas de solución de AlCl₃ al 1 %.

3.2.2.3. Identificación de alcaloides

a. Reacción con Dragendorff

A una solución del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) se adicionó cinco gotas de reactivo de Dragendorff.

b. Reacción con Wagner

A una solución del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) se adicionó cinco gotas de reactivo de Wagner.

c. Reacción con Mayer

A una solución del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) se adicionó cinco gotas de reactivo de Mayer.

d. Reacción con Popoff

A una solución del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) se adicionó cinco gotas de reactivo de Popoff’.

3.2.2.4. Identificación de taninos

Reactivo gelatina: 1mL de la corteza del extracto metanólico + 2 gotas de reactivo de gelatina. La coloración y formación de precipitados nos indica las diferentes reacciones, que se van obtener al someter a la muestra problema a los distintos reactivos que se utilizó en la investigación.

3.2.2.5. Identificación de saponinas

Se utilizó el método de espuma. Se diluyó el extracto metanólico de la corteza 9:1. Posteriormente se tomó 1 mL de extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) más 9 mL de H₂O destilada, colocándolo en un tubo de ensayo con tapa (13 x 100 mm). Se agitó vigorosamente durante 30 s, preferentemente con la mano. Se dejó reposar 15 min. Si la altura de espuma es 15 mm (+++), se le atribuye a un alto contenido de saponinas.

3.2.3. Diseño experimental farmacológico

a. Preparación de los animales

De acuerdo al método de Ochei J, et al. 2017⁵¹, en este estudio se utilizaron treinta ratas machos albinas de cepa Holtzman con un peso promedio entre (350-250g.) y 10 hembras de peso promedio de (250-200g.), obtenidos por el área de Bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM), y trasladados, criados, adaptados en el Bioterio de La Facultad de Medicina “San Fernando” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (FMSF-UNMSM), lugar donde se realizó el estudio de investigación para el efecto del comportamiento sexual tratado con el extracto metanólico de la corteza

de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla). Fueron alojados bajo condiciones estándar y fueron alimentados con dieta estándar con agua ad libitum.

Se formó 5 grupos de seis ratas machos al azar, donde cada grupo fueron marcados en la cola para el reconocimiento de grupos y distribuidos por un muestreo probabilístico de selección aleatoria simple, los que fueron sometidos a los siguientes tratamientos:

Grupo I: recibió agua destilada por vía oral 10 mL/Kg de peso corporal y sirvió como grupo control.

Grupo II: recibió el medicamento sildenafil 5 mg/Kg de peso corporal y sirvió como grupo control positivo.

Grupo III: recibió el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) 100 mg/Kg de peso.

Grupo IV: recibió el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) 200 mg/Kg de peso.

Grupo V: recibió el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) 300 mg/Kg de peso.

b. Inducción de la disfunción eréctil

Para la inducción de la disfunción eréctil, se administró por vía intraperitoneal ketamina según el método de (Shang H, et al. 2016⁵²) a las ratas machos, a dosis de 50 mg/kg/día por el periodo de 14 días y serán expuestos a una luz tenue (tubo fluorescente de 1 watt) durante 5 días antes del experimento.

c. Efecto en el comportamiento sexual

Luego de la inducción, en el día 20 se realizó la previa evaluación del efecto en el comportamiento sexual, mediante la frecuencia de montaje, frecuencia de intromisión, frecuencia de eyaculación y las respectivas latencias (latencia de montaje, latencia de intromisión y latencia de eyaculación).

Para evaluar el comportamiento sexual, al aplicarle el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), se utilizó un intervalo de tiempo de 15 minutos por rata, en la que se evaluó las respectivas frecuencias y latencias, con cada uno de estos animales, para aquello se contó con el apoyo de dos personas: el encargado del cuidado del Bioterio de La Facultad de Medicina “San Fernando” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y una colaboradora para hacerse cargo de una jaula cada uno, utilizando instrumentos como filmadora, cámara y fichas de apuntes para obtener los resultados o parámetros registrados en los cuadros y figuras estadísticas. Las ratas machos estuvieron en jaulas y se aclimataron durante 5 min. Entonces, una hembra receptiva fue presentada al macho colocándola suavemente en la jaula. Los parámetros sexuales fueron registrados y calculados como sigue¹⁶:

Frecuencia de montajes (FM). Es el número total de montas sin penetración desde el momento de la introducción de la hembra a la jaula del macho hasta antes de la penetración.

Frecuencia de intromisiones (FI). Es el número total de penetraciones desde el momento de la introducción de la hembra a la jaula del macho hasta antes de la eyaculación. Por lo general es caracterizado por el empuje pélvico, y salto para desmontar.

Frecuencia de eyaculaciones (FE). Es el número de veces que hubo expulsión de semen por los machos después de la penetración vaginal. Por lo general es caracterizado por un prolongado, profundo empuje pélvico y lento desmontaje seguido de un periodo de inactividad o actividad reducida (caracterizado por la contracción rítmica del abdomen posterior).

Latencia de montaje (LM). Es el intervalo de tiempo que transcurre desde que la hembra se introduce a la jaula, hasta que el macho realiza la primera monta de la serie copuladora.

Latencia de intromisión (LI). Es el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de la introducción de la hembra en la jaula hasta la primera penetración del macho.

Latencia eyaculatoria (LE). Es el intervalo de tiempo entre la primera penetración y la eyaculación.

3.3. Población y muestra

Se efectuó el estudio con una población de 36 ratas machos albinas de cepa Holtzmann de 350 ± 250 g. de peso, las cuales se adquirieron en el Bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM).

Las muestras estuvieron conformadas por 30 ratas y seleccionadas en 5 grupos de 6 ratas machos cada uno, un grupo control y 4 grupos de evaluación.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica fue la observación y la recolección de datos, según la guía de observación para obtener efectividad en el comportamiento sexual de los especímenes. Asimismo, los instrumentos utilizados consistieron en cuadros de fichas de aplicación en ratas (peso, dosis, vías) y tabla de identificación de los metabolitos activos por análisis cualitativo.

3.4.1. Descripción de instrumentos

Tabla 4: Agrupamiento de datos metodológicos

Técnica	Instrumento
Observación	Fichas de observación, (cámaras y filmadoras)
Escala de mediciones	Test del comportamiento sexual
Experimental	Material experimental Registro de dosis
Mediciones convencionales	Unidades de medidas

Los formatos de los instrumentos de recolección de datos están adjuntados en los anexos. (Anexo n° 2).

3.4.2. Validación de los instrumentos

Validado por juicio de expertos de la Facultad de Ciencias Farmacéutica y Bioquímica.

- Instrumento de registro de datos: recolección de datos durante la investigación, alimentación y pesos de las ratas.
- Instrumento de inducción de la disfunción sexual por ketamina.
- Instrumento de la administración y tratamiento del EMCCO.

3.5. Técnicas para el procesamiento de datos

Los resultados se presentan en tablas y gráficos, sometidos a un análisis de varianza y a la prueba de ANOVA de dos factores de medidas repetidas con comparación Post-Hoc de Bonferroni a un 95% de confianza, seguido por el análisis de SPSS versión 24 para Windows.

CAPÍTULO IV

PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. Procesamiento de datos

4.1.1. Estudio de toxicidad aguda

Después de administrarse el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) y en el período comprendido entre los 2 días de observación, no se observaron cambios conductuales en los animales de experimentación correspondientes al nivel de dosis a 500 mg/Kg, 1000mg/Kg, 2000 mg/Kg, 3000 mg/Kg y 4000mg/Kg con 100% de supervivencia. Se analizaron los parámetros siguientes: reflejo postural normal, hábitos de aseo y respuesta normal a los estímulos nociceptivos, así como consumo de alimentos y agua; lo cual se observó que se mantuvieron en los rangos correspondientes a su especie.

La administración oral de EMCCO no provocó grandes cambios de comportamiento o manifestaciones de síntomas tóxicos como aumento o disminución de la actividad motora, relajación muscular, temblores, convulsiones clónicas, espasticidad, pérdida del reflejo, extensiones tónicas, ataxia, convulsiones y micción durante un período de 48h. El EMCCO resultó ser no letal a dosis máxima de 4.0 g/Kg. Por lo tanto, la dosis seleccionada para el estudio fue de 100, 200 y 300 mg/Kg por vía oral.

4.1.2. Evaluación preliminar fitoquímico

El examen fitoquímico preliminar del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) reveló la presencia de alcaloides, saponinas, taninos, flavonoides y, esteroides y/o triterpenos. No se detectaron carbohidratos (-), proteínas (-), antraquinonas (-) ni glucósidos cardíacos (-) (tabla 5). Las saponinas y los flavonoides en el extracto metanólico de la “Cascarilla” de esta planta, podrían haber ayudado a estimular el aumento en los niveles de testosterona endógena natural del

cuerpo, probablemente elevando el nivel de hormonas luteinizantes, lo que se tradujo en la competencia sexual masculina observada en este estudio. La naturaleza esteroidea de las saponinas puede facilitar su papel como intermediario en la vía esteroidea de la producción de andrógenos.

Tabla 5: Análisis fitoquímico del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla).

Metabolito	Ensayo	Especificación	Resultado
Esteroides/ y/o triterpenos	Libermann-burchard	Color rojo intenso	+++
Flavonoides	Shinoda	Color amarillo, naranja o rojo intenso.	+++
	AlCl ₃	Fluorescencia amarilla (luz U.V)	++
Alcaloides	Dragendorff	Precipitado rojo naranja	+++
	Mayer	Precipitado opalescente, turbidez o blanco	++
	Popoff	Precipitado amarillo	+++
	Wagner	Precipitado pardo oscuro o café oscuro.	+++
Compuestos fenólicos	FeCl ₃	Coloración verde azulado	+++
Taninos	Gelatina	Precipitado blanco lechoso.	+
Saponinas	Solvente: agua destilada	Precipitado en el borde superior espuma	+++

Leyenda: Negativo (-), Positivo (+), Moderado (++), Bastante (+++)



Figura 14: Análisis cualitativo del EMCCO.

En la figura 14, se evidencian los resultados del análisis cualitativo del extracto metanólico de la corteza *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), obteniendo como resultado la presencia de, saponinas, esteroides y/o triterpenos, alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos y taninos.

4.1.3. Efecto del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) en el comportamiento sexual en ratas machos.

Las diferentes tablas y figuras, expresan los datos obtenidos en forma de promedios o medias que determinaron los resultados obtenidos por la prueba ANOVA de dos factores de medidas repetidas con comparación Post-Hoc de Bonferroni. Estas medias o promedios marcados con letras (a, b, c, en forma de superíndice o ausencia de éstas, representan el resultado del “P valor” ya que éste determina si existe diferencia o no entre los grupos tratados.

La tabla 6, muestra los parámetros obtenidos en el efecto del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) la concentración de 100mg/Kg de peso, con respecto a la frecuencia y latencia de montaje, intromisión y eyaculación. El tratamiento con el agua destilada vs el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), no existe diferencia, ya que su P valor es 1 y es mayor que 0,05 ($P > 0,05$). Mientras que en el tratamiento del sildenafil 5mg/Kg vs extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. 100mg/Kg, sí existe diferencias ya que el P valor salió cero y es menor a 0,05 ($P < 0,05$). Y Con respecto al tratamiento con el sildenafil 5mg/Kg vs el agua destilada, si existe diferencias, ya que el P valor salió cero y es menor a 0,05 ($P < 0,05$). Se confirman los resultados obtenidos mediante un análisis de varianza y la prueba de ANOVA a un 95% de confianza, seguido por el análisis de SPSS versión 24 para Windows.

Tabla 6: Parámetros del comportamiento sexual del EMCCO a 100mg/Kg

DÍA EVALUADO	n	ASPECTO EVALUADO														
		MONTAJE					INTROMISIÓN					EYACULACIÓN				
		100mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	p-VALOR†	100mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	p-VALOR†	100mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	p-VALOR†			
FRECUENCIA																
Día 1	6	8.00 ±0.89 ^a	16.17 ±1.60	7.83 ±1.17 ^a		6.83 ±1.33 ^a	12.83 ±1.33	5.67 ±1.03 ^a		5.83 ±1.60 ^a	10.33 ±0.82	5.00 ±0.63 ^a				
Día 3	6	8.17 ±0.75 ^b	16.83 ±1.47	8.50 ±0.55 ^b	<0.001*	6.67 ±1.21 ^b	12.17 ±1.47	7.00 ±1.26 ^b	<0.001*	5.50 ±1.05 ^b	10.17 ±1.17	5.00 ±0.63 ^b	<0.001*			
Día 7	6	9.17 ±0.75 ^c	17.67 ±1.86	9.00 ±0.63 ^c		6.83 ±1.17 ^c	14.33 ±1.75	6.83 ±0.75 ^c		5.50 ±0.55 ^c	9.83 ±0.75	5.17 ±0.75 ^c				
LATENCIA																
Día 1	6	277.17 ±22.99 ^a	75.00 ±11.30	291.17 ±43.13 ^a		310.5 ±30.36 ^a	88.5 ±12.82	340.33 ±38.69 ^a		350.33 ±37.04 ^a	106.83 ±10.52	366.67 ±49.67 ^a				
Día 3	6	264.17 ±25.47 ^b	66.67 ±6.50	253.33 ±18.72 ^b	<0.001*	306.67 ±45.16 ^b	93.17 ±7.60	306.67 ±44.12 ^b	<0.001*	343.33 ±40.58 ^b	109.17 ±11.72	367.00 ±40.35 ^b	<0.001*			
Día 7	6	250.33 ±20.23 ^c	63.67 ±6.47	254.67 ±15.77 ^c		306.17 ±29.29 ^c	78.00 ±13.4	335.00 ±36.74 ^c		344.67 ±25.58 ^c	106.50 ±10.39	379.17 ±60.05 ^c				

†Prueba ANOVA de dos Factores de Medidas Repetidas con Comparación Post-Hoc de Bonferroni.

*Diferencia Estadísticamente significativa al 95% de Confianza. (P<0.05)

Letras iguales indican ausencia de diferencia del control respecto al extracto evaluado.

En la figura 15, se observa que el sildenafil 5mg/Kg (grupo control positivo), es superior en todos los niveles de los parámetros de medición (montaje, intromisión y eyaculación); esto con respecto a las frecuencias del efecto en el comportamiento sexual en ratas machos, en comparación con el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) 100mg/Kg y el grupo control (agua destilada). Mientras que el extracto de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Casacarilla) a 100mg/Kg de peso es ligeramente superior al grupo control (agua destilada). Por lo tanto, el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) a 100mg/Kg de peso no afecta a la frecuencia de montaje, intromisión y eyaculación en los días 1, 3 y 7.

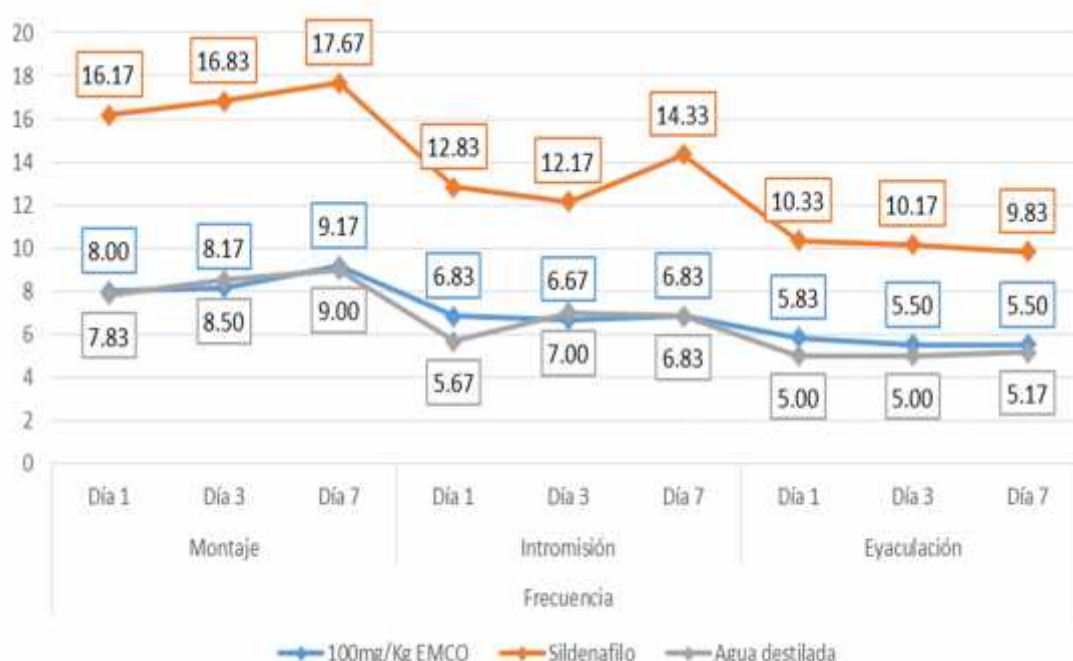


Figura 15: Efecto del EMCCO (100mg/Kg) en la frecuencia.

En la figura 16, se representa el efecto en el comportamiento sexual del EMCCO a 100mg/Kg en latencias (tiempos), en donde las latencias de montaje, intromisión y eyaculación en cada uno de los días 1, 3 y 7, en comparación con el grupo control (agua destilada), no se observaron diferencias significativas, ya que su P valor es 1 y es mayor que 0,05 ($P > 0,05$) entre sí. Y con respecto al grupo control positivo (sildenafil 5mg/Kg) en cada uno de los días 1, 3 y 7 sí hay diferencias, ya que su P valor es 0,01 y es menor que 0.05 ($P < 0,05$). Por lo tanto, sí existe

diferencias entre el grupo control positivo y el EMCCO (Cascarilla) a 100mg/Kg en los días 1,3 y 7.

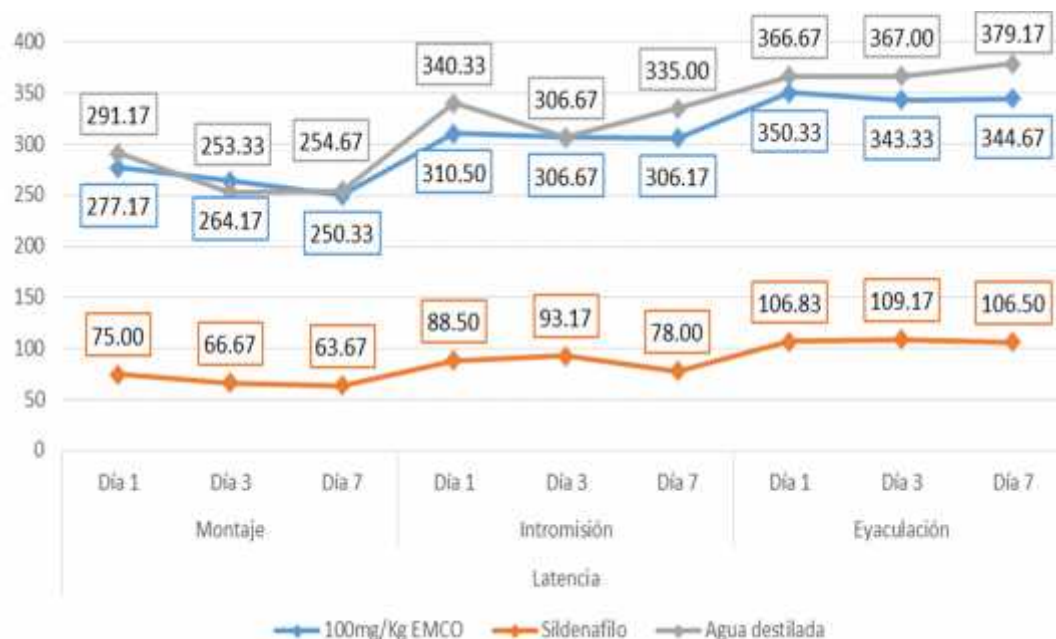


Figura 16: Efecto del EMCCO (100mg/Kg) en la latencia.

En la tabla 7, que representa los resultados en forma experimental, el comportamiento sexual en ratas machos tratados con el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) a concentración de 200mg/Kg de peso, se observa que con respecto a la frecuencia de montaje no existen diferencias entre el tratamiento con el agua destilada en cada uno de los días 1, 3 y 7, debido a que el P valor es 1 y es mayor que 0,05 ($P > 0,05$); y con respecto al sildenafil 5mg/Kg, sí existen diferencias significativas ya el P valor salió cero y es menor a 0,05 ($P < 0,05$). En la frecuencia de intromisión, sí existen diferencias significativas en el día 1, entre el tratamiento con el agua destilada y el EMCCO de 200mg/Kg, ya que el valor de P es 0,041 y es menor a 0,05 ($P < 0,05$), mientras que en el día 3 y 7 no hay diferencias significativas. Con respecto a la frecuencia de eyaculación, sí existen diferencias entre el tratamiento con el agua destilada y el EMCCO de 200mg/Kg, ya que el P valor es 0,002 y es menor a 0,05 ($P < 0,05$), especialmente en el séptimo día, mientras que en los días 1 y 3, no hay diferencias significativas, por lo cual se confirman los resultados obtenidos mediante un análisis de varianza y la prueba de ANOVA, a un 95% de confianza, seguido por análisis de SPSS, versión 24 para Windows.

Tabla 7: Parámetros del comportamiento sexual del EMCO a 200mg/Kg

ASPECTO EVALUADO													
DÍA EVALUADO	n	MONTAJE				INTROMISIÓN				EVACULACIÓN			
		200mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	p-VALOR†	200mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	p-VALOR†	200mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	p-VALOR†
FRECUENCIA													
Día 1	6	9.17 ±0.75 ^a	16.17 ±1.60	7.83 ±1.17 ^a		7.50 ±0.84	12.83 ±1.33	5.67 ±1.03		5.83 ±0.75 ^a	10.33 ±0.82	5.00 ±0.63 ^a	
Día 3	6	9.17 ±0.75 ^b	16.83 ±1.47	8.50 ±0.55 ^b	<0.001*	8.00 ±0.63 ^a	12.17 ±1.47	7.00 ±1.26 ^a	<0.001*	6.00 ±0.89 ^b	10.17 ±1.17	5.00 ±0.63 ^b	<0.001*
Día 7	6	9.17 ±0.98 ^c	17.67 ±1.86	9.00 ±0.63 ^c		7.83 ±0.75 ^b	14.33 ±1.75	6.83 ±0.75 ^b		6.67 ±1.03	9.83 ±0.75	5.17 ±0.75	
LATENCIA													
Día 1	6	246.00 ±22.93	75.00 ±11.30	291.17 ±43.13		286.50 ±21.93	88.5 ±12.82	340.33 ±38.69		325.67 ±19.53 ^a	106.83 ±10.52	366.67 ±49.67 ^a	
Día 3	6	229.17 ±4.88	66.67 ±6.50	253.33 ±18.72	<0.001*	272.83 ±29.55 ^a	93.17 ±7.60	306.67 ±44.12 ^a	<0.001*	319.00 ±17.71	109.17 ±11.72	367.00 ±40.35	<0.001*
Día 7	6	235.5 ±15.76 ^a	63.67 ±6.47	254.67 ±15.77 ^a		263.67 ±32.12	78.00 ±13.4	335.00 ±36.74		282.33 ±30.14	106.50 ±10.39	379.17 ±60.05	

†Prueba ANOVA de dos Factores de Medidas Repetidas con Comparación Post-Hoc de Bonferroni.

*Diferencia Estadísticamente significativa al 95% de Confianza. (P<0.05)

Letras iguales indican ausencia de diferencia del control respecto al extracto evaluado.

Según la figura 17, El EMCCO demuestra que la frecuencia de montaje se mantuvo estable durante los días de tratamiento; en la intromisión tuvo un ligero descenso, mientras que en la eyaculación estuvo aceptable en comparación al grupo control (agua destilada). El EMCCO a 200mg/kg no afecta la frecuencia de montaje, intromisión y eyaculación.



Figura 17: Efecto del EMCCO (200mg/Kg) en la frecuencia.

La figura 18, representa el efecto de las latencias del EMCCO a (200mg/Kg) donde en la latencia de montaje y el grupo control positivo (sildenafil), en cada uno de los días 1,3 y 7 se observaron diferencias entre sí, ya que su P valor es 0.01 ($P < 0.01$), a diferencia de los otros grupos en los días 1,3 y 7.

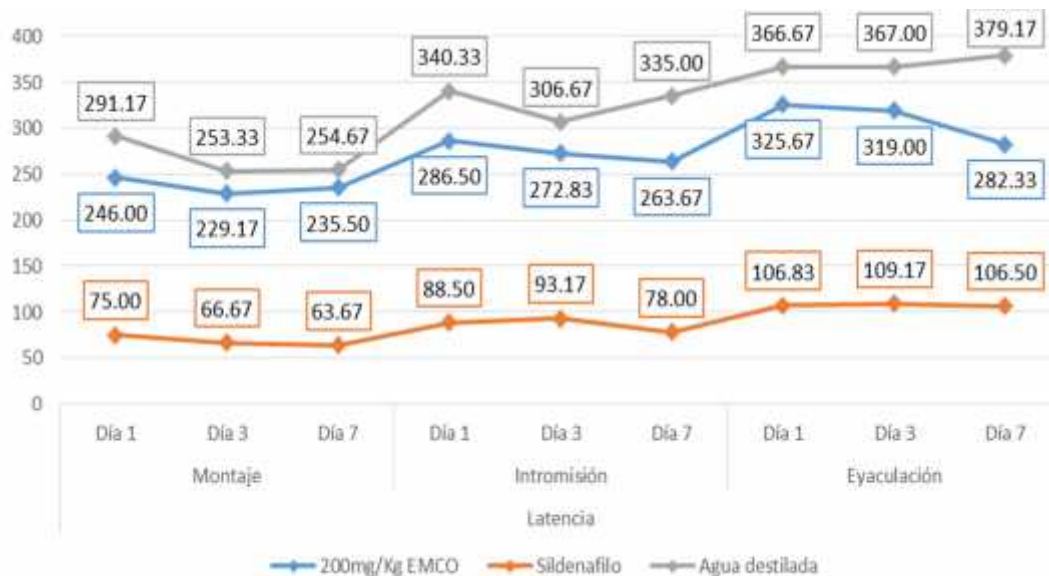


Figura 18: Efecto del EMCCO (200mg/Kg) en la latencia.

La tabla 8, que representa el tratamiento del EMCCO a concentración de 300mg/Kg de peso, muestra que en la frecuencia de montaje sí existen diferencias entre el tratamiento con el agua destilada y el EMCCO a 300mg/Kg, ya que el P valor resultó cero y es menor a 0,05 ($P < 0,05$), especialmente en los días 3 y 7. Similar resultado se observa entre el sildenafil y el EMCCO. En la frecuencia de intromisión no existen diferencias entre el tratamiento con el agua destilada y el EMCCO, en la concentración de 300mg/Kg, ya que el valor de P es de 0,057 y es mayor que 0,05 ($P > 0,05$), a comparación con el sildenafil, donde si existe diferencias ya el P valor salió cero y es menor a 0,05 ($P < 0,05$). Con respecto a la frecuencia de eyaculación en el primer y tercer día de tratamiento, no existen diferencias entre el EMCCO 300mg/Kg y el agua destilada. Pero sí existe diferencia en el séptimo día, ya que el valor de P es 0,01 y es menor a 0,05 ($P < 0,05$). Y con respecto a las latencias sí existen diferencias significativas con los diferentes grupos tratados tanto para los días 1, 3 y 7. En conclusión, con la administración de 300mg/Kg de peso del EMCCO, se logró determinar que tiene mayor efecto sobre el comportamiento sexual evidenciado a través de las frecuencias y latencias de montaje, intromisión y eyaculación que se confirman con los resultados obtenidos mediante el análisis de varianza y la prueba de ANOVA, a un 95% de confianza, seguido por análisis de SPSS, versión 24 para Windows.

Tabla 8: Parámetros del comportamiento sexual del EMCCO a 300mg/Kg

ASPECTO EVALUADO													
DÍA EVALUADO	n	MONTAJE				INTROMISIÓN				EYACULACIÓN			
		300mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	P-VALOR†	300mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	P-VALOR†	300mg/Kg EMCCO Media ±DE	Sildenafil Media ±DE	Agua destilada Media ±DE	P-VALOR†
FRECUENCIA													
Día 1	6	9.67 ±1.21 ^a	16.17 ±1.60	7.83 ±1.17 ^a		7.00 ±1.41 ^a	12.83 ±1.33	5.67 ±1.03 ^a		5.67 ±0.82 ^a	10.33 ±0.82	5.00 ±0.63 ^a	
Día 3	6	10.67 ±0.52	16.83 ±1.47	8.50 ±0.55	<0.001*	7.83 ±1.47 ^b	12.17 ±1.47	7.00 ±1.26 ^b	<0.001*	5.67 ±0.82 ^b	10.17 ±1.17	5.00 ±0.63 ^b	<0.001*
Día 7	6	11.67 ±1.37	17.67 ±1.86	9.00 ±0.63		8.33 ±0.82 ^c	14.33 ±1.75	6.83 ±0.75 ^c		6.83 ±0.98	9.83 ±0.75	5.17 ±0.75	
LATENCIA													
Día 1	6	203.50 ±28.94	75.00 ±11.30	291.17 ±43.13		265.50 ±32.49	88.5 ±12.82	340.33 ±38.69		281.67 ±12.04	106.83 ±10.52	366.67 ±49.67	
Día 3	6	196.83 ±12.91	66.67 ±6.50	253.33 ±18.72	<0.001*	236.50 ±39.75	93.17 ±7.60	306.67 ±44.12	<0.001*	275.83 ±37.89	109.17 ±11.72	367.00 ±40.35	<0.001*
Día 7	6	178.83 ±27.61	63.67 ±6.47	254.67 ±15.77		233.67 ±29.04	78.00 ±13.4	335.00 ±36.74		264.5 ±43.71	106.50 ±10.39	379.17 ±60.05	

†Prueba ANOVA de dos Factores de Medidas Repetidas con Comparación Post-Hoc de Bonferroni.

*Diferencia Estadísticamente significativa al 95% de Confianza. (P<0.05)

Letras iguales indican ausencia de diferencia del control respecto al extracto evaluado.

La figura 19, muestra que el efecto del EMCCO (300mg/Kg), en la frecuencia de montaje es mayor referente al grupo control (agua destilada), pero inferior al sildenafil en los días de tratamiento 1, 3 y 7. La frecuencia de intromisión aumentó en el día 7, mientras que la frecuencia de eyaculación del sildenafil es mayor a los grupos de tratamiento. El EMCCO a 300mg/Kg sí afecta a la frecuencia de montaje y eyaculación, pero no la frecuencia de intromisión.

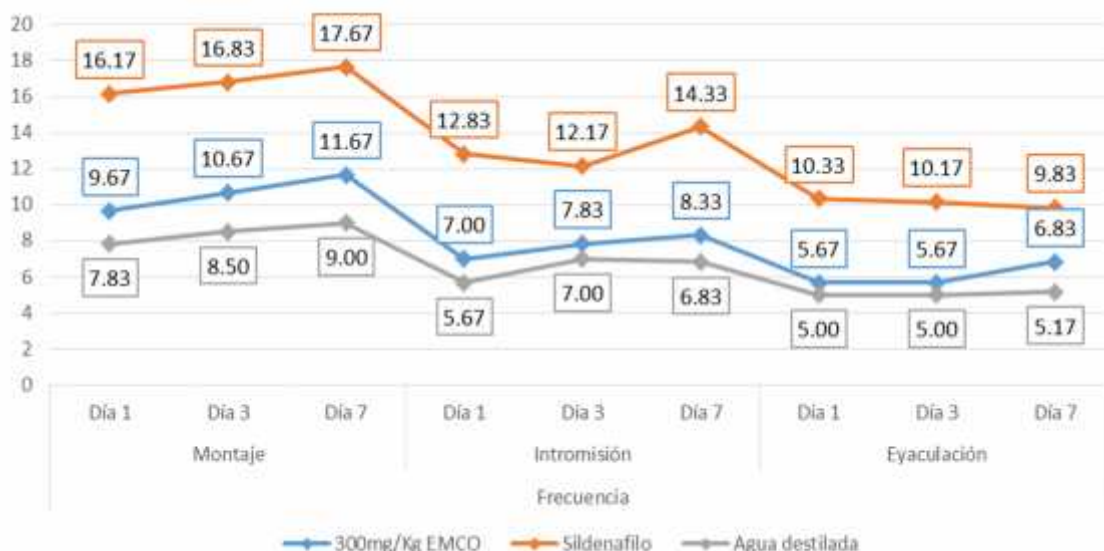


Figura 19: Efecto del EMCCO (300mg/Kg) en la frecuencia.

La figura 20, que representa el efecto del EMCCO (300mg/Kg) en la latencia de montaje, latencia de intromisión y latencia de eyaculación, son valores intermedios cercanos al grupo del control positivo, por lo tanto, sí afecta el tratamiento del EMCCO en la latencia, en los días de tratamientos 1, 3 y 7.



Figura 20: Efecto del EMCCO (300mg/Kg) en la latencia.

4.2. Prueba de hipótesis

En la presente investigación se ha utilizado el análisis de varianza (ANOVA), con la finalidad de hacer un análisis de comparación de grupos en el tratamiento administrado a cada grupo y a fin de probar la aceptación o rechazo de la hipótesis nula o alterna.

H.G: El extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) tiene efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.

H₀: El extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) no tiene efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.

El resultado obtenido permite rechazar la hipótesis nula. Cuya justificación muestra la tabla 8, donde el extracto a una concentración de 300mg/Kg vs el grupo control (agua destilada) y el grupo control positivo (sildenafil 5mg/Kg) mediante el análisis estadístico, nos dió como resultado el valor de P cero y es menor a 0.05 ($P < 0,05$), el cual indica que hay diferencias significativas en los días de tratamiento especialmente en el día 3 y 7 eso con respecto a las frecuencias y todas las latencias.

4.3. Discusión de los resultados

La toxicidad aguda se define como los cambios adversos que ocurren inmediatamente o a poco tiempo después de un período de exposición breve o único a sustancias, como efectos adversos que ocurren dentro de un período corto de administración de una dosis única o dosis múltiples administradas dentro de las 24 h.⁴⁷ Los estudios han demostrado que los ratones dan una mejor predicción de la DL₅₀ o toxicidad aguda humana en comparación con las ratas.⁴⁸ Por lo tanto, en este estudio se usaron 30 ratones albinos de ambos sexos para la prueba de toxicidad aguda, donde el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), se administró por vía oral a dosis máxima de 4g/Kg., donde los ratones estuvieron en vigilancia durante 2 días de los cuales no se observaron cambios conductuales en los animales de experimentación ni mortalidad hasta las 48 h. En general, los resultados del (capítulo IV; subtítulo 4.1.1) coinciden con el estudio de Saleem U, et al. 2017⁵³, en la “Evaluación aguda

de la toxicidad oral del extracto acuoso etanólico de las raíces de *Saccharum munja* Roxb en ratones albinos”: ningún animal murió en la dosis límite (2000 mg/Kg), esto es indicativo de que DL₅₀ (dosis letal 50) es mayor que 2000 mg/Kg. Y para el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) estudiada, la DL₅₀ es mayor a 4000 mg/Kg.

La evaluación preliminar fitoquímica hallada en la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) de la tabla 5 y figura 14, concuerdan con los estudios encontrados por Nwafor P, et al. 2017⁵⁵: en el extracto metanólico de las raíces de *Smilax Kraussiana* reveló la presencia de alcaloides, saponinas y taninos. La presencia de alcaloides indólicos y saponinas en el extracto también puede contribuir a su actividad estimulante de la disfunción sexual, ya que se sabe que aumentan el nivel de andrógenos. Mientras que en Gbankoto A, et al. 2015⁵⁶, el resultado de la evaluación fitoquímica de raíces *Caesalpinia bonduc* reveló la presencia de varios compuestos que incluyen taninos, flavonoides, antocianinas, leucoantocitos, saponósidos y alcaloides. Los flavonoides pueden tener un efecto contributivo sobre las propiedades de estimulante sexual y otros efectos farmacológicos de la planta. Kotta S, et al. 2013²³, destaca que los tallos de *Fadogia agrestis* (familia Rubiáceas) existen alcaloides y saponinas, incrementando los niveles sanguíneos de testosterona. Además, resalta a *Mondia whitei* (familia Periplocaceae) que puede accionar induciendo cambios en los niveles de neurotransmisores, modulando la acción en sus células diana o aumentando los niveles de andrógeno, debido a la presencia de esteroides y triterpenoides.

Para la prueba del efecto en el comportamiento sexual del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), se usaron 30 ratas machos las cuales fueron administradas o tratadas a diferentes concentraciones. En la tabla 6, figura 15 y 16, se engloba que el EMCCO a 100mg/Kg no afecta a la frecuencia y la latencia del montaje, intromisión y eyaculación. Yakubu M, et al. 2011¹⁶, refieren que la latencia de montaje (LM) y la latencia de intromisión (LI) son parámetros que se consideran una marca de motivación sexual. Estos parámetros son inversamente proporcionales al desarrollo sexual. Un aumento en estos parámetros

sugiere pérdida de apetito e impulso sexual. El tratamiento de ratas machos con EMCCO se asoció con un descenso en latencia de montaje y latencia de intromisión, lo que significa una estimulación y motivación sexual mejorada en las ratas.

En la tabla 7, figura 17 y 18, el EMCCO a 200mg/Kg no se encontraron variaciones significativas para ninguno de los otros parámetros de comportamiento copulatorio entre los grupos de ratas machos altamente activas. Con respecto a la latencia de intromisión, se observó que todas las dosis produjeron una disminución estadísticamente significativa de este parámetro ($P < 0,05$). Estos resultados son diferentes a los obtenidos por Dabhadkar D, et al. 2013⁵⁷, en la investigación “Evaluación de la actividad afrodisiaca potencial de *Psoralea corylifolia* en ratas albinas machos”, la administración oral extracto alcohólico 200mg/Kg se incrementaron significativamente la frecuencia de montaje, frecuencia de intrusión y latencia de eyaculación con reducción en latencia de montaje e intromisión.

En la tabla 8, figuras 19 y 20, el EMCCO a 300mg/Kg sí afecta a la frecuencia de montaje y eyaculación, pero no a la frecuencia de intromisión. Por otra parte, el EMCCO a 300mg/Kg, disminuyó la latencia de la eyaculación en la dosis más alta. El aumento en la frecuencia de montaje después de la administración del EMCCO a 300mg/Kg sugiere un vigor de la libido sexual mejorada. Un hallazgo similar también fue registrado por Tajuddin et al. 2004⁵⁸, mientras trabajaba en extractos etanólicos de *Myristica fragrans* y *Syzygium aromaticum* en ratas machos. En el 2013 Singh R, et al.⁵⁹ reportaron que los extractos de *Hybanthus enneaspermus* L, administrados oralmente con etanol (300mg/Kg) en un régimen de dosis única como en un régimen de dosis diaria durante 28 días. El extracto etanólico aumentó el número de montajes, eyaculaciones e intromisiones con una disminución en la latencia de montaje e intromisión. Fouche G, et al. 2015⁶⁰, aplicó la administración de extracto acuoso de las partes aéreas de *Monsonia angustifolia* a 300mg/Kg de peso corporal; produjo los mejores efectos en todos los parámetros del comportamiento sexual en ratas. El aumento dependiente de la dosis en las frecuencias de montaje e intromisión en las ratas administradas con el extracto fueron indicaciones de que el

extracto tiene el potencial de controlar la disfunción eréctil y los trastornos de la excitación en animales.

Los resultados del presente estudio demostraron claramente que el extracto metanólico *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) está dotado para activar la mejora de una función sexual. Esto está en consonancia con nuestro estudio anterior que muestra el efecto significativo en la mejora de la función sexual en ratas machos. Sin embargo, el citrato de sildenafil exhibió, como se esperaba, una enorme actividad. Con respecto al mecanismo de acción de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) en prueba, es difícil interpretar el mecanismo involucrado en la potenciación de la función sexual. Los metabolitos secundarios como los alcaloides, saponinas y/o flavonoides son las posibles probabilidades que indujeron cambios en los niveles de neurotransmisores o su acción a niveles celulares que podría cambiar el comportamiento sexual. Sin embargo, el aumento de la función sexual podría deberse a la acción estimulante nerviosa de la especie vegetal de prueba. Abedi et al. 2013⁶¹, identificó en el extracto acuoso del polen de *Phoenix dactylifera* (Datilera), que potenciaba el comportamiento sexual en ratas machos. La mejor conducta sexual apetitiva en ratas machos puede atribuirse a los alcaloides, saponinas y/o flavonoides ya que estos fitoquímicos mejoran la capacidad androgénica. Además, nuestros hallazgos respaldan el uso tradicional de la planta en estudio para el tratamiento del comportamiento sexual. Zhang et al. 2015⁶², realizaron un estudio preliminar en flavonoides (quercetina) sobre la presión intracavernosa y la expresión de isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa en el modelo de ratas con disfunción eréctil arterial. La vía de señalización del óxido nítrico guanil monofosfato-cíclico juega un papel crucial en la regulación del proceso de la erección del pene. El óxido nítrico sintasa (ONS) es un objetivo importante para el iniciado eréctil. Sugirieron que la quercetina protegía la expresión y la función de la enzima óxido nítrico sintasa (eONS) en células endoteliales cavernosas y restauraba parte de la función normal de la vía óxido nítrico guanil monofosfato-cíclico en el proceso de la erección del pene. Por lo tanto, la efectividad del comportamiento sexual resultante también podría atribuirse a estos compuestos bioactivos.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones:

1. Las clases de metabolitos secundarios identificados en el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) son: saponinas, esteroides y triterpenoides, alcaloides, flavonoides, que serían los responsables del efecto sobre el comportamiento sexual en ratas machos.
2. El extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), a dosis óptima de 300mg/kg presenta el mayor efecto sobre el comportamiento sexual en ratas machos.
3. El extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), demostró que a dosis mayor de 300mg/Kg tiene buen efecto en el comportamiento sexual en ratas machos, pero no mayor que el sildenafil a 5mg/Kg.

5.2. Recomendaciones:

1. Aislar algunos de los metabolitos secundarios identificados en el extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) y evaluar individualmente su efecto sobre el comportamiento sexual en modelos experimentales.
2. Evaluar el efecto del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), en el comportamiento sexual en otros modelos experimentales que confirmen los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación.
3. Realizar investigaciones experimentales que determinan las influencias del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla), sobre los niveles de óxido nítrico como indicador del efecto en el comportamiento sexual.

REFERENCIAS

1. Echeverri L, Ferrer J, Herrera A. Aging and Erectile Dysfunction. Sex Med Rev [Internet]. 2016 [Consultado 15 de setiembre 2018]; 4:63e73. Disponible en:
[https://www.smr.jsexmed.org/article/S2050-0521\(15\)00012-8/pdf](https://www.smr.jsexmed.org/article/S2050-0521(15)00012-8/pdf)
2. Wagle KC, Carrejo MH, Tan RS. The implications of increasing age on erectile dysfunction. Am J Mens Health 2012 [Consultado 15 de setiembre 2018]; 6:273. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398995>
3. Redacción Perú 21. Más del 50% de peruanos padecen de disfunción eréctil. Perú 21, Perú:2013, junio 10. Sección vida.
4. Tang X, Olatunji O, Zhou Y, Hou X. In vitro and in vivo aphrodisiac properties of the seed extract from *Allium tuberosum* on corpus cavernosum smooth muscle relaxation and sexual behavior parameters in male Wistar rats. BMC Complement Altern Med. [Internet]. 2017 Dec [Consultado 25 de febrero 2018]; 17: 510.1-10. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709831/pdf/12906_2017_Article_2008.pdf.
5. Lugoboni F, Zamboni L, Federico A, Tamburin S. Erectile dysfunction and quality of life in men receiving methadone or buprenorphine maintenance treatment. A cross-sectional multicentre study. PLOS ONE [Internet]. 2017 Nov [Consultado 25 de febrero 2018]; 12(11): 1-13. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708835/pdf/pone.0188994.pdf>.
6. Muneer A. Erectile dysfunction.BMJ. [Internet].2014 Jan [Consultado 6 de febrero 2018];1-9 Disponible en:

<http://in.bgu.ac.il/en/fohs/communityhealth/Family/Documents/ERECTILE%20DYSFUNCTION%20%20%20BMJ%20%202014.pdf>.

7. Lim P. Asian herbals and aphrodisiacs used for managing ED. Transl Androl Urol. [Internet]. 2017 Apr [Consultado 25 de febrero 2018]; 6(2): 167–175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5422695/pdf/tau-06-02-167.pdf>.
8. Carpentier M, Sahpaz S, Bailleul F. Plants and erectile dysfunction. Phytothérapie [Internet]. 2004 [Consultado 7 de mayo 2018]; 3:66–71. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10298-004-0024-3>.
9. Malviya N, Malviya S, Jain S, Vyas S. A review of the potential of medicinal plants in the management and treatment of male sexual dysfunction. Andrología [Internet]. 2016 Oct [Consultado 7 de mayo 2018]; 48(8):880-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27681645>.
10. Birri M, Vallejo M, Carro-Juárez M, Agnese A. Aphrodisiac activity of *Phlegmariurus saururus* in copulating and noncopulating male rats. Phytomedicine [Internet]. 2017 Jan [Consultado 7 de mayo 2018]; 15; 24:104-110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28160849>.
11. Brusotti G, Papetti A, Serra M, Temporini C, Marini E, Orlandini S, Sanda AK, Watcho P, Kamtchouing P. *Allanblackia floribunda* Oliv.: An aphrodisiac plant with vasorelaxant properties. J Ethnopharmacol [Internet]. 2016 [Consultado 7 de mayo 2018]; 192:480-485. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116308753?via%3Dihub>.
12. Prabsattroo T, Wattanathorn J, Iamsaard S, Somsapt P, Sritragool O, Thukhummee W, et al. *Moringa oleifera* extract enhances sexual

- performance in stressed rats. J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol) [Internet]. 2015 [Consultado 7 de mayo 2018]; 16(3):179-190. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357367/>.
13. Ajiboye T, Nurudeen Q, Yakubu M. Aphrodisiac effect of aqueous root extract of *Lecaniodiscus cupanioides* in sexually impaired rats. J Basic Clin Physiol Pharmacol. [Internet]. 2014 [Consultado 7 de mayo 2018]; 25(2):241-248. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353139>.
 14. Aslam M, Sial A. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Cydonia oblonga* Miller (Quince) on Sexual Behaviour of Wistar Rats. Adv Pharmacol Sci. [Internet]. 2014 [Consultado 7 de mayo 2018]; 2014:1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932283/pdf/APS2014-282698.pdf>.
 15. Singh S, Nair V, Gupta Y. Evaluation of the aphrodisiac activity of *Tribulus terrestris* Linn. in sexually sluggish male albino rats. J Pharmacol Pharmacother. [Internet]. 2012 [Consultado 7 de mayo 2018]; 3(1): 43–47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22368416>.
 16. Yakubu MT, Akanji MA, Oladiji AT. Aphrodisiac potentials of the aqueous extract of *Fadogia agrestis* (Schweinf. Ex Hiern) stem in male albino rats. Asian J Androl. [Internet]. 2005 [Consultado 7 de mayo 2018]; 7(4):399-404. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16281088>.
 17. Arroyo J, Tinco A, Bonilla P. Efecto del extracto metanólico de *Jatropha macrantha*, en la disfunción eréctil inducida en ratas. An. Fac Med. [Internet]. 2011[Consultado 12 de enero 2018]; 72(3):161-168. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/1061/877>.

18. Tinco J.J. Efecto modulador de la erección por el extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "Huanarpo macho" en ratas con inducción de disfunción eréctil. [Tesis Doctoral]. Lima: Universidad Mayor de San Marcos; 2010. p.71.
19. Martínez J, Martínez C, Portillo L, Gabancho S, Moncada I, Carballido J. Fisiología de la erección. Arch. Esp. Urol. [Internet]. 2010 [Consultado 12 de enero 2018]; 63 (8): 581-588. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v63n8/03.pdf>.
20. Ceballos M, Álvarez V, Silva H, Uribe J. Guía de disfunción eréctil Sociedad Colombiana de Urología [Internet]. 2015 [Consultado 22 de abril 2018]; 24(3): 185.e1-185.e22. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-urologia-colombiana-398-articulo-guia-disfuncion-erectil-sociedad-colombiana-S0120789X15000167>.
21. Astobieta O, Gamarra Q, Pereira A, Tamayo L, Ibarluzea G. Disfunción eréctil de origen vascular. Arch. Esp. Urol. [Internet]. 2010 [Consultado 22 de abril 2018]; 63 (8): 611-620. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v63n8/07.pdf>.
22. Pedro P. Álvarez Falconi. Perfil farmacológico del sildenafil. Rev. Farmacol Terap (Lima) [Internet]. 1999 [Consultado 09 de diciembre 2018]; 6 (1-2). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/rft/v06_n1-2/pdf/a20v6n1-2.pdf
23. Kotta S, Ansari S, Ali J. Exploring scientifically proven herbal aphrodisiacs. Pharmacogn Rev. [Internet]. 2013 [Consultado 22 de abril 2018]; 7(13): 1–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922450>.
24. Chhatre S, Nesar T, Somani G, Kanchan D, Sathaye S. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. Pharmacogn Rev.

- [Internet]. 2014 Jan [Consultado 22 de abril 2018]; 8(15): 45–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3931200/>.
25. Neychev V, Mitev V. The aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* does not influence the androgen production in young men. J Ethnopharmacol. [Internet]. 2005 [Consultado 22 de abril 2018]; 101:319–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994038>.
 26. Mollazadeh H, Emami S, Hosseinzadeh H. Razi's Al-Hawi and saffron (*Crocus sativus*): a review. Iran J Basic Med Sci. [Internet]. 2015 Dec [Consultado 22 de abril 2018]; 18(12): 1153–1166. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744354/>.
 27. Hosseinzadeh H, Ziaee T, Sadeghi A. The effect of saffron, *Crocus sativus* stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. Phytomedicine [Internet]. 2008 [Consultado 22 de abril 2018]; 15:491–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962007>.
 28. Carro-Juárez M, Cervantes E, Cervantes-Méndez M, Rodríguez-Manzo G. Aphrodisiac properties of *Montanoa tomentosa* aqueous crude extract in male rats. Pharmacol Biochem Behav. [Internet]. 2004 [Consultado 22 de abril 2018]; 78:129–34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159142>.
 29. Meissner H. Mscisz A, Kedzia B, Pisulewski P, Ewa Piatkowska E. Peruvian Maca: Two Scientific Names *Lepidium Meyenii* Walpers and *Lepidium Peruvianum* Chacon – Are They Phytochemically-Synonymous? Int J Biomed Sci. [Internet]. 2015 Mar [Consultado 22 de abril 2018]; 11(1): 1–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392557/pdf/IJBS-11-1.pdf>.
 30. Zheng B, He K, Kim C, Rogers L, Shao Y, Huang Z, et al. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats.

Urology [Internet]. 2000 [Consultado 22 de abril 2018]; 55:598–602. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736519>.

31. Adeniyi A, Brindley G, Pryor J, Ralph D. Yohimbine in the treatment of orgasmic dysfunction. Asian J Androl. [Internet]. 2007 May [Consultado 10 de mayo 2018]; 9(3):403-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17486282>.
32. Anand A, Divya N, Kotti P. An updated review of *Terminalia catappa*. Pharmacogn Rev. [Internet]. 2015 Jul [Consultado 10 de mayo 2018]; 9(18): 93–98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4557241/>.
33. Ratnasooriya W, Dharmasiri M. Effects of *Terminalia catappa* seeds on sexual behaviour and fertility of male rats. Asian J Androl. [Internet]. 2000; [Consultado 10 de mayo 2018]; 2:213–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225980>.
34. Cho K, Park C, Kim C, Jeon H, Kim W, 2 S Lee S, et al. Effects of Korean ginseng berry extract (GB0710) on penile erection: evidence from in vitro and in vivo studies. Asian J Androl. [Internet]. 2013 Jul [Consultado 10 de mayo 2018]; 15(4): 503–507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739245/pdf/aja201349a.pdf>.
35. Kim J, Yi Y, Kim M, Cho J. Role of ginsenosides, the main active components of *Panax ginseng*, in inflammatory responses and diseases. J Ginseng Res. [Internet]. 2017 Oct [Consultado 10 de mayo 2018]; 41(4): 435–443. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628327/pdf/main.pdf>.
36. Effendy N, Mohamed N, Muhammad N, Mohamad I, Shuid A. *Eurycoma longifolia*: Medicinal Plant in the Prevention and Treatment of Male Osteoporosis due to Androgen Deficiency. Evid Based Complement

- Alternat Med. [Internet]. 2012 [Consultado 10 de mayo 2018]; 2012: 125761. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3403331/pdf/ECAM2012-125761.pdf>.
37. Ang H, Ngai T. Aphrodisiac evaluation in non-copulator male rats after chronic administration of *Eurycoma longifolia* Jack. Fundam Clin Pharmacol. [Internet]. 2001 [Consultado 10 de mayo 2018]; 15:265–268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693547>.
38. BBC Mundo. Quina, el casi extinto árbol del escudo de Perú que inspiró el gin tonic [BBC]. El Comercio [Internet]. 28 de julio de 2017. [Consultado 10 de mayo 2018]. Disponible en: <https://elcomercio.pe/mundo/quina-extinto-arbol-escudo-peru-inspiro-gin-tonic-bbc-noticia-445808>.
39. Keene, A. et al., Investigation of Cinchona Leaf Alkaloids by High Performance Liquid Chromatography. Content of Callus Cultures of *Cinchona pubescens*. J. of Chromatography [Internet]. 1983 260,123-128. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/eciperu/v7n1/a1.pdf>.
40. Verpoorte R. et al., Cinchona Alkaloids, in: Brossi, A. Ed., The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Academia Press. [Internet]. 1988 [Consultado 10 de mayo 2018]; 34: 358-369. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/eciperu/v7n1/a1.pdf>.
41. Loayza K, Oliveira B, Córdor E, Reyna V. Estudio químico de los tallos de *Cinchona pubescens*. Revista del Encuentro Científico Internacional [Internet].2010 [Consultado 10 de mayo 2018];7 (1): 19-24. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/eciperu/v7n1/a1.pdf>.
42. Verpoorte, R. et al. The effects of Plant Growth Regulators and Culture Conditions on the Growth and the Alkaloid Content of Callus Cultures of

- Cinchona pubescens*. J. of Medicinal [Internet]. 1982 [Consultado 10 de mayo 2018]; 46:15-18. Disponible en:
<http://repebis.upch.edu.pe/articulos/eciperu/v7n1/a1.pdf>.
43. Arana K, León A. Evaluación de los microsatélites provenientes de *Cinchona officinalis* L. Universidad de Loja. Tesis. Ecuador. 2013;1-41
 44. Cifuentes M. Estudio de la Composición Química del Tónico Amargo de la Corteza de Quina Roja (*Cinchona pubescens*). Escuela de Bioquímica y Farmacia. Tesis. Ecuador. 2013;1-98.
 45. Achan J, Talisuna A, Erhart A, Yeka A, Tibenderana J, Frederick N Baliraine F, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. Malaria Journal [Internet]. 2011 [Consultado 12 de mayo 2018]; 10:144. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3121651/pdf/1475-2875-10-144.pdf>.
 46. Hernández R. Metodología de la Investigación [Internet]. México: Editor Mc Graw – Hill Interamericana. 2010. [citado 18 de mayo del 2018]. Disponible en:
https://www.esup.edu.pe/descargas/dep_investigacion/Metodologia%20de%20la%20investigacion%20de%20Edici%C3%B3n.pdf.
 47. Rajeh M, Kwan Y, Zakaria Z, Latha L, Jothy S, Sasidharan S. Acute toxicity impacts of Euphorbia hirta L extract on behavior, organs body weight index and histopathology of organs of the mice and *Artemia salina*. Pharmacognosy Res. [Internet]. 2012 Jul [citado 20 de mayo del 2018]; 4(3): 170–177. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3424845/>.
 48. Prof. Federico Gago Badenas Área de Farmacología Departamento de Ciencias Biomédicas Universidad de Alcalá. España-Madrid: [Internet]. Curso académico 2018 –2019 [citado 20 de mayo del 2018]; Disponible en:

http://www3.uah.es/farmamol/Public/PDF_files/IntroFarmaExperim.pdf

49. Munglue P, Kupittayanant S, Kupittayanant P. Effect of Watermelon (*Citrullus lanatus*) Flesh Extract on Sexual Behavior of Male Rats. CMUJ Special Issue on Food and Applied Bioscience [Internet]. 2014 [citado 20 de mayo del 2018];13(1): 519-527. Disponible en:
http://cmuj.cmu.ac.th/sites/default/files/pdf/special_issue/SpecialIssuev13_1/Fullpage/010Special%20Food.pdf.
50. Ahirrao R, Patel R, Pokal M, Patil K, Suryawanshi P. Phytochemical screening of leaves of *Jatropha curcas* plant. IJRAP [Internet]. 2011 Jul [citado 20 de mayo del 2018]; 2 (4):1324-1327 Disponible en:
http://www.ijrap.net/admin/php/uploads/598_pdf.pdf.
51. Ochei J, Enitan S, Effedua H, Omodiale P, Giwa O. Libido Enhancement Potential of Piper guineense in Male Wistar Rats. Asian Journal of Biology [Internet]. 2017 [citado 20 de mayo del 2018]; 4(4): 1-9. Disponible en:
http://www.journalrepository.org/media/journals/AJOB_59/2017/Dec/Enitan442017AJOB36542.pdf.
52. Shang H, Wu Y, Liao C, Chiueh T, Lin Y, Chiang H. Long-term administration of ketamine induces erectile dysfunction by decreasing neuronal nitric oxide synthase on cavernous nerve and increasing corporal smooth muscle cell apoptosis in rats. Oncotarget [Internet]. 2017 Sep [citado 20 de mayo del 2018]; 26; 8(43): 73670–73683. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650290/pdf/oncotarget-08-73670.pdf>.
53. Saleema U, Aminb S, Ahmadb B, Azeemb H, Anwarb F, Mary S. Contents lists available at ScienceDirectToxicology Reportsjournal homepage: www.elsevier.com/locate/toxrep Acute oral toxicity evaluation of aqueous ethanolic extract of *Saccharum munja* Roxb. roots in albino

mice as per OECD 425 TG. Toxicology Reports [Internet]. 2017 [citado 20 de mayo del 2018]; 4: 580-585. Disponible en:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/0A14D7C2032BD59120DFCCA4911FCB8D73F1184199D2F6214BA50E856A95FE0844363A8CA6853663AD6E0E50188EE3B5>.

54. Bussmann R, Glenn A. Medicinal plants used in Northern Peru for reproductive problems and female health. n Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine [Internet]. 2010 [citado 20 de mayo del 2018]; 6:30. Disponible en:
<https://ethnobiomed.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1746-4269-6-30>.
55. Nwafor P, Oniyide V. Aphrodisiac Effects of Methanol Extract of *Smilax Kraussiana* Root in Experimental Rats. Afr. J. Biomed. Res. [Internet]. 2017 Jan [citado 20 de mayo del 2018]; 20, 65- 73. Disponible en:
<https://www.ajol.info/index.php/ajbr/article/view/155646/145275>.
56. Gbankoto A, Anago E, Houndjo P, Adjahouinou D, Gbaguidi F. Effect of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Caesalpinia bonduc* Root on Sexual Behaviour of Male Wistar Rats. International Journal of Multidisciplinary and Current Research. Int. J. of Multidisciplinary and Current research [Internet]. 2015 [citado 20 de mayo del 2018]; 3, 1137-1141. Disponible en: <http://ijmcr.com/wp-content/uploads/2015/11/Paper61137-11412.pdf>.
57. Dabhadkar D, Zade V. Evaluation of the Potential Aphrodisiac Activity of *Psoralea corylifolia* in Male Albino Rats. Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2013 [citado 20 de mayo del 2018]; 3(22) 18-27. Disponible en:
<https://www.alliedacademies.org/articles/evaluation-of-the-potential-aphrodisiac-activity-of-psoralea-corylifolia-in-male-albino-rats.pdf>.
58. Tajuddin, Ahmad S, Latif A, Qasmi I. Effect of 50% ethanolic extract of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry. (clove) on sexual behaviour of

normal male rats. BMC Complementary and Alternative Medicine [Internet]. 2004 [citado 20 de mayo del 2018]; 4:17 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC534794/pdf/1472-6882-4-17.pdf>.

59. Singh R, Ali A, Jeyabalan G, Semwal A. Current status of Indian medicinal plants with aphrodisiac potential. Journal of Acute Disease [Internet]. 2013 [citado 20 de mayo del 2018];13-21. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S2221618913600888/1-s2.0-S2221618913600888-main.pdf?_tid=50448003-9261-4756-8cd1-3d82037ec637&acdnat=1526853885_7fa5bd1ac5f98c886ddbbb3a3baae7a7
60. Fouche G, Afolayan A, Wintola O, Khorombi T, Senabe J. Effect of the aqueous extract of the aerial parts of *Monsonia angustifolia* E. Mey. Ex A. Rich., on the sexual behaviour of male Wistar rats. BMC Complement Altern Med. [Internet]. 2015 [citado 20 de mayo del 2018];15: 343. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592562/pdf/12906_2015_Article_880.pdf.
61. Abedi A, Parviz M, Karimian S, Rodsari H. Aphrodisiac Activity of Aqueous Extract of *Phoenix dactylifera* Pollen in Male Rats. Advances in Sexual Medicine [Internet]. 2013 [Consultado 15 de setiembre 2018]; 3, 28-34. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1004.8379&rep=rep1&type=pdf>
62. Zhang Y, Huang C, Liu S, Bai J, Fan X, Guo J. Effects of quercetin on intracavernous pressure and expression of nitrogen synthase isoforms in arterial erectile dysfunction rat model. Int J Clin Exp Med. [Internet]. 2015 [Consultado 15 de setiembre 2018]; 8(5): 7599–7605. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509250/pdf/ijcem0008-7599.pdf>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia:

Título: Efecto del extracto metanólico de la corteza de *Cinchona officinalis* L. (Cascarilla) en el comportamiento sexual de ratas machos.

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPOTESIS GENERAL	VARIABLES	METODOLOGIA
¿Cuál será el efecto del extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla) en el comportamiento sexual de ratas machos?	Determinar el efecto del extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla), en el comportamiento sexual de ratas machos.	El extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla) tiene efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.	Independiente: Extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla).	ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN Explicativo. Establece las causas de los eventos y efectos del extracto metanólico de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla).
PROBLEMA ESPECIFICO	OBJETIVO ESPECIFICO	HIPOTESIS ESPECIFICO	Dependiente: Efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.	METODO DE LA INVESTIGACIÓN Cuantitativo-Experimental Observacional DISEÑO DE LA INVESTIGACION Experimental puro. Porque se demostrará a nivel de animales de experimentación y realizado por los mismos investigadores POBLACION Y MUESTRA: Población: Treinta y seis ratas albinas machos. Muestra: Treinta, conformado por 5 grupos de 6 ratas machos TECNICAS DE RECOPIACION DE DATOS: -Fichas de reporte y cuadros de dosificación. -Fichas para observación de comportamiento sexual. TECNICAS DE PROCESAMIENTO: Tablas y Gráficos. analizados con el SPSS.24.0
¿Cuáles serán las clases de metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla), responsables del efecto sobre el comportamiento sexual de ratas machos?	Identificar las clases de metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla), responsables del efecto sobre el comportamiento sexual de ratas machos.	Las clases de metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla) son varios, y algunos los responsables del efecto sobre el comportamiento sexual de ratas machos.		
¿Cuál será la dosis óptima del extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla), de 100mg/Kg, 200mg/Kg o 300mg/Kg con mayor efecto en el comportamiento sexual de ratas machos?	Determinar la dosis óptima del extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla) de 100mg/Kg, 200mg/Kg y 300mg/Kg con mayor efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.	La dosis óptima del extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla) es de 100 a 300 mg/Kg, responsable del mayor efecto en el comportamiento sexual de ratas machos.		
¿El extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla), tendrá buen efecto comparado con el sildenafil a 5mg/Kg en el comportamiento sexual de ratas machos?	Determinar si el extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla) tiene buen efecto comparado con el sildenafil a 5mg/Kg en el comportamiento sexual de ratas machos.	El extracto metanólico de la corteza de <i>Cinchona officinalis</i> L. (Cascarilla), tiene buen efecto comparado con el sildenafil a 5mg/Kg en el comportamiento sexual de ratas machos.		

Anexo 2: Instrumento de registros de datos:

Rat #	Grupo Evaluado	Frecuencia Montaje al Día 1	Frecuencia Montaje al Día 3	Frecuencia Montaje al Día 7	Frecuencia Intromisión al día 1	Frecuencia Intromisión al Día 3	Frecuencia Intromisión al día 7	Frecuencia Ejecución al día 1	Frecuencia Ejecución al Día 3	Frecuencia Ejecución al día 7	Latencia de Montaje al Día 1	Latencia de Montaje al Día 3	Latencia de Montaje al Día 7	Latencia Intromisión al día 1	Latencia Intromisión al Día 3	Latencia Intromisión al día 7	Latencia Ejecución al día 1	Latencia Ejecución al Día 3	Latencia Ejecución al día 7
1	1	6	8	8	5	8	7	5	6	5	360"	240"	245"	380"	240"	320"	380"	357"	390"
2	1	8	8	9	5	5	7	4	5	5	300"	290"	270"	390"	360"	380"	420"	360"	432"
3	1	9	8	9	5	6	6	5	4	6	240"	242"	260"	300"	290"	320"	300"	350"	320"
4	1	7	9	9	7	8	7	5	5	4	312"	245"	270"	312"	310"	380"	400"	310"	428"
5	1	9	9	10	7	8	8	6	5	5	255"	248"	230"	350"	290"	320"	390"	400"	415"
6	1	8	9	9	5	7	6	5	5	6	280"	255"	255"	310"	350"	290"	310"	425"	290"
1	2	14	16	16	13	13	15	10	10	11	75"	70"	68"	89"	95"	90"	89"	120"	90"
2	2	16	16	18	13	11	14	11	11	10	85"	65"	60"	90"	99"	90"	110"	99"	112"
3	2	18	15	15	15	10	11	11	9	9	63"	78"	70"	80"	95"	70"	118"	120"	98"
4	2	16	19	20	12	14	15	10	12	10	75"	60"	70"	85"	85"	89"	112"	119"	110"
5	2	15	17	19	13	13	15	9	10	10	90"	62"	55"	111"	102"	70"	112"	102"	111"
6	2	18	18	18	11	12	16	11	9	9	62"	65"	59"	75"	83"	59"	100"	95"	118"
1	3	8	9	10	7	7	6	6	7	6	304"	290"	234"	330"	350"	355"	330"	350"	355"
2	3	9	7	9	9	5	8	8	4	6	288"	300"	270"	288"	355"	270"	354"	415"	333"
3	3	9	8	10	7	6	7	7	6	5	248"	250"	235"	310"	325"	302"	310"	325"	388"
4	3	8	8	9	6	8	8	6	5	5	259"	244"	230"	320"	244"	298"	320"	310"	350"
5	3	7	9	9	5	6	7	4	6	6	299"	238"	256"	350"	305"	290"	400"	305"	320"
6	3	7	8	8	7	8	5	4	5	5	265"	263"	277"	265"	263"	322"	388"	355"	322"
1	4	8	9	8	8	8	8	6	6	8	243"	230"	224"	243"	298"	224"	305"	314"	224"
2	4	9	9	8	7	8	8	6	6	7	230"	222"	258"	299"	250"	258"	299"	302"	300"
3	4	9	10	10	7	8	8	5	7	7	222"	235"	225"	290"	285"	303"	333"	320"	303"
4	4	10	10	9	7	9	7	5	7	6	243"	233"	253"	301"	300"	290"	338"	353"	290"
5	4	9	8	10	9	8	9	7	5	5	288"	225"	230"	288"	225"	230"	330"	315"	300"
6	4	10	9	10	7	7	7	6	5	7	250"	230"	223"	298"	279"	277"	349"	310"	277"
1	5	9	11	10	8	8	7	6	6	5	231"	210"	218"	269"	243"	250"	290"	300"	330"
2	5	8	10	10	5	9	8	5	7	7	230"	208"	205"	295"	240"	270"	295"	300"	270"
3	5	11	11	12	7	9	9	5	6	7	200"	198"	180"	266"	224"	255"	266"	224"	299"
4	5	9	11	13	7	8	9	5	5	7	220"	190"	155"	290"	238"	204"	290"	302"	244"
5	5	10	10	13	6	5	8	6	5	7	180"	200"	165"	269"	299"	224"	269"	299"	224"
6	5	11	11	12	9	8	9	7	5	8	160"	175"	150"	204"	175"	199"	280"	230"	220"

- 1 Agua destilada
- 2 Sildenafil
- 3 100mg/Kg EMCCO
- 4 200mg/Kg EMCCO
- 5 300mg/Kg EMCCO

VI Intervención Evaluada (EMCCO)
VD Comportamiento Sexual

Registro de alimentación y peso de los animales en experimentación

RATAS	Alimentación	Pesos
01-06	Dieta estándar con agua ad libitum	250g a 350g
07-12	Dieta estándar con agua ad libitum	250g a 350g
13-18	Dieta estándar con agua ad libitum	250g a 350g
19-24	Dieta estándar con agua ad libitum	250g a 350g
25-30	Dieta estándar con agua ad libitum	250g a 350g

Anexo 3: Inducción de la disfunción sexual por ketamina:

Tratamiento	Muestra	Dosificación 50mg/kg	Observación
Grupo 01 Control normal Dieta basal	05		
Grupo 02 Dieta alta en grasas saturadas	05		
Grupo 03 Dieta alta en grasas saturadas	05		
Grupo 04 Dieta alta en grasas saturadas	05		
Grupo 05 Dieta alta en grasas saturadas	05		
Grupo 06 Dieta alta en grasas saturadas	05		

Anexo 4: Administración y Tratamiento:

Tratamiento	Muestra	Observación
Grupo 01 Control normal 10ml/Kg/día	06	
Grupo 02 Sildenafil 5mg/Kg/día	06	
Grupo 03 EMCCO 100mg/Kg/día	06	
Grupo 04 EMCCO 200mg/día	06	
Grupo 05 EMCCO 300mg/Kg/día	06	

Anexo 5: Testimonio fotográfico



Figura 20: Prueba de toxicidad



Figura 21: Preparación de los extractos



Figura 22: Administración del EMCCO día 1



Figura 23: Administración del EMCCO día 3



Figura 24: Primer día de prueba



Figura 25: Séptimo día de prueba

Anexo 6: Identificación Taxonómico



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

CONSTANCIA N° 113-USM-2018

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (planta completa) recibida del alumno **Héctor ROMERO SANCHEZ** de la Facultad de Ciencias Farmacológicas y Bioquímica de la Universidad Particular Inca Garcilaso de la Vega; ha sido estudiada y clasificada como: ***Cinchona officinalis* L.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: RUBIALES

FAMILIA: RUBIACEAE

GENERO: *Cinchona*

ESPECIE: *Cinchona officinalis* L.

Nombre vulgar: "Cascarilla"

Determinado por Dra. Joaquina Albán Castillo

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 06 de abril de 2018

ACE/ddb



Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRIA
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

Av. Arendel 1256, Jesús María
Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú

Teléfono:
619-7000 anexo 5701, 5703, 5704

E-mail: museohn@unsmm.edu.pe
<http://museohn.unsmm.edu.pe>