

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**



**Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las
hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy",**

Ayacucho 2012

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

PRESENTADO POR:

Bach. NAVARRO PARAGUAY, HELDER

AYACUCHO – PERÚ

2013

Acta de Sustentación de tesis

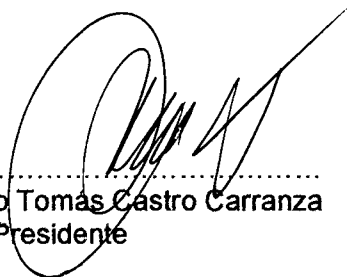
RD N° 100 – 13 – FCB – D

Bach. Helder, NAVARRO PARAGUAY

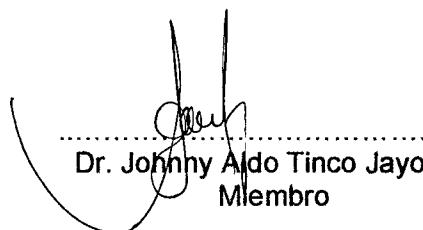
En la ciudad de Ayacucho, a los ocho días del mes de agosto del año dos mil trece, en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UNSCH, siendo las cuatro y diez minutos de la tarde, los miembros del jurado calificador bajo la presencia del Dr. Segundo Tomás Castro Carranza e integrado por los siguientes docentes: Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo, Mg. Marco Rolando Aronés Jara, Mg. Hugo Roberto Luna Molero, Blga. Laura Aucasime Medina y actuando como secretaria docente la Blga. Rosa Cortez Saavedra para recepcionar para la sustentación de la Tesis titulada: "Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy", Ayacucho – 2012, presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica Helder NAVARRO PARAGUAY, quien pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Como primer acto el Presidente del jurado calificador dio instrucciones al sustentante para su exposición, el que no debe extenderse de los cuarenta y cinco minutos. Culminada la exposición, el Presidente solicitó la participación de los miembros del jurado calificador, para realizar sus observaciones, preguntas o aclaraciones que crean por conveniente para realizar la calificación correspondiente. Los miembros del jurado calificador participan en el siguiente orden: Blga. Laura Aucasime Medina, Mg. Marco Rolando Aronés Jara, Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo, Mg. Hugo Roberto Luna Molero como asesor y finalmente el Dr. Segundo Tomás Castro Carranza como Presidente. Culminada la fase de participación de los miembros del jurado calificador, el presidente invitó al sustentante y al público asistente a abandonar el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UNSCH, para que el jurado calificador pueda deliberar y realizar su calificación en privado, obteniendo la siguiente calificación:

JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	RESPUESTA A PREGUNTAS	PROMEDIO
Dr. Johnny A. Tinco Jayo	16	16	16
Mg. Marco Rolando Aronés Jara	17	17	17
Mg. Hugo Roberto Luna Molero	17	16	17
Blga. Laura Aucasime Medina	15	15	15
		PROMEDIO FINAL:	16

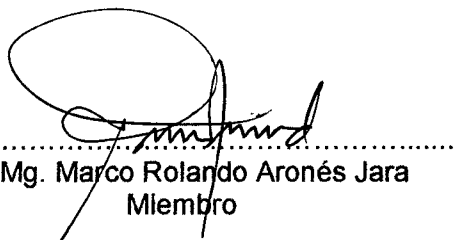
De la evaluación realizada el sustentante obtuvo la nota promedio de DIECISEIS (16) de lo cual dan Fe los miembros del Jurado Calificador estampando su firma al pie del Acta. Culminando el acto de sustentación siendo las cinco y cuarenta y dos de la tarde.



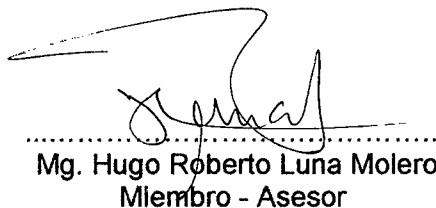
.....
Dr. Segundo Tomás Castro Carranza
Presidente



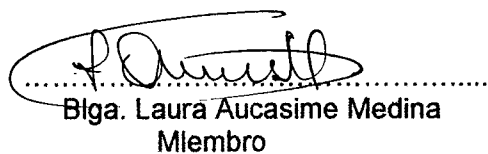
.....
Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo
Miembro



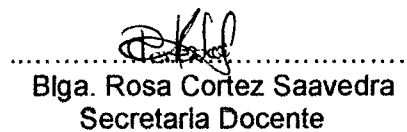
.....
Mg. Marco Rolando Aronés Jara
Miembro



.....
Mg. Hugo Roberto Luna Molero
Miembro - Asesor



.....
Blga. Laura Aucasime Medina
Miembro



.....
Blga. Rosa Cortez Saavedra
Secretaria Docente

DEDICATORIA

A mi madre Bertha Paraguay, abuela Teófila
Mucha y Aurea Torres.

AGRADECIMIENTO

A mi *Alma Mater* la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, que acogieron y permitieron formar como profesional gracias a sus enseñanzas.

Al asesor Q.F. Hugo Roberto Luna Molero, por su constante asesoramiento y apoyo durante la realización de mi trabajo de investigación.

A los docentes de la E.F.P. de Farmacia y Bioquímica, Mg. Q.F. Enrique Aguilar Felices, Dr. Q.F. Aldo Johnny Tinco Jayo, Mg. Marco Rolando Aronés Jara y Q.F. Roxana León Aronés.

A todas aquellas personas que con su ayuda hicieron posible la culminación del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE GENERAL	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
I INTRODUCCIÓN	1
II MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel)	5
2.2.1. Clasificación taxonómica	5
2.2.2. Descripción botánica	6
2.2.3. Distribución y hábitat	6
2.2.4. Usos	6
2.3. Metabolitos secundarios con actividad antiulcerosa	7
III. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1. Ubicación del trabajo de investigación	13
3.2. Población	13
3.3. Muestra	13
3.4. Animales de experimentación	14
3.5. Métodos para la recolección de datos	14
3.6. Análisis de datos	17
3.6.1. Actividad antiulcerosa	17
3.6.2. Toxicidad Aguda DL ₅₀	17
IV. RESULTADOS	19
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES	32
VII. RECOMENDACIONES	33
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	36

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico	20
Tabla 2. Porcentaje de inhibición de úlceras según dosis de Ranitidina y extractos	24

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química de la 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides	7
Figura 2. Estructura química de la Ranitidina	10
Figura 3. Valores de pH del contenido gástrico según tratamiento	21
Figura 4. Volumen de moco gástrico por efecto del tratamiento	22
Figura 5. Índice de ulceración en <i>Rattus norvegicus</i> "ratas" albinos según tratamiento	23
Figura 6. Variación de peso por efecto del extracto según tiempo	25

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Clasificación taxonómica <i>Senna birostris</i>	37
Anexo 2. Flujiograma del estudio del efecto antiulceroso del extracto	38
Anexo 3. Recolección de las hojas de " <i>Senna birostris</i> "	39
Anexo 4. Secado de las hojas de <i>Senna birostris</i>	40
Anexo 5. Esquema de los ensayos con el extracto	41
Anexo 6. Escala de marhuenda	42
Anexo 7. Tubos con resultados del tamizaje fitoquímico	43
Anexo 8. Administración del extracto hidroalcohólico	44
Anexo 9. Lesiones gástricas en extendidos de estómago sin tratamiento	45
Anexo 10. Extendidos de estómagos tratados con Ranitidina	46
Anexo 11. Extendido de estómagos tratados con 100 mg/kg del extracto	47
Anexo 12. Extendidos de estómagos tratados con 200 mg/kg del extracto	48
Anexo 13. Extendidos de estómagos tratados con 400 mg/kg del extracto	49
Anexo 14. Análisis de Kruskal Wallis del índice de ulceración	50
Anexo 15. Comparación de medias mediante la prueba ANOVA y Duncan	51
Anexo 16. Comparación de medias mediante la prueba ANOVA y Duncan	52
Anexo 17. Análisis de varianza (ANOVA) del ensayo de toxicidad aguda en <i>Mus musculus</i> ratones hembras	53
Anexo 18. Matriz de consistencia	54

RESUMEN

La hiperacidez gástrica y la úlcera gastroduodenal constituyen un problema muy común a nivel global, condicionados en gran medida por los hábitos nutricionales, el consumo indiscriminado de AINE's y por la bacteria *Helicobacter pylori*.¹ En el presente trabajo de investigación se determinó el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" en *Rattus norvegicus* ratas. Se recolectaron las hojas de "mutuy" en el distrito de Chiara, provincia Huamanga, departamento de Ayacucho, las cuales fueron llevadas a los laboratorios de Farmacia de la UNSCH, donde se preparó un extracto hidroalcohólico con alcohol al 80 %. El tipo de investigación básica experimental, método utilizado fue de Lee, la inducción de úlcera gástrica tras la administración de etanol absoluto.² Se realizó la marcha fitoquímica. Los animales fueron distribuidos en cinco grupos de cinco donde se les administró como control: agua destilada y estándar Ranitidina 100 mg/kg; los extractos fueron administrados a una dosis de 100, 200 y 400 mg/kg respectivamente. Se reportó la presencia de: catequinas, azúcares reductores, taninos y fenoles, saponinas y flavonoides. Los porcentajes de inhibición de úlceras fueron de 61,56 % para el extracto de 400 mg/kg; el cual posee acción similar con la Ranitidina con un 65,38 %; para los extractos de 100 y 200 mg/kg mostraron 45,46 % y 60,61 %. Así mismo, se observó la variación de pH en los extractos 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg, Ranitidina y blanco fueron 3,52; 3,72; 4,68; 5,0 y 3,09 respectivamente. Se compararon los volúmenes de moco gástrico mostrando los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg, Ranitidina y blanco valores de 4,28; 4,38; 5,96; 5,56 y 3,82 ml respectivamente, en el cual se observa mejores resultados con el extracto de 400 mg/kg.

Se concluye que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy", tiene efecto antiulceroso frente al daño inducido por etanol absoluto.

Palabras clave. *Senna birostris* (Dombey ex Vogel), efecto antiulceroso.

I. INTRODUCCIÓN

Desde hace más de un siglo la enfermedad ulcerosa péptica constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En la actualidad se han reconocido factores de mayor importancia en la génesis de úlcera péptica: Infección por *Helicobacter pylori* y uso de AINE's. Se estima que el aumento de este tipo de enfermedad es un problema de salud pública de creciente importancia debido a los cambios en el estilo de vida. Su etiología es multifactorial y ocurre cuando existe un desbalance entre factores agresivos y defensivos en la mucosa gastroduodenal.¹

En los últimos años las plantas medicinales han tomado un notable auge, lo que ha representado un resurgimiento de la medicina tradicional; esto se debe en gran parte a la necesidad de buscar nuevos medicamentos que posean el efecto terapéutico deseado, fundamentalmente para dar soluciones a problemas de salud.

En pos de solucionar este problema de salud, la búsqueda de plantas y de preparados de hierbas que contribuyan al tratamiento de esta enfermedad se torna cada vez más intensivo en todo el mundo en mérito a su tradicionalidad a través del tiempo. Este hecho ha creado especial interés en el estudio científico de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel), considerando además que aún no se ha

demostrado científicamente su efecto antiulceroso. En este sentido, se estudió y se demostró el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) en ratas albinos, utilizando el método Lee, la inducción de úlcera gástrica tras la administración de etanol absoluto usando como medicamento de referencia Ranitidina y comparando el efecto antiulceroso a diferentes concentraciones. Por tal motivo, se plantearon los siguientes:

Objetivo General

Evaluar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy".

Objetivos Específicos

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy".
- Determinar la mejor dosis del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy".
- Comparar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" con el fármaco de referencia, Ranitidina.
- Evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de las hojas *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" por el método dosis límite.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Evans.³ plantea que la actividad antiulcerosa fue ampliamente investigada para muchas especies de plantas medicinales, utilizando diferentes métodos y modelos de investigación para evaluar los procesos ulcerosos. Dicha actividad se le atribuye a la presencia de flavonoides y otros compuestos en diferentes especies estudiadas.

Senna birostris no cuenta con estudios farmacológicos en relación con una posible propiedad antiulcerosa en nuestro medio. Sin embargo, es importante mencionar que existen varios estudios de sus congéneres respecto a la mencionada propiedad farmacológica.

Bhalodia *et al.*⁴ evaluaron los extractos de *Cassia fistula* actividad antimicrobiana de algunas cepas bacterianas y fúngicas. Hidroalcohólico y extractos de cloroformo de *Cassia fistula*, fueron evaluados para el potencial actividad antimicrobiana. La actividad antimicrobiana se determinó tanto en los extractos utilizando el método de difusión en disco de agar. Los extractos fueron eficaces en los microorganismos ensayados. Las actividades antibacterianas y antifúngicas de los extractos de disolventes (5, 25, 50, 100, 250 mg/ml) se ensayaron frente a dos bacterias Gram positivas y negativos patógenos humanos y tres hongos, respectivamente. Los extractos crudos exhiben

moderada a fuerte actividad contra la mayoría de las bacterias ensayadas. Las cepas bacterianas ensayadas fueron *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, y cepas de hongos fueron *Aspergillus. niger*, *Aspergillus. clavatus*, *Candida albicans*. El potencial antibacteriana de los extractos se encontró que era dependiente de la dosis. Las actividades antibacterianas del extracto eran debido a la presencia de diversos metabolitos secundarios. Por lo tanto, estas plantas se pueden utilizar para descubrir los productos naturales bioactivos que pueden servir como potenciales en el desarrollo de nuevas actividades de investigación farmacéuticos.

Barrese *et al.*⁵ realizaron estudio fitoquímico de extractos alcohólicos, etéreo y acuoso de *Cassia alata* L. se realizó la caracterización del extracto fluido y la droga cruda para establecer sus índices de calidad. Para la obtención de las muestras, se recurrió a extracciones consecutivas utilizando disolventes de diferentes polaridades; en el caso de extracto fluido, etanol al 30 %, la droga cruda se obtuvo por trituración de hojas secas de la planta en una hoja y molino de martillos. Para tamizaje fitoquímico se emplearon técnicas simples y rápidas, se detectó la presencia de taninos, flavonoides, esteroides en el extracto acuoso y quinonas en el extracto alcohólico. La gran diversidad de compuestos químicos presentes en la *Cassia alata* L, lo que fundamenta el uso de este extracto en la curación de diversas enfermedades.

Guerra *et al.*⁶ en el presente trabajo evaluaron la actividad antimicrobiana *in vitro* de diferentes formulaciones elaboradas de especie *Senna alata*. Se empleó el método de diluciones en medio líquido y se determinó la concentración mínima inhibitoria y/o mínima microbicida frente a microorganismos de interés clínico humano. Fue demostrado el potencial antimicrobiano del extracto fluido al 70 %. Para evaluar la actividad antimicrobiana *in vitro* se empleó el método de diluciones seriadas en medio Triptona soya caldo para las bacterias y Sabouraud

líquido para los hongos. Los tubos con las diluciones de la sustancia prueba fueron inoculados con los microorganismos e incubados a 37 y 28°C, respectivamente. Fue determinada la concentración mínima inhibitoria (CMI) del crecimiento, transcurridas 24 h para las bacterias, 48 h para la levadura, siete días para el hongo ambiental y 14 días para los dermatofitos. En aquellos casos donde se observó inhibición se tomaron alícuotas de cinco µl y se sembraron en medios específicos, libres del agente antimicrobiano: Agar sabouraud dextrosa en dependencia del microorganismo. La menor concentración de la muestra capaz de producir un daño letal sobre la célula microbiana fue definida como la concentración mínima microbicida (CMB o CMF). El inóculo usado fue 105 unidades formadoras de colonias/ml (ufc/ml) para bacterias y la levadura 104 ufc/ml para hongos. Fue evaluado un rango de concentraciones entre 0,04 y 10 mg/ml.

2.2. *Senna birostris* (Dombey ex Vogel)

2.2.1 Clasificación taxonómica

- DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
- CLASE : MAGNOLIOPSIDA
- SUB CLASE : ROSIDAE
- ORDEN : FBALES
- FAMILIA : CAESALPINACEAE
- GÉNERO : Senna
- ESPECIE : *Senna birostris* (Dombey ex Vogel)
- N. V. : "mutuy"

Fuente: Anexo 1

Reynel *et al.*⁷ indica cuyo sinónimo taxonómico es *Cassia birostris*.

2.2.2. Descripción botánica

Es un arbusto de porte usualmente pequeño. Mide unos dos a cinco metros de altura. Tiene la copa globosa con el follaje denso y oscuro. Las hojas son compuestas, paripinnadas, alternas. Sus láminas son glabras (no tienen pelos). Las flores se hallan dispuestas en racimos simples, terminales o axilares son vistosas y de color amarillo. Son hermafroditas poseen cáliz con cinco sépalos libres y corola con cinco pétalos libres de color amarillo intenso. Tienen siete estambres con el ovario. Los frutos son legumbres portan unas cuatro a 10 semillas.⁷

2.2.3. Distribución y hábitat

Se encuentra en toda la región andina, entre 1 900 a 4 000 msnm. En el Perú crece de modo silvestre en toda la sierra, sobre todo en las zonas secas.⁷

2.2.4. Usos

Una modalidad tradicional de uso de esta especie en la sierra central del Perú es como cerco vivo alrededor del predio agrícola y la vivienda. Esto permite adicionalmente la protección de los suelos ante la erosión. Las raíces hervidas en agua proporcionan un tinte de color amarillo que se emplea para el teñido de textiles. Las hojas tiernas se frotran sobre las partes afectadas para curar el herpes.⁷

En la sierra central peruana *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" es empleada en el tratamiento de la disentería, diarreas y cólicos.⁸

2.3. Metabolitos secundarios con actividad antiulcerosa

Flavonoides

Desde el punto de vista químico, los flavonoides son fenoles de tipo diarilpropano (Ar-C₃-Ar) unidos, a una cadena de azúcar; están constituidos por un anillo bencénico condensado a una γ -pirona sustituida en posición 2(3) por un radical fenilo. La acción antiinflamatoria que poseen muchos flavonoides se

relaciona en parte con su interacción con diversos enzimas implicados en el metabolismo del ácido araquidónico. Los flavonoides inhiben la liberación de histamina, la migración celular en el proceso inflamatorio y muchos muestran actividad frente a la úlcera péptica, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal. Este efecto puede ser mediado por distintos mecanismos:

- Gastroprotector por activación de los mecanismos fisiológicos de defensa; incrementa la cantidad y calidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoproteico.
- Por estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas.
- Disminución de la secreción de pepsina.
- Bloquea la actividad enzimática de histidin-decarboxilasa, que cataliza la síntesis de histamina.⁹

Son compuestos fenólicos, son en su mayoría pigmentos responsables de la coloración de flores y de algunos frutos; que poseen 15 átomos de carbono, en los cuales dos núcleos bencénicos están unidos por un eslabón de tres carbonos.¹⁰

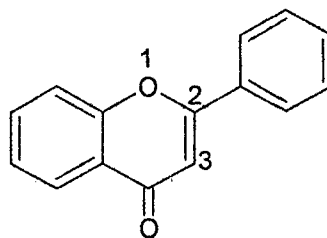


Figura 1. Estructura química de la 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides.

Fuente: Bruneton¹⁰

Taninos

Los taninos se han utilizado desde la antigüedad por sus propiedades astringentes en uso interno y externo. Esta propiedad está ligada, a su capacidad para unirse a las proteínas de la piel y de las mucosas, provocando una especie de curtido que hace que las capas superficiales sean menos permeables y protejan a las capas subyacentes, de ahí su empleo en uso externo como cicatrizantes y en el tratamiento de quemadura.⁹

Los taninos son compuestos fenólicos hidrosolubles, que presentan junto a las reacciones clásicas de los fenoles, la propiedad de precipitar alcaloides, gelatina y otras proteínas. Las aplicaciones de drogas con taninos son limitadas y derivan de sus propiedades astringentes: por vía interna ejercen un efecto antidiarreico y antiséptico, por vía externa impermeabilizan las capas más externas de la piel y mucosas, protegiendo así las capas subyacentes; a esto hay que añadir un efecto vasoconstrictor sobre los pequeños vasos superficiales.¹⁰

2.4. Úlcera

Se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa. Las úlceras se producen en el estómago o el duodeno, y con frecuencia son de naturaleza crónica.¹¹

2.4.1. Úlcera péptica

Es una pérdida de sustancia circunscrita de la membrana mucosa que penetra hasta la muscular mucosae y, a veces, a la submucosa y a la capa muscular. Puede situarse en cualquier zona del tracto digestivo expuesta al jugo gástrico que contiene ácido y pepsina. Su localización más frecuente es el estómago o el duodeno, aunque también puede presentarse en el esófago, o aparecer después de la gastroyeyunostomía. Hoy se distinguen las úlceras duodenal y gástrica

como enfermedades fundamentalmente diferentes con fisiopatología, presentación clínica y tratamientos distintos.¹²

2.4.2. Úlcera gástrica

Es una lesión de la membrana mucosa que recubre interiormente el estómago y el duodeno, sobre la mucosa que recubre la porción del estómago denominada antro, la más cercana al píloro y, de modo preferente en la curvatura menor del estómago.¹³

Fisiopatología

Las úlceras tanto gástricas como duodenales refleja un origen multifactorial, consecuencia de una combinación de anormalidades fisiológicas, factores genéticos y medioambientales. Se trata de un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido y pepsina) y los defensivos presentes en la mucosa gastroduodenal (moco y bicarbonato, microvasculatura, reparación y regeneración celular). Entre los factores responsables de la hipersecreción ácida estaría el incremento de la masa de células parietales y la mayor sensibilidad de estas células a los secretagogos (gastrina, histamina y acetilcolina). Entre los factores defensivos, el moco producido contiene una gran cantidad de glucoproteínas de bajo peso molecular que confieren las propiedades de resistencia frente a los agentes agresivos. El bicarbonato también presente contribuye a generar un ambiente tamponado, neutralizando el ácido que pudiera retrofundir. Las úlceras aparecen ante circunstancias externas que debilitan la capacidad de la mucosa de defenderse de su propio ácido, como son la infección por *Helicobacter pylori* o los AINE's.¹⁴

2.5. Drogas antiulcerosas inhibidoras de los receptores H₂

Compiten por la histamina de forma reversible y muy selectiva a nivel del receptor H₂. Consiste en inhibir la secreción ácida a nivel gástrico, siendo muy escasas sus acciones en otros territorios. La potencia antisecretoria varía

bastante con los diferentes antagonistas H_2 , pero todos inhiben la secreción ácida basal, la estimulada por secretagogos (gastrina, colinomiméticos, histamina) e inducida por estímulos fisiológicos como los alimentos, la distensión gástrica etc. No afecta la concentración de pepsina en la secreción gástrica, pero al reducir el volumen total de jugo gástrico, la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida y su activación reducida por el aumento en el pH intragástrico.¹⁵

a. Ranitidina

Farmacología. La Ranitidina, contiene un anillo furano sustituido, es un antagonista de los receptores H_2 , indicado para el tratamiento de corto plazo de la úlcera duodenal y para el manejo de cuadros hipersecretorios como el síndrome de *Zollinger – Ellison* y la mastocitosis sistémica.¹⁶

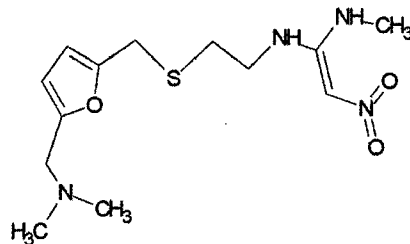


Figura 2. Estructura química de la Ranitidina

Fuente: Flórez¹⁶

A diferencia de la cimetidina la Ranitidina contiene una molécula amino metil furano en lugar de un anillo imidazol. Esta desviación de la estructura del anillo imidazol permite una droga con gran potencia y larga duración de acción. Además la efectividad farmacológica de la Ranitidina demostró que no era necesaria la estructura imidazólica para el reconocimiento y enlace al receptor H_2 de la histamina, y que la pérdida de este tipo de anillo más bien disminuye el tipo y la incidencia de reacciones adversas.¹⁷

Mecanismo de acción

Los antagonistas del receptor H₂ inhiben la producción de ácido por competencia reversible de la unión de la histamina a los receptores H₂ en la membrana basolateral de las células parietales.¹⁸

Farmacocinética

Los antagonistas del receptor H₂ se absorben rápidamente después de administración por vía oral, y alcanzan concentraciones séricas máximas en el transcurso de una a tres horas. La absorción puede estimularse por alimento o disminuirse con antiácidos, pero probablemente estos efectos no tienen importancia clínica. Se obtienen con rapidez valores terapéuticos después de las dosis intravenosas y se conservan durante seis a ocho horas. Cantidades pequeñas (<10 a casi 35%) de estos medicamentos se metabolizan en el hígado, pero una fracción hepática no es en sí misma una indicación para ajustar la dosis. Estos fármacos y sus metabolitos se excretan a través de los riñones por filtración y secreción tubular renal.¹⁹

Protectores de la mucosa

Actualmente se dispone de sucralfato y dosmalfato. El primero es una sal de aluminio sulfatada, un derivado glúcido. Su polimerización en el estómago genera una sustancia altamente viscosa cargada negativamente con capacidad de unirse a los restos catiónicos, localizándose sobre la superficie ulcerada. De este modo, se cubre y se protege del ataque ácido – péptico. Dosmalfato es un fármaco con una estructura compleja de tipo heterósido: sales de aluminio sulfatadas sobre un resto azucarado y unido a una molécula de naturaleza flavónico. Su mecanismo, además de la capacidad polimerizadora anteriormente descrita, se amplía con una actividad estimulante de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa y con la acción antioxidante que proporciona el resto flavónico. La utilidad de ambas moléculas se dirige al tratamiento de las

lesiones pépticas en general, pero especialmente en las inducidas por los AINE's. Los efectos secundarios no son graves ni frecuentes: estreñimiento molestias abdominales o flatulencia que se evita siguiendo un régimen alimenticio con alto contenido de fibra y elevada ingestión de líquidos.²⁰

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación del trabajo de investigación

El presente trabajo de investigación se realizó en los Laboratorios de Farmacognosia, Toxicología y Farmacología, del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas, de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de junio a diciembre del 2012.

3.2. Población

Hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" que fueron recolectadas en el distrito de Chiara, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho ubicado a 3 527 m.s.n.m. (Anexo 3)

3.3. Muestra

Se recolectaron aleatoriamente tres kg de hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" en horas de la mañana (nueve horas) (Anexo 3). Se seleccionaron las plantas libres de cualquier tipo de lesión; luego fueron limpiados, secados aproximadamente una semana sobre papel periódico en una habitación bien ventilada, siendo trasladado a los laboratorios de Farmacia de la UNSCH, una parte fue enviada para su identificación botánica al Laboratorio de Botánica de la UNSCH (Anexo 1)

3.4. Animales de experimentación

Se utilizaron 25 *Rattus norvegicus* ratas albinos de 200-250 g machos, que fueron adquiridos en el Instituto Nacional de Salud (INS) – Lima, y transportados al bioterio del Área de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH. Estuvieron en adaptación por siete días, a una temperatura ambiente con dieta balanceada y agua *ad libitum*. Para la prueba toxicológica se utilizaron 10 *Mus musculus* ratones wistar de 18-20 g hembras adquiridos en el Instituto Nacional de Salud (INS) – Lima y llevados al bioterio del Área de Farmacia de la UNSCH, los cuales estuvieron en adaptación por siete días.

3.5. Métodos para la recolección de datos

3.5.1. Preparación del extracto hidroalcohólico

Se pesaron 250 g de la muestra seca y molida, para macerarlo se colocó en frascos de color ámbar al cual se le adicionó tres litros de alcohol de 80°; hasta que cubra a la muestra por un cm de diferencia. Se maceró la muestra por siete días agitándolo cada día constantemente para su distribución homogénea.

3.5.2. Preparación de las concentraciones del extracto hidroalcohólico

Se filtró el extracto hidroalcohólico macerado, luego de lo cual se llevó al rotavapor para su concentración obteniéndose finalmente el extracto seco. El extracto seco se almacenó en la refrigerado hasta la preparación de una solución madre al 10% utilizando como vehículo agua destilada, seguidamente se prepararon concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg (Anexo 2).

3.5.3 Procedimiento para realizar el tamizaje fitoquímico

Se realizó reacciones de coloración y precipitación para identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico.²¹

3.5.4. Determinación de la actividad antiulcerosa

Fundamento: El etanol absoluto produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica, como consecuencia de su efecto tóxico directo, reduciendo la secreción de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoprotéica. Así mismo, disminuyen la gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabilizan las membranas lisosomales de las células glandulares, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia, a la liberación de hidrolasas ácidas, que por diversos mecanismos producen la lesión hística.²²

Método: El método que se usó fue propuesto por Lee y citado por el CYTED,² que se basa en el fundamento de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto.

Fármaco de referencia: Ranitidina 300 mg tableta recubierta, fabricado por Farminindustria S.A. Registro sanitario: NG - 532, lote: 10580341, vencimiento: mayo 2014.

Procedimiento experimental

- Aclimatación de los animales.
- Se pesó e identificó a cada *Rattus norvegicus* rata albino; luego fueron clasificados aleatoriamente en cinco grupos con cinco repeticiones.
- Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, dejándolos únicamente con agua *ad libitum*.
- Los tratamientos (agua, Ranitidina 100 mg/kg y los extractos de 100, 200 y 400 mg/kg) fueron administrados por vía oral con una cánula orogástrica.
- Transcurrida 30 minutos se administró el etanol 96° en una proporción de un ml/kg de animal.
- Trascurrido una hora después de la administración del etanol, los animales fueron sacrificados por desnucamiento.

- Inmediatamente se les efectuó laparotomía en el tercio medio de la línea abdominal, extrayéndose el estómago que es abierto por la curvatura mayor con la finalidad de obtener el contenido gástrico para su posterior determinación del pH y el volumen.
- En seguida se lavó cuidadosamente con una corriente suave de agua y luego se extendió los estómagos sobre una tabla de tecnopor utilizando alfileres.
- Finalmente se observó las úlceras formadas y se procedió a la valoración utilizando la escala de Marhuenda² (Anexo 6).

Determinación de los parámetros a evaluar

a) Índice de ulceración

Es el número de ulceraciones producidas por el etanol y se procedió a medir con una regla, según la escala de Marhuenda.²

b) Porcentaje de Inhibición de Úlceras. Los resultados se expresaron en porcentajes de inhibición respecto al índice de ulceración del lote control, según la siguiente expresión:

$$\% \text{ Inhibición de úlceras} = \left(\frac{IU_c - IU_p}{IU_c} \right) \times 100$$

Dónde:

IU_c = Índice de ulceración medio del lote control.

IU_p = Índice de ulceración medio del lote problema o patrón.

c) pH

El pH del contenido gástrico se midió con la ayuda del peachímetro

d) Volumen de moco gástrico

Una vez obtenido el contenido se midió el volumen de moco en una probeta.

3.3.5 Diseño experimental

El diseño empleado fue aleatorio con cinco tratamientos y cinco repeticiones para cada tratamiento del modo siguiente:

- Lote 1 (lote control): tratado únicamente con el vehículo, agua destilada.
- Lote 2 (lote patrón): tratado con el fármaco patrón, Ranitidina 100 mg/kg.
- Lote 3 (lote problema 1): tratado con extracto a una dosis de 100 mg/kg.
- Lote 4 (lote problema 2): tratado con extracto a una dosis de 200 mg/kg.
- Lote 5 (lote problema 3): tratado con extracto a una dosis de 400 mg/kg.

3.5.6. Determinación de toxicidad aguda (DL_{50})

Para la determinación de la toxicidad aguda del extracto, se emplearon 10 “ratones” wistar (hembras), previamente acondicionados. Los animales estuvieron en ayunas tres a cuatro horas antes de la administración. La sustancia experimental fue administrada en una sola dosis 2000 mg/kg. Dosis de acuerdo al peso por vía oral, usando una cánula adecuada. Terminada la dosificación se volvió a colocar la comida dos horas después.

Se observaron a los animales individualmente, después de la dosificación con atención especial durante las primeras cuatro horas, periódicamente durante las primeras 24 horas y después diariamente, hasta un total de 14 días.

Los pesos individuales de los animales, se determinaron antes de administrar la sustancia experimental, a los siete días y 14 días.²³

3.6. Análisis de datos

3.6.1. Actividad antiulcerosa

Los datos obtenidos fueron analizados mediante la escala de Marhuenda propuesta en el manual de CYTED² y sirvió para calcular el índice de ulceración que es el promedio de los tratamientos (Anexo 6).

Los resultados también fueron sometidos a la comparación entre varios lotes mediante la prueba de Kruskal Wallis y Duncan para evaluar las diferencias estadísticas al 95% de confianza.

3.6.2. Toxicidad Aguda DL₅₀

Con los datos obtenidos en la evaluación de la toxicidad aguda (DL₅₀), se elaboró el cuadro y el gráfico; calculando la media +/- desviación estándar de la variación de peso corporal de los ratones wistar (hembras) y se representó en Histograma.

Los resultados también fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) factor simple; para lo cual se usó el software SPSS, versión 19,0; para evaluar las diferencias estadísticas al 95 % de confianza.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico.

TIPO DE ENSAYO	TIPO DE METABOLITO SECUNDARIO	OBSERVACIONES	RESULTADOS
Catequinas	Catequinas	Fluorescencia verde esmeralda	+
Fehling	Azúcares reductores	Formación de una coloración rojo ladrillo	++
Espuma	Saponinas	Se forma ligera presencia de espuma.	+
Cloruro férrico	Fenólicos y taninos	precipitado color azul negruzco intenso	++
Shinoda	Flavonoides	Se observa un color anaranjado intenso	+++
Antocianinas	Antocianidina	Coloración rojo marrón	++

Leyenda:

- +++ Elevada cantidad
- ++ Moderada cantidad
- + Existe mínima cantidad

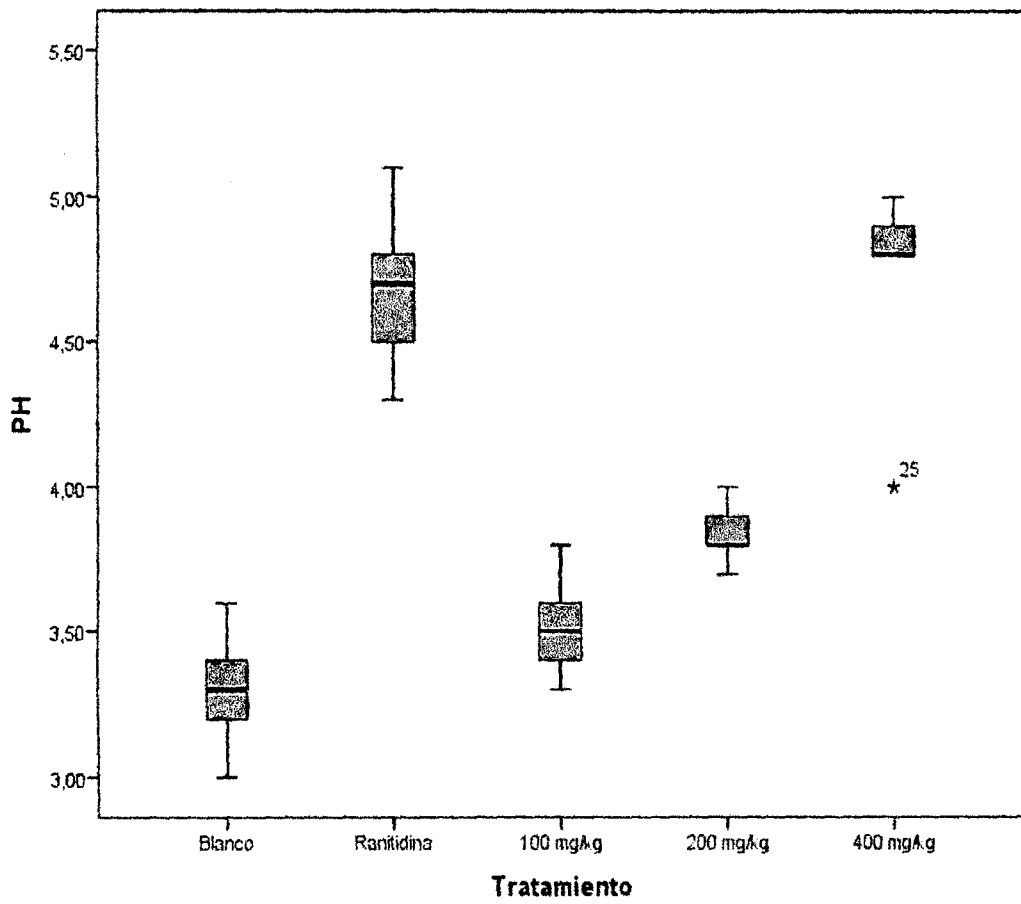


Figura 3. Valores de pH del contenido gástrico según tratamiento

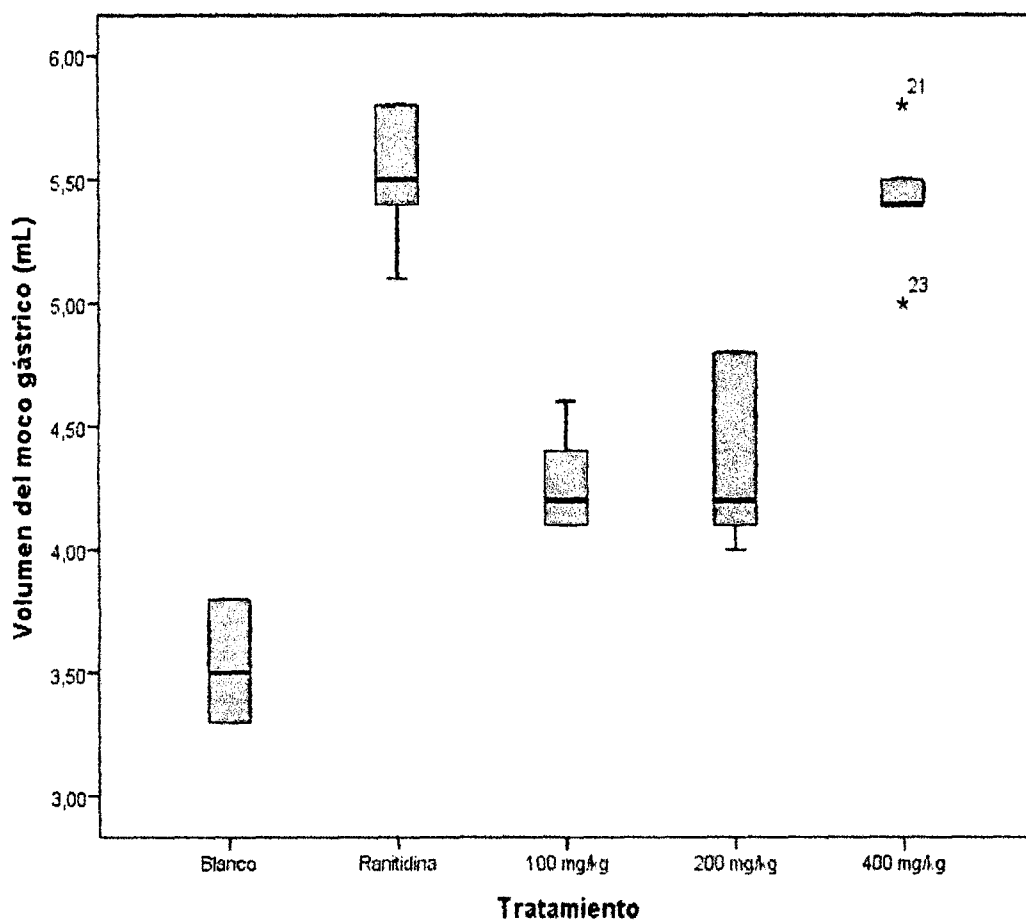


Figura 4. Volumen de moco gástrico por efecto del tratamiento

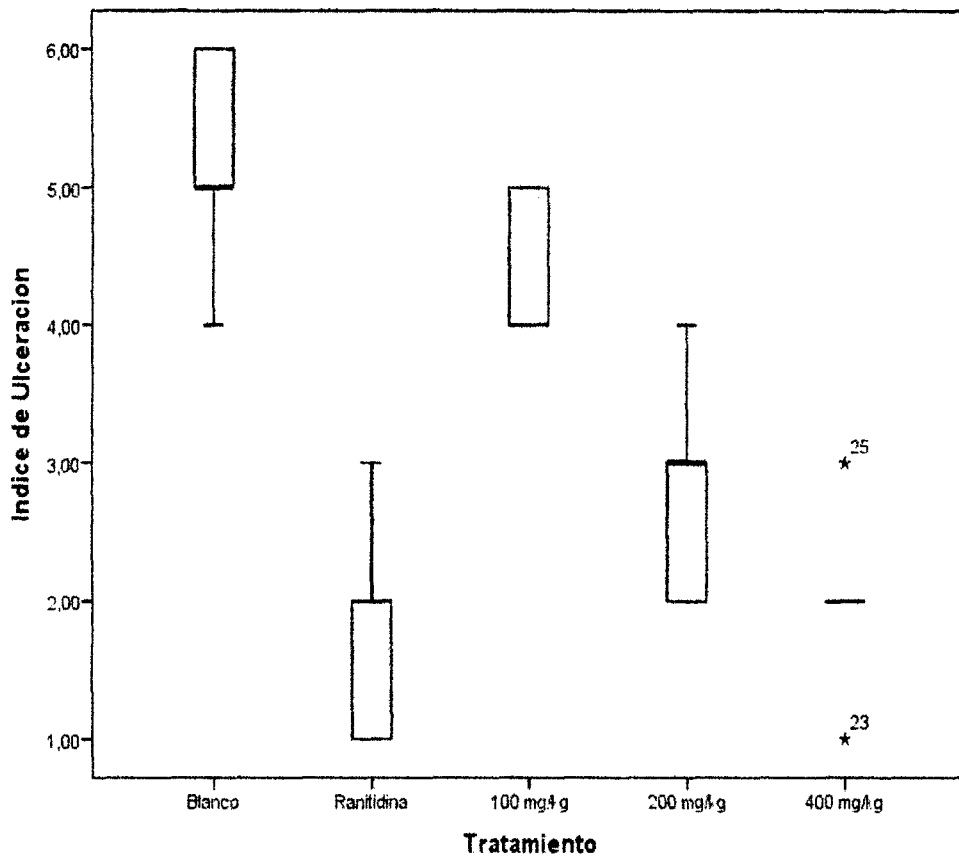


Figura 5. Índice de ulceración en *Rattus norvegicus* "ratas" albinos según tratamiento

Tabla 2. Porcentaje de inhibición de úlceras según dosis de Ranitidina y extractos

Dosis (mg/kg)	Porcentaje de inhibición
Ranitidina 100	65,38 ±
Extracto 100	15,38 ±
Extracto 200	46,15 ±
Extracto 400	61,56 ±

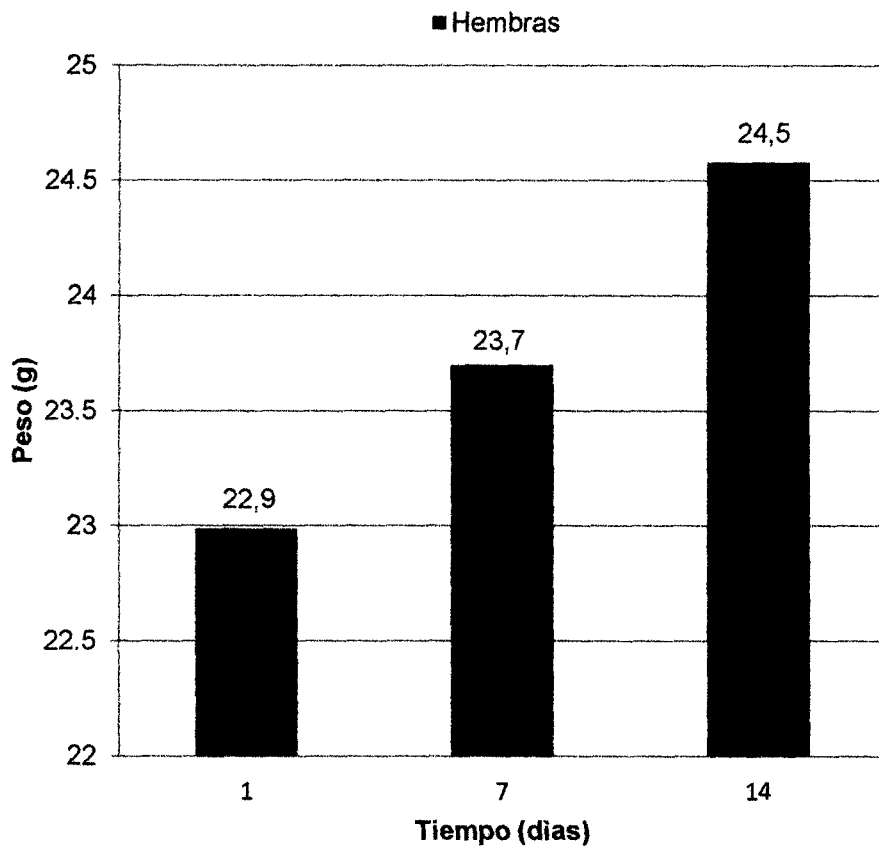


Figura 6. Variación de peso por efecto del extracto según tiempo

V. DISCUSIÓN

Villar del Fresno⁹ indica que los metabolitos secundarios presentes en las plantas poseen efectos beneficiosos que el hombre hasta la fecha sigue investigando, con la finalidad de darle aplicación farmacológica, con los criterios científicos correspondientes. Muchos de estos compuestos son solubles en soluciones alcohólicas (metanol o alcohol), como los: terpenos, saponósidos, ácidos fenólicos, flavonoides y taninos, con los cuales se ha comprobado su efecto gastroprotector, antisecretor, cicatrizante, inhibidor de la migración de células inflamatorias y actividad antirradicalaria.

La Tabla 1 muestra el tamizaje fitoquímico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" muestra la presencia de metabolitos secundarios como los taninos y fenoles, azúcares reductores, antocianinas, flavonoides, saponinas, catequinas, resaltar la presencia de metabolitos como los taninos, la presencia de flavonoides y antocianinas quienes serían los posibles responsables del efecto antiulceroso.

Barrese *et al.*⁵ realizaron el tamizaje fitoquímico obtuvieron compuestos fenólicos como flavonoides, taninos y cumarinas se observaron en todos los extractos. El perfil de HPLC mostró la presencia de la emodina antraquinona en todos los extractos ensayados.

En la Tabla 2 observamos los resultados del porcentaje de inhibición de los diferentes tratamientos. La Ranitidina y el extracto de 400 mg/kg manifiestan mejores resultados con un porcentaje de inhibición de 65,38 y 61,56 respectivamente, mientras que para los extractos de 100 y 200 mg/kg mostraron porcentaje de inhibición de 15,38 y 46,15; que evidencian que hay poca protección de la mucosa gástrica frente al daño inducido por etanol.

Se observó que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" con mejor resultado fue de 400 mg/kg en comparación con los otros tratamientos pues es el que más se parece a Ranitidina.

Villar del Fresno⁹ cita que muchos flavonoides muestran actividad frente a la úlcera péptica, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal. Este efecto puede ser mediado por los distintos mecanismos: El efecto gastoprotector que refiere se daría por la activación de los mecanismos fisiológicos de defensa; incrementando la cantidad y calidad del mucus gástrico, esto al aumentar su contenido glicoproteico, por estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas, la acción vasoprotectora de los flavonoides implica una mejora en la microcirculación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neoformación de vasos. Antisecretor, disminuyendo el volumen de jugo gástrico o su acidez, por disminución de la secreción de pepsina, bloqueando la actividad enzimática de histidin-decarboxilasa, que cataliza la síntesis de histamina.

Kuklinski²³ menciona que la principal acción y uso de los taninos es como astringente; debido a su propiedad de precipitar las proteínas, de la piel, proteínas salivales, etc.; por sus propiedades astringentes se usan como cicatrizante.

Clark²⁴ manifiesta que existe varios mecanismos de defensa endógenos que impiden, la lesión de la mucosa gástrica por ácidos y pepsina. Sus uniones apretadas, la síntesis de prostaglandinas y la secreción de mucus y bicarbonato contribuyen a mantener la barrera epitelial. La renovación continuada de la capa celular de la mucosa es una parte importante del mecanismo de defensa.

En la Figura 3 observamos la variación del pH frente a la administración de blanco, Ranitidina y los tratamientos. Hubo un incremento de pH en los tratamientos administrados a Ranitidina y al extracto de 400 mg/kg con valores de 4,68 y 4,7 respectivamente; mientras que el blanco, extractos de 100 y 200 mg/kg presentaron pH de 3,3; 3,52 y 3,84 respectivamente.

Esto nos indicó que con la Ranitidina hubo un incremento significativo del pH, al realizar la prueba de Duncan se halló diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos ($p < 0,05$), hay grupos de parecidos como los tratamientos con el blanco, extracto 100 y 200 mg/kg los cuales no mostraron incremento de los niveles de pH del contenido gástrico, mientras los tratamientos con la Ranitidina y el extracto 400 mg/kg reportaron una similitud significativa en los niveles de pH del contenido gástrico.

Castells²⁵ indica que la disminución o carencia de moco, así como la disminución del flujo circulatorio, producen un efecto de retrodifusión de H^+ al tejido, provocando irritación y ulceración; cuando hay protección, dilución, taponamiento o eliminación del exceso de acidez, no hay daño tisular.

Concluimos entonces que el extracto de 400 mg/kg ejerce protección frente al daño necrosante del etanol, comparada con la Ranitidina al incrementar el pH, los otros tratamientos del extracto de 100 y 200 mg/kg los cuales no lograron reducir significativamente los niveles de pH.

En la Figura 4, se muestra los volúmenes de moco gástrico tras la administración de blanco, Ranitidina, y el extracto hidroalcohólico de las hojas *Senna birostris*

(Dombey ex Vogel) en el cual podemos observar los valores promedios de los tratamientos, se observa un aumento en el volumen de moco gástrico de Ranitidina con un valor de 5,52 ml y del extracto de 400 mg/kg de 5,42 ml; los tratamientos con los extractos de 100, 200 mg/kg y el blanco no lograron aumentar significativamente los volúmenes de moco gástrico reportándose 4,28; 4,38 y 3,54 ml para cada uno de ellos respectivamente.

El análisis estadístico ANOVA mostró de que las diferencias en los tratamientos son estadísticamente significativos ($p < 0,05$) y con la prueba de Duncan nos mostró de que los valores para el control y el extracto de 400 mg/kg poseen comportamientos similares a diferencia de los otros tratamientos del blanco y los extractos 100 y 200 mg/kg (Anexo 14). Esto debido a la secreción de los factores defensivos de la mucosa como son el moco y la secreción de bicarbonato.

Espugles²⁶ manifiesta de que la protección de la mucosa gástrica frente a la secreción de ácido y otros agentes exógenos consiste en distintos mecanismos como: secreción de moco, secreción de bicarbonato, barrera epitelial, flujo sanguíneo de la mucosa y la síntesis de prostaglandinas.

Por lo tanto, se afirma que el extracto que mejor protege frente a los daños de la mucosa gástrica inducida por el etanol es el extracto de 400 mg/kg el cual logra aumentar la producción de mucus de manera parecida a los de la Ranitidina.

Finalmente los resultados obtenidos tras realizar la presente investigación evidencia de que las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel), poseen metabolitos secundarios antiulcerosos que protegen a la mucosa gástrica del daño inducido frente al etanol, a la secreción de factores agresivos de la mucosa gástrica de ácido y pepsina. Así mismo, se demuestra de que a mayor dosis menor es el índice de ulceración, mejor porcentaje de inhibición, mayor el pH (alcalinidad) y presenta mayor volumen de gástrico.

Martínez²⁷ manifiesta que los posibles compuestos implicados en la protección de la mucosa gástrica están atribuidos principalmente a los metabolitos secundarios como son los taninos los cuales por su capacidad de precipitar las proteínas ejercerían un mecanismo de defensa de protección de la pared de la mucosa gástrica, a su vez los otros metabolitos como son los flavonoides como la quercetina estarían asociados principalmente ya que ayudan a la secreción de prostaglandinas endógenas favoreciendo de esta manera la secreción de mucus gástrico en el interior del estómago ejerciendo un mecanismo de defensa; la quercetina es un flavonoide que ha sido aislada de la especie *Bidens pilosa* y al que se han reportado efectos antiulceroso y antisecretor.

En la Figura 5 y en el Anexo 15, se evidencia el índice de ulceración según la escala de Marhuenda del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy", se observó que el blanco presentó un índice de ulceración promedio de 5,20; que indica que hay de una a tres úlceras de grado cuatro a su vez con bandas hemorrágicas menores de 5 mm. Con esto podemos afirmar que se logró inducir el daño a la mucosa gástrica. Así mismo el índice de ulceración de la Ranitidina fue de 1,8; por lo que podemos concluir de qué protegió la mucosa gástrica. La administración de los extractos de 100, 200 y 400 mg/kg mostraron índices de ulceración de 4,4; 2,8 y 2,0 de esta manera podemos evidenciar de que el daño a la mucosa gástrica de mejor protección es del extracto de 400 mg/kg que protegió de manera similar a la Ranitidina.

Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante el ANOVA siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), la otra prueba estadística que se aplicó fue la prueba de Kruskal Wallis que nos muestra que los extractos de 100 y 200 mg/kg no protegieron del daño de la mucosa gástrico inducido por etanol; pero los tratamientos con Ranitidina y el

extracto de 400 mg/kg manifestaron parecida protección de la mucosa gástrica (Anexo 15).

De esta manera podemos decir que el mejor tratamiento fue el extracto de 400 mg/kg; se deduce que a mayor concentración mejor es la protección de la mucosa gástrica frente al daño inducido por etanol.

Cyted² manifiesta de que el etanol es un agente irritante muy potente, produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica como consecuencia de su efecto tóxico directo. Actúa reduciendo la secreción de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoprotéica; así mismo disminuye la gradiente del pH ocasionando daño gástrico.

Martínez²⁷ manifiesta que la quercetina manifiesta marcado efecto antiinflamatorio, que esta inflamación es mediada parcialmente por la liberación de la histamina. La quercetina puede estabilizar las membranas de las células que liberan la histamina, reduciendo su liberación. También afectan la síntesis de leucotrienos.

Se realizó la determinación de toxicidad aguda (DL₅₀) en *Mus musculus* "ratones" wistar hembras administrando el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel).

El peso como indicador de toxicidad, se comportó dentro de los parámetros establecidos para la curva de crecimiento de la especie (Figura 6 y Anexo 17). Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante la prueba de ANOVA siendo estos estadísticamente significativos ($p < 0,05$) (Anexo 18).

En lo cual concluimos que el extracto no es tóxico a 2000 mg/kg.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" tiene efecto antiulceroso.
2. El extracto de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" posee: taninos y fenoles, flavonoides, catequinas y saponinas.
3. La dosis que posee mejor efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" fue de 400 mg/kg.
4. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" no demostró toxicidad a la dosis de 2000 mg/kg.

VII. RECOMENDACIONES

1. Aislar *los* metabolitos secundarios presentes en las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" para identificar al responsable del efecto antiulceroso.
2. Realizar estudios de fraccionamiento con solventes de diferente polaridad para las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy".
3. Comparar el efecto antiulceroso con otros fármacos como sucralfato u otros protectores de la mucosa gástrica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stephen B. Gestión y Administración de la úlcera péptica. 3a ed. USA: Editorial Arcosurg; 2005.
2. CYTED, Manual de técnicas de investigación. Revista Iberoamericana de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo; 1995.
3. Evans W. Farmacognosia. 4ª ed. México: Editorial Interamericana McGraw Hill México; 1991.
4. Bhalodia N, Nariya P, Acharya R, Shukla V. *In vitro* antibacterial and antifungal activities of *Cassia fistula* Linn. fruit pulp extracts [revista en internet]. 2012 [acceso 27 de agosto de 2013]; 33(1):123-129. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23049197>.
5. Barrese Y, Hernández M. Caracterización y estudio fitoquímico de *Cassia alata* L. Revista cubana Plant. Med [revista en internet]. 2002 [acceso 27 de agosto de 2013]; 7(3):129-130 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-7962005000200009
6. Guerra M, Sánchez E, Gálvez M. Actividad antimicrobiana de *Senna alata* L. Revista Cubana Plant Med [revista en internet]. 2004 [acceso 20 de agosto de 2013]; 9(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.Phpscript=sci_arttext&pid=S102847962004000100102&lng=es.
7. Reynel C, Marcelo J. Árboles de los ecosistemas forestales andinos. Manual de identificación de especies. Serie investigación y Sistematización N°9. Programa Regional Perú: Ecobona Intercooperation; 2009.
8. Salaverry A. Historia de la Medicina Peruana en el siglo XX. Perú: Editorial el Fondo UNMSM; 2000.
9. Villar del Fresno M. Farmacognosia General. España: Editorial Síntesis; 1999.
10. Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia. España: Editorial Acribia; 1991.
11. Bravo L. Manual de Farmacoterapia. España: Editorial Elsevier S.A. Madrid; 2005.
12. Harrison. Principios de medicina interna. 17ª edición. México: Editorial Mc Graw Hill. México; 2010.
13. Matarama M. Medicina interna, diagnóstico y tratamiento. Cuba: Editorial

- Ciencias Médicas. La Habana; 2005.
14. Porth C. Fisiopatología 7a Ed. Argentina: Editorial Panamericana. Buenos Aires; 2006.
 15. Hardman J, Limbird L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. México: Editorial Mc Graw Hill. México, 2001.
 16. Flórez J, Farmacología Humana. 3ª ed. España: Editorial Masson. Barcelona, 1997.
 17. Taylor M, Reide P. Farmacología. España: Harcourt Brace; 2004.
 18. Tomás S. Farmacología de los antiulcerosos. España: Edit. Interamericana-McGraw- Hill, Barcelona; 2002.
 19. Katzung B. Farmacología básica y clínica. España: Editorial El Manual moderno; 2005.
 20. Lane L. Farmacología en Enfermería. 2a ed. España: Editorial Elsevier S.A.; 1999.
 21. Miranda M. Métodos de Análisis de Drogas y Extractos, Cuba: Universidad de la Habana; Instituto de Farmacia y Alimentos. Habana; 2002.
 22. OECD. Guideline for testing of chemicals. Acute oral toxicity – Acute toxic class method. N° 423; 2001.
 23. Kuklinski C. Farmacognosia, Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural. 1a ed. España: Editorial Omega S.A. Madrid; 2000.
 24. Clark W. Farmacología Médica. 13ava ed. España: Editorial Mosby. Madrid; 2003.
 25. Castells S. Farmacología en Enfermería. 2ª ed. España: Editorial Elsevier S.A. Madrid; 2007.
 26. Espugles J, Marinez M, Moreno L, Calatayud S, Beltrán B. Mecanismos defensivos de la mucosa gástrica: Bases funcionales y actuación farmacológica. Departamento de farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Procesos en gastroenterología. 1997; 20 (4): 50-61.
 27. Martínez A. Flavonoides. Universidad de Antioquia. Facultad de Química farmacéutica. Medellín – Colombia; 2005.

ANEXOS

Anexo 1
Tabla 3. Clasificación taxonómica de *Senna birostris*



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

C E R T I F I C A

Que, el estudiante, en Farmacia y Bioquímica, Sr. **Helder, NAVARRO PARAGUAY**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	FABALES
FAMILIA	:	CAESALPINIACEAE
GENERO	:	Senna
ESPECIE	:	<i>Senna birostris (Dombey ex Vogel)</i> Irwin & Barneby.
N.V.	:	"mutuy"

Se expide la certificación correspondiente a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente

Ayacucho, 07 de Agosto del 2012

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

Dra. Leidy Mercedes Medina
JEP

Anexo 2

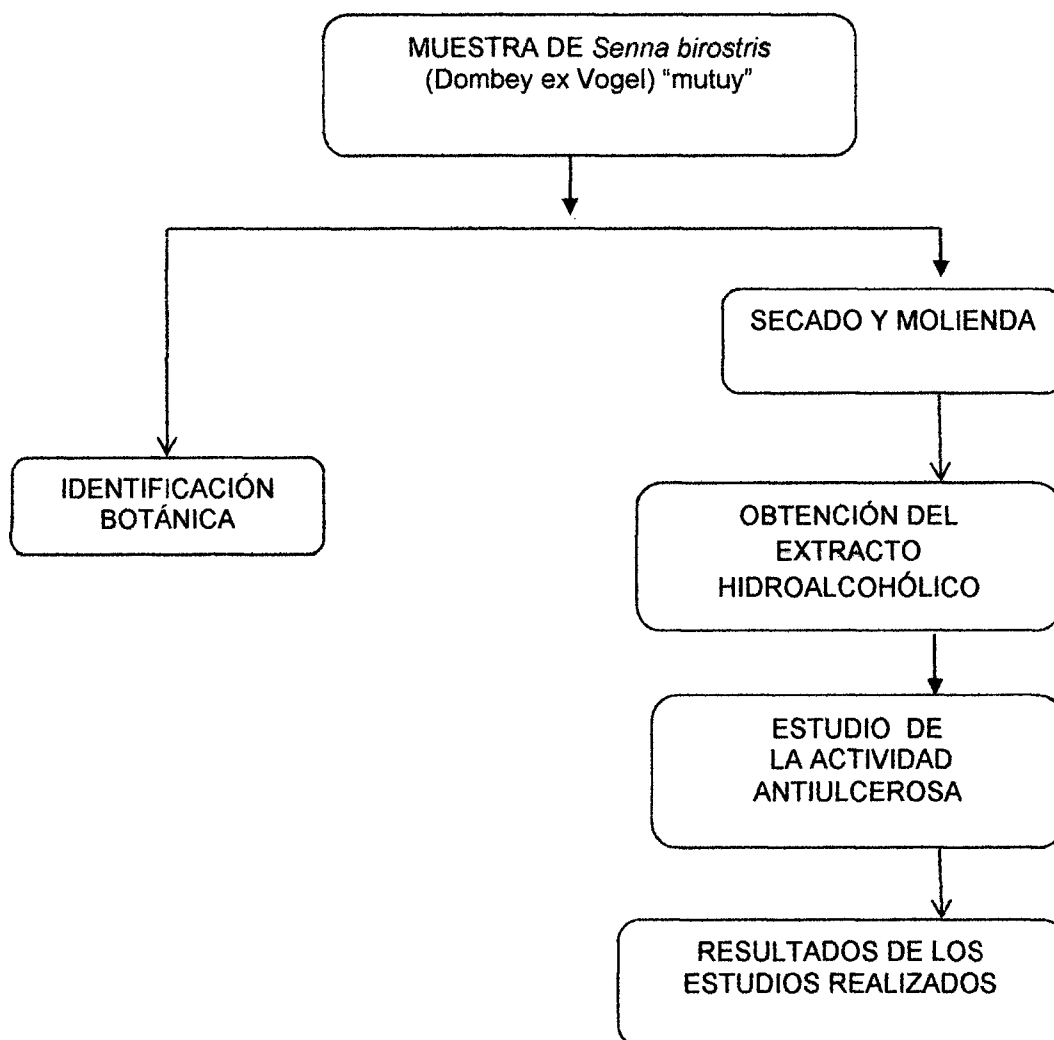


Figura 7. Flujograma del estudio del efecto antiulceroso del extracto

Anexo 3



Figura 8. Recolección de las hojas de *Senna birostris*

Anexo 4



Figura 9. Secado de las hojas de *Senna birostris*

Anexo 5

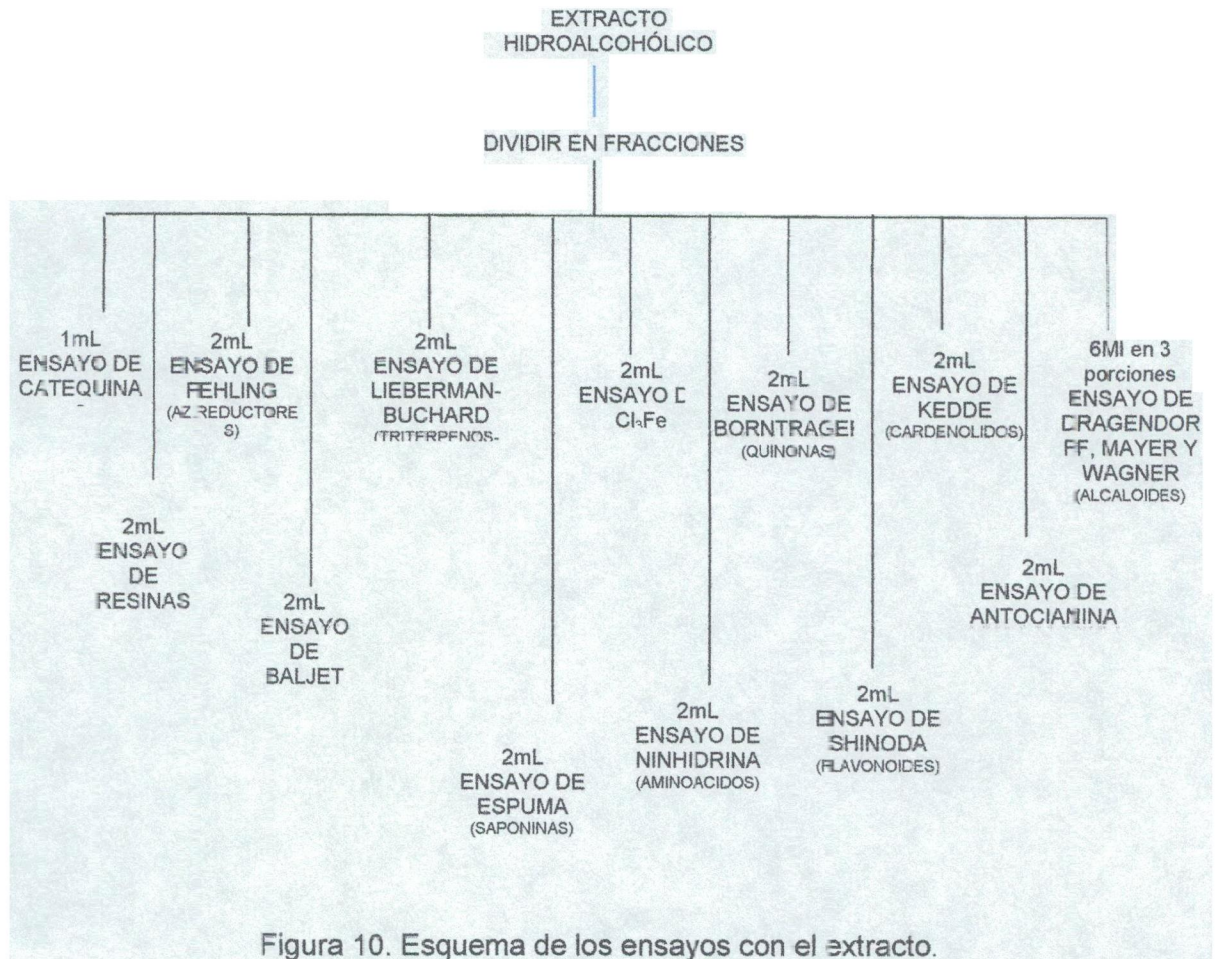


Figura 10. Esquema de los ensayos con el extracto.

Anexo 6
Tabla 4. Escala de marhuenda²

0	Sin lesión
1	Úlceras hemorrágicas, líneas dispersas y en longitud menor de 2 mm
2	Una úlcera hemorrágica, línea de longitud menor a 2 mm
3	Más de una úlcera de grado dos
4	Una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm
5	De una a tres úlceras de grado cuatro
6	De cuatro a cinco úlceras de grado cuatro
7	Más de seis úlceras de grado cuatro
8	Lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia

Anexo 7

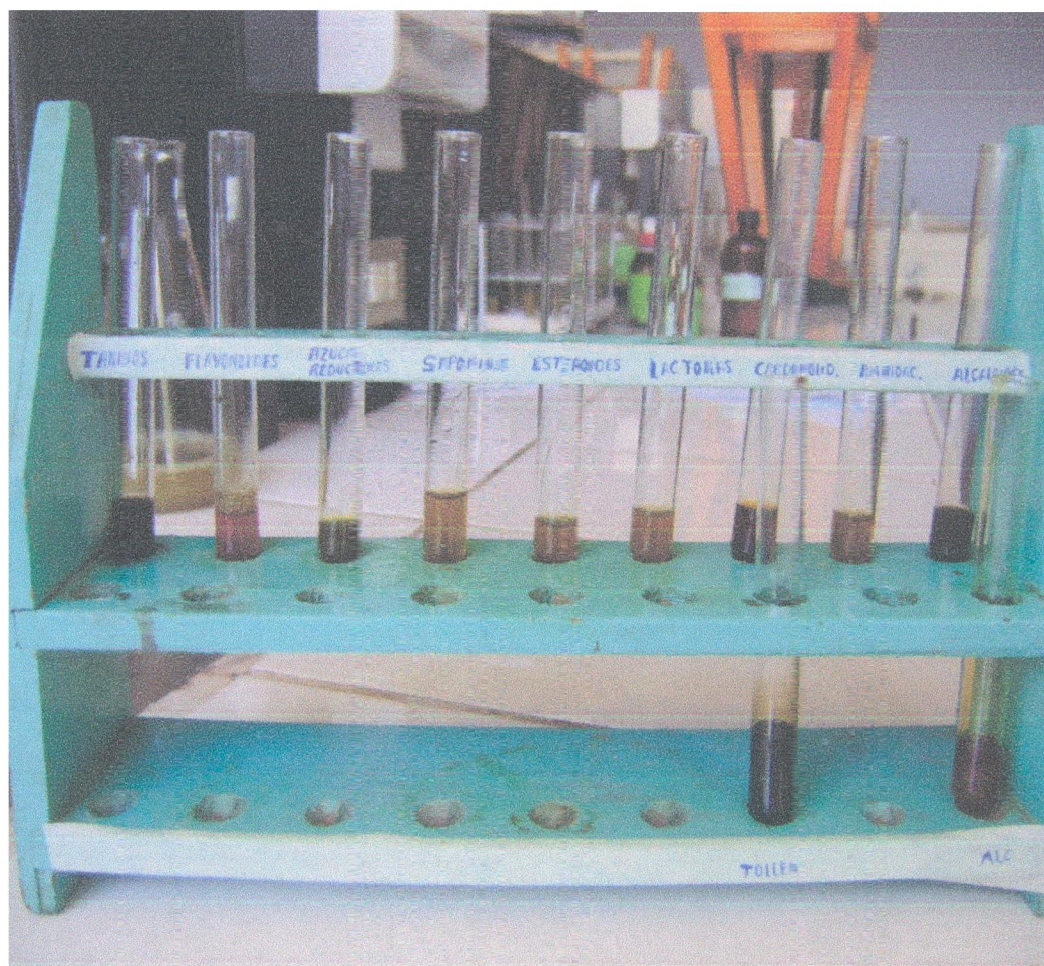


Figura 11. Tubos con resultados de tamizaje fitoquímico



Figura 12. Administración del extracto hidroalcohólico

Anexo 9

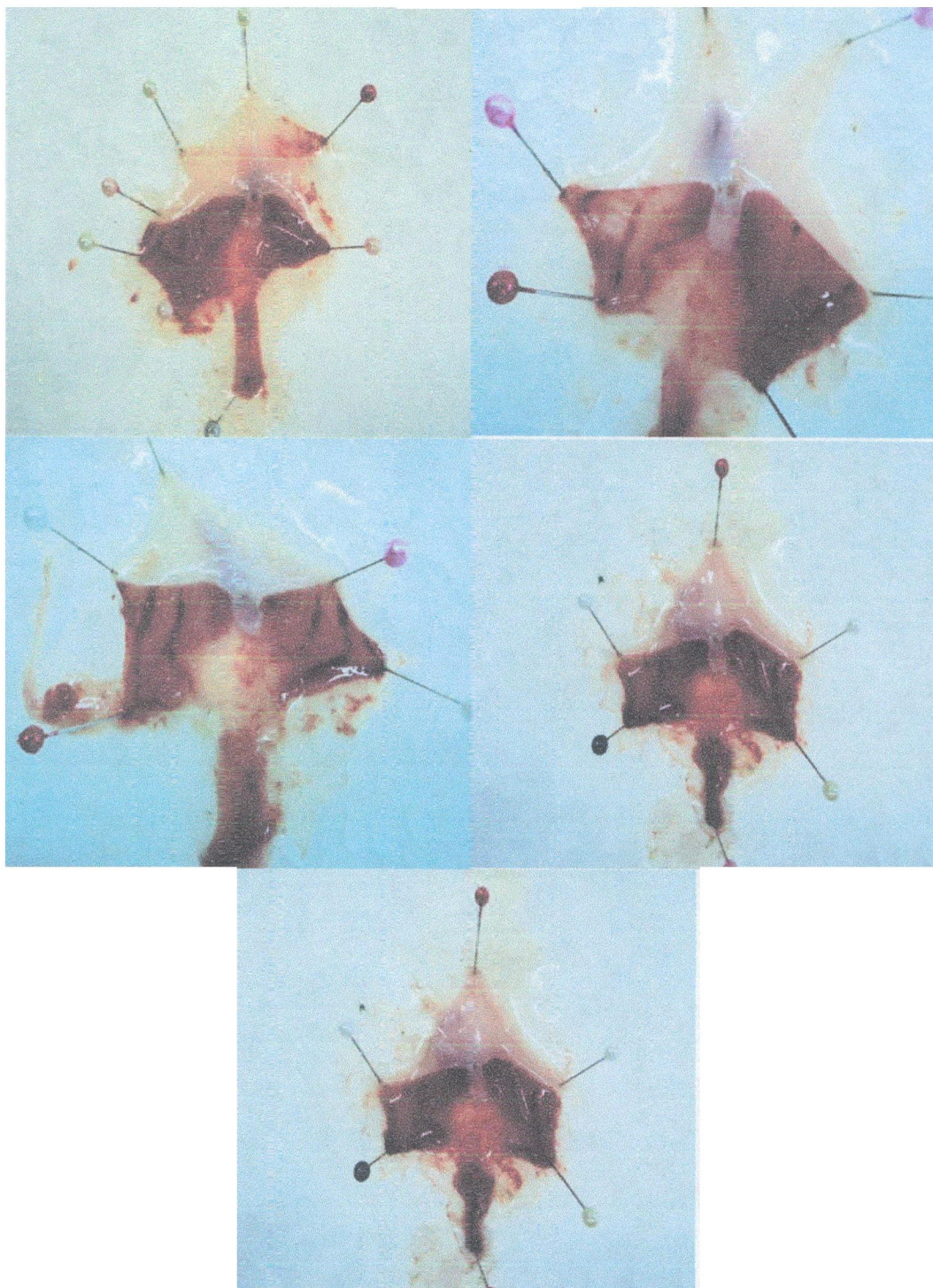


Figura 13. Lesiones gástricas en extendidos de estómagos sin tratamiento

Anexo 10

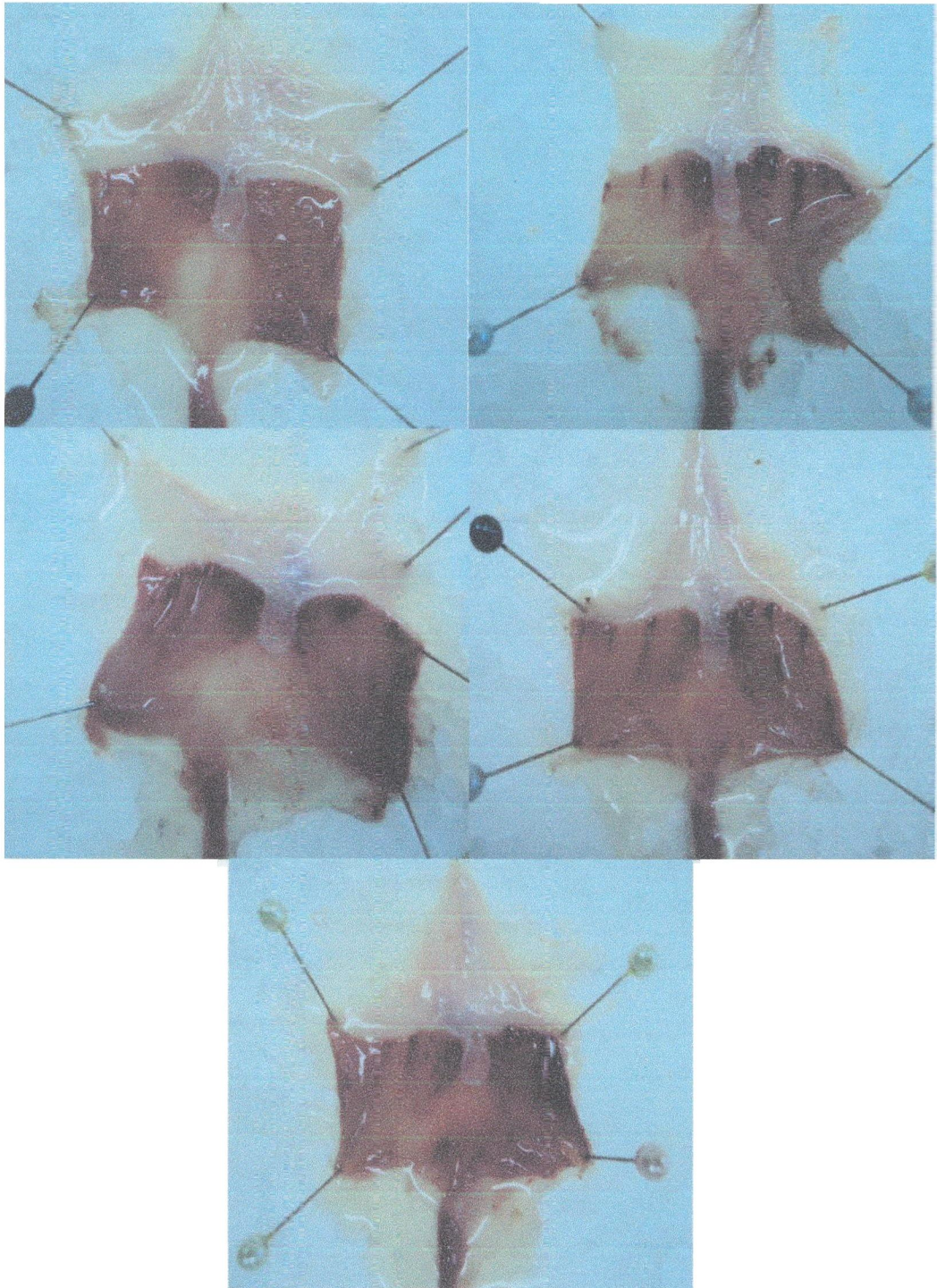


Figura 14. Extendidos de estómagos tratados con Ranitidina

Anexo 11

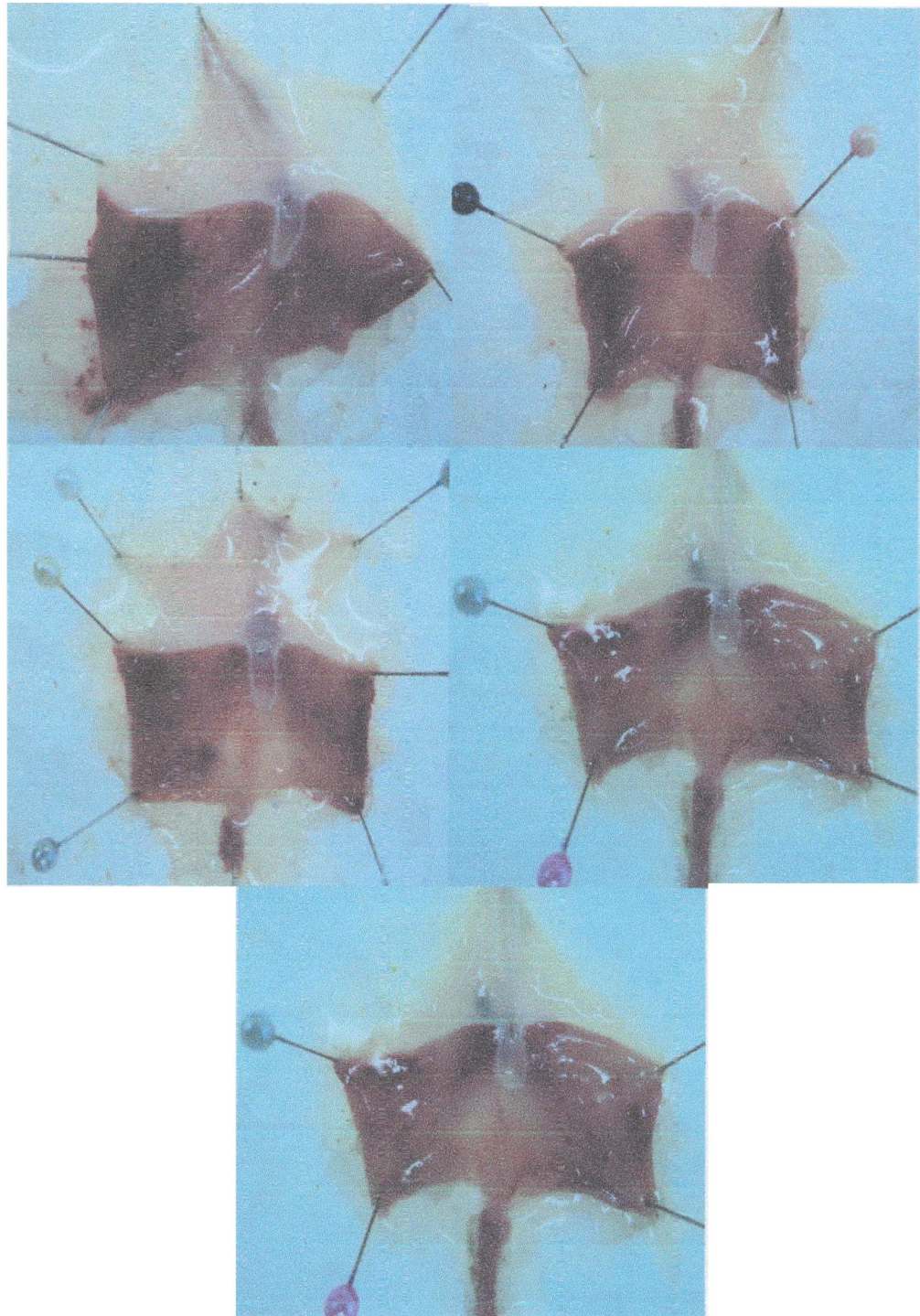


Figura 15. Extendido de estómagos tratados con 100 mg/kg del extracto

Anexo 12

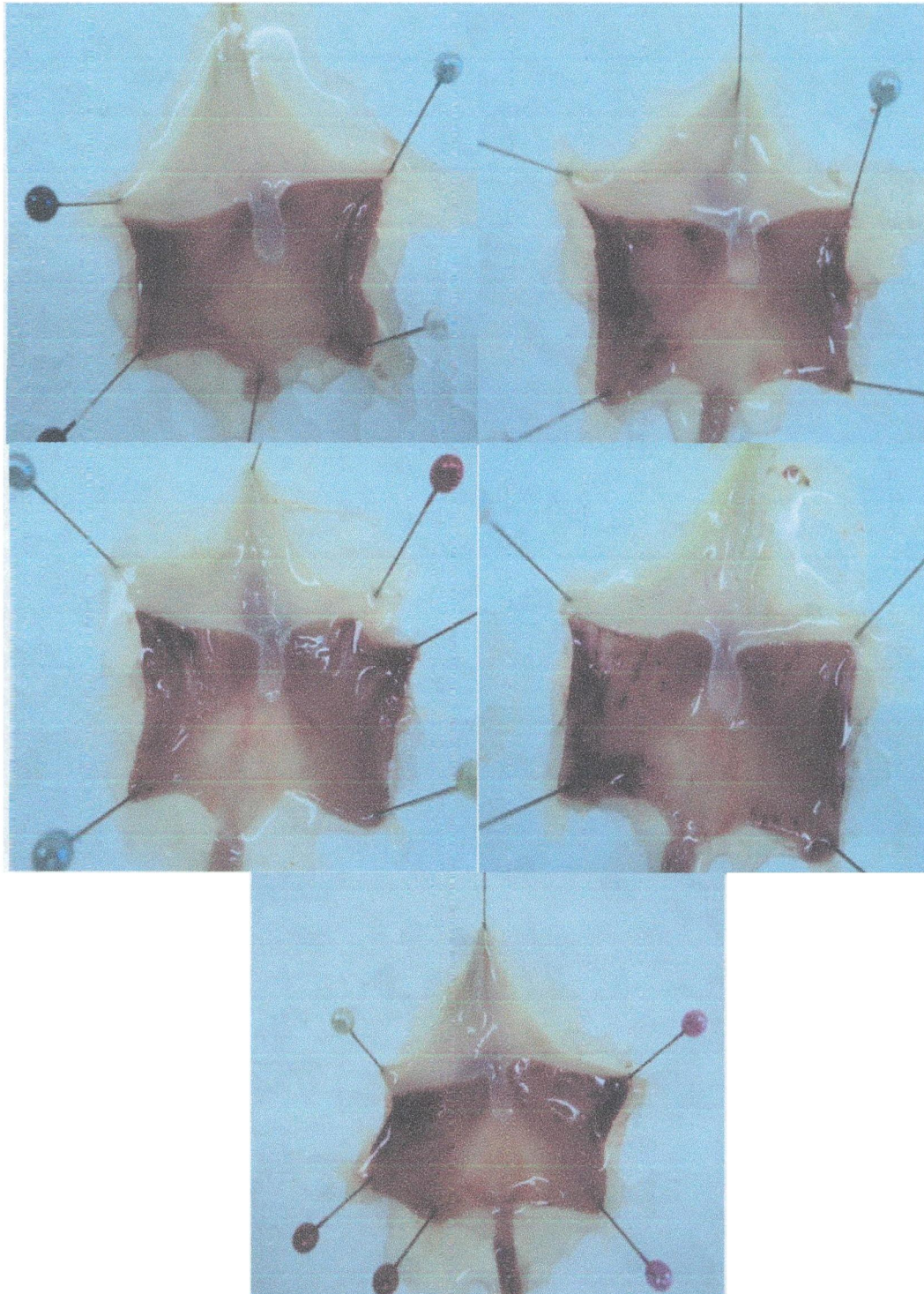


Figura 16. Extendidos de estómagos tratados con 200 mg/kg del extracto

Anexo 13

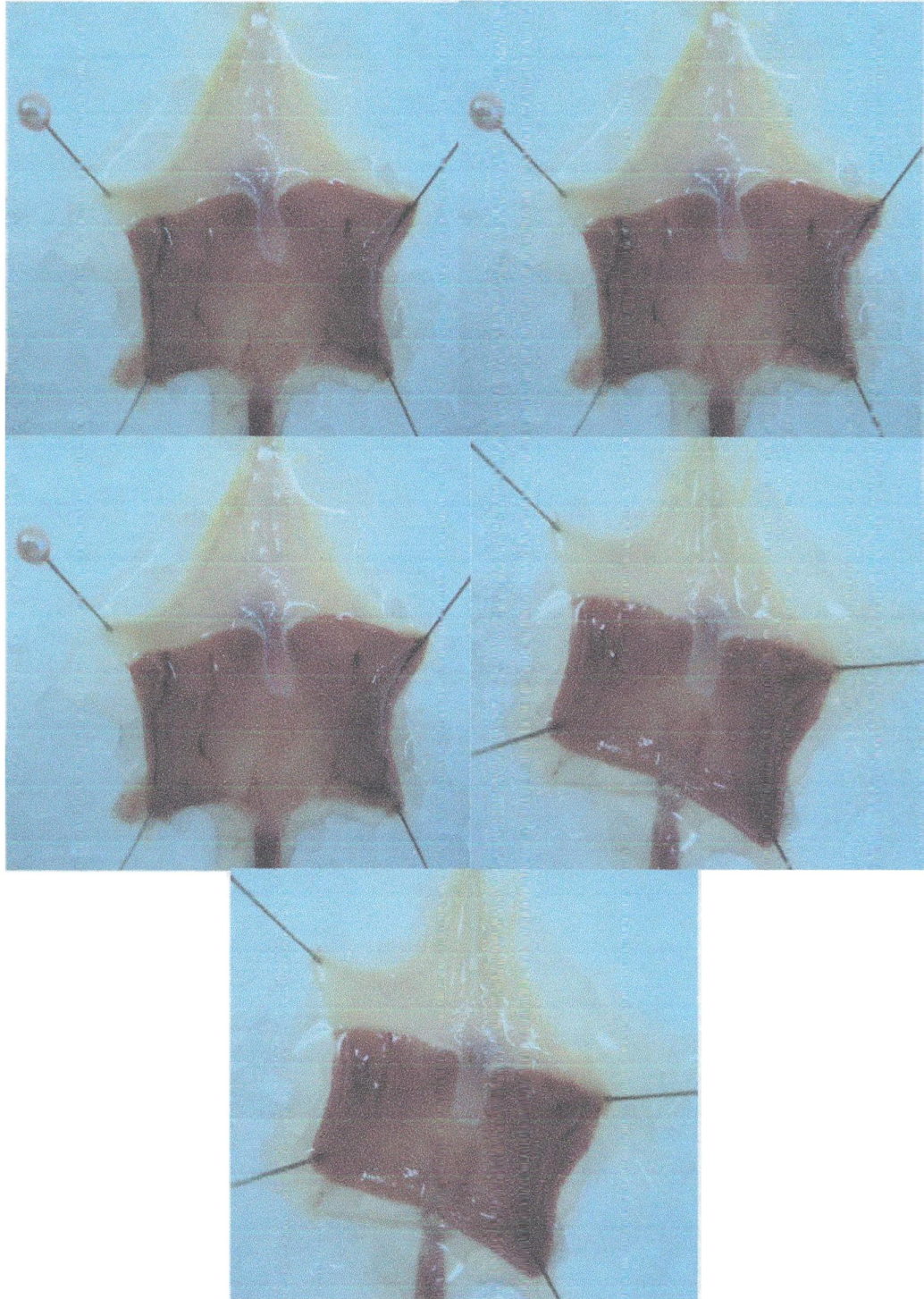


Figura 17. Extendidos de estómagos tratados con 400 mg/kg del extracto

Anexo 14

Tabla 5. Análisis de Kruskal Wallis del índice de ulceración

	Tratamiento	Rangos	
		N	Rango promedio
Índice de Ulceración	Blanco	5	21,80
	Ranitidina	5	6,10
	100 mg/kg	5	18,80
	200 mg/kg	5	11,20
	400 mg/kg	5	7,10
	Total	25	

Estadísticos de contraste^{a,b}

Índice de Ulceración	
Chi-cuadrado	18,895
Gl	4
Sig. asintót.	0,001

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamiento

Anexo 15

Tabla 6. Comparación de medias mediante prueba de ANOVA y Duncan

ANOVA de un factor					
			PH		
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	8,490	4	2,123	30,151	0,000
Intra-grupos	1,408	20	0,070		
Total	9,898	24			

		P-H			
Tratamiento		N	Subconjunto para alfa = 0,05		
			1	2	3
Duncan ^a	blanco	5	3,3000		
	100 mg/kg	5	3,5200	3,5200	
	200 mg/kg	5		3,8400	
	Ranitidina	5			4,6800
	400 mg/kg	5			4,7000
	Sig.		0,2050	0,0710	0,9060

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.
 a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5,000.

Anexo 16

Tabla 7. Comparación de medias mediante la prueba de ANOVA y Duncan

ANOVA de un factor					
Volumen					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	13,946	4	3,487	40,448	0,000
Intra-grupos	1,7240	20	0,086		
Total	15,670	24			

		Volumen			
Tratamiento		N	Subconjunto para alfa = 0.05		
			1	2	3
Duncan ^a	Blanco	5	3,5400		
	100 mg/kg	5		4,2800	
	200 mg/kg	5		4,3800	
	400 mg/kg	5			5,4200
	Ranitidina	5			5,5200
	Sig.		1,000	0,596	

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5,000.

Anexo 17

Tabla 8. Análisis de varianza (ANOVA) del ensayo de toxicidad aguda en *Mus musculus* ratones hembras.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	12,689	2	6,344	4,210	0,026
Intra-grupos	40,685	27	1,507		
Total	53,374	29			

Anexo 18
Tabla 9. Matriz de consistencia

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy", Ayacucho 2012.	¿Tendrá efecto antiulceroso el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy"?	<p>Objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy". <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy". • Determinar la dosis del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy" con mayor efecto antiulceroso. • Comparar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy" con el fármaco de referencia, Ranitidina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción Botánica. Es un arbolito de porte usualmente pequeño. Mide unos 2 m a 5 m de altura y 15 cm a 40 cm de diámetro en promedio. Tiene la copa globosa con el follaje denso y oscuro. • Usos medicinales: Las hojas tiernas se frotan sobre las partes afectadas para curar el herpes. En la sierra central peruana es empleada en el tratamiento de la disentería, diarreas y cólicos. Es excelente en el tratamiento de gastritis y úlceras gástricas tomadas en infusión. • Antecedentes: <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel), no cuenta con estudios farmacológicos en relación con una posible propiedad antiulcerosa en nuestro medio; sin embargo, es importante mencionar que existen varios estudios de sus congéneres respecto a la mencionada propiedad farmacológica. • Metabolitos secundarios implicados en el efecto antiulceroso <ul style="list-style-type: none"> ○ Taninos ○ Flavonoides. • Ranitidina. Es un antagonista de los receptores H₂, indicado para el tratamiento de corto plazo de la úlcera duodenal y para el manejo de cuadros hipersecretorios como el síndrome de Zollinger – Ellison y la mastocitosis sistémica. 	El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy" posee efecto antiulceroso.	<p>Variable independiente: Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy"</p> <p>Indicador: Dosis 100 mg/ Kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy" Dosis 200 mg/ Kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy" Dosis 400 mg/ Kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy"</p> <p>Variable Dependiente: Efecto antiulceroso.</p> <p>Indicadores: Porcentaje de inhibición. Índice de ulceración. pH del moco gástrico</p>	<p>Tipo de estudio: Básico experimental</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definición de la población y muestra. • Recolección de la muestra. • Clasificación y estudio taxonómico. • Preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna birostris</i> (Dombey ex Vogel) "mutuy". • Diseño Experimental: Lote 1 (lote control): tratado únicamente con el vehículo, agua destilada. Lote 2 (lote patrón): tratado con el fármaco patrón, ranitidina 100 mg/kg de peso. Lote 3 (lote problema 1): tratado con extracto a una dosis de 100 mg/Kg. Lote 4 (lote problema 2): tratado con extracto a una dosis de 200 mg/Kg. Lote 5 (lote problema 3): tratado con extracto a una dosis de 400 mg/Kg. • Determinación del efecto antiulceroso. El método a utilizar será el propuesto por Lee, que se fundamenta en la úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto. • Análisis de datos: ANOVA y prueba multidimensional de Tukey con un 95% de confianza.