

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la
cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna" en
cobayos. Ayacucho 2014**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

Presentado por la:

Bach. ORTEGA RODRIGUEZ, Betzi Jannet

AYACUCHO - PERÚ

2019

A mis padres Cesar y Marina, a mi hijo Alessandro quienes son la razón de mi vida. Familiares y docentes quienes guiaron en mi formación profesional.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de profesionales para el desarrollo de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por acogerme en sus aulas y a sus profesores quienes guiaron mi formación profesional.

Al Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo por su asesoría y conducción en este trabajo.

A todas las personas que estimularon en todo momento el desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. “tuna”	5
2.2.1. Clasificación taxonómica	5
2.2.2. Descripción botánica	5
2.2.3. Composición química	6
2.2.4. Usos en medicina tradicional	7
2.3. Flavonoides	7
2.4. Enfermedad ulcerosa gastroduodenal	8
2.4.1. Patogenia de la úlcera gástrica	9
2.4.2. Fisiopatología	9
2.5. Ranitidina	10
2.5.1. Farmacoquímica	10
2.5.2. Mecanismo de acción	10
2.5.3. Farmacocinética	11
III. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1. Ubicación	13
3.2. Población	13
3.3. Unidades de experimentación	13
3.4. Diseño metodológico para la recolección de datos	13
3.4.1. Recolección y secado de la muestra	13
3.4.2. Extracción de flavonoides	14
3.4.3. Pruebas cualitativas	14
3.4.4. Determinación del efecto antiulceroso	14
3.5. Análisis estadístico	16

IV.	RESULTADOS	17
V.	DISCUSIÓN	21
VI.	CONCLUSIONES	27
VII.	RECOMENDACIONES	29
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
	ANEXOS	35

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Diseño experimental para la evaluación del efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. “tuna” en cobayos. Ayacucho, 2014.	15
Tabla 2. Escala de Marhuenda para la evaluación del efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. “tuna” en cobayos. Ayacucho 2014.	16

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides	8
Figura 2. Estructura química de la ranitidina	10
Figura 3. Índice ulcerogénico según la escala de Marhuenda alcanzado en los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. “tuna” en cobayos, a diferentes dosis. Ayacucho 2014.	19
Figura 4. Porcentaje del efecto por inhibición ulcerogénica mostrado por los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. “tuna” en cobayos, a diferentes dosis. Ayacucho 2014.	20

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Certificado de la clasificación taxonómica de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill.	37
Anexo 2. Cladodios y frutos de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. "tuna"	38
Anexo 3. Cáscaras de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. "tuna"	39
Anexo 4. Principales pasos para la extracción de flavonoides de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill.	40
Anexo 5. Reacciones de identificación cualitativa de flavonoides de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill.	41
Anexo 6. Vista macroscópica de las lesiones gástricas de los grupos de tratamiento experimentales	42
Anexo 7. Resultados de la evaluación del efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. "tuna" en cobayos.	43
Anexo 8. Variación del pH gástrico mostrado por los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill., a diferentes dosis	44
Anexo 9. Variación del contenido gástrico mostrado por los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill., a diferentes dosis	45
Anexo 10. Prueba de Kruskal Wallis	46
Anexo 11. Prueba de hipótesis	47
Anexo 12. Comparación entre parejas de tratamiento	48
Anexo 13. Matriz de consistencia	49

RESUMEN

La ocurrencia de casos de úlcera péptica es cada día más común y las dificultades respecto a la eficacia y efectos adversos graves de los fármacos actualmente disponibles están motivando el uso de productos naturales, particularmente flavonoides, beneficiosos para la salud humana, ampliamente distribuidos en el reino vegetal y consumido en la dieta. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar el efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna" en cobayos, realizado en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia del área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. La muestra fue colectada en la localidad de Wari, Ayacucho. El efecto antiulceroso se determinó mediante el modelo de úlcera gástrica inducida por etanol absoluto. Se formó seis grupos de cinco animales cada uno: blanco, control, referencia y flavonoides (1,0; 2,5 y 5,0 mg/kg). El efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna" en cobayos fue independiente de la dosis. Los porcentajes del efecto de inhibición ulcerogénica fueron de 57,6% la dosis de 1 mg/kg, de 30,3% la dosis de 5 mg/kg y de 90,9% a la dosis de 2,5 mg/kg la de mayor efecto, estadísticamente similar al estándar de referencia Atural[®] ($p > 0,05$). Se concluye que los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna" tienen efecto antiulceroso en cobayos, siendo la dosis de 2,5 mg/kg la de mayor efecto, y podría representar una alternativa en el tratamiento de úlceras gástricas,

Palabras clave: *Opuntia ficus indica* L. Mill., "tuna", efecto antiulceroso, flavonoides.

I. INTRODUCCIÓN

El uso de terapias alternativas que nacen a partir de la medicina tradicional siempre fueron una práctica constante y la tendencia hoy en día es creciente. De hecho, la OMS refiere que, en muchas partes del mundo, las instancias normativas, los profesionales de la salud y el público están afrontando cuestiones relativas a la seguridad, eficacia, calidad, disponibilidad, preservación y reglamentación de la medicina tradicional y complementaria (MTC). La utilización de la MTC sigue siendo amplia en la mayoría de los países, y está creciendo rápidamente en los demás.¹

La alta prevalencia de úlceras gástricas ha motivado la investigación de terapias a base de productos naturales. Distintos investigadores han analizado las propiedades antiulcerosas de diferentes frutos vegetales, descubriendo un gran número de moléculas que ejercen efecto gastroprotector, entre ellas, los flavonoides.

Opuntia ficus indica es una especie muy apreciada y endémica en nuestro medio cuyo uso medicinal data de tiempos inmemoriales. Aunque su uso medicinal tradicional antiulceroso se ha enfocado principalmente a los cladodios, tal como lo ha demostrado experimentalmente Galati *et al.*², vimos la posibilidad de enfocarnos en los frutos por su abundancia y composición química rica en flavonoides según estudios previos.

Viendo esta necesidad fue que surgió nuestro interés en el tema por lo que nos enrumbamos en el estudio farmacológico experimental de una especie vegetal abundante en nuestro medio, la *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna".

Para el logro de los objetivos se han seguido con rigurosidad los procedimientos de extracción de flavonoides utilizando técnicas estandarizadas y el ensayo farmacológico experimental *in vivo*, que utilizó un modelo animal validado, principalmente.

Deseamos que este estudio despierte iniciativas constantes en el lector y que impulse su labor como investigador de los recursos naturales con potencial terapéutico que mejoren la salud de los pobladores de nuestra región.

Objetivo general:

Demostrar el efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara del fruto de *Opuntia ficus - indica* L. Mill. “tuna “en cobayos.

Objetivos específicos:

1. Determinar la dosis de los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” con mayor efecto antiulceroso.
2. Comparar el efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” de mayor efecto frente al estándar (Atural)

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

En nuestro país el uso de plantas medicinales con efecto antiulceroso está muy difundido, y por ello se han llevado a cabo diferentes estudios sobre su acción farmacológica.

Aguedo *et al.*, evaluó el efecto gastroprotector de los flavonoides del extracto etanólico de las partes aéreas de *Satureja sericea* (goyal). Se colectó y estudió las partes aéreas, se secó bajo sombra, se pulverizó y se obtuvo el extracto por maceración hidroalcohólica. Se realizó marcha de solubilidad y marcha fitoquímica en la que se observó gran cantidad de compuestos fenólicos. Se comprobó la presencia de por lo menos cuatro compuestos fenólicos tipo flavonoides, mediante reacciones de coloración y precipitación, fueron aislados mediante cromatografía en capa fina a escala preparativa y se elucidó su estructura mediante espectroscopia UV visible en etanol y con reactivos de desplazamiento. En el extracto hidroalcohólico se determinó el efecto gastroprotector mediante el método descrito por Zhang *et al* y Liu *et al.*, en ratas albinas Holtzman. Previo ayuno sólido de 24 horas, se seleccionaron cinco grupos y se administró por canulación orogástrica. Se obtuvo, a dosis de 1000 mg/kg del extracto hidroalcohólico, una gastroprotección de un 95% con respecto al estándar de comparación.³

Arroyo *et al.*, Determinó el efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas, comprobando un 100 % de efecto citoprotector a una dosis de 40 mg/kg, con el aceite de copaiba, disminuyendo el volumen de secreción e incrementando el pH.⁴

Alimi *et al.*, estudió el extracto metanólico de las flores de *Opuntia ficus indica* f. *inermis*. Evaluó *in vitro* su actividad antioxidante usando 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), su potencia reductora y ensayos de peroxidación del ácido linoleico, mientras que *in vivo* se evaluó su capacidad para prevenir úlceras por etanol en

ratas. El extracto mostró un alto contenido de polisacáridos, fenólicos y flavonoides y mostró una actividad antioxidante *in vitro* moderada en comparación con (+)-catequina y ácido ascórbico. El pretratamiento con el extracto a dosis orales de 250, 500 y 1000 mg/kg de peso corporal proporcionó una protección dependiente de la dosis contra la úlcera gástrica inducida por etanol, evitando las lesiones necróticas profundas del epitelio gástrico, preservando las actividades normales de las enzimas antioxidantes, inhibiendo la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas y fragmentación del ADN en la mucosa gástrica. En este caso, señala el investigador, que la actividad antiulcerogénica del extracto puede deberse a un posible efecto sinérgico antioxidante y efectos antihistamínicos.⁵

Alimi *et al.*, en otro trabajo, investigó el contenido en fenoles y flavonoides de los extractos metanólicos de la raíz de *Opuntia ficus indica* f. *inermis*. Evaluó, *in vitro*, la actividad eliminadora de radicales DPPH, su capacidad gastroprotectora *in vivo* frente a la úlcera inducida por etanol al 80% en ratas. La prueba fitoquímica del extracto fue positiva para los contenidos fenólicos y flavonoides. La actividad de eliminación de radicales DPPH mostró una CE₅₀ de 118,65 ± 2,51 g/mL. *In vivo*, el pretratamiento de las ratas con ranitidina (50 mg/kg) y dosis de extracto de 200, 400 y 800 mg/kg, redujeron significativamente ($p < 0,05$) la úlcera inducida por etanol al 80%, con una tasas de 82,68; 49,21; 83,13 y 92,59% respectivamente, e impidieron el agotamiento de las enzimas antioxidantes, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión total e inhibieron el aumento de la mieloperoxidasa y malondialdehído del estómago cuando fue comparado con el grupo etanol. Además, el pre-tratamiento con extracto marcó una atenuación de la histopatología dependiente de la dosis. La riqueza de fenoles y flavonoides, la actividad de barrido radical, están implicados en la actividad antiulcerosa del extracto.⁶

Galati *et al.*, investigó el jugo de frutos enteros de cultivares sicilianos de "chumbera" (*Opuntia ficus indica* (L.) Mill.) y determinó el contenido de ácido ascórbico, polifenoles totales y flavonoides. En el zumo, el ácido ferúlico fue el principal derivado del ácido hidroxicinámico y la concentración media de compuestos fenólicos totales fue de 746 µg/mL. La fracción de flavonoides, analizada mediante cromatografía líquida de alta resolución-detección de diodos, consistió en rutina y derivados de isoramnetina. El jugo mostró actividad

antioxidante en la prueba de captación de radicales DPPH, probablemente debido a los compuestos fenólicos que son eliminadores de radicales eficaces. La administración preventiva del jugo inhibió la actividad ulcerogénica del etanol en la rata. Las observaciones de microscopía óptica mostraron un aumento en la producción de moco y la restauración de la arquitectura mucosa normal.⁷

2.2. *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna”

La tuna (*Opuntia ficus indica*) es una planta arbustiva de la familia de las cactaceae que se desarrollan principalmente en las regiones áridas y semiáridas, que crece en terrenos pobres, escasos de agua, a temperaturas de 16 y 26°C y se desarrolla bien hasta los 2800 m. de altura. Siendo las cactáceas especies endémicas del continente americano.⁸ El centro de origen de la tuna fue el Golfo de México y el Caribe, desde donde emigraron para constituir las dos zonas geográficas actuales: América del Norte y América del Sur. Es una planta xerófila americana (Perú y México), resistente a factores agroclimáticos, venerada por la cultura Wari. En el Perú existen más especies que en México, en México y otros países es reconocida por su gran importancia de este recurso natural que se encuentra como emblema en la bandera nacional de México, por ser una planta sagrada desde los hombres mayas y aztecas.⁹

2.2.1. Clasificación taxonómica

Según el Sistema de Clasificación de Cronquist A. (Anexo 1), es como sigue:

DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE	: CARYOPHYLLIDAE
ORDEN	: CARYOPHYLLALES
FAMILIA	: CACTACEAE
SUBFAMILIA	: OPUNTIOIDEAE
GÉNERO	: <i>Opuntia</i>
ESPECIE	: <i>Opuntia ficus indica</i> (L) Mill.
Nombre vulgar	: “tuna”

2.2.2. Descripción botánica

Opuntia ficus indica presenta numerosos tallos modificados denominados cladodios (conocidos como “pencas”). Los cladodios tienen forma ovoide, elíptica u oblonga, alcanzan una longitud de 33-60 cm y 18-25 cm de ancho; son aplanados, con un grosor de 1,8-2,3 cm; color verde pálido a oscuro, con o sin espinas dependiendo de la variedad. Los cladodios están unidos unos a otros,

formando numerosas ramificaciones que pueden llegar a alcanzar una altura de 3 a 5 m. Además, se posicionan de tal forma de aprovechar al máximo la luminosidad, Las flores son hermafroditas, solitarias y sésiles. Presentan una longitud de 6 a 7 cm y se desarrollan preferentemente en la parte apical del margen superior del cladodio. Las flores de la tuna presentan ovario ínfero y numerosos estambres. Sus pétalos son de colores vivos: amarillo, anaranjado, rojo, rosa, blancas, entre otros colores, Sus flores son de antesis diurna y puede haber hasta 25 flores por cladodio. El fruto es una falsa baya con ovario ínfero, carnoso, la cáscara corresponde a la envoltura del ovario y la pulpa corresponde al lóculo desarrollado. Tienen un peso 8-14 g. Los colores de los frutos también son diversos: cáscaras de colores: morados, rojos amarillos y verdes con pulpas del mismo color. La tuna está compuesta de una parte carnosa denominada pulpa, en la que se encuentran insertas un gran número de semillas, protegida por una corteza de mayor dureza (pericarpio o cáscara). La capa más externa y delgada que cubre a la cáscara a la que se denomina piel en esta se encuentran las espinas y glóculas. La cáscara de las tunas, *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill., con madurez comercial, participa entre un 33 a 55%, mientras que la pulpa está entre 45 a 67% y el contenido de semillas es de 2 a 10%.¹⁰

2.2.3. Composición química

El fruto se compone de tres estructuras que determinan su calidad: La cáscara, que corresponde a la parte no comestible del fruto, La pulpa (porción comestible del fruto), Las semillas son de forma discoidal, Se encuentran de 100 a más de 400 semillas por fruto, con diámetro de 3 a 4 mm.¹¹

La cáscara de la tuna es rica en vitaminas, minerales y antioxidantes. Mientras que los compuestos antioxidantes previenen la oxidación de las células del cuerpo humano, también hay gran cantidad de pectina, fibra y ácidos grasos poliinsaturados como la vitamina E y vitamina C. De la parte comestible de la planta, se han identificado biotioles y compuestos flavónicos, así como tocoferoles y carotenoides, en total parecen haberse encontrado ocho flavonoides, kaempferol, quercetina, kaempferol-metil-eter, quercetin-metil-eter, narcisina aromadendrina, taxifolina eriodictiol, dos terpenoides, corchoionosido y betalainas. La relación y concentración entre los distintos pigmentos betalainicos son las responsables de los distintos colores de las flores y los frutos del opuntia.¹²

2.2.4. Usos en medicina tradicional

Las antiguas civilizaciones mesoamericanas (hace miles de años) ya reconocían la capacidad de preparados de cactus para curar enfermedades y sanar las heridas. Los frutos y las flores han sido tradicionalmente utilizados como medicamentos en varios países. Los cladodios todavía se utilizan en medicina popular para el tratamiento de la úlcera gástrica. También son conocidas las propiedades de las infusiones de flores de cactus secos para prevenir el cáncer de próstata.⁷ En México, los cladodios tiernos (nopalitos) también se utilizan para elaborar preparaciones antidiabéticas, sus flores son usadas para preparar bebidas diuréticas.¹³

2.3. Flavonoides

Entre los compuestos botánicos con actividad antiulcerosa se incluyen los flavonoides (es decir, quercetina, naringina, silimarina, antocianósidos, derivados de sophoradina).¹⁴ Son compuestos fenólicos, 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.¹⁵

Los flavonoides representan una clase muy diversa de metabolitos secundarios con efectos potencialmente beneficiosos para la salud humana. Estos compuestos protegen la mucosa gastrointestinal de lesiones producidas por diversos modelos de úlcera experimental y contra diferentes agentes necróticos. Varios mecanismos de acción pueden estar involucrados en este efecto protector. La quercetina tiene un mecanismo de acción anti-secretor. Este flavonol tiene propiedades antihistamínicas, por lo tanto, disminuye los niveles de histamina, así como prevenir la liberación de histamina de los mastocitos gástricos e inhibir la bomba de protones gástricos H^+/K^+ , disminuyendo la secreción gástrica ácida. Por otra parte, las chalconas, en particular las que tienen más de un grupo isopreniloxilo, poseen efectos citoprotectores que aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa, estimulan la síntesis de mucosubstancias en la mucosa gástrica y aumentan los niveles de prostaglandinas (PGs). Sin embargo, el mecanismo de acción más importante responsable de la actividad antiulcerosa de los flavonoides son sus propiedades antioxidantes, observadas en garcinol, rutina y quercetina, que implica la eliminación de radicales libres, la quelación de iones de metal de transición, la inhibición de enzimas oxidantes, el aumento de antioxidantes proteicos y no

proteicos y reducción de la peroxidación lipídica. Estos efectos se correlacionan con la presencia en las estructuras de un o-dihidroxi en el anillo B (catecol), y adicionalmente un enlace doble 2,3 en conjugación con una función 4-oxo, así como la presencia de grupos hidroxilo en las posiciones 3, 5 y 7. Además de la actividad gastroprotectora, la sofalcona (una chalcona), quercetina y naringenina (flavanonas) aceleran la cicatrización de las úlceras gástricas. Además, los dos primeros compuestos polifenólicos tienen actividad anti *H. pylori* y pueden utilizarse como un agente alternativo o aditivo para la terapia actual. Por lo tanto, los flavonoides podrían tener un potencial terapéutico ideal más eficaz y menos tóxico para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, particularmente, para úlceras pépticas.¹⁶

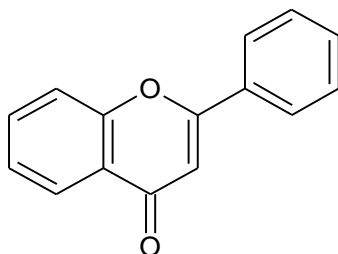


Figura 1. 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides.¹⁶

2.4. Enfermedad ulcerosa gastroduodenal

Las úlceras pueden tener origen y localización muy variada. Las más frecuentes son las que afectan la pared del estómago o duodeno, llamada úlceras pépticas. La ulceración de la mucosa del estómago o del duodeno es la manifestación de una enfermedad que tiene diversas causas y se caracteriza por la aparición de una pérdida de sustancia que se extiende desde la superficie hasta la *muscularis mucosae* formando un cráter rodeado de un infiltrado inflamatorio. Esta enfermedad sigue un curso evolutivo crónico con períodos de remisión, pero con una elevada tendencia a la recidiva. Estas úlceras sólo aparecen en aquellas porciones de la mucosa digestiva bañadas por secreciones acidopépticas. Aunque en general este tipo de úlceras pépticas están localizadas en el estómago y en el duodeno, y éstas son las que constituyen en sentido estricto la enfermedad ulcerosa, existen otras, como las situadas en la mucosa gástrica ectópica, en el divertículo de Meckel o en el esófago, propiciadas por el reflujo gastroesofágico, y las que aparecen en el contexto de un síndrome de Zollinger-Ellison, que también pueden agruparse bajo el concepto de úlcera péptica. La úlcera gástrica suele ser única y su diámetro, no superior a los 3 cm, aunque en ocasiones pueden observarse ulceraciones de tamaño mucho mayor. Puede

aparecer en cualquier zona del estómago, pero su localización más común es en la pequeña curvatura gástrica a la altura de la incisura angular. La úlcera duodenal suele tener un diámetro inferior a los 2 cm y en la mayoría de los casos se localiza en alguna de las vertientes del bulbo duodenal. En ocasiones aparece una doble úlcera en las caras anterior y posterior, que se ha denominado *kissing ulcer*. De manera infrecuente, las úlceras pueden aparecer en la primera o la segunda porción duodenal, y esto es más común en los pacientes afectados por un síndrome de hipersecreción ácida.¹⁷

2.4.1. Patogenia de la úlcera gástrica

No existe una causa única que explique por sí sola la producción de esta entidad. Todos los investigadores están de acuerdo que en su causa interviene la ruptura del equilibrio entre los llamados factores agresivos y defensivos: a los primeros de estos, es decir, a los agresivos debe añadirse el *Helicobacter pylori*, bacteria gramnegativa, microaerofílica de forma curva o espiral, que está presente en 70 % de las úlceras gástricas y en más de 90 % en las úlceras duodenales. Su descubrimiento en 1983 por los investigadores Warren y Marshall ha modificado los esquemas de tratamiento, y ha dado lugar al empleo de la doble, triple o cuádruple terapia.¹⁸

2.4.2. Fisiopatología

La fisiopatología de las úlceras resulta del desequilibrio entre factores agresivos y protectores de la mucosa gastroduodenal, resulta de una reducción en la defensa normal de la mucosa contra la secreción péptica y alteraciones en la cicatrización. Las úlceras 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 *H. pylori* o los AINE.¹⁹

2.5. Ranitidina

Es una droga antiulcerosa inhibidora de los receptores H₂ que compiten por la histamina de forma reversible y muy selectiva a nivel del receptor H₂ (Figura 2). Su acción 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 H₂, 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 disminuída y su activación reducida por el aumento en el pH intragástrico.²⁰

2.5.1. Farmacoquímica

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 H₂ de la histamina, y que la pérdida de este tipo de anillo más bien disminuye el tipo y la incidencia de reacciones adversas.²¹

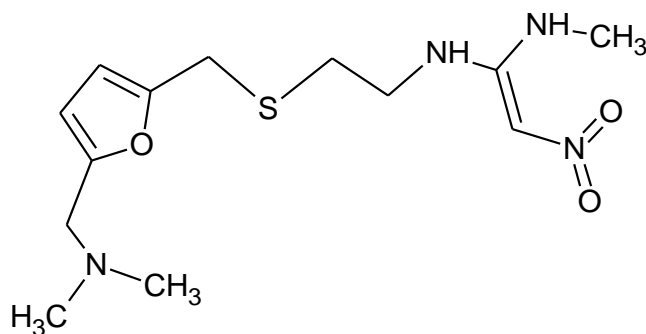


Figura 2. Estructura química de la ranitidina.²⁰

2.5.2. 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.²²

2.5.3. Farmacocinética

Los antagonistas del receptor H₂ se absorben rápidamente después de administración por vía oral, y alcanzan concentraciones séricas máximas en el transcurso de 1 a 3 h. 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 6 a 8 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.²²

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de Investigación se realizó en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.2. Población

Tres kg de cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” recolectadas de la comunidad de Wari siguiendo los procedimientos establecidos por Villar del Fresno.²³

Obteniendo finalmente como muestra 5gr. De flavonoides de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna”

3.3. Unidades de experimentación

30 cobayos (*Cavia porcellus*) machos adquiridos en el Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA), con un peso de 400 – 700 g de peso, dos meses y medio de edad, criados y alimentados en las mismas condiciones y en buen estado de salud.

3.4. Diseño metodológico para la recolección de datos

3.4.1. Recolección y secado de la muestra

- Se utilizó tres kilogramos de cáscara del fruto maduro de la tuna, se redujo el tamaño de partículas con una licuadora y se deshidrató en una estufa a 40 °C, obteniéndose un peso promedio de 500 g de muestra.
- A la muestra deshidratada se adicionó cuatro litros de etanol al 80% y vertido en un frasco color ámbar y macerado por 7 - 14 días. Durante el proceso se agitó periódicamente para que el solvente se distribuya homogéneamente en la muestra.
- El extracto obtenido fue concentrado en un rotavapor a una temperatura de 20 °C para disminuir el contenido de azúcares y evitar su oxidación. Finalmente, se desecó en una estufa a 40 °C.

- El extracto seco fue conservado en un frasco ámbar estéril de tapa rosca debidamente rotulado.

3.4.2. Extracción de flavonoides

Se siguió los pasos descritos por Aguilar²⁴, y fue como sigue:

- El extracto seco se suspendió en agua destilada y fue trasvasado a un embudo de separación, seguidamente se desengrasó con éter de petróleo y se extrajo sucesivamente con cloroformo y acetato de etilo.
- Los flavonoides (fracción de acetato de etilo) extraídos fueron concentrados en rotavapor a 25°C, hasta consistencia siruposa. Se trasvasó en un frasco ámbar de vidrio que se mantuvo abierto, a temperatura ambiente y en oscuridad durante dos horas hasta que el extracto estuvo seco.

3.4.3. Pruebas cualitativas

3.4.3.1. Reacciones de coloración

Los flavonoides obtenidos fueron identificados cualitativamente con los reactivos Shinoda y cloruro férrico.

3.4.3.2. Cromatografía en capa fina

- La fracción de acetato de etilo (extracto seco) se disolvió en 0,5 mL de metanol y mediante un capilar de vidrio se aplicó en la parte inferior de la placa cromatográfica de silicagel G de 20 x 20 cm (fase estacionaria).
- Se utilizó como sistema de solvente acetato de etilo, ácido fórmico, ácido acético glacial y agua (100:11:11:26)
- Se colocó la placa en la cubeta cromatográfica durante dos horas y media, dejándose que el líquido ascienda por capilaridad.
- Se retiró la placa cromatográfica cuando la fase móvil estuvo a dos centímetros del borde superior de la placa (frente del solvente); se dejó secar y se observó bajo una lámpara de luz UV.²⁴

3.4.4. Determinación del efecto antiulceroso

Se siguió el método descrito por el CYTED, que se basa en la inducción de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto.²⁵

- Los cobayos se mantuvieron en ayunas con agua *ad libitum*, durante 24 horas previas a la experiencia.
- Los animales fueron distribuidos en cinco grupos, cada grupo con cinco animales; con pesos e identificación conocidos.
- Los tratamientos fueron administrados por vía oral con ayuda de una cánula orogástrica. Primero se administró los flavonoides, fármaco estándar y vehículo (agua destilada), como se describe en la Tabla 1.

- Transcurrido 30 minutos, se administró etanol 96°C en una dosis de 1 mL/kg a todos los animales.
- Transcurrida una hora después de la administración del etanol, los animales fueron sacrificados por desnucamiento.
- Inmediatamente, se efectuó una 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 gástrico.
- Enseguida, se lavó cuidadosamente con una corriente suave de solución salina fisiológica y luego se extendió los estómagos en una lámina de tecnoport.
- Finalmente, se observó las úlceras formadas y se procedió a la valoración utilizando la escala de Marhuenda (Tabla 2)
- Con los índices de ulceración se calculó el porcentaje de inhibición ulcerogénica (%IU). Dicho cálculo se hizo con la siguiente fórmula matemática.

$$\%IU = \left(\frac{IU_C - IU_M}{IU_C} \right) \cdot 100$$

Siendo:

%IU: Porcentaje de inhibición ulcerogénico.

IU_C: Índice de ulceración medio del grupo control.

IU_M: Índice de ulceración medio de la muestra o estándar.

Tabla 1. Diseño experimental para la evaluación del efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” en cobayos. Ayacucho, 2014.

Grupo	Agua destilada	Etanol 1mL/kg	Atural®	Dosis (mg/kg)		
				1,0	2,5	5,0
I Blanco	X					
II (control)		X				
III			X			
IV				X		
V					X	
VI						X

Tabla 2. Escala de Marhuenda para la evaluación del efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” en cobayos. Ayacucho 2014.

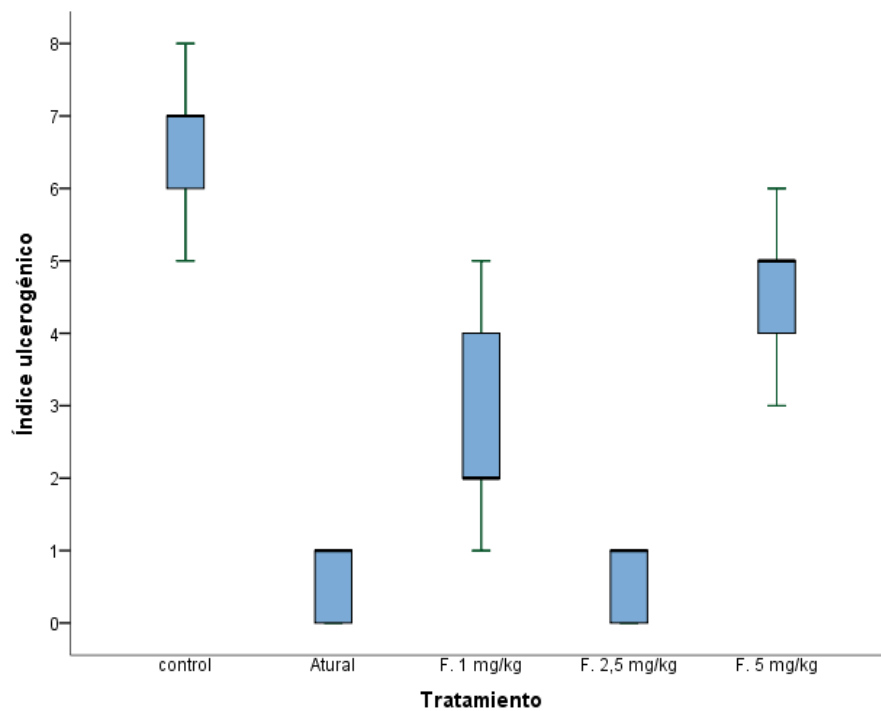
Escala	Valoración
0	Normal.
1	Úlceras hemorrágicas, líneas dispersas y en longitud menor de 2 mm.
2	Una úlcera hemorrágica, línea de longitud menor a 2 mm.
3	Más de una úlcera de grado dos.
4	Una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.
5	De una a tres úlceras de grado cuatro.
6	De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

Fuente: Manual de Técnicas de Investigación. Revista Iberoamericana de Ciencia y Tecnología, 1995.

3.5. Análisis estadístico

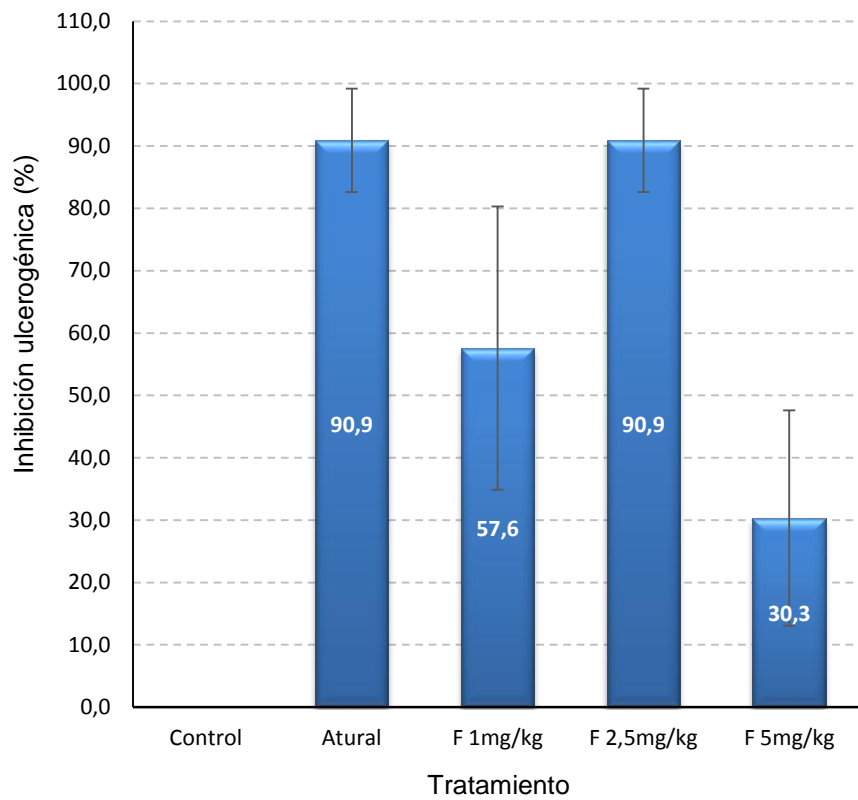
La diferencia significativa existente entre los índices ulcerogénicos de los tratamientos fue evaluada mediante la prueba de Kruskal Wallis, con un nivel de significación estadística de 95%, utilizando el programa SPSS versión 24.

IV. RESULTADOS



F: flavonoides
(P<0.05)

Figura 3. Índice ulcerogénico según la escala de Marhuenda alcanzado en los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” en cobayos, a diferentes dosis. Ayacucho 2014.



F: flavonoides
(P<0.05)

Figura 4. Porcentaje del efecto por inhibición ulcerogénica mostrado por los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” en cobayos, a diferentes dosis. Ayacucho 2014.

V. DISCUSIÓN

Los frutos fueron recolectados en la localidad de Wari, Ayacucho, lugar donde *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” crece abundantemente.

El proceso extractivo de flavonoides se llevó a cabo de manera rigurosa, primeramente, mediante extracción sólido - líquido de la muestra y finalmente, mediante extracción líquido – líquido, según el método descrito por Aguilar²⁴, con el sustento, además, de antecedentes como el de Dok-Go *et al.*, quienes aislaron los flavonoides quercetina, (+)-dihidroquercetina y quercetina 3-metil éter de las fracciones de acetato de etilo de los frutos y tallos de *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*.²⁶

La presencia de los compuestos fenólicos (flavonoides) extraídos fueron confirmados mediante reacciones de coloración, Shinoda y FeCl₃, y mediante cromatografía en capa fina (CCF) (Anexo 5). Con el primero dio positivo al desarrollar inmediatamente una coloración roja, lo que es indicativo de la presencia de flavonas, flavonoles, flavanoles o flavanonas; en tanto que la coloración verde evidenciada con FeCl₃, sugiere la presencia de algún derivado de catecol. La detección de flavonoides por CCF (Anexo 5), bajo luz UV, en cambio, mostró manchas fluorescentes púrpuras, celestes y amarilla, lo que corresponden también a la presencia de flavonas, flavonoles, flavanoles o flavanonas.²⁷ Evidentemente, logramos extraer los flavonoides requeridos para el ensayo farmacológico.

El modelo experimental usado fue el de úlcera gástrica inducida por etanol absoluto en cobayos. En el daño inducido de la mucosa gástrica por etanol se observan alteraciones en el flujo sanguíneo mucosal que contribuyen al estasis sanguíneo, incremento de la permeabilidad vascular y necrosis del tejido. Los productos de la vía 5-lipooxigenasa, fundamentalmente leucotrienos, así como moduladores de la función vascular como el factor de activación plaquetaria

(PAF), también pueden desempeñar una función importante en el desarrollo de estas lesiones.²⁸

La Figura 3, muestra el índice ulcerogénico gástrico, valorado según la escala de Marhuenda, alcanzado en los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” en cobayos, a diferentes dosis. El grupo control muestra los mayores índices ulcerogénicos (del orden de 7) que significan intensa lesión de la mucosa gástrica, como el reportado por Huamán *et al.*, donde el control mostró formación de úlceras en la mucosa, consistente en bandas alargadas, usualmente paralelas, con abundantes petequias, pérdidas de pliegues.²⁹ Efectos que se dieron en razón de que este grupo experimental no recibió tratamiento antiulceroso, únicamente agente ulcerogénico, etanol absoluto, y vehículo, agua destilada. El fármaco de referencia, Atural[®], en contraste con el control, protegió de los efectos del agente ulcerogénico, mostrando índices de alrededor de 1, lo que significa que, a pesar de su poder antiulceroso demostrado, no inhibió el daño gástrico inducido por etanol, como reporta Ávalos *et al.*³⁰ (Anexo 6).

Los resultados gastroprotectores obtenidos con los flavonoides de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill., no se manifestaron dependientes de la dosis, en vista de que a mayor dosis el efecto antiulceroso disminuye. La dosis de 1 mg/kg, aunque con valores de índice ulcerogénico (IU) dispersos y poco homogéneos, en contraste con el grupo control, mostró dicho índice relativamente bajo, pero mayor comparado con el fármaco de referencia Atural[®]. La dosis de 2,5 mg/kg, en cambio, mostró el mejor índice ulcerogénico, similar al fármaco de referencia Atural[®]. En contraposición con lo esperado, la dosis de 5 mg/kg, no mostró efecto protector importante, acercándose mucho a los valores índices del grupo control. Al someter los índices ulcerogénicos al análisis de varianza de Kruskal Wallis (Anexo 10) nos brinda una información más clara y exacta al respecto. El estadístico en referencia, con una confiabilidad del 95%, arroja como resultado una significancia $p < 0,05$, lo que significa que existe evidencia estadística suficiente para concluir que la distribución del índice ulcerogénico no es la misma entre las categorías de tratamiento, es decir, existe diferencias significativas entre los grupos por lo que rechazamos la hipótesis nula de que el efecto antiulceroso de los grupos son similares (Anexo 11). Al realizar las comparaciones por parejas (Anexo 12), encontramos que únicamente la dosis de 2,5 mg/kg y el medicamento Atural[®] son estadísticamente diferentes

del grupo control ($p=0,003$ y $p=0,003$, respectivamente), es decir, estos dos grupos han mostrado efecto antiulceroso significativo y al mismo tiempo estadísticamente similares ($p=1,0$). Del mismo modo, el efecto antiulceroso a la dosis de 1 mg/kg también resultó ser estadísticamente similar con el Atural[®] ($p=0,097$). Esto podría significar que la ventana terapéutica se encuentra entre las dosis de 1 y 2,5 mg/kg, aspecto que debería ser precisado en estudios posteriores. La dosis de 5 mg/kg es probable que haya sobrepasado el umbral terapéutico y pudo haber ejercido un efecto más bien tóxico sobre la mucosa gástrica. De otro lado, también cabe señalar que la mejor dosis (2,5 mg/kg) podría haber ejercido un efecto antisecretor, dado que con esta el pH gástrico se incrementó ($pH=4,0$) ligeramente por encima del pH basal, tal como ocurrió con Atural[®] ($pH=4,1$).

La Figura 4, muestra el porcentaje de inhibición ulcerogénica de los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. “tuna” en cobayos, a diferentes dosis. En coherencia con la figura anterior, Atural[®] y flavonoides a 2,5 mg/kg, mostraron porcentajes de inhibición iguales (90,9%), la dosis de 1 mg/kg, 57,6% y la de 5 mg/kg, 30,3%. Evidentemente, la dosis de flavonoides con mayor efecto antiulceroso fue la de 2,5 mg/kg.

Un trabajo similar, evaluó la actividad protectora del zumo de fruta de *Opuntia ficus indica* var. Saboten y su componente principal, la betanina, frente a las lesiones gástricas agudas inducidas por estrés en ratas, demostrando que dichos metabolitos protegen del daño gástrico manteniendo el moco gástrico, lo que podría estar relacionado con la atenuación del daño mediado por mieloperoxidasa y la producción de citoquinas proinflamatorias.³¹

Alimi *et al.*⁶, reportaron altos índices de protección ulcerogénica con ranitidina (82,68%), similar a nuestros resultados (90,9%), frente a la úlcera inducida por etanol al 80% en ratas, obteniendo además a la dosis de 800 mg/kg una tasa de protección de 92,59%, muy similar a la dosis de 2,5 mg/kg del extracto rico en flavonoides de la cáscara de *opuntia ficus indica* L Mill “tuna” empleados en nuestro estudio, con una tasa de 90,9%.

Haciendo un análisis del pH y el contenido gástrico (Anexos 8 y 9), los flavonoides a la dosis de 2,5 mg/kg al parecer ejercen efecto antiulceroso de manera dependiente de la secreción de ácido e independiente de la síntesis de mucosa gástrica, ya que esta última fue menor que el volumen basal en los

grupos tratados con Atural® y extracto rico en flavonoides. Este aspecto podría contradecir a algunos autores que han reportado una disminución en la producción de *mucus* gástrico posterior a la administración oral de etanol.³⁰ Sin embargo, Alarcón de la Lustra *et al.*³², en su estudio sobre los efectos gastroprotectores de la fracción flavónica de *Dittrichia viscosa* (L.) W. Greuter contra las lesiones gástricas producidas por agentes necrosantes, dentro de los cuales estuvo el etanol al 100%, demostró que el pretratamiento con fracción de flavonoides, además de inhibir las lesiones con mayor eficacia a 500 mg/kg, también aumentó la producción de moco y el contenido de glucoproteína, pero la determinación de PGE₂ no mostró un aumento en el nivel de prostanoïdes, lo que finalmente lo llevó a concluir que los efectos gastroprotectores de la fracción de flavonoides de *D. viscosa* podrían explicarse en parte a través de mecanismos no dependientes de prostaglandinas. Este razonamiento nos hace pensar que podría no existir relación directa entre la secreción de moco y los niveles de prostaglandinas y, en consecuencia, tampoco con el efecto gastroprotector *in vivo*.

Un estudio demostró que el pretratamiento oral con una dosis máxima de quercetina (200 mg/kg) 120 minutos antes del etanol absoluto, fue más eficaz en la prevención de la necrosis, donde la administración subcutánea de indometacina (10 mg/kg) a los animales tratados con quercetina sólo inhibió parcialmente la protección gástrica. Todos los grupos tratados mostraron un aumento marcado en la cantidad de moco gástrico, aunque este aumento fue menor en los animales pretratados con indometacina. Las proteínas totales y el contenido de hexosamina disminuyeron en los grupos que recibieron indometacina. En comparación con nuestros resultados, cabe destacar que el extracto de acetato de etilo, rico en compuestos fenólicos, fue administrado a dosis bajas por tratarse de compuestos puros, pero aun así se pudo observar que hubo un efecto gastroprotector significativo, resultado que demuestra la alta bioactividad de sus componentes químicos que, además, estarían actuando de manera sinérgica.³³

Otro aspecto adicional importante relacionado con la protección gástrica es la microcirculación promovido por neuropéptidos tales como péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) liberado por nervios aferentes sensoriales que aumentan la microcirculación gástrica.³⁴ Para nuestro caso, es probable que la microcirculación gástrica se haya incrementado en los animales de

experimentación tratados con los flavonoides de la cáscara de “tuna”, aun cuando no nos hayamos percatado de ello. Esta característica podría formar parte de los indicadores de protección gástrica muy útil a la hora de evaluar el efecto gastroprotector a nivel experimental.

Evidentemente, con nuestro estudio se demuestra una vez más que los flavonoides presentan propiedades farmacológicas en el área gastroprotectora. Protegen la mucosa gástrica contra una variedad de agentes ulcerogénicos a través de varios mecanismos de acción, principalmente captación de radicales libres y propiedades antioxidantes, aumento de la producción de moco, acción antisecretora e inhibición del crecimiento de *Helicobacter pylori*.³⁵

Aunque tradicionalmente se conoce que sólo los cladodios de *Opuntia ficus indica* tienen efecto antiulceroso³⁶, nuestros resultados demuestran que los flavonoides de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L Mill “tuna” también ejercen dicho efecto por lo que podrían constituir una alternativa terapéutica en el tratamiento de la úlcera gástrica.

VI. CONCLUSIONES

1. Los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna" tienen efecto antiulceroso en cobayos.
2. El efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna" en cobayos es independiente de la dosis, siendo la dosis de 2,5mg/kg la de mayor efecto ($p < 0,05$).
3. Se comparó los flavonoides de mayor efecto antiulceroso de 2,5mg/kg es estadísticamente similar al estándar Atural®, los cuales mostraron porcentajes de inhibición 90,9% ($p > 0,05$).

VII. RECOMENDACIONES

1. Evaluar histopatológicamente las lesiones gástricas producidas en el modelo experimental *in vivo* de úlcera inducida con etanol absoluto; así como parámetros bioquímicos mucina del jugo gástrico, catalasa de la mucosa gástrica, óxido nítrico, niveles de prostaglandina, etc.
2. Determinar la toxicidad de los flavonoides aislados de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna".
3. Realizar otros estudios utilizando otras variedades de *Opuntia ficus indica*.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Ginebra Organización Mundial de la Salud; 2013.
2. Galati EM, Monforte MT, Tripodo MM, d'Aquino A, Mondello MR. Antiulcer activity of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. (Cactaceae): ultrastructural study. Journal of Ethnopharmacology [Internet]. 2001 [citado 7 de setiembre 2017]; 76(1):1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874101001969>
3. Aguedo J, Tinco L, Ríos F, Bonilla P, Arroyo J. Efecto gastroprotector de los flavonoides del extracto etanólico de las partes aéreas de *Satureja sericea* (goyal). Ciencia e Investigación. [Internet]. 2008 [citado 7 de setiembre 2017]; 11(2):35-45. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/5008>
4. Arroyo J, Almora Y, Quino M, Martínez J, Condorhuamán M, Flores M, et al. Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. Anales de la Facultad de Medicina. [Internet]. 2009 [citado 7 de setiembre 2017]; 70(2):89-96. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000200002
5. Alimi H, Hfaiedh N, Bouoni Z, Sakly M, Rhouma KB. Evaluation of antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. inermis flowers extract in rats. Environmental toxicology and pharmacology. [Internet]. 2011 [citado 7 de setiembre 2017]; 32(3):406-416. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668911001311>
6. Alimi H, Hfaiedh N, Bouoni Z, Hfaiedh M, Sakly M, Zourgui L, et al. Antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. inermis root extract in rats. Phytomedicine. [Internet]. 2010 [citado 7 de setiembre 2017]; 17(14):1120-1126. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711310001704>
7. Galati EM, Mondello MR, Giuffrida D, Dugo G, Miceli N, Pergolizzi S, et al. Chemical characterization and biological effects of Sicilian *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity. Journal of Agricultural and Food Chemistry. [Internet]. 2003 [citado 7 de setiembre 2017]; 51(17):4903-4908. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf030123d>
8. Ginestra G, Parker ML, Bennett RN, Robertson J, Mandalari G, Narbad A, et al. Anatomical, chemical, and biochemical characterization of cladodes from prickly pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.]. Journal of agricultural and food chemistry. [Internet]. 2009 [citado 7 de setiembre 2017]; 57(21):10323-10330. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf9022096>
9. Sudzuki F, Muñoz C, Berger H. El cultivo de la tuna (Cactus Pear). Santiago: Universidad de Chile; 1993.
10. Cerezal P, Duarte G. Algunas características de tunas (*Opuntia ficus-índica* (L.) Miller) cosechadas en el altiplano andino de la 2da Región de Chile. Journal of the Professional Association for Cactus Development. [Internet]. 2005 [citado 8 de setiembre 2017]; 7:34-60. Disponible en: http://jpacd.org/downloads/Vol7/V7_3.pdf
11. Aldave, A. Botánica Farmacéutica. Trujillo: Editorial Libertad EINH; 1988.
12. Usos, propiedades y aplicaciones medicinales de nopal (*Opuntia ficus indica*) para pacientes y consumidores [Internet]. [citado 8 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.medizzine.com/plantas2/nopal.php>

13. Reyes-Agüero JA, Aguirre-Rivera JR, Hernández HM. Systematic notes and a Detailed description of *Opuntia ficus-indica* (L) Mill. (cactaceae). *Agrociencia*. [Internet]. 2005 [citado 19 setiembre de 2017]; 39(4):395-408. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/302/30239404/>
14. Borrelli F, Izzo A. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytotherapy Research*. [Internet]. 2000 [citado 7 de setiembre 2017]; 14(8):581-591. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1099-1573\(200012\)14:8%3C581::AID-PTR776%3E3.0.CO;2-S/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1099-1573(200012)14:8%3C581::AID-PTR776%3E3.0.CO;2-S/full)
15. Brunetón J. Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia. Barcelona: Editorial Acribia S.A.; 1991.
16. De Lira Mota KS, Dias GEN, Pinto MEF, Luiz-Ferreira Â, Monteiro Souza-Brito AR, Hiruma-Lima CA, et al. Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules* [Internet]. 2009 [citado 19 setiembre de 2017]; 14(3):979-1012. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1420-3049/14/3/979/htm>
17. Rodés T, Guardia M. Medicina Interna. 2da edición. Tomo 1. Barcelona: Editorial Masson. 1997.
18. Matarama M. Medicina interna, diagnóstico y tratamiento. Editorial Ciencias Médicas. La Habana-Cuba; 2005.
19. Bravo, L; Marhuenda, E. Manual de Farmacoterapia. Barcelona: Editorial Elsevier; 2005.
20. Velázquez M. Farmacología. Barcelona: Editorial Interamericana- McGraw-Hill; 1992.
21. Malgor L, Valsecia E. Farmacología médica. Facultad de Medicina Universidad Nacional del Nordeste; 1999.
22. Hardman J, Limbird L. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ma edición. México DF: Editorial Mc Graw Hill. 2001.
23. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. Madrid: Editorial Síntesis S.A.; 1999.
24. Aguilar E. Estudio de los flavonoides aislados de las hojas de *Smallantus Sonchifolius* (yacón) y determinación de su actividad antioxidante y antirradicalaria. [Tesis de Maestría]. Lima; Universidad Nacional Mayor de San Marcos; (2007).
25. CYTED. Manual de Técnicas de Investigación. Revista Iberoamericana de Ciencia y Tecnología; 1995.
26. Dok-Go H, Lee KH, Kim HJ, Lee EH, Lee J, Song YS, et al. Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin, (+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. saboten. *Brain research* [Internet]. 2003 [citado 18 setiembre de 2017]; 965 (1):130-136. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899302041501>
27. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica, métodos en el estudio de productos naturales. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú. Fondo Editorial; 1994.
28. Alvarez A, Ramos I, Robaina Y, Pérez G, Cuevas M, Carrillo C. Efecto antiulceroso de fórmulas que contienen un extracto de *Aloe vera* L. (sábila). *Revista Cubana de Plantas Medicinales* [Internet]. 1996 [citado 19 setiembre de 2017]; 1(3):31-36. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47961996000300007&script=sci_arttext&tlng=en
29. Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Béjar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (achiote), en ratas.

- Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2009 [citado 19 setiembre de 2017]; 70(2):97-102. UNMSM. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832009000200003&script=sci_arttext&lng=en
30. Ávalos AÁ, Gómez MJM, Montalvo FP, Gobin ES. (1998). Actividad antiulcerosa de un extracto etanólico de *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. Bip. en ratas. Rev Cubana Plant med [Internet]. 1998 [citado 20 setiembre de 2017]; 3(3), 12-7. Disponible en:
http://www.infomed.sld.cu/revistas/pla/vol3_3_98/pla03398.pdf
 31. Kim SH, Jeon BJ, Kim DH, Kim TI, Lee HK, Han DS, *et al.* Prickly pear cactus (*Opuntia ficus indica* var. *saboten*) protects against stress-induced acute gastric lesions in rats. Journal of medicinal food Molecules [Internet]. 2012 [citado 17 de setiembre de 2017]; 15(11):968-973. Disponible en:
<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2012.2282>
 32. De La Lustra CA, Lopez A, Motilva V. Gastroprotection and prostaglandin E2 generation in rats by flavonoids of *Dittrichia viscosa* Planta medica [Internet]. 1993 [citado 23 de marzo de 2018]; 59(06):497-501. Disponible en:
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-959747>
 33. De la Lastra A, Martin MJ, Motilva V. Antiulcer and gastroprotective effects of quercetin: a gross and histologic study. Pharmacology [Internet]. 1994 [citado 23 de marzo de 2018]; 48(1):56-62. Disponible en:
<https://www.karger.com/Article/Abstract/139162>
 34. Zayachkivska OS, Konturek SJ, Drozdowicz D, Konturek PC, Brzozowski T, Ghegotsky MR. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. *Journal of Physiology and Pharmacology. Supplement* [Internet]. 2005 [citado 23 de marzo de 2018]; 56(1):219-231. Disponible en:
<http://agro.icm.edu.pl/agro/element/bwmeta1.element.agro-article-25fb8a4c-a050-41eb-b0bd-9ca34f9572e0>
 35. Galati EM, Monforte MT, Miceli N, Mondello MR, Taviano MF, Galluzzo M., *et al.* *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. mucilages show cytoprotective effect on gastric mucosa in rat. *Phytother Res* [Internet]. 2007 [citado 23 de marzo de 2018]; 21(4):344-6. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2075/full>
 36. Sumbul S, Ahmad MA, Mohd A, Mohd A. Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* [Internet]. 2011 [citado 25 marzo de 2018]; 3(3):361. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178942/>

ANEXOS

Anexo 1.

Certificado de la clasificación taxonómica de *Opuntia ficus indica* L. Mill.



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

C E R T I F I C A

Que la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta., **Betzí Jannet, ORTEGA RODRIGUEZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist A. 1968. y es como sigue:

DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	CARYOPHYLLIDAE
ORDEN	CARYOPHYLLALES
FAMILIA	CACTACEAE
GENERO	<i>Opuntia</i>
ESPECIE	<i>Opuntia ficus indica</i> (L.) Mill.
N.V	"tuna"

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

Ayacucho, 17 de Setiembre del 2014


Dr. Lorea Acosta Medina
JEFE

Anexo 2.

Cladodios y frutos de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna"



Anexo 3.

Cáscaras de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna"

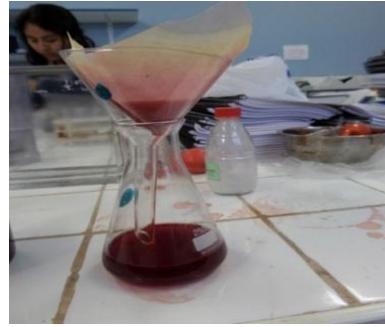


Anexo 4.

Principales pasos para la extracción de flavonoides de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill.



a



b



c



d



e

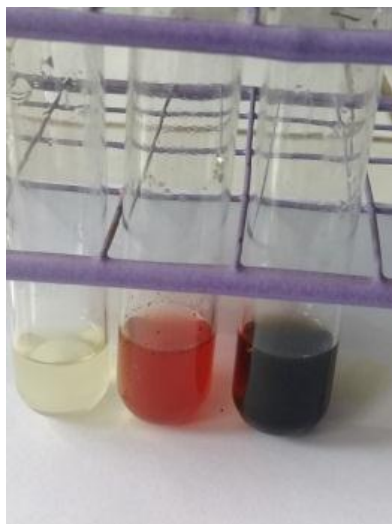


f

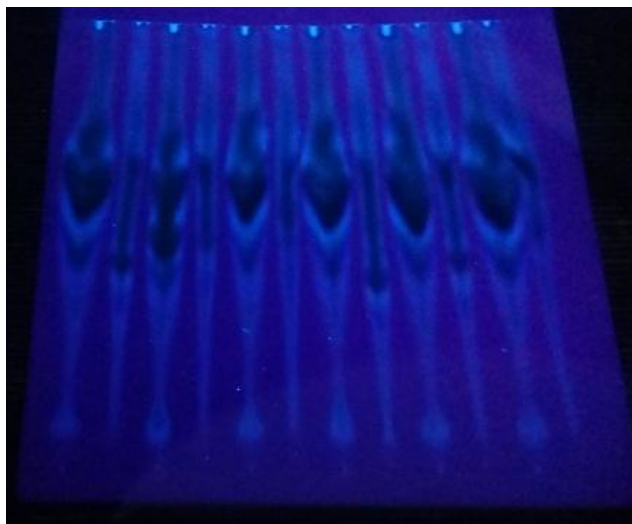
a. cáscara licuada; **b.** extracción etanólica; **c.** extracto seco; **d.** extracto reconstituido con etanol y agua; **e.** extracción líquido líquido de flavonoides; y **f.** flavónoides extraídos.

Anexo 5.

Reacciones de identificación cualitativa de flavonoides de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill.



a

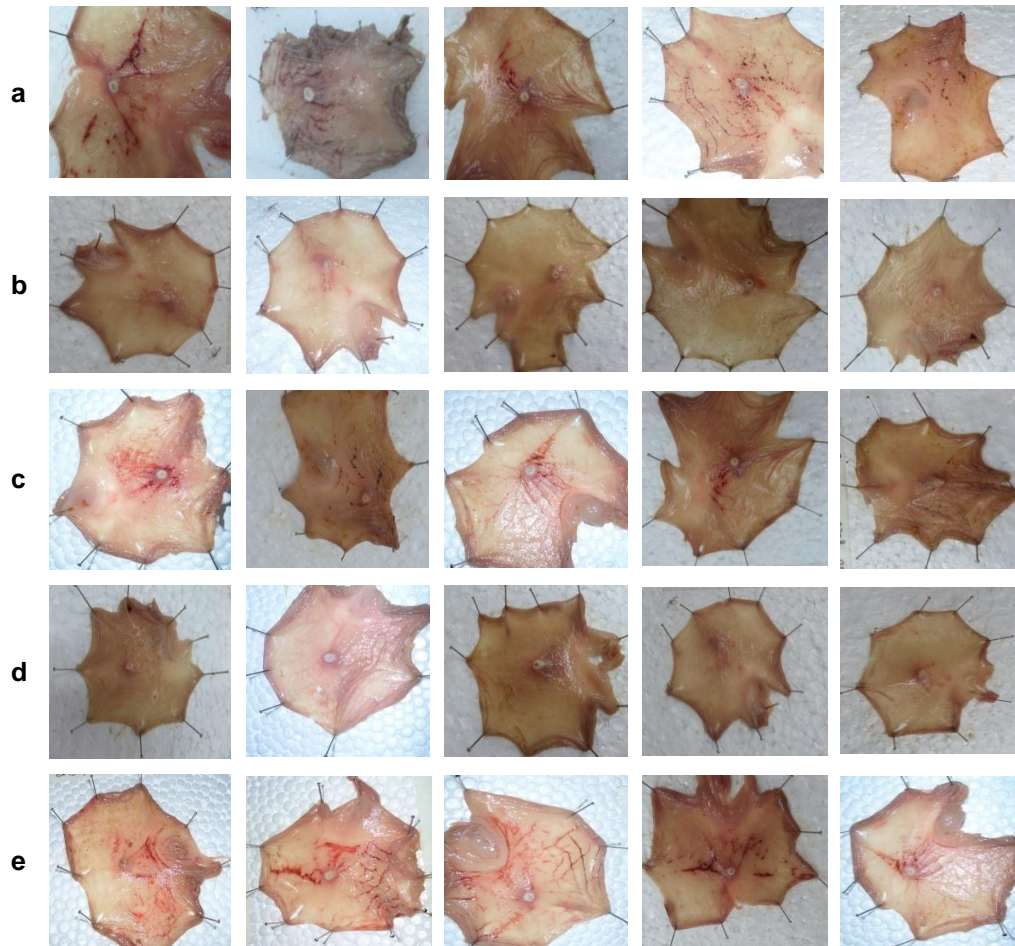


b

a. Reacciones de coloración: blanco, Shinoda y FeCl_3 ; **b.** cromatoplaqa bajo luz UV mostrando fluorescencias características.

Anexo 6.

Vista macroscópica de las lesiones gástricas de los grupos de tratamiento experimentales.



a. Control; b .Atural; c. Flavonoides 1mg/kg; d. Flavonoides 2,5mg/kg; y e. Flavonoides 5mg/kg

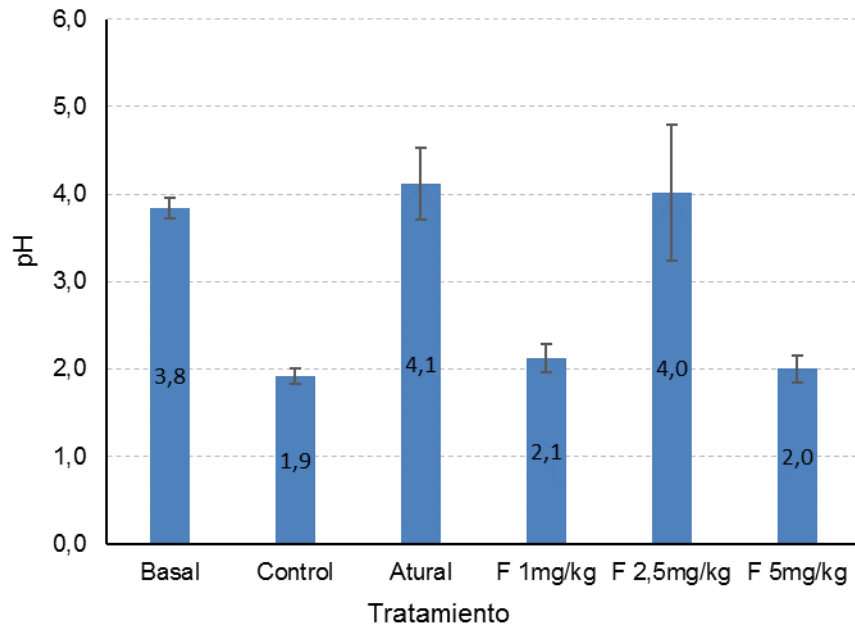
Anexo 7

Resultados de la evaluación del efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill. "tuna" en cobayos.

Tratamiento	pH	IU	Cont. Gástrico (mL)	% IU
Control	1,8	7	11	0
	1,9	8	10,8	0
	2,0	7	11	0
	1,9	6	11	0
	2,0	5	10,5	0
Media	1,92	-	10,86	0
Desv. Estándar	0,1	-	0,2	0,0
Atural	4,2	1	6	84,8
	4,0	0	6	100,0
	3,8	1	5	84,8
	3,8	1	5,5	84,8
	4,8	0	6	100,0
Media	4,12	-	5,7	90,9
Desv. Estándar	0,4	-	0,4	8,3
F. 1mg/Kg	1,9	1	5	84,8
	2,2	2	4,8	69,7
	2,3	2	6,5	69,7
	2,2	4	7	39,4
	2,0	5	8,5	24,2
Media	2,12	-	6,36	57,6
Desv. Estándar	0,2	-	1,5	22,7
F. 2,5mg/kg	3,8	1	5,9	84,8
	4,5	0	5	100,0
	4,2	0	5	100,0
	4,8	1	4,8	84,8
	2,8	1	5	84,8
Media	4,02	-	5,14	90,9
Desv. Estándar	0,8	-	0,4	8,3
F. 5mg/kg	2,1	5	7	24,2
	2,0	4	6,5	39,4
	1,8	5	8,8	24,2
	1,9	6	9	9,1
	2,2	3	5,1	54,5
Media	2,0	-	7,28	30,3
Desv. Estándar	0,2	-	1,6	17,3

Anexo 8.

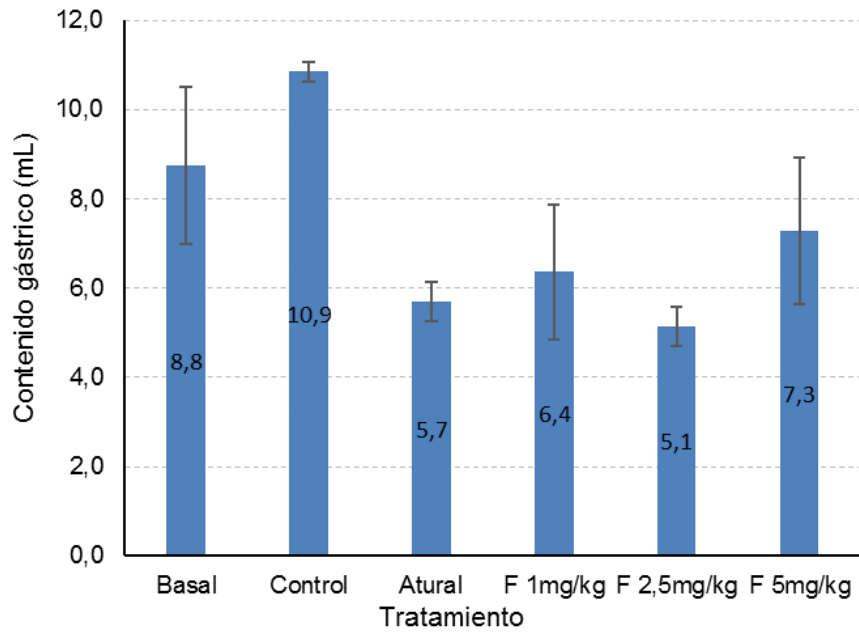
Variación del pH gástrico mostrado por los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill., a diferentes dosis.



F. flavonoides.

Anexo 9.

Variación del contenido gástrico mostrado por los grupos control, fármaco de referencia y flavonoides aislados de la cáscara de *Opuntia ficus indica* L. Mill., a diferentes dosis.



F. flavonoides.

Anexo 10.

Prueba de Kruskal Wallis.

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
Índice ulcerogénico	
Chi-cuadrado	20,320
gl	4
Sig. asintótica	,000432

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamiento

Anexo 11.
Prueba de hipótesis.

Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
La distribución de Índice ulcerogénico es la misma entre las categorías de Tratamiento	Prueba de Kruskal – Wallis para muestras independientes	0,000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es 0,05

Anexo 12.

Comparación entre parejas de tratamiento.

Muestra 1 – Muestra 2	Estadístico de contraste	Error estándar	Desv. Estadístico de contraste	Sig.	Sig. Ajust.
Atural – 2,5mg/kg	0,000	4,583	0,000	1,000	1,000
Atural – 1mg/kg	-7,600	4,583	-1,658	0,097	0,972
Atural – 5mg/kg	-11,800	4,583	-2,575	0,010	0,100
Atural – control	16,600	4,583	3,622	0,000	0,003
2,5mg/kg - 1mg/kg	7,600	4,583	1,658	0,097	0,972
2,5mg/kg - 5mg/kg	-11,800	4,583	-2,575	0,010	0,100
2,5mg/kg - control	16,600	4,583	3,622	0,000	0,003
1mg/kg - 5mg/kg	-4,200	4,583	-0,917	0,359	1,000
1mg/kg – control	9,000	4,583	1,964	0,050	0,495
5mg/kg - control	4,800	4,583	1,047	0,295	1,000

Cada fila prueba la hipótesis nula de que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son las mismas. Se muestran las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significancia es de 0,05. Los valores de significación se han ajustado con la corrección de Benferroni en varias pruebas.

Anexo 13.

Matriz de consistencia

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLE	MARCO TEÓRICO	METODOLOGÍA
Efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. "tuna" en cobayos. Ayacucho 2014.	¿Tendrá efecto antiulceroso los flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. "tuna" en <i>Cavia porcellus</i> ?	O.G.: Demostrar el efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. "tuna" en cobayos. O.E.: - Determinar la dosis de flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. "tuna" con mayor efecto antiulceroso. -Comparar el efecto antiulceroso de los flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus indica</i> L. Mill. "tuna" de mayor efecto frente al estándar Atural.	Los flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus-indica</i> L. Mill. "tuna" tiene efecto antiulceroso en <i>Cavia porcellus</i> Ayacucho 2014.	V.I.: Flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus-indica</i> L. Mill. "tuna" indicadores: Dosis: 1mg/kg de peso. Dosis: 2,5mg/kg de peso. Dosis: 5mg/kg de peso. V.D.: Efecto antiulceroso Indicadores: -índice ulcerogénico según la escala de Maruenda -Medición del volumen del contenido gástrico. -Medición del PH gástrico. ESTANDAR Atural	Antecedentes <i>Opuntia ficus indica</i> . Clasificación taxonómica Descripción botánica Composición química Usos en medicina tradicional Flavonoides Enfermedad ulcerosa gastroduodenal Patogenia de la úlcera gástrica. Fisiopatología Ranitidina Farmacoquímica Mecanismo de acción Farmacocinética	Tipo de investigación: básica experimental Población. - Flavonoides presentes en la cáscara de <i>Opuntia ficus-indica</i> L. Mill "tuna" del distrito de pacaycasa (wari), Provincia de Huamanga – departamento de Ayacucho a 2900 m.s.n.m Muestra: 5g de flavonoides aislados de 3kg de cáscara de <i>Opuntia ficus-indica</i> L.Mill. "tuna" Material Biológico. - 30 Cobayos de la especie <i>Cavia porcellus</i> adquiridos del INIA. Flavonoides: se extraerá mediante la técnica descrita de Aguilar (2005) Determinación de la actividad antiulcerosa: Diseño experimental: Se trabajaran con 30 cobayos de la especie <i>Cavia porcellus</i> , con un peso de 400 – 700 gramos, asignando 5 cobayos por lote experimental. Grupo experimental I: (blanco). Se administra solamente agua destilada de acuerdo al peso del animal. Grupo experimental II: (control). Se administra una sola dosis de Etanol de 96°: 1 mL/ kg del animal. Grupo experimental III: (estandar). Tratado con Atural (ranitidina) a 100mg/Kg. Grupo experimental IV: Tratado con flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus-indica</i> L. Mill. "tuna", a 1mg/Kg. Grupo experimental V: Tratado con flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus-indica</i> L. Mill. "tuna", a 2,5mg/Kg. Grupo experimental VI: Tratado con flavonoides aislados de la cáscara de <i>Opuntia ficus-indica</i> L. Mill. "tuna", a 5mg/Kg. A los lotes III, IV, V, y VI luego de 30 minutos de la administración del extracto, se les administrara el etanol absoluto en la proporción descrita. Transcurrido una hora se sacrificaran los animales por desnucamiento, efectuando luego una laparotomía, extrayendo el estómago para luego medir las lesiones, el pH y el volumen del contenido gástrico. Análisis estadístico: prueba de Kruskal Wallis, con una confiabilidad del 95%, en el programa SPSS v. 24.