

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



Actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de
los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón".

Ayacucho – 2011

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

PRESENTADO POR:

Bach. NATALY KATHERINE, CHAVARRÍA GUTIÉRREZ

AYACUCHO – PERÚ

2011

DEDICATORIA

*A mis adorados padres y a mi hermano
por el amor y el apoyo incondicional
que me han brindado para lograr
mis objetivos.*

*A mi pequeña Mayara,
Por ser la luz que ilumina mi vida,
Y por ser mi fuente de inspiración.*

AGRADECIMIENTO

Un especial agradecimiento a mi alma mater la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjador de profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, que permitieron formarme profesionalmente día a día.

A mi asesor Mg. Q.F. Edwin C. Enciso Roca, por su invaluable asesoramiento y constante apoyo durante la realización en mi trabajo de investigación.

A los docentes de la E.F.P. de Farmacia y Bioquímica, Mg. Q.F. Enrique Aguilar Felices; Mg. Q.F. Aldo J. Tinco Jayo.

Un agradecimiento especial a todas las personas por su apoyo en la realización de este trabajo de investigación.

ÍNDICE

RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes	3
2.2 Aspectos botánicos	4
2.3 Aspectos farmacológicos y químicos	6
2.4 Metabolitos secundarios con actividad antiulcerosa	6
2.5 Úlcera	8
2.6 Fisiopatología de la úlcera	8
2.7 Tratamiento de la úlcera	9
III. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1 Ubicación	13
3.2 Materiales	13
3.3 Métodos	14
3.4 Diseño experimental	18
3.5 Análisis de datos	18
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	28
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	38
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	

Actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* “usón” Ayacucho - 2011

AUTOR : Bach. Nataly Katherine, CHAVARRÍA GUTIÉRREZ.

ASESOR : Mg. Q.F. Edwin Carlos, ENCISO ROCA.

RESUMEN

En la presente investigación se determinó la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* “usón” en cobayos mediante el método de Lee, que se basa en la producción de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto, en los laboratorios del Área Académica de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de mayo a octubre del 2011; se utilizaron cobayos machos de 550 a 650 g y como tratamiento, concentraciones de 250 mg/kg, 500 mg/kg y 1000 mg/kg del extracto hidroalcohólico, agua destilada como control y ranitidina 100 mg como patrón.

El tamizaje fitoquímico reportó la presencia de: taninos y fenoles, flavonoides, lactonas y/o cumarinas, quinonas, catequinas, aminoácidos y azúcares reductores.

Según la escala de Marhuenda se encontró mayor protección a 500 mg/Kg y 1000 mg/Kg respectivamente. En cuanto al estudio del contenido gástrico, los extracto a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg mostraron mejores resultados con pH de 4,02 y 4,10; volumen de contenido gástrico 20,48 mL y 18,60 mL y un porcentaje de inhibición de 68,97% y 86,21% respectivamente.

Se concluye que el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* “usón”, tiene efecto antiulceroso frente al daño inducido por etanol absoluto.

Palabras clave. *Bunchosia armeniaca*, Actividad antiulcerosa.

I. INTRODUCCIÓN

Bunchosia armeniaca “usón” o también conocida como ciruelo de fraile, pertenece a la familia de las Malpighiaceae, es una planta nativa del Perú, crece en zonas húmedas. Actualmente es cultivado, ya que los frutos poseen propiedades comestibles y terapéuticas como: antidiarreico (Towle, 2007).

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 dos factores de mayor importancia en la génesis de úlcera péptica: Infección por *Helicobacter pylori* y uso de AINES. Se estima que el aumento de este tipo de enfermedades es un problema de salud pública de creciente importancia debido a los cambios en el estilo de vida (Stephen, 2005).

La úlcera péptica es una lesión de interrupción de la continuidad de la mucosa gastrointestinal, con pérdida del epitelio, que puede penetrar hasta la muscularis mucosae, las úlceras ocurren mayormente en el duodeno y en el estómago.

Su etiología es multifactorial y ocurre cuando existe un desbalance entre factores agresivos y defensivos en la mucosa gastroduodenal (Rodrigo, 2009).

Por lo expuesto anteriormente y rescatando la información tradicional de las plantas medicinales, con el fin de hacer posible su integración a la medicina

científica. Se busca que el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" sirvan como una alternativa medicamentosa para el tratamiento de las úlceras gástricas.

Por tal motivo, se planteó el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo General:

- Evaluar la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón".

Objetivos Específicos:

- Realizar el Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón".
- Determinar la dosis con mayor eficacia antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón".
- Evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" por el método de dosis límite en ratones.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

En el Perú, las plantas se aprovechan desde hace siglos. Durante muchos años los investigadores han estudiado las propiedades de las diversas especies vegetales y han descubierto diversas posibilidades. Uno de ellos se encuentra en sus propiedades medicinales (Rodríguez, 2002).

Los problemas de salud y la difícil consecución de los medicamentos sintéticos han llevado de nuevo a la humanidad a la búsqueda de la medicina tradicional; es así que el conocimiento de las plantas medicinales ha vuelto a tener un auge acelerado y cada día se ubica en un destacado lugar como una de las medicinas alternativas del futuro que garantiza eficacia, seguridad y bajos costos, siempre y cuando sea usado en forma adecuada y por personal calificado (Fonnegra, 2007).

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 (Evans, 1991).

No se encontraron estudios realizados de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" para aprovechar su efecto como antiulceroso.

Sannomiya y col. (2005), realizaron un trabajo con la especie de *Byrsonima crassa Niedenzu* perteneciente a la familia Malpighiaceae, que es utilizada en la medicina popular de Brasil para el tratamiento de las úlceras gástricas, en el cual demostraron que el extracto metanólico de las hojas de *Byrsonima crassa Niedenzu* administrado por vía oral, en ratones tuvo mayor actividad gastroprotectora que el extracto clorofórmico de las hojas de *Byrsonima crassa Niedenzu*, pues el extracto metanólico redujo significativamente las lesiones gástricas en un 74, 78 y 92% en dosis de 250, 500 y 1000 mg/kg; la acción gastroprotectora más baja (69%) se observó cuando los animales fueron tratados con extracto metanólico a la dosis de 1000 mg/kg. En la investigación fitoquímica de *Byrsonima crassa Niedenzu* también se demostró que posee cinco sustancias conocidas: la quercetina-3-O- β -D-galactopiranosido, quercetina-3-O- α -L-arabinopyranoside, el amentoflavona biflavonoide, catequina y epicatequina. La presencia de estos compuestos fenólicos probablemente puede explicar el efecto gastroprotector de los extractos de hojas de *Byrsonima crassa Niedenzu*.

2.2 ASPECTOS BOTÁNICOS DE *Bunchosia armeniaca* "usón"

2.2.1 CLASIFICACIÓN SISTEMÁTICA:

La determinación botánica se realizó según el sistema de clasificación de Cronquist. A. (1988) y es como sigue:

Clasificación sistemática de la especie:

❖ DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
❖ CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
❖ SUB CLASE	: ROSIDAE
❖ ORDEN	: POLYGALALES
❖ FAMILIA	: MALPIGHIACEAE
❖ GÉNERO	: Bunchosia
❖ ESPECIE	: <i>Bunchosia armeniaca</i> (Cav.) DC.
❖ Nombre vulgar	: “usón”

Fuente: Constancia emitida por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga (ANEXO N° 1).

2.2.2 CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS

Es un árbol pequeño y frondoso de 4-12 metros de alto, crece en zonas húmedas, en suelos fértiles, bien drenados, requiere de buena exposición solar; es propia de la costa, valles interandinos y selva hasta 3000 m.s.n.m. (Brack, 1999).

Presenta hojas simples, cortamente pecioladas, de limbo aovado – lanceolado, con el ápice tenuemente acuminado, penninervias, de disposición opuesta; en la base del limbo, a los lados del nervio medio presenta un par de glándulas dando la apariencia de dos pequeños puntos. Posee inflorescencia en pequeños racimos axilares, flores pequeñas pedunculadas, heteroclamídeas, bisexuales, con sépalos verdes provistos de glándulas y 5 pétalos libres y amarillos. El fruto es drupa ovoide de aproximadamente 3 cm. de tamaño de un color anaranjado o rojizo cuando están maduros,

recubiertos por escamas blanquecinas, de pulpa harinosa acidulada y agradable, contiene de 2-3 semillas ovoides de testa fibrosa (Aucasime, 2011).

Propagación: Se propaga mediante semillas (Patiño, 2002).

2.3 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y QUÍMICOS DE *Bunchosia armeniaca*

2.3.1 USOS, PREPARACIÓN EN LA MEDICINA TRADICIONAL PERUANA

Se utiliza en la alimentación el fruto maduro en forma directa o en jugos (sabor acidulado y muy agradable), en medicina contra la diarrea (té del fruto) y ornamental (Brack, 1999).

2.3.2 COMPOSICIÓN QUÍMICA

No se reportan estudios de composición química ni elucidación estructural de sus metabolitos.

2.4 METABOLITOS SECUNDARIOS CON ACTIVIDAD ANTIULCEROSA

Flavonoides

Los flavonoides, que se encuentran, tanto en estado libre como heterosídico, constituyen el grupo más amplio de los fenoles naturales. En la actualidad se conoce más de 2000 de estos compuestos, de los que unos 500 se encuentran en estado libre.

Este grupo es conocido por sus efectos antiinflamatorios y antialérgicos, por sus propiedades antitrombóticas y vasoprotectoras, por la inhibición de la promoción de tumores y como protectores de la mucosa gástrica. Estos

efectos se han atribuido a la influencia de los flavonoides sobre el metabolismo del ácido araquidónico (Evans, 1991).

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 (Bruneton, 1991).

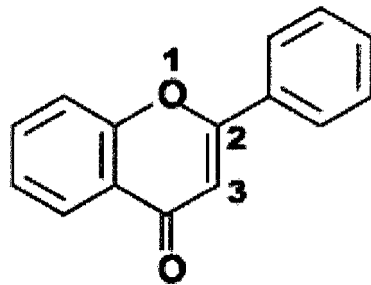


Gráfico N° 1: 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides (Villar del Fresno, 1999).

Taninos

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 subadyacentes; a esto hay que añadir un efecto vasoconstrictor sobre los pequeños vasos superficiales (Bruneton, 1991).

2.5 ÚLCERA

La úlcera péptica es una zona de la mucosa erosionada por la acción digestiva del jugo gástrico, la localización más frecuente de las úlceras pépticas son los primeros centímetros del duodeno, a lo largo de la curvatura menor del extremo antral del estómago o, más raramente, en el extremo inferior del esófago (Guyton, 1992).

Existen dos tipos de úlcera péptica: úlcera gástrica (localizada en el estómago) y duodenal (localizada en la primera porción del intestino delgado) (Velázquez, 1992).

Úlcera gástrica: Es un efecto de la mucosa gastrointestinal que se extiende a través de la muscularis mucosae y que permanece como consecuencia de la actividad de la secreción ácida del jugo gástrico.

La secreción de ácido clorhídrico es normal o baja, suele presentarse en pacientes que han ingerido también sustancias que reducen la resistencia de la mucosa (AINE, alcohol, etc) (Guyton, 1992).

Úlcera duodenal: Son causadas por la secreción excesiva de ácido y pepsina por las glándulas gástricas, otras causales también pueden ser: secreción anormal del moco, disminución de secreción del moco, aumento del vaciamiento gástrico hacia el duodeno e incapacidad de secreción del jugo pancreático y bilis lo suficientemente alcalinos para neutralizar el jugo gástrico a su entrada en el duodeno (Guyton, 1992).

2.6 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de 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 *H. pylori* o los AINE (Bravo, 2005).

2.7 TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son alivio del dolor, promoción de la cicatrización y prevención de las recurrencias (Goodman y Gilman, 2000).

Como medidas previas al tratamiento, el enfermo debe eliminar su estrés diario, suprimir el tabaco y evitar, si es posible, el consumo de AINE. Evitar el consumo de comidas y bebidas irritantes, como son la cafeína y el alcohol (Bravo, 2005).

2.7.1 INHIBIDORES DE RECEPTORES H₂

Todos ellos compiten con la histamina de forma específica y reversible a nivel del receptor H₂, disminuyendo la producción de ácido por la célula parietal (Flórez, 1998).

Los antagonistas del receptor H₂, inhiben la secreción de ácido gástrico desencadenada por la histamina, por la gastrina y en menor grado por los antagonistas muscarínicos. Inhiben la secreción basal (en ayunas) y nocturna de ácido, también la inducida por estímulo fisiológicos como los alimentos (Goodman y Gilman, 2000).

El primero en uso clínico fue la cimetidina, la cual retiene el anillo imidazólico es reemplazado por un furano (ranitidina) o un tiazol (famotidina y nizatidina) (Bruntom, 1996).

Ranitidina



Gráfico N° 2: Estructura química de la ranitidina (Gennaro, 2003).

Descripción

La ranitidina, contiene un anillo furano sustituido, 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 *Zolliger – Ellison* y la mastocitosis sistémica (Gennaro, 2003).

Mecanismo de acción

Es un análogo de la histamina y actúa selectiva y competitivamente bloqueando a los receptores de la histamina H₂ a nivel de la membrana basolateral de las células secretoras parietales del estómago. Este bloqueo inhibe una cascada de reacciones incluyendo la activación de la adenilciclase, que disminuye las concentraciones de AMPc. El AMPc a nivel de la célula parietal es esencial para el adecuado funcionamiento de la bomba ATPasa de hidrógeno y potasio, y por tanto, la secreción ácida (Ruza y García, 2003).

Farmacocinética

Su absorción es buena por vía oral y, aunque existen diferencias individuales, los niveles plasmáticos máximos se obtienen 1-3 horas después. La administración durante las comidas no parece reducir su absorción, pero la ingesta concomitante de antiácidos o sucralfato disminuye su biodisponibilidad entre el 15 y el 30%, y la semivida de eliminación es de 1,6 - 2,4 horas. Atraviesa bien las diversas barreras orgánicas, encontrándose en el líquido cefalorraquídeo, la circulación fetal y en la leche materna. Se elimina por metabolización hepática y excreción renal (Flórez, 1998).

2.7.2 PROTECTORES GÁSTRICOS

Se denominan protectores gástricos las drogas capaces de formar una capa sobre la mucosa gástrica en forma de proteger la misma y también a la úlcera péptica de la acción corrosiva del ácido clorhídrico y la pepsina gástrica (Litter, 1992).

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 flavónica, la diosmina. 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.

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 (Bravo, 2005).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 UBICACIÓN

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 mayo a octubre del 2011.

3.2 MATERIALES

3.2.1 POBLACIÓN

Frutos de la planta de *Bunchosia armeniaca* “usón” que fueron recolectadas en el poblado de Palmayocc, distrito de Huanta, departamento de Ayacucho, ubicado a 2628 m.s.n.m. (ANEXO N° 2 Fotografía 1).

3.2.2 MUESTRA

3 kg de frutos de *Bunchosia armeniaca* “usón” muestreadas aleatoriamente en horas de la mañana (9:00 am) (ANEXO N° 2 Fotografía 2). Se seleccionaron los

frutos que no estaban dañados ni maltratados una vez recolectados fueron limpiados, secados y guardados en bolsas de tela de color oscuro, siendo trasladados a los laboratorios del Área de Farmacia de la UNSCH en la ciudad de Ayacucho, una parte fue enviado para su identificación botánica por la Blga. Laura AUCASIME MEDINA del Laboratorio de Botánica de la UNSCH (ANEXO N° 1).

3.2.3 ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

25 cobayos de 550-650 g machos, que fueron adquiridos en el Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA) – Ayacucho, y transportados a los Laboratorios del Área de Farmacia de la UNSCH y tuvieron un tiempo de adaptación de 7 días, a una temperatura de ambiente con dieta balanceada y agua *ad libitum*.

3.3 MÉTODOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO

Se separó la pulpa y la pepa obteniéndose 1,8 kg y 1,2 kg respectivamente, se procedió con el picado y secado de la pulpa en la estufa a 40°C y luego fue macerado en frascos de color ámbar por una semana en 1,5 L de alcohol 70°; éste cubrió a la muestra por 1 cm de diferencia. Durante el proceso se agitó el frasco periódicamente para su distribución homogénea de la muestra.

3.3.2 PREPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO

La extracción hidroalcohólica fue realizada por maceración luego filtrada.

El filtrado se concentró a presión reducida hasta la eliminación del solvente, en el rotavapor, obteniéndose el extracto seco. El extracto se almacenó en

refrigeración hasta su utilización y se preparó una concentración madre al 10% utilizando como vehículo agua destilada, seguidamente se prepararon concentraciones de 250 mg/kg, 500 mg/kg y 1000 mg/kg (ANEXO N° 3).

3.3.3 TAMIZAJE FITOQUÍMICO

Se realizó reacciones de coloración y precipitación para identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico (Miranda y Cuellar, 2000) (ANEXO N° 4 Fotografía 3).

3.3.4 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIULCEROSA (CYTED, 1995)

Fundamento: el etanol absoluto al igual que otros agentes irritantes potentes como ácido fuerte (HCl), base fuerte (NaOH), solución hipertónica (NaCl 25%), agua hirviendo, etc. Produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica, como consecuencia de su efecto tóxico directo.

Estos productos, individualmente reducen 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.

Esta acción citoprotectora tiene lugar a través de diferentes vías, a dosis no antisecretoras, por lo que es independiente de la acción que puedan tener sobre la secreción clorhidrogénica.

La administración de una sola dosis de etanol absoluto produce, si el vaciado del estómago del animal es completo, una serie de lesiones que ocupan en 30 a 40% de la superficie total de la mucosa, con bandas hemorrágicas necróticas

fundamentalmente localizadas en la zona del corpus del estómago. Este método es prácticamente reproducible en el 100% de los casos.

Método: El método que se usó fue propuesto por Lee y citado por el CYTED (1995), 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

1. Aclimatación de los animales.
2. Se pesó e identificó a cada cobayo; luego fueron clasificados aleatoriamente en cinco grupos con cinco repeticiones.
3. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, dejándolos únicamente con agua *ad libitum*.
4. Los tratamientos (agua, ranitidina 100 mg/ kg y los extractos de 250 mg/Kg, 500 mg/Kg y 1000 mg/Kg) fueron administrados por vía oral con una cánula nasogástrica (ANEXO N° 4 Fotografía 4).
5. Transcurrida 30 minutos se administró el Etanol 96° en una proporción de 1 mL/kg de animal, luego se sometió a refrigeración por aproximadamente 20 minutos.
6. Trascorrido 1 hora después de la administración del etanol, los animales fueron sacrificados por desnucamiento.

7. 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.

8. En seguida se lavó cuidadosamente con una corriente suave de agua y luego se extendió los estómagos sobre una tabla de tecnopor utilizando alfileres.

9. Finalmente se observó las úlceras formadas y se procedió a la valoración utilizando la escala de Marhuenda.

Determinación de los parámetros a evaluar

a) N° de ulceraciones

Una vez extraído, lavado y extendido los estómagos, se observó macroscópicamente el número de ulceraciones producidas por el etanol y luego se procedió a medir con una regla.

b) pH

El pH del contenido gástrico se midió con la ayuda del potenciómetro.

c) Volumen

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

3.3.5 DETERMINACIÓN DE TOXICIDAD AGUDA (DL₅₀)

✓ Para la determinación de la toxicidad aguda del extracto, se emplearon 20 ratones (10 machos y 10 hembras), previamente acondicionados. Los animales estuvieron en ayunas 3-4 horas antes de la administración. La sustancia experimental fue administrada en una sola dosis 2000 mg/kg (ANEXO N° 4 Fotografía 30). Dosis de acuerdo al peso por vía oral, usando una cánula

adecuada. Terminada la dosificación se volvió a colocar la comida 2 horas después.

✓ Se observaron a los animales individualmente, después de la dosificación con atención especial durante las primeras 4 horas, periódicamente durante las primeras 24 horas y después diariamente, hasta un total de 14 días (ANEXO N° 4 Fotografía 31).

✓ Los pesos individuales de los animales, se determinaron antes de administrar la sustancia experimental, a los 7 días y 14 días (OECD, 2001).

3.4 DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño empleado fue aleatorio con cinco tratamientos y cinco repeticiones para cada tratamiento de la siguiente forma.

- 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 250 mg/Kg.
- Lote 4 (lote problema 2): tratado con extracto a una dosis de 500 mg/Kg.
- Lote 5 (lote problema 3): tratado con extracto a una dosis de 1000 mg/Kg.

3.5 ANÁLISIS DE DATOS

3.5.1 Actividad antiulcerosa

Los datos obtenidos fueron analizados mediante la escala de Marhuenda propuesta en el manual de CYTED (1995) y sirvió para calcular el índice de ulceración gástrico que es el promedio de los tratamientos.

- 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.

Los resultados sirvieron para calcular el porcentaje de inhibición de úlceras respecto al índice de ulceración del lote control, según la siguiente expresión:

$$\% \text{ inhibición} = (IU_C - IU_P / IU_C) \times 100$$

Donde:

IU_C = índice de ulceración medio del lote control.

IU_P = índice de ulceración medio del lote problema o patrón.

Con los datos obtenidos en la evaluación de la actividad antiulcerosa, se elaboraron cuadros y gráficos; calculando la media +/- desviación estándar del índice de ulceración, pH y volumen de contenido gástrico y se representó en

gráficos de barras de error.

Los resultados también fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA); para lo cual se usó el software SPSS, versión 19,0. La comparación entre varios lotes se realizó mediante la prueba multidimensional de Tukey, para evaluar las diferencias estadísticas al 95% de confianza.

3.5.2 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 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 10,0; para evaluar las diferencias estadísticas al 95% de confianza.

IV. RESULTADOS

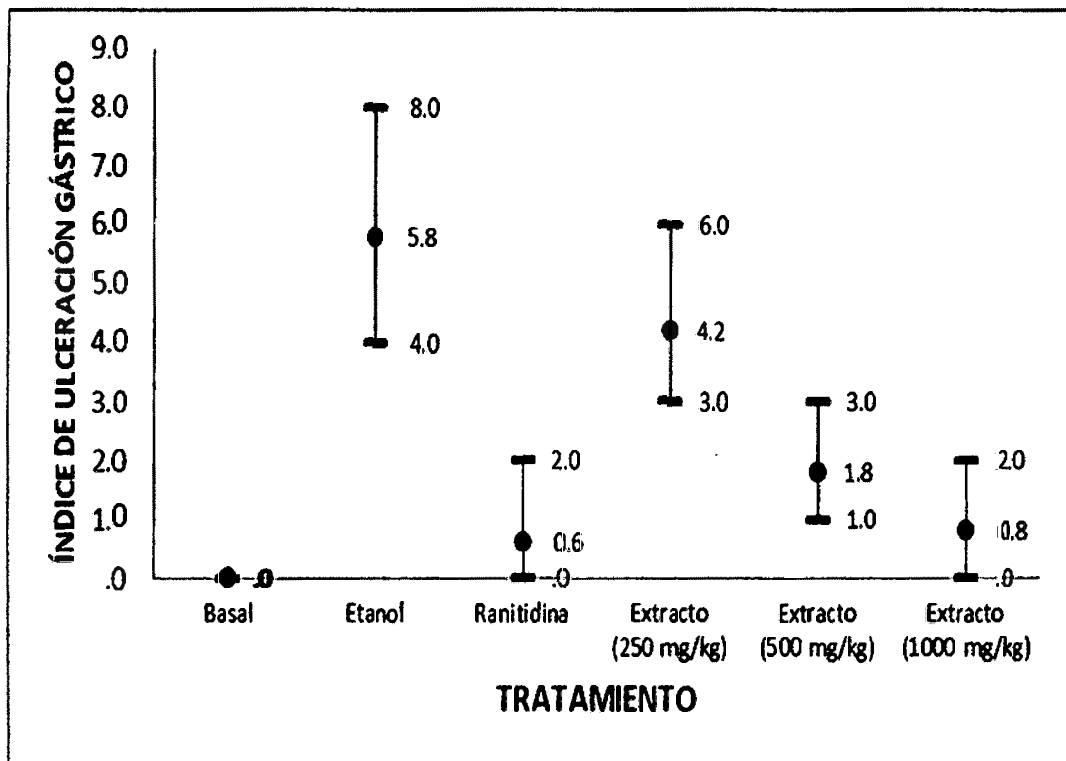
Cuadro N° 1: Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón". Ayacucho - 2011.

TIPO DE ENSAYO	TIPO DE METABOLITO SECUNDARIO	RESULTADOS
Catequinas	Catequinas	++
Shinoda	Flavonoides	+++
Cloruro férrico	Comp. Fenólicos, Taninos	+++
Ninhidrina	Aminoácidos	++
Benedict	Azúcares Reductores	+++
Bortrager	Quinonas	+++
Baljet	Lactonas y Cumarinas	++

Leyenda:

+++ Abundante

++ Moderado

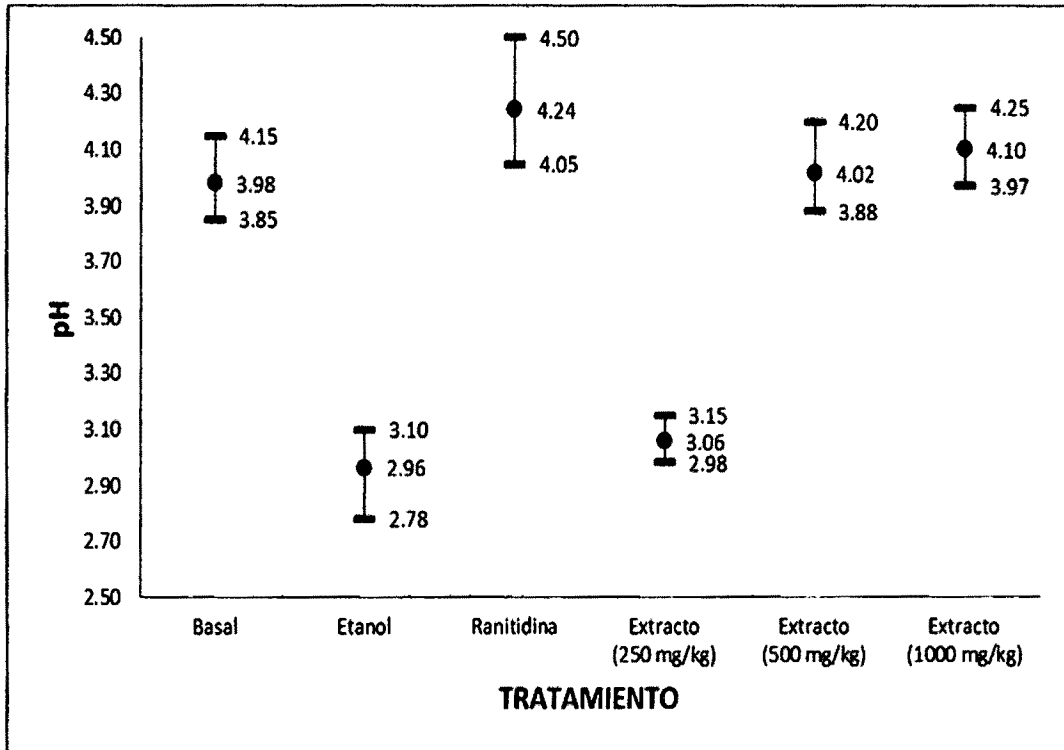


$p < 0,05$

Gráfico N° 3.- Índice de ulceración gástrica en cobayos, según la escala de Marhuenda, por efecto del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón". Ayacucho-2011.

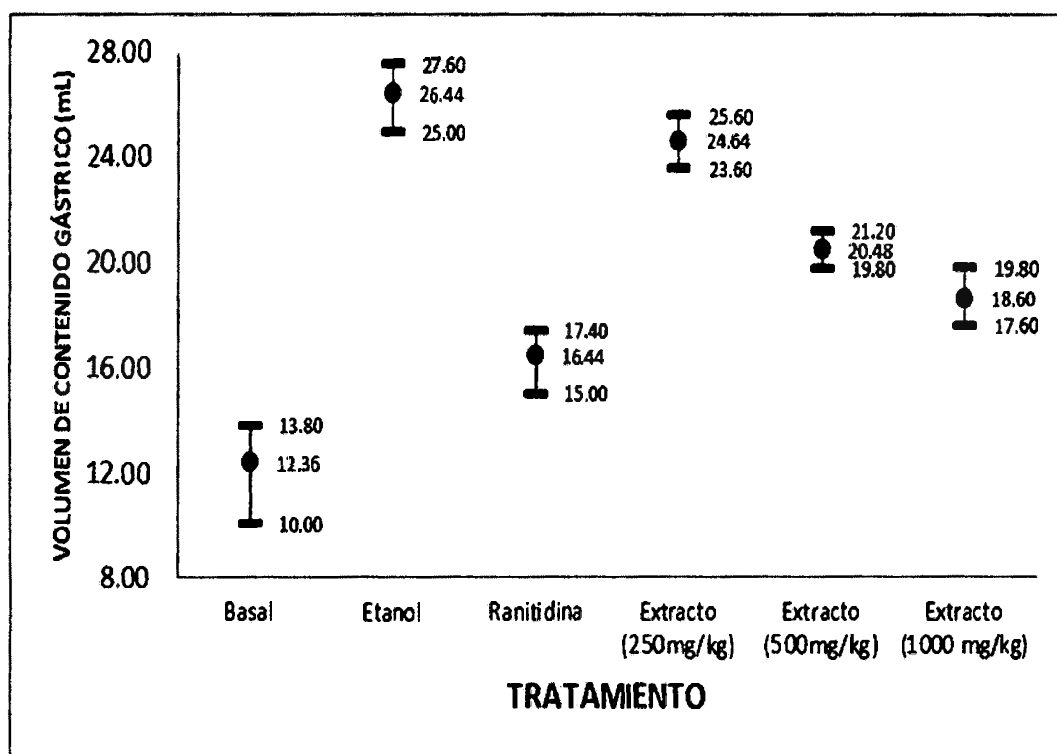
Cuadro N° 2: Porcentaje de inhibición de úlceras por efecto del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón". Ayacucho– 2011.

Dosis mg / Kg	% Inhibición
Ranitidina	89,66
Extracto 250	27,59
Extracto 500	68,97
Extracto 1000	86,21



p<0,05

Gráfico N° 4.- pH del contenido gástrico por efecto del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" en cobayos. Ayacucho – 2011.



p<0,05

Gráfico N° 5.- Volumen del contenido gástrico por efecto del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" en cobayos. Ayacucho – 2011.

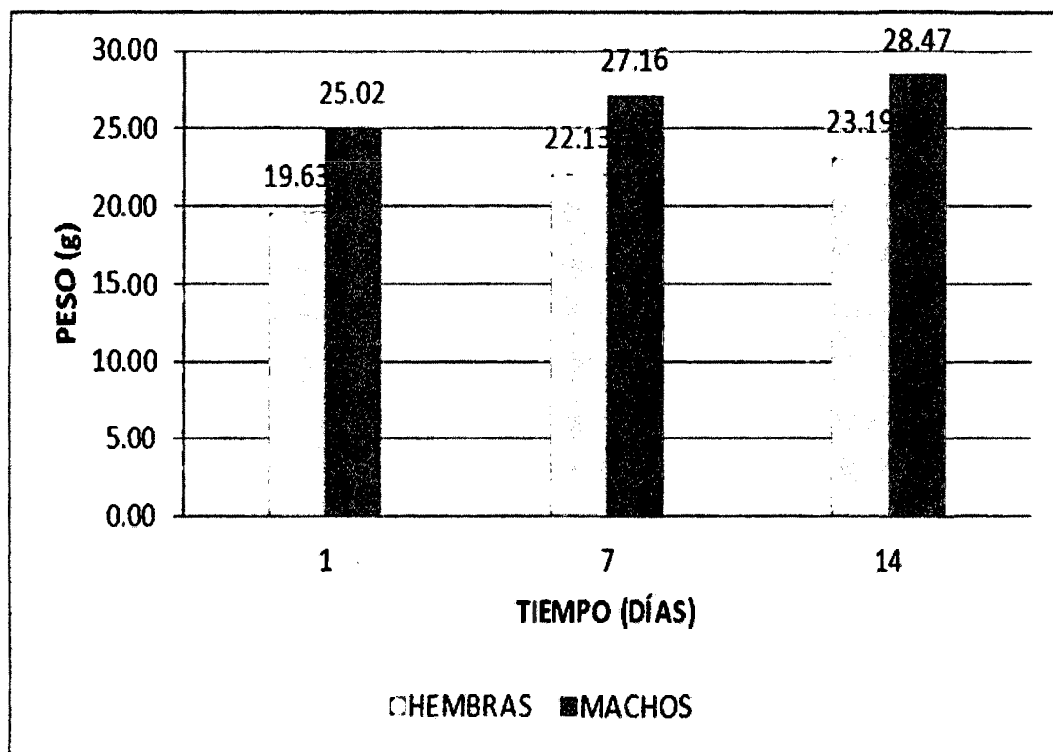


Gráfico N° 6.- Variación de peso en el ensayo de toxicidad aguda por efecto del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia ameniaca* "usón" en una dosis de 2000 mg/kg en ratones. Ayacucho – 2011.

V. DISCUSIÓN

A pesar de los siglos de tradición, la fitoterapia del griego "phyton" (planta) tratamiento de las enfermedades por plantas frescas, secos o sus extractos; ha sabido, pues evolucionar y ha ganado prestigio y eficacia, sobre todo en los últimos tiempos, acercándose cada vez más a las normas y usos que exige la medicina moderna.

Como resultado de ello, actualmente se posee un mejor conocimiento de las propiedades medicinales, se ha incrementado su número, se han descubierto científicamente los principios activos y se han descrito con más precisión sus propiedades, y su posología (Salaverry, 2000).

Miranda y Cuellar (2000), afirman que los extractos hidroalcohólicos son los que extraen la mayor diversidad de componentes químicos presentes en drogas, en donde la concentración de principios activos es óptima, facilitándose la dosificación de los mismos. Es así que la planta en estudio se llegó a extraer con alcohol de 70°.

En el Cuadro N° 1 se observa los resultados de la identificación de los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", reportándose en una cantidad moderada la presencia de lactonas y/o cumarinas, catequinas, aminoácidos. Se encontró en abundante

cantidad flavonoides, taninos, compuestos fenólicos, quinonas y azúcares reductores. Lo que más destaca en el estudio de los metabolitos secundarios es la presencia de flavonoides y taninos, siendo el resultado un precipitado de color anaranjado intenso y coloración azul (negruzca) respectivamente (ANEXO N° 4 Fotografía 3).

Kuklinski (2000), menciona que la principal acción y uso de los taninos es como astringente; debido a su capacidad para precipitar proteínas, de la piel, proteínas salivales, etc; por sus propiedades astringentes se usan como cicatrizante.

Los taninos son poderosos astringentes por lo que tienen usos medicinales, particularmente como antidiarreicos y antiinflamatorios (Lastra, 2001).

Villar del Fresno (1999), afirma 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 distintos mecanismos: Gastroprotector, por activación de los mecanismos fisiológicos de defensa incrementando la cantidad y la calidad de mucus gástrico, 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, actividad antirradicalaria y antioxidante en la génesis de las lesiones ulcerosas, pueden estar implicadas los radicales libres. Antisecretor, disminuyendo el volumen del jugo gástrico, por disminución de la secreción de la pepsina, bloqueando la actividad enzimática de histidina – descarboxilasa, que cataliza la síntesis de la histamina.

Las propiedades y efectos de los flavonoides en el ser humano son cada vez más conocidos. Se les reconocen propiedades antioxidantes, antivirales, antiinflamatorias y anticancerígenas (Causse, 2010).

Los flavonoides tienen acción antiinflamatoria e influencia en el metabolismo del ácido araquidónico (Angulo, 2004).

En el gráfico N° 3 y en el ANEXO N° 6, se muestra el Índice de ulceración según la clasificación de la escala de Marhuenda, en el cual el etanol alcanza un índice de 5,8; que significa la presencia de úlceras en forma de bandas hemorrágicas que son menores de 5 mm y diámetro menores de 2 mm. Con este valor se demuestra que se logró inducir experimentalmente daño a la mucosa gástrica.

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 (CYTED, 1995).

La ranitidina que es un antagonista de los receptores H₂, obtuvo un índice de ulceración de 0,6; que significa la ausencia de daño gástrico. El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg mostraron índices de 1,8 y 0,8 respectivamente, que indica la casi ausencia de daño gástrico en comparación con la dosis de 250 mg/kg quien muestra un índice de 4,2 indicando que no hubo protección al daño gástrico inducido por etanol.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (ANEXO N° 9) y la prueba de Tukey que muestra que el extracto a dosis de 500 mg/kg, 1000 mg/kg y la ranitidina, tienen un comportamiento biológicamente similar a las condiciones basales (ANEXO N° 10).

Por tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg, ejercen un efecto protector sobre el daño gástrico inducido por

etanol a diferencia de 250 mg/kg que no demostró efecto protector ya que se obtuvo un índice de ulceración similar al del etanol. Además podemos demostrar que a mayor concentración menor es el índice de la ulceración.

Los fármacos antihistamínicos H₂, se unen en forma competitiva a estos receptores e impiden la acción de la histamina; en consecuencia disminuye la producción de ácido y favorece la cicatrización de la úlcera (Vázquez, 2002).

Badilla y col. (1998), en un estudio realizado sobre actividad gastrointestinal de *Quassia amara*, demostraron que las dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg tienen un índice de lesión estadísticamente significativa con respecto al control ($p < 0,05$). El tratamiento con ranitidina administrada por vía oral redujo de manera significativa las lesiones gástricas 2,83, el cual concuerda con el trabajo realizado. De esta manera el extracto se comporta como un agente dosis dependiente, ya que protege la mucosa gástrica contra estímulos inductores de lesiones como es el etanol.

Huamán y col. (2009), en su trabajo realizado sobre efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa Orellana*, se observó que la administración vía orogástrica a las diferentes dosis ensayadas (200 y 400 mg/kg) ejerce un efecto inhibitorio en la formación de lesiones gástricas causadas por la injuria del etanol 96% siendo el efecto dosis dependiente. Las lesiones fueron cuantificadas con la escala de Marhuenda, demostraron una inhibición significativa de las lesiones gástricas a la dosis de 100 mg/kg ($p < 0,05$) y a 200 y 400 mg/kg ($p < 0,01$), comparados con el control. El tratamiento de ranitidina no redujo de manera significativa las lesiones gástricas (6,5%). La escala es el mismo que se utilizó en la presente investigación, en contraste con

este autor la ranitidina redujo significativamente las lesiones gástricas, esto podría ser debido a la dosis y la vía de administración usada.

En el presente estudio en cobayos, la administración oral del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg ejercen mayor efecto inhibitorio en la formación de lesiones gástricas con un 68,97% y 86,21% respectivamente (Cuadro N° 2), causadas por la injuria del etanol; este porcentaje en relación a la ranitidina, el cual muestra mayor capacidad de inhibición con 89,66% en contraste con la otra dosis del extracto que tiene menor capacidad de inhibición, así tenemos la dosis de 250 mg/kg con un valor de 27,59%, el cual demuestra que no tiene protección a esta dosis.

En el gráfico N° 4 y en el ANEXO N° 7, se muestra la variación de pH gástrico, en el cual el etanol disminuyó el pH a 2,96 de las condiciones basales que tiene un pH de 3,98.

Con este valor se demuestra experimentalmente que el etanol disminuye 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 (CYTED, 1995).

La ranitidina que es un antagonista de los receptores H_2 , compiten selectivamente con la histamina por dichos receptores y de esta manera bloquea la cascada de reacciones, por ende se da la disminución de la producción del ácido clorhídrico y aumento del pH a 4,24.

El pH del contenido gástrico del grupo que recibió el tratamiento con ranitidina se elevó significativamente, lo que comprueba el efecto antagonista de los receptores H_2 , reduciendo la secreción del HCl por la mucosa gástrica, estos

resultados también fueron encontrados en los estudios de (Badilla y col., 1998; Huamán y col., 2002),

Kelley (1993), menciona que cuando no se secreta ácido tampoco se secreta pepsina y, aunque se secretara, la falta de ácido le impediría funcionar, porque la pepsina requiere un medio ácido.

El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg, también aumentan el pH a 4,02 y 4,10 respectivamente que significa la disminución del ácido clorhídrico y el aumento de pH en comparación a la dosis de 250 mg/kg, quien al mostrar un pH de 3,06 indica que no produjo protección contra el daño gástrico producido por el ácido clorhídrico, inducido por el etanol.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (ANEXO N° 9) y la prueba de Tukey que muestra que el extracto a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg, tienen un pH similar al pH de las condiciones basales y se diferencia del resto de los grupos (ANEXO N° 11).

Por tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg, ejercen un mecanismo de antagonismo competitivo por los receptores H_2 casi parecido al de la ranitidina, al aumentar el pH disminuido por el etanol logrando un pH similar al pH de las condiciones basales, a diferencia de la dosis de 250 mg/kg que demostró un pH similar al producido por el etanol y que está por debajo de las condiciones basales. Además podemos afirmar que a mayor concentración mayor es el pH (alcalinidad).

Badilla y col. (1998), menciona que el extracto de *Quassia amara*, a una dosis de 1000 mg/kg mostró una disminución de la acidez de los contenidos estomacales y de la actividad péptica y un incremento en la cantidad de moco de la mucosa.

En el gráfico N° 5 y en el ANEXO N° 8, se muestra diferentes volúmenes del contenido gástrico, en el cual el etanol alcanza un volumen de 26,44 mL, con este valor se demuestra experimentalmente el aumento del contenido gástrico y por tanto mayor producción de ácido clorhídrico y de lesiones gástricas inducidas por el etanol.

Como se observa, la ranitidina al ejercer su mecanismo de acción, disminuye significativamente el volumen del contenido gástrico a 16,44 mL. El extracto hidroalcohólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg, produce una disminución de volumen del contenido gástrico a 20,48 mL y 18,60 mL que también ejerce su efecto de antagonismo frente a los receptores H₂ de este modo disminuye la secreción gástrica y produce un efecto antisecretor en comparación con la dosis de 250 mg/kg con un volumen de 24,64 mL que indica que no produjo disminución del contenido gástrico y por tanto no hubo protección frente al daño gástrico producido.

Estos antagonistas reducen la secreción del jugo gástrico en un 70 a 80% (Guyton, 2006).

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (ANEXO N° 9) y la prueba de Tukey que muestra que el extracto a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg, tienen un volumen de contenido gástrico similar y se diferencia del resto de los grupos (ANEXO N° 12).

Por tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg, ejercen un mecanismo antisecretor sobre el daño gástrico producido por el aumento del contenido gástrico inducido por el etanol, a diferencia de la dosis de 250 mg/kg que demostró un volumen similar al del etanol.

Lane (1999), afirman que los antagonistas del receptor H_2 reducen tanto el volumen del jugo gástrico secretado como su concentración de H^+ . Por lo general, la descarga de pepsina, secretada por las células principales de las glándulas gástricas, disminuye proporcionalmente con la reducción del volumen del jugo gástrico.

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 intraluminal (Suárez, 2008).

Los resultados de la investigación demuestran que los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", poseen principios antiulceroso que protegen contra el daño de la mucosa gástrica inducido por etanol absoluto, a través de una inhibición de la secreción de ácido y pepsina (atenuación de los factores agresivos). También se pudo demostrar la relación dosis efecto de los extractos hidroalcohólicos, ya que a mayor concentración menor es el índice de ulceración, mayor el pH (mayor alcalinidad) y menor volumen de contenido gástrico.

Probablemente el efecto antiulceroso sea debido a la presencia de metabolitos secundarios tales como los flavonoides y taninos, aunque tampoco puede descartarse la acción de otros compuestos presentes en la planta.

Badilla y col. (1998), menciona que el extracto de *Quassia amara*, presenta una actividad protectora de las lesiones gástricas inducidas por etanol, que es un modelo representativo de la enfermedad ulcerosa gástrica en el humano. Los efectos que se presentaron en el modelo del etanol apoyan más el posible mecanismo de citoprotección mediado por las prostaglandinas.

Los antihistamínicos disminuyen la secreción ácida gástrica mediante el bloqueo competitivo y reversible de los receptores H_2 de la histamina localizados en la célula parietal. Inhiben la secreción ácido basal controlada por la histamina,

gastrina y acetilcolina, así como la inducida por otros estímulos, como alimentos o distensión gástrica. Al reducir el volumen total de jugo gástrico y aumentar su pH, reducen también en forma indirecta la secreción de pepsina, disminuyendo la liberación de factor intrínseco y no modifica la velocidad de vaciamiento gástrico ni la actividad secretora pancreática (Castells, 2007).

Adicionalmente se realizó la determinación de toxicidad aguda (DL_{50}) en ratones con extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", en el cual se observó que la administración del extracto a una dosis límite de 2000 mg/kg de masa corporal no provocó muerte de ninguno de los animales del grupo tratado tampoco hubo síntomas indicativos de toxicidad, se registró una conducta normal en los animales. La masa corporal como indicador de toxicidad, se comportó dentro de los parámetros establecidos para la curva de crecimiento de la especie (Gráfico N° 6 y ANEXO N° 13). Este resultado indica que el extracto hidroalcohólico no es tóxico a la dosis estudiada, posiblemente presente toxicidad aguda a una dosis mayor a 2000 mg/kg (OECD, 2001). Cabe señalar que en medicina tradicional, la población consume los frutos de dicha planta y no presenta alguna sintomatología irregular a corto plazo.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza factorial simple siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (ANEXO N° 14) que muestran que el extracto a dosis de 2000 mg/kg no tiene efecto tóxico, ya que el peso corporal aumenta con normalidad de acuerdo al tiempo y al sexo.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" posee actividad antiulcerosa, a dosis de 500 mg/Kg y 1000 mg/Kg con un porcentaje de inhibición de 68,97% y 86,21% respectivamente.
2. El tamizaje fitoquímico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" demostró poseer: taninos y fenoles, flavonoides, lactonas y/o cumarinas, quinonas, catequinas, aminoácidos y azúcares reductores.
3. Las dosis que poseen mayor eficacia antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" es de 500 mg/kg y 1000 mg/kg.
4. El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" no demostró toxicidad a la dosis ensayada, por lo tanto la $DL_{50} > 2000$ mg/kg.

VII.RECOMENDACIONES

1. Realizar otras pruebas farmacológicas de *Bunchosia armeniaca* "usón" para obtener un perfil farmacológico de esta especie.
2. Realizar estudios comparativos al extraer con otros solventes de *Bunchosia armeniaca* "usón".
3. Realizar investigaciones sobre la posible acción farmacológica como antidiarreico ya que también se le atribuye esta propiedad por poseer metabolitos secundarios responsables de esta acción.
4. Evaluar la actividad antimicrobiana de *Bunchosia armeniaca* "usón" contra el *Helicobacter pylori*.
5. Aislar los metabolitos secundarios encontrados en el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", para su mejor estudio y posible desarrollo de tecnología de una forma farmacéutica.
6. Complementar el estudio toxicológico.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Angulo, P.** 2004. La Etnofarmacología y los Bioensayos como Estrategia Actual en la Investigación Fitoquímica. 1ª ed. Editorial de Mar EIRL. Perú.
2. **Aucasime, L.** 2011. Descripción personal de *Bunchosia armeniaca* "usón". Laboratorio de Botánica. UNSCH. Ayacucho – Perú.
3. **Badilla, B., Miranda, T., Mora, G., Vargas, K.** 1998. Actividad gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quasia amara*. Universidad de Costa Rica. Escuela de Biología. Costa Rica.
4. **Brack, A.** 1999. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. OCDE. Perú.
5. **Bravo, L.** 2005. Manual de Farmacoterapia. Editorial Elsevier S.A. España.
6. **Bruneton, J.** 1991. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Editorial Acribia S.A. España.
7. **Bruntom, L.** 1996. Agents control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. 9ª ed. Editorial McGraw Hill. USA.
8. **Castells, S.** 2007. Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Editorial Elsevier S.A. España.
9. **Causse, C.** 2004. Los Secretos de Salud de los Antioxidantes. Editorial Hispano Europea. España.
10. **CYTED,** 1995. Manual de Técnicas de Investigación. Programa Iberoamericana de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo.
11. **Evans, W.** 1991. Farmacognosia. 4ª ed. Editorial Interamericana McGraw Hill. México.
12. **Fonnegra, R.** 2007. Plantas Medicinales. 2ª ed. Editorial Antioquía. Colombia.
13. **Flórez, J,** 1998. Farmacología Humana. 4ª ed. Editorial Masson. España.
14. **Gennaro, A.** 2003. Remington Farmacia. 20ª ed. Editorial Médica Panamericana S.A. Argentina.
15. **Goodman y Gilman.** 2000. Bases Farmacológicas de la Terapéutica.

- 9ª ed. Editorial Interamericana McGraw Hill. México.
16. **Guyton, A.** 1992. Tratado de Fisiología Médica. 8ª ed. Editorial Interamericana. España.
 17. **Guyton, A.** 2006. Fisiología Médica. 11ª ed. Editorial Elsevier S.A. España.
 18. **Huamán, O., Sandoval, M., Arnao, I., Bejar, E.** 2009. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* "achiote" en ratas. Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón, Facultad de Medicina, UNMSM. Perú.
 19. **Kelley, A.** 1993. Medicina Interna. 2a ed. Editorial Médica Panamericana. Argentina
 20. **Kuklinski, C.** 2000. Farmacognosia: Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural. 1a ed. Editorial Omega S.A. España.
 21. **Lane, L.** 1999. Farmacología en Enfermería. 2a ed. Editorial Elsevier S.A. España.
 22. **Lastra, J.** 2001. Bosques Naturales de Asturias. Editorial Servicio de Publicaciones. España.
 23. **Litter, M.** 1986. Compendio de Farmacología. 3a ed. Editorial Ateneo. Argentina.
 24. **Miranda, M.** 1996. Métodos de Análisis de Drogas y Extractos. Universidad de la Habana. Cuba.
 25. **Miranda, M. y Cuellar, A.** 2000. Manual de Prácticas de Laboratorio, Farmacognosia y Productos Naturales. Instituto de Farmacia y Alimentos. Cuba.
 26. **OECD.** 2001. Guideline for testing of chemicals. Acute oral toxicity – Acute toxic class method. N° 423.
 27. **Patiño, V.** 2002. Historia y dispersión de los Frutales Nativos del Neotrópico. Editorial CIAT. Colombia.
 28. **Rodríguez, D.** 2002. La Revista Internacional de Procesamiento de Alimentos a Pequeña Escala. Editor Barrie Axtell. Perú.

29. **Rodrigo, A.** 2007. Tratamiento de las Enfermedades Digestivas. Editorial Médica Panamericana. España.
30. **Ruza, F., García, S.** 2003. Tratado Cuidados Intensivos Pediátricos. 3a ed. Editorial Capitel Editores. España.
31. **Salaverry, A.** 2000. Historia de la Medicina Peruana en el siglo XX. Editorial el Fondo UNMSM. Perú.
32. **Sannomiya, M., Fonseca, V., Da Silva, M., Rocha, M., Santos, W.** 2005. Determinación de flavonoides y actividad gastroprotectora del extracto metanólico y clorofórmico de las hojas de *Byrsonima crassa Niedenzu*. Journal of Ethnopharmacology. Vol. 97. 1a. ed. pp: 1 – 6.
33. **Stephen, B.** 2005. Gestión y Administración de la úlcera péptica. 3a ed. Editorial Arcosurg S.A. USA.
34. **Suárez, J.** 2008. Farmacología Médica. 4a ed. Editorial Médica Panamericana S.A. Argentina.
35. **Towle, M.** 2007. The Ethnobotany of pre-columbian Perú. 1a ed. Editorial McGraw Hill. USA.
36. **Vázquez, I.** 2002. Farmacología Práctica. Ediciones Díaz de Santos. España.
37. **Velázquez, M.** 1992. Farmacología. Editorial Interamericana McGraw Hill. España.
38. **Villar del Fresno, M.** 1999. Farmacognosia General. Editorial Síntesis. España.

ANEXO

ANEXO N° 1

Certificado de la identificación de la planta



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

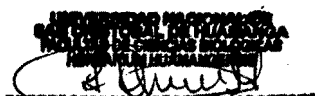
Que, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta. **Nataly Katherine, CHAVARRÍA GUTIÉRREZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	POLYGALALES
FAMILIA	:	MALPIGHIACEAE
GENERO	:	Bunchosia
ESPECIE	:	<i>Bunchosia armeniaca</i>
N.V.	:	"usón"

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

Ayacucho, 25 de Mayo del 2011


Dra. Lorena Paredes Rojas
JEFE

ANEXON°2

Etapa de recolección de *Bunchosia armeniaca* "usón"



Fotografía 1: Planta de *Bunchosia armeniaca* "usón"



Fotografía 2: Frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón"

ANEXON°3

Etapas del proceso de obtención del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón"



Separado de pulpa y pepa



Secado de la pulpa



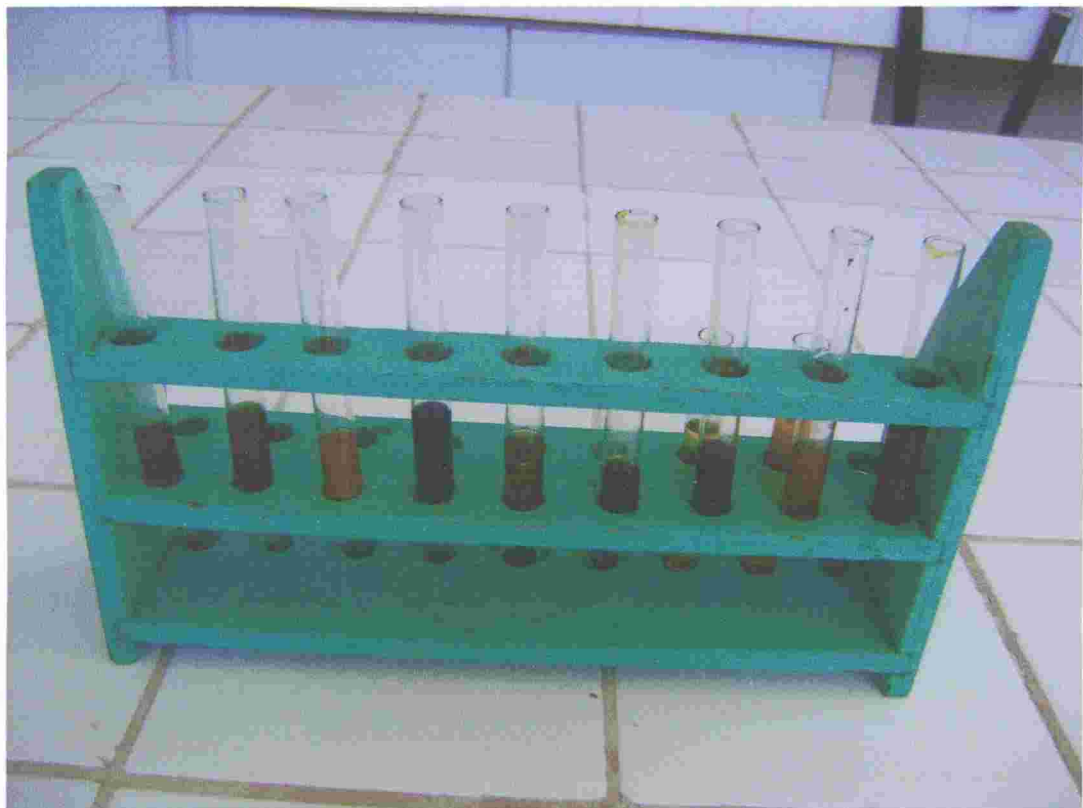
Filtrado y concentrado



Macerado por 7 días



Extracto hidroalcohólico de *Bunchosia Armeniaca* "usón"



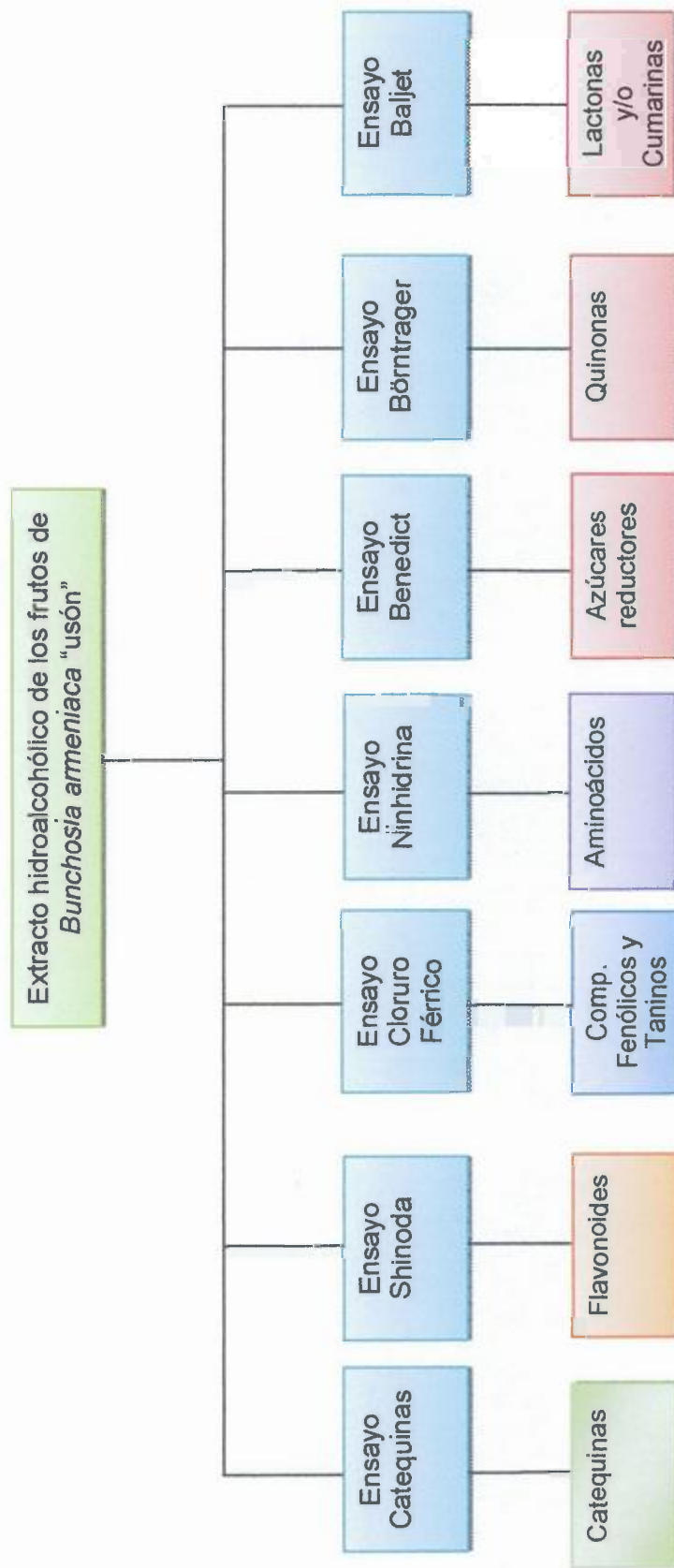
Fotografía 3: Resultado de la identificación de los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón". Laboratorio de Farmacognosia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – 2011.



Fotografía 4: Administración oral del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" para la determinación de la actividad antiulcerosa. Laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – 2011.

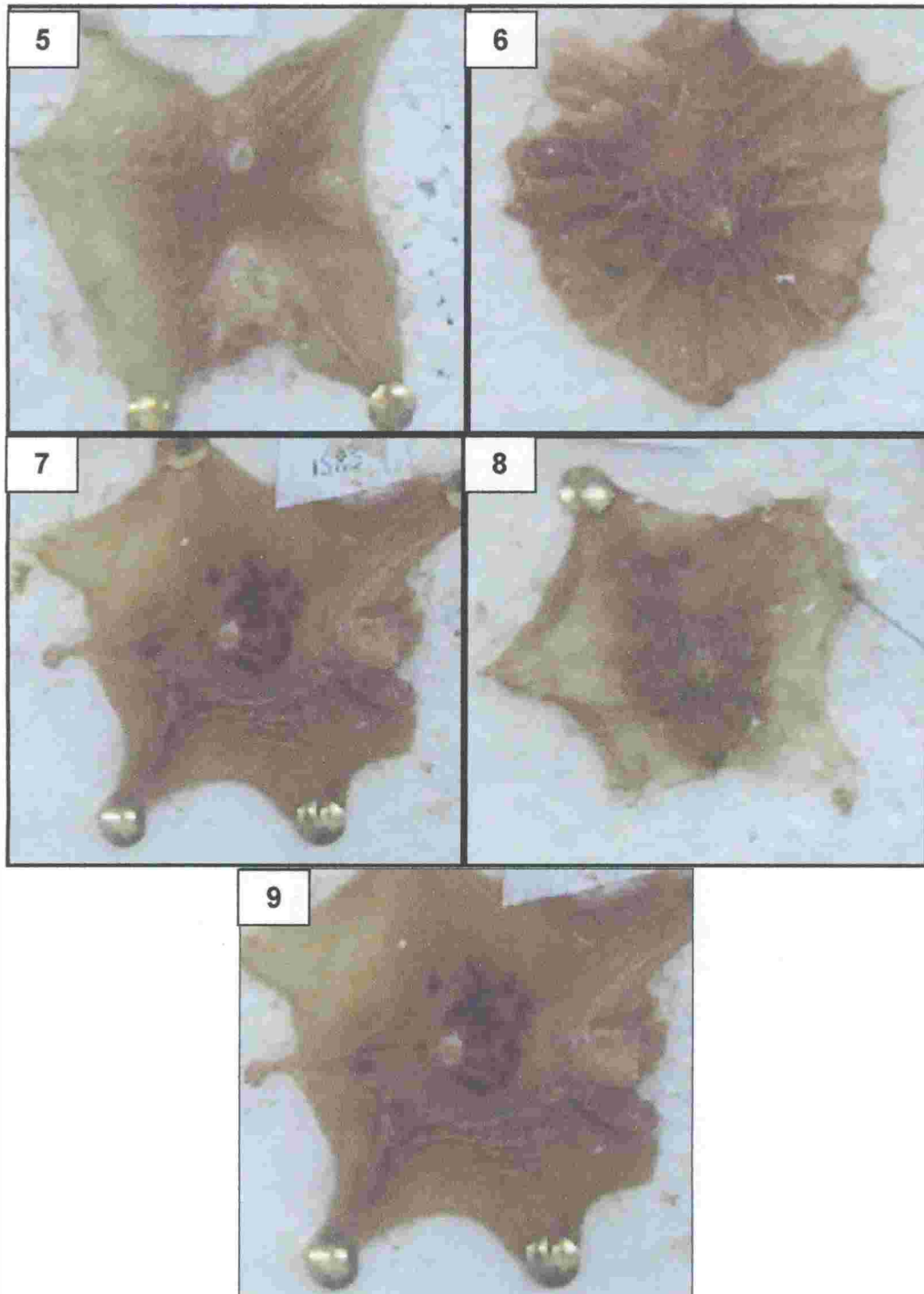
ANEXO N° 4

Flujograma del tamizaje fitoquímico



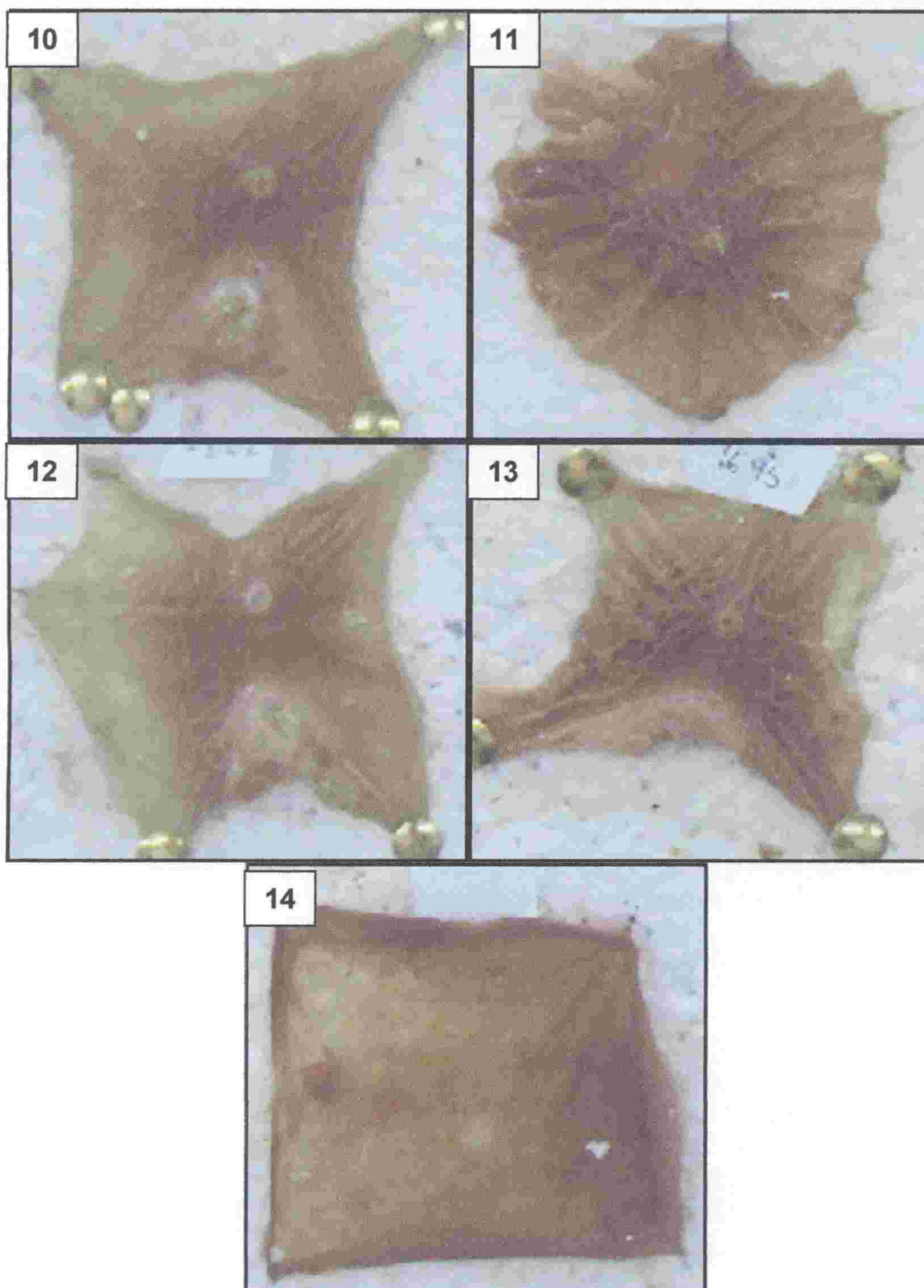
ANEXO N° 5

Lesiones gástricas en el extendido del estómago

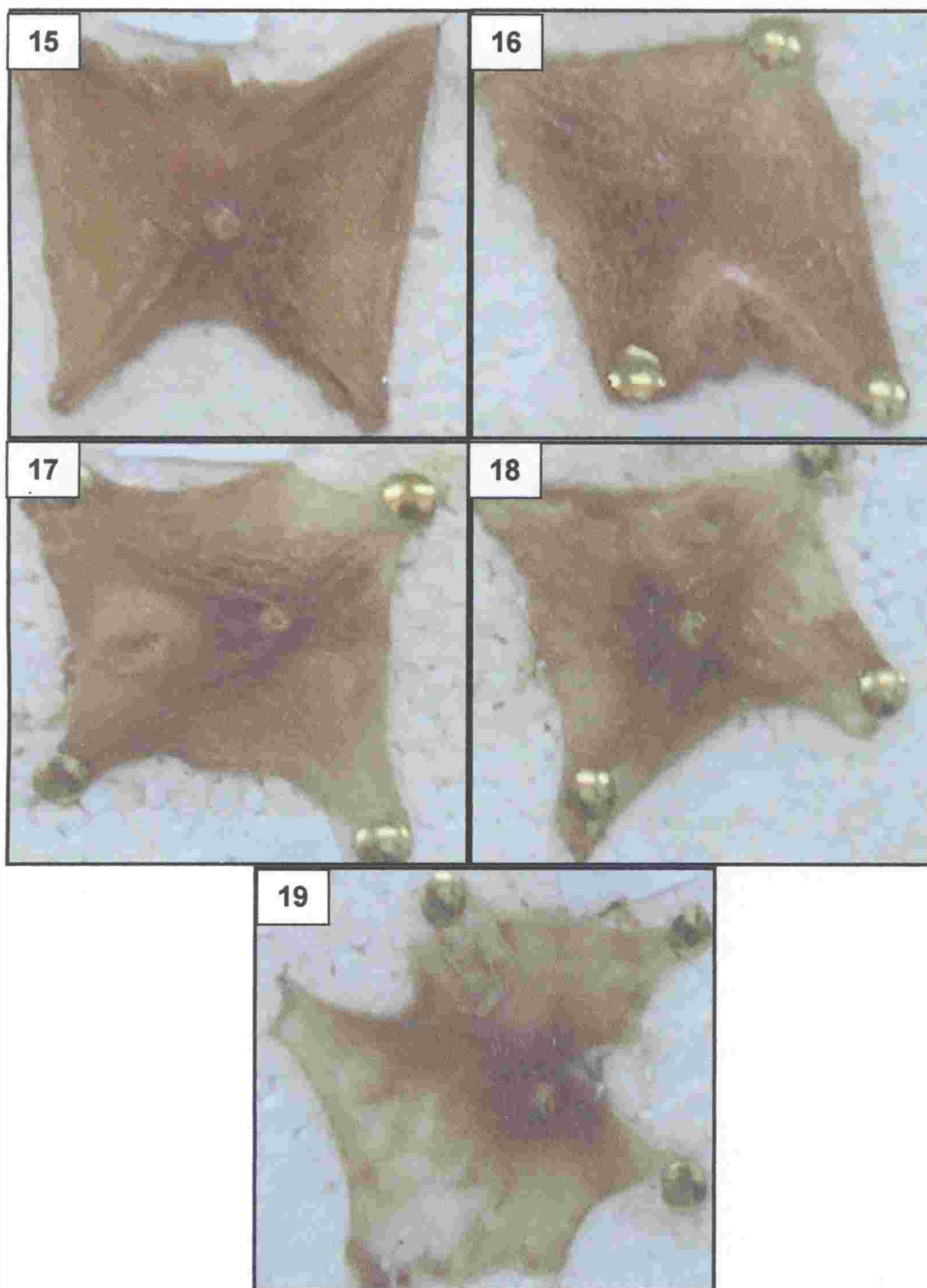


Fotografías 5 y 6: Estómagos tratados con agua destilada (Basal).

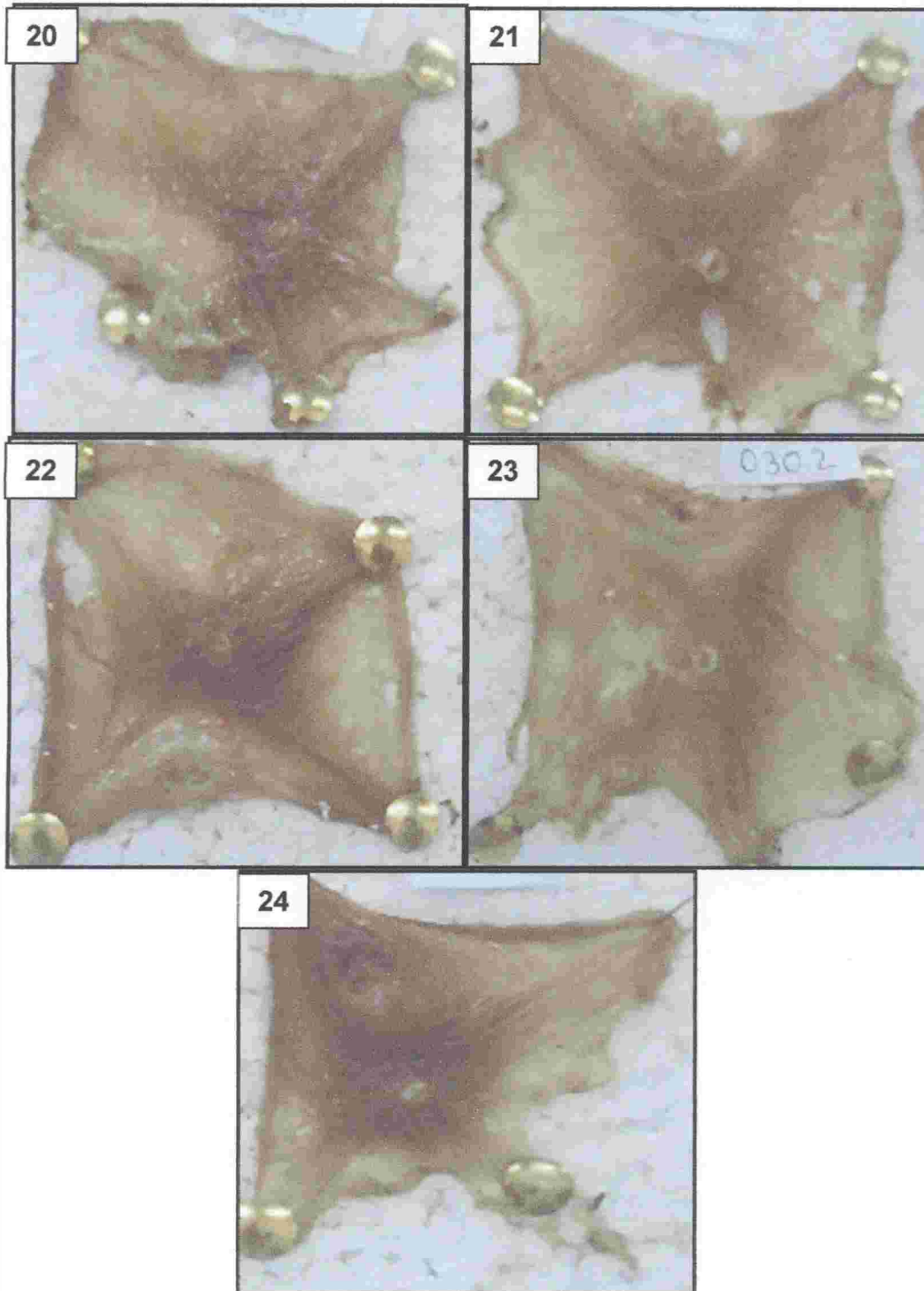
Fotografías 7, 8 y 9: Estómagos tratados con el control (agua destilada + etanol).



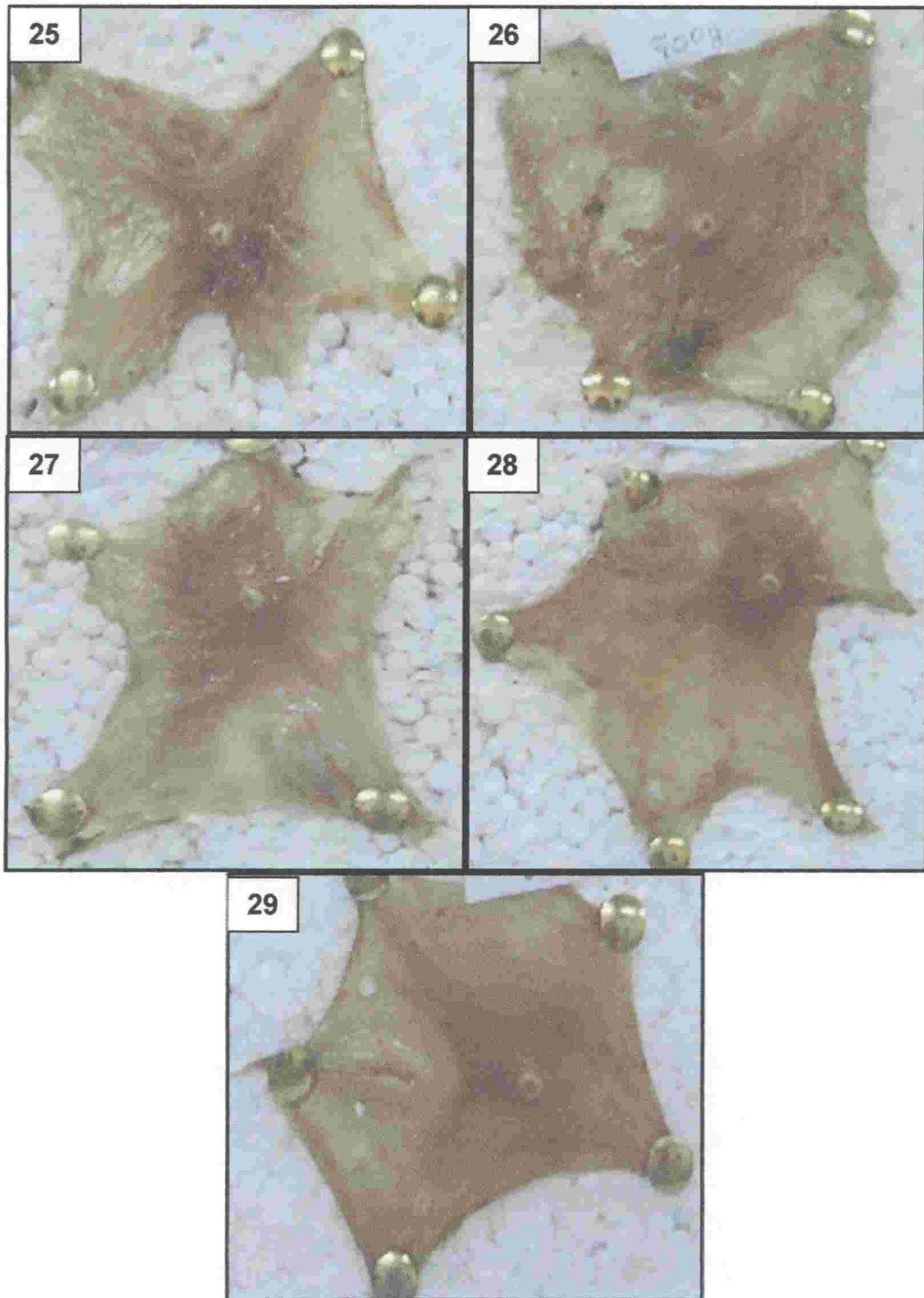
Fotografías 10, 11, 12, 13 y 14: Estómagos tratados con ranitidina + etanol.



Fotografías 15, 16, 17, 18 y 19: Estómagos tratados con 250 mg/kg del extracto de usón + etanol.



Fotografías 20, 21, 22, 23 y 24: Estómagos tratados con 500 mg/kg del extracto de usón + etanol.



Fotografías 25, 26, 27, 28 y 29: Estómagos tratados con 1000 mg/kg del extracto de usón + etanol.



Fotografía 30: Administración oral del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia ameniaca* “usón” para la determinación de Toxicidad aguda (DL₅₀). Laboratorio de Toxicología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – 2011.



Fotografía 31: Observación de los ratones durante la evaluación de toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia ameniaca* "usón". Laboratorio de Toxicología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho – 2011.

ANEXON°6

Cuadro N° 3: Índice de ulceración según la escala de Marhuenda en cobayos, por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", ranitidina, etanol y un basal. Ayacucho – 2011.

Repeticiones	Basal	Etanol	Ranitidina	Extracto 250 mg/kg	Extracto 500 mg/kg	Extracto 1000 mg/kg
1	0	4	2	3	3	1
2	0	6	0	5	2	0
3	0	5	0	6	1	1
4	0	6	0	4	2	2
5	0	8	1	3	1	0
Promedio	0	5,8	0,6	4,2	1,8	0,8
D.E.	0	0,59	0,36	0,52	0,33	0,33

ANEXON°7

Cuadro N° 4: pH del contenido gástrico en cobayos, por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", ranitidina, etanol y un basal. Ayacucho – 2011.

Repeticiones	Basal	Etanol	Ranitidina	Extracto 250 mg/kg	Extracto 500 mg/kg	Extracto 1000 mg/kg
1	4,01	3,08	4,30	3,15	3,88	4,10
2	3,90	3,10	4,21	3,05	3,92	4,20
3	3,85	3,05	4,15	2,98	3,99	3,99
4	3,99	2,80	4,50	3,10	4,09	3,97
5	4,15	2,78	4,05	3,00	4,20	4,25
Promedio	3,98	2,96	4,24	3,06	4,02	4,10
D.E.	0,05	0,06	0,07	0,03	0,05	0,05

ANEXO N° 10

Cuadro N° 7: Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del índice de ulceración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón", ranitidina, etanol y un basal. Ayacucho – 2011.

Índice de Ulceración

HSD deTukey^a

VAR00001	N	Subconjunto para alfa =0.05	
		1	2
Basal	5	.000	
Ranitidina	5	.600	
Extracto (1000 mg/kg)	5	.800	
Extracto (500 mg/kg)	5	1.800	
Extracto (250 mg/kg)	5		4.200
Etanol	5		5.800
Sig.		.088	.161

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

a. utiliza el tamaño armónica media de la muestra = 5.0

ANEXO N° 11

Cuadro N° 8: Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del pH del contenido gástrico de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Burchosia armeniaca* "usón", ranitidina, etanol y un basal. Ayacucho – 2011.

pH

HSDdeTukey^a

VAR00001	N	Subconjunto para alfa= 0.05		
		1	2	3
Etanol	5	2.962		
Extracto (250 mg/kg)	5	3.056		
Basal	5		3.980	
Extracto (500 mg/kg)	5		4.016	4.016
Extracto (1000 mg/kg)	5		4.102	4.102
Ranitidina	5			4.242
Sig.		.866	.691	.111

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.
a. utiliza el tamaño armónica media de la muestra= 5.0

ANEXO N° 12

Cuadro N° 9: Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del volumen del contenido gástrico de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia ameniaca* "usón", ranitidina, etanol y un basal. Ayacucho – 2011.

Volumen (mL)

HSDdeTukey^a

VAR00001	N	Subconjunto para alfa= 0.05			
		1	2	3	4
Basal	5	12.360			
Ranitidina	5		16.440		
Extracto (1000 mg/kg)	5			18.600	
Extracto (500 mg/kg)	5			20.480	
Extracto (250 mg/kg)	5				24.640
Etanol	5				26.440
Sig.		1.000	1.000	.062	.081

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

a. utiliza el tamaño armónica media de la muestra= 5.0

ANEXO N° 13

Cuadro N° 10: Resultados de variación de peso en el ensayo de toxicidad aguda por efecto del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia ameriaca* “usón” en una dosis de 2000 mg/kg. Ayacucho – 2011.

Repeticiones	Peso corporal (g)					
	Ratones Hembras			Ratones Machos		
	Día 1	Día 7	Día 14	Día 1	Día 7	Día 14
1	18,05	21,22	21,95	26,17	28,12	29,58
2	20,82	24,38	25,01	23,20	24,54	25,89
3	19,07	20,90	21,31	22,61	23,83	24,99
4	18,14	21,61	23,68	28,94	31,41	32,00
5	19,19	22,22	23,09	25,74	27,57	29,02
6	20,07	23,45	24,00	23,59	26,48	28,43
7	18,28	19,01	21,30	24,85	26,41	27,95
8	23,38	24,20	24,48	25,24	28,23	29,50
9	19,17	21,53	23,10	26,10	28,97	30,12
10	20,17	22,75	23,98	23,80	25,99	27,25
Promedio	19,63	22,13	23,19	25,02	27,16	28,47
D.E.	1,52	1,56	1,23	1,76	2,10	1,96

ANEXO Nº 14

Cuadro Nº 9: Análisis de varianza (ANOVA) factorial simple del ensayo de toxicidad aguda por efecto del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" en una dosis de 2000 mg/kg en ratones. Ayacucho –2011.

ANOVA^{a,b}

			Método único				
			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig
Peso (g)	Covariables	Tiempo (días)	122.675	1	122.675	38.753	.000
	Efectos principales	sexo	410.869	1	410.869	129.793	.000
	Modelo		533.544	2	266.772	84.273	.000
	Residual		180.438	57	3.166		
	Total		713.982	59	12.101		

a. Peso (g) por sexo con Tiempo (días)

b. Todos los efectos introducidos simultáneamente

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	DISEÑO METODOLÓGICO
<p>Actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón" Ayacucho - 2011.</p>	<p>¿Tendrá actividad antiulcerosa el extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón"?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL: Evaluar la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón". OBJETIVOS ESPECÍFICOS: - Realizar tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón". - Determinar la dosis con mayor eficacia antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón". - Evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón" por el método de dosis límite en ratones.</p>	<p>-Antecedentes -Clasificación taxonómica -Descripción Botánica de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón". - Distribución Geográfica - Propiedades y usos Medicinales</p>	<p>El extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón" posee actividad antiulcerosa.</p>	<p>Variable Independiente: Extracto hidroalcohólico de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón". Indicador: Dosis 250 mg/ Kg de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón". Dosis 500 mg/ Kg de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón". Dosis 1000 mg/ Kg de los frutos de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón". Variable Dependiente: Actividad antiulcerosa. Indicadores: Porcentaje de inhibición, índice de ulceración, pH y volumen del contenido gástrico.</p>	<p>Tipo de estudio: Básico experimental Definición de la población y muestra Procedimiento para la recolección de muestra. Preparación del extracto hidroalcohólico de <i>Bunchosia armeniaca</i> "usón" Diseño Experimental: Determinación de la actividad antiulcerosa: El método a utilizar esta propuesto por Lee, que se basa en el fundamento de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto. Análisis de datos: Serán evaluados estadísticamente mediante análisis de varianza.</p>