

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



Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las
hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougainvilia",
Ayacucho – 2012

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

PRESENTADO POR:

Bach. MARTÍNEZ REINAGA, LIMBER

AYACUCHO – PERÚ

2013

Acta de Sustentación de tesis

RD N° 011 – 3 – FCB – D

Bach. Limber Martínez Reinaga

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del diecinueve de abril del año dos mil trece, en el auditorium de la Facultad de Ciencias Biológicas, bajo la presencia del Mg. Enrique Javier Aguilar Felices (encargado), se reunieron los miembros jurados: Dr. Edwin Carlos Enciso Roca (Asesor), Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo (miembro-secretario (encargado) para recepcionar la sustentación de la Tesis titulada: "Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Buogainvillea spectabilis* Willd "bougainvillea". Ayacucho – 2012, presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica Limber Martínez Reinaga, con lo que pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Se da inicio al acto de sustentación; el presidente de la comisión evaluadora insta al secretario encargado a dar lectura correspondiente a los documentos que obran en meza como los memorandos de encargatura y la resolución decanal correspondiente, luego del cual dio las pautas correspondientes, para que pueda sustentar su trabajo de investigación en un tiempo no mayor de cuarenta y cinco minutos:

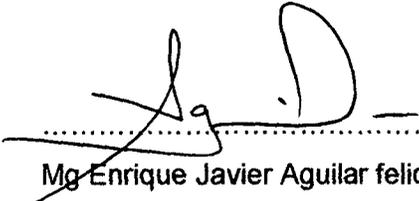
Culminado la exposición respectiva del trabajo de investigación se dio inicio a la segunda etapa del acto académico, en la que el presidente, a los docentes miembros del jurado a iniciar con sus observaciones, aclaraciones y/o preguntas a fin de ser respondidos por el sustentante.

Finalizado esta etapa, el presidente de la comisión invitó al sustentante y al público a retirarse momentáneamente del auditorium a fin de que los miembros del jurado calificador puedan deliberar en privado la calificación obteniéndose las siguientes calificaciones:

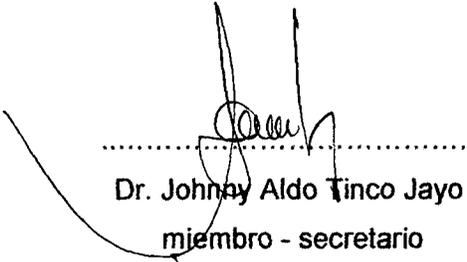
Miembro Jurado	Exposición	Rpta a Preguntas	Promedio
Mg Enrique J. Aguilar Felices	17	17	17
Dr. Johnny A. Tinco Jayo	17	17	17
Dr. Edwin C. Enciso Roca	17	17	17
		Promedio	17

Finalizado la evaluación por parte de los miembros jurados el sustentante obtiene la calificación de promedio final de Diecisiete (17) de lo cual da fe los miembros del jurado calificador estampándose sus firmas al pie del presente.

Concluyendo el acto de sustentación de Tesis, siendo las cinco con treinta minutos.



Mg Enrique Javier Aguilar felices
Miembro – Presidente



Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo
miembro - secretario



Dr. Edwin Carlos Enciso roca
Miembro - asesor

DEDICATORIA

A mis queridos padres Marcos y
Angélica, a mi hermano Marco.

AGRADECIMIENTOS

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

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

Al asesor Dr. Q.F. Edwin Carlos Enciso Roca, por su constante asesoramiento y apoyo durante la realización de mi trabajo de investigación.

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

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

ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE GENERAL	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes	3
2.2 Clasificación sistemática de "bougavilia"	5
2.2.1 Descripción botánica	5
2.2.2 Composición química	6
2.3 Úlcera	8
2.4 Drogas antiulcerosas	9
III. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1 Ubicación	13
3.2 Población	13
3.3 Muestra	13
3.4 Material biológico	14
3.5 Métodos para recolección de datos	14
3.5.1 Preparación del extracto hidroalcohólico	14
3.5.2 Preparación de las concentraciones del extracto hidroalcohólico	14
3.5.3 Procedimiento para realizar el tamizaje fitoquímico	14
3.5.4 Determinación de la actividad antiulcerosa	15
3.5.5 Diseño experimental	17
3.6 Análisis de datos	17
IV. RESULTADOS	19
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES	35
VII. RECOMENDACIONES	36
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	40

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 01. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de "bouganvilia"	20
Tabla 02. Porcentaje de inhibición de úlceras por efecto del extracto hidroalcohólico	22

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 01. 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides	7
Figura 02. Estructura química de la Ranitidina	10
Figura 03. Índice de ulceración gástrica, por efecto del extracto hidroalcohólico de "bouganvilia"	21
Figura 04. Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas por efecto de la administración	23
Figura 05. pH del contenido gástrico por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico	24
Figura 06. Volumen del contenido gástrico por efecto del extracto hidroalcohólico "bouganvilia"	25
Figura 07. Variación de peso según tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico	26

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
ANEXO 01. Clasificación taxonómica de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd	41
ANEXO 02. Flujograma del estudio de la actividad antiulcerosa	42
ANEXO 03. Recolección de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd “bougavilia”	43
ANEXO 04. Secado de las hojas de “bougavilia”	44
ANEXO 05. Esquema de las reacciones a realizar en el extracto	45
ANEXO 06. Escala de Marhuenda	46
ANEXO 07. Resultado del tamizaje fitoquímico	47
ANEXO 08. Administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd “bougavilia”	48
ANEXO 09. Lesiones gástricas con agua destilada y etanol	49
ANEXO 10. Estómagos tratados con Ranitidina + etanol	50
ANEXO 11. Estómagos tratados con 100 mg/kg del extracto de “bougavilia” y etanol	51
ANEXO 12. Estómagos tratados con 200 mg/kg del extracto de “bougavilia” y etanol	52
ANEXO 13. Estómagos tratados con 400 mg/kg del extracto de “bougavilia” y etanol	53
ANEXO 14. Observación de los ratones durante la evaluación de Toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico	54
ANEXO 15. Volumen, pH e Índice de ulceración, por la administración del extracto hidroalcohólico	55
ANEXO 16. Análisis de varianza (ANOVA) del pH y volumen del Contenido gástrico del extracto hidroalcohólico	56
ANEXO 17. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del Índice de ulceración de los tratamientos administrados	57
ANEXO 18. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del pH de los tratamientos administrados	58
ANEXO 19. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey de los tratamientos administrados	59
ANEXO 20. Resultados de variación de peso según tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico	60

ANEXO 21. Análisis de varianza (ANOVA) del ensayo de toxicidad aguda en ratones hembras	61
ANEXO 22. Matriz de consistencia	62

RESUMEN

La úlcera gastroduodenal constituyen un problema muy común a nivel global, condicionados en gran medida por los hábitos nutricionales, el consumo indiscriminado de AINE's y por la bacteria *Helicobacter pylori*. Se plantearon los objetivos de determinar el efecto antiulceroso del hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougavilia" en ratas, las hojas de "bougavilia" se recolectaron en el barrio de Andamarca del distrito de Ayacucho, las cuales fueron llevadas a los laboratorios de Farmacia Bioquímica de la UNSCH, donde se preparó un extracto hidroalcohólico con alcohol al 80%. El tipo de investigación experimental, método utilizado fue de Lee, la inducción de úlcera gástrica tras la administración de etanol absoluto. Los animales fueron distribuidos en cinco grupos de cinco donde se les administró como control: agua destilada y Ranitidina 100 mg/kg, los tratamientos para la muestra problema fueron administrados a una dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg.

Se reportó la presencia de: taninos, flavonoides, catequinas, aminoácidos y azúcares reductores. Los porcentajes de inhibición de úlceras fueron de 69,69% para el extracto de 400 mg/kg el cual posee acción similar con la Ranitidina con un 78,79%, para los extractos de 100 mg/kg y 200 mg/kg mostraron 45,46% y 60,61%. Así mismo, se observó la variación de pH en los extractos administrados, Ranitidina y blanco fueron 3,60; 3,72; 4,68; 5,0 y 3,09 respectivamente. Se compararon los volúmenes de jugo gástrico mostrando los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg, Ranitidina y blanco valores de 8,24ml; 7,7ml; 5,96ml; 5,56ml y 8,02ml respectivamente, en el cual se observa mejores resultados con el extracto de 400 mg/kg.

Se concluye que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougavilia", tiene efecto antiulceroso frente al daño inducido por etanol absoluto.

Palabras clave. *Bougainvillea spectabilis* Willd, efecto antiulceroso.

I. INTRODUCCIÓN

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

En los últimos años las plantas medicinales han tomado un notable auge, lo que ha representado un resurgimiento de la medicina tradicional; esto se debe en gran parte a la necesidad de buscar nuevos medicamentos que posean el efecto terapéutico deseado, fundamentalmente para dar soluciones a problemas de salud.²

La hiperacidez gástrica y la úlcera gastroduodenal constituyen un problema muy común a nivel global, condicionados en gran medida por los hábitos

nutricionales, el consumo indiscriminado de AINE's y, principalmente, por la bacteria *Helicobacter pylori*.³

En pos de solucionar este problema de salud, la búsqueda de plantas y de preparados de hierbas que contribuyan al tratamiento de esta enfermedad se torna cada vez más intensivo en todo el mundo en mérito a su tradicionalidad a través del tiempo; tal es así que se han llevado a cabo muchos trabajos de investigación científica sobre especies de *Bougainvillea*, llamando la atención enormemente *Bougainvillea glabra*; sin embargo, la estrecha relación con *Bougainvillea spectabilis*, se ha mantenido al margen de toda investigación en relación con su efecto antiulceroso. Este hecho ha creado especial interés en el estudio científico de *Bougainvillea spectabilis* "bouganvilia". En este sentido, se estudiará y demostrará el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia" en ratas, utilizando el método Lee, la inducción de úlcera gástrica tras la administración de etanol absoluto; por tal motivo, se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo General:

- Evaluar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia".

Objetivos Específicos:

- Realizar el tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia".
- Determinar la mejor dosis respuesta del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia" con actividad antiulcerosa.
- Evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia" por el método de dosis límite.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Heuer *et al.*,⁴ aislaron y caracterizaron betacianinas de las brácteas de *Bougainvillea glabra* por una combinación de técnicas espectroscópicas es decir, mono-y diglucosylsophorosides que están acilados con ácido 4-cumárico y cafeico (mono y diésteres). Además de las betacianinas, brácteas de *Bougainvillea glabra* acumulan grandes cantidades de flavonoles (kaempferol y quercetina conjugados) que alcanzan proporciones de flavonoles relacionados 1:1 con betacianina.

Simon *et al.*,⁵ realizaron el tamizaje, control de calidad y farmacología del extracto fluido de *Bougainvillea spectabilis* Willd para lo cual se utilizó un extracto hidroalcohólico al 50%; además realizaron el tamizaje fitoquímico a la especie vegetal, fresca y seca. Paralelamente se evaluó su efecto farmacológico en ratas normoglicémicas en las dosis de 50, 150, 250, 500, 750 y 1 000 mg/kg y en ratas insulino-resistentes en la dosis de 500 mg/kg; no se encontró en ninguno de los ensayos actividad hipoglucemiante con un nivel de significación estadística $\alpha < 0,052$.

Espugles *et al.*,⁶ con el fin de evaluar científicamente algunos de los usos tradicionales de la buganvilia (*Bougainvillea glabra*), realizaron el estudio para examinar los efectos antidiarreicos, antiulcerosos y antimicrobianos del extracto

acuoso, etanólico y acetónico de sus hojas. Se determinó la acción antiulcerosa mediante un modelo de úlcera inducida con alcohol y se utilizó omeprazol (10 mg/kg) como estándar. Ambos estudios se realizaron con dos niveles de dosis, 200 mg/kg y 400 mg/kg, respectivamente. Los extractos de plantas mostraron una significativa acción antidiarreica, antiulcerosa y antimicrobiana en el presente estudio.

Grace *et al.*,⁷ evaluaron las propiedades antidiabéticas del extracto acuoso de las hojas de *Bougainvillea glabra* (la gloria del jardín) en ratas diabéticas inducidas por haloxano. Las ratas se dividieron en cinco grupos comprendidas de cinco animales cada uno. Estos grupos incluyeron un control normal (administrado con solución salina), un control de extracto (administrado con 100 mg/kg de extracto) y un control de la diabetes (grupo no tratado). A los dos grupos restantes se les administró 100 mg/kg y 400 mg/kg del extracto, aunque las muestras de sangre se obtuvieron después de cada semana de las colas de las ratas. Los resultados muestran que el extracto reduce la hiperglucemia significativamente ($p < 0,05$) a $12 \pm 0,40$ mmol/l (control de la diabetes) a $4,4 \pm 0,03$ mmol/l (grupo de 400 mg/kg).

Gupta *et al.*,⁸ evaluaron la actividad antibacteriana de *Bougainvillea glabra* "blancanieve". La actividad antimicrobiana de extractos de diferentes disolventes de estas hojas fue ensayada contra cepas bacterianas Grampositivas y Gramnegativas mediante la observación de la zona de inhibición. La actividad antimicrobiana fue por el método de difusión en disco en una concentración de 500 g/disco del extracto, utilizando ofloxacina (5 µg/disc) como el estándar. Las cepas bacterianas utilizadas en el estudio fueron *Staphylococcus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* y *Vibrio cholerae*. El extracto hidroalcohólico fue más activo contra todas las bacterias.

Saikia *et al.*,⁹ estudiaron el efecto de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* sobre el perfil lipídico en ratas albinas alimentadas con dieta alta en grasas. Los grupos fueron tratados, de la siguiente manera: Grupo A: dieta normal (ND), el Grupo B: DH (manteca clarificada de leche de búfala de Manaspati), Grupo C: DFH simvastatina (1,8 mg/kg/día). Mostró una AEBSL significativa ($p < 0,01$) reducción en el colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de baja densidad (LDL). El extracto alcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* tiene gran potencialidad hipolipemiente.

2.2 Clasificación sistemática de “bougavilia”

- División: Magnoliophyta
- Clase : Magnoliopsida
- Sub Clase: Caryophyllidae
- Orden : Caryophyllales
- Familia: Nyctaginaceae
- Género : Bougainvillea
- Especie: *Bougainvillea spectabilis* Willd
- Nombre vulgar: “bougavilia”, “papelillo”

Fuente: Constancia emitida por el Herbarium Huamangensis de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga (Anexo 01).

2.2.1 Descripción botánica

Son plantas herbáceas o leñosas, hojas generalmente opuestas, menos frecuente las alternas o verticiladas, simples, enteras, sin estípulas. Flores hermafroditas y rara vez unisexuales (plantas monoicas y dioicas), actinomorfas, monoclamídeas, inflorescencias cimosas, racemosas, rara vez solitarias, generalmente con involucre basal de brácteas, frecuentemente coloreadas,

ausentes en *Cryptocarpus* y *Colignonia*; perigonio de cinco pétalos petaloides, soldados, de prefloración plegada o contorta; tubular, campanulado, urceolado, infundibuliforme o hipocraterimorfo, con la base del tubo persistente en el fruto (antocarpo); estambres 1 – 30 (número variable aún en la misma especie) hipóginas, libres o soldados en la base, desiguales; anteras biloculares, dorsifijas cerca de la base, dehiscencia longitudinal, ovario súpero, monocarpelar, unilocular; un óvulo basal, anátropo o campilótropo, estilo uno, corto, largo o falta; estigma uno, entero, lobado, laciniado o penicilado. Fruto aquenio, a menudo envuelto por el antocarpo, carnoso, coriáceo o leñoso, a veces glandulífero.²

2.2.2 Composición química

Los metabolitos secundarios identificados en la *Bougainvillea* son los flavonoides: Kaempferol y quercetina.⁴

Además contiene D-pinitol(3-O-metilchiroinositol) compuesto con actividad similar a la insulina.⁹

2.2.3 Usos medicinales

Bougainvillea spectabilis, en la medicina tradicional ha sido utilizada como diurético, antifúngico y antidiabético.²

Se utilizan para la diarrea y la disentería las hojas y la flor en infusión para esto se toma una taza tres veces al día por tres o cuatro días.¹¹

2.2.4 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. 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.¹²

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.¹³

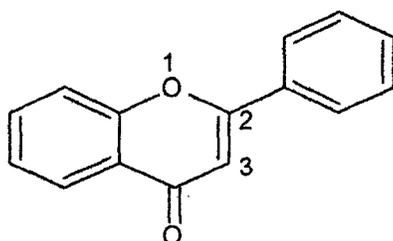


Figura 01. 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides.¹⁴

La quercetina es un flavonol presente en la *Bougainvillea spectabilis* Willd que ha demostrado marcado efecto antiinflamatorio mediada parcialmente por la liberación de histamina. Para su estudio sistemático los más de 4000 flavonoides se han clasificado en varias clases de acuerdo a sus variantes estructurales que presenta la cadena central C₃. De acuerdo con esto, los flavonoides se clasifican en varios grupos: chalconas, flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, antocianidinas, catequinas, epicatequinas, auronas, isoflavonoides, pterocarpanos, rotenoides, etc.¹⁵

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 subyacentes; a esto hay que añadir un efecto vasoconstrictor sobre los pequeños vasos superficiales.¹³

2.3 Úlcera

Una úlcera se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa. Las úlceras se producen en el estómago o el duodeno, y con frecuencia son de naturaleza crónica.¹⁶

2.3.1 Úlcera péptica

La úlcera péptica es una pérdida de sustancia circunscrita de la membrana mucosa, que penetra hasta la muscular mucosae y, a veces, a la submucosa y a la capa muscular. Puede situarse en cualquier zona del tracto digestivo expuesta al jugo gástrico que contiene ácido y pepsina. Su localización más frecuente es el estómago o el duodeno, aunque también puede presentarse en el esófago, o aparecer después de la gastroyeyunostomía. Hoy se distinguen las úlceras duodenal y gástrica como enfermedades fundamentalmente diferentes con fisiopatología, presentación clínica y tratamientos distintos.³

El dolor epigástrico quemante, exacerbado por el ayuno y que mejora con la alimentación, es un complejo sintomático que caracteriza a la úlcera péptica¹⁶. Cerca del 10% de la población tiene o tendrá úlcera péptica.¹⁷

2.3.2 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 Gram negativa, 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.³

2.3.3 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 *Helicobacter pylori* o los AINE's.¹⁸

2.4 Drogas antiulcerosas

Desde el punto de vista farmacológico y atendiendo a su mecanismo de acción, los fármacos usados en la terapia antiulcerosa se dividen en cuatro: Inhibidores de la acidez gástrica, Inhibidores de la secreción ácida gástrica, fármacos con efecto antisecretor y protector de la mucosa gástrica y los fármacos con efecto protector sobre la mucosa gastroduodenal.¹⁹

Inhibidores de la acidez gástrica

Los antiácidos son bases débiles que reaccionan con el ácido clorhídrico gástrico para formar una sal y agua. Aunque su mecanismo de acción es la

reducción de la acidez intragástrico, también pueden ser promotores de los mecanismos de defensa de la mucosa a través de la estimulación de prostaglandinas mucosas. Las fórmulas que contienen hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio reaccionan lentamente con HCl para formar cloruro de magnesio o cloruro de aluminio y agua.²⁰

Antagonistas de los receptores H₂

Compiten por la histamina de forma reversible y muy selectiva a nivel del receptor H₂. Consiste en inhibir la secreción ácida a nivel gástrico, siendo muy escasas sus acciones en otros territorios. La potencia antisecretoria varía bastante con los diferentes antagonistas 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 disminuida y su activación reducida por el aumento en el pH intragástrico.²¹

a. Ranitidina

Farmacología. La Ranitidina, contiene un anillo furano sustituido, es un antagonista de los receptores H₂, indicado para el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal y para el manejo de cuadros hipersecretorios como el síndrome de Zollinger – Ellison y la mastocitosis sistémica.²²

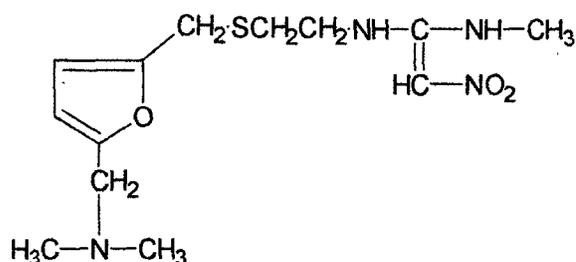


Figura 02. Estructura química de la Ranitidina.²³

A diferencia de la cimetidina la ranitidina contiene una molécula amino metil furano en lugar de un anillo imidazol. Esta desviación de la estructura del anillo imidazol permite una droga con gran potencia y larga duración de acción. Además la efectividad farmacológica de la ranitidina demostró que no era necesaria la estructura imidazólica para el reconocimiento y enlace al receptor H_2 de la histamina, y que la pérdida de este tipo de anillo más bien disminuye el tipo y la incidencia de reacciones adversas.²³

Mecanismo de acción.- Los antagonistas del receptor H_2 inhiben la producción de ácido por competencia reversible de la unión de la histamina a los receptores H_2 en la membrana basolateral de las células parietales.²⁴

La biodisponibilidad de la ranitidina puede ser variable entre 39 y 86% con un promedio de 50%. Las concentraciones séricas de ranitidina son lineales con un rango de 50-400 mg de dosis.²³

Inhibidores de la bomba de protones $H^+ K^+$ ATPasa

La fase final de la secreción acida es mediada por la enzima $H^+ K^+$ ATPasa (también conocida como la bomba de protones), situada en la membrana secretoria de la célula parietal. La inhibición de la misma produce una potente inhibición de la secreción acida, independientemente del estímulo. En este sentido en los últimos años se dispone de una amplia variedad entre ellos el Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol y el Rabeprazol. El Omeprazol es un bencimidazol sustituido una base débil que se concentra en la célula parietal y es activado en el medio ácido del canalículo secretor. Este metabolito activo es un inhibidor irreversible de la $H^+ K^+$ ATPasa y produce una potente y prolongada inhibición de la secreción acida ante cualquier estímulo (histaminérgica, gastrinérgica o colinérgica), su efecto antisecretor persiste hasta que se sintetiza una nueva enzima, proceso que requiere por lo menos 24 horas.¹⁹

Protectores de la mucosa

Actualmente se dispone de sucralfato y dosmalfato. El primero es una sal de aluminio sulfatada, un derivado glúcido. Su polimerización en el estómago genera una sustancia altamente viscosa cargada negativamente con capacidad de unirse a los restos catiónicos, localizándose sobre la superficie ulcerada. De este modo, se cubre y se protege del ataque ácido – péptico. Dosmalfato es un fármaco con una estructura compleja de tipo heterósido: sales de aluminio sulfatadas sobre un resto azucarado y unido a una molécula de naturaleza flavónico. Su mecanismo, además de la capacidad polimerizadora anteriormente descrita, se amplía con una actividad estimulante de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa y con la acción antioxidante que proporciona el resto flavónico. La utilidad de ambas moléculas se dirige al tratamiento de las lesiones pépticas en general, pero especialmente en las inducidas por los AINE's. Los efectos secundarios no son graves ni frecuentes: estreñimiento molestias abdominales o flatulencia que se evita siguiendo un régimen alimenticio con alto contenido de fibra y elevada ingestión de líquidos.¹⁸

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 setiembre del 2012.

3.2 Población

Hojas de la planta de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougavilia" que fueron recolectadas en el barrio de Andamarca, distrito de Ayacucho, región de Ayacucho, ubicado a 2760 m.s.n.m. (Anexo 03).

3.3 Muestra

Se recolectaron aleatoriamente cinco kg de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougavilia" en horas de la mañana (09 h) (Anexo 03). Se seleccionaron las hojas libres de cualquier tipo de lesión una vez recolectados fueron limpiados, secados aproximadamente una semana sobre papel periódico en una habitación bien ventilada, siendo trasladados a los laboratorios del Área de Farmacia de la UNSCH de la ciudad de Ayacucho, una parte fue enviado para su identificación botánica por la Bióloga Laura Aucasime Medina. del Laboratorio de Botánica de la UNSCH (Anexo 01).

3.4 Material biológico

Se utilizaron 25 ratas de 200-250 g machos, que fueron adquiridos en el Instituto Nacional de Salud (INS) – Lima, y transportados al Bioterio del Área de Farmacia de la UNSCH. Estuvieron en adaptación por siete días, a una temperatura ambiente con dieta balanceada y agua ad libitum. Para la prueba toxicológica se utilizaron 10 ratones de 20-30 g hembras adquiridos en el Instituto Nacional de Salud (INS) – Lima y llevados al bioterio del Área de Farmacia de la UNSCH, los cuales estuvieron en adaptación por siete días.

3.5 Métodos para la recolección de datos

3.5.1 Preparación del extracto hidroalcohólico

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

3.5.2 Preparación de las concentraciones del extracto hidroalcohólico

Se filtró el extracto hidroalcohólico macerado, luego de lo cual se llevó al rotavapor para su concentración obteniéndose finalmente el extracto seco. El extracto seco se almacenó en la refrigeradora hasta la preparación de una solución madre al 10% utilizando como vehículo agua destilada, seguidamente se prepararon concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg (Anexo 02).

3.5.3 Procedimiento para realizar el tamizaje fitoquímico

Se realizó reacciones de coloración y precipitación para identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico (Anexo 05).

3.5.4 Determinación de la actividad antiulcerosa

Fundamento: el etanol absoluto produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica, como consecuencia de su efecto tóxico directo, reduciendo la secreción

de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoprotéica. Así mismo, disminuyen la gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabilizan las membranas lisosomales de las células glandulares, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia, a la liberación de hidrolasas ácidas, que por diversos mecanismos producen la lesión hística. 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.²⁶

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

- Aclimatación de los animales.
- Se pesó e identificó a cada rata; luego fueron clasificados aleatoriamente en cinco grupos con cinco repeticiones.
- Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, dejándolos únicamente con agua *ad libitum*.
- Los tratamientos (agua, Ranitidina mg/kg y los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/Kg y 400 mg/kg) fueron administrados por vía oral con una cánula orogástrica (Anexo 08).
- Transcurrida 30 minutos se administró el etanol 96° en una proporción de 1 ml/kg de animal.
- Trascurrido una hora después de la administración del etanol, los animales fueron sacrificados por desnucamiento.

- Inmediatamente se les efectuó laparotomía en el tercio medio de la línea abdominal, extrayéndose el estómago que fue abierto por la curvatura mayor con la finalidad de obtener el contenido gástrico para su posterior determinación del pH y el volumen.
- En seguida se lavó cuidadosamente con una corriente suave de agua y luego se extendió los estómagos sobre una tabla de tecnopor utilizando alfileres.
- Finalmente se observó las úlceras formadas y se procedió a la valoración utilizando la escala de Marhuenda (Anexo 06).

Determinación de los parámetros a evaluar

a) Número 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) Índice de Ulceración. Los resultados se expresan en porcentajes de inhibición respecto al índice de ulceración del lote control, según la siguiente expresión:

$$\% \text{ Inhibición de úlceras} = \left(\frac{\text{IU}_c - \text{IU}_p}{\text{IU}_c} \right) \times 100$$

Dónde:

IU_c = Índice de ulceración medio del lote control.

IU_p = Índice de ulceración medio del lote problema o patrón

c) pH

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

d) Volumen

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

3.5.5 Diseño experimental

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

Lote 1 (lote control): tratado únicamente con el vehículo, agua destilada.

Lote 2 (lote patrón): tratado con el fármaco patrón, Ranitidina 100 mg/kg.

Lote 3 (lote problema 1): tratado con extracto a una dosis de 100 mg/kg.

Lote 4 (lote problema 2): tratado con extracto a una dosis de 200 mg/kg.

Lote 5 (lote problema 3): tratado con extracto a una dosis de 400 mg/kg.

3.5.6 Determinación de toxicidad aguda (DL50)

Para la determinación de la toxicidad aguda del extracto, se emplearon 10 ratones, previamente acondicionados. Los animales estuvieron en ayunas tres a cuatro horas antes de la administración. La sustancia experimental fue administrada en una sola dosis 2000 mg/kg (Anexo 04). Dosis de acuerdo al peso por vía oral, usando una cánula adecuada. Terminada la dosificación se volvió a colocar la comida dos horas después. Se observaron a los animales individualmente, durante las primeras cuatro horas, periódicamente durante las primeras 24 horas y después diariamente, hasta un total de 14 días (Anexo 09). Los pesos individuales de los animales, se determinaron antes de administrar la sustancia experimental, a los 7 días y 14 días.²⁷

3.6 Análisis de datos

3.6.1 Actividad antiulcerosa

Los datos obtenidos fueron analizados mediante la escala de Marhuenda propuesta en el manual de CYTED y sirvió para calcular el índice de ulceración para cada uno de los tratamientos la diferencia estadística entre ellos se evaluó por la prueba de Kruskal Wallis (Anexo 06). Los resultados también fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) para el pH y volumen; 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.

3.6.2 Toxicidad Aguda DL50

Con los datos obtenidos en la evaluación de la toxicidad aguda (DL50), se elaboró la tabla 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 19,0; para evaluar las diferencias estadísticas al 95% de confianza.

IV. RESULTADOS

Tabla 01. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de "bouganvilia".

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:

+++Elevada cantidad

++Moderada cantidad

+Existe mínima cantidad

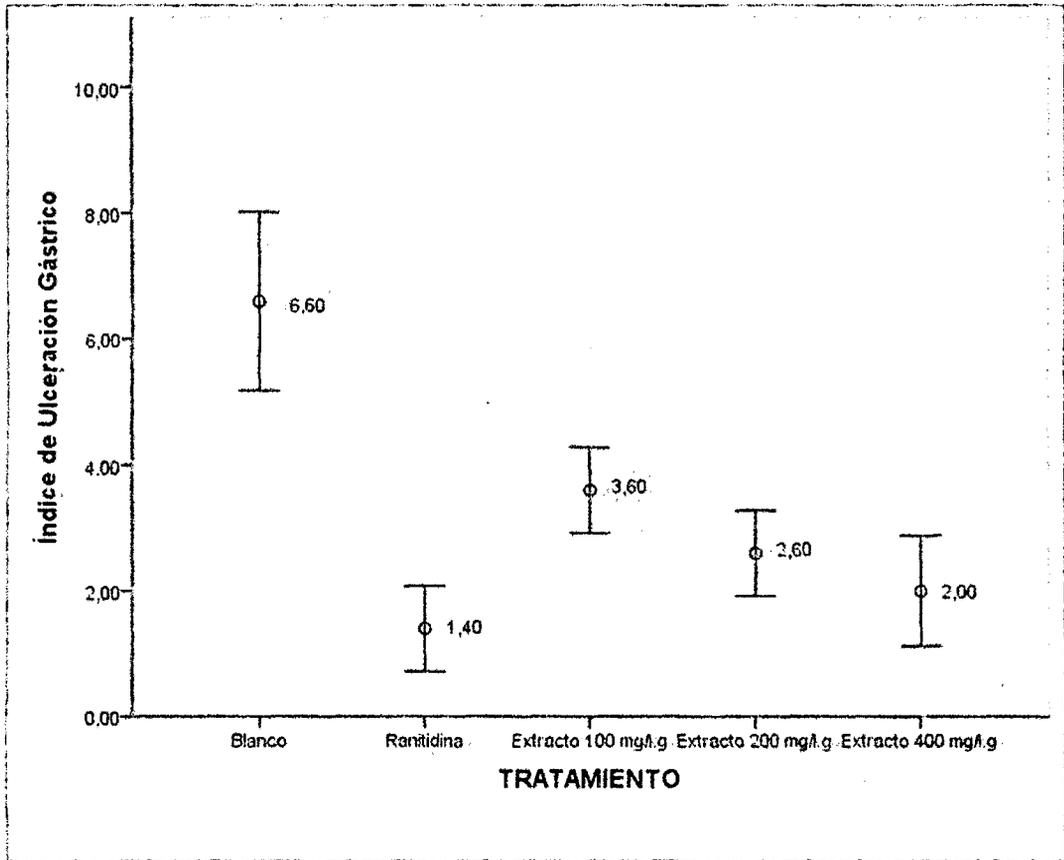


Figura 03. Índice de ulceración gástrica, por efecto del extracto hidroalcohólico de "bougavilia"

Tabla 02. Porcentaje de inhibición de úlceras por efecto del extracto hidroalcohólico

Dosis en mg/kg	% Inhibición
Ranitidina 100	78,79
Extracto 100	45,46
Extracto 200	60,61
Extracto 400	69,69

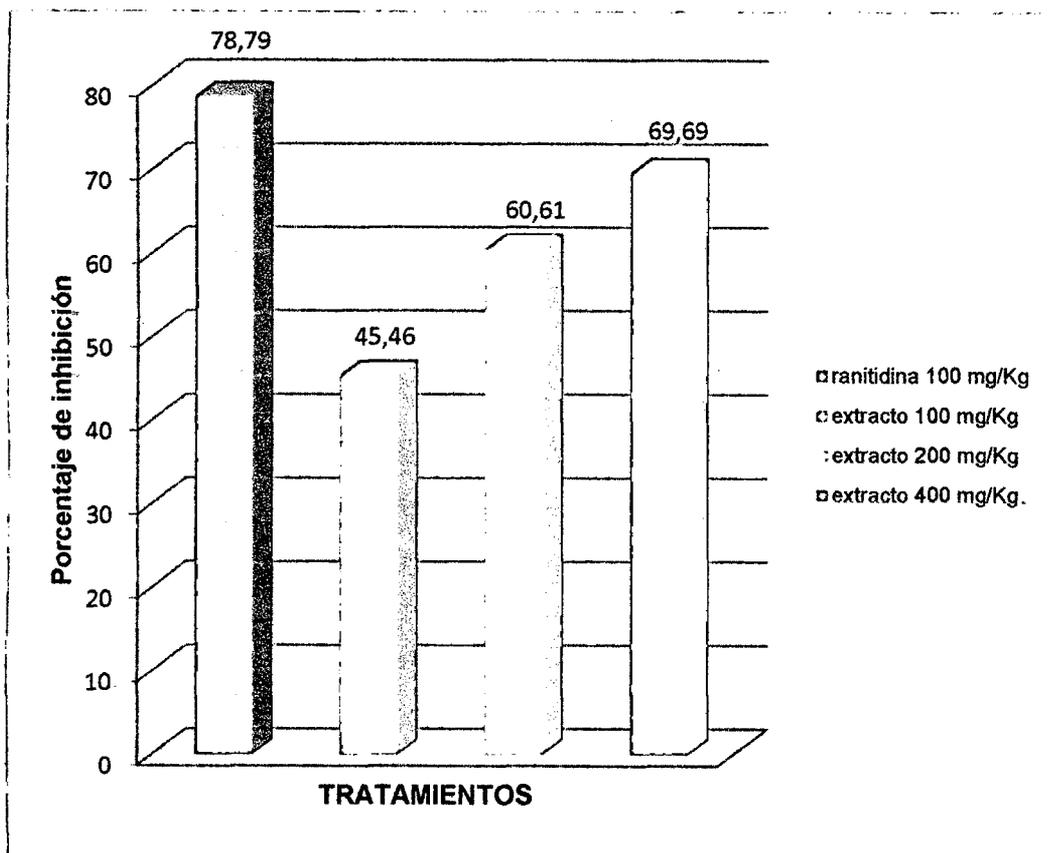


Figura 04. Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas por efecto de la administración

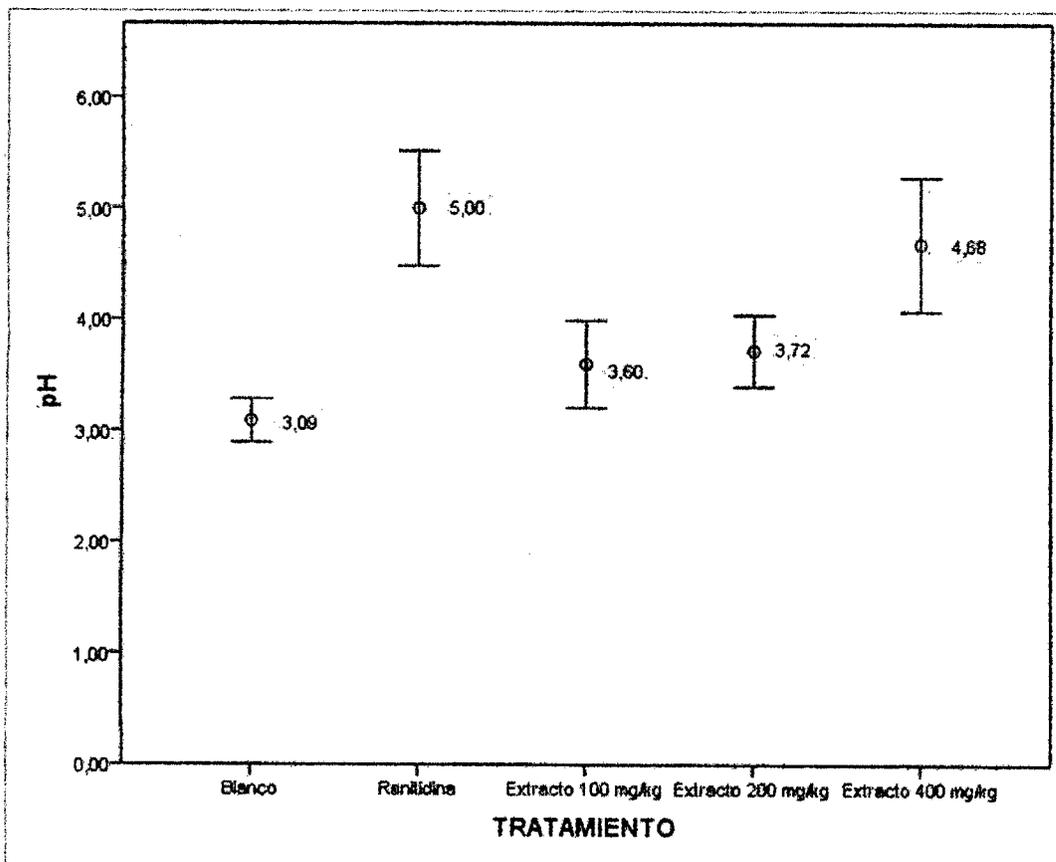


Figura 05. pH del contenido gástrico por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico

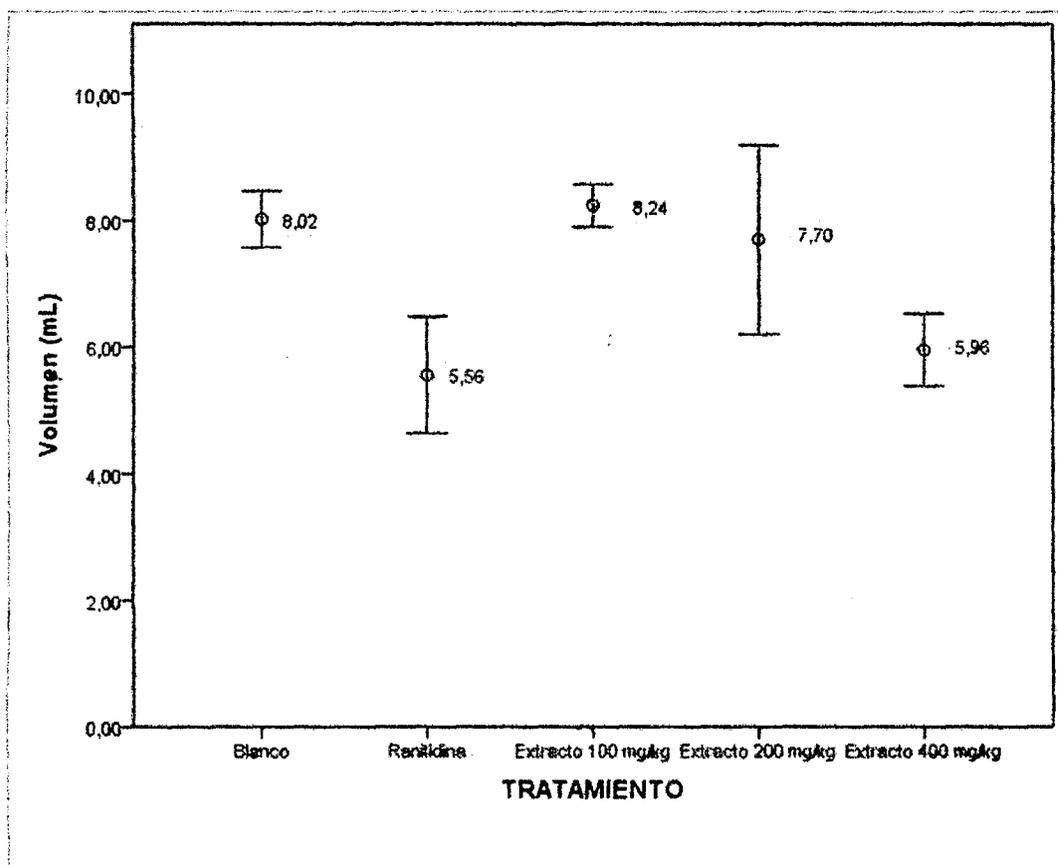


Figura 06. Volumen del contenido gástrico por efecto del extracto hidroalcohólico "bouganvilia"

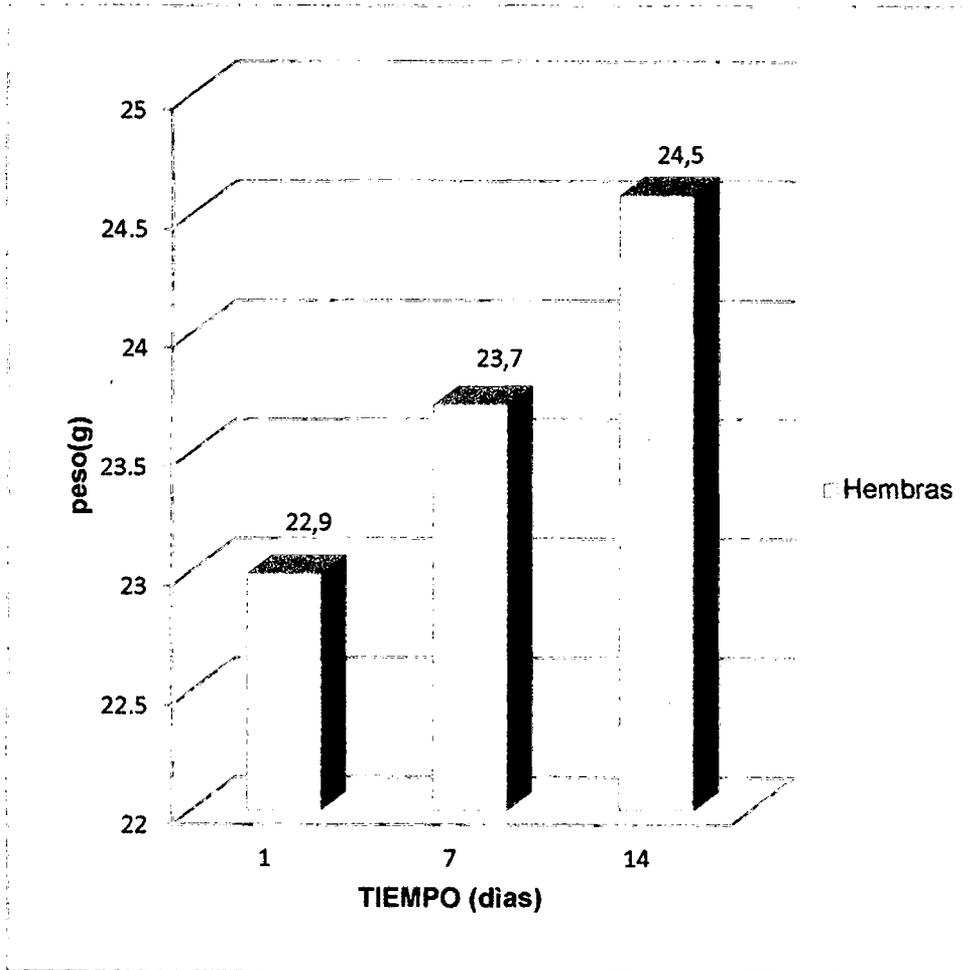


Figura 07. Variación de peso según tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico

V. DISCUSIÓN

Cosme,²⁸ las plantas medicinales han formado parte importante de la historia y la cultura de los pueblos indígenas. El uso y aplicaciones de remedios para el alivio de enfermedades, constituye un conocimiento que se trasmite en forma oral de generación en generación. No obstante el progreso de la medicina provocó que la farmacia industrial destituyera a la botánica y hasta se la considerara ilegal. Sumamos a esto la gran influencia que tiene la publicidad sobre los productos que fabrican estos grandes laboratorios podemos explicarnos así el olvido que se dio a las plantas medicinales. En la actualidad el estudio científico de las plantas medicinales es ya una preocupación en varias instituciones, instituciones que consideran que la fitoterapia es una alternativa útil para resolver problemas de Salud.

Martínez,¹⁵ plantea que las plantas mediante el proceso de la fotosíntesis producen las sustancias necesarias para todos los ciclos vitales de la naturaleza. Mediante intrincados y cada vez más conocidos mecanismos bioquímicos se constituyen en verdaderas factorías químicas de carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas y oligoelementos como el hierro y el magnesio; y adicionalmente mantienen la atmósfera rica en oxígeno y deficiente en dióxido de carbono, permitiéndonos respirar. Pero además de producir sustancias como los carbohidratos, las proteínas y las grasas, que los investigadores han

denominado metabolitos primarios, existen otras que no se encuentran tan distribuidas y que se hallan restringidas solo a ciertas especies, géneros o familias como son los alcaloides, las saponinas esteroidales, los aceites esenciales, los terpenoides, etc., a los cuales se les denomina metabolitos secundarios.

La Tabla 01 muestra el tamizaje fitoquímico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougainvillea" muestra la presencia de metabolitos secundarios como son: taninos y fenoles, flavonoides, saponinas, esteroides, catequinas, antocianinas, azúcares reductores y una cierta cantidad de alcaloides. Aquí podemos resaltar la presencia de metabolitos como los taninos con un ligero precipitado y coloración azul intenso, así mismo se evidencia la presencia de flavonoides con un color anaranjado intenso (Anexo 07).

Corral *et al*,² en el estudio realizado reportó también la presencia de triterpenos y esteroides, aminas y azúcares reductores.

Edwin *et al*,²⁹ al realizar el estudio fitoquímico reportó en las hojas *Bougainvillea glabra* la presencia de diversos fitoconstituyentes como son alcaloides, taninos, saponinas y flavonoides.

Kuklinski,³⁰ menciona que la principal acción y uso de los taninos es como astringente; debido a su propiedad de precipitar las proteínas, de la piel, proteínas salivales, etc.; por sus propiedades astringentes se usan como cicatrizante.

Villar del Fresno,¹⁴ cita que muchos flavonoides muestran actividad frente a la úlcera péptica, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal. Este efecto puede ser mediado por los distintos mecanismos: El efecto gastoprotector que refiere se daría por la activación de los mecanismos fisiológicos de defensa; incrementando la cantidad y calidad del mucus gástrico, esto al aumentar su contenido glicoproteico, por estimulación de la síntesis de

prostaglandinas endógenas, la acción vasoprotectora de los flavonoides implica una mejora en la microcirculación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neoformación de vasos, así mismo, la actividad antirradicalaria y antioxidante (en la génesis de las lesiones ulcerosas, pueden estar implicados los radicales libres). Antisecretor, disminuyendo el volumen de jugo gástrico o su acidez, por disminución de la secreción de pepsina, bloqueando la actividad enzimática de histidin-decarboxilasa, que cataliza la síntesis de histamina.

Martínez,¹⁵ manifiesta que la quercetina posee un marcado efecto antiinflamatorio, y que es mediada parcialmente por la liberación de la histamina. La quercetina puede estabilizar las membranas de las células que liberan la histamina, reduciendo su liberación. También afectan la síntesis de leucotrienos.

En la Figura 03 y en el Anexo 09, se evidencia el índice de ulceración según la escala de Marhuenda del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougainvilia", se observa que el blanco presenta un índice de ulceración promedio de 6,60; el cual nos indica que hay de tres a cuatro úlceras de grado cuatro, a su vez con bandas hemorrágicas menores de 5 mm. Con esto podemos afirmar que se logró inducir el daño a la mucosa gástrica. Así mismo el índice de ulceración de la Ranitidina fue de 1,4; por lo que podemos concluir de qué protegió de manera casi parcial. La administración de los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg mostraron índices de ulceración de 3,60; 2,60 y 2,0 de esta manera podemos evidenciar de que el daño a la mucosa gástrica de mejor protección es del extracto de 400 mg/kg que protegió de manera similar a la Ranitidina.

Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante el ANOVA siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Anexo 16 y 17), la otra prueba estadística que se aplicó fue la prueba de Tukey que

nos muestra que los extractos de 100 y 200 mg/kg no protegieron del daño de la mucosa gástrico inducido por etanol; pero de que los tratamientos con Ranitidina y el extracto de 400 mg/kg manifestaron parecida protección de la mucosa gástrica (Anexo 18).

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

Cyted,²⁶ manifiesta de que el etanol es un agente irritante muy potente, produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica como consecuencia de su efecto tóxico directo. Actúa reduciendo la secreción de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoproteica; así mismo disminuye la gradiente del pH ocasionando daño gástrico.

Álvarez *et al*,³¹ manifiesta que la Ranitidina a dosis de 100 mg/kg, fármaco utilizado en el tratamiento de las úlceras, no demostró ser efectivo frente a la formación de lesiones gástricas producidas por etanol al 96% lo cual concuerda con el resultado obtenido.

Flórez,²³ manifiesta que la Ranitidina disminuye parcialmente la producción de ácido clorhídrico desencadenada por la acetilcolina, pentagastrina e histamina con lo que muestra un espectro amplio.

Huamán *et al*,³² indica que el grupo tratado con Ranitidina 100 mg/kg la concentración de H⁺ fue menor a las halladas en los grupos tratados con dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg del extracto de *Bixa orellana*.

En la Tabla 02 y la Figura 04 observamos los resultados del porcentaje de inhibición de los diferentes tratamientos. La Ranitidina y el extracto a 400 mg/kg manifiestan mejores resultados con un porcentaje de inhibición de 78,79 y 69,69% respectivamente; así mismo, los resultados para los otros extractos de 100 y 200 mg/kg mostraron porcentaje de inhibición de 45,46% y 60,61%,

resultados que evidencia que hay poca protección de la mucosa gástrica frente al daño inducido por etanol.

Castro,³³ reporta un promedio de porcentaje de inhibición de 87,5 del extracto de *Bacharis genistelloides* "Kimsa cuchu" siendo este mayor que el control y el extracto de 400 mg/kg.

Según los resultados se observa que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia" con mejores resultados viene hacer el de 400 mg/kg en comparación con los otros tratamientos pues es el que más se parece al control.

En la Figura 05 y Anexo 12 y 14 observamos la variación que existe del pH frente a la administración de los tratamientos, donde hay un incremento de pH en los tratamientos administrados al control y el extracto de 400 mg/kg con valores de 5,0 y 4,68 respectivamente; mientras que los tratamientos al blanco, extracto 100 mg/kg y 200 mg/kg presenta pH de 3,09; 3,60; 3,72 respectivamente.

Esto nos indica que con el control hubo un incremento significativo del pH, al realizar el ANOVA se halla diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos ($p < 00,5$), al realizar la comparación con la prueba de Tukey para el pH nos muestra que hay grupos de control parecidos como son los tratamientos con el blanco, extracto 100 mg/kg y 200 mg/kg los cuales no muestran incremento de los niveles de pH del contenido gástrico, mientras los tratamientos con el control y extracto 400 mg/kg reportan una variación significativa en los niveles de pH de contenido gástrico.

Espugles *et al*,⁶ indica que la disminución o carencia de moco, así como la disminución del flujo circulatorio, producen un efecto de retrodifusión de H^+ al tejido, provocando irritación y ulceración, cuando hay protección, dilución, taponamiento o eliminación del exceso de acidez, no hay daño tisular.

Badilla *et al*,³⁴ indica de que el pH del contenido gástrico que fue tratado con la Ranitidina se eleva significativamente, lo que evidencia el efecto antagonista H₂, reduciendo así la secreción de HCl por la mucosa gástrica y contribuyendo al aumento del pH; lo cual concuerda muy bien con los resultados obtenidos.

Concluimos entonces de que el extracto a 400 mg/kg ejerce mejor la protección antihistamínica comparada con el de la Ranitidina al incrementar el pH reducido por el etanol; comparado con los otros tratamientos del extracto de 100 mg/kg y 200 mg/kg los cuales no logran reducir los niveles de pH.

En la Figura 06 se muestra los volúmenes tras la administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia" en el cual podemos observar los valores promedios de los tratamientos, se observa una disminución en el volumen del control ranitidina con un valor de 5,56 y del extracto de 400 mg/kg con un volumen de 5,96; los tratamientos con los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg y el Blanco no logran reducir los volúmenes de contenido gástrico reportándose 8,24; 7,70 y 8,02 para cada uno de ellos respectivamente.

Al realizar el análisis estadístico ANOVA demuestra de que las diferencias en los tratamientos son estadísticamente significativos ($p < 0,05$) (Anexo 12) y con la prueba de Tukey nos muestra de que los valores para el control y el extracto de 400 mg/kg poseen comportamientos similares a diferencias de los otros tratamientos del blanco y los extractos 100 mg/kg y 200 mg/kg (Anexo 15). Esto debido a la secreción de los factores defensivos de la mucosa como son el moco y la secreción de bicarbonato.

Álvarez *et al*,³¹ reporta la disminución en la producción de mucus gástrico posterior a la administración oral de etanol.

Espugles *et al*,⁶ manifiesta de que la protección de la mucosa gástrica frente a la secreción de ácido y otros agentes exógenos consiste en distintos mecanismos

como: secreción de moco, secreción de bicarbonato, barrera epitelial, flujo sanguíneo de la mucosa y la síntesis de prostaglandinas.

Lane,³⁵ afirma que los antagonistas del receptor H₂ 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, lo cual concuerda con los resultados obtenidos para la Ranitidina la cual disminuye el volumen de contenido gástrico.

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

Finalmente los resultados obtenidos tras realizar la presente investigación evidencia de que las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougainvilia", poseen metabolitos secundarios antiulcerosos que protegen a la mucosa gástrica del daño inducido frente al etanol frente a la secreción de factores agresivos de la mucosa gástrica de ácido y pepsina. Así mismo, se observa la relación que existe frente a la dosis y efecto de los extractos hidroalcohólico por que se demuestra de que a mayor dosis menor es el índice de ulceración, mejor porcentaje de inhibición, mayor el pH (alcalinidad) y presenta menor volumen de contenido gástrico.

Los posibles compuestos implicados en la protección de la mucosa gástrica están atribuidos principalmente a los metabolitos secundarios como son los taninos los cuales por su capacidad de precipitar las proteínas ejercerían un mecanismo de defensa de protección de la pared de la mucosa gástrica, a su vez los otros metabolitos como son los flavonoides estarían asociados principalmente ya que ayudan a la secreción de prostaglandinas endógenas

favoreciendo de esta manera la secreción de mucus gástrico en el interior del estómago ejerciendo un mecanismo de defensa.

Además se realizó la determinación de toxicidad aguda (DL50) en ratones hembras administrando el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia". El peso como indicador de toxicidad, se comportó dentro de los parámetros establecidos para la curva de crecimiento de la especie (Figura 06 y Anexo 17). Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante la prueba de ANOVA siendo estos estadísticamente significativos ($p < 0,05$) (Anexo 17) que demuestran que el extracto a dosis de 2000 mg/kg no tiene efecto tóxico.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougainvillea" posee actividad antiulcerosa.
2. El extracto de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougainvillea" posee: taninos y fenoles, flavonoides, lactonas y/o cumarinas, quinonas, catequinas, aminoácidos y azúcares reductores.
3. La dosis que posee mejor efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougainvillea" fue de 400 mg/kg.
4. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougainvillea" no demostró toxicidad a la dosis de 2000 mg/kg.

VII. RECOMENDACIONES

1. Aislar los metabolitos secundarios presentes en la *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia" para verificar al responsable de la actividad antiulcerosa.
2. Realizar estudios de fraccionamiento con solventes de diferente polaridad para *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia".
3. Comparar el efecto antiulceroso con otros fármacos como omeprazol, sucralfato u otros protectores de la mucosa gástrica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Stephen B. Gestión y Administración de la úlcera péptica. 3a ed. USA: Editorial Arcosurg; 2005.
- 2.- Corral A, De la Paz J, Concepción E, Hernández R, López D. Tamizaje; tecnología, control de calidad y farmacología del extracto fluido de *Bougainvillea spectabilis* Willd Rev Cubana Plant Med. 2007, 2(2-3): 19-25.
- 3.- Matarama M. Medicina interna, diagnóstico y tratamiento. La Habana – Cuba: Ciencias Médicas; 2005.
- 4.- Heuer S, Richter S, Metzger J, Wray V, Nimtz M, Strack D. Betacyanins from bracts of *Bougainvillea glabra*. *Phytochemistry*. 2002; 37(3):761-7
- 5.- Simon A, Tóth G, Duddeck H, Soliman H, Mahmoud I, Samir H. Glycosides from *Bougainvillea glabra*. *Nat Prod Res*. 2004; 20(1): 63.
- 6.- Espugles J, Marínez M, Moreno L, Calatayud S, Beltrán B. Mecanismos defensivos de la mucosa gástrica: Bases funcionales y actuación farmacológica. Departamento de farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. *Procesos en gastroenterología*. 2007; 20 (4): 50-61.
- 7.- Grace A, Oluwakemi A, Bamidele O, Ayodele S. Anti-diabetic Properties of the Aqueous Leaf Extract of *Bougainvillea glabra* (Glory of the Garden) on Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Rec. Nat. Prod*. 2009; 3:4. 187.
- 8.- Gupta V, George M, Joseph L, Singhal M, Singh H. Evaluation of antibacterial activity of *Bougainvillea glabra*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2009; 1(1): 233-237.
- 9.- Saikia H, Lama A. Effect of *Bougainvillea spectabilis* Leaves on Serum Lipids in Albino Rats Fed with High Fat Diet. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2011; 3(2): 141-145.
- 10.- Mostacero J, Mejía F. Taxonomía de fanerógamas peruanas. Trujillo – Perú: Editorial Libertad EIRL; 1993.
- 11.- Osuna L. Plantas Medicinales de la medicina tradicional Mexicana para tratar afecciones gastrointestinales. México: Universitat de Barcelona; 2005.
- 12.- Evans W. Farmacognosia. 4a ed. México: Editorial Interamericana McGraw Hill. 1991.
- 13.- Bruneton J. Elementos de fitoquímica y de farmacognosia. España: Editorial Acibia; 1991.
- 14.- Villar del Fresno M. Farmacognosia General. España: Editorial Síntesis; 1999.

- 15.- Martínez A. Flavonoides. Universidad de Antioquia. Facultad de Química farmacéutica. Medellín – Colombia: Interamericana; 2005.
- 16.- Harrison. Principios de medicina interna. 17a ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2008.
- 17.- Porth C. Fisiopatología 7a Ed. Argentina: Editorial Panamericana; 2006.
- 18.- Bravo L, Marhuenda E. Manual de Farmacoterapia. España: Editorial Elsevier; 2005.
- 19.- Tomás S. Farmacología de los antiulcerosos. España: Edit. Interamericana-McGraw- Hill, Barcelona, 2002
- 20.- Katzung B. Farmacología básica y clínica. España: Editorial El Manual moderno; 2005.
- 21.- Velázquez M. Farmacología. España: Edit. Interamericana- McGraw- Hill; 1992.
- 22.- Gennaro A. Remington Farmacia. 17a ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2003.
- 23.- Flórez J, Farmacología Humana. 3a ed. España: Editorial Masson; 1998.
- 24.- Hardman J, Limbird L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10a ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2001.
- 25.- Miranda M. Métodos de Análisis de Drogas y Extractos, Universidad de la Habana; Instituto de Farmacia y Alimentos. 2002.
- 26.- CYTED, Manual de técnicas de investigación. Revista Iberoamericana de Ciencia y Tecnología, 1995.
- 27.- OECD. Guideline for testing of chemicals. Acute oral toxicity – Acute toxic class method. N° 423, 2001.
- 28.- Cosme I. Enero El uso de las plantas medicinales. Revista intercultural. Universidad veracruzana intercultural, 2008.
- 29.- Edwin Esphoja, Sheeja E, Toppo E, Tiwari V; Dutt K. Efecto antimicrobiano, antiulceroso y antidiarreico de las hojas de buganvilla (*Bougainvillea glabra* Choisy). *Ars Pharm*; 2007, 48 (2): 135-144.
- 30.- Kuklinski C. Farmacognosia: Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural. España: Editorial Omega; 2004.
- 31.- Álvarez A, Montero M, Pomar F, Sánchez E. Actividad antiulcerosa de un extracto etanolico de *Bidens pilosa*. var *radiata* Schult, en ratas. *Rev. Cubana plant med.* 2004; 3(3):12 – 7.

- 32.- Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Bejar E. 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, 2009.
- 33- Castro Y. Evaluación de la actividad citoprotectora gástrica de *Baccharis genistelloides* "Kimsauchu", 2000.
- 34.- Badilla B, Miranda T, Mora G, Vargas K. Actividad gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quasia amara*. Universidad de Costa Rica. Escuela de Biología. Costa Rica, 2001.
- 35.- Lane, L. Farmacología en Enfermería. 2a ed. España: Editorial Elsevier S.A.; 1999.

ANEXOS

ANEXO 01

Tabla 03. Clasificación taxonómica de *Bougainvillea spectabilis* Willd



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

C E R T I F I C A

Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica Sr Limber, **MARTÍNEZ REINAGA**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis. Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de CRONQUIST. A (1988) y es como sigue:

DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	CARYOPHYLLIDAE
ORDEN	CARYOPHYLLALES
FAMILIA	NYCTAGINACEAE
GENERO	<i>Bougainvillea</i>
ESPECIE	<i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd.
N.V.	bougavilia papelillo

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

Ayacucho, 02 de Abril del 2012

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

Dra. Lourdes Agustina Medina
JFE

ANEXO 02

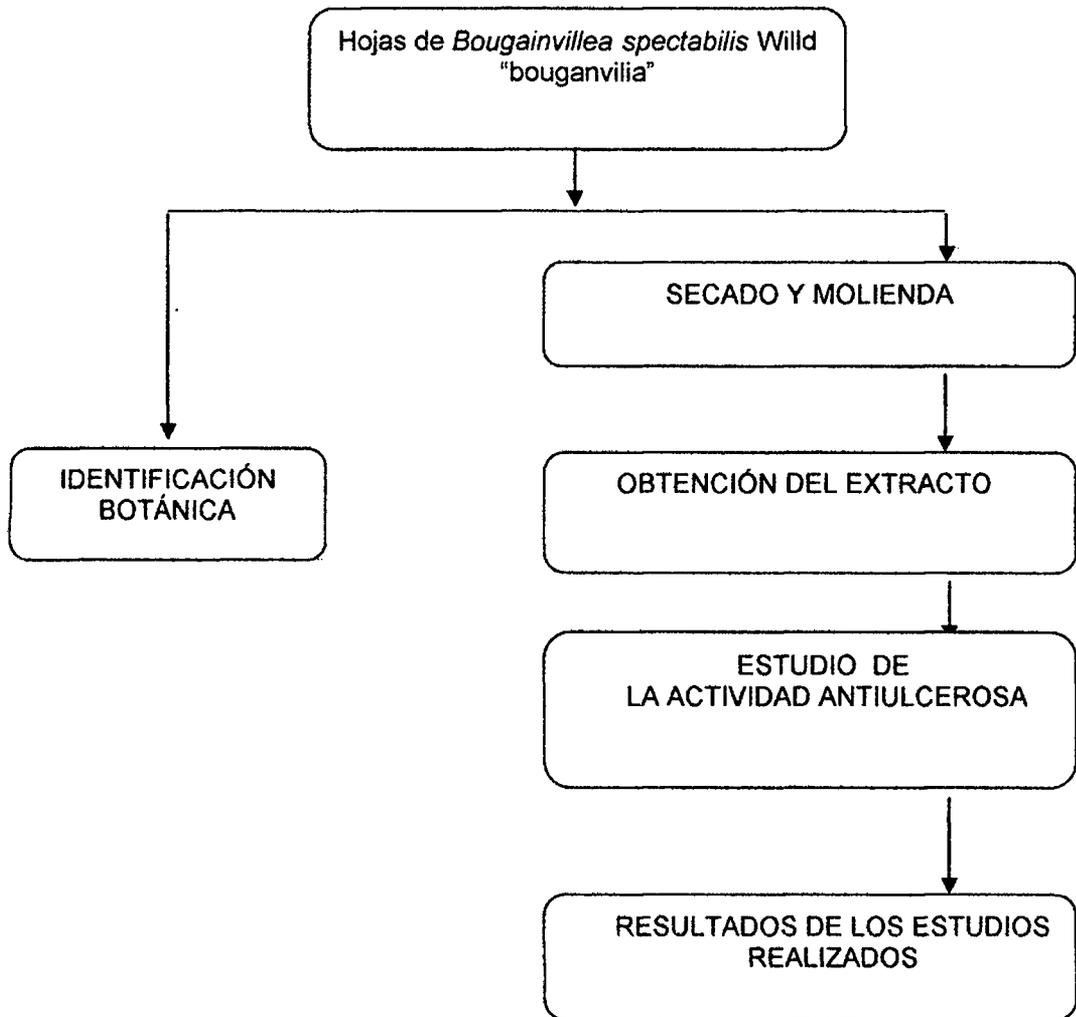


Figura 08. Flujograma del estudio del efecto antiulcerosa

ANEXO 03



Figura 09. Recolección de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia"



Figura 10. Secado de las hojas de "bouganvilia"

ANEXO 05

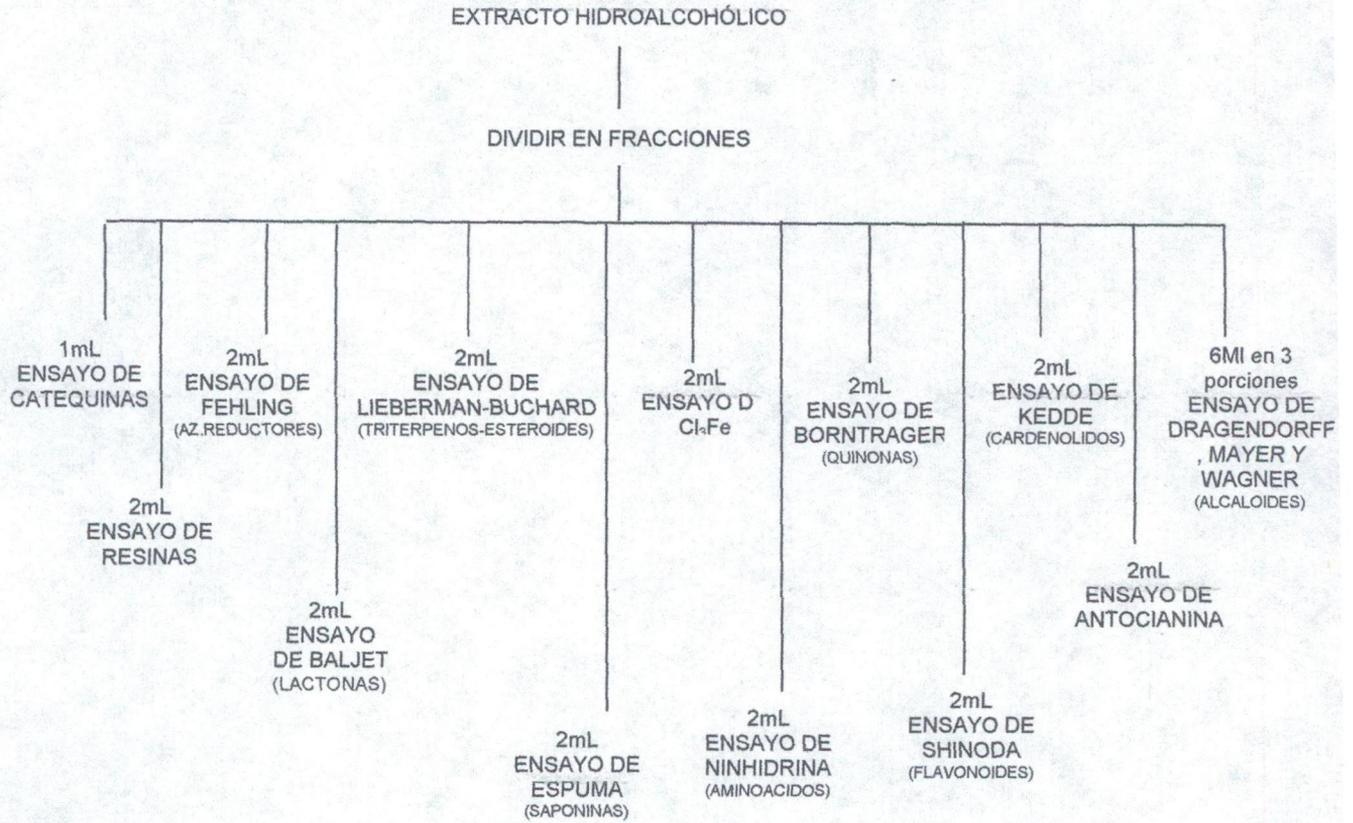


Figura 11. Esquema de las reacciones a realizar en el extracto.²⁵

ANEXO 06

Tabla 04. Escala de marhuenda

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

ANEXO 07



Figura 12. Resultado del tamizaje fitoquímico

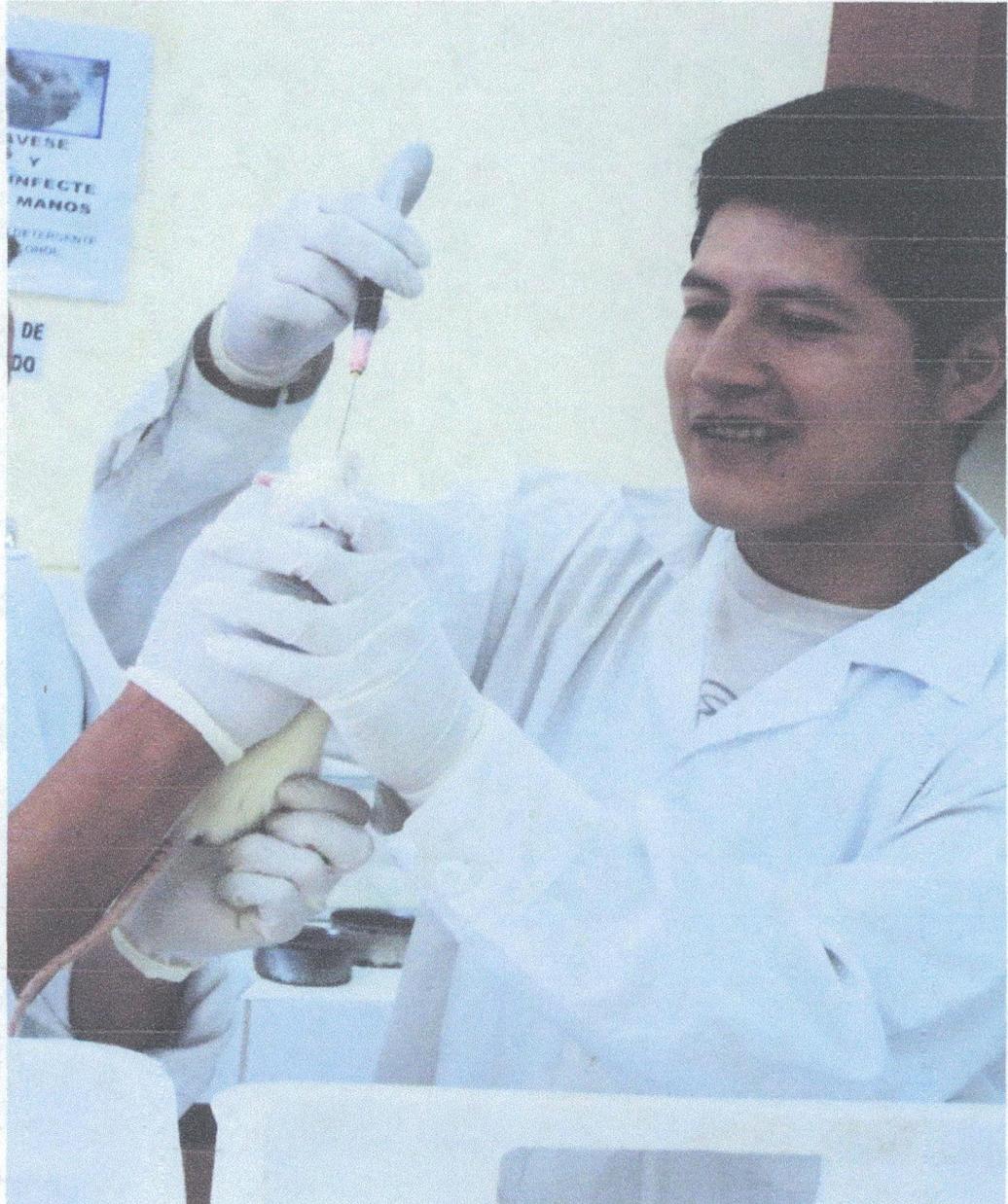


Figura 13. Administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bougavilia"

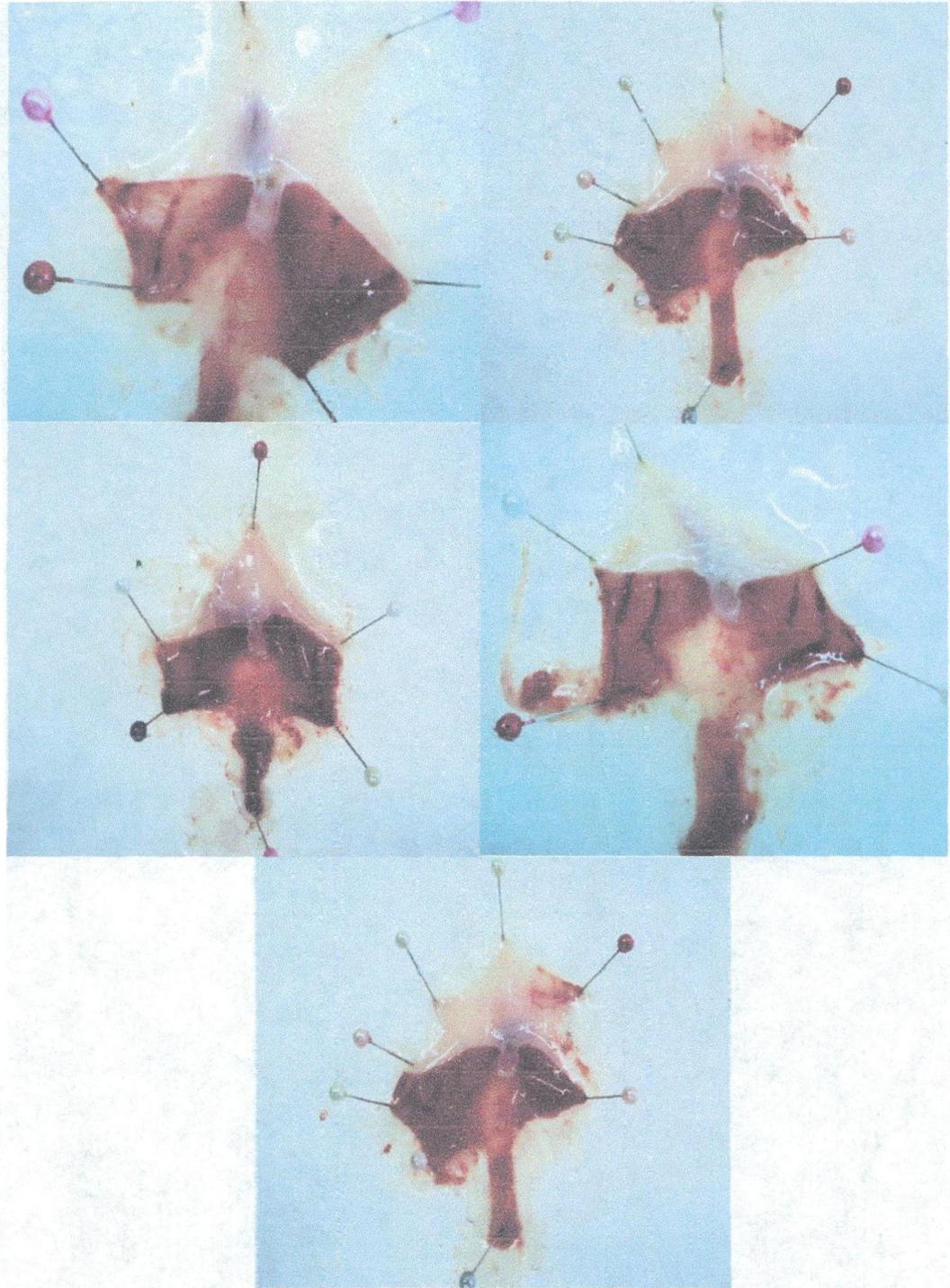


Figura 14. Lesiones gástricas con agua destilada y etanol

ANEXO 10

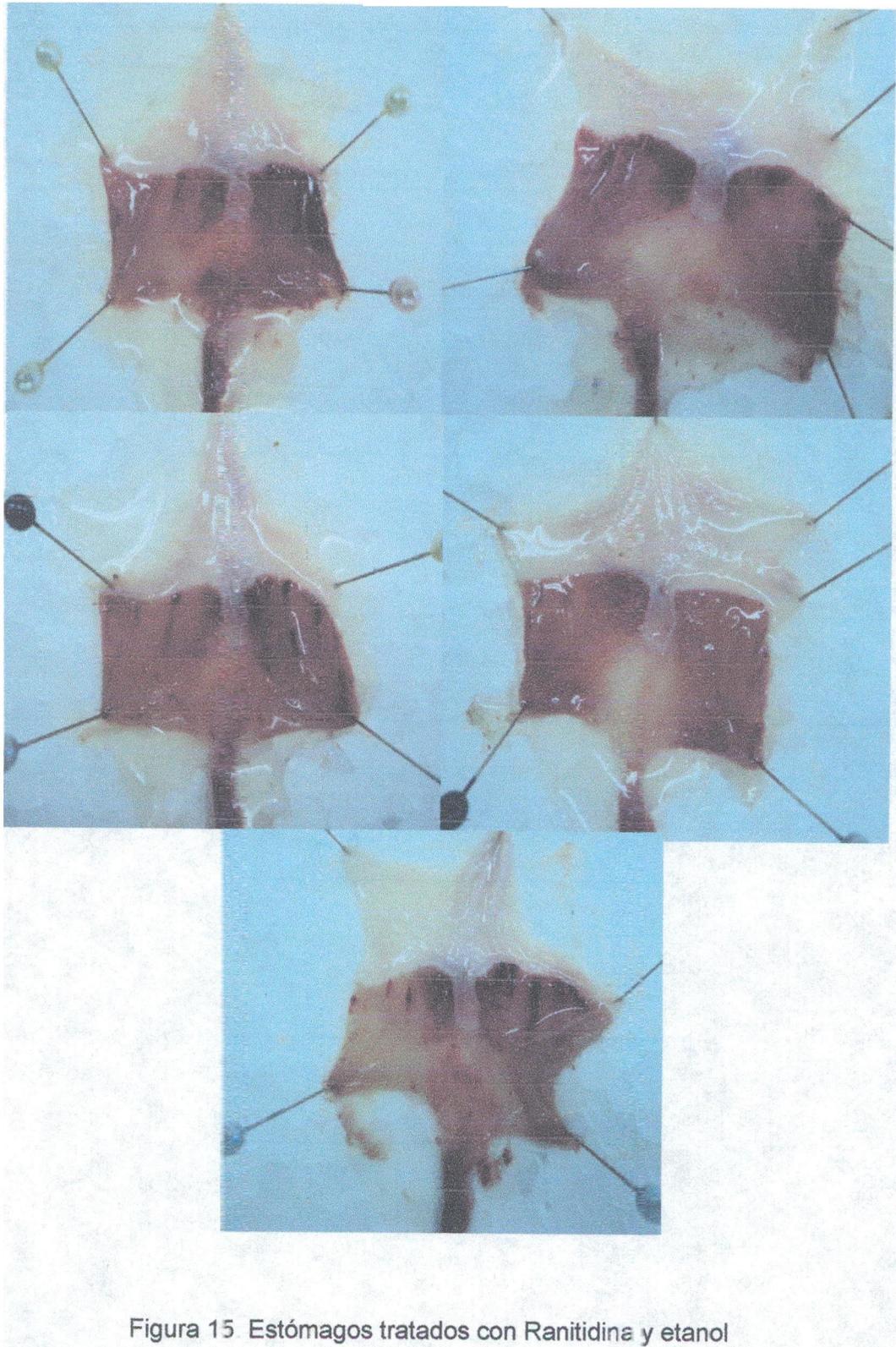


Figura 15 Estómagos tratados con Ranitidina y etanol

ANEXO 11

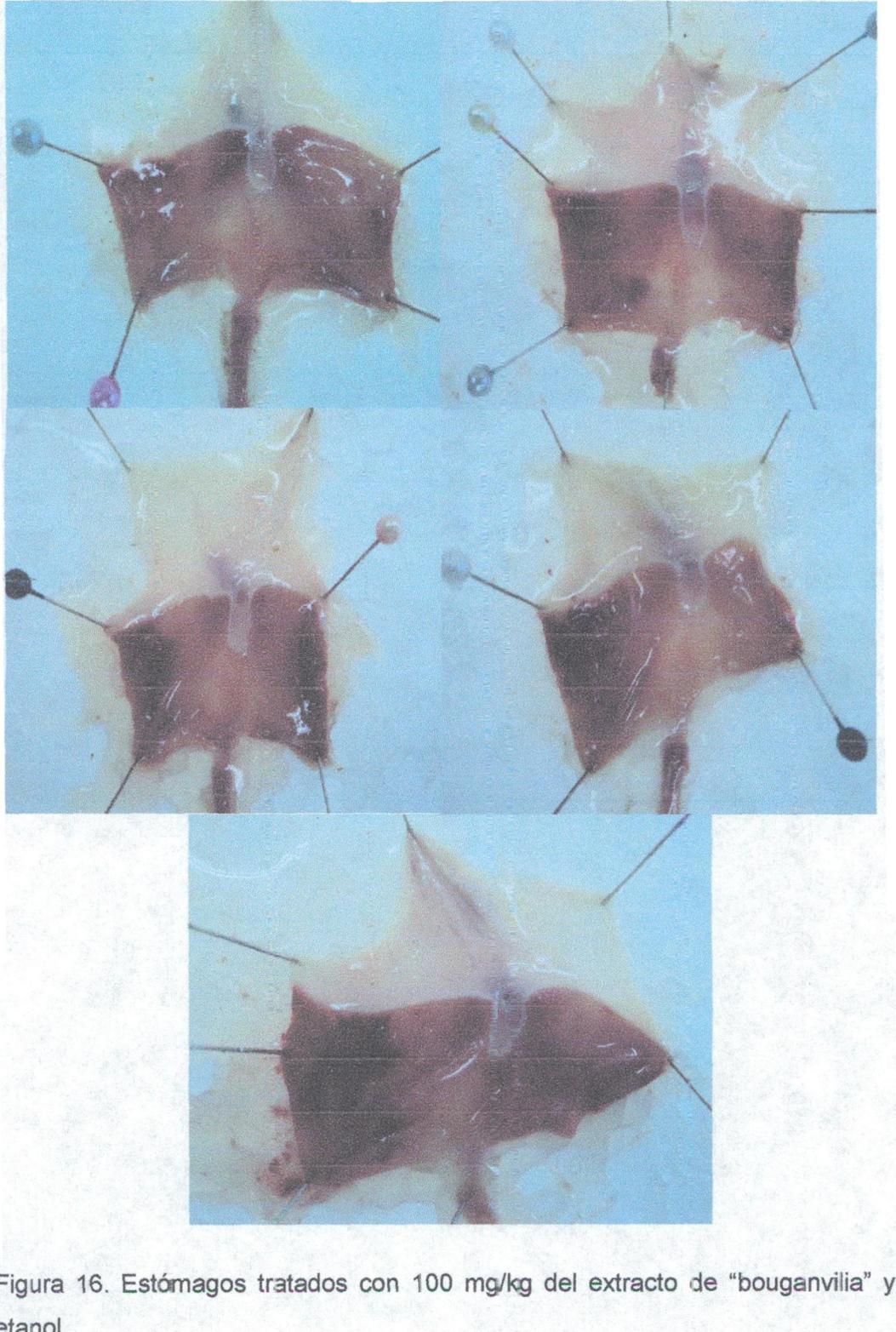


Figura 16. Estómagos tratados con 100 mg/kg del extracto de "bouganvilia" y etanol

ANEXO 12

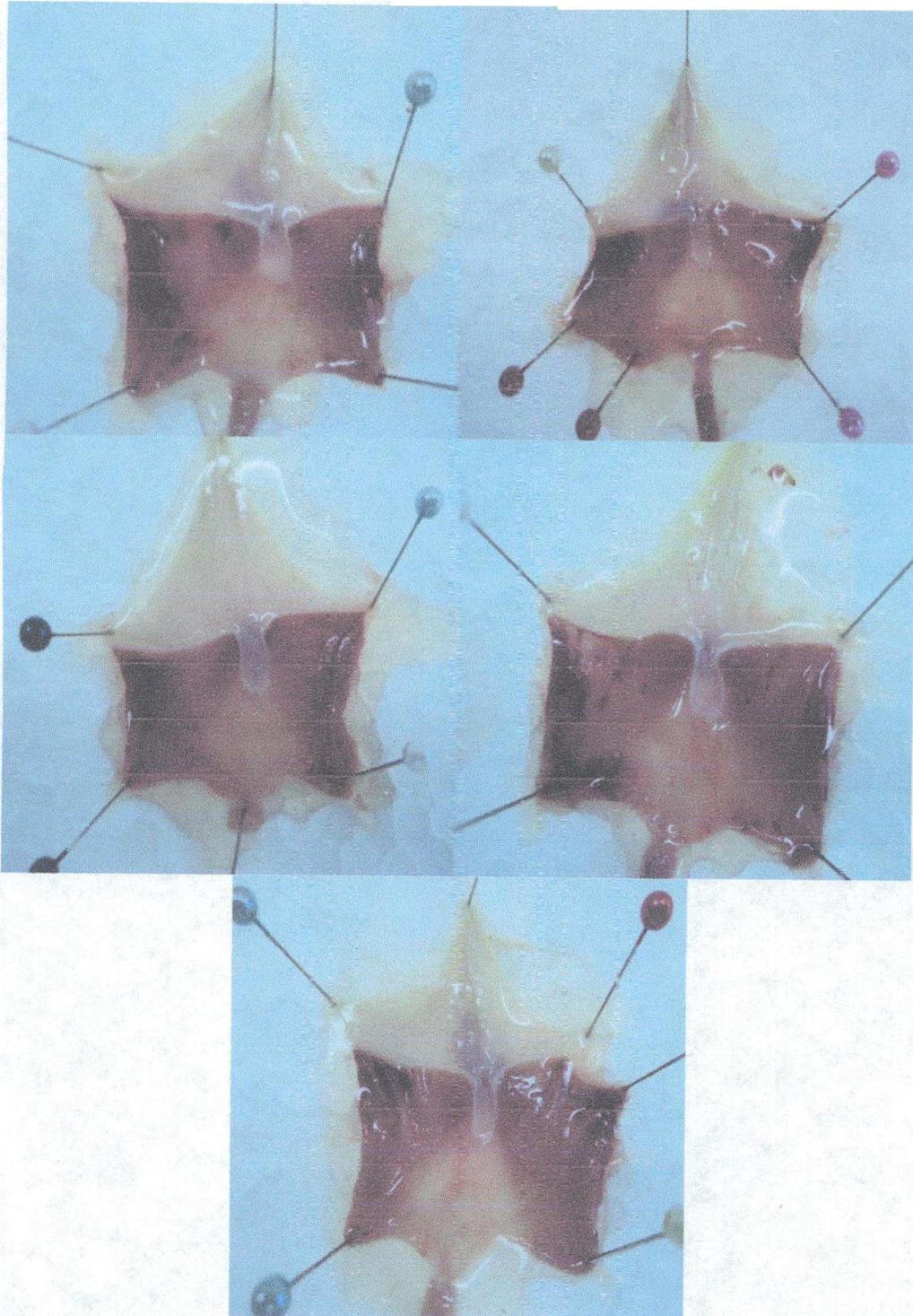


Figura 17. Estómagos tratados con 200 mg/kg del extracto de "bouganvilia" y etanol

ANEXO 13

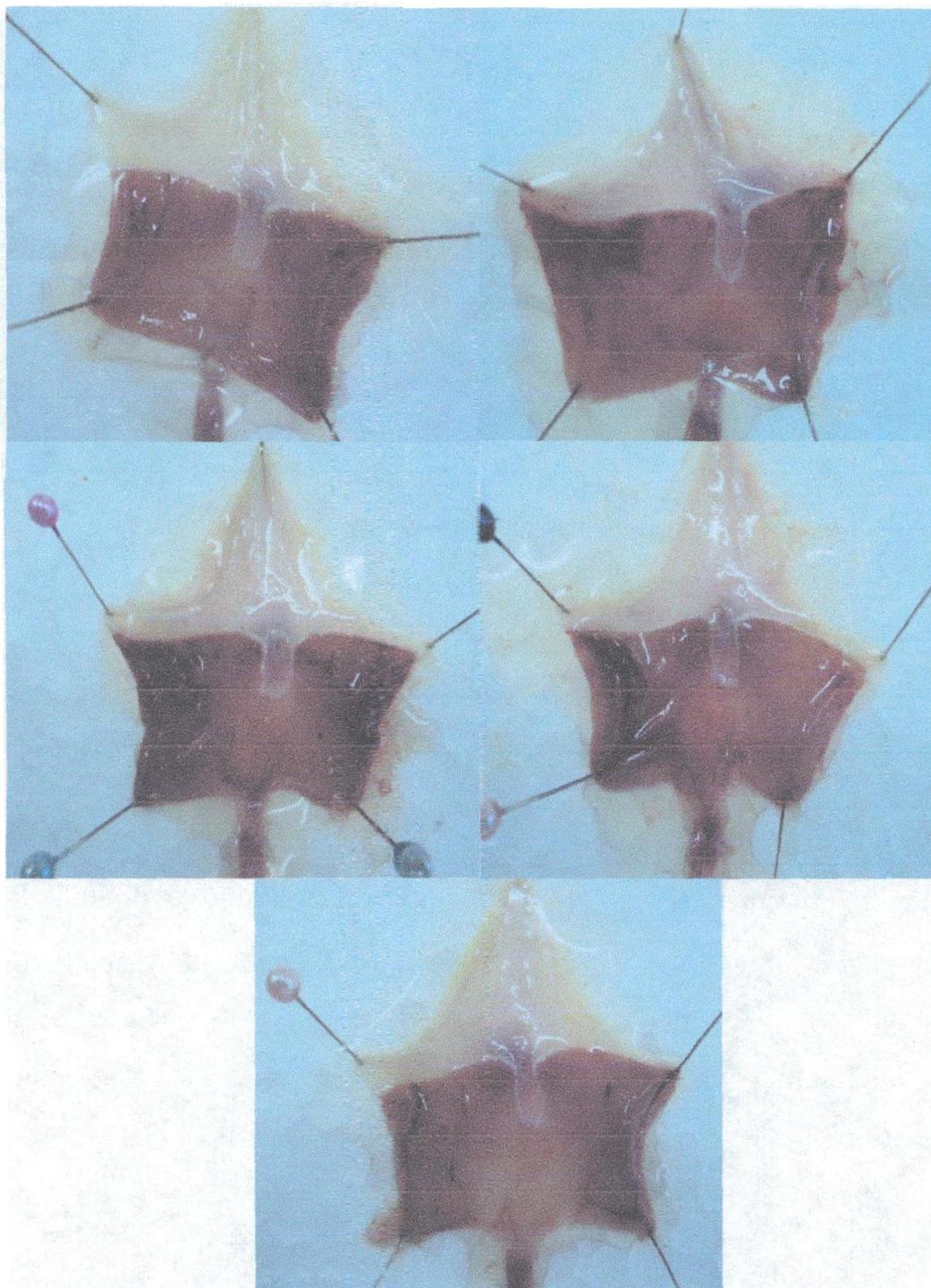


Figura 18. Estómagos tratados con 400 mg/kg del extracto de "bouganvilia" y etanol.

ANEXO 14

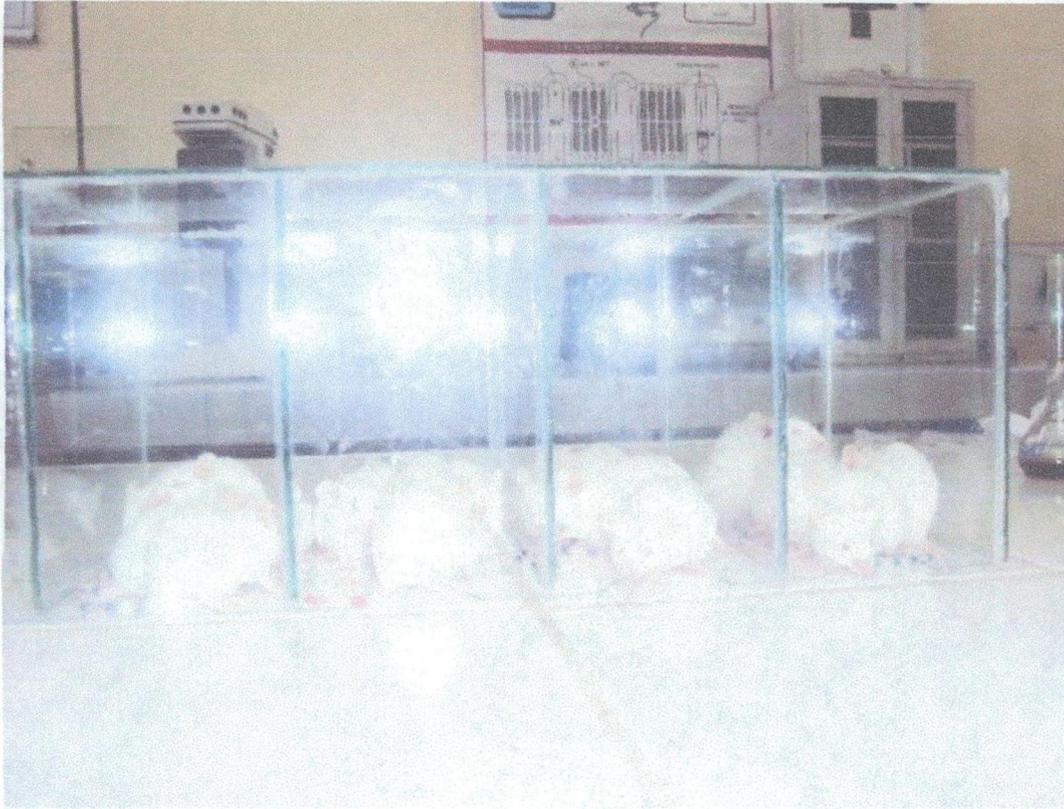


Figura 19. Observación de los ratones durante la evaluación de toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico.

ANEXO 15

Tabla 05. Volumen, pH e Índice de ulceración, por la administración del extracto hidroalcohólico.

CONCENTRACIONES	VOLUMEN(ml)	pH	IU%
	8,40	3,40	3,00
	8,00	4,00	4,00
100 mg/ml	7,90	3,80	3,00
	8,40	3,20	4,00
	8,50	3,60	4,00
Promedio	8,24	3,60	3,60
D.E.	0,27	0,32	0,54
	7,00	3,80	3,00
	9,00	3,90	2,00
200 mg/ml	6,00	4,00	3,00
	8,50	3,50	3,00
	8,00	3,40	2,00
Promedio	7,70	3,72	2,60
D.E.	1,20	0,26	0,54
	6,10	4,60	3,00
	5,60	3,90	1,00
400 mg/ml	5,60	4,80	2,00
	5,80	5,20	2,00
	6,70	4,90	2,00
Promedio	5,96	4,68	2,00
D.E.	0,46	0,49	0,70

ANEXO 16

Tabla 06. Análisis de varianza (ANOVA) del pH y volumen del contenido gástrico del extracto hidroalcohólico.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
VOL	Inter- grupos	30.886	4	7.721	15.947	.000
	Intra- grupos	9.684	20	.484		
	Total	40.570	24			
PH	Inter- grupos	12.636	4	3.159	26.164	.000
	Intra- grupos	2.415	20	.121		
	Total	15.051	24			
	Intra- grupos	10.800	20	.540		
	Total	94.560	24			

ANEXO 17

Tabla 07. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del índice de ulceración de los tratamientos administrados.

HSD de Tukey ^a		Subconjunto para alfa = 0.05		
VAR	N	1	2	3
2	5	1.4000		
5	5	2.0000		
4	5	2.6000	2.6000	
3	5		3.6000	
1	5			6.6000
Sig.		.112	.238	1.000

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

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

ANEXO 18

Tabla 08. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del pH de los tratamientos administrados.

HSD de Tukey ^a		Subconjunto para alfa = 0.05	
VAR	N	1	2
1	5	3.0900	
3	5	3.6000	
4	5	3.7200	
5	5		4.6800
2	5		5.0000
Sig.		.064	.601

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

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

ANEXO 19

Tabla 09. Comparación de medias mediante la prueba de Tukey de los tratamientos administrados.

HSD de Tukey ^a		Subconjunto para alfa = 0.05	
VAR	N	1	2
2	5	5.5600	
5	5	5.9600	
4	5		7.7000
1	5		8.0200
3	5		8.2400
Sig.		.890	.736

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

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

ANEXO 20

Tabla 10. Resultados de variación de peso según tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico.

REPETICIONES	PESO (g)		
	Ratones hembras		
	1	7	14
1	22,5	23,4	24,3
2	24,5	24,7	25,1
3	23,5	23,9	24,0
4	20,9	22,3	23,5
5	22,2	23,5	24,6
6	23,8	24,1	25,6
7	21,6	22,6	23,8
8	23,7	24,3	25,2
9	21,9	22,3	22,9
10	25,3	25,9	26,8
Promedio	22,99	23,7	24,58
D.E.	1,390	1,138	1,137

ANEXO 21

Tabla 11. Análisis de varianza (ANOVA) del ensayo de toxicidad aguda en ratones hembras.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	12.689	2	6,344	4,210	,026
Intra-grupos	40.685	27	1,507		
Total	53.374	29			

ANEXO 22

Tabla 12. Matriz de consistencia

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E	
					INDICADORES	METODOLOGÍA
Efecto antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd "bouganvilia" Ayacucho – 2012.	¿Tendrá efecto antiulcerosa el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd "bouganvilia"?	<p>Objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> "bouganvilia" <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la dosis respuesta del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd "bouganvilia" con actividad antiulcerosa. -Realizar el tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> "bouganvilia". -Comparar el efecto antiulcerosos del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> "bouganvilia" con el fármaco patrón, Ranitidina. 	<p><i>Bougainvillea Spectabilis</i> Willd "bouganvilia"</p> <p>Planta herbácea, con hojas enteras sin estipulas a la cual se le atribuyen propiedades diuréticas, antifúngico, antiulceroso.</p> <p>Úlcera</p> <p>La ulcera se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que produce un defecto local con inflamación activa. Se distinguen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Úlcera péptica -Úlcera gástrica -Drogas antiulcerosas - Inhibidoras de los receptores H₂ - Protectores de la mucosa. 	El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd "bouganvilia" posee actividad antiulcerosa.	<p>Variable independiente: Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd "bouganvilia"</p> <p>Indicador: Dosis 100 mg/ Kg de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd."bouganvilia"</p> <p>Dosis 200 mg/ Kg de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd "bouganvilia"</p> <p>Dosis 400 mg/ Kg de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd, "bouganvilia"</p> <p>Variable Dependiente: Actividad antiulcerosa.</p> <p>Indicadores: Porcentaje de inhibición. Índice de ulceración. pH. Volumen del contenido gástrico.</p>	<p>Tipo de estudio: Básica-experimental</p> <p>Definición de la población y muestra.</p> <p>Procedimiento para la recolección de muestra.</p> <p>Preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd "bouganvilia".</p> <p>Diseño Experimental: Determinación del efecto antiulceroso.</p> <p>El método a utilizar será el propuesto por Lee, que se basa en el fundamento de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto.</p> <p>Análisis de datos: Serán evaluados estadísticamente mediante análisis de varianza y la prueba de Tukey.</p>