

**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 las
hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza" en cobayos
machos. Ayacucho– 2012**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICA**

Presentado por:

**Bach. CORDOVA CHUQUIMANTARI, Liliana
AYACUCHO - PERÚ**

2012

DEDICATORIA

A mi madre María Ana.

A mi padre Mauro Irineo.

A mis hermanos Mauro y Maritza.

A José Luis.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, *mi alma mater*, por ampliar mi visión y conocimiento.

A la Facultad de Ciencias Biológicas y la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, por acogerme y brindarme una formación profesional.

Al, Mg. Enrique AGUILAR FELICES y el Dr. Aldo TINCO JAYO, por su asesoramiento y su apoyo incondicional en el desarrollo del presente trabajo de investigación.

A todas las personas por su colaboración personal en la ejecución de presente trabajo de investigación.

ÍNDICE

| | Pág. |
|--|------|
| DEDICATORIA..... | ii |
| AGRADECIMIENTO..... | iii |
| RESUMEN..... | v |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| II. MARCO TEÓRICO..... | 3 |
| 2.1. Antecedentes..... | 3 |
| 2.2. <i>Brassica campestris L.</i> | 6 |
| 2.3. Metabolitos secundarios con actividad antiulcerosa..... | 9 |
| 2.4. Úlcera..... | 10 |
| 2.5. Fisiopatología..... | 12 |
| 2.6. Tratamiento..... | 13 |
| III. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 16 |
| 3.1. Lugar de ejecución..... | 16 |
| 3.2. Muestra vegetal..... | 16 |
| 3.3. Análisis de experimentación..... | 16 |
| 3.4. Diseño metodológico..... | 17 |
| 3.5. Análisis de datos..... | 22 |
| IV. RESULTADOS..... | 23 |
| V. DISCUSIÓN..... | 29 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 36 |
| VII. RECOMENDACIONES..... | 37 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 38 |
| ANEXOS..... | 39 |

Actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza" en cobayos machos Ayacucho-2012

Autor : Bach. Liliana CÓRDOVA CHUQUIMANTARI.

Asesores : Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES.

: Dr. Aldo TINCO JAYO.

RESUMEN

El presente trabajo se realizó con el objetivo de determinar la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza" en cobayos, en los laboratorios del Área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de mayo a octubre del 2012, con muestras colectadas del Valle del Mantaro a 3200 m.s.n.m.

Se realizó el screening fitoquímico para determinar los metabolitos secundarios y la actividad antiulcerosa por el método de inducción de úlceras con etanol absoluto 4 ml/Kg, utilizando como control a la ranitidina 50 mg/kg y los extractos a 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg respectivamente; y se observó las ulceraciones según la Escala de Marhuenda, el peso y pH del moco gástrico.

El extracto reportó la presencia de flavonoides, catequinas, aminas y cardenólidos. A la dosis de 500 mg/kg presentó menor número de ulceraciones, semejante a la ranitidina, mientras que a 250 mg/kg y 100 mg/kg el número de ulceraciones fueron similares. Respecto al pH, a la dosis de 500 mg/kg fue de 4,9; mientras que a la dosis de 250 mg/kg fue de 3,7 y el blanco, ranitidina y a 100 mg/kg tuvieron 2,9; 2,6 y 2,5 respectivamente. En relación al peso, el extracto a 500 mg/kg, 250 mg/kg y la ranitidina produjeron la mayor cantidad de moco gástrico, 100 mg/kg y el blanco produjeron la menor cantidad de moco gástrico.

Se concluye que el extracto a la dosis de 500 mg/kg muestra mejor actividad antiulcerosa, produjo la mayor cantidad de moco gástrico, pero no redujo el pH significativamente en relación a la ranitidina.

Palabras claves: *Brassica campestris*, actividad antiulcerosa.

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, ha aumentado el interés por investigar las propiedades terapéuticas de las plantas medicinales con diferentes actividades. Muchas de las especies vegetales han sido utilizadas en los pueblos muy alejados, tanto en el territorio andino como en el amazónico. Existen los llamados “curanderos” que hacen uso de plantas que curan las diversas dolencias del hombre, sin mayor respaldo científico. En la Región de Ayacucho, en las poblaciones rurales y otros lugares del Ande, las hojas de *Brassica campestris* L. se utilizan de manera empírica para diferentes patologías, como para tratar el escorbuto, dolor de cabeza, tos, tratamiento respiratorio, contusiones, golpes y dolores como antiinflamatorio.

Es así que se toma con gran interés, estudiar aquellos metabolitos secundarios responsables de las propiedades curativas de esta planta (Tovar, 2001).

Desde hace más de un siglo la úlcera péptica constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En la actualidad se han reconocido dos factores de mayor importancia de la génesis de la úlcera péptica: stress, infección por *Helicobacter pylori* y el uso de AINEs (Anti-inflamatorios No Esteroides). 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 el muscularis mucosae, las úlceras ocurren mayormente en el duodeno y en el estómago.

Su etiología es multifactorial y ocurre cuando existe desbalance entre factores agresivos y defensivos en la mucosa gastroduodenal (Rodrigo, 2007).

Por lo expuesto anteriormente y rescatando la información tradicional de las plantas medicinales; el estudio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza" constituirá una alternativa terapéutica para el tratamiento de las úlceras gástricas.

Se planteó el presente trabajo de investigación con los siguientes objetivos.

Objetivo general

- Evaluar la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza".

Objetivos específicos

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza".
- Determinar la mejor dosis de actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza".

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

En la actualidad, el Perú es el tercero de quince países con mayor biodiversidad en el mundo y posee aproximadamente 80 000 especies vegetales de las cuales a un 40% se le atribuye propiedades medicinales y nutricionales, condiciones que otorgan a nuestro país una excelente ventaja comparativa, la misma que no está siendo aprovechada adecuadamente, es así que en el ámbito mundial se conoce que más del 80% de la población en algún momento de su vida ha hecho uso de algún tratamiento de Medicina Tradicional (Arteche, 1995).

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 (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).

Chavarría (2011), estudió la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón" en cobayos, reportando que posee actividad antiulcerosa, a las dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 68,97 % y 86,21 % respectivamente; conteniendo: taninos y fenoles, flavonoides, lactonas y/o cumarinas, quinonas, catequinas, aminoácidos y azúcares reductores.

Meza (2011), estudió el efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* "ratón ratón" en ratas albinas. Reportó mayor eficiencia gastroprotectora a la dosis de 150 mg/kg, obteniendo un porcentaje de inhibición de 89% y en el extracto la presencia de flavonoides y lactonas sesquiterpénicas.

Valdivia (2010), evaluó la acción antiulcerosa del extracto acuoso del *Pyrus malus* (manzana), sobre úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas albinas, demostrando efecto antiulceroso, siendo la concentración más efectiva la dosis de 10 g/kg y en el extracto la presencia de flavonoides, catequinas, aminoácidos y azúcares reductores.

Brassica campestris, es una planta dicotiledónea anual o perenne, rara vez arbusto, de 75-100 cm de altura. Hojas: alternas, raro opuestas, simples o a menudo pinnadas. Flores: en racimos o solitarias, perfectas, actinomorfas o algunas veces zigomorfas; receptáculos a menudo con nectarios y generalmente prolongado en un ginóforo o androginóforo. Perianto: cáliz, cuatro sépalos; cuatro pétalos; en disposición en cruz. Androceo: estambres, (4-) 6 (-16). Gineceo: ovario súpero,

carpelos, dos soldados, dividido en dos cámaras por falso tabique placentario, óvulos, con o sin estilo, estigma capitado o bilobulado. Fruto: silicua. Semillas: sin endosperma, embrión oleaginoso de forma variable. Raíz: napiforme y delgada. La planta florece en mayo – agosto, da frutos en julio – setiembre (Rzedowski y Rzedowski, 2001).

Brassica campestris L. “mostaza” tiene diversos usos, contra el escorbuto, por la gran cantidad de vitamina C de la planta fresca, tomada cruda. Contiene los llamados mucílago, con propiedades laxantes. Es reconstituyente por sus aceites vegetales, proteínas, calcio, magnesio y potasio. Consumir las semillas con agua tibia aumenta la presión arterial y estimula la circulación sanguínea. Posee propiedades antiinflamatorias. Son utilizadas en tratamientos respiratorios con cataplasmas. Los baños son recomendados para tratar dolores de cabeza, resfriados y tos. Los gargarismos de harina se preparan pulverizando las semillas y diluyendo dos o tres pulgadas en un litro de agua. Contra el estreñimiento, macerar una o dos cucharadas soperas de semillas en medio vaso de agua, que se beberá antes de comer (Font Quer, 1981).

Núñez y Col. (2008), evaluaron el efecto citoprotector del jugo de *Brassica oleracea* var. capitata f. rubra y antioxidantes en daño gástrico por etanol, quien demostró tener efecto citoprotector en combinación con antioxidantes quienes protegieron a la mucosa gástrica del daño oxidativo causado por el etanol.

Amaro y Col. (2011), evaluaron la actividad antiulcerogénica del extracto acuoso de *Brassica oleracea* var. Capitata (col) en ratas Wistar, reportó que posee actividad

antiulcerosa, a dosis de 250 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 99,44 %, en úlceras inducidas por el AAS.

Lemos y Col. (2011), evaluaron la actividad gastroprotectora obtenida del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica oleracea var. acephala* en diferentes modelos de animales, reportando que posee actividad gastroprotectora, a dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 58,8 % y 86,2 % respectivamente y el omeprazol como control con un 42,8%.

2.2. *Brassica campestris* L.

2.2.1. CLASIFICACIÓN SISTEMÁTICA

Según Cronquist (1988).

- DIVISION : MAGNOLIOPHYTA
- CLASE : MAGNOLIOPSIDA
- SUB CLASE : DILLENNIDAE
- ORDEN : CAPPARALES
- FAMILIA : BRASSICACEAE
- GENERO : *Brassica*
- ESPECIE : *Brassica campestris* L
- Nombre vulgar : "mostaza"

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

2.2.2. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta dicotiledónea, anual o perenne, rara vez arbusto, de 75 - 100 cm de altura. Hojas: alternas, raro opuestas, simples o a menudo pinnadas. Flores: en racimos o solitarias, perfectas, actinomorfas o algunas veces zigomorfas; receptáculos a menudo con nectarios y, generalmente, prolongado en un ginóforo o androginóforo. Perianto: cáliz, 4 sépalos; 4 pétalos; en disposición en cruz. Androceo: estambres, (4-) 6 (-16). Gineceo: ovario súpero, carpelos, 2 soldados, dividido en dos cámaras por falso tabique placentario, óvulos, con o sin estilo, estigma capitado o bilobulado. Fruto: silicua o silícula. Semillas: sin endosperma, embrión oleaginoso de forma variable. Raíz: napiforme y delgada. La planta florece en mayo-agosto, da frutos en julio-septiembre (Rzedowski y Rzedowski, 2001).

2.2.3. HABITAT

Es originaria del Viejo Mundo; cosmopolita tropical, habita en climas cálido, semicálido, semiseco y templado entre los 30 y los 2800 m.s.n.m. Planta silvestre, asociada a terrenos de cultivo abandonados, pastizal, bosques de encino y de pino. (Arias, 2009).

2.2.4. USOS MEDICINALES TRADICIONALES

Los tallos y hojas, son muy ricos en glucosinolatos, que son las sustancias que tienen efecto anticancerígeno una vez que se degradan, convirtiéndose en isotiocianatos, oxazolidinas, tiocianatos y otros. Estas sustancias son las responsables del sabor característico de los grelos y de sus efectos beneficiosos para nuestra salud. La manera de cocinarlos y de consumirlos va a tener influencia

sobre la conservación de todas sus propiedades, lo mejor es evitar cocinarlos a temperaturas muy altas y aprovechar también el agua de cocción.

Nutricionalmente los tallos y hojas son muy ricos en calcio, esto los hace muy interesantes para evitar la osteoporosis y para aquellas personas con intolerancia a la lactosa y que no pueden tomar leche. También tienen mucha fibra y con muy pocas calorías, por lo que están indicados en dietas de control de peso. Presentan cantidades importantes de vitamina A, E, K y sobre todo C, también en hierro y potasio. Por su riqueza en folatos, se suele recomendar su consumo en los meses previos y durante el embarazo para prevenir defectos en el cerebro y la columna de los bebés. Se emplea el zumo de toda la planta para combatir la diabetes, desinfectante de la boca. Es además diurética y laxante (Nanzi, 2010).

2.2.5. COMPOSICIÓN QUÍMICA

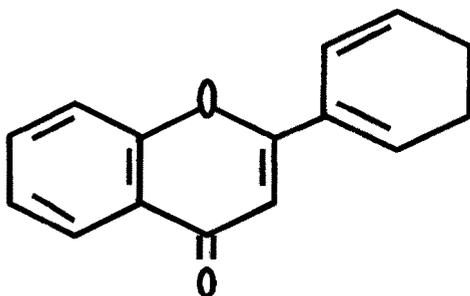
Kuklinski (2003), reporta en las *Brassica sp.* la presencia de glúcidos, principalmente mucílago; lípidos sobre todo ácidos grasos insaturados (oleico, linoléico, linolénico); proteínas y compuestos azufrados como el sinigrósido, o el alil glucosinolato, es el principio activo de las semillas. Por hidrólisis libera glucosa e isotiocianato de alilo, sustancia volátil, lacrimógena y de olor picante que constituye la esencia de la mostaza. También contiene sinapina, responsable del sabor amargo de las semillas.

Reto (2002), ha reportado la presencia de vitaminas hidrosolubles: ácido ascórbico (Vit. C), tiamina (Vit B1), riboflavina (Vit. B2), ácido nicotínico (Vit. PP); vitaminas liposolubles: caroteno (Pro Vit A), vitamina A; minerales: calcio, fósforo, hierro; otros elementos: esencia sulfurada prótidos, glucósidos mostazante, enzima (microsinasa), aceites esenciales, principio amargos.

2.3. METABOLITOS SECUNDARIOS CON ACTIVIDAD ANTIULCEROSA

2.3.1. FLAVONOIDES

Son compuestos fenólicos, en su mayoría pigmentos responsables de la coloración de flores de algunos frutos; poseen 15 átomos de carbono, en los cuales dos núcleos bencénicos están unidos por un eslabón de tres carbonos (Bruneton, 1991).



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

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).

La capacidad antioxidante de los flavonoides ha sido reconocida en diversos estudios, ya que estos compuestos pueden unirse a las enzimas transportadoras de hormonas y al ADN. Además puede quelar iones metálicos como el Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , catalizar el transporte de electrones y depurar los radicales libres. Debido a su

mecanismo de acción de estos fitoquímicos se han podido usar en patologías como la diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones virales, úlceras, así también se les ha dado un uso como antialérgicos, antitrombóticos e incluso como antiinflamatorios. Se han demostrado que protegen de la fotooxidación a la vitamina E en la membrana celular, inhiben la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por lo que evitan la formación del ateroma y reducen la citotoxicidad de las LDL (Lemos y Col. 2011).

2.4. ÚLCERA

La úlcera es un deterioro necrótico de la mucosa digestiva que se extiende más allá de la muscular, el cual es causado por la secreción del ácido y la pepsina sobre las células epiteliales de la mucosa. Clásicamente esta se encuentra a nivel del estómago o a nivel de duodeno (Martin, 2007).

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 (Fauci y Col. 2005).

2.4.1. ÚLCERA PÉPTICA

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, 2006).

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

2.4.1.1. ÚLCERA GÁSTRICA

Es un defecto 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 (Marinel, 2005)

Se considera que la aparición de las úlceras es una causa de muchos factores.

Está implicado un desequilibrio entre el ácido del estómago, una enzima llamada pepsina y las barreras de defensa del revestimiento del estómago. Este desequilibrio lleva a que se presenten inflamación, que puede empeorar con determinados factores de riesgo (Naranjo, 1999).

2.4.1.2. ÚLCERA DUODENAL

Son causados por la secreción excesiva de ácido y pepsina por la glándulas gástricas, otras causales también pueden ser: secreción anormal del moco, disminución de secreción de 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, 2006).

2.5. FISIOPATOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS

La fisiopatología de las úlceras tanto gástrica como duodenal refleja un origen multifactorial, consecuencia de una combinación de anomalías fisiológicas,

factores genéticos y medios ambientales. Se trata de un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido y pepsina) y los defensivos presentes en la mucosa gastroduodenal (moco y bicarbonato, reparación y regeneración celular).

Los factores responsables de la hipersecreción ácida serían el incremento de la masa de células parietales y la mayor sensibilidad de estas células a los secretagogos (gastrina, histamina y acetilcolina).

Los factores defensivos, el moco producido contiene una gran cantidad de glicoproteínas 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 las capacidad de la mucosa de defenderse de su propio ácido, como son la infección por *H pylori* y de los AINE (Bravo, 2005).

2.6. TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS

Pueden ser tratados siguiendo los siguientes protocolos de tratamiento:

- Inhibidores de receptores H_2 : cimetidina, ranitidina, roxatadina y famotidina.
- Bloqueadores de Bomba de Protones H^+/K^+ ATPasa: Omeprazol y lanzoprazol.
- Protectores de la mucosa: sucralfato y otros.
- Antiácidos: hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio o carbonato de calcio.

Así tenemos la Mylanta y otros (Guyton, 2006).

2.6.1. 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 (Alvarado, 1999).

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 (Goodman y Gilman, 2000).

La histamina es un secretagogo directo del ácido clorhídrico y estimula la producción de Adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) dentro de las células parietales. El AMP cíclico estimula la secreción de ácido gástrico. Los antagonistas del receptor H₂ bloquean la secreción del ácido al unirse con el receptor de histamina en la célula parietal y bloquear la producción de ácido estimulada por la histamina. Estas sustancias son farmacológicamente bien absorbidas en el tubo gastrointestinal (Costwood y Col. 1990).

Los antagonistas del receptor H₂ interfieren con el sistema microsómico citocromo P450 en el hígado y puede causar alteraciones en el metabolismo de fármacos que se basa en el sistema P450 para su degradación. La ranitidina es un bloqueador H₂ mas específico que la cimetidina (Cotran y Col. 1995).

2.6.1.1. RANITIDINA

La ranitidina es un antagonista de la histamina en el receptor H₂, similar a la cimetidina y la famotidina, siendo sus propiedades muy parecidas a las de estos fármacos. Sin embargo, la ranitidina es entre 5 y 12 veces más potente que la

cimetidina como antagonista en el receptor H_2 y muestra una menor afinidad hacia el sistema enzimático hepático del citocromo P450, por lo que presenta un menor número de interacciones con otros fármacos que la cimetidina. La ranitidina está indicada en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales en los que la secreción gástrica de ácido está incrementada (Naranjo, 1999).

La ranitidina, contiene un anillo furano sustituido, es un antagonista de los receptores H_2 , indicado para el tratamiento de corto plazo de la úlcera duodenal y para el manejo de cuadros hipersecretorios como el síndrome de Zollinger–Ellison y las mastocitosis sistémica (Gennaro, 2003).

2.6.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

La ranitidina es un análogo de la histamina y actúa selectivamente y competitivamente bloqueando a los receptores de la histamina H_2 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 adenilciclasa, que disminuye las concentraciones de AMPc a nivel de la célula parietal es esencial para el adecuado funcionamiento de la bomba ATPasa de hidrogeno y potasio, y por tanto, la secreción acida (Ruza y García, 2003).

2.6.1.3. FARMACOCINÉTICA

La absorción por vía oral es buena y no es interferida por los alimentos, pero sufre un moderado metabolismo de primer paso hepático (biodisponibilidad es 55%). Circula ligada a las proteínas en un 15% y se distribuye ampliamente; atraviesa la placenta, la barrera hematoencefálica (BHE) y alcanza la leche materna. Su tiempo de vida media es de 150-180 minutos, siendo metabolizada principalmente a nivel

hepático (75% de la dosis se excreta sin cambios por la orina en 24 horas). La ranitidina tiene la misma vida media que cimetidina pero sufre un mayor metabolismo hepático. Se une menos ávidamente al sistema P450 por lo cual interfiere muy poco con el metabolismo de otros fármacos. A dosis habituales (concentraciones de 100 mg/mL) se reduce la secreción de ácido gástrico hasta en un 85% (Alvarado, 1999).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LUGAR DE EJECUCIÓN

El presente trabajo se desarrolló en los Laboratorios de Farmacognosia 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 2012.

3.2. MUESTRA VEGETAL

Se utilizó seis kg de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza", recolectadas aleatoriamente en horas de la mañana (8:00 am), en el mes de mayo del 2012, en el distrito de San Jerónimo de Tunan, provincia de Huancayo, departamento de Junín, ubicado a 3,249 m.s.n.m. Una parte sirvió para la identificación botánica (Anexo N°01, 02 y 03).

3.3. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.

Conformado por 25 cobayos machos con un peso promedio de 500 a 700 g, adquiridos del Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA – Ayacucho),

ambientados en el bioterio del Área de Farmacia de la UNSCH hasta su utilización con alimento balanceado y agua a voluntad (Anexo N°06).

3.4. DISEÑO METODOLÓGICO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

3.4.1. PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO

Una cantidad de 200 g de la muestra seca y molida se macera en frascos de color ámbar por una semana aproximadamente en un litro de alcohol de 80 %; cubriendo la muestra por encima de cuatro cm de diferencia. Durante el proceso se agita el frasco periódicamente para que el alcohol se distribuya homogéneamente en la muestra y luego se filtra el residuo.

El filtrado se concentra a presión reducida hasta la eliminación del solvente, en el rotavapor, obteniéndose el extracto seco para realizar los respectivos análisis.

3.4.2. TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO

Se utilizará el modelo de Miranda (1996), según esquema mostrado en el (Anexo N°04).

3.4.3. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIULCEROSA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO

Fundamento: Según CYTED (1995), la administración de una sola dosis de etanol absoluto produce en el estómago del animal, una serie de lesiones que ocupan en un 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.

3.4.3.1. Preparación de los cobayos

Se pesa e identifica los animales de experimentación que estuvieron en ayunas de alimento sólido por 24 horas con libre acceso de agua. Distribuidos en cinco lotes, cada lote constituido por cinco cuyes las que se aplicaron las dosis respectivas de acuerdo a los tratamientos.

3.4.3.2 Agente ulcerante

Se induce las ulceraciones en los cuyes empleando el método de úlcera aguda gástrica por etanol absoluto descrito por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED, 1995).

3.4.3.3. Preparación del fármaco de referencia

Una cantidad de cuatro tabletas de Ranitidina 300mg, (Laboratorio Farminustria), se trituran por completo y disueltas, se llevan a una fiola de 100 mL.

3.4.3.4. Preparación de los extractos

Los extractos hidroalcohólicos en concentraciones variables de 100, 250 y 500 mg/kg se emulsionan en agua destilada.

3.4.4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, antes de comenzar la experiencia dejándolos únicamente con agua ad libitum.

- Los productos (agua, ranitidina y el extracto) fueron administrados por vía oral, con una sonda nasogástrica.

- Después de 30 minutos se administró el agente necrosante (etanol 96%). En una proporción de 1mL/100 g de peso del animal.
- Transcurrido una hora de la administración del etanol, los animales fueron sacrificados por desnucamiento.
- Inmediatamente se les efectúa laparotomía en el tercio medio de la línea abdominal extrayéndose el estómago que es abierto por la curvatura mayor (Anexo N° 07).
- En seguida se lavó cuidadosamente los estómagos con una corriente suave de agua. Luego se obtuvo el moco gástrico con una fina espátula a través de un suave raspado de la superficie mucosa e inmediatamente se determinó el pH el cual debe ser homogenizado en 4 mL de agua destilada. El peso del raspado (g) se obtuvo por diferencia entre el peso de los 4 mL antes y después de depositar el moco.
- Acto seguido se extendió los estómagos sobre una tabla de tecopor mediante alfileres.
- Finalmente se observó las úlceras formadas con un esteroscopio y se procedió a su valoración (CYTED, 1995).

3.4.5. DISEÑO EXPERIMENTAL

Se emplearon tres tratamientos con dosis crecientes del extracto, un control y un patrón, con cinco repeticiones cada una de los tratamientos.

| Grupo | Tratamiento | N° de Animales | Vía de Adm. |
|--------------------------|--|----------------|-------------|
| Tratamiento 1 (control) | Agua destilada | 5 | oral |
| Tratamiento 2 (patrón) | Ranitidina (50 mg/kg) | 5 | oral |
| Tratamiento 3 (Extracto) | <i>Brassica campestris</i> (100 mg/kg) | 5 | oral |
| Tratamiento 4 (Extracto) | <i>Brassica campestris</i> (250 mg/kg) | 5 | oral |
| Tratamiento 5 (Extracto) | <i>Brassica campestris</i> (500 mg/kg) | 5 | oral |

3.4.6. PARÁMETROS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD ANTIULCEROSA

3.4.6.1. ÍNDICE DE ULCERACIÓN

El estómago limpio se extiende sobre una plancha de tecnopor y se fijaron ayudados por alfileres, para la valoración estereoscópica (14,25x) de las úlceras formadas, en el cual se tiene que medir las longitudes y contar la cantidad de úlceras presentes en cada estómago.

El índice de ulceración fueron evaluadas mediante la Escala de Marhuenda (CYTED, 1995).

- 0: sin lesión.
- 1: úlceras hemorrágicas, líneas dispersas y longitud menor de 2 mm.

- 2: una úlcera hemorrágica, línea de longitud menor de 2 mm.
- 3: más de una úlcera de grado 2.
- 4: una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.
- 5: de una a tres úlceras de grado 4.
- 6: de cuatro a cinco úlceras de grado 4.
- 7: más de seis úlceras de grado 4.
- 8: lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia.

Se halló el promedio de los Índices de Ulceración para cada tratamiento.

Con los resultados se calcula el porcentaje de inhibición de la inducción de la úlcera respecto al índice de ulceración del lote control, según la siguiente expresión.

$$\% \text{INHIBICION} = \frac{IU_c - IU_p}{IU_c} \times 100$$

Dónde:

IU_c = índice de ulceración medio del lote control

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

3.4.6.2. pH DEL CONTENIDO GÁSTRICO

Una vez que se obtiene el contenido gástrico en el tubo de ensayo, este se procede a vaciarla en un vaso de precipitado para poder medir el pH con mayor facilidad, se calibra el equipo que mide el pH con una solución buffer, de esta manera queda listo el equipo, para luego obtener lecturas de pH objetiva y veraz; lo cual nos muestra el coeficiente que caracteriza el grado de acidez del contenido gástrico.

3.4.6.3. PESO DEL MOCO GÁSTRICO

Luego de obtener el moco gástrico, ésta se procedió a pesarla en la balanza electrónica marca SARTORIUS de capacidad 210 g, obteniendo de esta manera el peso exacto del moco gástrico de todos los tratamientos realizados.

3.5 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico de Índice de Ulceración por el test de Kruskal - Wallis, pH del contenido gástrico y peso del moco se realizó a través del análisis de Varianza (ANOVA) y Prueba de Tukey, representando en gráficas, considerando significativo un valor $p < 0,05$ y teniendo un 95% de confianza, para evaluar la variación entre las medidas de cada uno de los parámetros evaluados.

IV. RESULTADOS

Tabla N° 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza". Ayacucho - 2012.

| METABOLITOS SECUNDARIOS | TIPO DE ENSAYO CON REACTIVOS | RESULTADOS | |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------|--|
| | | Extracto hidroalcohólico | Observación |
| Lactonas y cumarinas | Baljet | + | Formación de una coloración roja. |
| Flavonoide | Shinoda | +++ | Hay coloración naranja en la fase amilica. |
| Catequinas | Catequinas | +++ | Coloración verde carmelita a la luz UV. |
| Azúcares reductores | Benedict | + | Formación de precipitado rojo ladrillo. |
| Taninos y fenoles | Cloruro férrico | + | Formación de una coloración negruzca. |
| Aminas (aminoácidos) | Ninhidrina | +++ | Coloración azul violácea. |
| Cardenólidos | Kedde | +++ | Coloración violácea. |

Leyenda:

Escasa:(+)

Regular: (++)

Abundante:(+++)

Tabla N° 2. Porcentaje de inhibición de la inducción de la úlcera gástrica por efecto de la aplicación de dosis crecientes de extracto de *Brassica campestris* L. en cobayos. Ayacucho - 2012.

| DOSIS (mg/kg) | %IU |
|-----------------------|------------|
| 100 | 59,1 |
| 250 | 63,6 |
| 500 | 90,9 |
| Ranitidina (50 mg/kg) | 86,4 |

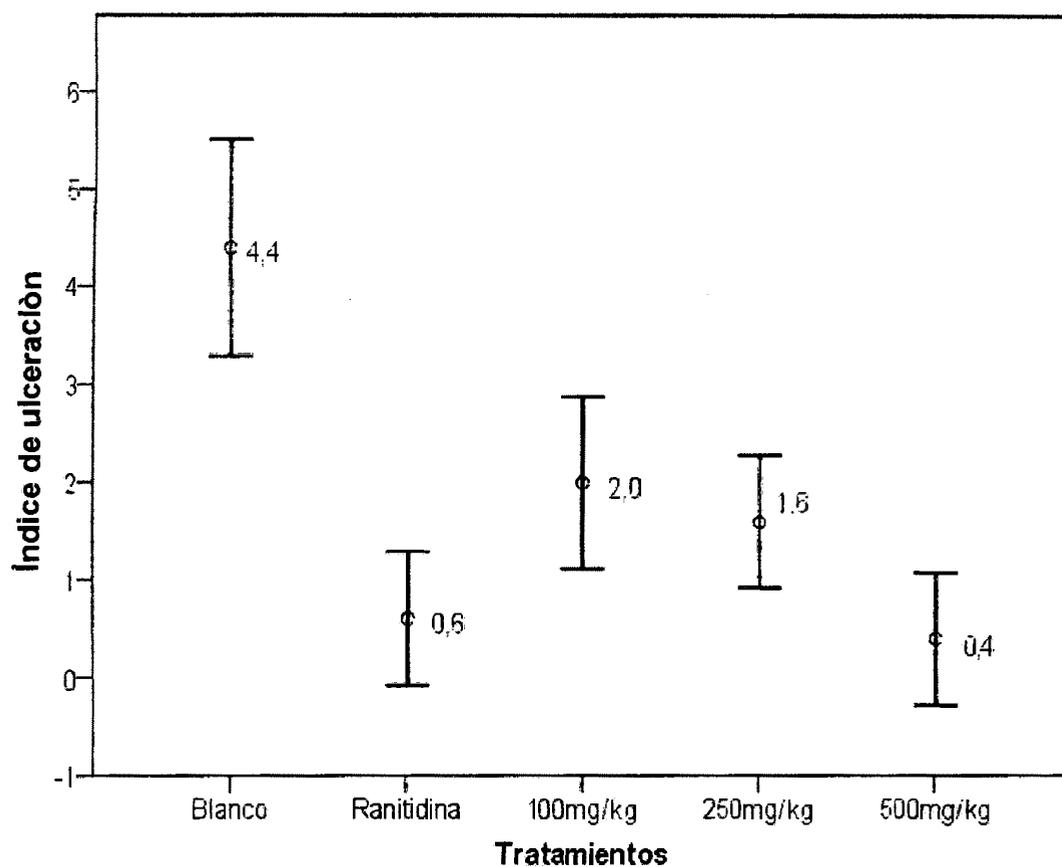
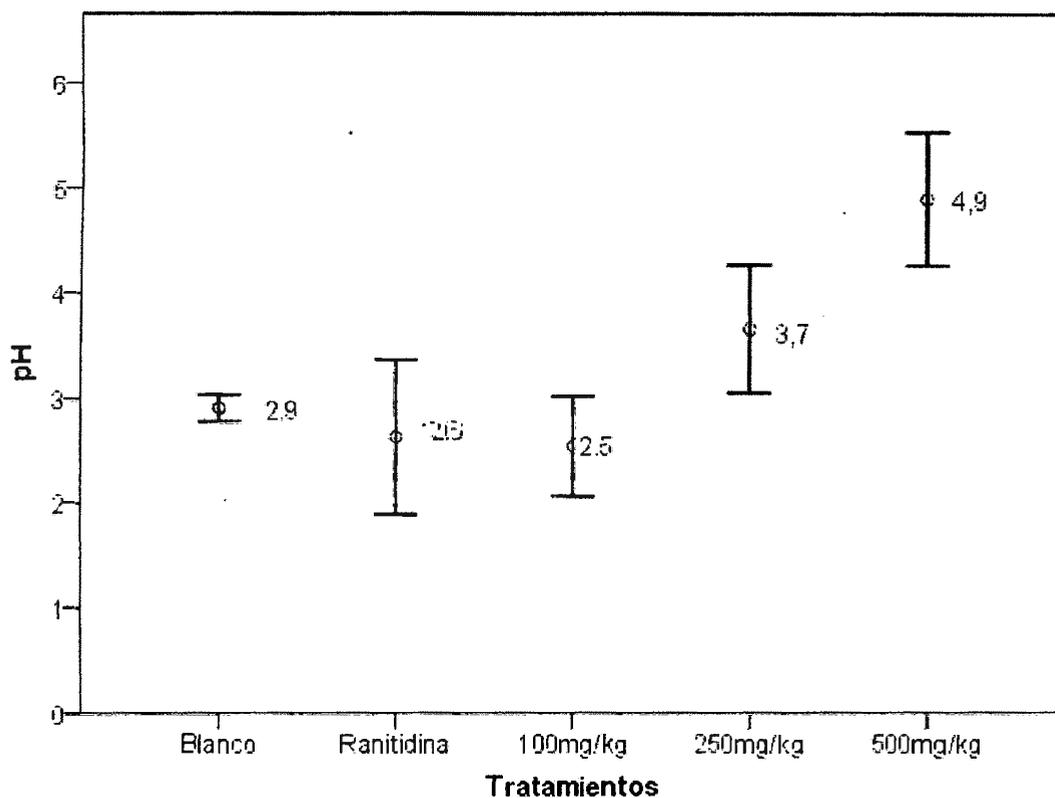
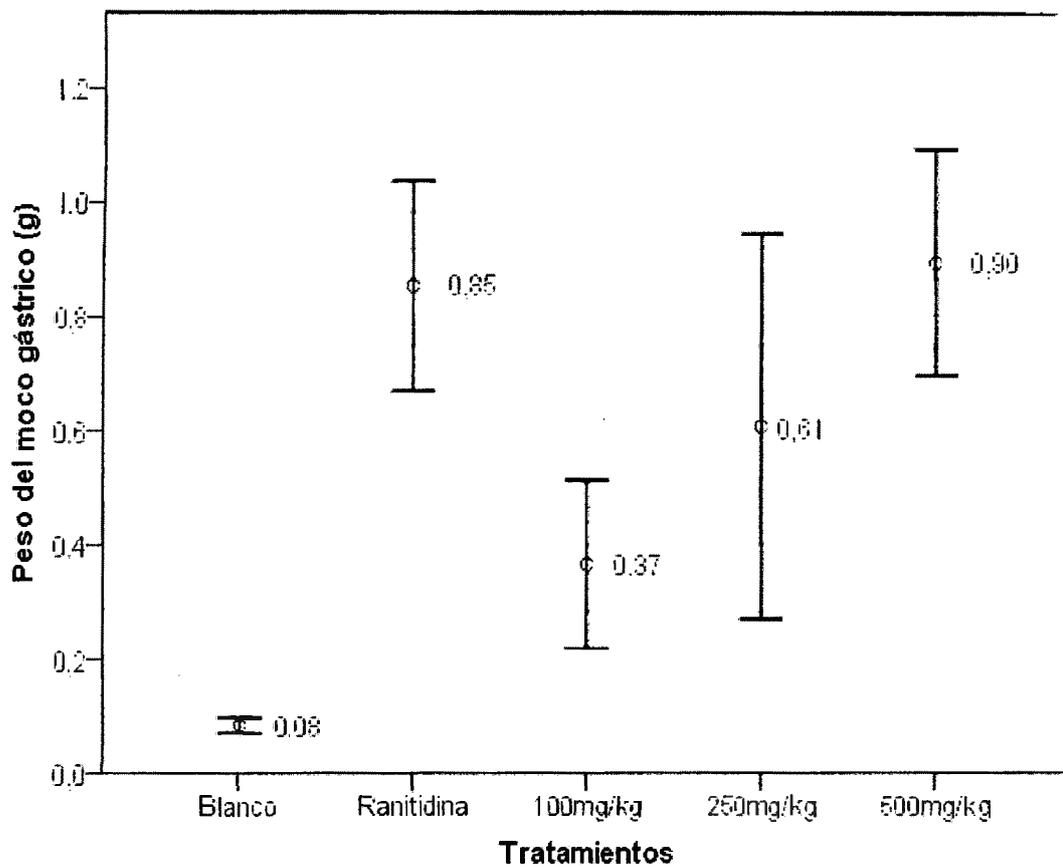


Gráfico N° 2. Variación del índice de ulceraciones gástricas en cobayos, por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza". Ayacucho – 2012.



$p < 0,05$

Gráfico N° 3. Variación de pH del contenido gástrico por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza" en cobayos. Ayacucho – 2012.



$p < 0,05$

Gráfico N° 4. Variación de peso del moco gástrico por efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza" en cobayos. Ayacucho – 2012.

V. DISCUSIÓN

Brassica campestris L. "mostaza" es una planta originaria de la parte alto andina de Sudamérica, muy utilizado en la medicina tradicional por amplios sectores de la población peruana y otros países con climas tropicales, subtropicales y templados. Se le atribuyen diversas propiedades medicinales y una de ellas antiulcerosa (Reto, 2002), lo que condujo a estudiar la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza" (Anexo N°02) en cobayos.

Miranda y Cuellar (2000), afirman que los extractos hidroalcohólicos son los que extraen la mayor diversidad de componentes químicos presentes en las 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 el alcohol 80%. El tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza", se determinó que posee en abundante proporción flavonoides, catequinas, cardenólidos y aminas (aminoácidos); en escasa proporción alcaloides, lactonas y/o cumarinas, taninos y/o fenoles, quinonas, saponinas, azúcares reductores (Tabla N° 01 y Anexo N° 04 y 06).

Núñez y Col. (2008), demostró el efecto citoprotector del jugo de *Brassica oleracea* var. capitata f. rubra en combinación con antioxidantes, protegiendo a la mucosa gástrica del daño oxidativo causado por el etanol.

En el examen fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza" (Tabla N° 01) se determinó en mayor proporción a uno de los metabolitos secundario, los flavonoides, que son responsables de la coloración amarilla de la flor.

Los flavonoides poseen alta capacidad antioxidante ya que estos compuestos pueden unirse a las enzimas transportadoras de hormonas y al ADN provocando la depuración de los radicales libres (Lemos y Col. 2011).

En el Gráfico N° 2 y en el Anexo N° 09, se muestra el índice de ulceración según la clasificación de la Escala de Marhuenda, en el cual el etanol alcanza un índice de 4,4; 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 una agente irritante muy potente, produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica como consecuencia de su efecto toxico directo, alterando su composición de glicoproteína; así mismo, disminuye el 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 las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza", a dosis de 250 mg/kg y 500 mg/kg mostraron índices de 1,6 y 0,4 respectivamente, que indica la

ausencia de daño gástrico en comparación con la dosis de 100 mg/kg muestra un índice de ulceración dos indicando que no hubo protección del daño gástrico inducido por etanol absoluto.

El diseño experimental aplicado fue aleatorio, con cinco tratamientos y cinco repeticiones, al 95% de confianza y una significancia ($p < 0,05$) (Anexo N° 12) y la prueba de Tukey que muestra que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza", a dosis de 500 mg/kg y la ranitidina, tienen un comportamiento similar.

Por tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza", a dosis de 500 mg/kg, ejercen un efecto protector sobre el daño gástrico inducido por etanol a diferencia de 250 mg/kg y 100 mg/kg que demostraron tener un menor efecto protector. Además podemos demostrar que a mayor concentración menor es el índice de ulceración (Anexo N° 13).

Meza (2011), en el estudio realizado sobre efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia*, demostró que la dosis de 150 mg/kg y 200 mg/kg tienen un índice de lesión estadísticamente significativa similar con respecto al control ($p < 0,05$).

El tratamiento con ranitidina administrada por vía oral redujo de manera significativas lesiones gástricas, 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.

Chavarría (2011), su trabajo realizado sobre la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca*, observó que la administración por vía oral en las diferentes dosis ensayadas (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, 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 presente trabajo realizado en los cobayos, la administración oral del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza", a dosis de 500 mg/kg ejerce mayor actividad inhibitoria en la formación de lesiones gástricas con un 90,9 % respectivamente (Tabla N°2), causadas por la injuria de etanol; este porcentaje en relación a la ranitidina, el cual muestra una capacidad de inhibición con 86,4 % en contraste con la otra dosis del extracto que tiene menor capacidad de inhibición, así tenemos la dosis de 250 mg/kg con 63,6 % y 100 mg/kg con un valor de 59,1 %, el cual muestra que no tiene protección a esta dosis. Por lo tanto el extracto de 500 mg/kg tiene mejor efecto inhibitorio en la formación de lesiones gástricas con un 90,9 % a comparación del estándar (ranitidina) con un 86,4 %.

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).

En el Gráfico N°3 y en Anexo N°10 Y 14, se muestra la variación de pH gástrico, en el cual el etanol disminuye el pH a 2,9 y la ranitidina tiene pH 2,6; mientras los extractos de 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg demuestran pH de 2,5; 3,7 y 4,9 respectivamente.

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 hidrolasa acidas que por diversos mecanismos producen la lesión hística (CYTED, 1995).

La ranitidina 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 de pH a 2,6.

El pH del contenido gástrico del grupo que recibió el tratamiento con ranitidina se elevó significativamente, o que comprueba el efecto antagonista de los receptores H_2 , reduciendo la secreción del ácido clorhídrico por la mucosa gástrica, estos resultados también fueron encontrados en el estudio realizado por Badilla y col. (1998).

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza", a dosis 500 mg/kg, también aumenta el pH a 4,9 respectivamente que significa la disminución del ácido clorhídrico y el aumento de pH en comparación a la dosis 250 mg/kg y 100 mg/kg, quien muestra un pH de 3,7 y 2,5 respectivamente lo que indica que no hubo protección contra el daño gástrico producido por el ácido clorhídrico, inducido por el etanol.

Por lo tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. "mostaza" a dosis de 500 mg/kg, ejercen un mecanismo de antagonismo competitivo por los receptores H_2 casi parecido a la ranitidina, al aumentar el pH, a diferencia de la dosis de 100 mg/kg que demostró similitud con el etanol. Además podemos afirmar que a mayor concentración mayor es el pH (alcalinidad).

En el Gráfico N°4 y en el Anexo N°11 se muestra diferentes pesos del moco gástrico, en el etanol alcanza un peso de 0,08 g, con este valor se demuestra

experimentalmente la disminución del peso de moco gástrico y por lo tanto hay mayor producción de ácido clorhídrico y de lesiones gástricas inducidas por el etanol.

Por lo tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a dosis 500 mg/kg, ejercen un mecanismo antisecretor sobre el daño gástrico producido por el aumento del peso de moco gástrico inducido por el etanol, a diferencia de la dosis de 250 mg/kg y 100 mg/kg que demostró un volumen similar al del etanol.

Los resultados de la investigación demuestran que las hojas de *Brassica campestris* "mostaza", poseen actividad antiulcerosa que protegen contra el daño de la mucosa gástrica inducido por el 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 índice de ulceración, mayor el pH (mayor alcalinidad), y mayor el peso del moco gástrico.

Por lo tanto la actividad antiulcerosa es por la presencia de metabolitos secundarios tales como flavonoides, aunque tampoco puede descartarse la acción de otros compuestos presentes en la planta.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* tiene actividad antiulcerosa a dosis terapéutica de 500 mg/kg.
2. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de *Brassica campestris* "mostaza" son flavonoides, catequinas, amins (aminoácidos) y cardenólidos.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza" tuvo mayor eficacia antiulcerosa a dosis 500 mg/kg, con un porcentaje de inhibición de 90,05 respectivamente.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar otras pruebas farmacológicas de *Brassica campestris* "mostaza" con lanzoprazol y esomeprazol, utilizándose como patrón de comparación para evaluar la actividad antiulcerosa.
2. Se debe realizar estudios comparativos de la planta fraccionando el extracto con otros solventes: éter de petróleo, cloroformo y acetato de metilo.
3. Realizar los estudios toxicológicos de la planta.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Amaro, C., Moraes, K., Pinto, S., Barreto, M., Licursi, L., Fonseca, C.** 2011. Evaluation of antiulcerogenic activity of aqueous extract of *brassica oleracea var. capitata* (cabbage) on *wistar* rat gastric ulceration. *Arq. Gastroenterologia*. Volumen 48. Nº 4: pp: 276 – 282.
2. **Alvarado, J.** 1999. Manual de Farmacología 2º ed. Apuntes Médicos del Perú. S.A. - Perú.
3. **Arias, L.** 2009. Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Hecho en México. Disponible en <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php>
4. **Arteche, A.** 1995. Las Plantas Medicinales hoy en día. Natura Medicatrix. Triacastele.
5. **Badilla B, Miranda T, Mora G, Vargas K.** (1998). Actividad gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quassia amara* (simarubaceae). *Rev. Biol Trop.* Volumen 46. Nº 2: pp: 203. Lima Perú.
6. **Belov M.** 2009. *Brassica campestris* L. Disponible en <http://Chileflora.com/florachilena/florSpanish/highResPages/SHOOOO.htm>
7. **Bravo, L.** 2005. Manual de Farmacoterapia. 3º ed. Editorial Elsevier S.A. España.
8. **Bruneton, J.** 1991. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Editorial Acribia S.A. España.
9. **CYTED** 1995. Manual de Técnicas de Investigación. Programa Iberoamerica de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo.
10. **Costwood, G., Stem, J. y Hutton, R.** 1990. Gastritis y otras enfermedades Gástricas. Editorial Melo S.A. México.

11. **Cotran, R., V. Kumar; S. R.** 1995. Patología Estructural y Funcional. Editorial Interamericana. Nueva York.
12. **Chavarria, N.** 2011. Actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "usón": Tesis-UNSCH. Ayacucho-2011.
13. **Cronquist, A.** 1988. The evolution and classification of flowering plants. 2ª edición. New York Botanical Garden, Bronx.
14. **Evans, W.** 1991. Farmacognosia. 4ª ed. Editorial Interamericana McGraw Hill. México.
15. **Fauci, S., Braunwald, E., Kasper, K., Hauser, S., Longo, L., Jameson, L y Loscalzo, J.** 2005. Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed. Editorial McGraw Hill Interamericana, México.
16. **Font Quer, P.** 1953. Diccionario de Botánica. Editorial Labor S.A., Barcelona, España, 1244p.
17. **Fonnegra, R.** 2007. Plantas Medicinales. 2ª ed. Editorial Antioquia. Colombia.
18. **Goodman, L. y Gilman, A.** 2000. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México.
19. **Gennaro, A.** 2003. Remington Farmacia. 20ª ed. Editorial Médica Panamericana S.A. Argentina.
20. **Guyton, A.** 2006. Tratado de Fisiología Médica. 11ª ed. Editorial Elsevier S.A. España.
21. **Kuklinski, C.** 2003. Estudio de la Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural. 1ª ed. Editorial Omegas S.A. España.
22. **Lastra, J.** 2001. Bosques Naturales de Asturias. Editorial Servicio de Publicaciones. España.

23. **Lemos, M., Santin J.R., Klein-Junior, L.C., Cechinel Filho, V, Andrade, S.F.,** 2011 Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleracea* var. acephala DC in different models. Journal of Ethnopharmacology. Volumen 138, N° 2 pp: 503-507. disponible en <http://cat.inist.fr/?amodele=afficheN&cpsidt=24797043>.
24. **Marinel, J.** 2005. Ulceras de la extremidad inferior. Editorial Glosa. S.L. Salamanca. Pag.25.
25. **Martin, H.,** 2007. Gastroenterología. Editorial. Elsevier. España.
26. **Meza, L.,** 2011. Determinación del efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* "ratón ratón" en ratas albinas. Tesis-UNSCH. Ayacucho – 2009.
27. **Miranda, M.,** 1996. Métodos de Análisis de Drogas y extractos. Universidad de la Habana. Cuba.
28. **Miranda, M. y Cuellar, A.,** (2000). Manual de Prácticas de Laboratorio, Farmacognosia y Productos Naturales. Instituto de Farmacia y Alimentos.
29. **Nanzi, A.** 2010. Las plantas para la salud. Disponible en <http://lasplantasparalasalud.blogspot.com/2010/09/nabiza-grelo-nabo-brassica-rapa.html>
30. **Naranjo, A.** 1999. Farmacología de la úlcera péptica. 5ª ed. Editorial Fundamentos de Farmacología Médica. Quito: Editorial de la Universidad Central de Ecuador. Pág. 681-683.
31. **Núñez, J., Ramírez, X., Guzmán, I., Infante, M., Alcaraz, Y.** 2008. Evaluación del efecto citoprotector del jugo de *Brassica oleracea* var. Capitata f. rupa. Y antioxidantes en daño gástrico por etanol. 5º Reunión Nacional de Investigación en productos Naturales. Departamento de farmacología,

Facultad de Medicina, Universidad de Guanajuato. Jalisco 2008. Disponible en
isgood2beme@yahoo.comxosofira2002@yahoo.com.mx

32. **Reto, A.** 2002. Guía Moderna de Medicina Natural. Tomo I. Edit. Asdimor. Lima-Perú.
33. **Rodrigo, A.** 2007. Tratamiento de las Enfermedades Digestivas. Editorial Médica Panamericana. España.
34. **Rzedowski, G. C., Rsedowski, J.,** 2001. Flora fanerogàmica del Valle de Mexico. 2ª ed. Instituto de Ecología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Patzcuaro, Michoacan, Mexico.
35. **Ruza, F., García, S.** 2003. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Editorial Capitel Editores. España.
36. **Sthepen, B.** 2005. Gestión y Administración de la úlcera péptica. 3ª ed. Editorial Ascosurg S.A. USA.
37. **Tovar, S.** 2001. Plantas Medicinales del Valle del Mantaro. CONCYTEC. Lima- Perú.
38. **Valdivia, L.** 2010. Evaluación de la acción antiulcerosa del extracto acuoso del *Pyrus malus* (Manzana), frente a la acción antiulcerosa de la ranitidina sobre úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas albinas. Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann-Tacna.
39. **Velázquez, M.** 1992. Farmacología. Editorial Interamericana McGraw Hill. España.
40. **Villar del Fresno, A. M.** 1999. Farmacognosia General. 1ª ed. Editorial Síntesis, S.A. España.

ANEXOS

ANEXO N° 01

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. **Liliana, CORDOVA CHUQUIMANTARI**, 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 (1 988), y es como sigue

| | | |
|----------|---|-------------------------------|
| DIVISIÓN | : | MAGNOLIOPHYTA |
| CLASE | : | MAGNOLIOPSIDA |
| SUBCLASE | : | DILLENIIDAE |
| ORDEN | : | CAPPARALES |
| FAMILIA | : | BRASSICACEAE |
| GENERO | : | <u>Brassica</u> |
| ESPECIE | : | <i>Brassica campestris L.</i> |
| N.V. | : | "mostaza", "yuyu" |

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

Ayacucho, 04 de Mayo del 2 012.

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

Dña. Laura Suscinea Medina

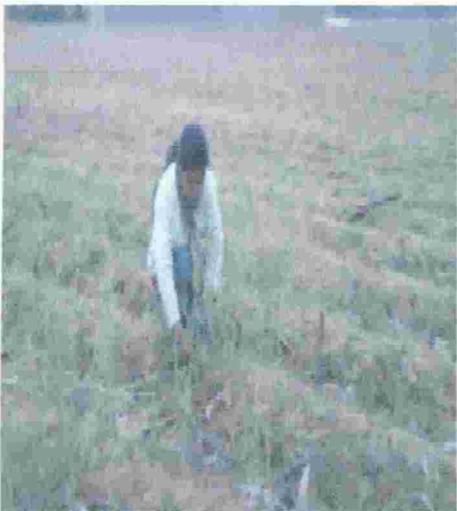
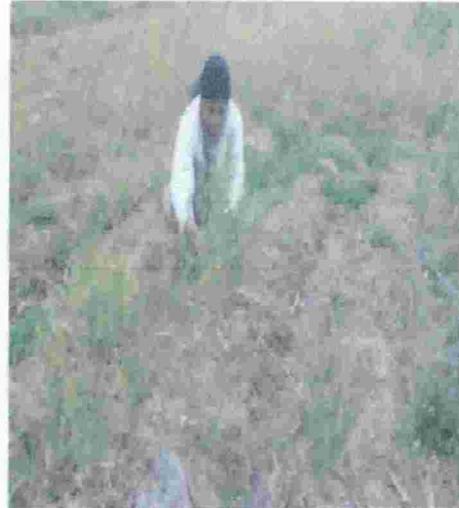
ANEXO N° 02

Brassica campestris L. "mostaza"



ANEXO N° 03

Etapa de recolección de *Brassica campestris* "mostaza"



ANEXO N° 04

Esquema del tamizaje fitoquímico según el modelo de Miranda (1996).

| Metabolitos secundarios | Ensayos con Reactivos | Resultados |
|-------------------------|-----------------------|--|
| | | Observaciones |
| Alcaloides | Dragendorff | Hay formación de precipitado en todas las reacciones |
| | Mayer | |
| | Hager | |
| | Wagner | |
| Lactonas y cumarinas | Baljet | Formación de una coloración roja |
| Flavonoides | Shinoda | Hay coloración amarilla, naranja, carmelita a luz UV, indica un ensayo positivo. |
| Quinonas | Bomtrager | Si es positivo la fase amoniacal es de color rojizo o rosado |
| Catequinas | Catequinas | Coloración verde carmelita a luz UV, indica un ensayo positivo. |
| Saponinas | Espuma | Si es positivo hay formación de precipitado rojo ladrillo |
| Azúcares reductores | Benedict | Formación de una coloración negruzca |
| Taninos y fenoles | Cloruro férrico | Hay coloración azul violáceo |
| Aminas (aminoácidos) | Ninhidrina | Coloración violácea |
| Cardenólidos | Kedde | Coloración roja violeta. |

ANEXO N° 05

Flujograma del proceso de obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza"



Planta de *Brassica campestris*



Secado de la planta

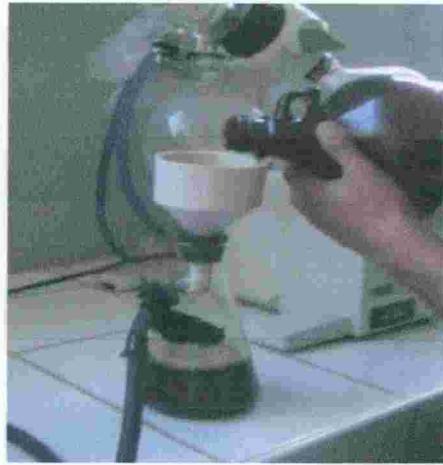


Preparación del extracto hidroalcohólico

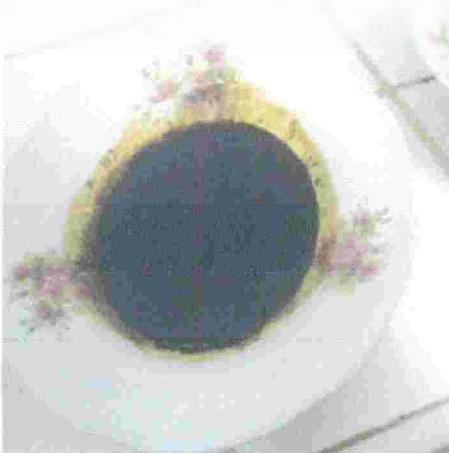




Macerado por 8 días



Filtrado de "mostaza"



Extracto Hidroalcohólico de *Brassica campestris*



Concentración de la planta

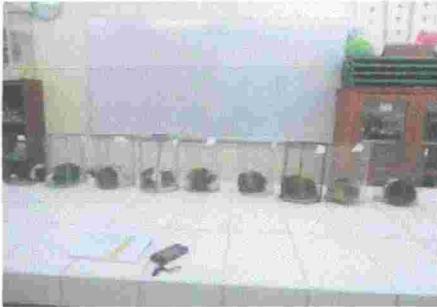
ANEXO N° 06

Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza". Ayacucho – 2012.



ANEXO N° 07

Pesaje de cobayos, administración, desnucamiento y extracción del estómago, para luego determinar la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza".



Pesaje



Preparación del extracto



Administración del extracto



Desnucamiento



Extracción del estómago



Raspado del moco y medida del pH

ANEXO N° 08

Lesiones gástricas en el extendido del estómago.



Fotografías B1, B2, B3, B4 y B5: Estómagos tratados con el control (agua destilada + etanol)

Fotografías S1, S2, S3, S4 y S5: Estomago tratados con (ranitidina + etanol)



Fotografías D1, D2, D3, D4 y D5: Estómagos tratados con 100 mg/kg del extracto de "mostaza" + etanol

Fotografías L1, L2, L3, L4 y L5: Estómagos tratados con 250 mg/kg del extracto de "mostaza" + etanol

Fotografías N1, N2, N3, N4 y N5: Estómagos tratados con 500 mg/kg del extracto de "mostaza" + etanol

ANEXO N° 09

Número de ulceración, por la administración de etanol, ranitidina y las tres concentraciones de 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza". Ayacucho– 2012.

| Repeticiones | Blanco | Ranitidina | Extracto 100 mg/kg | Extracto 250 mg/kg | Extracto 500 mg/kg |
|--------------|--------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 4 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 2 | 5 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| 3 | 5 | 0 | 2 | 2 | 1 |
| 4 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| 5 | 5 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| Promedio | 4,4 | 0,4 | 2 | 1,6 | 0,6 |

ANEXO N° 10

Determinación del pH del contenido gástrico en cobayos, por la administración de etanol, ranitidina y las tres concentraciones de 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza".
Ayacucho-2012.

| Repeticiones | Blanco | Ranitidina | Extracto 100 mg/kg | Extracto 250 mg/kg | Extracto 500 mg/kg |
|--------------|--------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 2,8 | 2,3 | 2,2 | 3,7 | 4,5 |
| 2 | 3,0 | 2,6 | 2,9 | 4,0 | 4,8 |
| 3 | 2,9 | 2,0 | 2,8 | 3,0 | 4,7 |
| 4 | 3,0 | 2,5 | 2,1 | 4,2 | 5,8 |
| 5 | 2,8 | 3,6 | 2,6 | 3,2 | 4,6 |
| Promedio | 2,9 | 2,6 | 2,5 | 3,6 | 4,9 |

ANEXO N° 11

Peso del moco gástrico en cobayos, por la administración de etanol, ranitidina y las tres concentraciones de 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza". Ayacucho – 2012.

| Repeticiones | Blanco | Ranitidina | Extracto 100 mg/kg | Extracto 250mg/kg | Extracto 500 mg/kg |
|--------------|--------|------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| 1 | 0,078 | 1,004 | 0,461 | 0,447 | 0,866 |
| 2 | 0,067 | 0,866 | 0,161 | 0,570 | 1,001 |
| 3 | 0,092 | 0,963 | 0,414 | 1,037 | 0,776 |
| 4 | 0,094 | 0,811 | 0,384 | 0,324 | 1,110 |
| 5 | 0,087 | 0,627 | 0,411 | 0,663 | 0,722 |
| Promedio | 0,084 | 0,854 | 0,366 | 0,608 | 0,895 |

ANEXO N° 12

Análisis de varianza (ANOVA) del pH y peso del contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza", ranitidina y etanol en cobayos. Ayacucho–2012.

ANOVA

| | | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | Sig. |
|---------------------|--------------|-------------------|----|------------------|--------|------|
| Peso del moco gást. | Inter-grupos | 2,328 | 4 | ,582 | 21,489 | ,000 |
| | Intra-grupos | ,542 | 20 | ,027 | | |
| | Total | 2,870 | 24 | | | |
| pH | Inter-grupos | 19,226 | 4 | 4,806 | 23,735 | ,000 |
| | Intra-grupos | 4,050 | 20 | ,203 | | |
| | Total | 23,276 | 24 | | | |

ANEXO N° 13

Análisis del índice de ulceración mediante la prueba de Kruskal – Wallis, de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* “mostaza”, ranitidina y etanol en cobayos. Ayacucho - 2012.

Índice de ulceración

| Tratamientos | | N | Rango de promedio |
|----------------------|------------|----|-------------------|
| Índice de ulceración | Blanco | 5 | 22,9 |
| | Ranitidina | 5 | 5,60 |
| | 100 mg/kg | 5 | 15,90 |
| | 250 mg/kg | 5 | 13,70 |
| | 500 mg/kg | 5 | 6,90 |
| | Total | 25 | |

Estadísticos de contraste ^{ab}

| | Índice de Ulceración |
|----------------|----------------------|
| Chi - cuadrado | 19,435 |
| gl | 4 |
| Sig. asintòt. | ,001 |

a. Prueba de Kruskal – Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamientos

ANEXO N° 14

Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del pH de contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza", ranitidina y etanol en cobayos. Ayacucho – 2012.

PH

HSDdeTukey

| Tratamientos | N | Subconjunto para alfa = 0,05 | | |
|--------------|---|------------------------------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| 100 mg/kg | 5 | 2,5460 | | |
| Ranitidina | 5 | 2,6360 | | |
| Blanco | 5 | 2,9180 | 2,9180 | |
| 250 mg/kg | 5 | | 3,6680 | |
| 500 mg/kg | 5 | | | 4,9000 |
| Sig. | | ,690 | ,101 | 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 N° 15

Comparación de medias mediante la prueba de Tukey del peso de moco gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* "mostaza", ranitidina y etanol en cobayos. Ayacucho - 2012.

Peso del moco gástrico (g)

HSDde Tukey

| Tratamientos | N | Subconjunto para alfa = 0,05 | | |
|--------------|---|------------------------------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| Blanco | 5 | ,0840 | | |
| 100 mg/kg | 5 | ,3665 | ,3665 | |
| 250 mg/kg | 5 | | ,6086 | ,6086 |
| Ranitidina | 5 | | | ,8546 |
| 500 mg/kg | 5 | | | ,8955 |
| Sig. | | ,087 | ,178 | ,080 |

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

- a. Utiliza el tamaño armónica media de la muestra= 5,0

ANEXO Nº16

MATRIZ DE CONSISTENCIA

| TÍTULO | PROBLEMA | OBJETIVOS | MARCO TEÓRICO | HIPÓTESIS | VARIABLES | DISEÑO METODOLÓGICO |
|---|---|---|--|--|---|---|
| Actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Brassica campestris</i> L. "mostaza" en cobayos machos. Ayacucho - 2012. | ¿Tendrá actividad antiulcerosa el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Brassica campestris</i> L. "mostaza"? | <p>General</p> <p>Evaluar la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Brassica campestris</i> L. "mostaza" en cobayos machos.</p> <p>Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar los metabolitos secundarios presentes en las hojas de <i>Brassica campestris</i> L. "mostaza". • Determinar la dosis óptima del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Brassica campestris</i> L. "mostaza". | <p>Las ulceras viene a ser un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido y pepsina) y los defensivos presentes en la mucosa gastroduodenal (moco y bicarbonato). (Bravo, 1995)</p> <p>Castro (2002) evaluó la actividad citoprotectora gástrica del "kimisa kucha".</p> <p>Reto (2002) menciona la presencia de vitaminas hidrosolubles, vitaminas liposolubles, minerales, enzima.</p> | <p>El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Brassica campestris</i> L. "mostaza" tiene actividad antiulcerosa.</p> | <p>Independiente</p> <p>Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Brassica campestris</i> L. "mostaza".</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentración del extracto 100 mg/kg. • Concentración del extracto 250 mg/kg. • Concentración del extracto 500 mg/kg. <p>Dependiente</p> <p>Actividad antiulcerosa</p> <p>Indicadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • numero de ulceraciones • pH del estomago • peso del moco del estomago | <p>Tipo: experimental.</p> <p>Nivel: estímulo creciente.</p> <p>Población: <i>Brassica oleracea</i> L. que crece en el distrito de San Jerónimo - Huancayo.</p> <p>Muestra: 500mg de hojas</p> <p>Unidad experimental: 30 cobayos machos con un peso entre 500 - 700 g.</p> <p>Se calculará la media y desviación estándar; los resultados serán sometidos al análisis de varianza.</p> |

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D. N° 465-2012-FCB-D

Bach: Liliana, CÓRDOVA CHUQUIMANTARI

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro y veinte de la tarde del día martes once de diciembre del dos mil doce en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas, bajo la presencia del Mg. José Manuel DIEZ MACAVILCA (encargado con Memorando N° 676 – 2012) y con la asistencia de los miembros: Magister José, DIEZ MACAVILCA, Magister Enrique Javier, AGUILAR FELICES (asesor) Magister Marta, ROMERO VIACAVALA (cuarto jurado y secretaria docente encargada con Memorando N°677 – 2012), recibieron la sustentación de la tesis: “Actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Brassica campestris* L. “mostaza” en cobayos machos. Ayacucho - 2012, presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica, señorita Liliana, CÓRDOVA CHUQUIMANTARI.

El presidente encargado inicia el acto de sustentación solicitando a la secretaria docente de la lectura de la documentación correspondiente, acto seguido autoriza a la sustentante la exposición de su trabajo de Investigación en el tiempo correspondiente.

Luego se inicia la segunda etapa de la sustentación en la cual los miembros del jurado calificador realizan las observaciones, aclaraciones y preguntas que crean conveniente para la evaluación.

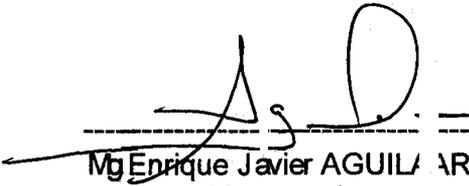
Luego el presidente solicita a la sustentante y público en general, abandonar el auditorio para que los miembros del jurado realicen la calificación correspondiente y es como sigue:

| Jurado calificador: | exposición | respuestas | promedio |
|--------------------------------|------------------------|------------|-----------|
| Mg. José M. DIEZ MACAVILCA | 16 | 16 | 16 |
| Mg. Enrique J. AGUILAR FELICES | 16 | 16 | 16 |
| Mg. Marta ROMERO VIACAVALA | 16 | 16 | 16 |
| | Promedio total: | | 16 |

De la calificación del jurado evaluador la sustentante obtiene una nota promedio de (16) DIECISEIS de lo cual dan fe los miembros del jurado calificador firmando al pie de la presente. Culmina el acto de presentación siendo las seis de la tarde.



Mg. Marta ROMERO VIACAVAL
Miembro-Secretaria



Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES
Miembro-Asesor



Mg. José Manuel DIEZ MACAVILCA
Presidente