

**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 y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar
soqo" en cobayos. Ayacucho - 2012.**

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

PRESENTADO POR:

Bach. GÓMEZ FERNÁNDEZ, Richard Gidalthe

AYACUCHO - PERÚ

2012

*A mis adorados padres Teodosia y
Marcelino.*

*A mi hijo Marcelo y Lourdes por su
comprensión y compañía en la lucha de
nuestra vida.*

AGRADECIMIENTO

- Un especial agradecimiento a la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, *alma mater*, por brindarme las facilidades en mi formación profesional.
- A la Facultad de Ciencias Biológicas y especialmente a los docentes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, por los conocimientos y experiencias brindadas durante mi formación profesional.
- A mi asesor: Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo, por su valioso asesoramiento y apoyo en la conducción del presente trabajo de investigación.
- A los docentes de la E.F.P. de Farmacia y Bioquímica; Mg. Q.F. Enrique Aguilar Felices; Mg. Q.F. Maricela López Sierralta; Mg. Q.F. Marco Arones Jara y Dr. Edwin C. Enciso Roca.
- Un agradecimiento especial a todas aquellas personas que de una u otra forma me brindaron su apoyo y colaboración en la realización del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE	iv
RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	01
II. MARCO TEÓRICO	04
2.1. Antecedentes	04
2.2. <i>Oenothera rosea</i> Ait	07
2.2.1. Familia onagraceae	07
2.2.2. Clasificación taxonómica	07
2.2.3. Descripción botánica	08
2.2.4. Composición química	09
2.2.5. Usos tradicionales	09
2.3. Aspectos farmacológicos	12
2.3.1. Histamina	12
2.3.2. Úlcera	14
2.3.3. Úlcera péptica	15
2.3.6. Tratamiento de la úlcera	17
2.3.7. Fármacos antiulcerosos	19
III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Ubicación	23
3.2. Población	23
3.3. Muestra	23
3.4. Material biológico	23
3.5. Diseño metodológico	24
3.6. Análisis de datos	26
IV. RESULTADOS	27
V. DISCUSIÓN	32
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	42
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	47

TÍTULO: Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. “yawar soqo” en cobayos. Ayacucho - 2012.

AUTOR: Bach. GÓMEZ FERNÁNDEZ, Richard Gidalthe.

ASESOR: Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó con el objetivo de evaluar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos *Oenothera rosea* Ait. “yawar soqo” en los laboratorios del área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de abril del 2012 a setiembre del 2012. La muestra fueron recolectados en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho. La ulceración gástrica fue inducida según el Método de Lee, basado en la producción de úlcera gástrica aguda inducida por Histamina y como tratamientos las concentraciones de 100 mg/Kg, 200 mg/Kg y 300 mg/Kg del extracto hidroalcohólico, agua destilada como control y Ranitidina 150 mg como patrón. Según la Escala de Marhuenda se encontró mayor protección a 300 mg/Kg. En el estudio del contenido gástrico del extracto a dosis de 300 mg/Kg, mostró un pH de 3,44; volumen de contenido gástrico 22,00mL y un porcentaje de inhibición en la inducción de úlcera gástrica (%IIUG) de 88,24%, la concentración de 200 mg/Kg tuvo un porcentaje de Inhibición en la Inducción de Úlcera Gástrica de 82,35% y la de 100 mg/kg (%IIUG) de 11,76%; mientras que la Ranitidina tuvo un porcentaje de Inhibición de Úlcera Gástrica de 94,12%. Se concluye que el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. “yawar soqo”, tiene efecto antiulceroso frente al daño inducido por Histamina.

Palabras clave: *Oenothera rosea* Ait., efecto antiulceroso.

I. INTRODUCCIÓN

El uso de plantas fueron conocidas desde tiempos inmemorables, cuando el hombre comenzó a conocer y practicar la horticultura donde fue descubierto sus propiedades medicinales y alimenticias. El 80% de la población mundial, aproximadamente unos cuatro mil millones de personas, utilizan las plantas como principal remedio medicinal en muchas de sus dolencias. Además llama la atención la creciente demanda de esta terapia, sobre todo en los países de mayor desarrollo donde resurge la necesidad de lo natural y el rechazo a la medicina farmacéutica, por su parte en los países de menor desarrollo constituye un recurso ancestral transmitido de generación en generación como parte de las tradiciones enraizadas en cada uno de ellos (Martínez, 2000).

En nuestro país el uso de plantas medicinales con efecto antiulceroso es muy difundido, y por ello se han llevado a cabo diferentes estudios sobre su acción farmacológica, como por ejemplo en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga: *Baccharis genistelloides* "kimsa cuchus" (Castro, 2002), *Calceolaria cuneiformes* "ayapazapatum" (Casanova, 2004), *Lupinus mutabilis* Sweet "tarwi", "chocho" (Castañeda y col., 2005), *Bidens pilosa* L. Var. *Radiata* Schult (Álvarez y Col., 1998), *Plantago major* "llantén" (Pinto y Bustamante, 2009), entre otros.

Las enfermedades del aparato digestivo ocupan en el Perú el segundo lugar en mortalidad y los tumores malignos del aparato digestivo el tercer lugar, se encontró una prevalencia de úlcera péptica en la población de 83.09 x 1000 endoscopias realizadas en el Hospital Nacional Carrión (Callao), el tipo de úlcera más común fue la úlcera duodenal y las formas de presentación más frecuentes fueron la hemorragia digestiva alta y dispepsia (Montes y Col., 2007).

En Latinoamérica, las afecciones gástricas producidas por factores diversos son muy comunes, ante ello, gran parte de la población recurre a tratamientos alternativos como la fitoterapia, por constituir un tratamiento de fácil obtención y bajo costo. Sin embargo, existen pocos trabajos experimentales que corroboren la efectividad que pueden tener estos tratamientos sobre las lesiones gástricas y si sus efectos son comparables o no con los tratamientos convencionales (Arce y Col., 2007).

En nuestro país, en un estudio realizado en el periodo 2000 – 2005, se comunicó una prevalencia de la enfermedad de úlcera péptica que de 1000 pacientes el 83% son sintomáticos, a los cuales se les realizó una endoscopia siendo la úlcera duodenal la más común (Arroyo y Col., 2009).

La úlcera es una pérdida de mucosa seguida de una reacción del tejido conectivo, de intensidad variable y evolución generalmente lenta, que puede penetrar a través de la pared gastrointestinal hasta afectar a la serosa (Flórez, 1998).

Es una enfermedad que en la actualidad se manifiesta con mayor frecuencia en el duodeno, que en el estómago en la mayoría de la población mundial. El pico de incidencia en el diagnóstico de la úlcera duodenal se sitúa a partir de los 45 años (Rodes y Guardia, 1997) pero generalmente los síntomas aparecen durante la juventud a partir de los 20 años que progresa con el tiempo, se deduce que un 10% de la población tiene o ha tenido úlcera duodenal, pero en las últimas

décadas se ha producido una disminución en los varones y un aumento en las mujeres. También la incidencia de la úlcera duodenal es del 1 al 3% y la prevalencia absoluta en la población se considera del 6 al 15% (Montes y Col, 2007).

Por lo expuesto anteriormente y rescatando la información tradicional de las plantas medicinales con el fin de hacer posible su integración a la medicina científica; se realizó la investigación de la especie de *Oenothera rosea* L'Hér. Ex Ait., como agente antiulceroso usando el extracto hidroalcohólico a concentraciones de: 100 mg/Kg, 200 mg/Kg y 300 mg/Kg. Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Evaluar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo".

Objetivos específicos:

- Determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo".
- Comparar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" con un estándar.
- Determinar la concentración óptima del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" con efecto antiulceroso en cobayos.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

Rodríguez y Col. (1996), estudiaron la especie *Oenothera rosea* Ait. junto a otras especies empleadas para males intestinales y para la inflamación de garganta. Se analizó la parte aérea de la planta, que es la que se emplea para preparar las infusiones, una de las formas de uso. La muestra seca y molida finalmente se sometió a una extracción selectiva con hexano, acetato de etilo y metanol y con los extractos obtenidos se determinaron por un lado, los grupos de metabolitos secundarios que la conforman y por otro, se midió su actividad antibacteriana y su toxicidad frente a *Artemia salina*. Dentro de los grupos de metabolitos secundarios se determinó presencia de alcaloides, flavonoides, terpenos, esteroides y glicósidos. Detectaron alcaloides en el extracto hexánico de *Oenothera rosea*. La planta presentó actividad antibacteriana frente a las especies de prueba y toxicidad frente a *Artemia salina*.

Tinco (1998), reportó la presencia de flavonoides, y demostró la actividad antiinflamatoria de extractos acuosos de *Oenothera rosea* encontrándose mayor eficacia antiinflamatoria a 250 mg/Kg. de peso en cobayos.

Rojas (2002), en su trabajo de investigación sobre la actividad hepatoprotectora contra el daño producido por el paracetamol; concluye que se obtienen mejores resultados a la dosis de 250 mg/Kg del extracto acuoso liofilizado. Asimismo,

afirma que los grupos fenólicos y los flavonoides podrían ser los responsables del efecto hepatoprotector. También determina que la DL_{50} del extracto acuoso liofilizado de *Oenothera rosea*, al ser administrado por vía oral es mayor de 2 g/Kg. de peso de ratón, no presentando muerte hasta las 72 horas de experimento; y La DL_{50} por vía intraperitoneal es de 165,21 mg/Kg. de ratón a las 72 horas de evaluación.

Espinoza (2002), realizó un estudio sobre la bioactividad y toxicidad de las hojas y tallos en extractos acuosos y etanólicos; concluyendo que los extractos acuosos y alcohólicos de las hojas y tallo, son ligeramente tóxicos. La Concentración Letal 50 (CL_{50}) en *Artemia salina* para el caso de la extracción acuosa de las hojas y del tallo fue de 246,93 ppm y 1141,63 ppm respectivamente. La Concentración Letal 50 (CL_{50}) en *Artemia salina* en el caso de la extracción alcohólica de las hojas fue de 1,49 ppm y para el tallo fue de 5,38 ppm. La Dosis Letal 50 (DL_{50}) en ratones albinos para la extracción acuosa de las hojas fue de 1073,89 mg/Kg. y del tallo fue de 1298,32 mg/Kg. En la extracción alcohólica se obtuvo, para el caso de las hojas, una DL_{50} de 612,52 mg/Kg. y para el caso del tallo, una DL_{50} de 877,94 mg/Kg.

Bautista (2011), determinó que el extracto hidroalcohólico de las hojas tiene actividad frente a bacterias gram-positivas como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

Álvarez y Col. (1998), realizó la actividad antiulcerosa de un extracto etanólico de *Bidens pilosa* L. Var. "radiata schult." Bip en ratas. Las lesiones gástricas fueron inducidas por indometacina, etanol y por ligadura de píloro. Encontrando una disminución de dosis dependiente del volumen y la secreción de ácido y pepsina a una dosis de 2 g/Kg.

Castro (2002), realizó una evaluación de la actividad citoprotectora gástrica de *Baccharis genistelloides* "kimsa cuchu" encontrando mayor efecto gastroprotector a una dosis de 400 mg/kg.

Huamán y Col. (2007), realizó un estudio sobre el efecto del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa Orellana* "achiote", en la secreción gástrica de ratas. Encontrando un incremento del moco gástrico, pH y acidez total de la secreción gástrica a una dosis de 200 mg/Kg.

Varas (2009), realizó el efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill. "hierba mora" en inducción de úlcera gástrica en ratas. Demostrando tener un efecto antisecretor, disminuyendo el volumen de la secreción gástrica y aumentando el pH.

Arroyo y Col. (2009), realizó el efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. Comprobando un 100% de efecto citoprotector a una dosis de 40 mg/Kg, con el aceite de copaiba, disminuyendo el volumen de secreción e incrementando el pH.

Jainu y Devi (2006), demostraron efectos antiulcerogénicos del fruto de *Solanum nigrum* en ratas, con úlcera gástrica inducida con indometacina 300 mg/Kg, estrés, ligadura de píloro y etanol. El extracto de frutos maduros de *Solanum nigrum* demostró actividad antiulcerogénica al reducir la secreción gástrica, con un mayor o igual efecto que el omeprazol.

Zúñiga (2004), realizó la evaluación de la actividad antiulcerosa del extracto acuoso del tubérculo de *Solanum tuberosum* "papa" en cobayos, demostrando que la concentración de 200 mg/Kg tiene mejor actividad antiulcerosa.

Chavarría (2011), realizó la evaluación de la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* "uson", demostró que la concentración de 1000 mg/Kg tiene mejor actividad antiulcerosa.

2.2. *Oenothera rosea* Ait

2.2.1. Familia Onagraceae

La familia Onagraceae son plantas herbáceas o algunas veces arbustivas (*Fuchsia*, *Hauya*) o incluso árboles de hasta 30 m, con pelos unicelulares; hojas en disposición diversa, generalmente simples y enteras, a veces lirado-pinatífidas; estípulas presentes o ausentes. Las flores son solitarias y axilares, o en inflorescencias racemosas, hermafroditas o rara vez unisexuales (*Fuchsia*), epíginas, con hipanto más o menos prolongado y nectarífero en la base, no prolongado en *Ludwigia*, a menudo 4-mero o 2-mero (*Circaea*), la mitad de las especies autopolinizadas, las otras polinizadas por pájaros o insectos. El perianto está formado por sépalos como lóbulos del hipanto; pétalos en mismo número que sépalos, libres, a menudo unguiculados o estipitados, rara vez ausentes. El androceo está formado por estambres insertos al hipanto o rodeando el disco epígino, generalmente bíclicos. El gineceo tiene tantos carpelos como sépalos o pétalos, unidos, ovario pluriloculado; placentación axial o parietal; estilo capitado o 4-lobulado; primordios seminales numerosos en cada carpelo. El fruto es una cápsula loculicida o septicida, baya en *Fuchsia*, núcula en *Gaura* y *Circaea*, semillas numerosas, sin endosperma.

La familia Onagraceae está formada 20 géneros y 675 especies. Se distribuye en regiones templadas y subtropicales, especialmente en América, *Ludwigia* y *Fuchsia*, géneros más arcaicos y menos especializados, están concentrados en Sudamérica. Entre los géneros más representativos están *Polibium*, *Fuchsia*, *Ludwigia*, *Clarkia*, *Hauya*, *Lopezia* y *Oenothera* (Palacios, 1997).

2.2.2. Clasificación taxonómica

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	MYRTALES
FAMILIA	:	ONAGRACEAE
GÉNERO	:	Oenothera
ESPECIE	:	<i>Oenothera rosea Ait.</i>
NOMBRE VULGAR	:	“chupa sangre” “yawar soqo”

Fuente: Certificado emitido por el Herbarium Huamangensis de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

(Anexo N° 01).

2.2.3. Descripción botánica

Es una planta herbácea, perenne, de más o menos 30 centímetros de alto, aunque existen arbustos que miden un metro o más, de raíz tuberosa.

Tallo: Herbáceo, erecto o ascendente y uniformemente decumbente delgado, simple o ramificado, coloreado de rojo violáceo, más intensamente en la base, presenta pelos blanquecinos (Palacios, 1997).

Hojas: Oblongo – lanceoladas, subenteras o groseramente sinuadas, irregularmente dentadas, de dos a cinco centímetros de longitud con peciolo delgado, las hojas de la parte superior están reducidas a brácteas verdosas en cuyas axilas nacen las flores, de color verde oscuro en el haz, un poco más claro en el envés (Palacios, 1997).

Flores: Agrupadas en inflorescencias racimosas. Son hermafroditas, heteroclamídeas, pedunculadas y períginas; presenta hipanto que encierra al ovario ínfero, cuya parte externa presenta ocho estrías (cuatro más prominentes). Cáliz tetrámero, gamosépalo, los sépalos son reflexos durante la antesis, pubescente, con lóbulos largos y decumbentes. Corola tetrámera,

dialipétala, constituida por cuatro pétalos aovados de color rosado o rojo violeta. Androceo diplostémono constituido por ocho estambres con anteras dorsifijas, alargadas ditésicas, con dehiscencia longitudinal, filamento de color blanco, granos de polen de forma tetraédrica. Gineceo completo, ovario ínfero, tetracarpelar, tetralocular, multiovular, óvulos anátropos, epítropos, péndulos, de placentación central y axial, estilo desarrollado, estigma formado por cuatro ramas estigmáticas coloreadas de rosado (Palacios, 1997).

2.2.4. Composición química

Wolf (1983) en su trabajo titulado *New Sources of Gamma-LinoleicoAcid* determinó la presencia de ácidos grasos insaturados en las semillas de *Oenothera rosea* y los identifica como: ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido oleico.

Palacios (1997) reporta la presencia de sustancias fenólicas: ácido elágico, gálico, cafeico, o-cumárico, m-digálico, neoclorogénico, kaemferol, quercetina, cianidina, delfinidina y glicósidos flavónicos los cuales estuvieron presentes en las hojas.

Averett y Huang (1998), en su trabajo titulado *Flavonoidsurvey of Oenothera* (Onagraceae), determinó la presencia de flavonoides en las hojas *Oenothera rosea* y los identifica bajo la forma de glucósidos flavónicos.

Tinco (1998), reportó la presencia de taninos, flavonoides, azúcares reductores, saponinas, mucílagos, principios amargos, catequinas, resinas, lactonas, esteroides y triterpenos en todos los extractos.

2.2.5. Usos tradicionales

Los antiguos peruanos desde épocas precolombinas, usaban las hojas, flores y raíces en infusión como depurativos, sudorífica, en casos de infecciones respiratorias, afecciones renales, el reumatismo, la ciática dolor de cabeza, otros

dolores, como vermífugo y machacado como cataplasma, para el tratamiento de contusiones traumáticas, lesiones, heridas y fracturas (Rodríguez, 1998).

Así podemos mencionar algunas recetas de la medicina vernacular.

1. Para el estirón de nervios, con aparición de una protuberancia, en la muñeca o el tobillo del pie, a manera de incordio; recomiendan masajes con aceite tibio y trigo macujado y hojas machacadas de “yawar soqo” (Martínez, 2000).

2. Para fracturas, luxaciones, se usa la mezcla proporcional de machacado de “yawar soqo” con sal, azúcar, quinua molida, linaza, que se aplica en el lugar de la afección (Martínez, 2000).

En otros lugares se consume ponche de las raíces molidas de *Oenothera rosea Ait.* para calmar la tos. Usos similares son también reportados en varios países del continente americano como en México, Paraguay y Cuba. En India, las hojas de *Oenothera rosea Ait.* son usadas para heridas y contusiones en forma de una pasta aplicadas en forma tópica (Martínez, 2000).

En México, las ramas frescas son utilizadas en el tratamiento de la hemorragia durante el periodo menstrual, en el tratamiento de la infertilidad, dismenorrea, en heridas y contusiones. La cocción de la planta entera es usada para el tratamiento de la diarrea (Browner y Col., 1985).

Flavonoides

Son compuestos fenólicos, en su mayoría pigmentos responsables de la coloración de numerosas flores y de algunos frutos. Que se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, generalmente en la forma soluble de heterósidos. Se encuentran en helechos y gimnospermas pero su variedad estructural es pequeña, por el contrario están ampliamente representados en las angiospermas, donde su diversidad estructural es máxima (Bruneton, 1991).

Los flavonoides son un grupo de más de 400 compuestos que se pueden encontrar en la naturaleza y que han presentado una diversidad de efectos

biológicos entre los que incluye la actividad antiulcerosa. Varios mecanismos se han propuesto para explicar los efectos gastroprotectores de los flavonoides, incluyendo un incremento en el contenido de las prostaglandinas en la mucosa, disminución en la secreción de histamina por inhibición de la histidina descarboxilasa e inhibición del crecimiento de *Helicobacter pylori*. Además, se ha fundamentado que los flavonoides atrapan radicales libres, desempeñando un papel muy importante en las lesiones ulcerosas y erosiones del tracto gastrointestinal. Algunos de los flavonoides que muestran actividad antiulcerosa y que más se han estudiado son: quercetina, naringina, silimarina, antocianosidos y derivados de la soforadina y epi-catequina (Borrelli e Izzo, 2000).

La actividad terapéutica como gastroprotector y antisecretor; el primero actúa incrementando la cantidad y calidad del *mucus* gástrico esto al aumentar su contenido glicoprotéico; en la acción vaso protectora que implica una mejor micro circulación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neo formación de vasos. El segundo actúa; disminuyendo el volumen del jugo gástrico, disminuyendo la secreción de pepsina y bloqueando la actividad enzimática de histidín – carboxilasa, que cataliza la síntesis de histamina (Villar del Fresno, 1999).

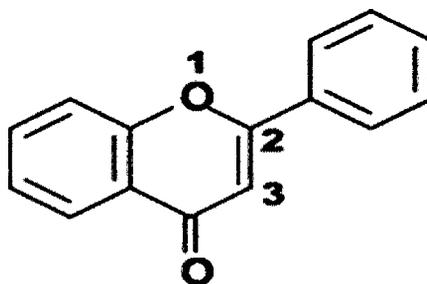


Figura N° 01: 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides (Villar del Fresno, 1999).

Taninos

Están constituidos por un amplio grupo de compuestos hidrosolubles con estructura polifenólica (Kuklinski, 2000), que son capaces de combinarse con las proteínas de la piel, evitando su putrefacción y convirtiéndola en cuero. Actúa como curtidor de la piel, son capaces de reaccionar con las proteínas salivares y glucoproteínas de la boca, por lo que la saliva pierde su poder lubricante haciendo que las capas superficiales sean permeables y protejan a las capas subyacentes, de ahí su empleo en uso externo como cicatrizante que favorece la regeneración; se usa en el tratamiento de quemaduras y tiene un poder analgésico (Villar de Fresno, 1999) (Kuklinski, 2000).

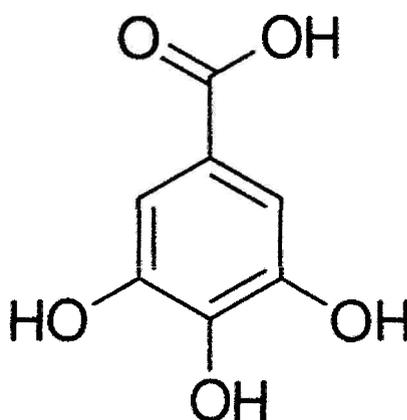


Figura N° 02: Acido gálico, un Tanino (Villar del Fresno, 1999).

2.3.- ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

2.3.1.- Histamina

La histamina es un neurotransmisor en el sistema nervioso central, una vez liberada, ejerce sus efectos locales o generales en músculos lisos y glándulas, ejerce sus efectos al fijarse a dos tipos de receptores, designados H₁, H₂ y H₃. Químicamente es una molécula hidrófila compuesta de un anillo imidazol y un grupo amino unidos por dos grupos metileno (Figura N° 3) (Goodman y Gillman., 2002).

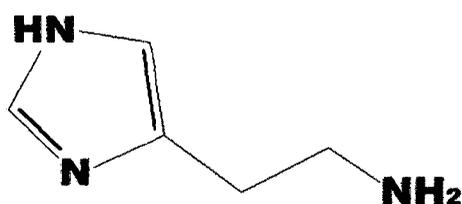


Figura N° 03: Estructura química de la histamina (Goodman y Gillman., 2002).

La histamina está presente en casi todos los tejidos, pero se distribuye de manera desigual; se encuentra en cantidades elevadas en pulmón, piel y conducto gastrointestinal, también se encuentra en altas concentraciones en los mastocitos y los basófilos. Además es un componente de diversos venenos y de las secreciones que inyectan los insectos mediante su mordedura o picadura (Mycek y Col., 2000).

La histamina es una amina que se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina. Este proceso se produce sobre todo en los mastocitos y basófilos así como en los pulmones, la piel y la mucosa del conducto gastrointestinal, mismos sitios en los que se almacena. En los mastocitos se localiza dentro de gránulos como complejo inactivo compuesto por histamina y el anión polisulfatado heparina, junto con una proteína aniónica, si la histamina no se almacena, la inactiva las enzimas del grupo de la aminooxidasa (Mycek y Col., 2005; Rang y Dale, 2008).

La liberación de histamina puede ser la respuesta primaria a ciertos estímulos, pero más a menudo no es más que uno de los diversos mediadores químicos liberados. Los estímulos que causan la liberación de histamina de los tejidos comprenden destrucción celular por frío, toxinas bacterianas, venenos de picadura de abeja y traumatismos. Las alergias y la anafilaxias también pueden desencadenar la liberación (Mycek y Col., 2000).

Mecanismo de secreción del ácido clorhídrico

La secreción del HCl por las células parietales puede ser estimulada de diversas maneras: liberación de acetilcolina por neuronas parasimpáticas, secreción de gastrina por las células G, e histamina, que es una sustancia paracrina liberada por mastocitos en la proximidad de la lámina propia. Los receptores de estas tres sustancias están presentes en la membrana plasmática de las células parietales. Los receptores de histamina de las células parietales se llaman receptores H_2 ; estos median una respuesta diferente a las de los receptores H_1 que intervienen en la respuesta alérgica (Tortora, 2007).

Las células parietales secretan por separado iones hidrogeno (H^+) e iones cloruro (Cl^-) en la luz del estómago, el efecto conjunto es la secreción del ácido clorhídrico (HCl). La bomba de protones motorizada por la H^+/K^+ ATPasa transporta activamente H^+ hasta la luz y capta iones K^+ hacia la célula. Al mismo tiempo, el Cl^- y K^+ de la membrana apical. La enzima anhidrasa carbónica, especialmente abundante en las células parietales, cataliza la formación de ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de agua (H_2O) y dióxido de carbono (CO_2). Como el ácido carbónico se disocia, constituye una fuente importante de H^+ para las bombas de protones aunque también genera iones bicarbonato (HCO_3^-). El HCO_3^- se acumula en el citosol y sale de la célula parietal en intercambio con Cl^- a través del intercambiador o cotransportador Cl^-/HCO_3^- de la membrana basolateral. El HCO_3^- se difunde hacia los capilares sanguíneos más cercanos. Esta "marea alcalina" de iones bicarbonato que ingresan en el torrente sanguíneo después de una comida puede ser lo suficientemente importante como para aumentar el pH sanguíneo y alcalinizar la orina (Tortora, 2007).

2.3.2.- Úlcera

Es una lesión cutánea en la que las fases del proceso de cicatrización, coagulación, inflamación, crecimiento celular, epitelización y remodelación, se

encuentran, de forma parcial o en su totalidad, alteradas o modificadas con respecto al proceso fisiológico normal (Marinel, 2005).

2.3.3.- Úlcera péptica

Las úlceras pépticas son lesiones en la mucosa duodenal o gástrica que han sido provocados por la digestión del ácido y la pepsina y se vuelven vulnerables a ella. Las úlceras con mayor frecuencia se producen a nivel de la unión entre el cuerpo y el antro del estómago sobre el lado antral o no secretor de ácido, y a una distancia de 1 cm proximal o distal con respecto al píloro. Las ubicadas en un área proximal de 1 cm con respecto al píloro son denominadas úlceras pre pilóricas. La úlceras que aparecen en una situación más proximal del estómago son llamadas úlceras gástricas (Castro, 2002).

2.3.4.- Úlcera gástrica

Es un efecto de la mucosa gastrointestinal que se extiende a través de la muscularis mucosae y que permanece como consecuencia de la actividad de la secreción ácida del jugo gástrico (Marinel, 2005).

2.3.5.- Úlcera duodenal

La característica más importante es el aumento de la masa de las células parietales acompañado de un incremento en la capacidad secretora y del ritmo del vaciamiento gástrico lo que ocasiona un aumento de la carga ácida para el duodeno (Cotran, 1990).

2.3.5.1.- Factores defensivos de la mucosa gastroduodenal

Los factores que participan en este proceso son la secreción de moco y bicarbonato, el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y la capacidad de regeneración celular frente a la lesión de la mucosa.

2.3.5.2.-Secreción de moco y bicarbonato.

El moco es una capa de gel viscoso, elástico, adherente y transparente, que cubre toda la mucosa gastroduodenal constituido por glucoproteínas en un 5% y

agua en un 95% y secretado por las células epiteliales de la superficie, la función crear mucosa e hidratarla mediante la retención de agua y atrapar el bicarbonato para que quede en el interior de la capa de moco, neutralizando la retro difusión de H^+ (Rozman, 1996). El bicarbonato proviene del intercambio electro neural con ácido clorhídrico en la membrana luminal de las células epiteliales de la superficie (Rodes y Guardia, 1997). Por cada ión H^+ secretado por la célula parietal, una molécula de CO_2 proveniente de la circulación sanguínea se convierte en bicarbonato. La capa de moco – bicarbonato crea, por tanto, un gradiente de pH desde el medio ácido luminal hasta la neutralidad en la superficie de la mucosa (Rozman, 1996).

2.3.5.3.- Flujo sanguíneo de la mucosa gástrica

Contribuye en proporcionar oxigenación celular, soporte energético, aporta bicarbonato a la capa mucosa, diluye los agentes necrosantes que penetran en ella y lo arrastra hacia la circulación sistémica. Cuando se reducen los niveles de AdenosinTrifosfato (ATP), disminuye la resistencia de la barrera, así sucede con las denominadas úlceras de estrés (Rodes y Guardia, 1997).

2.3.5.4.- Restitución celular

Tiene la capacidad de reparar el epitelio dañado de la superficie, en un periodo corto. Este proceso se debe a la migración de las células vecinas, hacia las zonas lesionadas. La restitución celular es independiente de la división celular, pero probablemente requiera que la lámina esta sana. Este proceso exige un flujo sanguíneo adecuado y es inhibido ante la presencia masiva de ácido (Rozman, 1996).

2.3.5.5.- Prostaglandinas

Son ácidos grasos oxigenados provenientes del metabolismo del ácido araquidónico. Las prostaglandinas en el estómago inhiben la secreción ácida

gástrica y activan los mecanismos defensivos de la barrera mucosa (moco y bicarbonato) (Rozman, 1996).

Tiene una eficacia en la cicatrización de la úlcera péptica parece ser debida exclusivamente a su acción anti secretora (Tomás, 2002).

Las prostaglandinas ejercen su citoprotección a través de los siguientes mecanismos: a) estimulan la secreción de moco y bicarbonato, b) favorecen los procesos de reepitelización; c) modulan el flujo sanguíneo mucoso; d) protegen el endotelio capilar de la agresión, y e) es probable que mejoren la resistencia específica al ácido del epitelio mucoso a través de la síntesis de fosfolípidos de membrana (Rozman, 1996).

2.3.6.- Tratamiento de la úlcera

El objetivo del tratamiento es conseguir el alivio rápido de los síntomas, promover la cicatrización de la lesión y evitar la recaída, anulando la posibilidad que se desarrollen complicaciones. El tratamiento con fármacos antisecretores resulta muy eficaz ya que consigue el alivio de los síntomas y la cicatrización de las lesiones. El tratamiento farmacológico se clasifica de la siguiente manera:

2.3.6.1.- Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones son agentes antisecretores potentes que actúan sobre las células parietales del estómago y disminuyen la producción de ácido mediante la inhibición de la enzima ATP asa, la cual expulsa los hidrogeniones (H^+) a la luz gástrica, los cuales al unirse al ion cloro (Cl^-) forman el ácido clorhídrico. Son más efectivos que los antagonistas H_2 (cimetidina, ranitidina y análogos). El primer fármaco de este grupo que salió al mercado y el más utilizado es el omeprazol. Posteriormente surgieron lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol (Bravo, 2005).

2.3.6.2.- Antagonistas de los receptores H₂

Actúan bloqueando los receptores H₂ para la histamina e inhibiendo la secreción ácida, lo que facilita la cicatrización de las úlceras. Dentro de este grupo se incluyen la ranitidina, famotidina, cimetidina, nizatidina y roxatidina. La ranitidina es uno de los más utilizados, su efecto antisecretor tiene una duración de 12 horas por lo que suele administrarse 2 veces al día. La famotidina se administra una vez al día por su mayor duración de acción (Bravo, 2005).

2.3.6.3.- Protector del revestimiento del estómago

El Sucralfato, es el fármaco comercializado más efectivo cuando la úlcera ya está formada. Tiene mayor afinidad por la mucosa ulcerada favoreciendo la secreción de moco y disminuyendo la secreción ácida. Está indicado en el tratamiento de las úlceras estomacales y duodenales. Es compatible con otros IBP (inhibidores de la bomba de protones), a los cuales se asocia en los casos más graves pero se recomienda distanciar la administración entre 1-2 horas. A diferencia de los IBP protege de sustancias irritantes exógenas y reduce la secreción de pepsina y HCl en menor grado (Bravo, 2005).

2.3.6.4.- Tratamiento erradicador del *helicobacter pylori*

El tratamiento generalmente entraña la combinación de antibióticos y un inhibidor de la secreción de ácido. El tipo de antibiótico recomendado puede diferir en regiones diferentes del mundo porque algunas áreas han comenzado a mostrar resistencia a antibióticos particulares. El uso de solo un tipo de antibiótico para tratar *helicobacter pylori* no se recomienda. En la actualidad, la forma más eficaz de tratar el problema consiste en administrar durante dos semanas lo que se conoce como terapia triple. Ésta exige tomar dos antibióticos para matar las bacterias y un supresor de la secreción de ácido. La terapia triple administrada durante dos semanas disminuye los síntomas ulcerosos, destruye las bacterias y evita la recurrencia de la úlcera en más de 90% de los pacientes. Para

cerciorarse de que el tratamiento ha destruido todas las bacterias de *helicobacter pylori*, el médico puede efectuar una endoscopia de seguimiento o una prueba del aliento entre 1 y 12 meses después del diagnóstico para comprobar la evolución (Bravo, 2005).

2.3.7.- Fármacos antiulcerosos

El tratamiento va dirigido a la eliminación de los síntomas y a la curación de la úlcera y también, a la prevención de las recurrencias y complicaciones asociadas.

Como medidas previas al tratamiento, el enfermo debe eliminar su estrés diario, suprimir el tabaco y evitar, si es posible, el consumo de Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo. Evitar el consumo de especias, la cafeína y el alcohol (Bravo, 2005).

En la actualidad, la terapéutica de las úlceras incluye otros tratamientos, entre ellos:

- Antiácidos: Hidróxido de Aluminio
- Antibacterianos: Metronidazol, Secnidazol
- Anticolinérgicos: atropina, pirenzepina
- Y últimamente los compuestos naturales, como flavonoides (Huamán y Col., 2007; Velásquez, 1992).

Inhibidores de receptores H₂

Este tipo de compuestos representan sin duda una de las clases más importantes de medicamentos en el tratamiento de las úlceras pépticas. Son fármacos que antagonizan competitivamente la acción de la Histamina sobre los receptores H₂. El primero en uso clínico fue la cimetidina, la cual retiene el anillo imidazólico es reemplazado por un furano (Ranitidina) o un tiazol (Famotidina y Nizatidina) (Bruneton, 2001).

Por su capacidad de bloquear específicamente los receptores H_2 de la mucosa gástrica, su principal acción es la de controlar la secreción gástrica, para ello reducen la actividad secretora gástrica, tanto en condiciones basales como la estimulada durante las fases neurogénica, mecánica y química de la digestión. Inhiben igualmente la secreción estimulada durante situaciones de shock, periodos de estrés o por administración de insulina, cafeína y antiinflamatorios no esteroideos. Esta inhibición se manifiesta por una reducción del volumen y de la concentración de hidrogeniones y por una disminución correlativa de la pepsina (Flórez, 1998).

Ranitidina

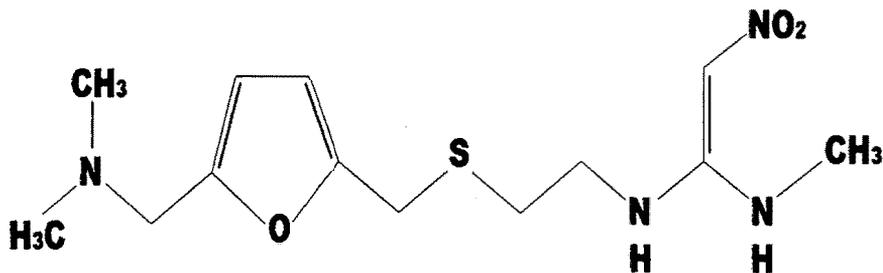


Figura N° 04: Estructura química de la ranitidina (Gennaro, 2003).

Descripción

La ranitidina, un derivado sustituto del furano, es un antagonista de los receptores H_2 indicado para el tratamiento de corto plazo de la úlcera duodenal y para el manejo de cuadros hipersecretorios como el síndrome de *Zollinger - Ellison* y la mastocitosis sistémica (Gennaro, 2003).

Mecanismo de acción

Es un análogo de la histamina y actúa selectiva 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 adenilciclase, que disminuye las concentraciones de AMPc. El AMPc a nivel de la célula parietal es esencial para el adecuado funcionamiento de la bomba ATP asa de hidrógeno y potasio, y por tanto, la secreción ácida (Mycek, 2005).

Farmacocinética

El perfil farmacocinético de la Ranitidina es similar al de la Cimetidina. La absorción oral parece ser variable y disminuye si se administra junto con antiácidos, la biodisponibilidad luego de una dosis oral de 150 mg se aproxima al 50%, el 15% se liga a las proteínas plasmáticas, el volumen de distribución es de 1.4 L/Kg; el 30% de la dosis administrada se excreta sin cambios, la vida media de eliminación varía entre 2,5 y 3 horas; las concentraciones séricas varían de 36 a 94 mg/mL.

La Ranitidina interactúa con la Warfarina, las Benzodiazepinas, el Fentanilo, el Metoprolol, el Nifedipino y el Acetaminofeno. Se han observado reacciones adversas como cefáleas, malestar general, mareos, constipación, náuseas, dolor abdominal y erupciones cutáneas (Gennaro, 2003).

Citoprotección gástrica

Se denomina así aquellas sustancias que ejercen protección a las células de un órgano contra agentes agresores o como la capacidad de algunas sustancias, de prevenir la aparición de úlceras experimentales por mecanismos distintos a la inhibición de la secreción acida gástrica.

Entre los principales citoprotectores gástricos tenemos:

- Prostaglandinas exógenas
- Factores de crecimiento
- Óxido nítrico
- Mucus y bicarbonato como elemento de defensa

- Reparación migración y proliferación epitelial
- Otros sesquiterpenlactonas, hidróxidos de calcio, magnesio, aluminio o de bismuto coloidal, sucralfato, etc. (Castro, 2002).

Como todos los elementos celulares, la mucosa gastruodenal, se renueva continuamente manteniendo su integridad por la cinética epitelial, que cumple su ciclo, manteniendo un equilibrio entre la destrucción y la regeneración, gracias a la interacción dinámica de múltiples mecanismos de defensa. Su integridad anatómica es de fundamental importancia puesto que representa una barrera entre el medio externo y el medio interno y el conocimiento de la función defensiva o factores protectores tanto para la agresión exógena o luminal como para la endógena o microcirculatoria, nos proporciona la base necesaria para la creación de droga con finalidades terapéuticas capaces de mejorar las mismas (Castro, 2002).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. UBICACIÓN

El trabajo de investigación se realizó en los Laboratorios del Área Académica de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de abril del 2012 a setiembre del 2012.

3.2. POBLACIÓN

Hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" que crece en el distrito de Huamanguilla a una altitud de 3277 m: s.n.m, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho.

3.3. MUESTRA

Se utilizó 5 Kg. de hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" que fueron identificados y clasificados en los Laboratorios de Botánica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. (Anexo N° 01).

3.4. MATERIAL BIOLÓGICO

Se emplearon 25 cobayos de la especie *Cavia porcellus* machos con peso entre 600 – 800 g, adquiridos del Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA) de la ciudad de Ayacucho. Los animales estuvieron en buenas condiciones de salud y fueron adquiridos con una semana de anticipación a las condiciones de laboratorio con alimento balanceado.

3.5. DISEÑO METODOLÓGICO

3.5.1. Preparación de la muestra

Se recolectó hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" de la localidad de Huamanguilla. Las muestras fueron transportadas en bolsas de papel a los Laboratorios de Farmacia y desecadas a la sombra sobre papel periódico a temperatura ambiente (CYTED, 1995).

Para la obtención del extracto se utilizó etanol al 70%, en el cual se maceró la muestra seca y molida por una semana. Luego se filtró y se procedió a concentrar el filtrado en la estufa a baja temperatura (40°C)

Se preparó una solución madre al 10% del extracto en agua destilada, a partir de esta se realizó las diluciones hasta llegar a las diferentes concentraciones.

3.5.2. DISEÑO EXPERIMENTAL

DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTILULCEROSO (Arroyo, 2004)

Fundamento del método

El método se basa en el fundamento de úlcera gástrica aguda inducida por concentraciones elevadas de ácido clorhídrico liberado por la histamina al unirse con los receptores H₂.

Procedimiento

Se utilizó el modelo de ligadura de píloro descrito por Arroyo y Rojas (2004).

1.- Aclimatación de los animales.

2.- Al inicio del experimento, se pesó e identificó a cada cobayo, fueron clasificados aleatoriamente los animales en seis grupos con cinco repeticiones.

3.- Previo ayuno de 24 horas con agua a libertad, se procedió a anestésiar los animales con éter.

4.- Se realizó una laparotomía abdominal y se expone el píloro y se liga.

(Fotografía N° 05)

5.- Se administró las sustancias a ensayar: el blanco (agua destilada), ranitidina, control y las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* Ait. « Yawar soqo », por vía intraduodenal. (Anexo N° 07).

6.- Se procedió a suturar el abdomen de los cobayos e inmediatamente se le administró una solución de Histamina 50 µg/Kg por peso de cada animal por vía intraperitoneal a todos los tratamientos a excepción del blanco.

7.- A las cuatro horas se les sacrificó con pentobarbital sódico a dosis de 100 mg/Kg, se aperturó la incisión, se ligó el cardias y se extrajo los estómagos.

8.- Se tomó en cuenta los siguientes parámetros: el volumen, pH del contenido gástrico.

TABLA N° 1: DISEÑO EXPERIMENTAL

Tratamientos	Histamina	Blanco	Ranitidina 50mg/Kg	Concentración del extracto hidroalcohólico <i>Oenothera rosea</i> Ait. "yawar soqo" en mg/Kg.		
				100	200	300
LOTE I		X				
LOTE II	X		X			
LOTE III	X			X		
LOTE IV	X				X	
LOTE V	X					X

Grado de ulceración

Para evaluar las lesiones producidas en la capa muscular del estómago se trabajó mediante la escala de Marhuenda propuesta en el Manual de Arroyo y col., (2004) y sirvió para calcular el índice de ulceración gástrica que es el promedio de los tratamientos.

0: Normal

1: Puntos promedio de ulceración menor de 1 mm

2: Úlceras de 1-4 mm

3: Úlceras mayores a 4 mm

4: Hemorragia generalizada

Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, según la siguiente expresión:

$$\% IIUG = \frac{IUc - IU_p}{IUc} \times 100$$

Siendo:

% IIUG: Porcentaje de inhibición en la inducción de la úlcera gástrica.

IUc: Índice de ulceración medio del grupo control.

IUp: Índice de ulceración medio del grupo problema o patrón.

3.5. ANÁLISIS DE DATOS

La diferencia de medianas se realizó mediante la prueba de *Kruskal-Wallis* por ser datos nominales ($p < 0.05$).

IV. RESULTADOS

Rangos

	Tratamientos	N	Rango promedio
Índice de Ulceración	Basal	5	7.50
	Histamina	5	26.30
	Ranitidina	5	9.50
	100 mg/kg	5	24.70
	200 mg/kg	5	13.50
	300 mg/kg	5	11.50
	Total	30	

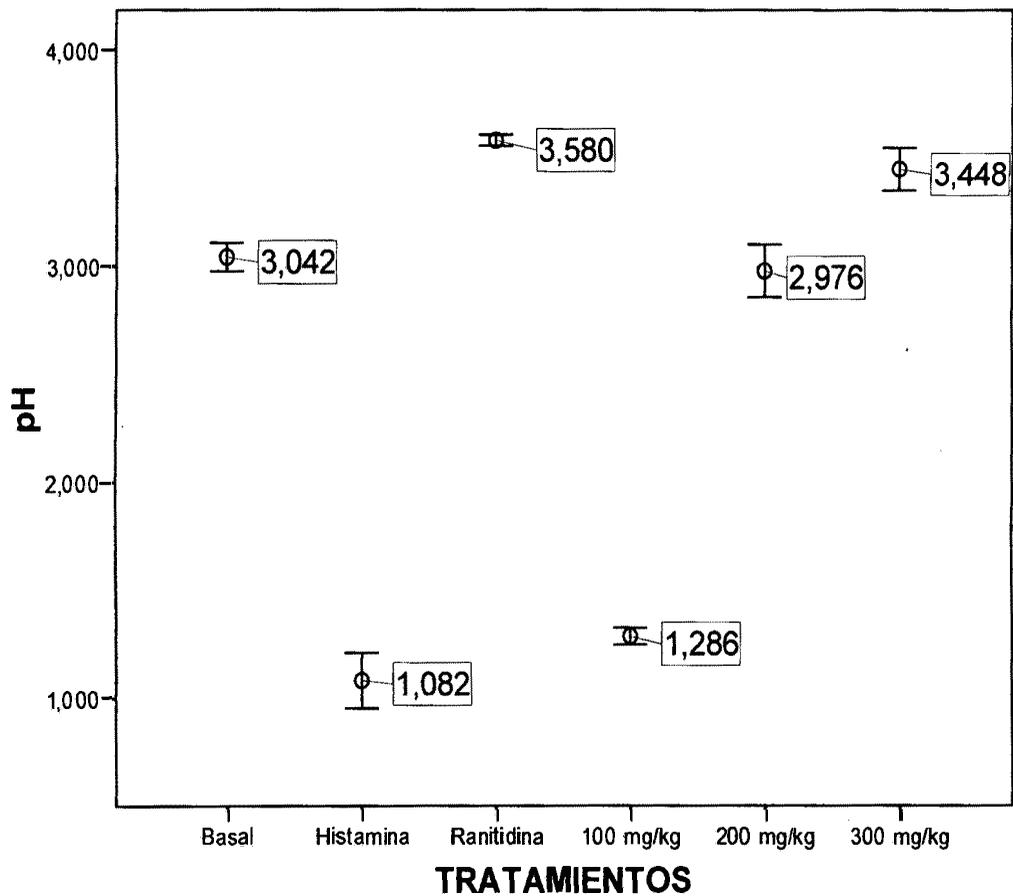
Estadísticos de contraste^{a,b}

	Índice de Ulceración
Chi-cuadrado	23.492
gl	5
Sig. asintót.	.000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

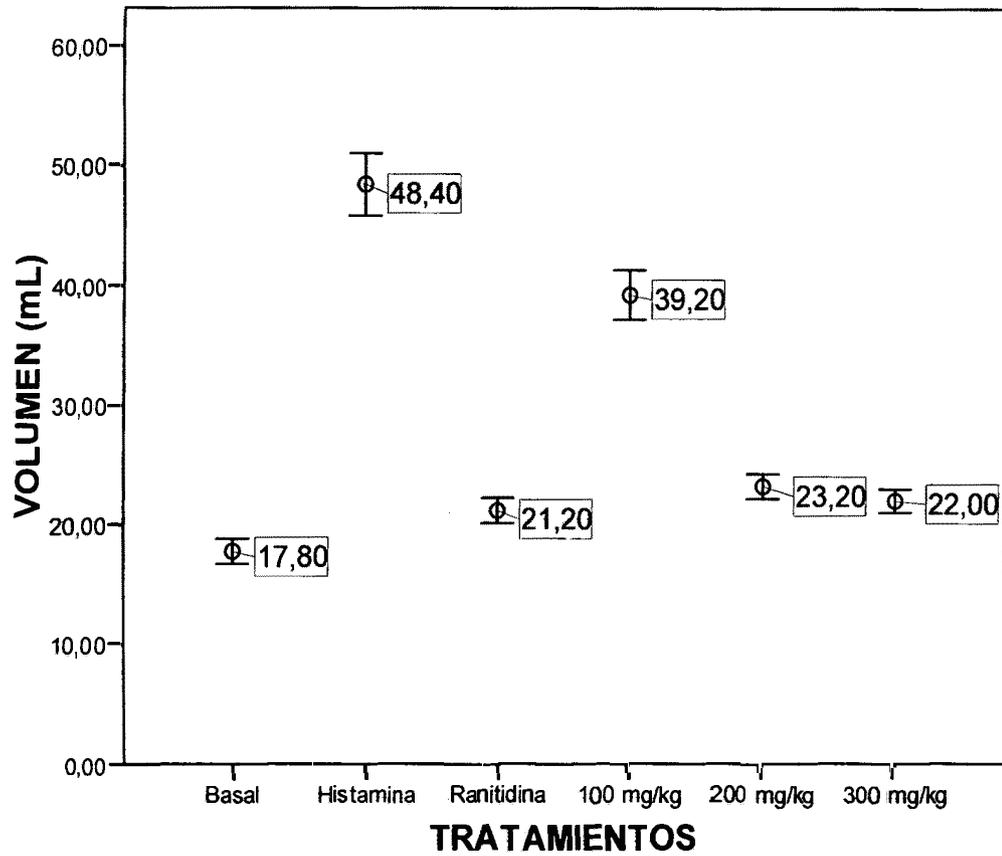
b. Variable de agrupación:
Tratamientos

Cuadro N° 01: Prueba de *Kruskal – Wallis* para determinar las diferencias de las medianas del índice de ulceración gástrica por efecto de los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" en cobayos. Ayacucho –2012.



$p < 0,05$

Gráfico N° 01: Variación del pH del contenido gástrico en cobayos, por efecto de la aplicación de tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" en cobayos. Ayacucho – 2012.



$p < 0,05$

Gráfico N° 02: Volumen del contenido gástrico en cobayos, por efecto de la aplicación de tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. “yawar soqo” en cobayos. Ayacucho – 2012.

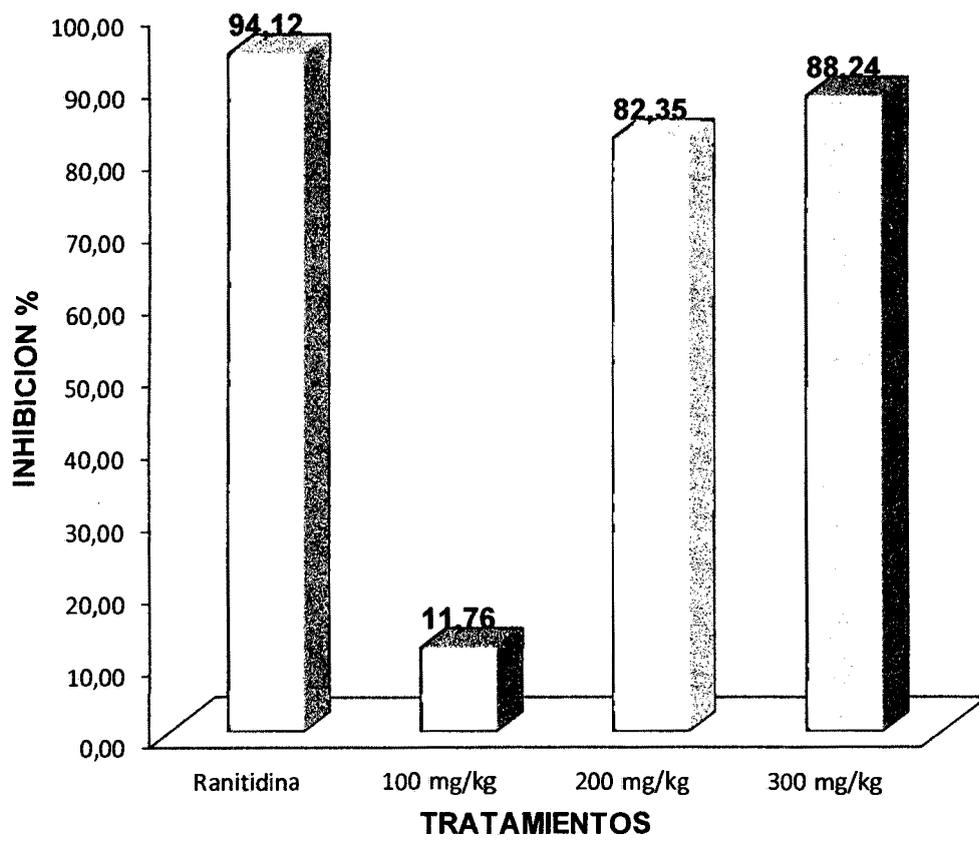


Gráfico N° 03: Porcentaje de inhibición en la inducción de la úlcera gástrica según tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. “yawar soqo” en cobayos. Ayacucho–2012.

V. DISCUSIÓN

El uso de la medicina tradicional es muy extendido en los países en vías de desarrollo. En muchos países del mundo, los responsables de las políticas, los profesionales sanitarios y el público se debate con preguntas sobre la seguridad, la eficacia, la calidad, la disponibilidad, la preservación y con el desarrollo de éste tipo de atención sanitaria (Quick, 2002).

En la actualidad la participación de los vegetales como fuente de obtención de drogas es mayor. Esos vegetales pueden proceder de la flora espontánea o pueden ser cultivadas (Villar del Fresno, 1999) del mismo modo la planta en estudio se encuentra cultivado en algunos jardines de las casas, parques, también se pueden encontrar en forma espontánea.

Miranda y Cuellar (2000), afirman que los extractos hidroalcohólico son los que extraen la mayor diversidad de componentes químicos presentes en drogas, en donde la concentración de principios activos es óptima, facilitándose la dosificación de los mismos. Es así que la planta en estudio se llegó a extraer con alcohol aproximadamente al 80%.

En el ANEXO N° 17 se observa los resultados de la identificación de los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo", reportándose la presencia de lactonas y/o cumarinas, quinonas. Se encontró en cantidad moderada compuestos fenólicos,

compuestos aminados y abundante cantidad de flavonoides, catequinas. Se observa la presencia de compuestos fenólicos como flavonoides y catequinas, siendo frecuentes estos compuestos en las hojas (Viloria - Matos y Col., 2001).

Tinco (1998), en un estudio realizado sobre caracterización botánica, química, citogenética, y determinación de la actividad biológica del "yawar soqo" reportan la presencia de compuestos fenólicos, abundante presencia de flavonoides y catequinas. (ANEXO N° 17).

En el presente estudio en cobayos con ligadura de píloro, la administración intraduodenal del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar soqo" a una dosis de 300 mg/Kg, ejerce un mayor efecto inhibitorio con un 88,24% en la formación de lesiones gástricas (Gráfico N° 03), causadas por la injuria de la histamina 50 µg/Kg, este porcentaje representa una actividad de 93,75% en relación a la ranitidina, el cual muestra mayor capacidad de inhibición a un 94,12% en contraste a los otras dosis del extracto, que es menor la capacidad de inhibición, así tenemos a 200 mg/Kg un valor de 82,35% siendo el extracto a dosis de 100 mg/Kg, el que alcanzó un valor más bajo de 11,72%, demuestra que no hay protección a esta última dosis.

En el cuadro N° 01, se muestra el Índice de Ulceración Gástrica según la prueba de Kruskal-Wallis, en el cual, la histamina alcanza un rango promedio 26,30; que significa la presencia de úlceras mayores de 4 mm y de hemorragia. Con este valor se demuestra que se logró inducir experimentalmente daño a la mucosa gástrica. La ranitidina que es un antagonista de los receptores H₂ ubicados en la pared celular de la mucosa gástrica, compite selectivamente frente al daño inducido por la histamina, logrando un índice de ulceración de 9,5; que significa la ausencia de daño gástrico. El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar soqo" a la dosis de 200 mg/Kg y 300 mg/Kg, produce un índice de ulceración alcanzando un rango promedio de 13,50 y 11,50

respectivamente que también significa casi ausencia de daño gástrico en comparación con las dosis 100 mg/Kg, quien al mostrar un índice de ulceración con un rango de 24,70, no produjo protección frente al daño gástrico inducido por la histamina.

Por tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a la dosis de 300 mg/Kg y 200 mg/Kg ejerce un efecto protector sobre el daño gástrico inducido por la histamina. No se demostró efecto dosis respuesta, puesto que a 100 mg/Kg, muestra un índice de ulceración cercano al índice de histamina. Se requiere estudios más detallados para explicar este comportamiento.

Huamán y col. (2009), en un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso de *Bixa orellana*, mencionan que las lesiones fueron cuantificadas por la escala de Maruenda, existiendo una inhibición significativa de las lesiones gástricas a las dosis de 100 mg/Kg ($\alpha < 0,05$), 200 y 400 mg/Kg ($\alpha < 0,01$), comparados con el control. El tratamiento con ranitidina no redujo de manera significativa las lesiones gástricas 6,5%. La escala es el mismo que se utilizó en la presente investigación, en contraste a este autor la ranitidina redujo de manera significativa las lesiones gástricas, esto podría ser debido a la técnica de ligadura de píloro, ya que la administración del fármaco fue intraduodenal, por lo tanto su absorción fue rápida.

Además reduce el índice ulceroso incrementando la calidad y cantidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoproteico; estimula la síntesis de prostaglandinas endógenas; además de tener acción vasoprotectora mejorando la microcirculación favoreciendo el proceso de cicatrización y la neoformación de vasos (Casanova, 2004).

En nuestro estudio se estimuló la secreción gástrica con la aplicación intraperitoneal de histamina 50 $\mu\text{g/Kg}$ (Gráfico N° 01) en el que se muestran la variación del pH gástrico en el cual la histamina disminuyó el pH a 1,08 de las

condiciones basales que tiene un pH 3,04. Con este valor se demuestra experimentalmente que hubo secreción de ácido clorhídrico, producido por las células parietales de la mucosa gástrica, el cual fue inducido por la unión de la histamina con sus receptores H₂ de las células parietales del estómago y desencadenando de ese modo una cascada de reacciones hasta aumentar la producción del ácido clorhídrico más de lo normal y por tanto disminución del pH y producción de lesiones gástricas.

La ranitidina que es un antagonista de los receptores H₂, compete selectivamente con la histamina por dichos receptores y de esa manera bloquea la cascada de reacciones, por ende disminución de la producción del ácido clorhídrico y aumento del pH a 3,58.

El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.a* la dosis de 300 mg/Kg y 200 mg/kg, aumenta el pH a 3,44 y 3,14 respectivamente, que también significa la disminución del ácido clorhídrico y el aumento del pH en comparación a la dosis de 100 mg/Kg, quienes al mostrar un pH de 1,286; no produjo protección contra el daño gástrico producido por el ácido clorhídrico, inducido por la histamina.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,05$) (ANEXO N° 13) y la prueba de Tukey muestra que el extracto a 300 mg/Kg tiene un pH similar al pH de la ranitidina y a 200 mg/Kg tiene un pH similar al basal (ANEXO N° 15).

Por tanto podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a la dosis de 300 mg/Kg y 200 mg/kg ejercen un mecanismo de antagonismo competitivo por los receptores H₂, casi parecido al de la ranitidina, al aumentar el pH disminuido por la histamina y logrando un pH similar a las condiciones basales. No se demostró un efecto dosis dependiente, ya que a dosis de 100 mg/Kg muestra el pH menor

a las condiciones basales, por el cual se requieren estudios más detallados para explicar este comportamiento.

El pH del contenido gástrico del grupo que recibió el tratamiento con ranitidina se elevó significativamente, lo que comprueba el efecto antagonista de los receptores H_2 , reduciendo la secreción de HCl por la mucosa gástrica, estos resultados también fueron encontrados en los estudios de (Badilla y Col., 2007; Sandoval y Col., 2002).

Huamán y Col. (2007), mencionan que otro de los mecanismos que favorecerían la regeneración de la mucosa gástrica es el aumento del pH del jugo gástrico, donde en el estudio que realizaron también estimularon la secreción gástrica con la aplicación vía subcutánea de histamina 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Los resultados que se encontraron demostró que el tratamiento a las diferentes dosis del extracto hidroalcohólico liofilizado de *Bixa orellana* no modificó significativamente el pH del jugo gástrico, con respecto al control, lo que probablemente significó que los metabolitos secundarios presentes en el extracto no son antagonistas de los receptores H_2 .

En el Gráfico N° 02, muestran diferentes volúmenes del contenido gástrico, en el cual la histamina alcanza un volumen de 48,40 mL con este valor se demuestra experimentalmente el aumento del contenido gástrico y por tanto mayor producción de ácido clorhídrico y de lesiones gástricas inducida por la histamina. Como se observa, la ranitidina al ejercer su mecanismo de acción frente a los receptores H_2 disminuye significativamente el volumen del contenido gástrico a 21,20 mL, que se asemeja al valor de las condiciones basales 17,80 mL. El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* a la dosis de 300 mg/Kg y 200 mg/Kg producen una disminución de volumen del contenido gástrico a 22,00 mL y 23,20 mL respectivamente, que también significa que ejerce un efecto de antagonismo frente a los receptores H_2 , de ese modo

disminuye la secreción gástrica y produce un efecto antisecretor en comparación con las dosis de 100 mg/Kg, el cual al mostrar un volumen de 39,20 mL; no produjo disminución del contenido gástrico y por tanto no hubo protección frente al daño gástrico producido.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,05$) (ANEXO N° 13) y la prueba de Tukey muestra que el extracto a 300 mg/Kg y 200 mg/Kg tienen un volumen similar al volumen de la Ranitidina y este volumen es similar a las condiciones basales y se diferencia de los demás grupos (ANEXO N° 16).

Por tanto podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a la dosis de 300 mg/Kg y 200 mg/Kg ejerce un efecto antisecretor sobre el daño gástrico producido por el aumento del contenido gástrico, inducido por la histamina. No se demostró un efecto dosis respuesta, puesto que a dosis 100 mg/Kg, muestra un volumen mayor. Se requieren estudios más detallados para explicar este mecanismo.

Los antagonistas H_2 reducen tanto el volumen del jugo gástrico secretado como su concentración de H^+ . Por lo general, la descarga de pepsina, secretada por las células principales de las glándulas gástricas, disminuye proporcionalmente con la reducción del volumen del jugo gástrico (Goodman y Col., 2002).

Arroyo y Col. (2009), en un estudio realizado del aceite de copaiba, demostraron una significativa actividad citoprotectora sobre la mucosa gástrica, así como reducción del volumen de secreción ácido-gástrica.

Vargas (2009), en un estudio realizado sobre el efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill. A dosis de 400 mg/Kg de peso, demostró efecto antisecretor disminuyendo el volumen de la secreción gástrica en un 66% y aumentando el pH en un 163%; comparado

con Omeprazol que disminuyó la secreción gástrica en un 83,6% e incrementó el pH en un 201,5%. Se muestra la relación entre el volumen de jugo gástrico y el pH de la solución, a mayor volumen menor valor de pH, es decir más acidez del jugo gástrico y a menor volumen, mayor valor de pH, es decir menos ácido o más básico y esto estaría relacionado con la inhibición de la bomba de H^+/K^+ ATPasa y la modificación del pH del jugo gástrico.

Álvarez y Col. (1998), en un estudio que realizaron, en ratas con ligadura de píloro, con administración intraduodenal de extracto de *B. pilosa*, demostraron que en dosis de 1 y 2 g/Kg, produjo una disminución significativa del volumen del jugo gástrico; y en dosis de 2 g/Kg también inhibió significativamente la secreción de ácido y pepsina. Esta inhibición fue menor que la producida por Ranitidina, pero la diferencia no fue significativa. La reducción de la secreción de ácido y pepsina sugiere que el mecanismo protector del extracto sobre la mucosa gástrica puede estar relacionado con una inhibición de la secreción gástrica. Mientras que el tratamiento de 300 mg/Kg de peso del extracto hidroalcohólico de "yawar soq" demostró una disminución de volumen del jugo gástrico.

Castro (2002) en un trabajo de investigación demostró la actividad citoprotectora gástrica del extracto etéreo de los órganos aéreos de *Baccharis genistelloides* "kimsa kuchu", considera que los flavonoides son los responsables del efecto citoprotector. En el presente trabajo de investigación también se le asigna dicha actividad citoprotectora a los flavonoides, pero no se debe descartar otros metabolitos secundarios presentes.

Los resultados del presente estudio demuestran que *Oenothera rosea* Ait. "yawar soq" posee efecto antisecretor, así como efecto gastroprotector contra el daño gástrico inducido por histamina en cobayos.

La histamina es un potente secretagogo gástrico y desencadena excreción abundante de ácido por las células parietales, al actuar en los receptores H₂. También aumenta la producción de pepsina y factor intrínseco. Sin embargo la secreción de ácido también es incitada por la estimulación del neumogástrico y la gastrina, hormona entérica (Goodman y Col., 2002).

Para evaluar el efecto antiulceroso se ha utilizado el método de la ligadura de píloro, el cual consiste en ligar a la altura del píloro (entre el estómago y el intestino delgado) a fin de que el contenido del intestino no se mezcle con el contenido gástrico, aumentando así la secreción gástrica, el mismo que al estar en mayor tiempo en contacto con la mucosa gástrica ocasiona lesiones gástricas y en muchos casos úlcera gástrica (Ibrahim y Col., 2007; Shay y Col., 1945 citados por Varas, 2009).

Los antagonistas H₂ protegen a los animales de experimentación contra la úlcera gástrica inducida por el estrés, ligadura pilórica, salicílicos, agonistas H₂ y agentes colinomiméticos (Goodman y Col., 2002).

La ranitidina es un antagonista del receptor de histamina H₂, bloquea las acciones de la histamina en todos los receptores H₂. Su principal uso clínico es como inhibidor de la secreción de ácido gástrico. Mediante bloqueo competitivo de la unión de histamina con los receptores H₂, estos agentes reducen la concentración de ácido gástrico (Mycek y Col., 2005).

Villar del Fresno (1999), menciona que muchos flavonoides muestran actividad frente a la úlcera péptica reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal. Este efecto puede ser mediado por distintos mecanismos: Gastroprotector, por activación de los mecanismos fisiológicos de defensa incrementando la cantidad y calidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoproteico, por estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas, la acción vasoprotectora de los flavonoides implica una mejora en la

microcirculación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neoformación de vasos, actividad antirradicalaria y antioxidante en la génesis de las lesiones ulcerosas, pueden estar implicadas los radicales libres. Antisecretor, disminuyendo el volumen del jugo gástrico, por disminución de la secreción de la pepsina, bloqueando la actividad enzimática de histidina - descarboxilasa, que cataliza la síntesis de la histamina.

Con las literaturas anteriores finalmente a partir de nuestras condiciones experimentales podemos afirmar que el presente estudio aporta una evidencia importante del efecto gastroprotector y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea Ait.* "yawar soqo", al inhibir la úlcera gástrica inducida por la histamina, confirmado con el estudio histopatológico y al disminuir la secreción gástrica y disminuir su acidez, estos efectos es debido a que tiene en su composición metabolitos importantes como son los flavonoides, y por ello el extracto tiene efecto gastroprotector y antiseretorio a una dosis de 300 mg/Kg y 200 mg/Kg, que es similar al de la ranitidina y al basal a diferencia del control y las otras concentraciones del extracto; ya que además se observó en los resultados y los diferentes gráficos que a esa concentración el extracto tuvo un efecto inhibitorio, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal, también se observó que el pH es mayor, esto indica que hubo protección en el estómago del cobayo, del mismo modo en el presente trabajo se observó una disminución significativa del volumen del contenido gástrico a la misma concentración, probablemente por la disminución de la secreción de la pepsina y bloqueando los receptores de la histamina.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" tiene efecto gastroprotector y efecto antisecretoriode acuerdo a los parámetros evaluados como son el pH, volumen e índice de ulceración.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" tiene efecto antiulceroso a dosis 300 mg/Kg y 200 mg/Kg, con pH 3,45 y 3,14; y volumen 22,00 mL y 23,20 mL respectivamente.
3. El extracto hidroalcohólico de "yawar soqo" presenta mejor efecto antiulceroso con un 88,24% a la dosis de 300 mg/Kg y la Ranitidina en un 94,12%.

VII. RECOMENDACIONES

1. Elucidar y aislar los metabolitos secundarios encontrados en el extracto hidroalcohólico Aislar los metabolitos secundarios encontrados en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo" para su mejor estudio.
2. Continuar con el estudio del presente trabajo, usando como fármaco de referencia el omeprazol, y además, determinar otros parámetros como son el índice de acidez, mucus gástrico, secreción de pepsina, para afianzar al trabajo realizado.
3. Continuar investigaciones farmacológicas de recursos propios de nuestro Departamento, con la finalidad de encontrar plantas medicinales con principios activos eficaces en el tratamiento de diferentes enfermedades.

VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. **Álvarez, A., Montero M., Pomar F. y Sánchez E.** 1998. Actividad antiulcerosa de un extracto etanólico de *Bidens pilosa* L. En ratas. Instituto de Gastroenterología. Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. REV. Cubana PlantMed. 1998; 3(3):12-7v.
2. **Arce, R., Molina, J. y Moran, F.** 2007. Efecto protector del *Aloe vera* "sábila" en lesiones gástricas inducidas con etanol en ratas. CIMEL, vol. 12, no.2, p. 71-75. ISSN 1680-8398.
3. **Arroyo, J., Almora, Y., Quino, M., Martínez, J., Condorhuamán, M., Flores, M., Bonilla, P.** 2009. Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. Anales de la Facultad de Medicina, Vol. 70, Núm. 2, 2009, pp. 89-96. Universidad mayor de San Marcos.
4. **Arroyo, J., Rojas J., Cheguayen, J.** 2004. Manual de modelos experimentales de farmacología. Primera edición. Perú.
5. **Averett, J y Huang, S.** 1998. *Flavonoid survey of Oenothera (Onagraceae): Gaurosis, Hartmannia, Kneffia, Paradoxus, and xylopleurum. University Missouri Department Biology. (Napralert) U. S.*
6. **Bautista, R.** 2011. Actividad antimicrobiana del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. UNSCH.
7. **Bravo, L.** 2005. Manual de Farmacoterapia. Edit. Elsevier. España.
8. **Browner, C., Bernard, R. y Ortiz De Montellano.** 1985. *Chemical bases for medicinal plant use in Oaxaca, Mexico. Journal of Ethnopharmacology. Volume 13, Issue 1, March 1985, Pages 57–88.*
9. **Bruneton, J.** 1991. Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia. Editorial. Acribia S.A. España.
10. **Castro, Y.** 2002. Evaluación de la actividad citoprotectora gástrica de *Baccharis genistelloides*, "kimsa kuchus". Tesis para optar el Título profesional de Químico Farmacéutico. Ayacucho.
11. **Casanova, G.** 2004 Actividad antioxidante y antiulcerosa del extracto acuoso liofilizado de *Calceolaria cuneiformes* "ayapazapatum". Ayacucho 2004 Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Ayacucho.

12. **Castañeda, C., Manrique, M., Ibáñez, V., Gamarra, C. y Galán, L.** 2005. Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *Lupinus mutabilis* Sweet “tarwi”, “chocho” en ratas. Lima – Perú.
13. **Chavarría, N.** 2011. Actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Bunchosia armeniaca* “usón” Ayacucho- 2011. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Ayacucho.
14. **Cotran, R.** 1990. Patología estructural y funcional I. Cuarta Edición. Editorial Interamericana. Mac Graw Hill. España.
15. **CYTED.** 1995. Manual de Técnicas de Investigación. Revista Iberoamericana de Ciencia y Tecnología – Perú.
16. **Espinoza, I.** 2002. Determinación de la toxicidad del tallo y de las hojas de *Oenothera rosea* “yawar soqo”. Tesis Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú.
17. **Flórez, J.** 1998. Farmacología Humana. Cuarta edición. Editorial Masson. España.
18. **Gennaro, A.** 2003. Remington Farmacia 20ª edición. Vol. 2. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires – Argentina. 1368 pág.
19. **Goodman, A. y Gillman, A.** 2002. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 9na. Edición. Edit. Mc. Graw-Hill México.
20. **Huamán, O., Sandoval, M., Arnao, I., Bejar, E.** 2007. Efecto del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixaorellana* “achiote”, en la secreción gástrica de ratas. Anales de la facultad de Medicina UNMSM. An Fac Med Lima 2007; 68(4).
21. **Huamán, O., Sandoval, M., Arnao, I., Bejar, E.** 2009. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* “achiote”, en ratas. Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón. Facultad de Medicina UNMSM. Lima – Perú. An. Fac. med. 2009; 70(2):97-102.
22. **Jainu, M. y Devi, C.** 2006. *Antiulcerogenic and ulcer healing effects of Solanumnigrum (L.) on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. J. Ethno pharmacology.* 104: 156 – 163. EE.UU.
23. **Kuklinski, CI.** 2000. Farmacognosia estudio de las drogas y sustancia medicamentosa de origen natural. Primera Edición. Ediciones Omega S.A. España.

24. **Marinel, J.** 2005. Úlceras de la extremidad inferior Editorial GLOSA, S.L. Salamanca. Pág. 25.
25. **Martínez, I.** 2000. Plantas Medicinales. Revista Cubana Oncol. 16 (1):66. Cuba.
26. **Mycek, M., Harvey, R. y Champe, P.** 2000. Farmacología. Segunda edición. Mc GRAW-HILL Interamericana. México.
27. **Mycek M.J., Harvey R, y Champe P.** 2005. Pharmacology. 2a ed. Lippincott's illustrated Reviews.
28. **Miranda M., Cuéllar, A** 2000; Manual de Prácticas de Laboratorio, Farmacognosia y productos naturales. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad La Habana – Cuba.
29. **Montes, P., Salazar, S. y Monge, E.** 2007. Cambios en la epidemiología de la úlcera péptica y su relación con la infección con *Helicobacter pylori*. Hospital Daniel Carrión 2000-2005. Rev. Gastroenterol. Perú, oct. /dic. 2007 vol.27, no.4, p.382-388.
30. **Palacios, J.** 1997. Plantas Medicinales Nativas del Perú. CONCYTEC. Serie Ciencias. Lima – Perú.
31. **Pinto, D. Y Bustamante, G.** 2009. Evaluación de la actividad gastroprotectora de los extractos de llantén *Plantago major* y formulación de un Fitomedicamento. Universidad Mayor de San Simón Cochabamba-Bolivia.
32. **Quick, J.** 2002. Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 2002 - 2005. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. Suiza.
33. **Rang, H. y Dale, M.** 2008. Farmacología. Sexta edición. GEA Consultoría Editorial S.L.L. España.
34. **Rodes, J, y Guardia, J.** 1997. Medicina Interna. Tomo 1. Editorial Masson. Barcelona España.
35. **Rodríguez, M.**1998. Estudio de la biodiversidad de la Cuenca de Cotahuasi. Flora Medicinal. Edit. Acuarela. Arequipa – Perú.
36. **Rodríguez, J.; Castillo, R. y Cerón A.**1996. Estudio fitoquímico-biodirigido de extracto de cuatro plantas medicinales del Municipio de *Epazoyucan*, Resumen de Ponencias del Primer Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México.
37. **Rojas, A.**2002. Evaluación del efecto hepatoprotector de extractos acuosos de *Oenothera rosea* "yawar soq". Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho – Perú.

38. **Rozman, F.** 1996. "Medicina Interna". Tomo I. Editorial Masson. Barcelona – España.
39. **Sandoval, M., Ayala, S., Oré, R., y Arroyo, J.** 2002. Inducción de la formación de moco gástrico por sangre de grado (crotón paladostigma). Centro de investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón, Facultad de Medicina, UNMSM. *An. Fac. Med.* 63(4); 251-6.
40. **Tinco, A.**1998. Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antiinflamatoria de la *Oenothera rosea* "yawar soqo". Tesis de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. UNSCH. Ayacucho-Perú.
41. **Tortora, G.** 2007. Principios de anatomía y fisiología. Editorial Médica Panamericana. 11^a edición. Buenos Aires. Argentina.
42. **Tomás, S.**2002. Farmacología de los antiulcerosos. Servicio de Urgencias. Hospital Mutúa de Terrassa. Emergencia. Barcelona-España.
43. **Varas, R.** 2009. Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum Mili* "Hierba mora" en inducción de úlcera gástrica en ratas. Tesis para optar el Grado Académico de Magister en Farmacología con mención en Farmacología Experimental. UNMSM. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Postgrado.
44. **Velázquez, M.** 1992. Farmacología. Edit. Interamericana- McGraw- Hill, España.
45. **Villar del Fresno, A.** 1999. Farmacognosia General. Editorial Síntesis Farmacia. España.
46. **Viloria-Matos, A., Moreno, M. y Hidalgo, D.** 2001. *Isolation and identification of Betacyanin from fruits of Opuntia boldinghii BR by HPTLC.* Ciencia y Tecnología Alimentaria, diciembre, vol. 3. Número 003.
47. **Wolf, R.** 1983. *New sources of gamma. Linolenic acid. Northern Regional Center Ars (Napraler). U.S.A.*
48. **Zuñiga, A.** 2004. Evaluación de la actividad antiulcerosa del extracto acuoso del tubérculo de *Solanum tuberosum* "papa" en cobayos. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Ayacucho.

ANEXO N° 01



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. Richard Gidalthe, GÓMEZ FERNÁNDEZ, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	MYRTALES
FAMILIA	:	ONAGRACEAE
GENERO	:	Oenothera
ESPECIE	:	<i>Oenothera rosea</i> Ait..
N.V.	:	"yawar suqu", "chupa sangre"

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

Ayacucho. 07 de Mayo del 2012

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

Laura Rocío Medina
JEFE

ANEXO N° 02

Distrito de Huamanguilla provincia de Huanta departamento de Ayacucho.



ANEXO N°03

Oenothera rosea Ait. "yawar soqo" Ayacucho – 2012



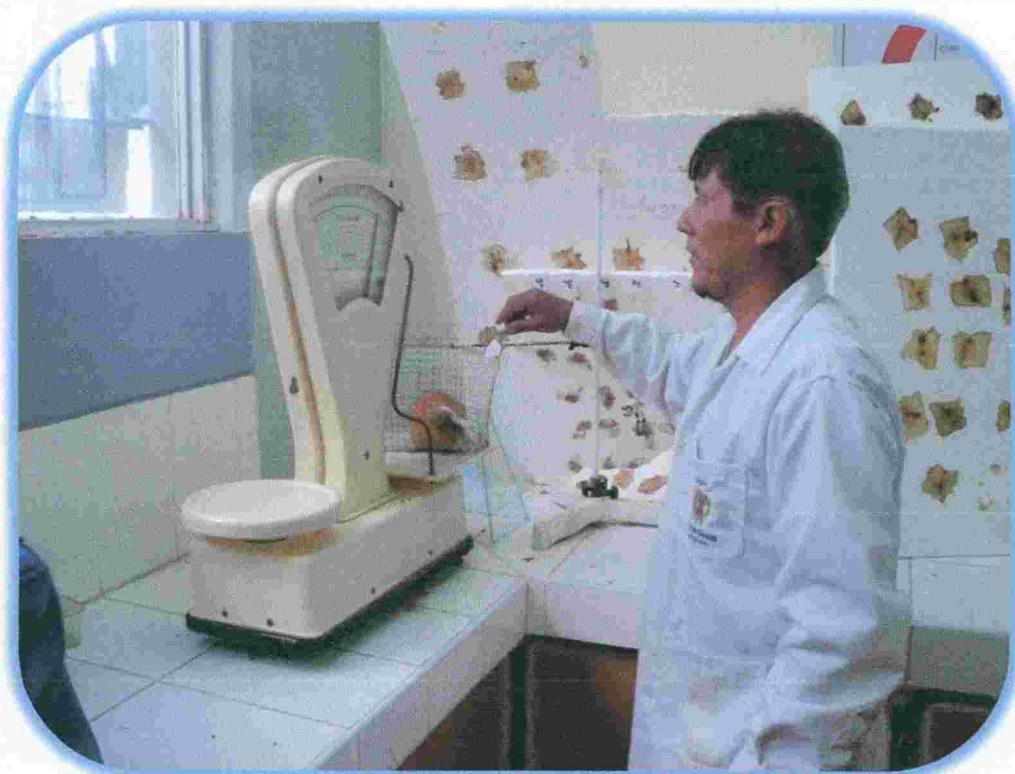
ANEXO N° 04

Histamine dihydrochloride QP. Ayacucho.- 2012.



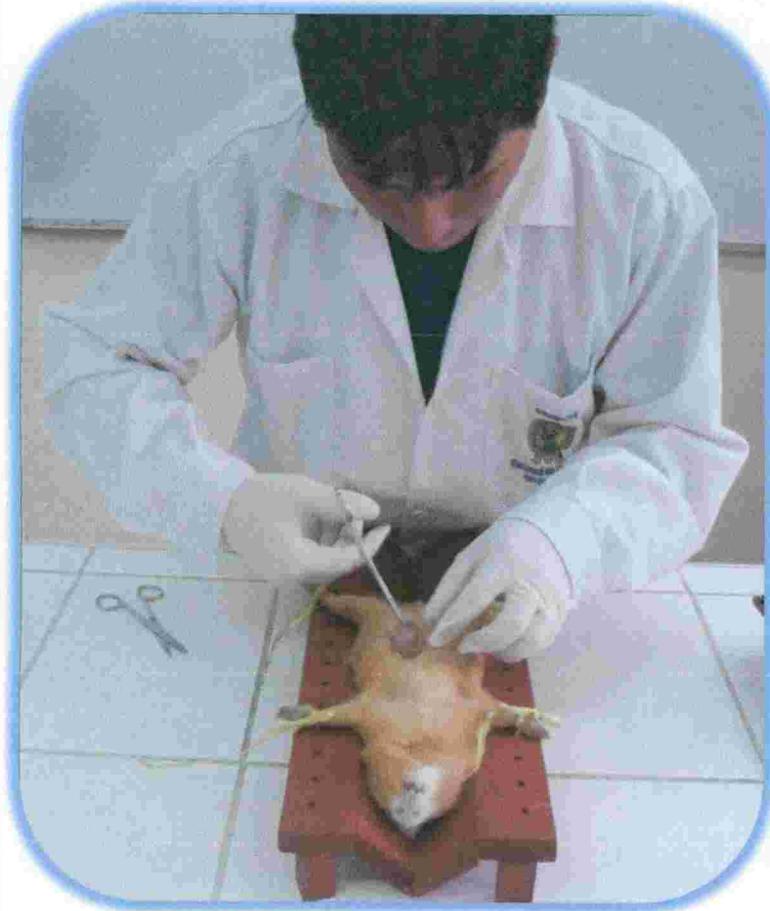
ANEXO N° 05

Proceso de pesado del cobayo para calcular la dosis de extracto, control y blanco.



ANEXO N°06

Ligadura de piloro en cobayos.



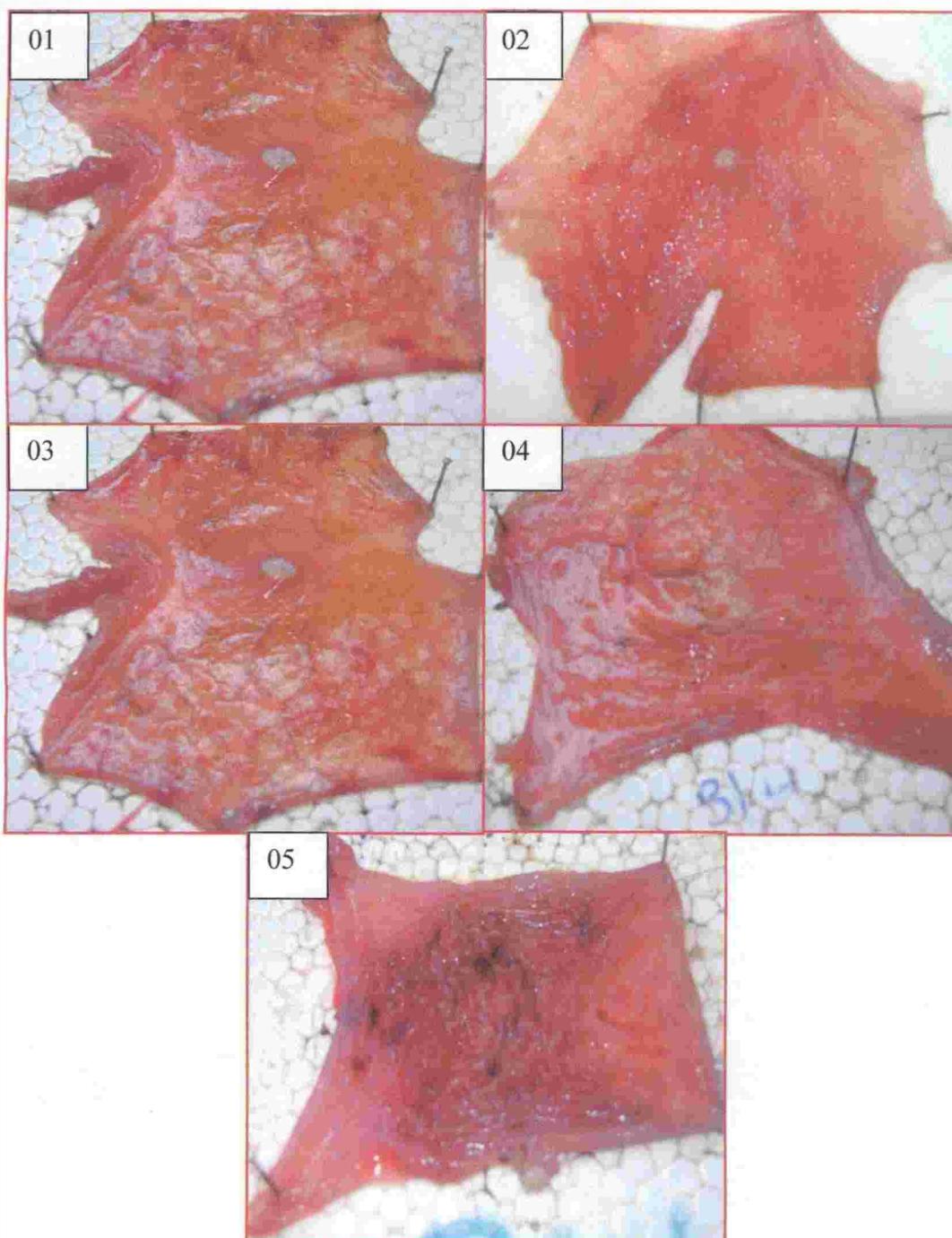
ANEXO N°07

Administración intraduodenal del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo".



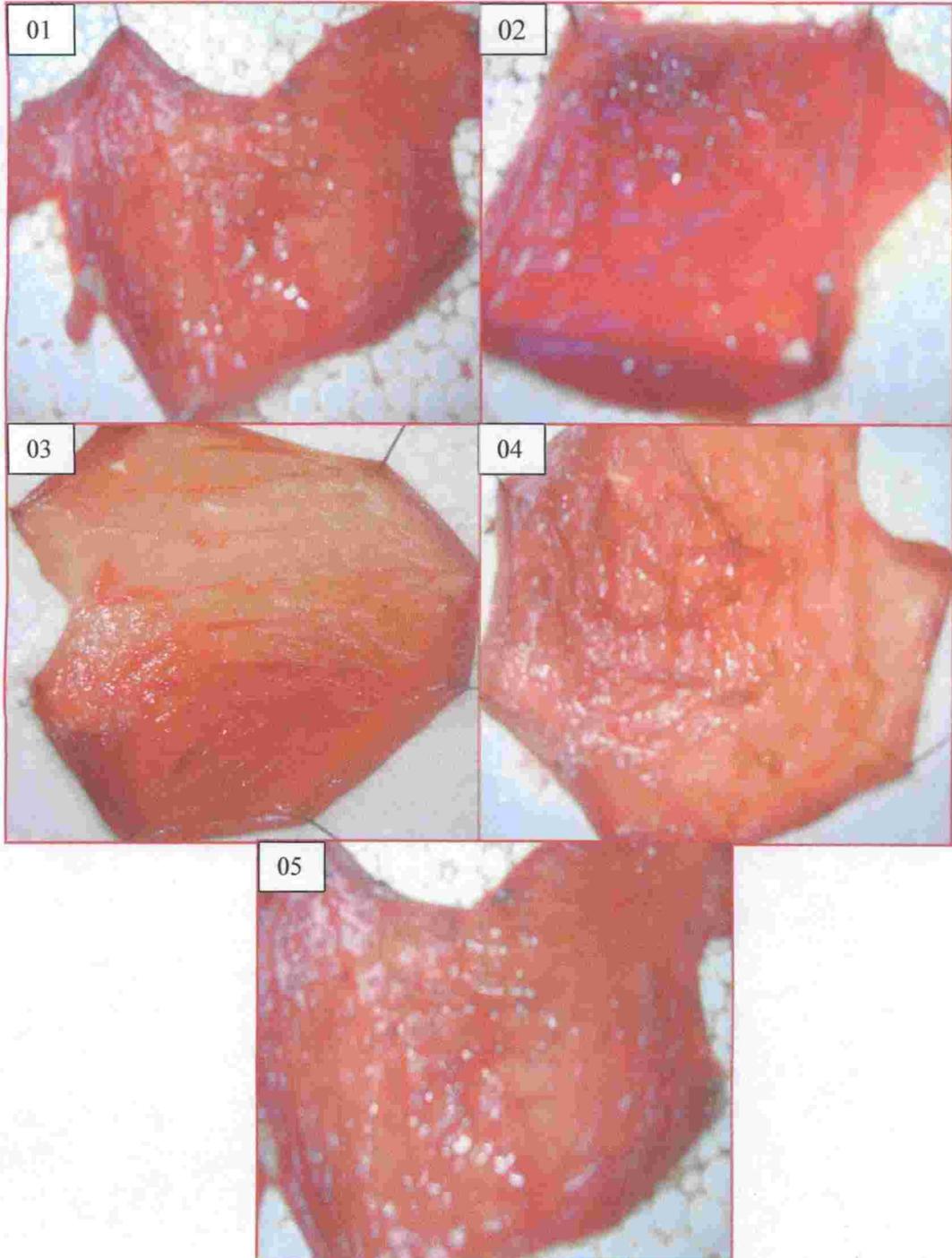
ANEXO N° 08

Lesiones gástricas en el extendido del estómago: **01 y 02**, estómagos solamente tratados con agua destilada (Basal). **03, 04 y 05**, estómagos tratados con el control (agua destilada + histamina).



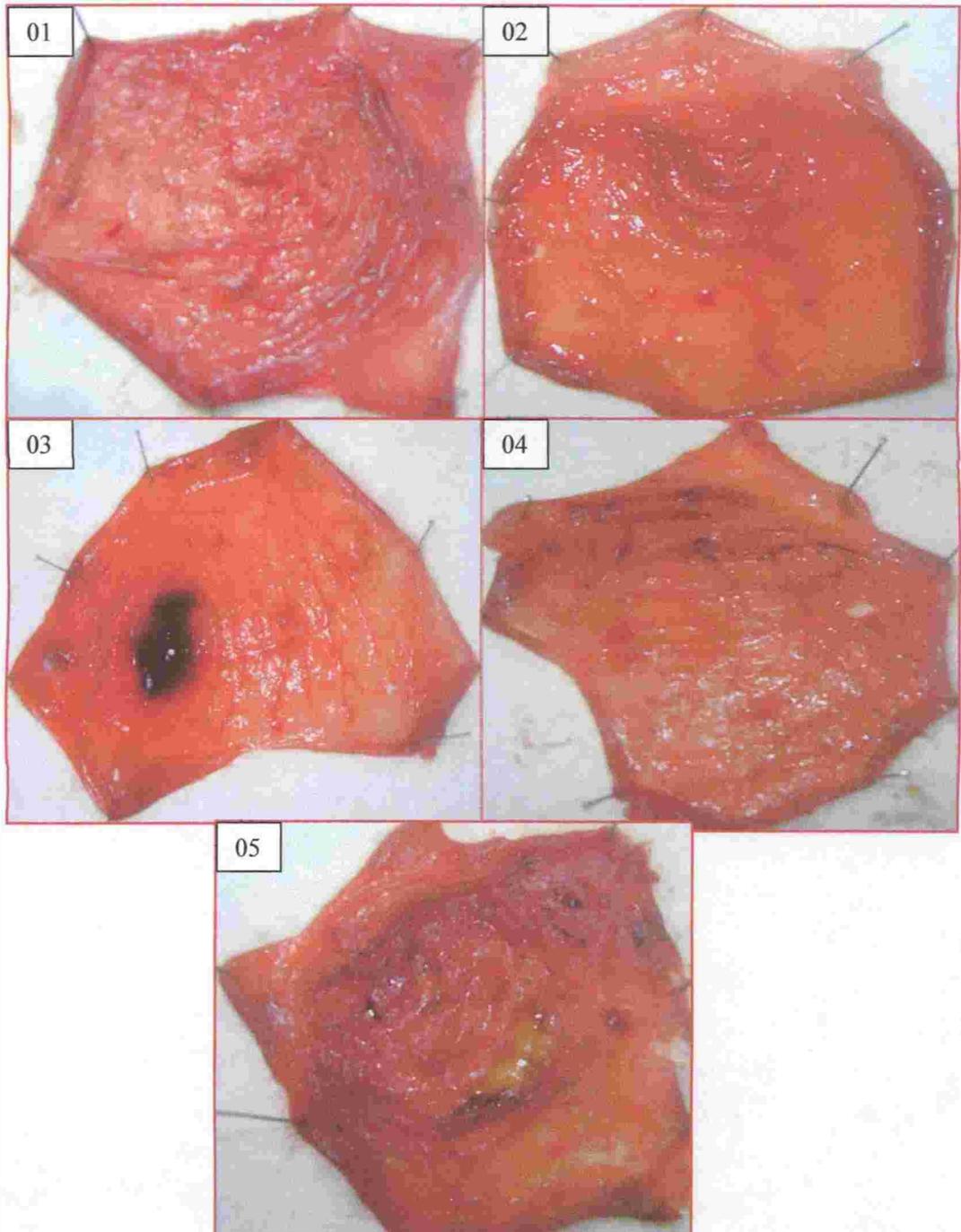
ANEXO N° 09

Lesiones gástricas en el extendido del estómago: 01, 02, 03, 04 y 05:
Estómagos tratados con el patrón ranitidina + histamina.



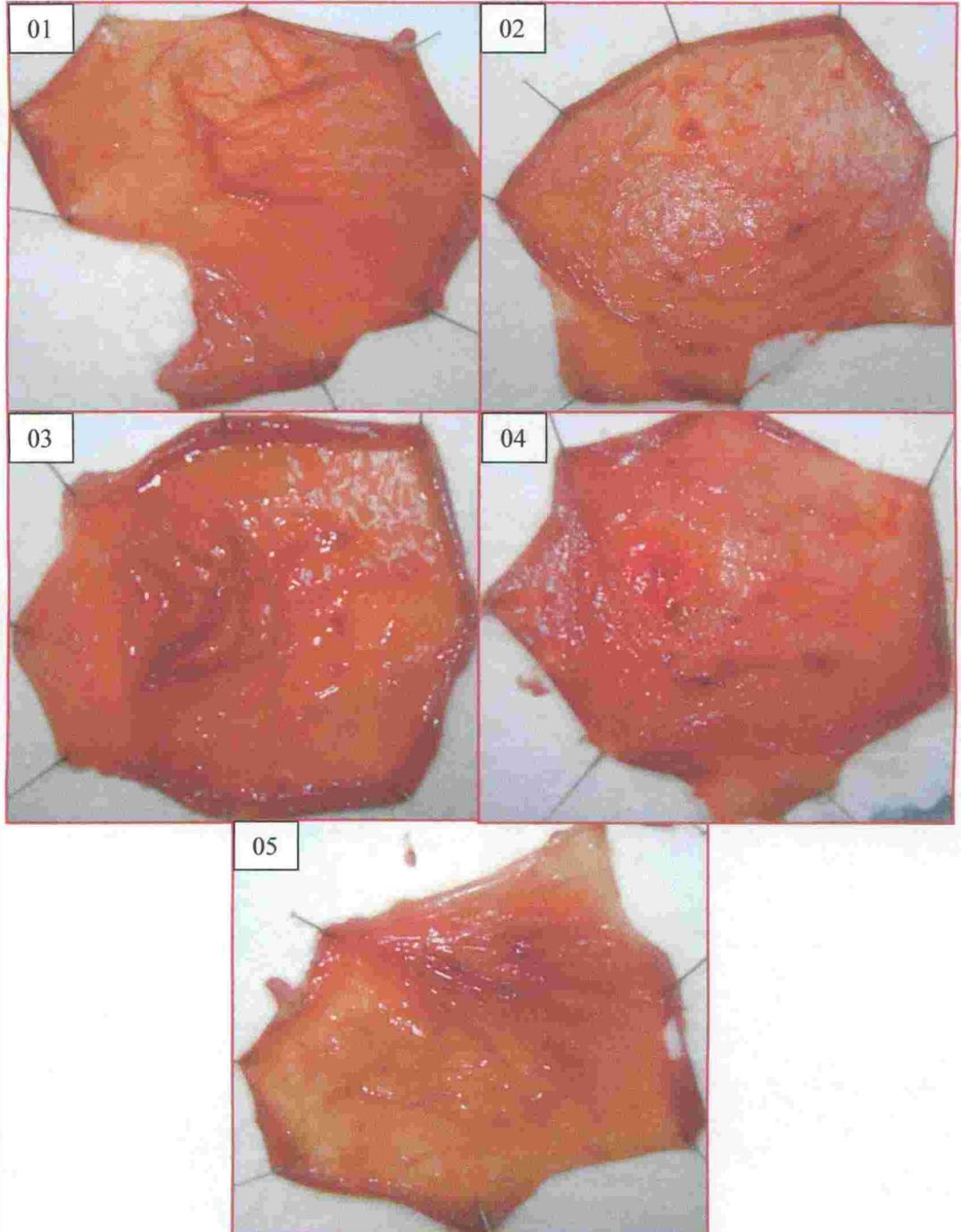
ANEXO N° 10

Lesiones gástricas en el extendido del estómago: 01, 02, 03, 04 Y 05:
Estómagos tratados con 100 mg/kg del extracto de yawar soqo + histamina.



ANEXO N° 11

Lesiones gástricas en el extendido del estómago: 01, 02, 03, 04 Y 05:
Estómagos tratados con 200 mg/kg del extracto de yawar soqo + histamina.



ANEXO N° 13

Análisis de varianza (ANOVA) del efecto antiulceroso (índice de ulceración, pH y volumen del contenido gástrico) de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo", ranitidina, histamina y un basal.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Ph	Inter-grupos	30.987	5	6.197	1207.660	.000
	Intra-grupos	.123	24	.005		
	Total	31.110	29			
VOLUMEN	Inter-grupos	3742.567	5	748.513	461.808	.000
	Intra-grupos	38.900	24	1.621		
	Total	3781.467	29			

ANEXO Nº 14

Prueba de Tukey del efecto antiulceroso (índice de ulceración) de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo", ranitidina, histamina y un basal.

ÍNDICE DE ULCERACIÓN

HSD de Tukey ^a

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa =.05	
		1	2
Basal	5	.00000000	
Ranitidina	5	.20000000	
300 mg/kg	5	.40000000	
200 mg/kg	5	.60000000	
100 mg/kg	5		3.000000
Histamina	5		3.400000
Sig.		.462	.821

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

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5.000.

ANEXO Nº 15

Prueba de Tukey para el efecto antiulceroso (pH del contenido gástrico) de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo", ranitidina, histamina y un basal.

pH

HSD de Tukey ^a

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa= .05			
		1	2	3	4
Histamina	5	1.082000			
100 mg/kg	5		1.286000		
Basal	5			3.042000	
200 mg/kg	5			3.140000	
300 mg/kg	5				3.448000
Ranitidina	5				3.580000
Sig.		1.000	1.000	.291	.073

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

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5.000.

ANEXO N° 16

Prueba de Tukey del efecto antiulceroso (Volumen del contenido gástrico) de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo", ranitidina, histamina y un basal.

VOLUMEN

HSD de Tukey^a

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa = .05			
		1	2	3	4
Basal	5	17.80000			
Ranitidina	5		21.20000		
300 mg/kg	5		22.00000		
200 mg/kg	5		23.20000		
100 mg/kg	5			39.20000	
Histamina	5				48.40000
Sig.		1.000	.169	1.000	1.000

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

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5.000.

ANEXO Nº 17

Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* Ait. "yawar soqo". Ayacucho - 2012.

EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO		
CATEQUINAS ▪ Luz U.V.	+	Color verde carmelita
RESINAS ▪ Con agua destilada	+	Precipitado
AZUCARES REDUCTORES ▪ Ensayo de Fehling	++	Precipitado rojo
LACTONAS ▪ Reactivo de Baljet	+	Color anaranjado
TRITERPENOS Y ESTEROIDES ▪ R. Lieberman Burchard	++	Color verde oscuro
SAPONINAS ▪ Prueba de espuma	++	Presencia de espuma
TANINOS ▪ Reactivo Cloruro férrico	+++	Color rojo vino
AMINOACIDOS ▪ Reactivo de Ninhidrina	++	Color azul violáceo
QUINONAS ▪ Reactivo de Borntrager	+	Color rosado
FLAVONOIDES ▪ Prueba de Shinoda	+++	Color rojo

LEYENDA:

Escaso : (+)
Moderado : (++)
Abundante : (+++)

**ANEXO N° 18
MATRIZ DE CONSISTENCIA**

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
<p>Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea</i> Ait. "yawar soqo" Ayacucho - 2012.</p>	<p>¿Tendrá efecto antiulceroso el extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea</i> Ait "yawar soqo"?</p>	<p>Objetivo general: Evaluar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos <i>Oenothera rosea</i> Ait "yawar soqo".</p> <p>Objetivos específicos: Determinar el efecto gastroprotector y el efecto antisecretorio del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos <i>Oenothera rosea</i> Ait "yawar soqo". Determinar la concentración óptima del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos <i>Oenothera rosea</i> Ait "yawar soqo" con efecto antiulceroso en cobayos. -Comparar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos <i>Oenothera rosea</i> Ait "yawar soqo" con un estándar en cobayos.</p>	<p><i>Oenothera rosea</i> Ait., es un recurso vegetal utilizado como antitrombótico por su capacidad para disolver coágulos sanguíneos y si además tiene la propiedad vasodilatadora, su utilización como agente antitrombótico se incrementará y ampliará su área de difusión para tratar problemas cardiovasculares, Chen y col (2000), investigaron el efecto relajante Tinco (1998), reportó la presencia de taninos, flavonoides, azúcares reductores, saponinas, mucilagos, principios amargos, catequinas, resinas, lactonas, esteroides y triterpenos en los diferentes extractos: etéreo, alcohólico y acuoso. Rodríguez y col. (1996), estudiaron la especie <i>Oenothera rosea</i> Ait., junto a otras especies empleadas para males intestinales y para la inflamación de garganta.</p>	<p>El extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de <i>Oenothera rosea</i> Ait "yawar soqo" tienen efecto antiulceroso.</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE El extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de <i>Oenothera rosea</i> Ait "yawar soqo". > Indicadores: -Concentraciones de 100, 200, 300 mg/kg del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de <i>Oenothera rosea</i> Ait "yawar soqo".</p> <p>VARIABLE DEPENDIENTE Efecto antiulceroso > Indicadores: -Número de ulceraciones. -Peso del estómago. -pH y Volumen.</p>	<p>Tipo: Experimental- Diseño: Aleatorio de Estimulo Creciente. Nivel: Analítico Población: <i>Oenothera rosea</i> Ait. "yawar soqo", del distrito de Huamanguilla. Provincia de Huanta. Departamento de Ayacucho Muestra, 10 kg serán trasladados al Laboratorio de Farmacognosia para su adecuado tratamiento. Unidad Experimental: Cobayos machos de un peso entre los 600 a 800 g de peso del INIA El efecto antiulceroso será determinado según Arroyo y Col. (2004).</p>

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D. Nº 450-2012-FCB-D

Bach. Richard Gidalthe GÓMEZ FERNÁNDEZ

En la ciudad de Ayacucho, siendo las tres de la tarde del día viernes 06 de diciembre del 2012 en el Auditorium de la Facultad de Ciencias Biológicas bajo la presidencia del Decano de la Facultad de Doctor Tomás CASTRO CARRANZA, y con la asistencia de los docentes: Mg. Marco ARONÉS JARA, Dr. Aldo TINCO JAYO (Asesor), Dr. Edwin ENCISO ROCA y Mg. Maricela LÓPEZ SIERRALTA, quien además actuará como Secretaria Docente, para recepcionar la Tesis: Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de *Oenothera rosea* L. Her ex Ait "yawar soqo" en cobayos Ayacucho 2012, presentado por el Bachiller Richard Gidalthe GÓMEZ FERNÁNDEZ, quien pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

El Decano inició el acto de sustentación indicado al sustentante el tiempo de exposición no mayor a cuarenta y cinco minutos, luego del cual los miembros del Jurado realizan observaciones o preguntas.

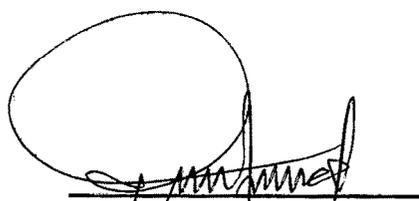
Luego el decano invita al sustentante y público, para que abandonen el Auditorium dejando al Jurado calificador que puedan deliberar y emitir la calificación correspondiente:

Jurado Calificador	Exposición	Respuestas	Promedio
Mg. Marco Aronés Jara	17	17	17
Mg. Maricela López Sierralta	16	16	16
Dr. Aldo Tinco Jayo	17	17	17
Dr. Edwin Enciso Roca	17	17	17
PROMEDIO TOTAL			17

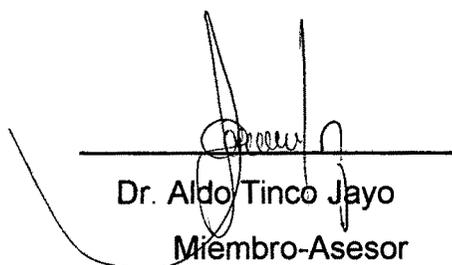
De la evaluación el sustentante obtuvo la calificación promedio de **DIESCISIETE (17)** de lo cual dan fe los miembros estampando su firma al pie de la presente. Culmina el acto de sustentación siendo las cinco de la tarde.



Dr. Tomás Castro Carranza
Presidente



Mg. Marco Aronés Jara
Miembro



Dr. Aldo Tinco Jayo
Miembro-Asesor



Dr. Edwin Enciso Roca
Miembro
4to. Jurado



Mg. Maricela López Sierralta
Miembro
Secretaria Docente