

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA



Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico del fruto
de *Carica papaya* L. "papaya" Ayacucho – 2012.

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

PRESENTADO POR:

Bach. Rolando Henry MENESES LUYO

AYACUCHO- PERÚ

2012

DEDICATORIA

A mis adorados padres Lucy y Justo; mis hermanos Roger, Deybis, Francis y Kelly por el amor, orientación, dedicación y el apoyo incondicional que me han brindado para lograr mi objetivo.

A mi pequeña hija Nathaly, por ser la fuente de mi inspiración y el motor que me impulsa para seguir el camino de la vida.

A Yuly Karina por su amor, 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; Dr. Edwin C. Enciso Roca y Mg. Q.F. Pablo Ventura Común.
- 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.

INDICE

	Pág.
RESUMEN	v
I. INTRODUCCION	01
II. MARCO TEORICO	04
2.1. Antecedentes	04
2.2. Características botánicas	05
2.2.1. <i>Carica papaya</i> L. "papaya"	05
2.2.2. Clasificación taxonómica	06
2.2.4. Composición química	08
2.2.5. Actividades farmacológicas de la papaya	08
2.3. Úlcera	12
2.3.1. Úlcera gástrica	12
2.3.2. Úlcera duodenal	13
2.3.3. Factores defensivos de la mucosa gastroduodenal	13
2.3.4. Tratamiento de la úlcera	15
2.4. Histamina	18
2.4.1. Estructura química de la histamina	20
2.5. Ranitidina	20
2.5.1. Estructura química de la ranitidina	20
2.5.2. Mecanismo de acción de la ranitidina	21
2.5.3. Farmacocinética de la ranitidina	21
III. MATERIALES Y METODOS	22
3.1. Ubicación	22
3.2. Población	22
3.3. Muestra	22
3.4. Material biológico	22
3.5. Diseño metodológico	23
3.6. Análisis de datos	27
IV. RESULTADOS	28
V. DISCUSION	34
VI. CONCLUSIONES	43
VII. RECOMENDACIONES	44
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
ANEXOS	

TÍTULO: Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* “papaya” Ayacucho – 2012.

AUTOR: Bach. Rolando Henry MENESES LUYO.

ASESOR: Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación fue realizado en los laboratorios del área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de diciembre del 2011 a mayo del 2012. Se estudió el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* “papaya” en cobayos; los frutos de la papaya fueron recolectados del distrito de Santa Rosa, provincia de La Mar, región Ayacucho. La ulceración gástrica fue inducida según el método de Lee, que se basa en la producción de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto y como tratamientos, concentraciones de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg del extracto hidroalcohólico, agua destilada como control y ranitidina 150 mg como patrón. El tamizaje fitoquímico reportó la presencia de: taninos y fenoles, flavonoides, lactonas y/o cumarinas, aminoácidos, saponinas y azúcares reductores. Según la Escala de Marhuenda se encontró mayor protección a 400 mg/kg. En el estudio del contenido gástrico de extracto a dosis de 400 mg/kg, mostró un pH de 4.79; volumen de contenido gástrico 20.99 mL y un porcentaje de inhibición (%IIUG) de 83.33%, la concentración de 200 mg/kg tuvo %IIUG de 62.50% y la de 100 mg/kg %IIUG de 0%, mientras que la ranitidina tuvo un porcentaje de Inhibición de Úlcera Gástrica de 91.67%.

Se concluye que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* “papaya”, tiene efecto antiulceroso frente al daño inducido por etanol absoluto.

Palabras clave: *Carica papaya L.*, 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 (Martinez, 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* "kimsacuchus" (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 Daniel 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., 2004).

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 *Carica papaya L.* "papaya", como agente antiulceroso usando el extracto hidroalcohólico a concentraciones de: 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg. Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general:

- Evaluar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya".

Objetivos específicos:

1. Realizar el análisis cualitativo fitoquímico del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Carica papaya L.* "papaya".
2. Comparar los resultados obtenidos del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya" con un estándar.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES.

El efecto antiulceroso fue ampliamente investigado en 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).

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:

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 experimental de la actividad citoprotectora gástrica de *Baccharis genistelloides* "kimsacuchus", 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.

Zuñiga (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. CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS.

2.2.1. *Carica papaya* L. "papaya".

La papaya es una fruta bastante perecedera y muy frágil, debido a su suave y fina piel, por ello se la debe manipular con cuidado. Cuando está madura se ha

de conservar en el frigorífico, dónde se mantendrá en buenas condiciones durante aproximadamente una semana. Si aún no ha madurado, se la debe dejar a temperatura ambiente hasta que la piel verde amarillee. La pulpa es roja anaranjada o rojiza, con un tono más o menos intenso. La papaya de pulpa roja es más sabrosa (Quick, 2002).

Su aroma recuerda al melón, y el dulzor de su pulpa, al de la pera, el melón o la fresa. Su interior está lleno de semillas negras o grises de sabor picante.

La época de recolección llega cuando los frutos empiezan a ablandarse y a perder el color verde del ápice. La madurez se alcanza a los 4 ó 5 días de la recolección y los frutos toman un color amarillo. Debido a su piel delgada, se trata de frutos muy delicados, por lo que se magullan fácilmente. Se deben mantener durante cortos periodos de tiempo a temperatura entre 10 a 12°C.

La papaya es una de las frutas más apreciadas en las regiones tropicales, no solo por su delicioso sabor, sino también por sus cualidades medicinales (Brack, 1999).

2.2.2. Clasificación taxonómica.

La determinación botánica se realizó según el sistema de clasificación de Cronquist. A. (1998) y es como sigue:

❖ DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
❖ CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
❖ SUB CLASE	: DILLENIIDAE
❖ ORDEN	: VIOLALES
❖ FAMILIA	: CARICACEAE
❖ GÉNERO	: <i>Carica</i>
❖ ESPECIE	: <i>Carica papaya L.</i>
❖ NOMBRE VULGAR	: “papaya”.

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

2.2.3. Características botánicas.

La planta posee un **tronco** sin ramas, de una altura entre 1,8 y 6 metros, coronado por follaje en forma palmeada, provisto de largos peciolo. El mismo conserva aun en los especímenes maduros una textura succulenta y turgente, escasamente leñosa; y presenta numerosas cicatrices características, producto del crecimiento y caídas consecutivas del follaje superior. Esta savia lechosa contiene una enzima muy útil, la **papaína**, empleada como ablandador de carnes: en las parrillas o barbacoas se emplea el jugo que fluye al cortar la corteza de la lechosa verde para rociarlo sobre la carne a la cual deja sumamente tierna y jugosa (Font Quer, 1989).

Las hojas de tipo palmeadas poseen largos pedúnculos y lóbulos, midiendo las hojas hasta 24 cm de diámetro y los tallos alrededor de 61 centímetros de largo, son simples, palminervas, lobuladas, cuyos peciolo son largos y huecos, la vida de una hoja es de 4 a 6 meses (Font Quer, 1989).

Las flores están formadas por un largo tubo constituido por los pétalos soldados, en cuyo interior se encuentran 10 estambres, colocados en dos tandas de a cinco cada una. La flor tiene un pequeño pistilo rudimentario y carece de estigmas (Font Quer, 1989).

Los frutos poseen una textura suave y una forma oblonga, y pueden ser de color verde, amarillo, naranja o rosa. Pudiendo pesar hasta 9 kg en la mayoría de los casos no suelen pesar más de 500 o 600 g, especialmente en una variedad de cultivo de plantas enanas, muy productivas y destinadas generalmente a la exportación, por su mayor duración después de la cosecha y antes de su consumo. La talla de los frutos disminuye en función de la edad de la planta (Font Quer, 1989).

2.2.4. Composición química.

Es uno de los frutos más importantes y de mayor consumo. Muy apreciada por sus propiedades nutritivas y su delicado sabor. Ideal para regímenes, por contener vitaminas B1, B2 y Niacina o B3, todas del Complejo B, que regulan el sistema nervioso y el aparato digestivo; fortifican el músculo cardíaco; protegen la piel y el cabello y son esenciales para el crecimiento. Contiene también vitaminas A y C, es rica en minerales como Calcio, Fósforo, Magnesio, Hierro, Azufre, Silicio, Sodio y Potasio. Por otra parte tiene bajo valor calórico, cerca de 53 calorías por cada 100 gramos de fruta, además tiene carbohidratos totales 6.30 g., fibra 1.90 g., potasio 211 ug, magnesio 8 ug, vitamina C 82.0 ug, ácido fólico 1 ug, gran cantidad de agua, 82.52 g. El contenido de fibra mejora la digestión. Tiene propiedades astringentes. Asimismo, su cáscara contiene una sustancia, la papaína, que tiene múltiples usos (Brack, 1999).

2.2.5. Actividades farmacológicas de la *Carica papaya* L. "papaya".

Carica papaya L. "papaya" es una fruta tropical de origen americano que en la actualidad crece tanto en América, Asia como África. Su fruto es carnoso y comestible. Se considera a este producto un suplemento alimenticio rico en vitaminas A y C, antioxidantes como los flavonoides, poli fenoles y carotenoides, además de ser rico en azúcares.

Todos los organismos producimos sustancias que tienen capacidad de captar estos radicales libres, si bien es cierto que las plantas son las principales productoras de las mismas. Compuestos aromáticos derivados del fenol, del ácido gálico, de los taninos o del ácido cinámico funcionan como antioxidantes, por lo que se recomienda que formen parte de la dieta habitual. El extracto de papaya se supone que posee una abundancia de esos productos fuera de lo

común por lo que algunos especialistas la consideran que tiene propiedades antioxidantes, al menos "in vitro" (Borrelli e Izzo, 2000).

2.2.5.1. 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 histidin – carboxilasa, que cataliza la síntesis de histamina (Villar del Fresno, 1999).

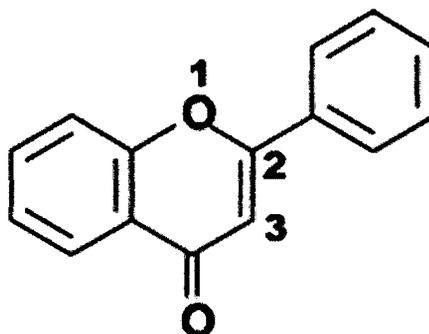


Figura N° 01: 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides (Villar del Fresno, 1999).

2.2.5.2. 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).

2.2.5.3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LA PAPAYA.

La papaína, es un enzima proteolítica (que deshace las proteínas de los alimentos), similar a la pepsina que está en nuestro jugo gástrico, lo que le confiere sus beneficiosas propiedades digestivas. En afecciones digestivas tales como la gastritis, la hernia de hiato, la pirosis o acidez, etc., resulta muy

adecuada, ya que contribuye a neutralizar el exceso de acidez del estómago. La acción suavizante y antiséptica sobre las mucosas digestivas, la hacen muy útil en caso de gastroenteritis y colitis de cualquier tipo (Litter, 1995).

Las vitaminas "C" y "A", como antioxidantes, contribuyen a reducir el riesgo de múltiples enfermedades, entre ellas por ejemplo las cardiovasculares, las degenerativas e incluso el cáncer. La vitamina "A" también es necesaria para mantener en buen estado la buena salud de las células de la piel. Su contenido de fibra le confiere propiedades laxantes. La fibra previene o mejora el estreñimiento, contribuye a reducir las tasas de colesterol en sangre y al buen control de la glucemia en la persona que tiene diabetes. Ejerce un efecto saciante, lo que beneficia a las personas que llevan a cabo una dieta para perder peso (Nasson, 2000).

2.2.6. Usos tradicionales.

La ingesta del fruto ayuda a mejorar la digestión, especialmente cuando hay deficiencia de ácidos gástricos, lo cual conlleva a digestiones pesadas, lentas y con abundancia de eructos y gases (dispepsia) la papaína estimula la producción de los jugos pancreáticos lo que permite digerir mejor los alimentos. Aquí viene lo paradójico pues esta planta aumenta la producción de jugos gástricos en casos de insuficiencia hepatobiliar, pero al mismo tiempo, tiene la capacidad de proteger el estómago cuando este se encuentre irritado por lo que será adecuada su ingestión en casos de gastritis o cuando exista la posibilidad de desarrollarla por exceso de ácidos o ingestión habitual de medicamentos (Aldave, 1988).

Los compuestos activos más importantes son quimopapaína y la papaína, eficaces en el tratamiento de los trastornos digestivos y otras alteraciones a nivel gastrointestinal. Además la papaína tiene funciones reguladoras del aparato

digestivo, función determinada por las propiedades de la papaína y actúa tanto a nivel estomacal como intestinal. En casos de diarreas tiene propiedades astringentes esto con el fruto verde hervido al mismo tiempo puede ser utilizado en casos de estreñimiento para facilitar las deposiciones(Cáceres, 1995).

Los alcaloides como la carpaína o la caricina se encuentran en las semillas y la podemos consumir machacando con miel para enmascarar el sabor picante de las semillas. La papaya también puede ser usado como: bactericida, cardiotónico ya que contiene un principio activo similar a la digitoxina en su efecto farmacológico, cólicos renales, bacteriostático, antihipertensivo, anti anémico o antirreumático, las semillas no deben ser utilizadas por un período superior a cinco días. Además destaca, el efecto cicatrizante de esta fruta, “pudiendo emplearse en los casos de úlceras gástricas” (Aldave, 1988).

2.3. ÚLCERA.

Es una lesión en forma de herida más o menos profunda, desde la capa superficial hasta la *muscularis mucosae* formando un cráter rodeado de un infiltrado inflamatorio; pueden tener origen y localización muy variada, las más frecuentes son las que afectan a la pared del estómago o duodeno que se llaman úlceras pépticas. Cuando esta lesión se localiza en el estómago se denomina úlcera gástrica y cuando lo hace en la primera porción del intestino delgado se llama úlcera duodenal (Moreira, 2004).

2.3.1. Úlcera gástrica.

Son lesiones que destruyen una parte ilimitada de la mucosa gástrica, penetra a través de la *muscularis mucosae* y puede llegar hasta las capas más profundas de la pared estomacal. Sus bordes se engruesan, sobresaliendo sobre la zona en que se produce la pérdida de tejidos (Rodes y Guardia, 1997).

La causa de la úlcera es un desequilibrio entre los factores agresivos para la mucosa gastroduodenal y los defensivos. Entre los agentes agresivos los más

importantes son la secreción de ácido gástrico que se realiza por las células parietales, la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* (causante de la mayoría de los casos) y los tratamientos con medicamentos. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como la aspirina y el ibuprofeno. Los factores protectores son la secreción gástrica de moco y bicarbonato, el flujo sanguíneo adecuado a la mucosa gastroduodenal, los mecanismos naturales de reparación de la mucosa y la secreción de prostaglandinas que estimulan la producción de moco y bicarbonato (Nasson, 2000).

2.3.2. Úlcera duodenal.

La úlcera duodenal es una zona de pérdida de mucosa en el duodeno, que se extiende más allá de la *muscularis mucosae*, llegando excepcionalmente, a penetrar todas las capas. Hoy en día la úlcera de duodeno es la forma más frecuente de úlcera péptica. Suele aparecer entre los 30-50 años de edad, afecta por igual a ambos sexos (Nasson, 2000).

2.3.3. 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.

2.3.3.1. 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 CO₂ proveniente de la circulación sanguínea se convierte en bicarbonato. La capa de moco – bicarbonato crea, por tanto, una gradiente de pH desde el medio ácido luminal hasta la neutralidad en la superficie de la mucosa (Rozman, 1996).

FACTORES DEFENSIVOS DE LA MUCOSA GASTRODUODENAL

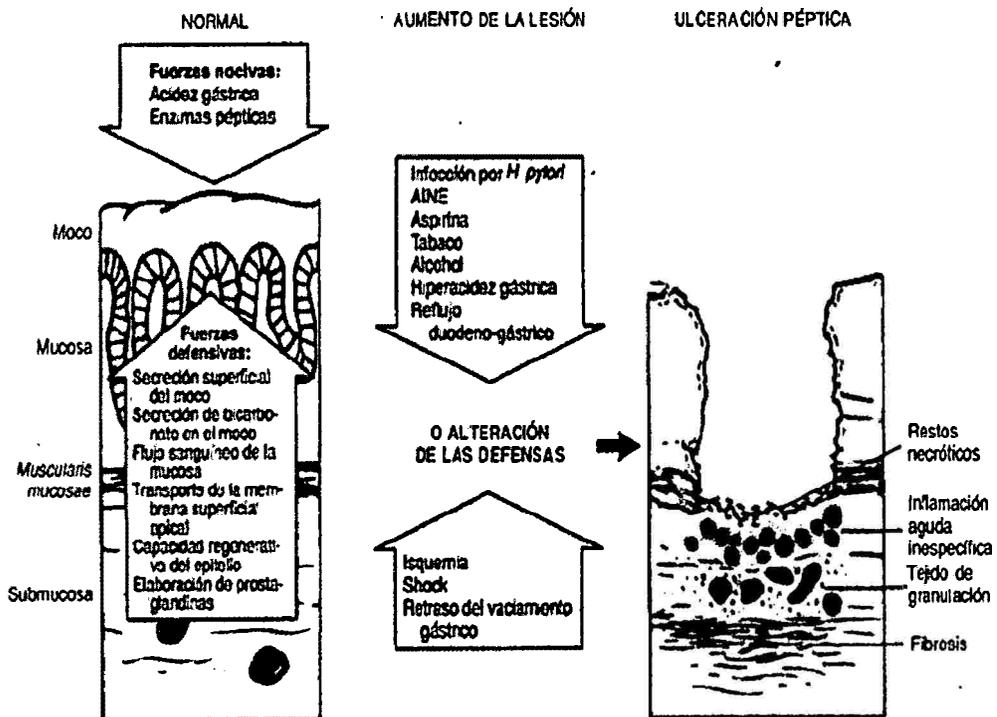


Figura N° 02: Mecanismo de defensa de la mucosa gastroduodenal (Flores, 1998).

2.3.3.2. 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 Adenosin Trifosfato (ATP), disminuye la resistencia de la barrera, así sucede con las denominadas úlceras de estrés (Rodes y Guardia, 1997).

2.3.3.3. 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 se encuentre sana. Este proceso exige un flujo sanguíneo adecuado y es inhibido ante la presencia masiva de ácido (Rozman, 1996).

2.3.3.4. 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).

2.3.4. 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 antsecretorios 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:

2.3.4.1. 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 ATPasa, 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).

2.3.4.2. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2 .

Actúan bloqueando los receptores H_2 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 antisecretores 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).

2.3.4.3. 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).

2.3.4.4. 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 *H. 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 *H. 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).

2.3.5. Antagonistas del receptor H₂ de la histamina.

La creación del receptor H₂, en el decenio de 1970, brindó pruebas irrefutables de la importancia de la histamina endógena en el control fisiológico de la secreción gástrica y transformó el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica (Goodman y Gilman, 2002). Los primeros mantenían el anillo imidazólico de la histamina, pues se creía que era esencial para mantener la afinidad por el receptor H₂; a este grupo pertenecen: El primero que fue utilizado de forma generalizada, la cimetidina. Posteriormente aparecieron nuevos fármacos en los que el anillo es de tipo furano, como la ranitidina, o de tipo tiol, como la famotidina y la nizatidina. Los antagonistas del receptor H₂ se absorben con rapidez y eficiencia después de la administración oral; se alcanzan

concentraciones plasmáticas máximas en plazo de una hora a dos horas. Su principal acción es controlar la secreción gástrica. Además son fármacos que antagonizan competitivamente la acción de la histamina sobre los receptores H₂ (Flores, 1998).

2.3.6. Propiedades farmacológicas de los antihistamínicos H₂.

Los antihistamínicos H₂ reducen la actividad secretora gástrica, en condiciones basales como en la estimulación 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 pepsina. La reducción de la concentración de hidrogeniones puede provocar un aumento de secreción y concentración de gastrina, lo que explicaría los fenómenos de rebote que a veces se observan al suspender la administración del antihistamínico H₂ (Flores, 1998).

Se usa en el tratamiento farmacológico de la úlcera péptica, en los desórdenes relacionados con la secreción gástrica, incluyendo reflujo gastroesofágico, enfermedades de la úlcera por el estrés y AINEs (Wolfe y Sach, 2000).

Los antagonistas H₂ protegen a los animales de experimentación contra la ulceración gástrica inducida por estrés, ligadura pilórica, salicílicos, agonistas del receptor H₂ y agentes colino miméticos, tanto por vía intravenosa como por la bucal (Goodman y Gilman, 2002).

2.4. HISTAMINA.

La histamina es un imidazol involucrado en las respuestas locales del sistema inmune. La histamina proviene de la descarboxilación del aminoácido histidina, una reacción catalizada por la enzima L-histidina descarboxilasa.

Esta síntesis ocurre en varias células: mastocitos y basófilos en el tejido conectivo y mucosas, células similares a las enterocromafines en la región del píloro y neuronas en el hipotálamo. La histamina de mastocitos y basófilos se almacena en gránulos citoplasmáticos junto con otras sustancias. La histamina actúa en la respuesta inflamatoria, siendo sus células diana las células del músculo liso de bronquios y de intestino, produciendo bronco constricción y aumento de los movimientos peristálticos, respectivamente. También actúa sobre las células endoteliales de vasos sanguíneos, provocando vasodilatación y aumento de permeabilidad con una llegada de mayor flujo de sangre a la zona y edema. En los leucocitos (neutrófilos, macrófagos y linfocitos) induce quimiotaxis. Esto ocurre gracias a que estas células expresan receptores de la histamina conocidos como receptores H_1 . Todo esto conduce a una respuesta inflamatoria con rubor, calor, picor y edema, entre otros signos, en la zona afectada (Goodman y Gilman, 2002).

La histamina, en concreto, interviene en la respuesta inmediata. Esta hipersensibilidad ocurre en procesos como el asma, la rinitis y la anafilaxia. En ellas puede haber dificultad al respirar, congestión y tos debido a la broncoconstricción, hipotensión debida a la vasodilatación e infiltrado de leucocitos y edema. Frente a estos procesos se usan antihistamínicos para paliar los síntomas. Los antihistamínicos son sustancias que actúan sobre los receptores H_1 , actuando como agonistas inversos (mantienen al receptor en estado inactivo). La histamina producida por las células similares a las enterocromafines (ECL) de la región del píloro regula la producción de ácido gástrico actuando sobre la célula parietal que tiene receptores H_2 para la histamina. A su vez, la producción de histamina por las ECL está regulada por la gastrina producida por las células G del estómago (Goodman y Gilman, 2002).

2.4.1. Estructura química de la histamina.

La histamina es una amina compuesta por un anillo imidazólico y un grupo etilamino como cadena lateral. Químicamente, la histamina es 2-(4-imidazol)etilamina y su fórmula es $C_5H_9N_3$. Una vez formada, la histamina es almacenada o rápidamente inactivada. Algunas formas de intoxicación alimentaria, se deben a la conversión de histidina en histamina en la comida descompuesta o mal refrigerada, como el pescado. Ayuda a la respuesta inflamatoria del sistema inmunitario (Goodman y Gilman, 2002).

2.5. RANITIDINA.

La ranitidina viene a ser un antagonista de los receptores H_2 , que disminuye la secreción basal y nocturna de ácido, y la estimulada por los alimentos y otros factores; reducen tanto el dolor de la úlcera duodenal y apresuran la cicatrización. Para el tratamiento de las úlceras duodenales asociadas al tratamiento con AINE, es eficaz y consiste en la administración de una dosis grande antes de ir a dormir o la mitad de esta dosis dos veces al día. Las úlceras duodenales suelen cicatrizar en un plazo de cuatro a ocho semanas de tratamiento, pero no ofrece protección frente a las úlceras gástricas (Goodman y Gilman, 2002).

2.5.1. Estructura química de la ranitidina.

Los antagonistas de H_2 en uso clínico son análogos de la histamina que contiene una cadena lateral voluminosa, en lugar de la porción etilamina. Los representantes iniciales del grupo, como burimamida y cimetidina, retienen el anillo imidazol de la histamina. En los compuestos más recientes, este anillo es remplazado por un furano (ranitidina) o un tiazol. El grupo de estas drogas son más hidrófilas que los antagonistas de los H_1 , y pueden alcanzar el sistema nervioso central solo en un grado limitado (Goodman, y Gilman, 2002).

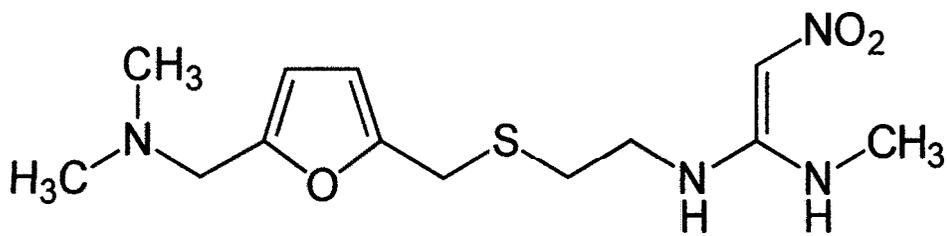


Figura N° 03: Estructuraquímica de la ranitidina (Gennaro, 2003).

2.5.2. Mecanismo de acción de la ranitidina.

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 vaso lateral 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. El AMPc a nivel de la célula parietales esencial para el adecuado funcionamiento de la bomba ATPasa de hidrógeno y potasio, y por tanto, la secreción ácida (Ruza y García, 2003).

2.5.3. Farmacocinética de la ranitidina.

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

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 diciembre del 2011a mayo del 2012.

3.2. POBLACIÓN.

Frutos de *Carica papaya L.* “papaya”, del distrito de Santa Rosa, provincia de La Mar, departamento de Ayacucho a 2320 m.s.n.m. (ANEXO N°02 Fotografía 1).

3.3. MUESTRA.

La muestra, 1 kg de frutos de papaya se recolectó aleatoriamente en horas de la mañana. Se seleccionaran frutos verdes para evitar su daño físico, y una parte se usó para su identificación botánica, según el método dado por Villar del Fresno (1999). (ANEXO N°02 Fotografía 2).

3.4. MATERIAL BIOLÓGICO.

25 cobayos de la especie *Cavia porcellus* machos con peso entre 400 – 700 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.

Los frutos recolectados se guardaron en papel kraft para mantener sus propiedades por una a dos semanas hasta su completa maduración a una temperatura ambiente; se procedió al lavado con abundante agua.

El fruto maduro fue triturado en pequeñas partes para luego proceder a la deshidratación llevando a la estufa a 40°C hasta obtener un promedio de 500 gramos de muestra.

Luego de la deshidratación se procedió a la maceración con un litro de alcohol de 96°; luego fue vertido en un frasco color ámbar por una semana; durante el proceso se agitó periódicamente para que el solvente se distribuya homogéneamente en la muestra.

El extracto fue concentrado en rota vapor, manteniendo una temperatura de 20°C para disminuir contenido de azúcares, y evitar su oxidación; finalmente se dejó en la estufa a 40°C.

El extracto se conservó en un frasco estéril de tapa rosca debidamente rotulado.

Los cobayos se mantuvieron en ayunas con agua *ad libitum*, durante 24 horas previas a la experiencia, estos fueron distribuidos en 5 grupos, cada grupo con 5 repeticiones a las cuales se aplicaron las dosis respectivas de acuerdo al diseño.

3.5.2. Identificación de metabolitos secundarios.

Se realizó en el laboratorio de Farmacognosia mediante reacciones de coloración y precipitación para identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico (Miranda y Cuellar, 2000).

3.5.3. Determinación del efecto antiulceroso del fruto de *Carica papaya L.* “papaya“.

FUNDAMENTO: El etanol absoluto produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica, como consecuencia de su efecto tóxico directo, reduce la secreción de

bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoprotéico. Así mismo, disminuye la gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabiliza las membranas lisosomales de las células glandulares del estómago, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia, a la liberación de hidrolasas ácidas, que por diversos mecanismos producen la lesión de tejidos.

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

La administración de una sola dosis de etanol absoluto produce, si el vaciado del estómago del animal es completo, una serie de lesiones que ocupan en 30 a 40% de la superficie total de la mucosa, con bandas hemorrágicas necróticas fundamentalmente localizadas en la zona del corpus del estómago. Este método es prácticamente reproducible en el 100% de los casos.

MÉTODO: El método fue propuesto por Lee, citado por el CYTED (1995), que se basa en el fundamento de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto.

Fármaco de referencia: Ranitidina 150 mg, de la marca Atural 150 comprimido recubierto, fabricado por Laboratorios ROEMMERS, lote: 00465, vencimiento: septiembre 2014.

Se trituraron 3 tabletas de ranitidina 150 mg para luego disolver en agua destilada y preparar una solución madre de 25 mL, que equivale a 18 mg/mL el cual nos sirvió para la administración al grupo patrón (ranitidina 100 mg/Kg), equivale aproximadamente a 3.3 mL por cada animal según el peso promedio de los cobayos.

PROCEDIMIENTO:

1. Aclimatación de los animales.
2. Al inicio del experimento, se pesó e identificó a cada cobayo. Se clasificó aleatoriamente los animales en 5 grupos con cinco repeticiones cada uno.
3. Los animales se mantuvieron en ayunas durante de 24 horas, con agua a libertad. Se administró las sustancias a ensayar: agua, ranitidina 100 mg/Kg de peso del animal y los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg fueron administrados por vía oral con cánula nasogástrica.
4. Transcurrido 30 minutos se administró el etanol absoluto en una proporción de 0.1 ml/20 g de peso del animal, se sometió a refrigeración por 30 minutos.
5. Transcurrido una hora después de la administración del etanol absoluto, los animales fueron sacrificados por desnucamiento.
6. Inmediatamente se efectuó laparotomía en el tercio medio de la línea abdominal, extrayéndose el estómago que es abierto por la curvatura mayor con la finalidad de obtener el contenido gástrico para su posterior determinación del pH y el volumen.
7. Enseguida se lavó cuidadosamente con una corriente suave de agua y luego se extendió los estómagos en una tabla de tecnoport utilizando alfileres.
8. Finalmente se observó las úlceras formadas y se procedió a la valoración utilizando la Escala de Marhuenda.

DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS A EVALUAR.

a) **Nº de ulceraciones.** Una vez extraído y lavado y extendido los estómagos, se observó macroscópicamente el número de ulceraciones producidas por el etanol y luego se midió con una regla.

b) pH.

El pH se midió con un pHmetro.

c) Volumen.

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

3.5.4. Diseño experimental.

Es un diseño completamente randomizado porque se empleó cinco grupos y cada grupo con cinco repeticiones a las cuales se aplicó dosis crecientes de *Carica papaya* L. "papaya", un control y un patrón, tal como se detalla a continuación:

- **Grupo experimental I: (patrón).** Tratado con ranitidina a 100 mg/Kg.
- **Grupo experimental II:** Tratado con extracto hidroalcohólico de *Carica papaya* L. "papaya" a 100 mg/Kg.
- **Grupo experimental III:** Tratado con extracto hidroalcohólico de *Carica papaya* L. "papaya" a 200 mg/Kg.
- **Grupo experimental IV:** Tratado con extracto hidroalcohólico de *Carica papaya* L. "papaya" a 400 mg/Kg.
- **Grupo experimental V: (control):** Se administró una sola dosis de Etanol absoluto: 0.1 mL/ 20 gramos del animal.

3.5.5. 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 CYTED (1995) y sirvió para calcular el índice de ulceración gástrica que es el promedio de los tratamientos.

- 0: Normal.
- 1: Úlceras hemorrágicas, líneas dispersas y en longitud menor de 2 mm.
- 2: Una úlcera hemorrágica, línea de longitud menor a 2 mm.
- 3: Más de una úlcera de grado dos.
- 4: Una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.

- 5: De una a tres úlceras de grado cuatro.
- 6: De cuatro a cinco úlceras de grado cuatro.
- 7: Más de seis úlceras de grado cuatro.
- 8: Lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia

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

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

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.

Con los datos obtenidos de la evaluación de la actividad antiulcerosa, se elaboraran cuadros y gráficos; calculando la media \pm desviación estándar del índice de ulceración, pH y volumen del contenido gástrico.

3.6. ANÁLISIS DE DATOS.

Los datos obtenidos fueron organizados en cuadros y gráficos para determinar la media y la desviación estándar y fueron analizados estadísticamente por el Análisis de Varianza (ANOVA), con un nivel de confianza al 95% y las diferencias entre los tratamientos con la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

IV. RESULTADOS

Cuadro N° 01: Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya* L. "papaya". Ayacucho - 2012.

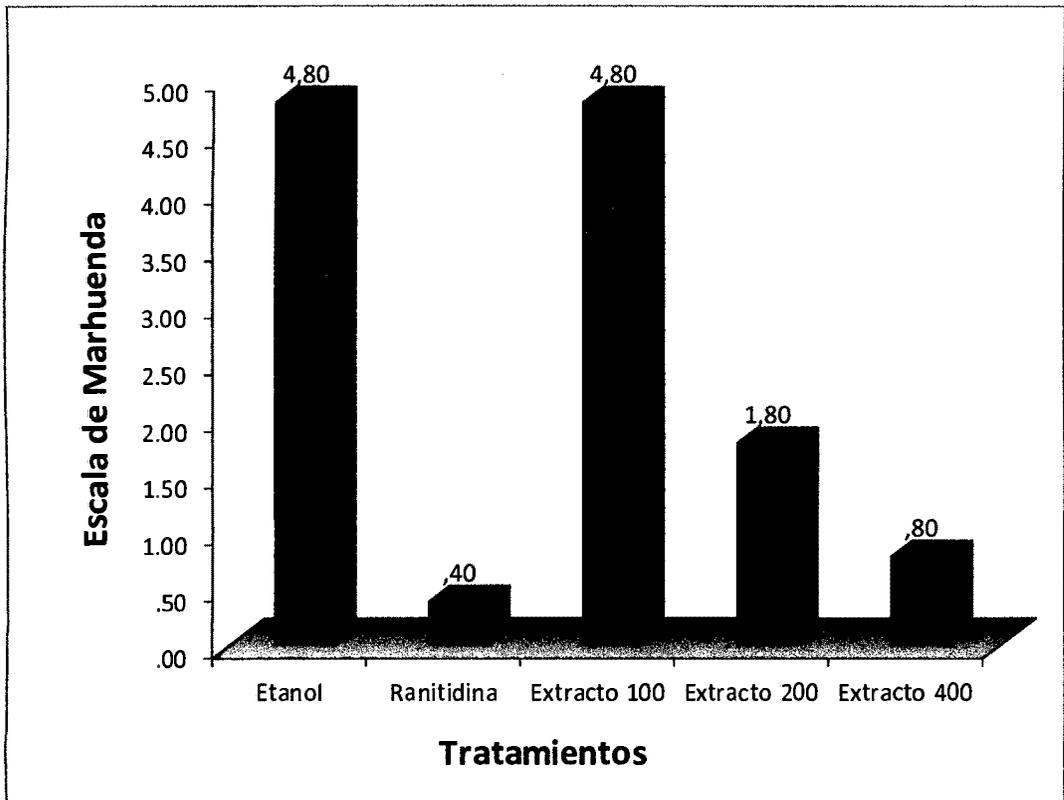
METABOLITOS SECUNDARIOS	ENSAYOS	RESULTADOS	OBSERVACIONES
AZÚCARES REDUCTORES	Fehling	++	Precipitado de color rojo naranja
FLAVONOIDES	Shinoda	+++	Color rojo-rosado
TANINOS Y/O FENOLES	Cloruro férrico	+++	Precipitado de color verde
AMINOÁCIDOS	Ninhidrina	+	Coloración violeta
SAPONINAS	Espuma	++	Formación de espuma
LACTONAS Y CUMARINAS	Baljet	++	Coloración rojo vino

Leyenda:

+++ Abundante

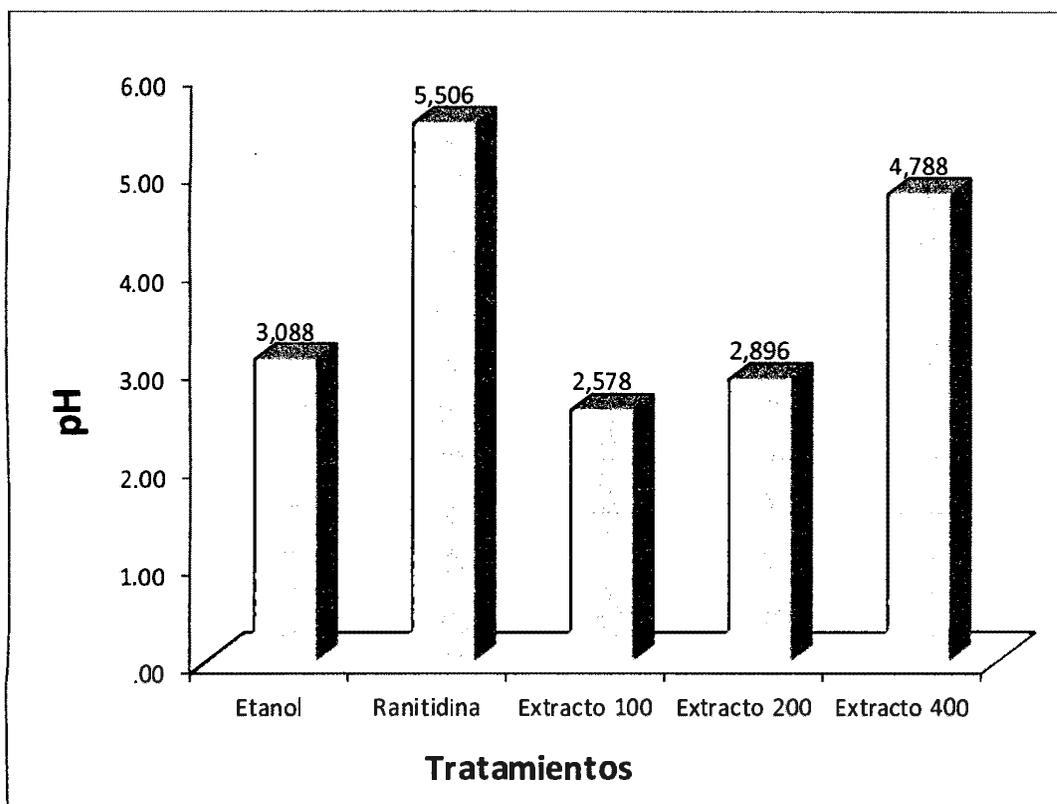
++ Moderado

+ Escaso.



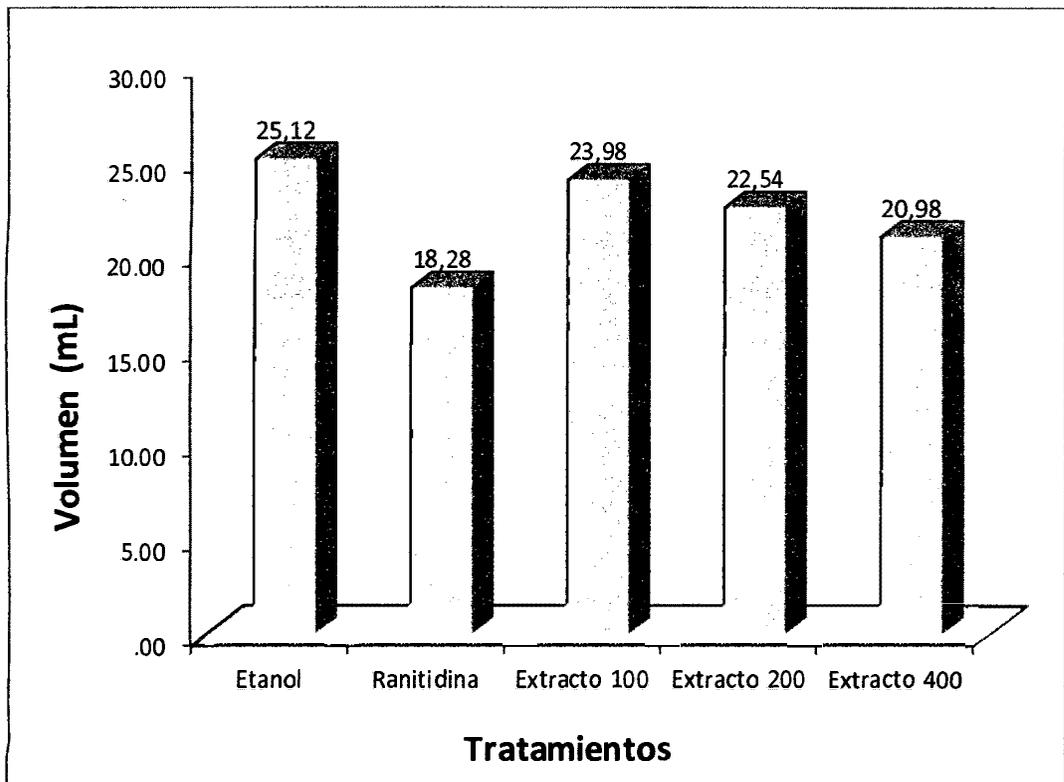
$p < 0,05$

Gráfico N° 01: Índice de ulceración gástrica en cobayos según la Escala de Marhuenda, por efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya". Ayacucho – 2012.



p < 0,05

Gráfico N° 02: pH del contenido gástrico en cobayos, por efecto de la aplicación de tratamientos del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya". Ayacucho – 2012.



$p < 0,05$

Gráfico N° 03: Volumen del contenido gástrico en cobayos, por efecto de la aplicación de tratamientos del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya* L. "papaya". Ayacucho –2012.

Cuadro Nº 02: Porcentaje de inhibición en la inducción de la úlcera gástrica del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya* L. "papaya" sobre la secreción gástrica en cobayos. Ayacucho – 2012.

Dosis mg/Kg	% Inhibición
Ranitidina 150 mg.	91,67%
Extracto 100 mg/Kg	0,00%
Extracto 200 mg/Kg	62,50%
Extracto 400 mg/Kg	83,33%

V. DISCUSIÓN

Los metabolitos secundarios presentes en las plantas poseen efectos beneficiosos que el hombre, hasta la fecha, sigue investigando con la finalidad de darle aplicación farmacológica, con los criterios científicos correspondientes.

Muchos de estos compuestos son solubles en soluciones alcohólicas, como son: terpenos, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides y taninos, con los cuales se ha comprobado su efecto gastroprotector, antisecretor, cicatrizante, antiinflamatorio, inhibidor de la migración de células inflamatorias (Villar del Fresno, 1999).

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

Miranda y Cuellar (2000), afirman que los extractos hidroalcohólicos son los que extraen la mayor diversidad de componentes químicos presentes en drogas, en donde la concentración de principios activos es óptima, facilitándose la identificación de los mismos. En el cuadro N° 01 se observa los resultados de la identificación de los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya* L. "papaya", reportándose en una cantidad moderada la presencia de lactonas y/o cumarinas, azúcares reductores y saponinas. Se

encontró en abundante cantidad flavonoides, taninos y compuestos fenólicos; y escasamente aminoácidos. Lo que más destaca en el estudio de los metabolitos secundarios es la presencia de flavonoides y taninos, siendo el resultado un precipitado de color anaranjado intenso y coloración verde respectivamente (ANEXO N° 03).

Villar del Fresno (1999), afirma que muchos flavonoides muestran actividad frente a la úlcera péptica reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal. Este efecto puede ser mediado por distintos mecanismos: **Gastroprotector**, por activación de los mecanismos fisiológicos de defensa incrementando la cantidad y la calidad de mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoprotéico, por estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas, la acción vaso protectora de los flavonoides implica una mejora en la microcirculación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neo formación de vasos, actividad antiradicalaria y antioxidante en la génesis de las lesiones ulcerosas, pueden estar implicadas los radicales libres. **Antisecretor**, disminuyendo el volumen del jugo gástrico, por disminución de la secreción de la pepsina, bloqueando la actividad enzimática de histidina – descarboxilasa, que cataliza la síntesis de la histamina.

Las propiedades y efectos de los flavonoides en el ser humano son cada vez más conocidos. Se les reconocen propiedades antioxidantes, antivirales, antiinflamatorias y anticancerígenas (Causse, 2004).

Los taninos poseen efectos farmacológicos que son capaces de reaccionar con las proteínas salivares y glucoproteínas de la boca, por lo que la saliva pierde su poder lubricante y tiene la propiedad de regenerar y un poder analgésico cuando son aplicados sobre heridas sangrantes (Kuklinski, 2000), por lo que puede tener efecto antiulceroso.

El etanol es un agente irritante muy potente, produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica como consecuencia de su efecto tóxico directo. Actúa reduciendo la secreción de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoprotéico; así mismo, disminuye la gradiente del pH ocasionando daño gástrico (CYTED, 1995).

En el presente estudio al evaluar el extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya" contra el daño de la mucosa gástrica inducido por el etanol absoluto donde se observa mayor cantidad de úlceras con IU de 4,8; con la ranitidina de 100 mg/Kg el IU es de 0,4 y con el extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya" a una dosis de 100 mg/Kg el IU es de 4,8 similar al del etanol; los extractos de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg presentaron IU de 1,8 y 0,8 respectivamente para visualizar mejor ver el gráfico N°01 (ANEXO 11); al observar el (cuadro N° 02), nos muestra los porcentajes de Inhibición en la Inducción de Úlcera Gástrica (%IIUG), en donde se observa la capacidad máxima de inhibición con la ranitidina 100 mg/Kg donde es 91.67% y la dosis del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya" de 100 mg/Kg presentó IIUG 0%; las concentraciones de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg presentaron IIUG de 62,50% y 83,33% respectivamente.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (ANEXO N°15) y la prueba de Tukey (ANEXO N°16) que muestra que el extracto a dosis de 200 mg/Kg, 400 mg/Kg y la ranitidina, tienen un comportamiento biológicamente similar a las condiciones basales y a la dosis de 100mg/Kg tiene un comportamiento similar al etanol, ver Gráfico N° 04 (ANEXO N°19).

Por tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a dosis de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg, ejercen un efecto protector sobre el daño gástrico inducido por

etanol a diferencia de 100 mg/Kg que no demostró efecto protector ya que se obtuvo un índice de ulceración similar al del etanol. Además podemos demostrar que a mayor concentración menor es el índice de la ulceración.

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

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

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

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

En el presente estudio en cobayos, la administración oral del extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya", a dosis de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg ejercen mayor efecto inhibitorio en la formación de lesiones gástricas con un 62,50% y 83,33% respectivamente (Cuadro N° 2), causadas por la injuria del etanol; este porcentaje en relación a la ranitidina, el cual muestra mayor capacidad de inhibición con 91,67% en contraste con la otra dosis del extracto que tiene menor capacidad de inhibición, así tenemos la dosis de 100 mg/Kg con un valor de 0,0%, el cual demuestra que no tiene protección a esta dosis.

En el gráfico N°02 y (ANEXO N°13), se muestra la variación de pH gástrico, en el cual el etanol disminuyó el pH a 3,09 de las condiciones basales que tiene un pH de 4,23.

Con este valor se demuestra experimentalmente que el etanol disminuye la gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabilizan las membranas lisosomales de las células glandulares, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia a la liberación de hidrolasas ácidas que por diversos mecanismos producen la lesión hística (CYTED, 1995).

La ranitidina que es un antagonista de los receptores H_2 , compiten selectivamente con la histamina por dichos receptores y de esta manera bloquea la cascada de reacciones, por ende se da la disminución de la producción del ácido clorhídrico y aumento del pH a 5,51.

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

resultados también fueron encontrados en los estudios de (Badilla y col., 1998; Huamán y col., 2009).

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

En el gráfico N°05; el extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya L.* "papaya", a dosis de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg, también aumentan el pH a 2,90 y 4,79 respectivamente que significa la disminución del ácido clorhídrico y el aumento de pH en comparación a la dosis de 100 mg/Kg, quien al mostrar un pH de 2,58 indica que no produjo protección contra el daño gástrico producido por el ácido clorhídrico, inducido por el etanol.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (ANEXO N°15) y la prueba de Tukey (ANEXO N° 17), que muestra que el extracto a dosis de 400 mg/Kg tienen un pH similar al pH del estándar que es la ranitidina; y los extractos de 100 y 200 mg/Kg tienen un pH similar al etanol, ver Gráfico N° 05 y (ANEXO N°20).

Por tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a dosis de 400 mg/Kg, ejercen un mecanismo de antagonismo competitivo por los receptores H_2 casi parecido al de la ranitidina, al aumentar el pH disminuido por el etanol logrando un pH similar al pH de las condiciones basales, a diferencia de las dosis de 100 mg/Kg y 200 mg/Kg que demostraron un pH similar al producido por el etanol y que está por debajo de las condiciones basales. Además podemos afirmar que a mayor concentración mayor es el pH (alcalinidad).

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

En el gráfico N°03 y (ANEXO N°14), se muestra diferentes volúmenes del contenido gástrico, en el cual el etanol alcanza un volumen de 25,12 mL, con este valor se demuestra experimentalmente el aumento del contenido gástrico y por tanto mayor producción de ácido clorhídrico y de lesiones gástricas inducidas por el etanol.

Como se observa, la ranitidina al ejercer su mecanismo de acción, disminuye significativamente el volumen del contenido gástrico a 18,28 mL. El extracto hidroalcohólico a dosis de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg, produce una disminución de volumen del contenido gástrico a 22,54 mL y 20,98 mL que también ejerce su efecto de antagonismo frente a los receptores H₂ de este modo disminuye la secreción gástrica y produce un efecto antisecretor en comparación con la dosis de 100 mg/Kg con un volumen de 23,98 mL que indica que no produjo disminución del contenido gástrico y por tanto no hubo protección frente al daño gástrico producido.

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

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (ANEXO N°15) y la prueba de Tukey (ANEXO N°18); demuestra a la ranitidina y el extracto a dosis de 400 mg/Kg tener un volumen de contenido gástrico similar (barras azules "A"), y a las concentraciones de 100 mg/Kg, 200 mg/Kg y 400 mg/Kg tener una mínima diferencia en el volumen de contenido (barras rojas "B") y las concentraciones de 100 mg/Kg, 200 mg/Kg y el

etanol tienen una similar diferencia (barras verdes "C"); ver Gráfico N° 06 (ANEXO N°21).

Por tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a dosis de 400 mg/Kg, ejercen un mecanismo antisecretor sobre el daño gástrico producido por el aumento del contenido gástrico inducido por el etanol, a diferencia de la dosis de 100 mg/Kg y 400 mg/Kg que demostraron tener un volumen similar al del etanol.

Lane (1999), afirman que los antagonistas del receptor H₂ reducen tanto el volumen del jugo gástrico secretado como su concentración de H⁺. Por lo general, la descarga de pepsina, secretada por las células principales de las glándulas gástricas, disminuye proporcionalmente con la reducción del volumen del jugo gástrico.

Al reducir el volumen total de jugo gástrico, la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida y su activación reducida por el aumento en el pH intraluminal (Suárez, 2008).

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

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

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

Los antihistamínicos disminuyen la secreción ácida gástrica mediante el bloqueo competitivo y reversible de los receptores H₂ de la histamina, localizados en la célula parietal. Inhiben la secreción ácido basal controlado por la histamina, gastrina y acetilcolina, así como la inducida por otros estímulos, como alimentos o distensión gástrica. Al reducir el volumen total de jugo gástrico y aumentar su pH, reducen también en forma indirecta la secreción de pepsina, disminuyendo la liberación de factor intrínseco y no modifica la velocidad de vaciamiento gástrico ni la actividad secretora pancreática (Castells, 2007).

Finalmentese demostró que a las concentraciones ensayadas tuvieron una influencia positiva en reducir las lesiones sobre la mucosa gástrica, aumento del pH y reducción del volumen de contenido gástrico y estos se podrían deber a los metabolitos secundarios contenidos en el extracto como son los flavonoides, taninos y lactonasesquiterpénicas.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Carica papaya L.* "papaya", tuvo efecto antiulceroso a dosis de 400 mg/Kg, con un pH 4,79 y volumen 20,98 mL.
2. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Carica papaya L.* "papaya" son los siguientes: Aminoácidos, Lactonas y cumarinas, saponinas, azúcares reductores, taninos y flavonoides.
3. El extracto hidroalcohólico de los frutos de *Carica papaya L.* "papaya", a dosis de 400 mg/Kg tuvo porcentajes de Inhibición en la Inducción de Úlcera Gástrica (%IIUG) de 83,33% no siendo mayor que el estándar que presenta %IIUG de 91.67%.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar otras pruebas farmacológicas de *Carica papaya* L. "papaya", para obtener un perfil farmacológico de esta especie.
2. Realizar estudios de toxicidad de los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico del fruto de *Carica papaya* L. "papaya".
3. Aislar los metabolitos secundarios encontrados en el extracto hidroalcohólico de los frutos de *Carica papaya* L. "papaya" para su mejor estudio y posible desarrollo de tecnología de una forma farmacéutica.
4. 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 el trabajo realizado.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. **Aldave, A.** (1988). "Botánica Farmacéutica" Editorial Libertad EINL; Trujillo – Perú.
2. **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.
3. **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.
4. **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.
5. **Arroyo, J., Rojas J., Cheguayen, J.** (2004). "Manual de modelos experimentales de farmacología". Primera edición. Perú.
6. **Aucasime, L.** (2011). Descripción personal de *Carica papaya* L. "papaya", Laboratorio de Botánica. UNSCH. Ayacucho – Perú.
7. **Badilla, B.y col.** (1998). "Actividad Gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quasia amara*". Universidad de Costa Rica. Escuela de Biología. Costa Rica".
8. **Borrelli, F. e Izzo, A.** (2000). "The plan kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother. Res* 14:581-591.
9. **Brack, A.** (1999). "Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú". Estudios Regionales Andinos. Bartolomé de las Casas. Lima.
10. **Bravo, L.** (2005). "Manual de Farmacoterapia". Edit. Elsevier. España.
11. **Bruneton, J.** (1991). "Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia". Editorial. Acribia S.A. España.
12. **Cáceres, A.** (1995). "Plantas Medicinales de Guatemala" Edit. Universitaria Universidad San Carlos – Guatemala.
13. **Castro, Y.** (2002). "Evaluación de la actividad citoprotectora gástrica de *Baccharis genistelloides*, "kimsakuchus". Tesis para optar el Título

- profesional de Químico Farmacéutico. Ayacucho.
14. **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.
 15. **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 mutabiliss weet* "tarwi", "chocho" en ratas". Lima – Perú.
 16. **Castells, S.** (2007). "Farmacología en Enfermería". 2^{da} edición. Editorial Elsevier. S.A. España.
 17. **Cause, C.** (2004). "Los secretos de Salud de los Antioxidantes". Editorial Hispano Europea. España.
 18. **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.
 19. **Cornejo, V.** (1968). "Estudio morfológico – estructurales de plantas medicinales más frecuentes en Ayacucho". Instituto de Investigación de Ciencias Biológicas. UNSCH. Ayacucho– Perú.
 20. **CYTED.** (1995). "Manual de Técnicas de Investigación". Revista Iberoamericana de Ciencia y Tecnología – Perú.
 21. **Evans, W.** (1991). "Farmacognosia", cuarta edición. Editorial Interamericana. McGraw Hill. México.
 22. **Flórez, J.** (1998). "Farmacología Humana". Cuarta edición. Editorial Masson. España.
 23. **Font Quer, A.** (1989). "El Dioscórides renovado". Editorial Limusa. Segunda Edición. México.
 24. **Gennaro, A.** (2003). "Remington Farmacia" 20^a edición. Vol. 2. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires – Argentina. 1368 pág.
 25. **Goodman, A. y Gillman, A.** (2002). "Las Bases farmacológicas de la terapéutica". 9na. Edición. Edit. Mc. Graw-Hill México.
 26. **Guyton, A.** (2006). "Fisiología Médica". 11^{va} edición. Editorial Elsevier S.A. España.
 27. **Huamán, O., Sandoval, M., Arnao, I., Bejar, E.** (2007). "Efecto del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* "achiote", en la secreción

gástrica de ratas. Anales de la facultad de Medicina UNMSM. AnFacMed Lima 2007; 68(4).

28. **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.
29. **Jainu, M., Devi, C.** (2006). "Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. J. Ethnopharmacology. 104: 156 – 163. EE.UU".
30. **Kelley, A.** (1993). "Medicina Interna". 2^{da} Edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina.
31. **Kuklinski, C.** (2000). "Farmacognosia estudio de las drogas y sustancia medicamentosa de origen natural". Primera Edición. Ediciones Omega S.A. España.
32. **Lane, L.** (1999). "Farmacología de Enfermería". 2^{da} edición. Editorial Elsevier S.A. España.
33. **Litter, M.** (1995) "Compendio de Farmacología". Editorial El Ateneo 3ra. Edición. Argentina.
34. **Martinez, I.** (2000). "Plantas Medicinales". Revista Cubana Oncol. 16 (1):66. Cuba.
35. **Miranda M., Cuellar, A** (2000); "Manual de Prácticas de Laboratorio, Farmacognosia y productos naturales". Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad La Habana – Cuba.
36. **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.
37. **Moreira, V.** (2004). "Revista Española de Enfermedades Digestivas". Madrid –España.
38. **Nasson, M.** (2000). "Tratado de Medicina Interna" Editorial Acribia. 2da. Edición. Buenos Aires Argentina.
39. **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.
40. **Quick, J.** (2002). “Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 2002 - 2005”. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. Suiza.
 41. **Rodes, J, y Guardia, J.** (1997). “Medicina Interna”. Tomo 1. Editorial Masson. Barcelona España.
 42. **Rozman, F.** (1996). “Medicina Interna”. Tomo I. Editorial Masson. Barcelona –España.
 43. **Ruza, F., García, S.** (2003). “Tratado Cuidados Intensivos Pediátricos”. Tercera edición. Editorial capitel Editores. España.
 44. **Salaverry, A.** (2000). “Historia de la Medicina Peruana en el siglo XX”. Editorial el Fondo UNMSM. Perú.
 45. **Suárez, J.** (2008). “Farmacología Médica”. Cuarta edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Argentina.
 46. **Tomás, S.** (2002). “Farmacología de los antiulcerosos”. Servicio de Urgencias. Hospital Mutua de Terrassa. Emergencia. Barcelona-España.
 47. **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.
 48. **Vázquez, I.** (2002). “Farmacología Práctica”. Ediciones Díaz de Santos. España.
 49. **Villar del Fresno, A.** (1999). “Farmacognosia General”. Editorial Síntesis Farmacia. España.
 50. **Wolfe, M. y Sach, G.** (2000). “Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal disease and stress – related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 118:S9 – S31. EE.UU.
 51. **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.

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, el Bach. en Farmacia y Bioquímica, Sr. Rolando Henry, **MENESES LUYO**, 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	:	DILLENIIDAE
ORDEN	:	VIOLALES
FAMILIA	:	CARICACEAE
GÉNERO	:	Carica
ESPECIE	:	<i>Carica papaya L.</i>
N.V.	:	"papaya"

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

Ayacucho, 23 de Abril del 2012

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

Dña. Laura Rocío Medina
JEFE

ANEXO N° 02

Fotografía N° 01: Planta de *Carica papaya* L. "papaya".

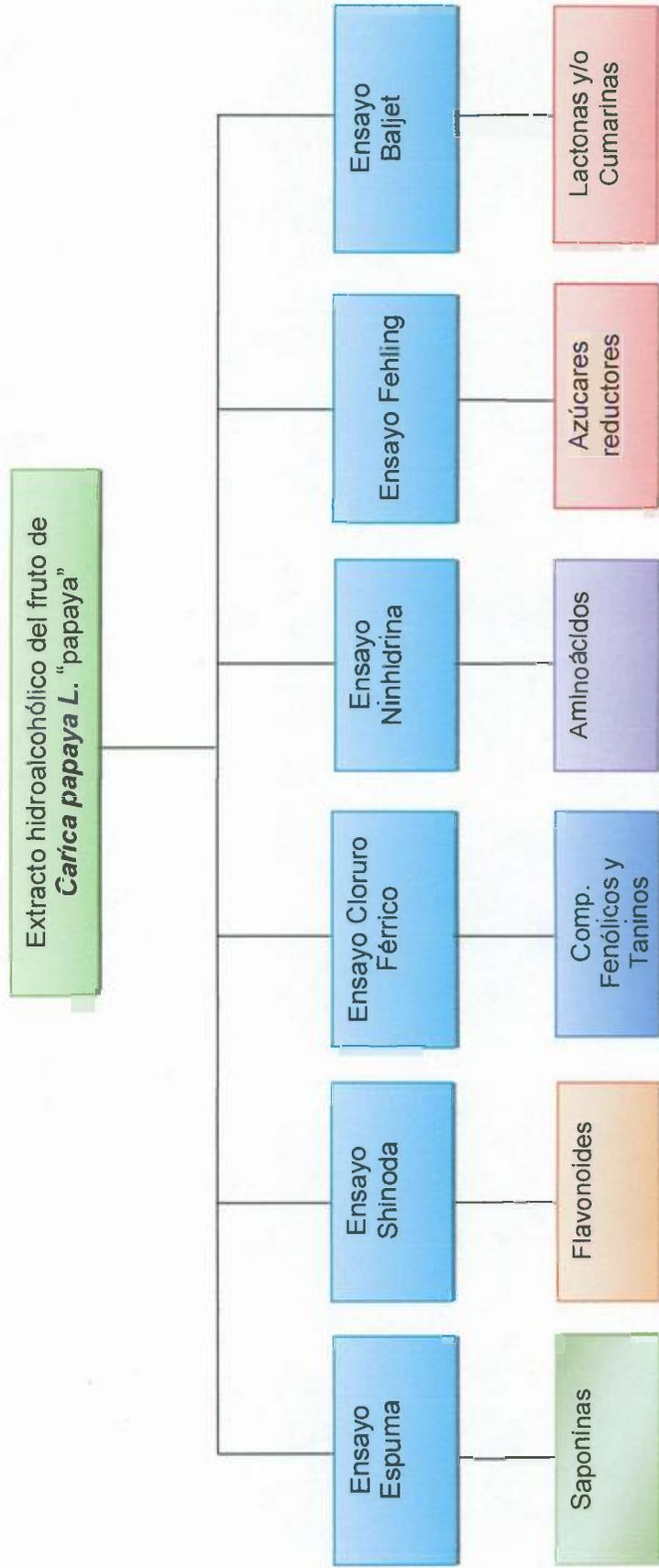


Fotografía N° 02: Muestra del fruto de *Carica papaya* L. "papaya".



ANEXO N° 03

Flujograma del tamizaje fitoquímico.



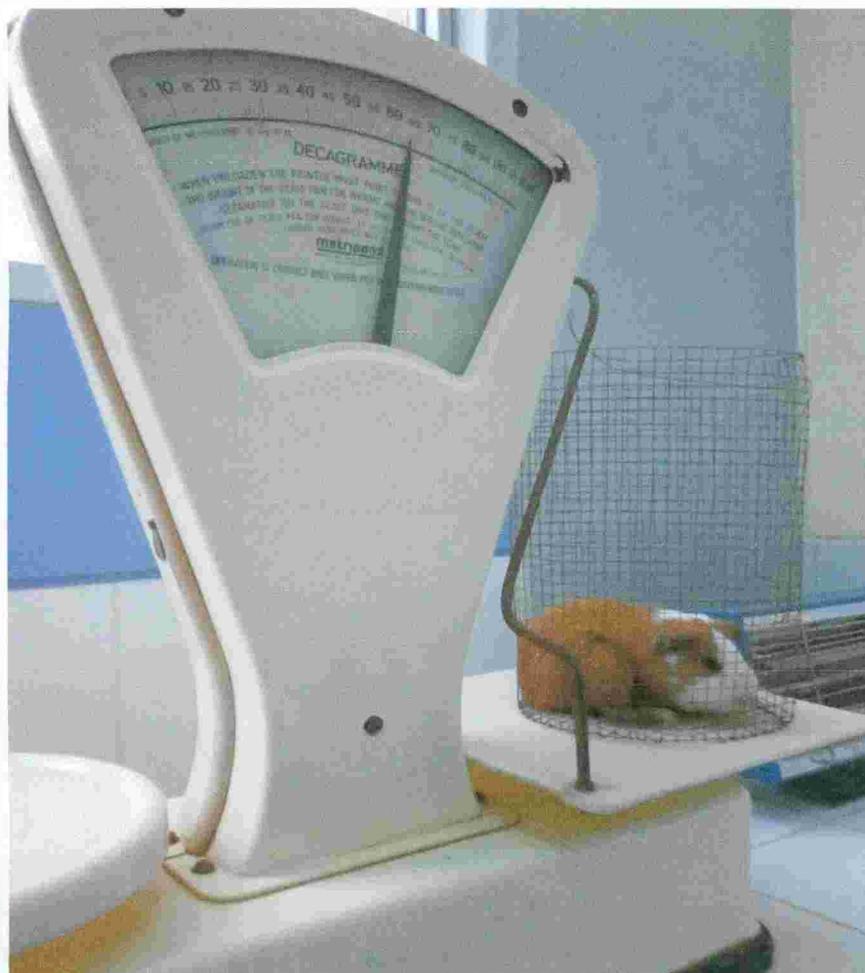
ANEXO N° 04

Fotografía N°03: Resultado de la identificación de los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Carica papaya L.* "papaya". Laboratorio de Farmacognosia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho– 2012.



ANEXO N° 05

Fotografía N°04: Determinación del peso de *Cavia porcellus*, Cobayos.



ANEXO N° 06

Fotografía N°05: Administración oral del extracto hidroalcohólico de los frutos de *Carica papaya L.* “papaya” para la determinación de la actividad antiulcerosa. Laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho –2012.



ANEXO N° 07

Lesiones gástricas en el extendido del estómago, tratados con etanol absoluto.

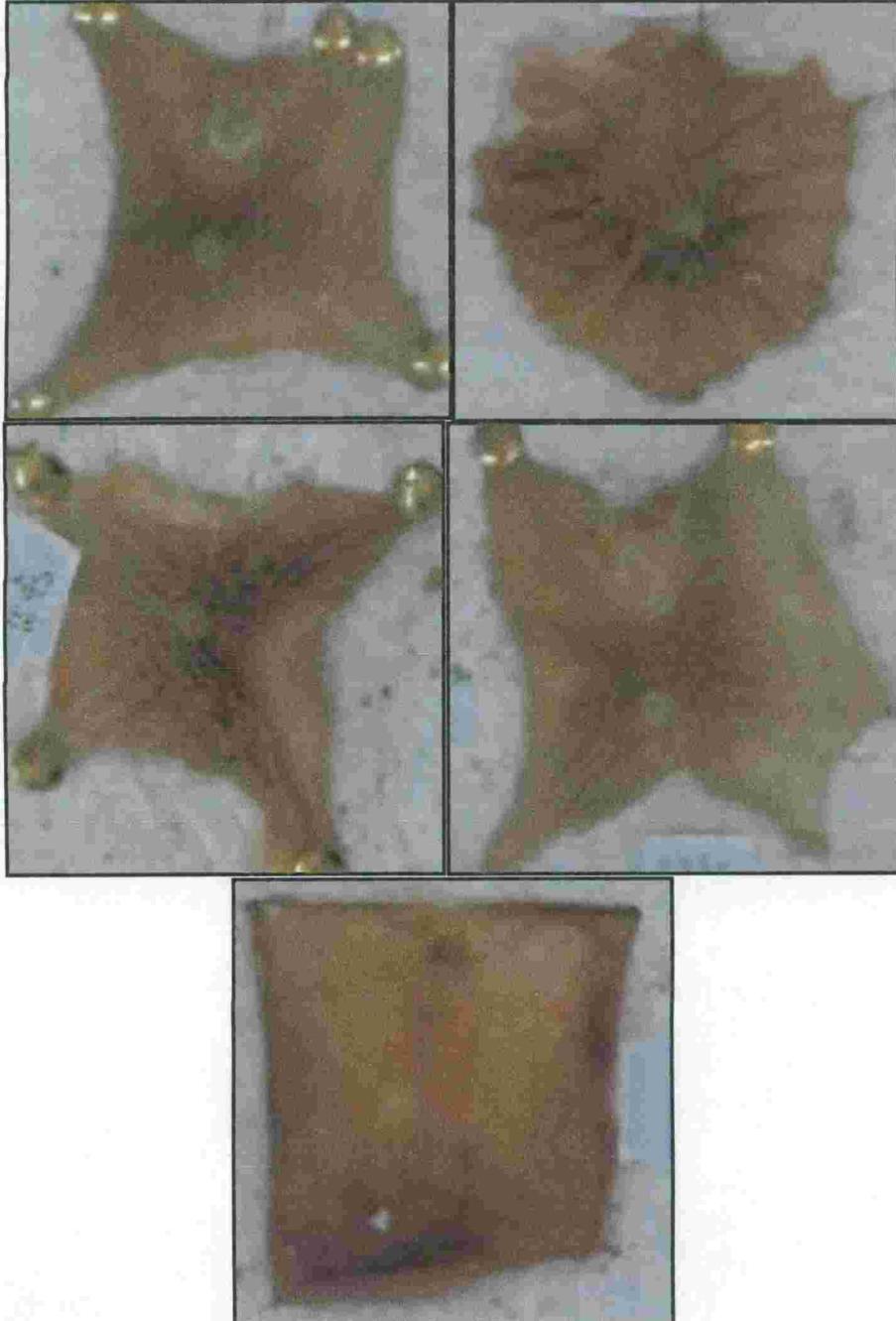
Grupo experimental **control**.



ANEXO N° 08

Estómagos tratados con ranitidina 100 mg/Kg + etanol absoluto.

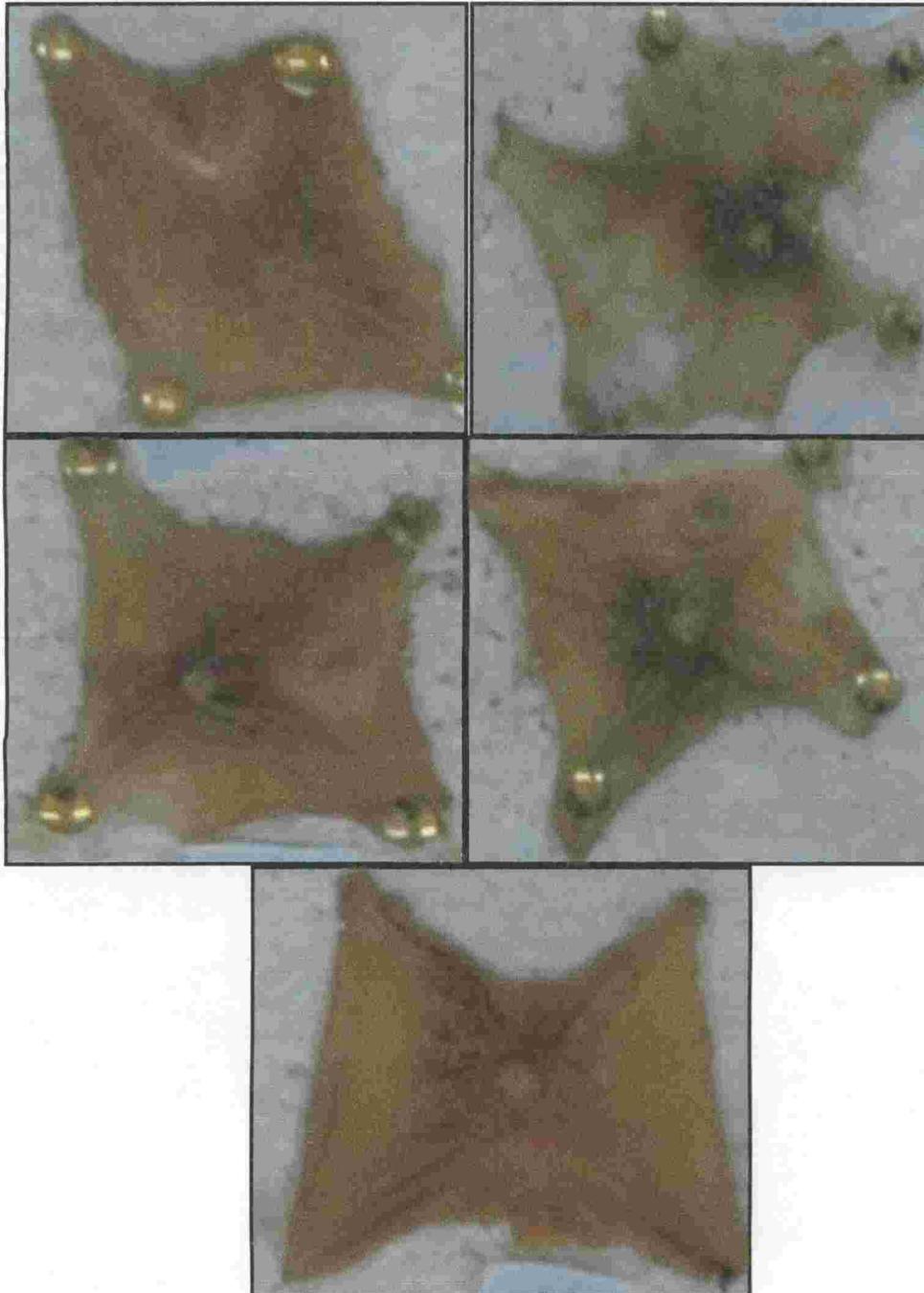
Grupo experimental **patrón**.



ANEXO N° 09

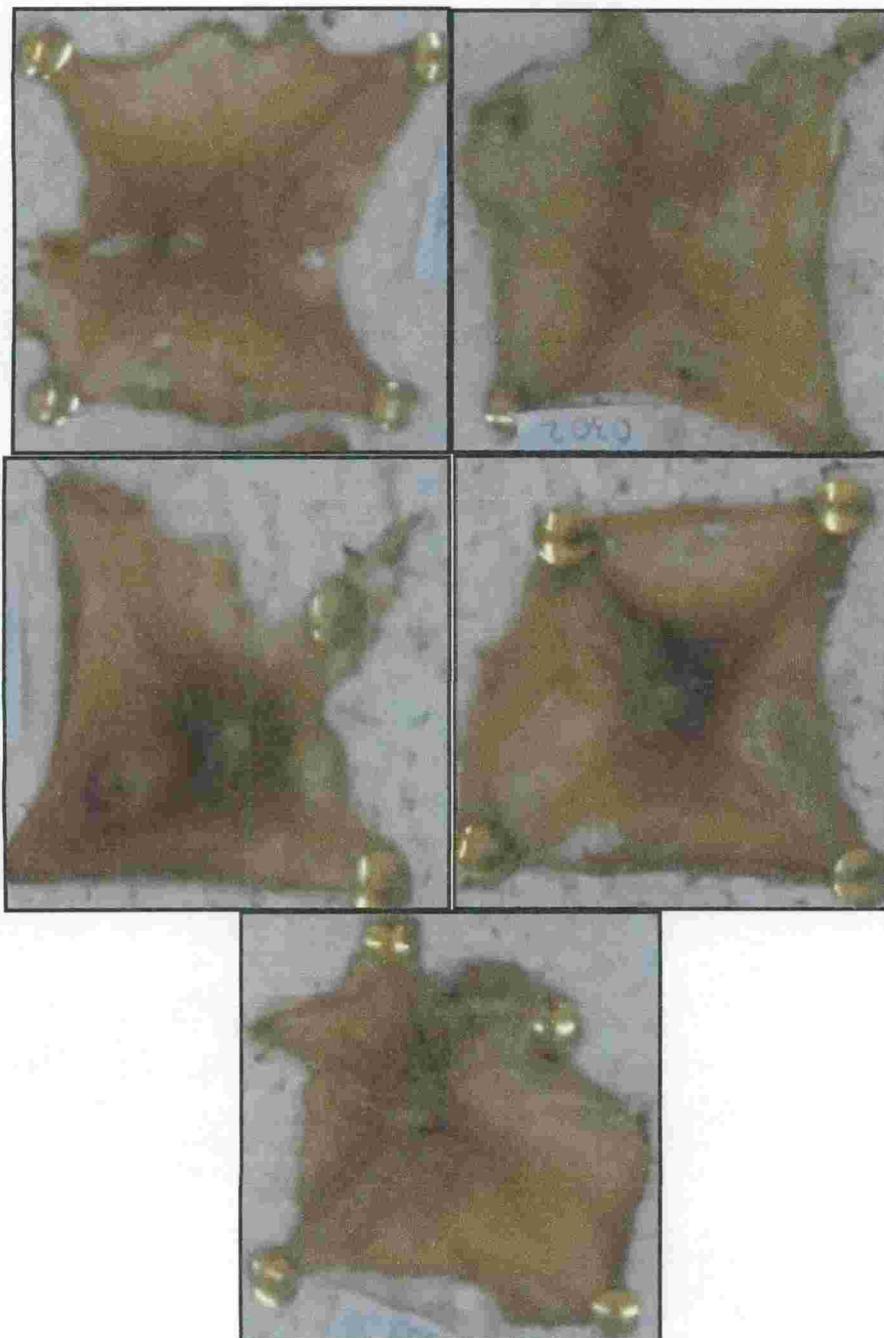
Estómagos tratados con extracto de 100 mg/Kg de *Carica papaya* L. "papaya"

+ Etanol absoluto.



ANEXO N° 10

Estómagos tratados con extracto de 200 mg/Kg de *Carica papaya L.* "papaya" +
Etanol absoluto.



ANEXO N° 11

Estómagos tratados con extracto de 400 mg/Kg de *Carica papaya L.* "papaya".

+ Etanol absoluto.

