

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



**Efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del
tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en
ratas albinas, Ayacucho - 2009.**

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

**PRESENTADO POR:
Bach. MEZA ORÉ, Luis Enrique**

**AYACUCHO - PERU
2012**

DEDICATORIA

A Dios padre todopoderoso por ser creador supremo de este universo y accederme una vida terrenal.

A mi madre, por ser la razón de mi existir y que por su sacrificio abnegado realizado se hace realidad la obra hecha en mi persona.

A mi padre, por brindarme valores y guiarme por el camino correcto en la presente vida.

A mamá Teodosia, tíos y primos por su apoyo imprescindible a cada instante en mi vida personal y estudiantil.

A mis maestros por brindarme conocimientos sabientes e intelectuales y ser ellos los forjadores de mi vida profesional.

*A Gearg Ebers quien plasmó sus conocimientos en el "Papiro de Ebers".
A Dioscórides padre de la fitoterapia.*

A la flora, la fauna y al reino mineral componentes de la prodigiosa sustancia llamado fármaco.

AGRADECIMIENTO

A la segunda Universidad fundada en el Perú; mi “Alma Mater” Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, por brindarme una prodigiosa profesión del fármaco, del tóxico y del alimento.

Mi eterno agradecimiento a mis asesores Mg. Q.F. Enrique Javier Aguilar Felices y Mg. Q.F. Nancy Victoria Castilla Torres, por su valioso apoyo en la conducción del presente trabajo de investigación cuyo esfuerzo se materializa.

A mis amigos Angelo y Raúl por su colaboración incondicional en la ejecución del presente trabajo de investigación.

INDICE

RESUMEN.....	vi
I.INTRODUCCIÓN.....	1
II.MARCO TEÓRICO.....	4
2.1. Antecedentes.....	4
2.2. <i>Abuta grandifolia</i> "raton raton".....	6
2.3. Citoprotección gástrica.....	11
2.4. Enfermedades de la mucosa gástrica.....	21
2.5. Úlcera gástrica.....	22
2.6. Ranitidina.....	23
III.MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
3.1. Ubicación.....	25
3.2. Materiales.....	25
3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos.....	26
3.4. Obtención del extracto.....	27
3.5. Inducción de ulceración en las ratas.....	27
3.6. Preparación del patrón.....	27
3.7. Preparación de los extractos.....	27
3.8. Diseño experimental.....	28
3.9. Parámetros para determinar la actividad citoprotectora.....	29
3.10. Análisis de datos.....	33
IV. RESULTADOS.....	34
V.DISCUSIÓN.....	44
VI.CONCLUSIONES.....	53
VII.RECOMENDACIONES.....	54
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS	

TÍTULO : Efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en ratas albinas. Ayacucho – 2009.

AUTOR : Bach. Luis Enrique MEZA ORÉ

ASESOR: Mg. Q.F. Enrique Javier Aguilar Felices

RESUMEN

En el presente trabajo se determinó el efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. en ratas albinas. *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. conocida como "ratón ratón", es utilizada en la medicina popular para el tratamiento de afecciones estomacales y pancreáticas. El material vegetal fue recolectado en el Centro Botánico Medicinal de Essalud de la ciudad de Iquitos, departamento de Loreto; siendo el propósito del estudio el efecto citoprotector gástrico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. y determinar la concentración eficaz. El extracto hidroalcohólico se obtuvo por el método descrito por Lock (Lock, 1994), administrado por vía oral; la ulceración gástrica fue inducida según el método de etanol al 75% descrito por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED, 2001). Se tuvieron los siguientes lotes: control, patrón (ranitidina), problema (extracto a concentraciones 50, 100, 150 y 200 mg/kg de peso de rata) y el testigo (etanol); los animales fueron sacrificados por dislocación cervical y mediante necropsia, se aislaron los estómagos de las ratas evaluándose: apariencia de mucosa gástrica, tamaño y el número de úlceras, pH, concentración de proteínas totales, volumen y peso de moco. Los resultados señalan que las dosis probadas mostraron efecto gastoprotector contra úlceras gástricas, siendo la dosis de 150 mg, la más eficaz obteniéndose un porcentaje de inhibición en la inducción de la úlcera gástrica alcanzando una capacidad máxima de 89%, mejor al reportado por el patrón; en cuanto al número de úlceras menores o iguales a 1mm posee un promedio de 1.6 úlceras que oscila entre esa longitud, y en cuanto a las úlceras mayores que 1mm no se pudo observar ninguno, por su parte el pH resultó con un promedio de 4.87, en promedio la concentración de proteínas totales es de 48.9 mg/mL, de igual modo en el caso del volumen y peso del moco gástrico es de 1.04 mL y 0.939 g respectivamente; todo estos resultados son los más óptimos de la dosis mencionada. Los parámetros observados presentaron alta significancia ($p < 0.05$), sugiriendo la responsabilidad de estos efectos a metabolitos secundarios presentes en el extracto: lactonas y flavonoides a quienes se les atribuye la protección de la mucosa gástrica.

Palabras clave: citoprotector, *Abuta grandifolia*, úlcera gástrica.

I. INTRODUCCIÓN

En los países en vías de desarrollo como es el caso del Perú la medicina tradicional es una alternativa accesible y ventajosa para la práctica convencional en el tratamiento de diversas enfermedades, con mayor razón para la población que tiene acceso directo a los diferentes recursos vegetales. De ahí que la OMS propiciara a mediados de los ochenta la aceptación y puesta en práctica, por parte de las autoridades gubernamentales, de las mal llamadas medicinas alternativas, dando un especial interés a la investigación y prescripción de plantas con propiedades curativas (Font Quer, 1981).

Basándose en la medicina tradicional es necesario rescatar las virtudes terapéuticas de algunas plantas; según (Coelho 1992), en la Amazonia Brasileña a la *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. se le considera efectiva en el tratamiento de malaria, enfermedades hepáticas y úlceras gástricas; por eso es necesario el estudio científico de la propiedad citoprotectora gástrica, los metabolitos secundarios presentes en ella y encontrar una nueva molécula que posea un efecto farmacológico y así contribuir en la sociedad para el uso adecuado de los mismos.

Las enfermedades más comunes de la mucosa gástrica son la úlcera péptica (gástricas duodenales), gastritis y cáncer gástrico. En la mayoría de los casos

estas enfermedades se acompañan de anomalías de la secreción gástrica (ácido y pepsina) o de la secreción de mucosa gástrica. Cuando se considera la fisiopatología de estas enfermedades, es necesario comprender el concepto de citoprotección como la capacidad de algunas sustancias de proteger la mucosa gastroduodenal de su erosión y alteración lo cual se comprende por la cantidad de agresión y la capacidad de defensa de la mucosa gástrica (Herrerías y Col, 1997)

Las enfermedades como la úlcera péptica, en opinión de algunos investigadores la padecen entre 4 a 10 % de personas, durante toda su vida, en opinión de otros es del 15% (Arroyo, 1999), particularmente en nuestra provincia, según las recetas del área de Farmacia del Hospital II EsSalud de Huamanga las enfermedades gástricas se presentaron hasta en un 10.33% ocupando un tercer lugar de incidencia en patologías en todo el año 2009. En efecto es una tasa alarmante, siendo el gasto importante para el tratamiento de las mismas, aunando a las molestias gástricas características (acidez, reflujo, dolor epigástrico quemante) producido por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y algunos quimioterápicos, teniendo dentro del arsenal farmacológico varias formas de combatir este problema y no tan reciente pero más conveniente el uso de los citoprotectores gástricos, entre los cuales se hacen mención a especies vegetales como *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. conjuntamente a otras que ya han demostrado esta actividad, habiendo sospechas de la responsabilidad de este efecto a metabolitos secundarios presentes reportados en esta especie como son: lactonas, probablemente mediada por prostaglandina endógena estimulada por una reacción de Michael, que se traducirá en un aumento de producción de moco, bicarbonato, vasodilatación microcirculatoria local e inhibición de la producción de hidrogeniones; y los flavonoides (Marumatsu y Col, 1992), que han demostrado

~~efecto~~ del influjo de calcio y de la 5-lipooxigenasa que se traduciría en la inhibición de la bomba H+K+ATPasa dependiente y de la formación de radicales libres de oxígeno que aparecen en los fenómenos de inflamación, particularmente la planta comúnmente denominada "raton raton" tiene por hábitat natural nuestra selva amazónica, no existiendo empero estudios tendientes a demostrar por ejemplo dosis óptimas de uso, debido a que según trabajos reportados, especies del mismo género han mostrado efectos terapéuticos en diferentes modelos convencionales; por lo que en la presente investigación se plantearon los siguientes objetivos:

GENERALES:

- ✓ Determinar el efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en ratas albinas con daño gástrico.

ESPECÍFICOS:

- ✓ Determinar los metabolitos secundarios presentes en la especie *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" mediante identificación cualitativa.
- ✓ Determinar la dosis óptima del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" que actué como agente citoprotector gástrico.
- ✓ Comparar el efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en relación con la ranitidina.

ii. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

La medicina tradicional, es un conjunto de conocimientos y prácticas que tienen como fundamento el saber médico ancestral de la población, viene hacer en la actualidad el nuevo enfoque de la fitoterapia que ha impulsado la investigación de plantas medicinales, iniciando por el análisis fitoquímico, síntesis de moléculas y control farmacológico.

El estudio de la actividad citoprotectora de productos naturales es reciente en nuestra universidad, sin embargo en el ámbito nacional e internacional es un tema muy discutido. Gamberini y Col. (1991), demostraron la inhibición de secreción gástrica por un extracto de *Bacharis trimera*, de igual forma, Giordano y Col. (1990) demostraron el efecto gástrico citoprotector de varias sesquiterpenlactonas y lactonas provenientes de varias especies de plantas nativas argentinas.

En la actualidad el Perú es el tercero de quince países con mayor Biodiversidad en el mundo y posee aproximadamente 80,000 especies vegetales de las cuales a un 40% se le atribuye propiedades medicinales y nutricionales, condiciones que otorgan a nuestro país una excelente ventaja comparativa, la misma que no está siendo aprovechada adecuadamente, es así que en el ámbito mundial se conoce que más del 80% de la población en algún momento

de su vida ha hecho uso de algún tratamiento de Medicina tradicional (Arteche, 1995). Se conoce que el 50% de las especies biológicas del mundo se encuentran en las selvas húmedas y tropicales.

En cuanto a trabajos de investigación científica que se van realizando a las especies de *Abuta*, en la Universidad Nacional de San Marcos se han venido desarrollando trabajos de los cuales podemos mencionar:

Rojas y Col. (2001). "Efecto antitumoral de los alcaloides hidrosolubles de *Abuta grandifolia* (MART) *Sandwith*, en línea celular HEP-2", Instituto de Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM., quienes encontraron efecto antitumoral por parte de los metabolitos secundarios de *Abuta grandifolia*. Por otro lado los estudios realizados a esta especie, mencionan su uso en la preparación de *Abuta grandifolia* entre los grupos étnicos como los Siona, Kanijona, Andoke, Taiwano y Makuna del Noroeste Amazónico.

Los Siona también le atribuyen propiedades febrífugas a la infusión de las hojas. Los quechuas en Ecuador preparan compresas con las hojas previamente hervidas, con el objeto de lavar infecciones oculares y picaduras de serpientes.

En la Amazonía Brasileña se le considera efectiva en el tratamiento de la malaria, las enfermedades hepáticas y úlceras gástricas, citado por (Coelho, 1992). Los Ese'jeja de la Amazonía Peruana utilizan la infusión de la corteza para tratar la tuberculosis y las "hemorragias pulmonares", en tanto que los Machiguenga le atribuyen propiedades contraceptivas. La decocción de la raíz tiene propiedades antianémicas y tónicas.

La corteza y las raíces, en combinación con miel de abeja, en el tratamiento de la esterilidad femenina y de las hemorragias post-menstrual (Desmarcheleir y Witting, 2000).

2.2. *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "raton raton"

2.2.1. Clasificación sistemática de la planta

REINO	: Plantae
DIVISIÓN	: Antophyta (Angiosperma)
CLASE	: Dicotyledonaeae
SUBCLASE	: Archyclamideas
ORDEN	: Ranales
FAMILIA	: Menispermaceae
GENERO	: <i>Abuta</i>
ESPECIE	: <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With
N. V.	: "ratón ratón", "caimitillo", "sanando", "soga".

Determinado según el sistema de clasificación de Engler y Prantl, modificado por Melchior (Anexo N°01)

2.2.2. Familia Menispermáceae

Las menispermáceas son una familia de los Angiospermas del Orden Ranunculales, las cuales consta de 71 géneros con unas 450 especies, que se distribuyen por áreas tropicales a baja altitud, llegando algunas a alcanzar zonas templadas y regiones áridas. Poseen hojas alternas, espirales, simples, enteras, dentadas, lobuladas a palmatífidas, frecuentemente peltadas, pecioladas, peciolo frecuentemente pulvinado en ambos extremos, sin estípulas, a veces con espinas derivadas de los peciolo, nerviación paralelinervia, pinnatinervia o frecuentemente palmatinervia, bifaciales, raramente isofaciales, en *Angelisia* y *Anamirta* con hidatodos derivados de tricomas, domacios presentes en 5 géneros en forma de criptas o mechones de pelos. Estomas de diferentes tipos, frecuentemente ciclocíticos.

~~Poco~~ tallos de crecimiento rápido, con nudos trilacunares. Filóclados presentes en *Cocculus balfourii*. Esta familia son plantas dioicas, a veces flores perfectas, con Inflorescencias en racimo, panícula, o tirso con inflorescencias parciales en cima, a veces en cimas capituliformes o pseudoumbelas, multifloras, raramente flores solitarias o pareadas, axilares o en ramas afilas o en troncos caulifloria, frecuentemente menos ramificadas en los pies femeninos (Ferreyra, 1986).

Las flores son pequeñas, regulares a zigomórficas cíclicas a irregularmente espirales, hipóginas, básicamente trimeras. Receptáculo a veces con ginóforo desarrollado. Los sépalos (1-)3-12 o más, usualmente en (1-)2(-más) verticilos de 3, raramente de 6, libres a ligeramente soldados, imbricados o valvados, a veces menos numerosos en las flores femeninas. Pétalos 0-6, en 2 verticilos de 3, raramente de 6, libres o soldados, frecuentemente abrazando el estambre opuesto, a veces menos numerosos en las flores femeninas. Androceo de (1-)3-6(-40) estambres libres del perianto, libres o soldados entre sí en 2-5 fascículos o monadelfos, usualmente en 2 verticilos, anteras tetrasporangiadas, raramente biesporangiadas o monotecas, introrsas, dehiscencia por hendiduras longitudinales, oblicuas o transversales. Flores femeninas a veces con estaminodios. Gineceo apocárpico, súpero, de (1-)3-6(-32) carpelos, usualmente opositipétalos, estigma apical, seco, no papiloso, óvulos 2 por carpelo, anátropos, hemianátropos o campilótropos, uni- o bitégmicos, crasinucelados, el superior epítropo y fértil, el inferior apótropro y abortivo, placentación marginal ventral con flores masculinas a veces con carpelodios.

Su fruto de esta familia está compuesto, cada unidad en drupa recta o aplastada y asimétrica, más o menos estipitada (rara vez sólo una desarrollada), no coalescentes, exocarpo subcoriáceo o membranoso, mesocarpo pulposo, camoso o fibroso, endocarpo leñoso a pétreo, rugoso, tuberculado, equinado o

del tipo del oleanano. Se han encontrado ecdisonas esteroideas. Algunas especies son cianogenéticas.

Las menispermáceas se han utilizado en la farmacopea popular y de ellas se han extraído fármacos de gran utilidad en la medicina contemporánea, provenientes de esos alcaloides, como la tubocurarina del curare, veneno empleado por los indígenas sudamericanos para emponzoñar sus dardos, obtenidos de especies de *Curarea*, *Chondrodendron*, *Sciadotenia* y *Telitoxicum*; en Asia se usaba un veneno similar (ipos) obtenido de diversas especies de *Anamirta*, *Tinospora*, *Cosciniun* y *Cocculus*. Las menispermáceas son un grupo de Angiospermas que se incluyen en el clado Eudicotiledóneas. Su estructura floral trómera es reminiscente de las lardizabafáceas y berberidáceas, de las que difieren por otros caracteres importantes (Rojas y Col. 2001).

2.2.3. Género *Abuta*

Se encuentra distribuida ampliamente en la cuenca amazónica. En el Perú se encuentra en los departamentos de Loreto (Momón, río Nanay- Carretera Iquitos-Nauta km 15.5; Corazón de Jesús, río Mazán; Llachapa, río Napo; Panguana y zona río Amazonas; Tahuayo, río Tahuayo, Contamaná; San Martín; Ucayali; Madre de Dios; Cerro de Pasco; Huánuco y Amazonas (Desmarcheier y Witting 2000).

2.2.4. Descripción Botánica

Liana robusta, aplanada, con ramas glabras. Hojas glabras, ovadaoblongas o íntimamente oblongoeladas, acumminadas, con el limbo de color verde pálido, de 10 a 20 cm de longitud y 6 a 12 cm de ancho, con nervaduras palmeadas. Inflorescencia estaminada de 2 a 8 cm de longitud. Fruto drupa elipsoide, glabro, de color amarillento, de 2 a 2,5 cm de longitud.

El clima adecuado son zonas tropicales húmedas, con precipitación pluvial de 1150 a 3400 mm anuales, temperatura media anual de 22,5 a 27° C, altitud entre 117 a 450 msnm. Y se encuentran en suelos arenoso o arcilloso, con escasa o abundante materia orgánica (1,3% a 4,5%) y que pueden ser extremadamente ácidos (pH 3,7).

El hábitat es en áreas no inundables o inundables con crecienta alta, considerándosele como medianamente resistente a inundaciones.

Se le encuentra cerca y lejos de intensidad luminosa de intermedia a sombreada. Comparte su hábitat con las siguientes especies: aguaje, anona, ayahuma, capirona, capinuri, chambira, cedro, nispero, pijuayo, piña, poma rosa, shimbilo, tangarana, ubos, uña de gato.

La época de siembra recomendable se da a inicios de la época lluviosa; en la zona de Iquitos se presenta entre los meses de noviembre y diciembre.

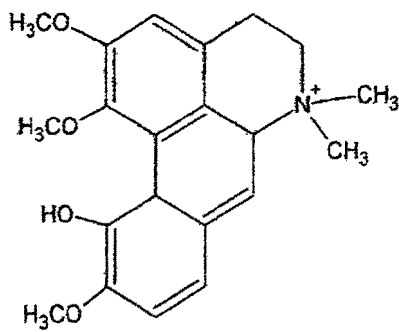
Para las labores de cultivo se debe efectuar podas esporádicas para facilitar la cosecha y control de malas hierbas en las etapas iniciales del desarrollo, dentro de sus enemigos naturales también están las hormigas (himenópteros); chinches (homópteros) y papasos (coleópteros).

Las propuestas de cultivo es sembrar al pie de los árboles en bosques primarios y secundarios o en asociación con especies forestales tales como cedro, tomillo, moena, marupa, bolaina o capirona, las cuales deben cumplir la función de tutores vivos.

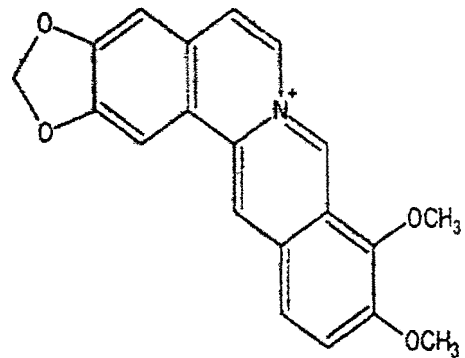
La propagación se obtiene mediante semilla sexual o estacas de tallo. Las estacas procedentes de la parte basal de la planta no dan buenos resultados, de 60 estacas que se sembraron sólo en una germinaron las hojas, pero no enraizó. (Ferreira, 1986).

2.2.5. Composición Química

Dentro de su composición podemos mencionar a los metabolitos secundarios como son las Saponinas, flavonas, alcaloides (bencil-isoquinolínico, palmatina), lactonas y taninos (Lock, 1994).



Menisperina



Berberina

2.2.6. Usos tradicionales

La especie *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. es usado por gran parte de toda la población nativa como analgésico dental, tónico cerebral, anemia, colesterol, cólico menstrual, diabetes, dismenorrea, esterilidad femenina, fiebre, hemorragia post-menstrual y post operatoria, paludismo, reumatismo, tifoidea, úlceras estomacales. También tenemos que mencionar que el extracto del machacado de las hojas, cortezas y raíces se utiliza como afrodisíaco (Desmarcheleir y Witting 2000).

2.3. CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA

Se denomina como citoprotector gástrico a aquellas sustancias, que ejercen protección a las células de un órgano contra agentes agresores o como la capacidad de mecanismos distintos a la inhibición de la secreción ácida gástrica. El concepto de citoprotector también engloba a aquellos fármacos o sustancias capaces de proteger a la mucosa frente a la agresión por mecanismos no relacionados a la inhibición de la secreción ácida.

La finalidad de los citoprotectores gástricos es favorecer los mecanismos protectores de la mucosa gastroduodenal. Una vez que se ha alterado el equilibrio "cantidad de agresión/capacidad de defensa de la mucosa" (Espluges y Col, 1997).

Entre los principales citoprotectores gástricos tenemos:

- ✓ Prostaglandinas exógenas
- ✓ Factores de crecimiento
- ✓ Oxido nítrico
- ✓ Mucus y bicarbonato como elemento de defensa.
- ✓ Reparación, migración y proliferación epitelial.
- ✓ Otros: lactonas, Sesquiterpenilactonas, hidróxidos de calcio, magnesio, aluminio o de bismuto coloidal, sucralfato, etc.

Teniendo en cuenta que todos los elementos celulares de la mucosa gastroduodenal (MGD), 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 productos terapéuticos capaces de mejorar el daño en la mucosa gastroduodenal (MAZURE, 2002).

De esta manera han sido denominados mecanismos de citoprotección de gastroprotección o de vasoprotección, debido a ello, la citoprotección gástrica tiene como características fundamentales la renovación continua de la MGD, el aumento de secreciones de la mucosa gástrica, como mecanismo común, angiogénesis en la zona agredida de la MGD, aumento de secreción de Buffer

HCO_3^- y por último la eliminación directa o indirecta de sustancias agresora a la MGD (Mazure, 2002).

2.3.1. Mecanismos citoprotectores de algunas sustancias

El cambio celular continuo, mantiene la integridad del epitelio y su estimulación por las prostaglandinas endógena por las prostaglandinas sintéticas, o semisintéticas, exógenas (misoprostol) facilita su reparación y cicatrización. Siendo fundamentales en la reparación celular de la MGD sometida a una agresión continua e intensa. A nivel gástrico las prostaglandinas E_1 , E_2 y la prostaciclina (PGI_1) son las más importantes desempeñando un papel importante en la defensa de la mucosa frente a la agresión. Actúan como vasodilatadores en el territorio mucoso, incrementan la producción de moco y bicarbonato, estabilizan los lisosomas celulares y estimulan los fenómenos de diferenciación y proliferación celular tras el daño mucoso (Mazure, 2002).

El factor de crecimiento epidermoideo (EGF), que se encuentra en la saliva, en secreción duodenal, es un polipéptido con 53 aminoácidos, que contribuye al aumento de los efectos protectores con mayor producción de las prostaglandinas endógenas, y mayor flujo sanguíneo mucoso. El factor básico de crecimiento fibroblástico (FBCF), péptido de 146 aminoácidos, es un estimulante de la neoformación vascular y del crecimiento de los fibroblastos y macrófagos del epitelio, favoreciendo el tejido de granulación y cicatrización con su capacidad de inhibir a la secreción ácida y mayor actividad mitogénica, acelera la cicatrización por rápida reepitelización.

La sustancia P, de 11 aminoácidos, además de sus funciones en el SNC a nivel del tubo gástrico actúa como un potente vasodilatador, estimulando la contracción del músculo liso intestinal, causa secreción de las glándulas salivales, diuresis, natriuresis en el riñón y otros (NINOMIYA, 1995).

Todos estos mecanismos requieren un pH luminal superior a 3.0, y de ahí la importancia de los antiseoretos como protectores de todos estos mecanismos. La reparación del epitelio que es un fenómeno fisiológico normal y el flujo sanguíneo asegurado por una microcirculación eficiente es una condición fundamental para mantener el equilibrio ácido-base y la capacidad secretoria del ácido. La secreción y moco, bicarbonato y la permeabilidad mucosa de hidrogeniones, juegan de la misma manera un rol importante en la citoprotección, que van a contribuir de manera vital a la citoprotección gástrica (Guyton, 1992).

El exceso de secreción de ácido y de pepsina puede ocasionar la aparición de la úlcera péptica (gástrica o duodenal). La secreción ácida tiene lugar en las células parietales de la mucosa gástrica, que segregan HCl a la luz gástrica, haciendo que la concentración molar de hidrogeniones sea notablemente superior a la existente en la sangre que irriga las células parietales. Para vencer este gradiente de concentración existe en la membrana una bomba de protones consistente en una enzima que intercambia H^+ con K^+ (ATPasa H^+/K^+).

Los mecanismos reguladores más importantes de la secreción ácida gástrica se da cuando la gastrina que es liberada desde las células del antro por diversos estímulos (alimentos, reflejos vágales, etc.) interacciona con receptores específicos localizados en la célula parietal de la glándula oxíntica y aumenta la secreción ácida. De otra parte, estimula la liberación de histamina de la células paracrinas que, actuando sobre receptores H_2 de la célula parietal, promoverá igualmente el aumento de secreción ácida. El incremento de acidez que provocan tanto gastrina como histamina al actuar sobre sus correspondientes receptores en la célula parietal viene medido por una activación de la adenilato-ciclase, con la consiguiente formación de AMP_c que estimula la bomba de protones (ATPasa H^+/K^+). Por su parte, la acetilcolina, liberada por las

terminaciones vágales, induce la liberación de histaminas tras interactuar con los receptores muscarínicos M_1 localizadas en las células paracrinas. Las prostaglandinas PGE_2 y PGE_1 actúan sobre sus receptores en las células parietales inhibiendo la formación de AMP_c , ejerciendo por tanto un efecto opuesto al de la gastrina e histamina sobre la actividad de la bomba de protones. También actúan sobre las células epiteliales, contiguas a las parietales, regulando el nivel de acidez al incrementar la producción de HCO_3^- .

Las prostaglandinas aumentan además la producción de moco, que ejerce un efecto protector sobre la mucosa gástrica (Del Rio, 1996).

2.3.2. Mecanismos citoprotectores de algunas metabolitos secundarios

A. Lactonas y sesquiterpenlactonas

Las lactonas, llamadas también principios amargos son un grupo de compuestos presentes en la Familia Menispermáceae, que han reportado actividad antitumoral, antimicrobiana, fitotóxica, alergénica venenosa (LOCK, 1994), y últimamente han reportado actividad citoprotectora gástrica. Por dos rutas: producción de prostaglandina endógena y mediante la reacción de Michael.

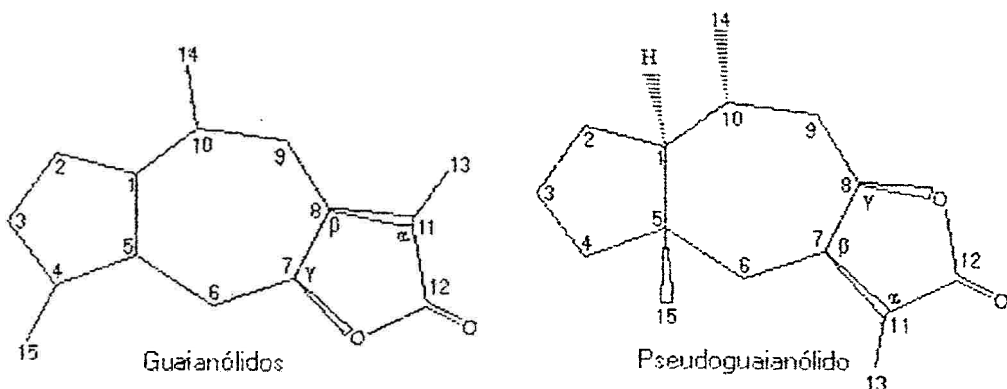


Figura 01: Estructuras moleculares del esqueleto de dos típicas sesquiterpenlactonas. (Lock, 1994).

Según los resultados alcanzados por (GIORDANO Y COL, 1992), señalan que el estudio de lactonas tipo guaianólido y pseudoguaianólidos presentes en especies de la familia Menispermáceae, concluyeron que:

1. La presencia de un grupo α -metileno- γ -lactona es un requerimiento estructural para la actividad citoprotectora gástrica.
2. La presencia de un doble enlace carbono-carbono adyacente al grupo funcional lactonas es esencial para dicha actividad.

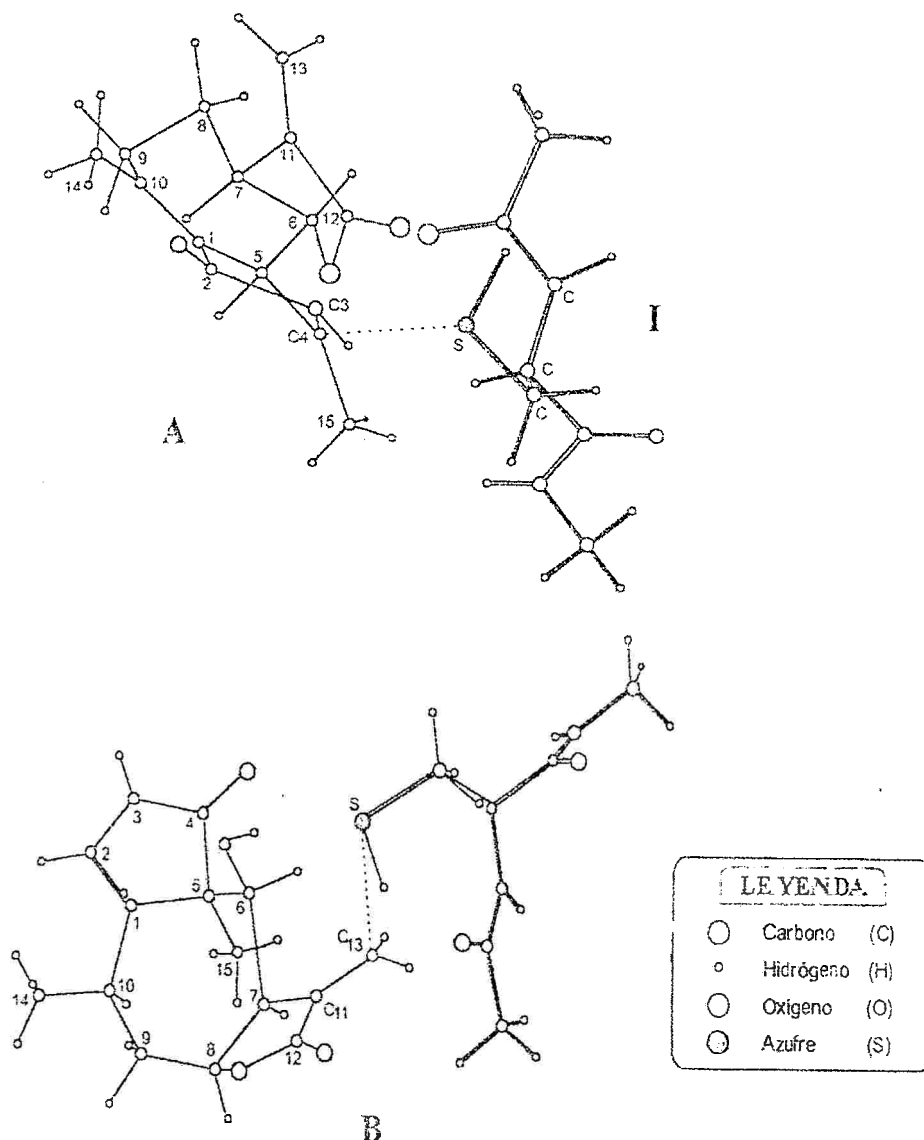


Figura 02: Vista espacial de la interacción molecular entre la forma de silla de la lactonas y un (I) residuo bloqueable de cisteína (A) interacción con el doble enlace C₃-C₄ (B) interacción con el doble enlace. (GIORDANO Y COL, 1992).

Una vez encontrados centros potenciales activos de las lactonas, se concluye que la citoprotección de estas es mediada a través de una reacción de Michael, entre residuos de sulfhidrilo endógenos (de péptidos que contienen cisteína en la mucosa) y aceptores Michael en las moléculas de las lactonas.

La reacción se suscita bajo ciertas condiciones; un rasgo común en su estructura un α -metilén- γ -lactona y un sistema α,β -ciclopentona insaturado que es el enlace carbono-carbono.

Estos dos grupos tienen una característica común: ambos pueden reaccionar como aceptores Michael con grupos que contienen $-SH$ en la mucosa. Es una idea general que el mecanismo de adiciones Michael es influenciado por el pH.

Los alquil tioles tienen un pKa cerca a 10, y el pKa del ácido de la enona conjugada es aproximadamente de -5. Sin embargo, parece que la reacción procede vía un aceptor Michael y el tiol desprotonado bajo condiciones básicas y neutrales, mientras bajo condiciones ácidas un mecanismo que envuelva a los aceptores Michael protonados y un tiol neutral es más razonable.

Mientras que el lumen del estómago es altamente ácido la adición putativa Michael ocurre en la mucosa donde el pH está cercano al neutral por consiguiente la reacción probablemente sigue adelante vía un tiol que se encuentra desprotonado.

Para explicar la reacción de Michael de centros activos de las lactonas, de doble enlace C_3-C_4 y $C_{11}-C_{13}$ donde estos últimos interactúan con el sulfuro desprotonado del residuo cisteína, en las cuales la distancia del estado de transición llega a ser de 3 Å, que se encuentre dentro del rango de 1.8 Å, que es la distancia del enlace covalente y 3.6 Å, que es la suma del enlace Van Der Waals de sulfuro y carbono; donde se puede incluir la distancia del enlace nuevo que se formó.

B. Flavonoides y quinonas

Los flavonoides son compuestos fenólicos naturales de 15 átomos de carbono en su núcleo básico; son en su mayoría pigmentos responsables de la coloración de numerosas flores y de algunos frutos. El término flavonoide tomado en su más alto sentido se aplica a estructuras muy diversas:

- 2-fenil cromonas: flavonas, flavonoides, flavonoles (Bruneton, 1991)
- Flavinos: antocianos

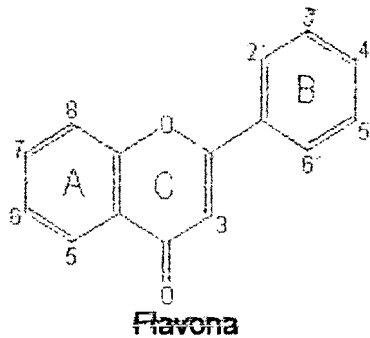


Figura 03: Estructura molecular del esqueleto de los flavonoides. En el cual el anillo A es el derivado de la cadena policetídica, el anillo B es derivado del ácido shikímico y los tres átomos de C; que unen los anillos A y B, que corresponde a la parte alquílica del ferilpropano (Lock, 1994).

Existe una amplia variedad de flavonoides que han presentado actividad antioxidante, sin embargo los que se han reportado en la especie en estudio tenemos a quercetina, rutina, flavonol, luteolina. Recientes estudios sugieren que la quercetina y por implicancia de otros flavonoides, son potentes eliminadores de O_2 . En el cual se han demostrado que concentraciones de 10-100 μM de quercetina inhibieron el blanqueamiento inducido por O_2 del pigmento carotenoides, que es la crocina (Chavez y Col, 1996).

Muchos flavonoides muestran actividad a la úlcera péptica, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal. Este efecto puede ser mediado por distintos mecanismos:

✓ **Gastoprotector:** por activación de los mecanismos fisiológicos de defensa:

1. Incrementando la cantidad y calidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoproteico.
2. Por estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas
3. La acción vasoprotectora de los flavonoides implica una mejora en la microcirculación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neoformación de vasos.
4. Actividad antirradicalaria y antioxidante (en la génesis de la lesiones ulcerosas, pueden estar implicados a los radicales libres).

✓ **Antisecreto:** Inhibiendo los mecanismos fisiológicos siguientes:

1. Disminuyendo el volumen de jugo gástrico o su acidez.
2. Por disminución de la secreción de pepsina.
3. Bloqueando la actividad enzimática de histidin Descarboxilasa, que cataliza la síntesis de histamina (Villar del Fresno, 2000).

De este mismo tipo de experimento se pudo deducir que la actividad antioxidante más alta las mostró al trabajar con flavonoides libres teniendo tres grupos hidroxilo en el anillo B, teniendo los demás una actividad menor sin dejar de presentar no menos de 4 grupos hidroxilos (Chavez y Col, 1996). Varios flavonoides han demostrado ser potentes inhibidores de las enzimas 5-lipooxigenasa y prostaglandina sintetasa, las cuales convierten ácidos grasos poliinsaturados en derivados que contienen oxígeno. La más alta actividad ~~contra~~ ambas enzimas fue mostrada por la luteolina (5,7,3',4' - tetrahidroxi flavona) y la 3',4' - tetrahidroxi flavona, que a una concentración de 3×10^{-5} M inhibieron el 50% de la actividad de la 5-lipooxigenasa. Sin embargo, se ha

~~mostrado~~ que la quercetina es uno de los flavonoides con más futuro debido a que su estructura se relaciona más con estos (Chavez y Col, 1996).

Las quinonas son dicetonas insaturadas, que por reducción, se convierten en polifenoles los que fácilmente se regeneran por oxidación. Por la reducción enzimática se les puede dividir en benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas y fenantroquinonas (Dominguez, 1973), estos podrían ejercer su actividad citoprotectora como antioxidantes, especialmente los fenólicos, pues son excelentes donadores de electrones o de hidrógeno además sus radicales intermedios son relativamente estables debido a la deslocalización por resonancia y a la falta de posiciones apropiadas para ser atacadas por el oxígeno molecular.

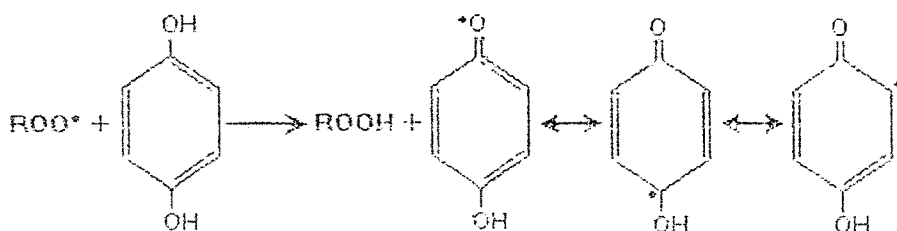


Figura 04: Reacción de hidroxiquinonas con radicales hidropéroxido dando lugar a híbridos resonantes estables de semiquinonas (Lock, 1994).

Es así por ejemplo las hidroxiquinonas reaccionan con los radicales hidropéroxidos dando lugar a híbridos resonantes estables de semiquinonas, como se muestra en la siguiente reacción; Estos radicales intermedios pueden experimentar una gran variedad de reacciones dando lugar a productos más estables.

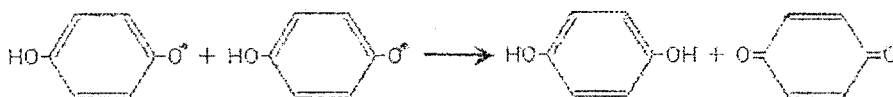


Figura 05: Reacción de un dímero que al dismutarse produce quinonas que forman de nuevo la molécula del inhibidor original (Lock, 1994).

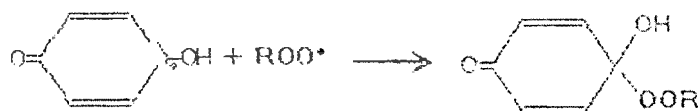


Figura 06. Reacción de un dímero con otro radical ROO^{\bullet} (Chavez y Col, 1996).

Es decir que estos compuestos podrían actuar como rescatadores de radicales libres dentro de nuestro organismo debido a que el aumento de la producción de estos a sido asociado en el incremento de los diversos estados patológicos (Chavez y Col, 1996).

2.4. ENFERMEDADES DE LA MUCOSA GÁSTRICA

Las enfermedades más comunes de la mucosa gástrica son la úlcera péptica, la gastritis y el cáncer gástrico. En la mayoría de los casos, estas enfermedades se acompañan de anomalías de la secreción de la mucosa gástrica.

Cuando se considera la fisiopatología de la mucosa gástrica es necesario comprender el concepto de barrera mucosa y el significado de gastritis. Las principales anomalías observadas en la mucosa gastroduodenal capaces de provocar síntomas son las úlceras pépticas y los tumores, y ambas entidades están relacionadas con las gastritis o con defectos a nivel de la barrera mucosa. Una úlcera es toda lesión abierta de la piel o membrana mucosa con forma crateriforme (con forma de un cráter, al perderse parte del tejido) y con escasa o nula tendencia a la cicatrización espontánea.

A menudo las úlceras son provocadas por una pequeña abrasión inicial, pero no exclusivamente, casi siempre van acompañadas de inflamación y a veces infección. Dicho de otro modo, una úlcera es cualquier solución de continuidad o rotura con pérdida de sustancia, de cualquier superficie epitelial del organismo.

Estas úlceras que se provocan en el estómago se demoran en sanarse ya que en el estómago se producen muchos ácidos (Mazure, 2002).

2.5. ULCERA GÁSTRICA

Una úlcera gástrica es una erosión o herida en la mucosa del estómago o en la parte superior del intestino delgado, llamado duodeno (úlcera duodenal). Las úlceras suelen tener un tamaño entre 0.5 y 1.5 cm de diámetro.

Una úlcera es toda lesión de la piel o membrana mucosa con forma crateriforme (con forma de un cráter, al perderse parte del tejido) y con escasa o nula tendencia a la cicatrización. Una úlcera péptica es aquella que afecta la mucosa que recubre el estómago o el duodeno (la primera parte del intestino delgado).

Se considera que la aparición de las úlceras es de causa multifactorial. Está implicado un desequilibrio entre el ácido del estómago, una enzima llamada pepsina y las barreras de defensa del revestimiento del estómago. Este desequilibrio lleva a que se presente inflamación, que puede empeorar con determinados factores de riesgo.

Existe una clara relación entre la infección por una bacteria llamada *H. pylori* y la aparición de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica. Una persona infectada por esta bacteria tiene mayor riesgo de desarrollar una enfermedad ulcerosa a lo largo de su vida. No todos los pacientes con úlcera tienen una infección por *Helicobacter pylori* pero sí se da en un gran porcentaje. La forma de tomillo del *H. pylori* le permite penetrar en la membrana mucosa del estómago o el duodeno para poder adherirse, produciendo una serie de toxinas que inflaman y dañan la mucosa.

El *Helicobacter pylori* es una bacteria que habita en la membrana que recubre el estómago. Aun cuando anteriormente se pensaba que la comida picante o muy condimentada, el ácido y las tensiones eran las causas principales de las

Úlceras, ahora se sabe que las úlceras son causadas por la bacteria *H. pylori* (lo que causa es una gastritis crónica dificultando el proceso de regeneración de la mucosa propendiendo a la formación de la úlcera). Las medicinas que reducen el ácido clorhídrico en el estómago pueden ayudar a que la persona se sienta mejor, pero el dolor puede volver a presentarse. Dado que muchas de las úlceras son causadas por esta infección bacteriana, se pueden curar de forma permanente con la ayuda de antibióticos adecuados, incluso se ensayan vacunas contra la bacteria en cuestión (Herrerías y Col, 1997).

Las úlceras también pueden aparecer en relación con el consumo de medicamentos como corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos. Uno de los efectos no deseables de los antiinflamatorios es que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva o de enfermedad ulcerosa, pues su uso prolongado puede dañar la mucosa del tracto digestivo causando una úlcera o empeorándola.

Pueden aparecer úlceras no asociadas a estos dos factores (*Helicobacter* y antiinflamatorios). Se relacionan con un síndrome de hipersecreción ácida, en el cual existe un exceso de secreción de ácidos gástricos que dañan la mucosa. Son muy poco frecuentes. Determinados factores y hábitos favorecen la aparición de úlceras gástricas como el tabaco, el consumo de alcohol y el tratamiento con radioterapia (Guyton, 1992).

2.6. RANITIDINA

La ranitidina es un antagonista de la histamina en el receptor H_2 , similar a la cimetidina y la famotidina, siendo sus propiedades muy parecidas a las de estos fármacos. Sin embargo, la ranitidina es entre 5 y 12 veces más potente que la cimetidina como antagonista en el receptor H_2 y muestra una menor afinidad hacia el sistema enzimático hepático del citocromo P450, por lo que presenta un menor número de interacciones con otros fármacos que la cimetidina. La

ranitidina está indicada en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales en los que la secreción gástrica de ácido está incrementada (Naranjo, 1999).

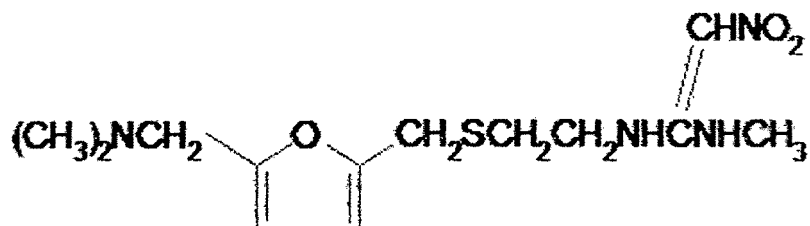


Figura 07: Estructura molecular química de la ranitidina (Naranjo, 1999).

Al bloquear los receptores H_2 de manera específica y competitiva inhiben la secreción gástrica de ácido inducida por la histamina, en relación con la dosis. Inhiben también la secreción ácida estimulada por los alimentos, gastrina, la acetilcolina y distintos fármacos. Reducen asimismo la secreción de pepsina por las células principales de la glándula gástrica, un efecto al que contribuye la elevación del pH y que va siempre en paralelo. En ocasiones reducen el volumen total de secreción y la acidez, tanto en personas sanas como en pacientes con úlcera péptica (Del Río, 1996).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. UBICACIÓN

El experimento se realizó en los Laboratorios de Farmacología y Farmacognosia, de la Facultad de Ciencias Biológicas en la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, departamento de Ayacucho a 2750 m.s.n.m., durante los meses de Noviembre del 2009 a Abril del 2010.

3.2. MATERIALES

3.2.1. Población

Árboles de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. del Centro Botánico Medicinal de Essalud de la ciudad de Iquitos del departamento de Loreto.

3.2.2. Muestra

2 Kg de tallo leñoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. en buen estado, una parte servirá para la identificación botánica que se realizó en el Herbarium Huamangensis con la colaboración de la Biga. Laura Aucasime Medina.

3.2.3. Material biológico

3.2.3.1. Muestra vegetal

Se emplearon 2 kilogramos de tallos desecados y triturados en pequeñas partes de la especie *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., recolectadas del

Centro Botánico Medicinal de EsSalud de la ciudad de Iquitos a 104 m.s.n.m., en la provincia de Maynas del departamento de Loreto; posteriormente se certificó la especie en el Herbarium Huamangensis de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.2.3.2. Unidades Experimentales

Se utilizaron los ensayos en 38 ratas *Rattus norvegicus* var. Albina de la cepa Holtzman, procedentes del Centro Nacional de Productos Biológicos del Bioterio del Instituto Nacional de Salud, Lima, con peso variable en un rango de 200 a 250 gr. Adquiridos un mes antes de anticipación para su ambientación.

3.3. DISEÑO METODOLÓGICO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1. Recolección y procesamiento del material vegetal

Se recolectaron las muestras de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. en horas de la tarde según el método por Domínguez, (Domínguez, 1973) seleccionando de ella el tallo.

3.3.2. Secado

Luego de secar los tallos, extendidos apropiadamente sobre papel soporte, bajo sombra, a temperatura ambiente y con una ventilación adecuada, durante 30 días, reuniendo constantemente para evitar su deterioro. Posteriormente se procedió a escoger las mejores muestras secas; Se pico en trozos de 5 cm para dejarlo secar completamente en un periodo de siete días más.

3.3.3. Molienda tamizado

Una vez seca la muestra, se procedió a la molienda, empleando para ello un molino de martillos. La muestra molida tuvo que pasar por un tamiz de 1mm de diámetro, y de esta manera apta para la siguiente etapa del proceso.

3.4. OBTENCIÓN DEL EXTRACTO

Después de macerar 1 Kg de tallo pulverizado durante diez días con alcohol y agua en una proporción de 5:1 (3 litros de alcohol 96° y 0.6 litros de agua destilada), al cabo del cual se elimina el extracto hidroalcohólico, dejando secar el residuo sólido.

3.5. INDUCCIÓN DE ULCERACIÓN EN LAS RATAS

3.5.1. Preparación de las ratas

Se pesó e identificó los animales de experimentación que deben estar en ayunas de sólidos por 24 horas con libre acceso de agua. Distribuidas en 7 lotes, cada lote constituido por cinco ratas a las que se aplicaron las dosis respectivas de acuerdo a los tratamientos.

3.5.2. Agente Ulcerogénico

Se indujo las ulceraciones en las ratas empleando el método de úlcera aguda gástrica por etanol descrito por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo – CYTED en 2001.

3.6. PREPARACIÓN DEL PATRÓN

Se emplea como patrón la ranitidina, de forma farmacéutica en tabletas, del laboratorio: La Santé, de composición de 300mg; Que fue triturada por completo y disuelto una tableta con cantidad de agua destilada suficiente para llegar al aforo de una fiola de 50 ml; lo cual se administro a las ratas en una dosis de 20 mg/Kg de peso.

3.7. PREPARACIÓN DE LOS EXTRACTOS

Los extractos hidroalcohólicos en concentraciones variables de 50, 100, 150 y 200 mg/Kg tuvieron que prepararse a partir de una solución madre emulsionada

en agua destilada en una proporción de 2 gramos de muestra en 100 ml de agua destilada.

3.8. DISEÑO EXPERIMENTAL

Se emplearon cuatro tratamientos con dosis crecientes del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., un control, un patrón y un testigo, con cinco repeticiones cada una de los tratamientos, tal como se detalla a continuación:

Tratamiento 1 (Control)	: Agua destilada (1mL por cada 100g de peso).
Tratamiento 2 (Patrón)	: Ranitidina (20 mg/Kg)
Tratamiento 3 (Extracto)	: 50 mg/Kg de EHA.g.(Mart.)Sand-With.
Tratamiento 4 (Extracto)	: 100 mg/Kg de EHA.g.(Mart.)Sand-With.
Tratamiento 5 (Extracto)	: 150 mg/Kg de EHA.g.(Mart.)Sand-With.
Tratamiento 6 (Extracto)	: 200 mg/Kg de EHA.g.(Mart.)Sand-With.
Tratamiento 7 (Testigo)	: Etanol al 75%(1mL por cada 100g de peso).

Adicionalmente se realizaron todas las pruebas en un lote en blanco es decir sin que haya recibido estimulación alguna, con el fin de observar estos valores en estado basal, los cuales no entraron al análisis estadístico del presente trabajo.

La Instalación del experimento y obtención de muestras de la mucosa gástrica, se procedió de acuerdo a los tratamientos organizado del siguiente modo:

- ✓ Se administraron los extractos en las dosis establecidas así como los de control, patrón por vía oral; media hora antes de la dosificación con el agente ulcerogénico.
- ✓ Transcurrida una hora de la administración del etanol se sacrificaron los animales por dislocación cervical, procediéndose a la laparotomía en el tercio

anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago el que fue lavado cuidadosamente con una corriente suave de agua destilada.

- ✓ Una vez abierto el estómago por la curvatura mayor se extrajo el contenido gástrico mediante el suave raspado de la superficie mucosa ayudado por una corriente suave de agua destilada a un tubo de de ensayo volumétrico.
- ✓ Para la valoración estereoscópica (14,25x) de las úlceras formadas, se extendieron los estómagos sobre una plancha de tecnopor y se fijaron ayudados por alfileres.

3.9. PARÁMETROS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD CITOPROTECTORA

3.9.1. Grado de Ulceración

Una vez abierto el estómago por la curvatura mayor se extrajo el contenido gástrico mediante el suave raspado de la superficie mucosa ayudado por una corriente suave de 3 ml de agua destilada a un tubo de de ensayo volumétrico; luego se procedio a evaluar el grado de lesiones gástricas producidas en la capa muscular del estómago; descrita por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. (CYTED, 2001), mediante los parámetros y escala que se describen a continuación:

a) Coloración de la mucosa

- Normal.....1 punto
- Hiperémica.....2 puntos
- Descolorida.....3 puntos

b) Pérdida de los pliegues de la mucosa.....1 punto

c) *Petequias*

- Leve.....1 punto
- Moderado.....2 puntos
- Fuerte.....3 puntos

d) *Edema*

- Leve.....1 punto
- Moderado.....2 puntos
- Fuerte.....3 puntos

e) *Hemorragia*

- Leve.....1 punto
- Moderado.....2 puntos
- Fuerte.....3 puntos

f) *Pérdida de mucosa.*

- Leve.....1 punto
- Moderado.....2 puntos
- Fuerte.....3 puntos

g) *Lesiones necrohemorrágicas (Ulceras)*

- Hasta 1 mm.....1 punto
- Mayor de 1 mm.....1 punto x mm
- Perforadas.....5 puntos x mm

h) *Exudado celular.....3 puntos*

Se considera leve cuando el área afectada es menor al 25%, moderado cuando llega al 50% y fuerte cuando es mayor que el 50%.

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de inducción de úlcera gástrica (%IIUG) o porcentaje de inhibición en la inducción de la úlcera gástrica del lote control, según la siguiente expresión:

$$\%IIUG = \frac{I.U.c - I.U.p}{I.U.c} \times 100$$

Leyenda:

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

I.U.c : índice de ulceración medio del lote control.

I.U.p : Índice de ulceración medio del lote problema o patrón.

3.9.2. Índice de Ulceración

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

3.9.3. pH del Contenido Gástrico

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

3.9.4. Contenido de Proteínas Totales en el Contenido Gástrico

Luego de obtener el moco del contenido gástrico (con 3ml de agua destilada), se procedió a homogenizar y luego proceder a centrifugar (2000 rpm durante 20 minutos).

Se Tomo 1 ml del sobrenadante para la determinación de proteínas totales mediante el método de Lowry modificado (Plummer, 1981).

Método de Lowry modificado para determinación de proteínas totales en el contenido gástrico.

Fundamento:

Las proteínas reaccionan con el reactivo de Folin-Ciocalteu para dar un complejo coloreado, el color que se forma es debido a la reacción del cobre alcalino con la proteína, y la reducción de los ácidos fosfotúngstico y fosfomolibdico por la tirosina y el triptófano presentes en la proteína a azul de molibdeno y azul de tungsteno, acoplados con la oxidación del complejo cobre-proteína. La intensidad de color depende del número de aminoácidos aromáticos presentes y cambia según la clase de proteína (Plummer, 1981).

Reactivos:

- a) Solución alcalina de carbonato de sodio ($\text{Na}_2 \text{CO}_3$ 20 g/L en NaOH 0.1 mol/L).
- b) Solución de sulfato de cobre-tartrato sódico potásico 5 g/L $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en tartrato sódico potásico 10 g/L. Preparar mezclando las dos soluciones preparadas por separado, en el instante del ensayo farmacológico.
- c) Solución alcalina. Se prepara el mismo día mezclando 50 ml de (a) y 1 ml de (b).
- d) Reactivo de Folin-Ciocalteu (diluir el reactivo comercial con un volumen igual de agua el mismo día que se va utilizar. Esta es una solución de tungstato de sodio y molibdato de sodio en ácido fosfórico y ácido clorhídrico).
- e) Patrón de proteína (solución de pepsina 0.2 mg/mL).

Método:

A 1 ml de la muestra agregar 5 ml de la solución alcalina; mezclar vigorosamente y dejar reposar a temperatura ambiente por 10 minutos. Luego agregar 0.5 ml de reactivo diluido de Folin-Ciocalteu en forma rápida y mezclar inmediatamente. Después de 30 minutos leer la muestra problema contra el blanco (agua destilada y reactivos indicados) a 750nm. Determinar la concentración de proteínas totales de las muestras problema utilizando la curva patrón, realizada con anticipación (Anexo N°05).

3.9.5. Volumen del Moco Gástrico

Una vez obtenido el moco del contenido gástrico (con 3 ml de agua destilada) se homogenizó, procediéndose a centrifugar (2000 rpm durante 20 minutos), luego de centrifugarlas, se obtuvo el volumen de moco por diferencia del sedimento.

3.9.6. Peso del Moco Gástrico

Luego de obtener el volumen del moco gástrico, esta se procedió a pesarla, obteniendo de esta manera el peso exacto del moco gástrico de todos los tratamientos realizados.

3.10. ANÁLISIS DE DATOS

Con los datos obtenidos se procedió a evaluar mediante el análisis de varianza a un nivel de significación del 95 %, en el diseño completamente randomizado con siete tratamientos y cinco repeticiones, concluyendo la comparación de los tratamientos en la prueba de Tukey. También se realizó pruebas de tendencia, mediante el método de mínimos cuadrados. El promedio y la desviación estándar de los datos obtenidos de los parámetros que se encuentran en el anexo N° 06.

IV.RESULTADOS

Cuadro N° 01: Porcentaje de inhibición de la inducción de la úlcera gástrica por efecto de la aplicación de dosis crecientes de extracto de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. en ratas. Ayacucho - 2009.

DOSIS (mg/Kg)	%IIUG
50	75
100	83.5
150	89
200	88.5
Ranitidina	79.5

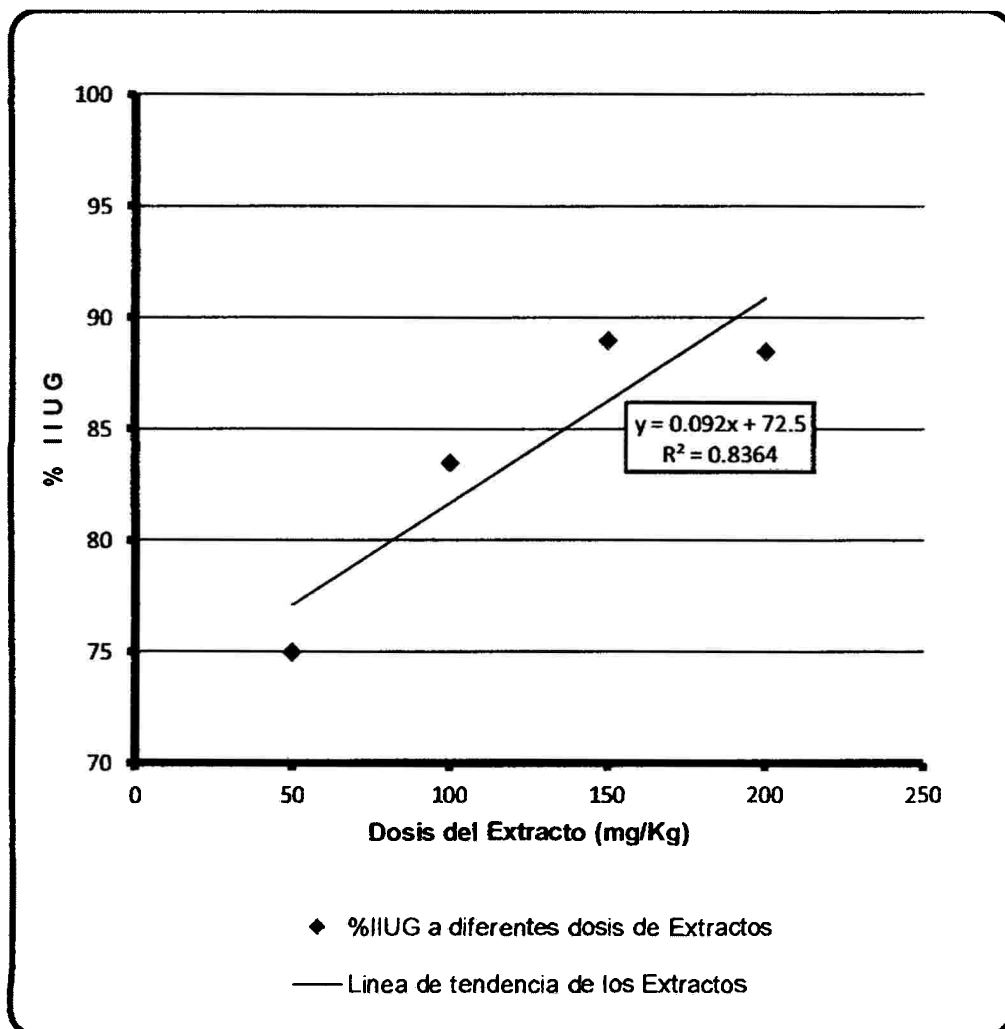


Gráfico N° 01: Tendencia del %IIUG en ratas por efecto de la aplicación de dosis crecientes de extracto de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. Ayacucho - 2009.

Cuadro N° 02: Calificación del grado de ulceración, según CYTED - 2001; por efecto del tratamiento con dosis crecientes de extractos de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand- With. en ratas. Ayacucho - 2009.

TRATAMIENTO	APARIENCIA DE LA MUCOSA	GRADO
Control Agua destilada	Edema, congestión, hemorragia (fuerte)	Fuerte
Testigo Etanol 75%	Edema, congestión, hemorragia (intenso)	Intenso
Patrón Ranitidina	Edema, congestión (moderado)	Moderado
EH de <i>Abuta grandifolia</i> Dosis=50mg/Kg	Edema, congestión con coágulos de sangre (moderado)	Moderado
EH de <i>Abuta grandifolia</i> Dosis=100mg/Kg	Edema, congestión (moderado)	Moderado
EH de <i>Abuta grandifolia</i> Dosis=150mg/Kg	Edema, congestión (leve)	Leve
EH de <i>Abuta grandifolia</i> Dosis=200mg/Kg	Edema, congestión (leve)	Leve

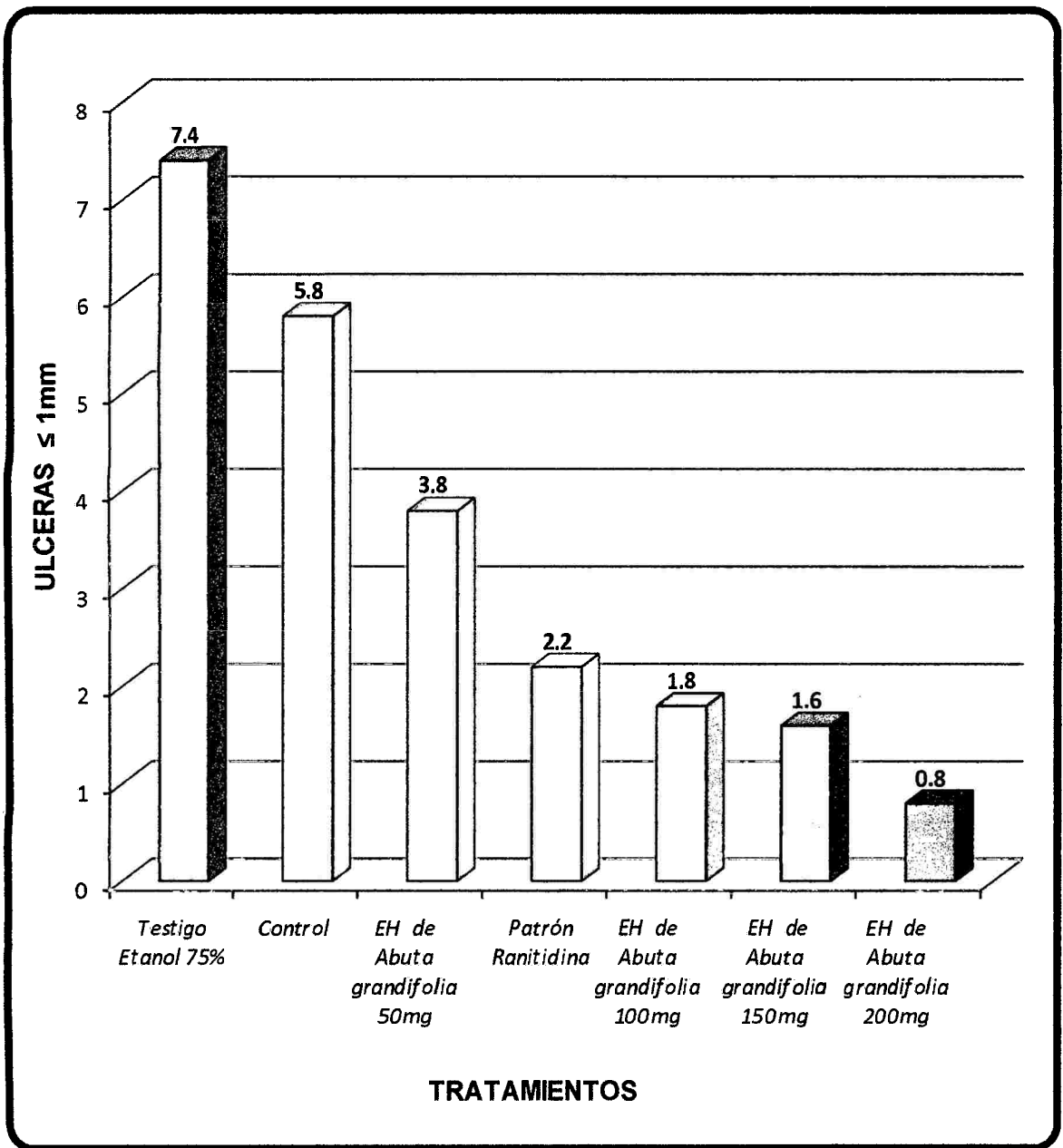


Gráfico N° 02: Número de úlceras menores e iguales a 1mm en el estómago de ratas por efecto de la aplicación de los tratamientos con extracto de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. Ayacucho- 2009.

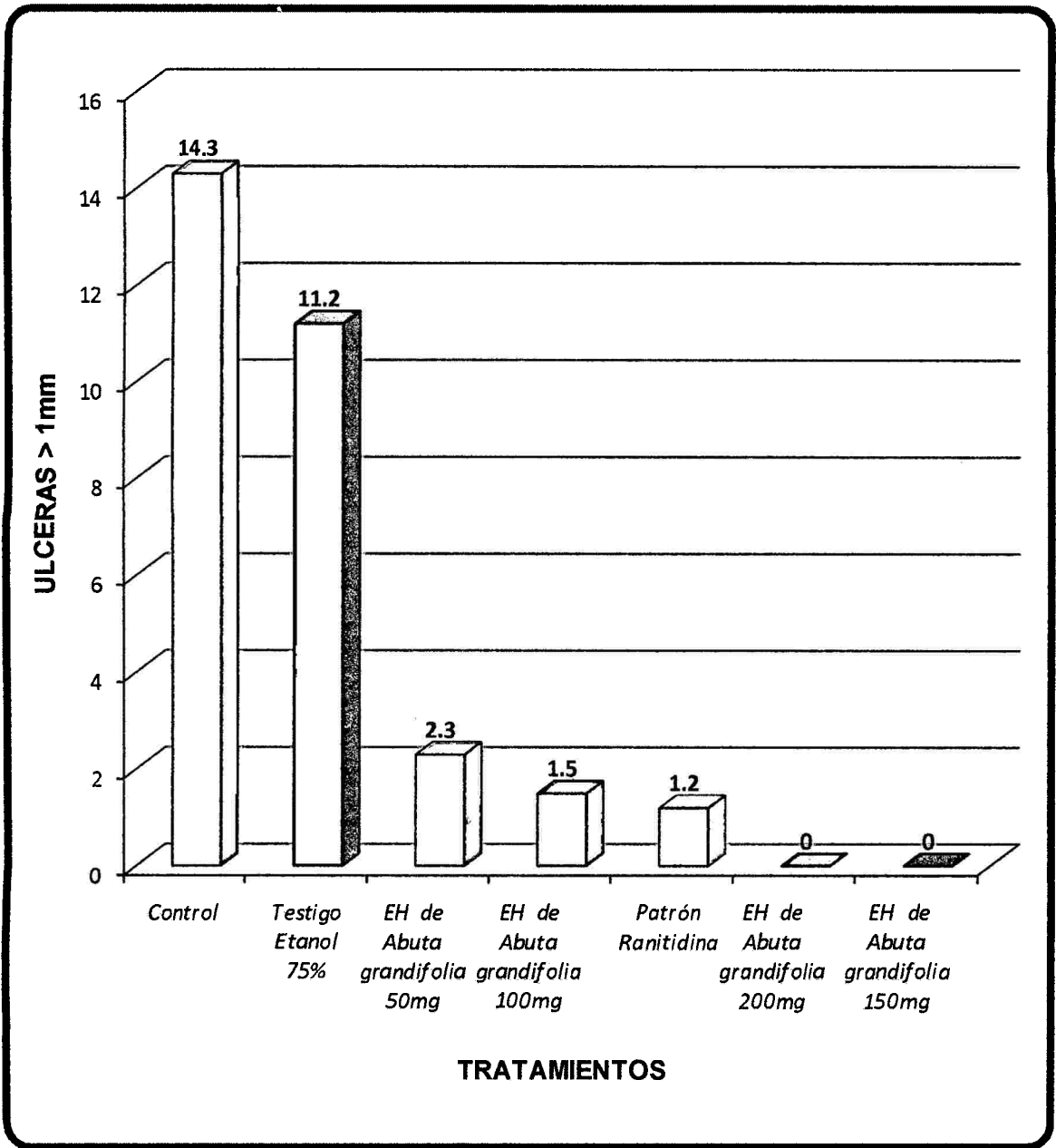


Gráfico N° 03: Número de úlceras mayores a 1mm en el estómago de ratas por efecto de la aplicación de los tratamientos con extracto de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. Ayacucho - 2009.

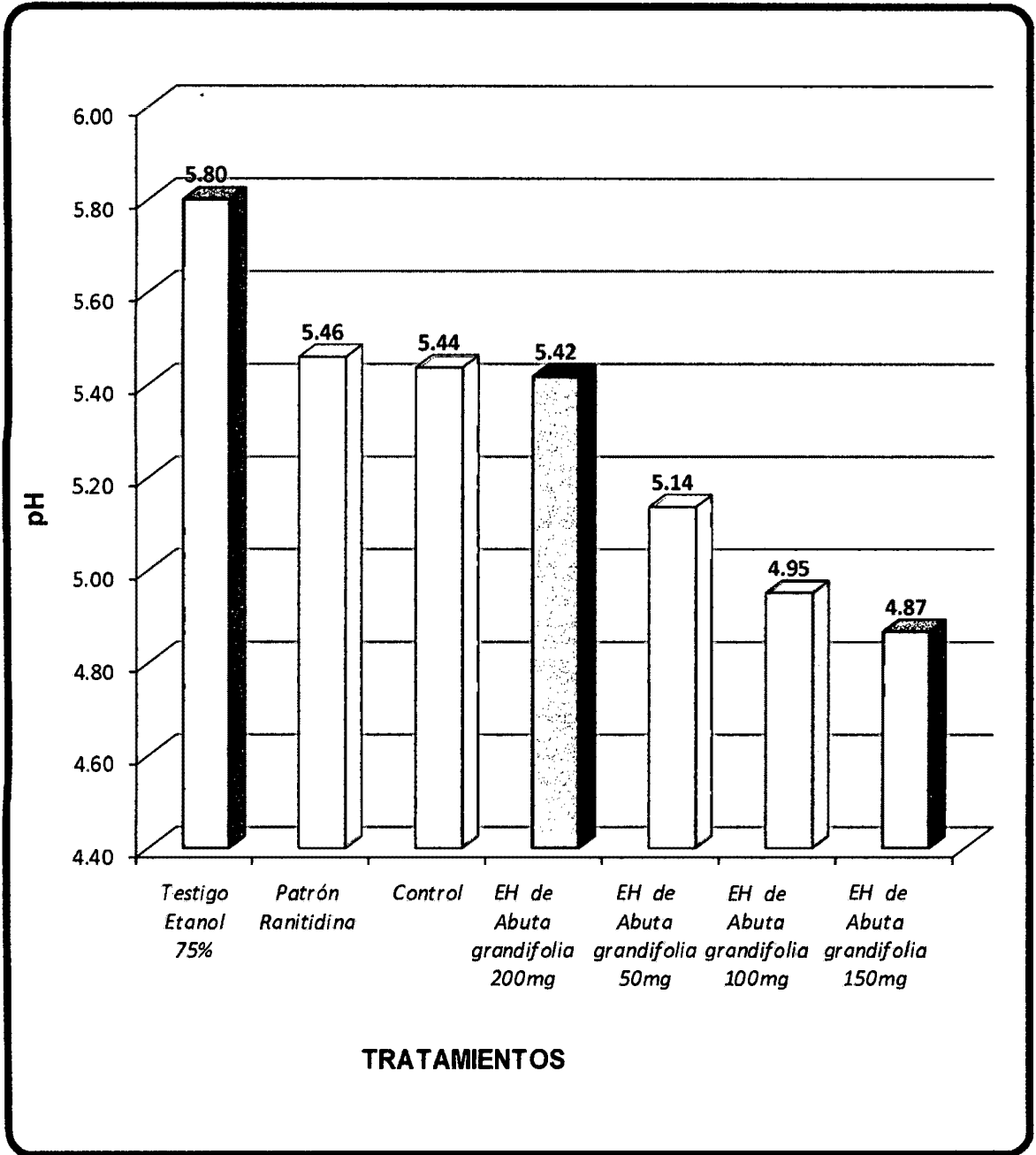


Gráfico N° 04: pH del contenido gástrico por efecto de la aplicación de los tratamientos con extracto de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. Ayacucho - 2009.

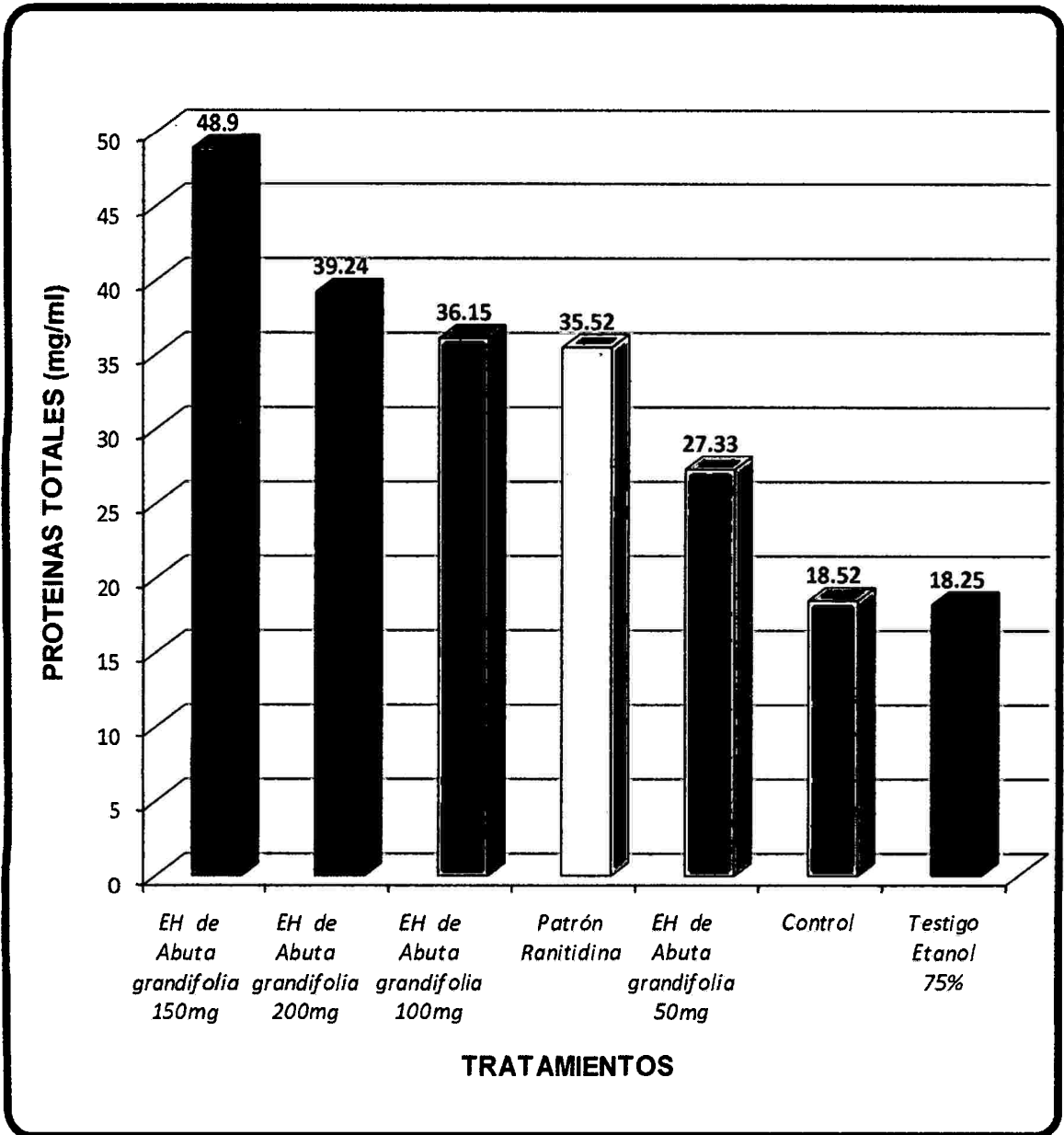


Gráfico N° 05: Concentración de proteínas totales en el contenido gástrico por efecto de la aplicación de los tratamientos con extracto de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. Ayacucho- 2009.

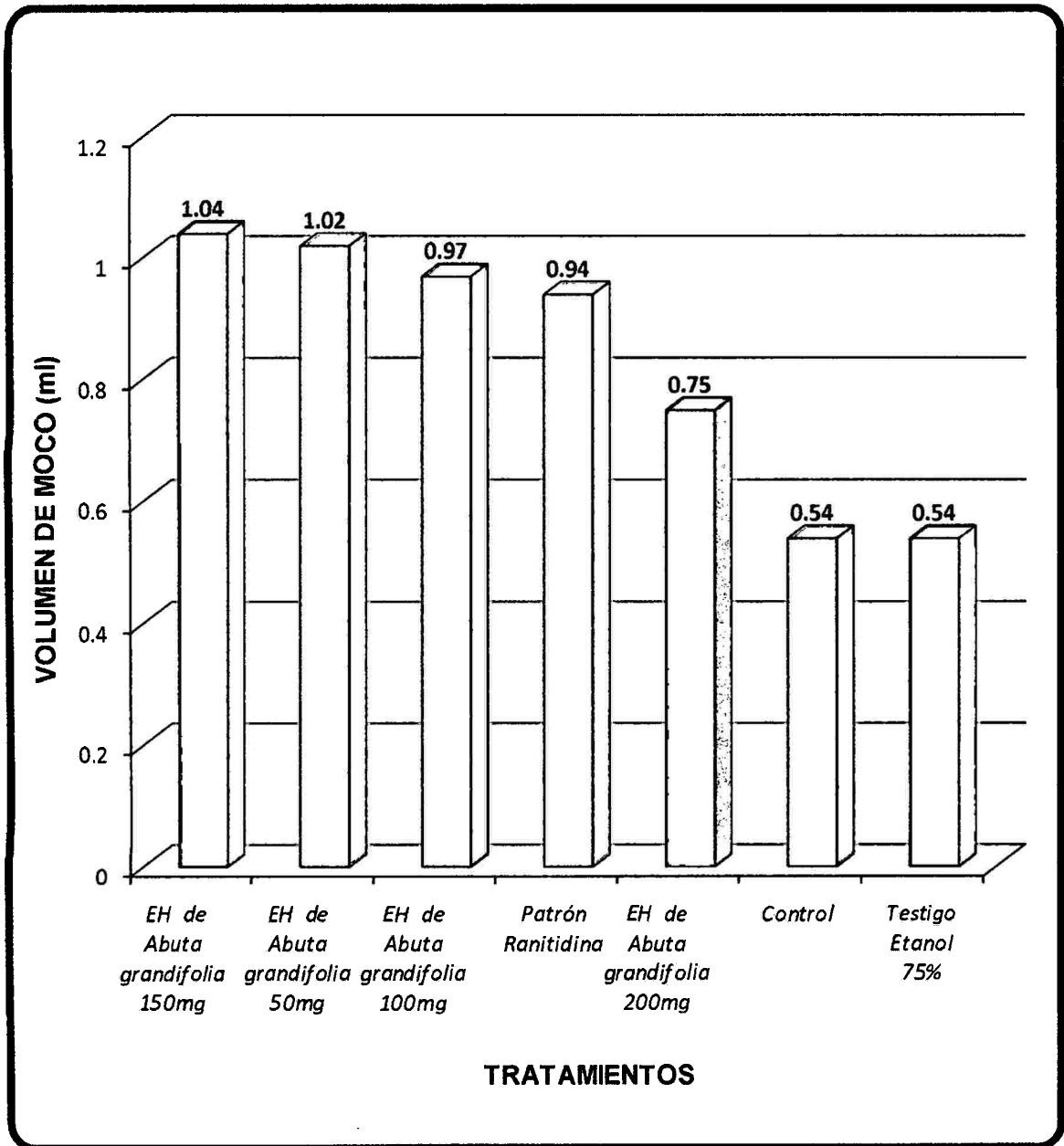


Gráfico N° 06: Volumen de moco gástrico en ratas por efecto de la aplicación de los tratamientos con extracto de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. Ayacucho - 2009.

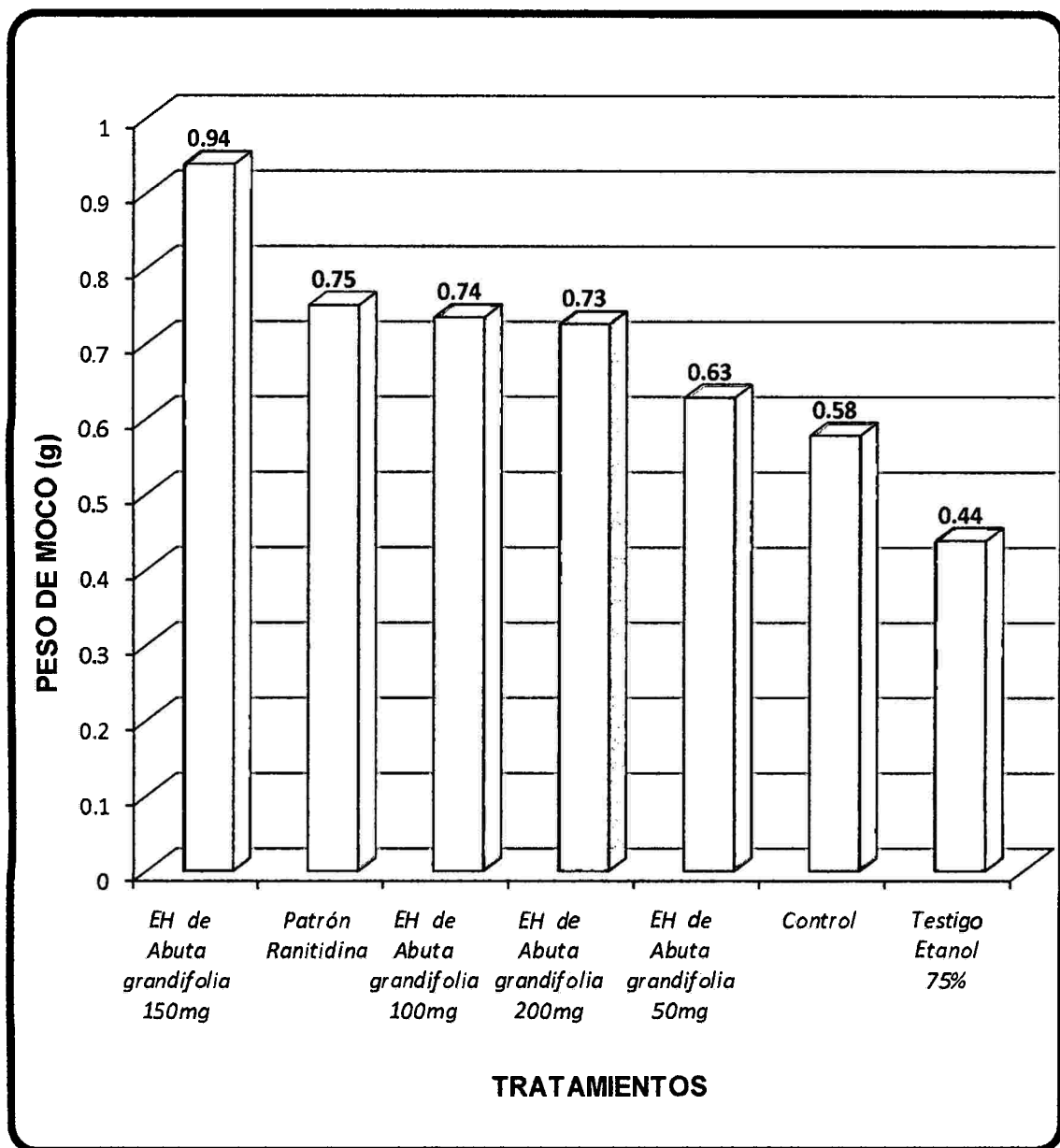


Gráfico N° 07: Peso de moco gástrico en ratas por efecto de la aplicación de los tratamientos con extracto de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. Ayacucho - 2009.

V. DISCUSIÓN

5.1. DEL PORCENTAJE DE INHIBICIÓN EN LA INDUCCIÓN DE LA ÚLCERA GÁSTRICA

En el cuadro N°01 nos muestra los porcentajes de inhibición en la inducción de úlcera gástrica (% IIUG), en los que se puede observar que a dosis crecientes los % IIUG, también se incrementan, alcanzando una capacidad máxima de 89% cuando se usa 150 mg/Kg de extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With.; sin diferenciarse casi en nada de la dosis de 200mg/Kg.

Se puede así mismo notar que respecto del patrón con ranitidina la capacidad de inhibición es mayor hasta en un 9.5% cuando se usa la dosis de 150 mg/Kg y en un 9% cuando se usa la dosis de 200mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., lo que permite señalar que de acuerdo a la prueba farmacológica realizada, la actividad citoprotectora gástrica de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. estaría siendo exhibida de manera similar a la que produce cuando se emplean otros extractos conocidos como "crudo de lactonas" (Giordano y Col, 1992), en el cual nos demuestra que se inhibieron úlceras gástricas inducidas en alrededor de sus mejores %IIUG de 80.21 a 94.79, es decir que el extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. desempeña un papel protector dentro de este rango, debido a que esta

especie también presenta este crudo (Anexo N°04), Esta tendencia también se reitera en los trabajos realizados en plantas de género *Baccharis*, como es el caso del extracto de *Baccharis trimeris* que previno úlceras gástricas en 95.1 %, en el experimento realizado por Gamberini, esto debido a que los extractos de estas especies provenían de fracciones con otros solventes, es decir el hecho de haber sufrido un proceso más exhaustivo redundaría en su purificación y en una respuesta farmacológica más marcada.

5.2. DEL GRADO DE ULCERACIÓN

En el cuadro N°02 se muestran los resultados cualitativos del grado de ulceración por efectos de los tratamientos aplicados, donde se observa que el tratamiento control (agua destilada), presenta edema, pérdida de mucus y hemorragias fuertes correspondiendo así comparativamente a la escala convencional (Anexo N°07), pues las lesiones son marcadas al grado intenso con tratamiento con etanol.

Los tratamientos con ranitidina y los que recibieron dosis de 50 y 100 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. corresponden al grado moderado y se diferencian de los que recibieron dosis 150 y 200 mg/Kg pues estos últimos poseen grado leve de lesiones debido al ligero edema y congestión, indicándonos que a dosis mayores de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. las úlceras pueden llegar a ser parcialmente controladas.

Según el trabajo de Arroyo, el extracto alcohólico de *Piper angustifolium* también ha demostrado desenvolverse de manera semejante a las mejores dosis probadas del extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. .

5.3. DEL NÚMERO DE ULCERACIONES

A. Úlceras menores e iguales a 1mm de longitud

Se observa la diferencia altamente significativa entre los tratamientos aplicados, y realizada la prueba de significación respectiva (tukey, nivel 0.05) que se muestra en el gráfico N° 02; el mayor número de úlceras menores e iguales a 1mm de longitud en el estómago de las ratas, se produce cuando se aplica solamente etanol, como era de esperarse, al igual que en el caso del control y la dosis de 50 mg/Kg del extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With; los tratamientos con ranitidina, dosis de 100 mg/Kg y 150 mg/Kg del extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With, estadísticamente tiene un comportamiento similar ocupando el tercer orden de importancia, mientras que la dosis de 200 mg/Kg muestra un menor número de úlceras.

Los resultados de este trabajo coinciden con los obtenidos por Arroyo, en el caso del extracto alcohólico de *Piper angustifolium* que presentó un promedio de 4.4 úlceras menores e iguales a 1mm, muy semejantes a las dosis de 50 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With que fueron de 3.8 úlceras menores e iguales a 1mm, mientras que el mismo autor en colaboración con otros investigadores reportó el promedio de 15.5 úlceras menores e iguales a 1mm en el trabajo de asociación de tres especies en el cual se incluye una planta conocida en nuestro departamento que es *Bacharis genistelloides*, siendo este valor mayor al más alto obtenido por aplicación del etanol que fueron de solo de 7 úlceras menores e iguales a 1mm.

En la observación microscópica con ayuda del estereoscopio en las dosis de 150 mg/Kg y 200 mg/Kg del extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia*, se observan múltiples inflamaciones en toda la superficie del estómago dando una

aparición de un área edematosa, este tipo de inflamaciones (Anexo N° 24) es característica de una gastritis aguda.

B. Úlceras mayores a 1mm de longitud

En el gráfico N°03, de la prueba de Tukey se observa, como era de suponer tanto el etanol como el control, son con los que se producen en el estómago de las ratas, mayor número de úlceras grandes (mayores a 1mm) seguidos en el orden de importancia cuando se aplica dosis de 50 y 100 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. y cuando se aplica ranitidina ocupando el segundo grupo de importancia.

Sin embargo el número de úlceras mayores de 1mm de longitud, disminuye fuertemente hasta el extremo de no presentarse cuando la dosis de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. se incrementa entre 150 y 200 mg/Kg, demostrándose nuevamente el efecto citoprotector gástrico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., que inclusive a la luz de los hechos estaría comportándose mejor que la ranitidina en su efecto citoprotector gástrico.

Según Tamawaski la finalidad de los citoprotectores gástricos es la de favorecer los mecanismos de la mucosa duodenal, conducentes a la defensa y reparación epitelial; función que podría atribuirse a *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With.

En los trabajos reportados por Arroyo en el extracto alcohólico de *Piper angustifolium* se observó también disminución de úlceras gástricas mayores a 1mm en promedios de 3.1 y 1.5 respectivamente, que en comparación a los hallados (al no presentarse úlceras) en este trabajo se demuestra que el extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. muestra un mejor desenvolvimiento entre las especies antes mencionadas.

5.4. DEL pH DEL CONTENIDO GÁSTRICO

En cuanto al pH del contenido gástrico existe diferencia altamente significativa entre los tratamientos aplicados en el cual el grafico N°04, nos ilustra que el etanol permite mayor pH que es de 5.80 del contenido gástrico diferenciándose de los otros tratamientos.

La aplicación de ranitidina y control (agua destilada) son los que ocupan el segundo lugar en el incremento del pH del contenido gástrico no diferenciándose del tratamiento que recibió dosis máxima (200 mg/Kg) de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. Aún cuando el rango de pH es bastante estrecho; las dosis de 50 y 100 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With, tiende a disminuir o tratar de mantener (buffer) el pH de la barrera mucosa, siendo mejor con las dosis de 150mg/Kg en razón que los compuestos citoprotectores poseen un rango de pH que se encuentra entre 3 y 4 (Esplugues y Col, 1997)(Herrerías y Col, 1997).

Giordano al mencionar sobre la actividad de sesquiterpenlactonas de varias especies de las familias de menispermáceas, y de otro lado los trabajos recientes de Tarnawsky dilucidan algunos mecanismos de la terapia de citoprotección, que nos ayuda a interpretar nuestros resultados, ambos coinciden en afirmar que uno de los mecanismos es producir bicarbonato y estos últimos poseen una capacidad tampón o buffer permitiendo de este modo el amortiguamiento del pH de la barrera mucosa tratando de evitar así el cambio, contribuyendo en su efecto citoprotector, evitando la agresión de los hidrogeniones y la activación de la pepsina.

Al revisar los trabajos de Condori en su extracto alcohólico de *Phoradendron sp*, logró obtener un pH promedio de 3.1 (Condori, 2001), y en el realizado por Placencia con un extracto alcohólico de *Buddleia globosa*, reporto un pH

promedio de 2.43 (Placencia, 2001), siendo estos dos valores los más altos obtenidos con relación a sus respectivos controles y patrones. En efecto se observa el aumento de pH de estas especies, sin embargo no se acerca al valor obtenido en este trabajo que fue de 4.87, el menor, que dista mucho de los valores obtenidos en los trabajos mencionados.

Esta alza en los valores del pH se debiera al comportamiento de los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., debido a que ellos, como ya se señaló, Giordano que se incrementara su pH para de esa manera ejercer una buena acción citoprotectora gástrica.

5.5. DEL CONTENIDO DE PROTEÍNAS TOTALES EN EL CONTENIDO GÁSTRICO

El efecto de los tratamientos aplicados sobre el contenido de las proteínas es diferente estadísticamente, se observa de esta forma en la prueba de Tukey que se pone de manifiesto en el grafico N° 05, donde el mayor contenido de proteínas totales es con la dosis de 150 y 200 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., también se puede observar que la ranitidina posee similitud de contenido de proteínas totales con la dosis de 100 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia*, tenemos también en un tercer grupo a la dosis de 50 mg/Kg, mientras que con la control y etanol fueron los más bajos.

Las investigaciones señalan que la actividad citoprotectora gástrica se basa principalmente en la producción de moco, de bicarbonato o en la reparación y migración epitelial, debido a un sistema de respuesta intrínseco (Esplugues y Col, 1997)(Chavez Y Col, 1996), o por sustancias endógenas, como en los trabajos señalados por Giordano y colaboradores, consideramos por tanto que el presente trabajo de investigación resulta siendo muy beneficioso pues se

demuestra fehacientemente la actividad citoprotectora de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With.

Por lo tanto podemos decir que el extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., posee mejor efecto citoprotector gástrico que el mismo patrón utilizado (ranitidina), sin embargo tenemos que hacer un hincapié que a mayor dosis es mayor el efecto citoprotector.

5.6. DEL VOLUMEN DEL MOCO GÁSTRICO

Se observa diferencia significativa para el volumen de moco gástrico en los diferentes tratamientos aplicados, siendo mayor el efecto sobre el incremento del moco cuando se usa 150 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With.; mientras que en segundo orden de importancia encontramos a otras dosis de 50, 100 y 200 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., incluido la ranitidina que permite menor volumen del moco pero sensiblemente mayor respecto al control y etanol 75%.

Considerando que la mucosa se renueva constantemente, en su afán de mantener un equilibrio entre la destrucción y la regeneración con la finalidad de mantener la integridad de epitelio; el incremento de la cantidad de moco, tal como se logra con la dosis de 150 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With.

Es considerado un mecanismo de defensa, debido a que este aumentaría la barrera protectora de la mucosa, además de glicoproteínas y bicarbonato de fibrina y restos celulares del epitelio lesionado, inhibiendo la acción agresiva de la pepsina, la retrodifusión de los hidrogeniones y otros agentes irritantes, permitiendo la rápida restitución de la mucosa gástrica y la angiogénesis local.

5.7. DEL PESO DEL MOCO GÁSTRICO

El presente parámetro a evaluar muestra también un efecto significativo, tal es así que el gráfico N°07, se puede observar que con la dosis de 150 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., se obtiene mayor masa no diferenciándose estadísticamente en su efecto con la ranitidina y las dosis 100 y 200 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., entre tanto las dosis más bajas 50 mg/Kg permiten menor formación de moco gástrico, pero son mayores respecto al control y etanol, que ocupan los últimos lugares.

Por lo tanto, después de haber analizado todos los efectos farmacológicos observados en este trabajo, implicaría que el citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., estaría mediada por la reacción de Michael (Giordano y Col. 1992), por acción de las lactonas sesquiterpenilactonas, que generaría la activación de las prostaglandinas endógenas, las cuales son responsable en gran medida de la formación en el moco gástrico de mucopolisacáridos (glicoproteínas) que contribuirían al efecto tampón de esta, además de regular el flujo sanguíneo y una mayor secreción de bicarbonato. De la misma manera se ha identificado en el extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., la presencia de flavonoides tales como: quercetina, rutina y flavonas (Asoc. Arg. de Fitomedicina, 2000), las que actuarían como citoprotectores a nivel de la mucosa gástrica. Estos principios probablemente generan una respuesta inhibitoria de los compuestos oxidantes liberados por los macrofágos o neutrófilos, tales como superóxido y otros radicales libres los que causarían la inflamación y úlcera seria por bloqueo del influjo por calcio y de la 5-lipooxigenasa de la vía del metabolismo del ácido araquidónico, tal como lo demuestra Marumatsu.

Además se ha reportado que los flavonoides y algunas alcaloides han demostrado evidencia de poseer actividad antioxidante que contribuiría como rescatador de los radicales libres de oxígeno que se forman como respuesta al producirse la lesión gástrica debido a que la quimiotaxis de los neutrófilos, que empeoran la situación local de dicha lesión en los procesos de inflamación.

De esta manera debido a todo lo señalado, el extracto hidroalcohólico de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., podría llegar a ser una buena opción en el tratamiento de las lesiones gástricas puesto a que incrementaría la barrera de la mucosa en cantidad y calidad, la expulsión de bicarbonato el cual por ende disminuirá la agresión en la mucosa gástrica.

VI.CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico del tallo de la *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. tiene efecto citoprotector gástrico.
2. Los metabolito secundarios presentes en mayor proporción en el extracto hidroalcohólico del tallo de la *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With son: flavonoides, lactonas y alcaloides.
3. La dosis de 150 mg/Kg del extracto hidroacohólico es la que mostró mayor eficiencia gastropotectora.
4. La dosis de 150 mg/kg del extracto hidroalcohólico tuvo un porcentaje de inhibición de 89% superior a la ranitidina que mostró un 79.5% de porcentaje de inhibición.

VII. RECOMENDACIONES

1. En primer lugar profundizar el estudio de la actividad citoprotectora de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., con el fin de afianzar los resultados obtenidos en el presente estudio, teniendo muy en cuenta el fin que se persigue con el método que se elige.
2. Desarrollar tecnología de una forma farmacéutica del extracto hidroalcohólico del tallo de la *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., para realizar estudios preclínicos, y así aprovechar este recurso natural como lo hacen en otras partes de la región y países.
3. Se debe realizar otras pruebas farmacológicas del extracto hidroalcohólico del tallo de la *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., para obtener un perfil farmacológico de esta especie, ya que su consumo empírico es muy amplia para aliviar diversas dolencias y enfermedades.
4. Una vez detectado la presencia de compuestos probablemente activos del extracto hidroalcohólico del tallo de la *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With., sería muy beneficioso tratar de obtener un compuesto soluble en agua, para un mejor trabajo de campo, al facilitar las respuestas farmacológicas realizadas.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Asociación Argentina de Fitomedicina. (2000)** Carqueja. Editora Universidad de Buenos Aires. Argentina.
<http://www.plantasmedicinales.org/carqueja-muestra.htm>
2. **Arroyo, L. (1999).** Efectos del extracto acuoso de las hojas de *Piper angustifolia R&P* (matico) sobre úlcera gástrica inducida en animales de experimentación. Tesis. Universidad Nacional Mayor de san Marcos. Lima. Perú.
3. **Arteche, A. (1995).** Las Plantas Medicinales hoy en día. Natura Medicatrix. Colombia.
4. **Bruneton, J. (1991).** Elementos de la Fitoquímica y Farmacología. Primera Edición. Editorial Acribia S.A. Zaragoza. España.
5. **Chávez, R.; Plaza A. y Lock, O. (1996).** Antioxidantes de Origen Vegetal. Publicada por la Sección de Química del Departamento de Ciencias de la Pontificia Universidad Católica del Perú. Fondo Editorial. Revista de Química 10. Lima-Perú. pág. 71-101.
6. **Coelho, M. (1992).** Las plantas Medicinales a Manaus: Utilisation et Commercialisation. Tesis. L Universite Pierre et Marie Curie. Laboratoire de Botanique Tropicale, Paris. Tercera edición, Editorial Reverte S.A. España.
7. **Condori, I. (2001).** Efecto del *Phoradendron sp.* Sobre la úlcera gástrica crónica en ratas. Tesis. Universidad Nacional Mayor de san Marcos. Lima. Perú.
8. **Desmarchelier, C. y Witting F. (2000).** Sesenta Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana. Primera Edición, Editorial Juan Castro. Lima-Perú.
9. **Dominguez, X. (1973).** Métodos de Investigación Fitoquímica. Primera Edición. Editorial Limusa. México D. F. México.

10. **Del Río, J. (1996).** Farmacológica Básica. Primera Edición. Editorial Síntesis S.A.. Madrid. España. pág. 365-378.
11. **Esplugies, J.; Martínez-Cuesta, M.; Moreno, L.; Calatayud, S. y Beltrán B. (1997)** Mecanismos defensivos de la mucosa gástrica: Bases funcionales y actuación farmacológica. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. Progresos en Gastroenterología. Valencia. España.
12. **Ferreyra, R. (1986).** Flora del Perú. Dicotiledóneas. Lima. Perú.
13. **Font Quer P. (1981).** Plantas Medicinales. El Dioscórides Renovado. Séptima Edición. Editorial Labor. Barcelona. España.
14. **Gamberini, M.; Skopura, I; Souccar, C. and Lapa, L. (1991).** Inhibition of gastric secretion by a water extract from *Bacharis trimera*, Mart. Escola Paulista de Medicina. Departamento de Farmacología INFAR. Mem Inst Oswaldo Cruz 86 Suppl 2:137-139. Sao Paulo. Brasil.
15. **Giordano, O.; Mauricio, J. y Guerreiro, E. (1990).** The gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. J. of Nat. Products 15: 803-809.
16. **Giordano, O.; Mauricio, J. y Guerreiro, E. (1992).** Structure-activity relationship in the gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. J. Med. Chem. 35: 2452-2458.
17. **Guyton, C. (1992).** Tratado de Fisiología Medica. Octava edición, Editorial interamericana. México. pag. 378-392.
18. **Herrerías, J.; Delgado, J. y Herrerías N. (1997).** Aines Inocuos: Mito o realidad. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Barcelona 17 de junio. Servicio Aparato digestivo. Area Hospitalaria Virgen Macarena. España. <http://www.gastrohvmarrakis.es>
19. **Lehninger, A. (1967).** Bioquímica. Sexta edición, Editorial interamericana. México.

20. **Lock, O. (1994).** Investigación Fitoquímica. Segunda edición. Editorial pontificia Universidad Católica del Perú. Lima-Perú.
21. **Marumatsu, M.; Otomo, S. and Murakami, S. (1992).** Inhibition of gastric H+K+ATPase by quercetin. *J. Enzyme Inhib.* 5(4):293-298.
22. **Mazure, P. (2002).** Tratamiento de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal: antisecretores y citoprotectores. Sociedad Argentina de Gastroenterología del Oeste. Argentina. <http://www.histoepiamed.2x.com.br/carqueja.html>
23. **Murray, R. (1994).** Bioquímica de Harper. Treceava edición, Editorial iberoamericana. México. pág. 166-172.
24. **Naranjo, A. (1999).** Farmacología de la úlcera péptica. Quinta edición, Editorial Fundamentos de Farmacología Médica. Quito: Editorial de la Universidad Central del Ecuador. Pág. 681-683.
25. **Ninomiya, J. (1995).** Fisiología Humana: Endocrinología y Metabolismo. Editorial El Manual Moderno. México.
26. **Oñivera, A. (1986).** Manual de Laboratorio Bioquímico. Quinta edición, Editorial Panamericana. Argentina.
27. **Piaccencia, M. (2001).** Evaluación farmacológica de *Buddleia globosa* (matico), en el tratamiento de úlcera gástrica inducida en animales de experimentación. Tesis. Universidad Nacional Mayor de san Marcos. Lima. Perú.
28. **Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. CYTED. (2001).** Métodos farmacológicos para la validación de plantas medicinales. Barcelona. España.
29. **Plummer D. (1981).** Bioquímica Práctica. Novena Edición, Editorial McGraw-hill latinoamericana. Bogotá- Colombia. México.
30. **Recetas del Área de Farmacia del Hospital II EsSalud de Huamanga, 2009.** Ayacucho. Perú.

31. Robert, La., Nezamis, J.V., Lancaster, C., Hauchar, La.J. (1979).
Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 77: 433-443.
32. Rojas J, Soto R, Anaya E, Retuerto F. (2001). Efecto antitumoral de los alcaloides hidrosolubles de *Abuta grandifolia* (MART) Sandwith, en línea celular HEP-2^m. Instituto de Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales de la Facultad de farmacia y Bioquímica de la UNMSM. Libro de resúmenes. Lima, Perú.
33. Tarnawski, E. (1995). Mecanismo celular y molecular de defensa de la mucosa gástrica, injuria mucosa y acción citoprotectora de los antiácidos. Tema 01. XV Congreso Internacional de Gastroenterología. Lima 23 de marzo. Sociedad de gastroenterología del Perú – Parke-Davis. Lima-Perú.
34. Taylor, G. (1989). Bioquímica. Séptima edición, Editorial interamericana. México.
35. Thomas, D. (1991). Bioquímica. Segunda edición, Editorial Revete S.A. España.
36. Villar del Fresno (2000). Farmacología General, Editorial Síntesis S.A. Madrid-España.

ANEXOS

**ANEXO N°01: CONSTANCIA DE CLASIFICACIÓN BOTÁNICA DE LA ESPECIE
Abuta grandifolia (Mart.) Sand-With. "ratón ratón".**



**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. **Luis Enrique, MEZA ORÉ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis. Dicha muestra ha sido determinada según el Sistema de Clasificación de Engler y Prantl, modificado por Melchior, y es como sigue:

DIVISIÓN	:	ANTOPHYTA (ANGIOSPERMAE)
CLASE	:	DICOTILEDONEAE
SUBCLASE	:	ARCHYCLAMIDEAS
ORDEN	:	RANALES
FAMILIA	:	MENISPERMACEAE
GENERO	:	<i>Abuta</i>
ESPECIE	:	<i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With..
N.V.	:	"ratón ratón", "caimitillo", "sanando", "soga".

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

Ayacucho, 10 de Noviembre del 2009

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

Dña. Lorena Antonina Saldana
JEFE

ANEXO N°02: CERTIFICADO SANITARIO DE LA UNIDAD EXPERIMENTAL (RATA ALBINA) DEL CENTRO NACIONAL DE PRODUCTORES BIOLÓGICOS.



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
COORDINACIÓN DE BIOTERIO

CERTIFICADO SANITARIO N° 011 -2010

Producto	: Rata albina	Lote N°	: R - 01 - 2010
Especie	: <u>Rattus norvegicus</u>	Cantidad	: 39
Cepa	: Holtzman	Edad	: 2 mes a 2 meses ½
Peso	: 200 a 250 Gr.	Sexo	: Machos
Boleta de Venta N°	: 004-12279 GR: 020813	Destino	: Luis Enrique Meza Oré Ayacucho
Fecha	: 20- 01 - 10		

El Médico Veterinario, que suscribe, **Javier Reyna Reátegui**, Coordinador de Bioterio, Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.

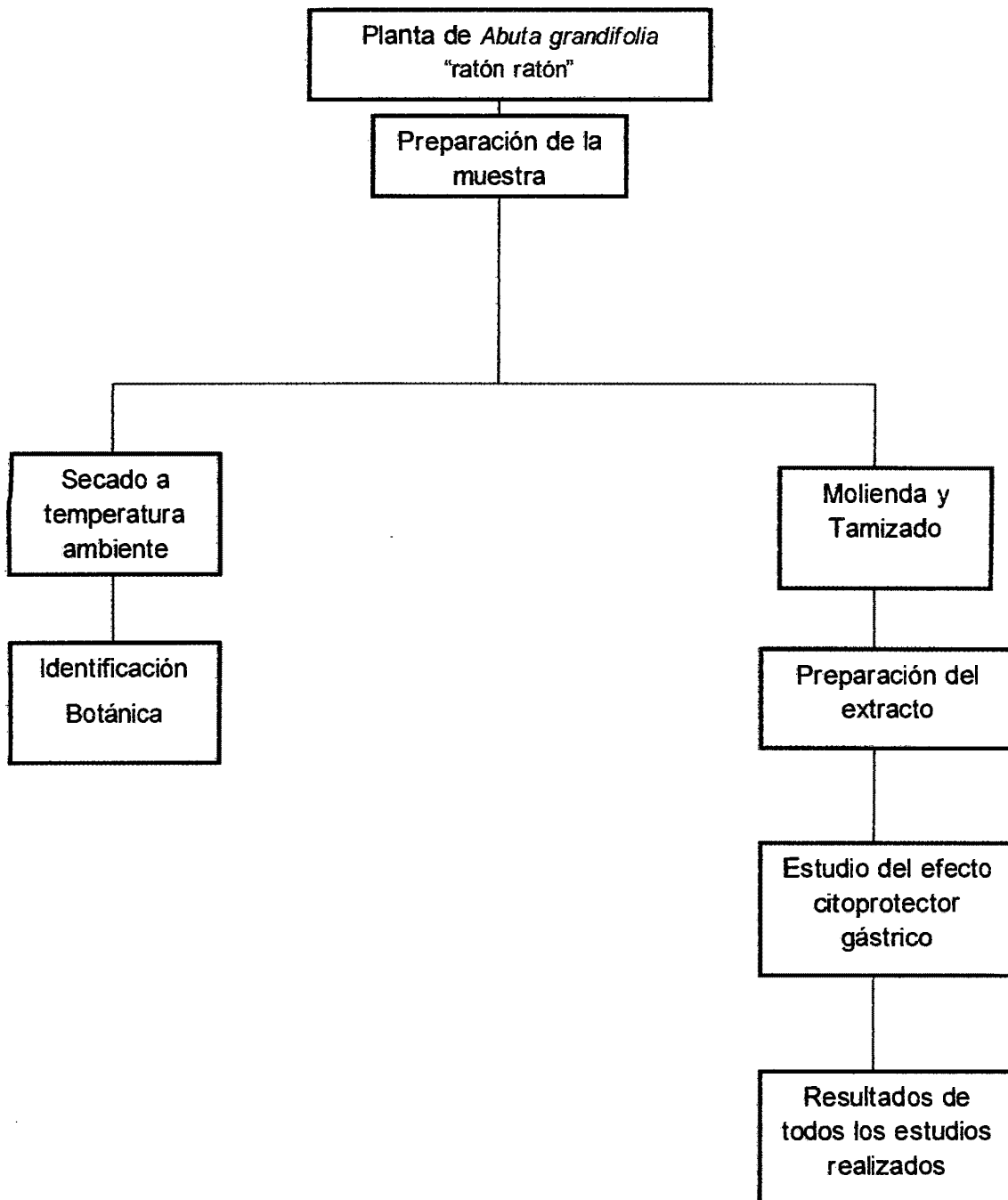
*Referencia: P.R.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, cuarentena y control Sanitario para animales de experimentación.

Chorrillos, 20 de Enero del 2010

Javier Reyna Reátegui, M.V.,
C.M.V.P. 1566

NOTA : El bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.

ANEXO N°03: FLUJOGRAMA DEL PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL TALLO DE *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón".



ANEXO N°04: IDENTIFICACIÓN CUALITATIVA DE METABOLITOS SECUNDARIOS DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL TALLO DE *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón".

Tipo de ensayo	Tipo de metabolito secundario	Resultado
Antocianinas	Antocianinas	+
Bajet	Lactonas y cumarinas	+++
Benedict	Azucraes y grupos reductores	+
Bornirager	Quinolonas	+
Dragendorf	Alcaloides	+++
Espuma	Saponinas	+
FeCl ₃	Tenoles y taninos	++
Mayer	Alcaloides	+++
Resinas	Resinas	+
Shinoda	Flavonoides	+++
Sudam III	Aceite y grasas	+
Wagner	Alcaloides	++

Leyenda:

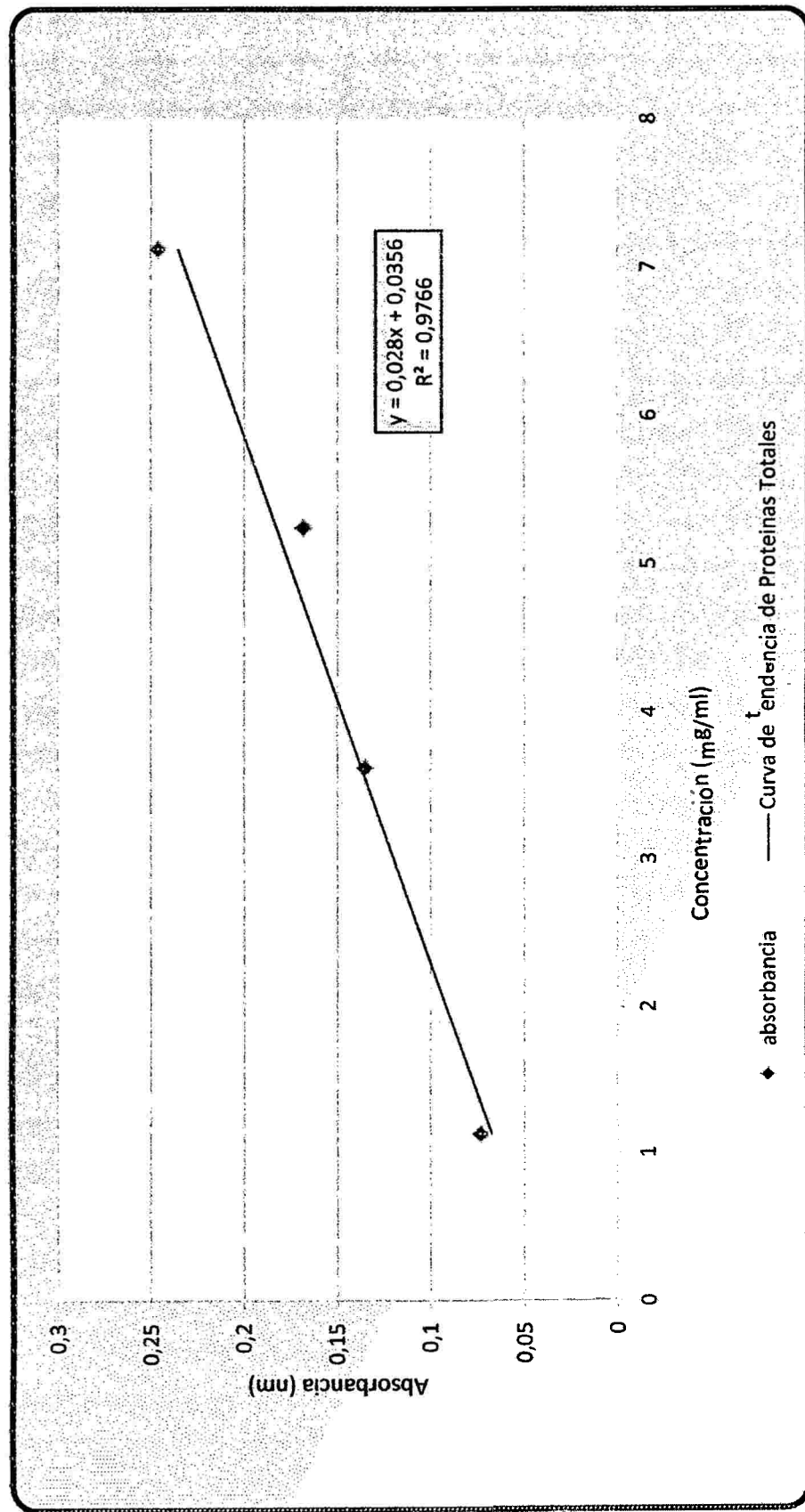
(-) : Negativo

(+) : Positivo

(++) ó (+++) : Mayor concentración

(- - -) : Enmascaramiento o imposibilidad de disolución con el reactivo.

ANEXO N°05: CURVA DE CALIBRACIÓN PARA DETERMINAR PROTEÍNAS TOTALES.



ANEXO N°06: RESULTADOS Y DESVIACIÓN ESTANDAR DE LOS DATOS OBTENIDOS DE LA ACTIVIDAD CITOPROTECTORA GÁSTRICA DE *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With.

TRATAMIENTOS	PARÁMETROS EVALUADOS													
	pH		P.T. (mg/mL)		Vol. Moco (mL)		Peso Moco (g)		Ulc. ≤ 1mm		Ulc. > 1mm			
	MEDIA	±DS	MEDIA	±DS	MEDIA	±DS	MEDIA	±DS	MEDIA	±DS	MEDIA	±DS		
Control	5.44	±0.0886	18.52	±8.642	0.54	±0.1034	0.579	±0.1276	5.8	±0.1303	14.3	±1.270		
Patrón Ranitidina	5.46	±0.0659	35.52	±3.521	0.94	±0.1589	0.7524	±0.4375	7.4	±1.8385	1.2	±1.752		
Testigo Etanol 76%	5.80	±0.0699	18.25	±6.922	0.54	±0.0764	0.439	±0.1285	2.2	±1.6276	11.2	±2.564		
EH de <i>Abuta grandifolia</i> 50mg	5.14	±0.0000	27.33	±2.763	1.02	±0.0458	0.629	±0.0746	3.8	±1.1303	2.3	±1.073		
EH de <i>Abuta grandifolia</i> 100mg	4.95	±0.0959	36.15	±3.274	0.97	±0.0658	0.736	±0.1067	1.8	±0.6366	1.5	±2.453		
EH de <i>Abuta grandifolia</i> 150mg	4.87	±0.1339	48.9	±4.393	1.04	±0.0964	0.939	±0.1661	1.6	±0.3363	0	±0.000		
EH de <i>Abuta grandifolia</i> 200mg	5.42	±0.1554	39.24	±8.453	0.75	±0.0896	0.727	±0.1756	0.8	±0.4566	0	±0.000		

Leyenda:

EH = Extracto Hidroalcohólico

D.S.= Desviación Estándar

P.T. = Proteínas Totales

Ulc. = Número de Úlceras

ANEXO N°07: ESCALA CONVENCIONAL PARA CALIFICAR EL GRADO Y ASPECTO DE LA MUCOSA SOMETIDA E INDUCCIÓN DE ÚLCERA GÁSTRICA.

GRADO	ASPECTO DE LA MUCOSA
0	Normal
Leve	Ligero edema y congestión
Moderado	Regular edema congestión y sangrado
Fuerte	Punto de erosión, con edema, congestión y sangrado
Intenso	Marcadas lesiones, pequeñas, amplias y extensas

Fuente: Arroyo, L. 1999. *Efectos del Extracto Acuoso de las Hojas de Piper angustifolia R&P (Matico) Sobre Úlcera Gástrica Inducida en Animales de experimentación.*

ANEXO N°08: CUADRO N° 03 DEL ANÁLISIS DE VARIANZA DEL NÚMERO DE ÚLCERAS MENORES E IGUALES A 1MM EN EL ESTÓMAGO DE RATAS TRATADAS CON LOS TRATAMIENTOS. AYACUCHO -2009.

Fuente de variabilidad	G.L.	S.C.	C.M.	Fc	P
Tratamiento	6	187,00	27,290	7,20	0,0001
Error	31	109,50	3,790		
Total	37	297			

Leyenda: G.L.= Grados de libertad; S.C = Suma de cuadrados; C.M.= Cuadrados mínimos; Fc= Fcalculada; P= Probabilidad

ANEXO N°09: CUADRO N° 04 DEL ANÁLISIS DE VARIANZA DEL NÚMERO DE ÚLCERAS MAYORES E IGUALES A 1MM EN EL ESTÓMAGO DE RATAS TRATADAS CON LOS TRATAMIENTOS. AYACUCHO- 2009.

Fuente de variabilidad	G.L	S.C.	C.M.	Fc	P
Tratamiento	6	1331,70	203,670	23,40	0,0001
Error	31	257,40	8,704		
Total	37	1589			

Leyenda: G.L.= Grados de libertad; S.C = Suma de cuadrados; C.M.= Cuadrados mínimos; Fc = Fcalculada; P= Probabilidad

ANEXO N°10: CUADRO N° 05 DEL ANÁLISIS DE VARIANZA DEL PH DEL CONTENIDO GÁSTRICO DEL ESTÓMAGO DE RATAS TRATADAS CON LOS TRATAMIENTOS. AYACUCHO - 2009.

Fuente de variabilidad	G.L.	S.C.	C.M.	Fc	P
Tratamiento	6	2,84	0,319	10,67	0,0001
Error	31	1,17	0,030		
Total	37	4,01			

Leyenda: G.L.= Grados de libertad; S.C = Suma de cuadrados; C.M.= Cuadrados minimos; Fc= Fcalculada; P= Probabilidad

ANEXO N°11: CUADRO N° 06 DEL ANÁLISIS DE VARIANZA DE PROTEÍNAS TOTALES EN EL CONTENIDO GÁSTRICO DEL ESTÓMAGO DE RATAS TRATADAS CON LOS TRATAMIENTOS. AYACUCHO-2009.

Fuente de variabilidad	G.L.	S.C.	C.M.	Fc	P
Tratamiento	6	3778	550,000	3,28	0,0080
Error	31	5051	167,683		
Total	37	8829			

Leyenda: G.L.= Grados de libertad; S.C = Suma de cuadrados; C.M.= Cuadrados mínimos; Fc= Fcalculada; P= Probabilidad

ANEXO N°12: CUADRO N° 07 DEL ANÁLISIS DE VARIANZA DEL VOLUMEN DEL MOCO GÁSTRICO DEL ESTÓMAGO DE RATAS TRATADAS CON LOS TRATAMIENTOS. AYACUCHO- 2009

Fuente de variabilidad	G.L.	S.C.	C.M.	Fc	P
Tratamiento	6	0,84	0,110	5,05	0,0010
Error	31	0,74	0,022		
Total	37	1,58			

Leyenda: G.L.= Grados de libertad; S.C = Suma de cuadrados; C.M.= Cuadrados mínimos; Fc= Fcalculada; P= Probabilidad

CUADRO N° 13: CUADRO N° 08 DEL ANÁLISIS DE VARIANZA DEL PESO DEL MOCO GÁSTRICO DEL ESTÓMAGO DE RATAS TRATADAS CON LOS TRATAMIENTOS. AYACUCHO- 2009

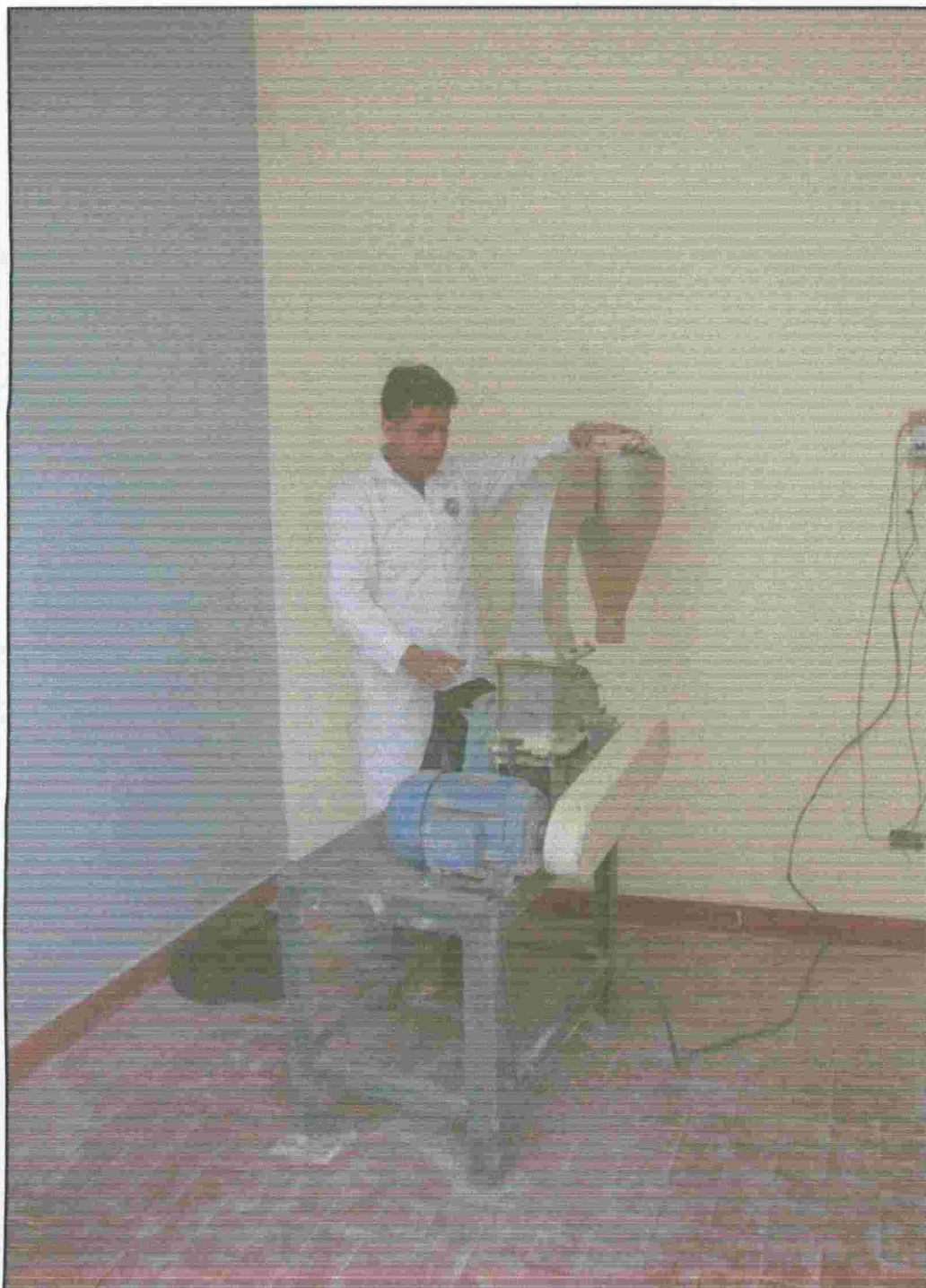
Fuente de variabilidad	G.L.	S.C.	C.M.	Fc	P
Tratamiento	6	0,74	0,108	2,90	0,0130
Error	31	1,13	0,037		
Total	37	1,87			

Leyenda: G.L.= Grados de libertad; S.C = Suma de cuadrados; C.M.= Cuadrados mínimos; Fc= Fcalculada; P= Probabilidad

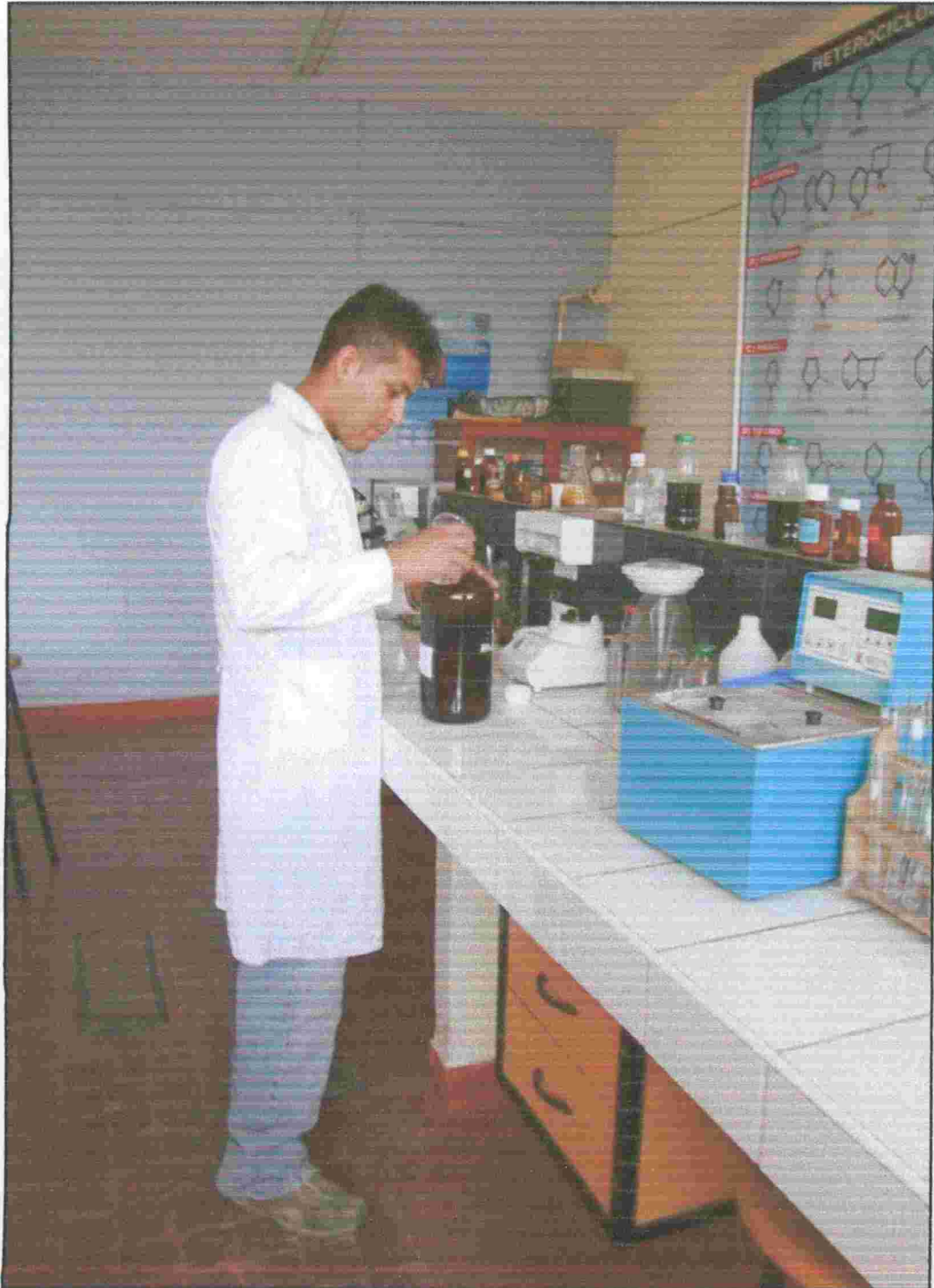
ANEXO N°14: FOTOGRAFÍA N° 01 DE LA MUESTRA DEL TALLO DE *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" DESECADA Y LISTA PARA EL PROCESO DE MOLIENDA.



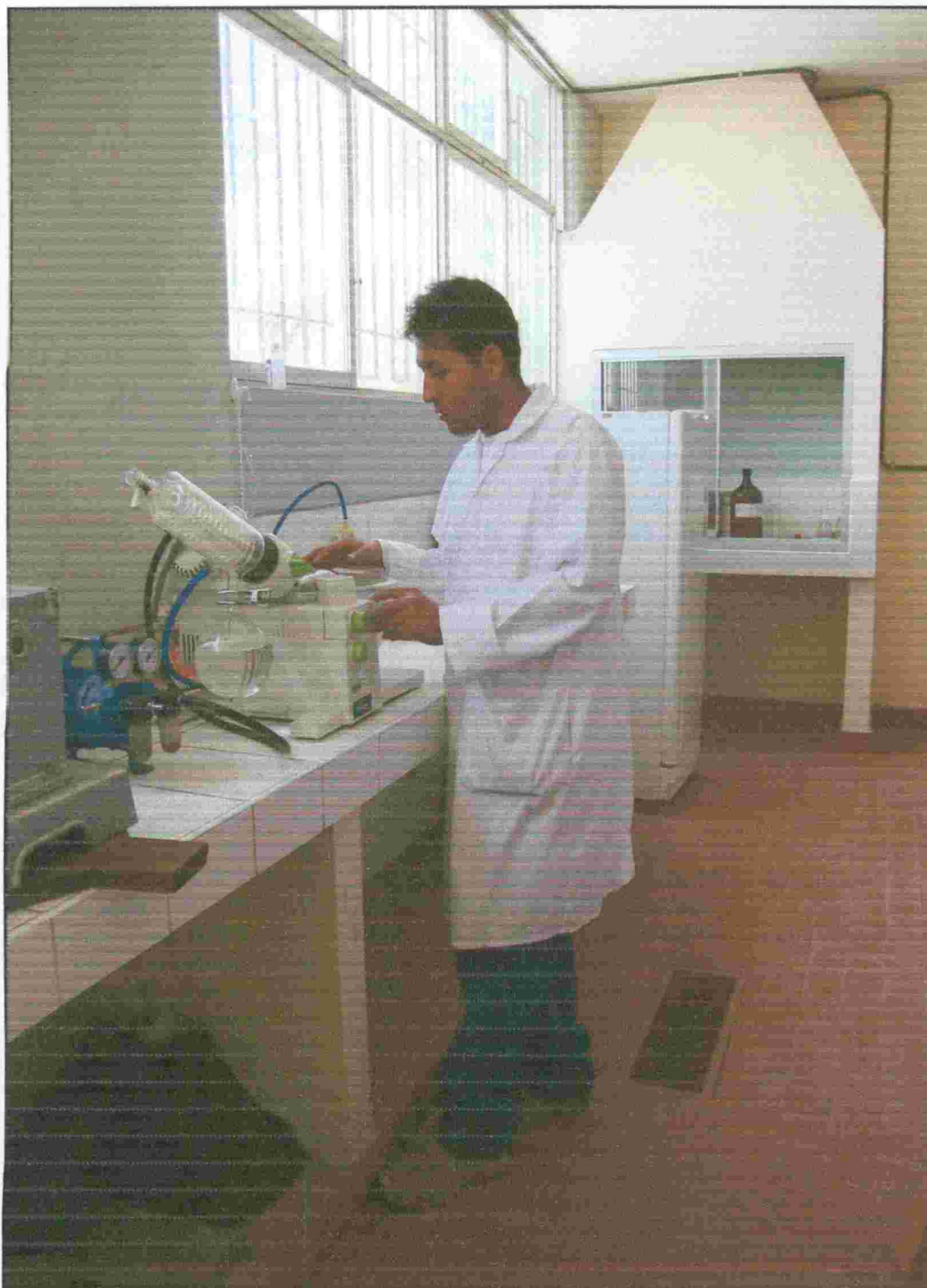
ANEXO N°15: FOTOGRAFÍA N° 02 DE LA MOLIENDA DEL TALLO DE *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" EN EL MOLINO DE MARTILLO.



ANEXO N°16: FOTOGRAFÍA N° 03 DE LA PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL TALLO DE *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With "ratón ratón".



ANEXO N°17: FOTOGRAFÍA N° 04 DEL ROTAVAPOR EN EL CUAL SE ELIMINA EL SOLVENTE Y SE OBTIENE EL EXTRACTO PROPIAMENTE DICHO DEL TALLO DE *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón".



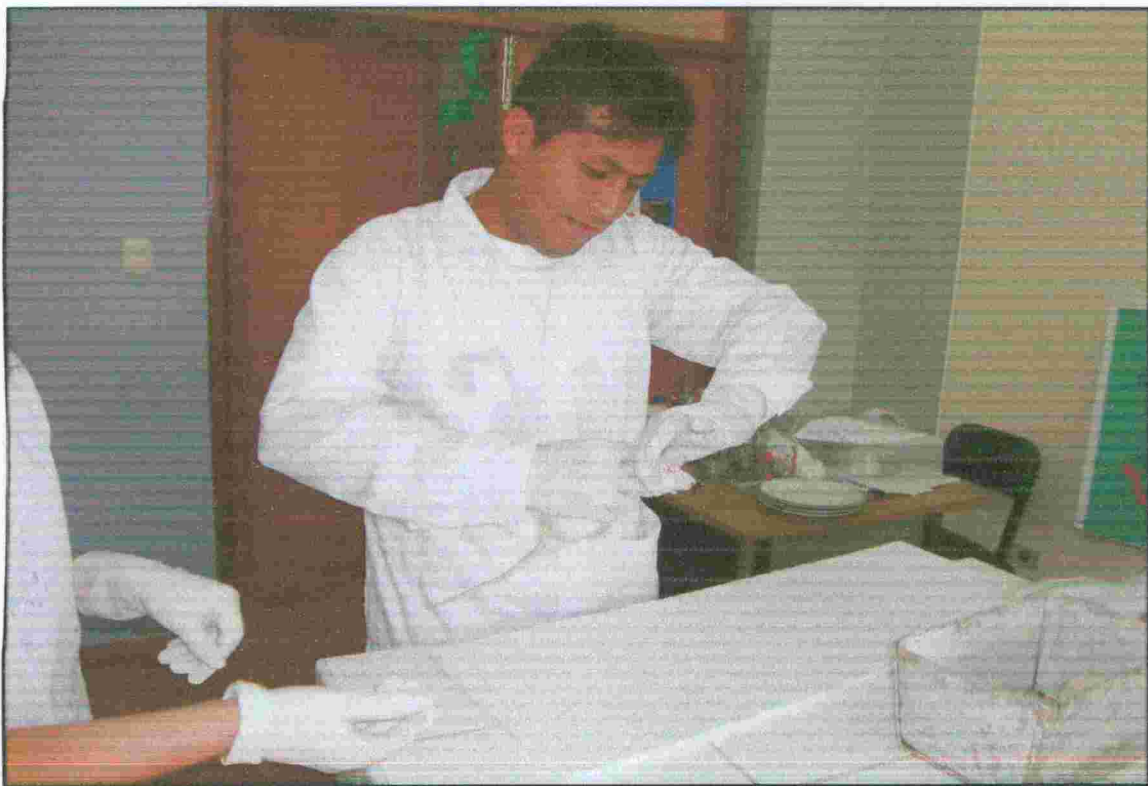
ANEXO N°18: FOTOGRAFÍA N° 05 DEL PESADO DE LA UNIDAD EXPERIMENTAL, CÁLCULO DE LAS DOSIS A ADMINISTRAR Y ETIQUETADO CORRESPONDIENTE A LOS DIFERENTES LOTES DEL PRESENTE ESTUDIO FARMACOLÓGICO.



ANEXO N°19: FOTOGRAFÍA N° 06 DE LA ADMINISTRACIÓN DE TESTIGO, PATRON Y EXTRACTO de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "raton raton" A CONCENTRACIONES DE 50, 100, 150 Y 200mg/kg.



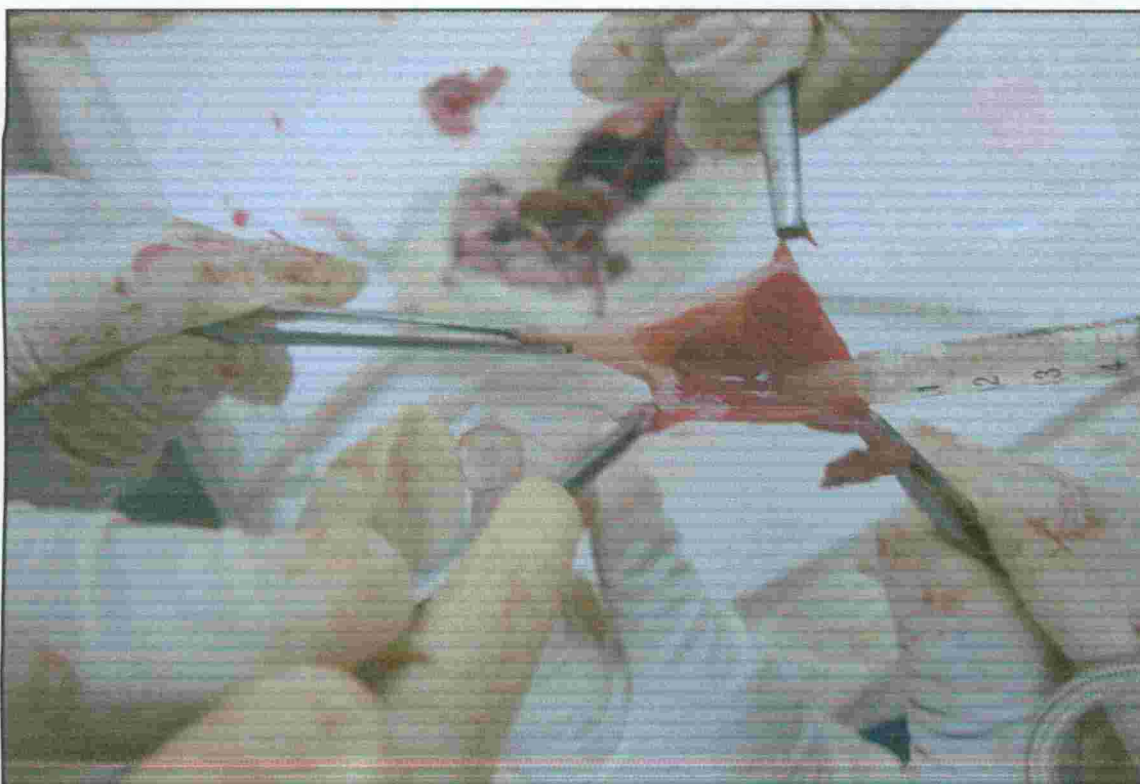
ANEXO N°20: FOTOGRAFÍA N° 07 DE LA MUERTE DE LA UNIDAD EXPERIMENTAL POR DESNUCAMIENTO CERVICAL.



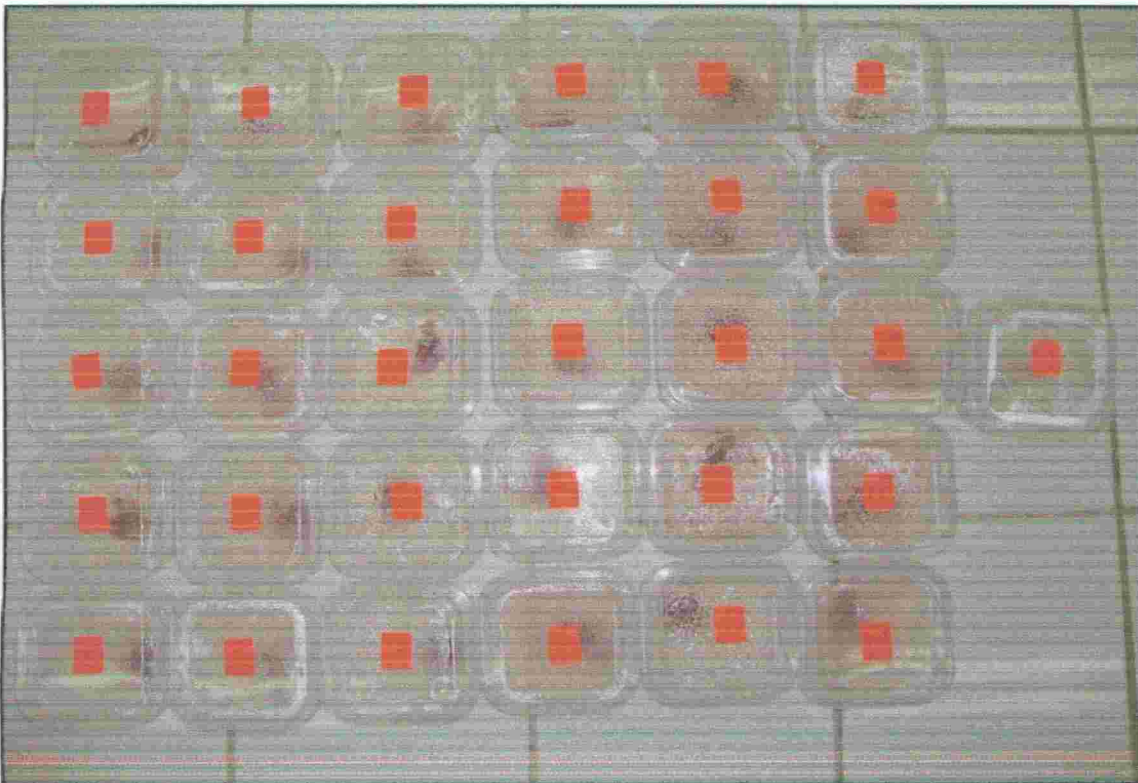
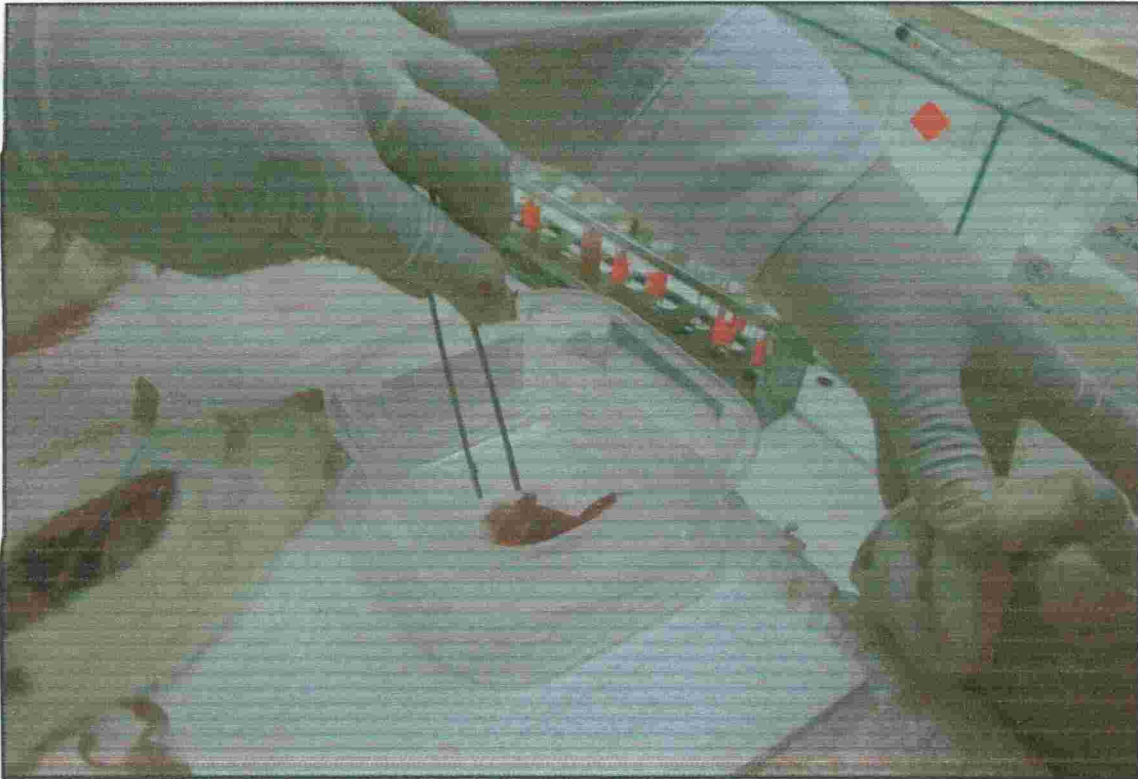
ANEXO N°21: FOTOGRAFÍA N° 08 DE LA DISECCIÓN DEL ABDOMEN Y EXTRACCIÓN DEL ESTÓMAGO DE LA UNIDAD EXPERIMENTAL.



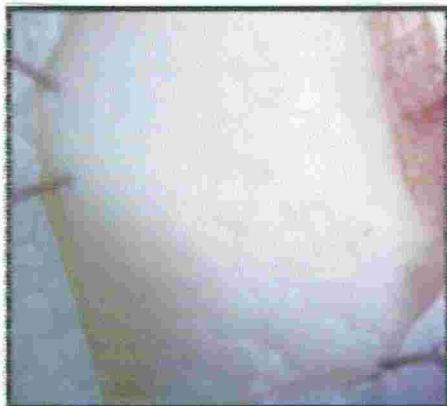
ANEXO N°22: FOTOGRAFÍA N° 09 DE LA EXTRACCIÓN DEL CONTENIDO GÁSTRICO DEL ESTÓMAGO DE LA UNIDAD EXPERIMENTAL PARA LUEGO PESARLO.



ANEXO N°23: FOTOGRAFÍA N° 10 DEL AISLAMIENTO DEL ESTÓMAGO Y CONSERVACIÓN EN SUERO FISIOLÓGICO, PARA SU POSTERIOR LECTURA DEL GRADO DE ULCERACIÓN.



ANEXO N°24: FOTOGRAFÍA N° 11 DE LOS ESTÓMAGOS EXTRAÍDOS, ABIERTOS E IDENTIFICACIÓN DE LESIONES GÁSTRICAS DE LAS UNIDADES EXPERIMENTALES.



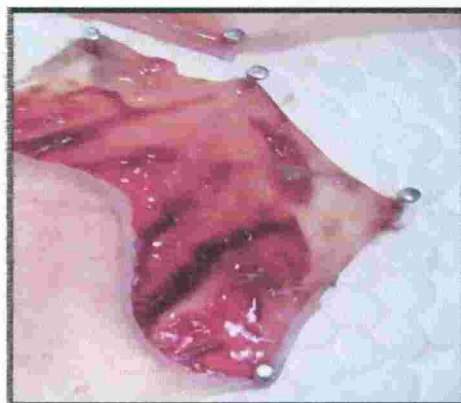
Características: Estomago en estado basal, sin ningún tratamiento ni etanol.

Observaciones: Superficie mucosa normal



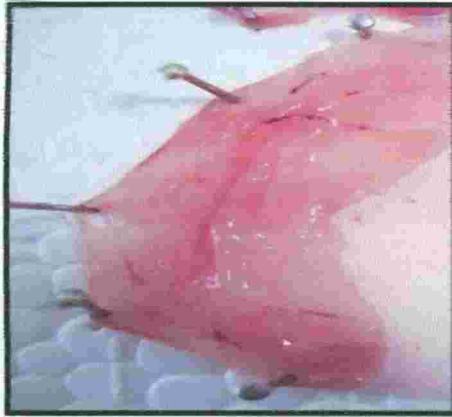
Características: Estomago con tratamiento: Control (Agua destilada).

Observaciones: Mucosa descolorida, edema fuerte, necrosis difusa, presencia de úlceras longitudinales.



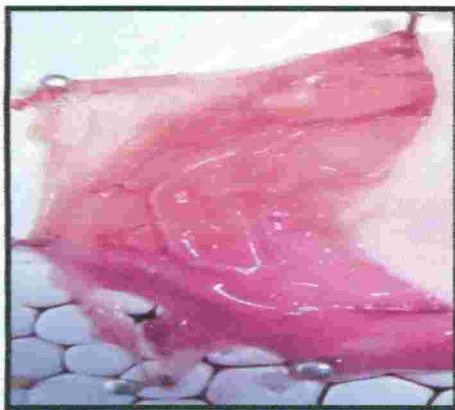
Características: Estomago con tratamiento: Testigo (Etanol).

Observaciones: Necrosis difusa, congestión y edema fuerte, presencia de úlceras longitudinales.



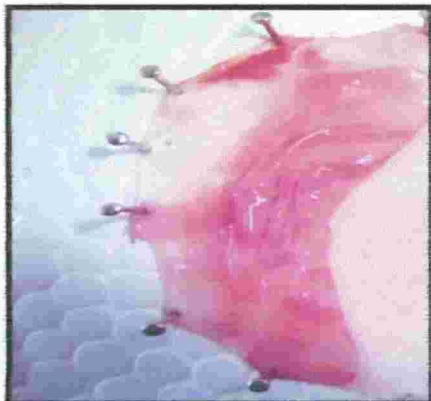
Características: Estomago con tratamiento: Patrón (Ranitidina).

Observaciones: Presencia de edemas longitudinales con coágulos de sangre.



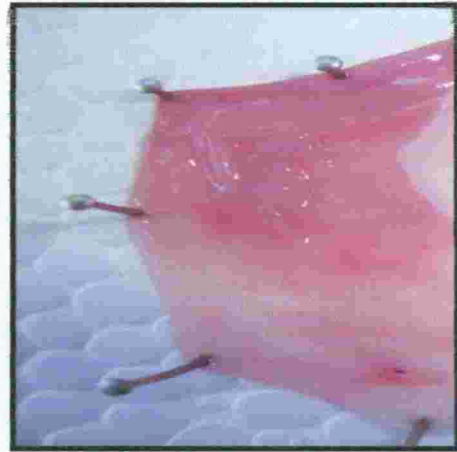
Características: Estómago con tratamiento: Extracto (Dosis 50 mg/Kg).

Observaciones: Mucosa descolorida, presencia de edemas y congestión longitudinales con coágulos de sangre.



Características: Estomago con tratamiento: Extracto (Dosis 100 mg/Kg).

Observaciones: Presencia de edemas longitudinales con coágulos de sangre.



Características: Estomago con tratamiento: Extracto (Dosis 150 mg/Kg).

Observaciones: Coloración y pliegues normales, presencia de edemas y congestiones leves.



Características: Estomago con tratamiento: Extracto (Dosis 200 mg/Kg).

Observaciones: Coloración y pliegues normales, presencia de edemas y congestiones leves.

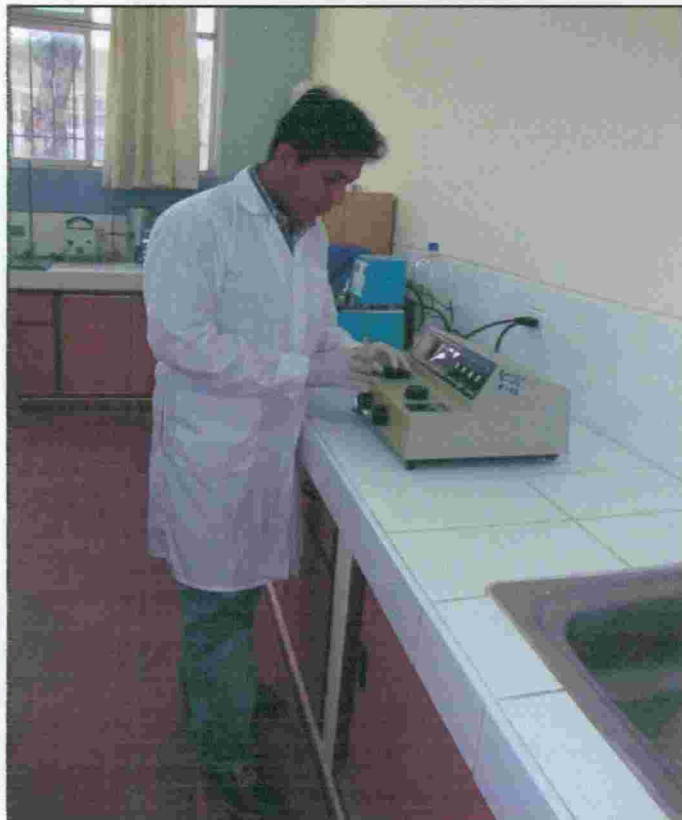
ANEXO N°25: FOTOGRAFÍA N° 12 DE LA LECTURA DEL pH DEL CONTENIDO GÁSTRICO.



ANEXO N°26: FOTOGRAFÍA N° 13 DEL CONTENIDO GÁSTRICO QUE SERA CENTRIFUGADO PARA LUEGO AGREGAR LOS REACTIVOS INDICADOS EN EL METODO PARA OBTENER PROTEINAS TOTALES.



ANEXO N°27: FOTOGRAFÍA N° 14 DE LA LECTURA DE LA ABSORBANCIAS EN EL ESPECTOFOTOMETRO PARA DETERMINAR PROTEINAS TOTALES.



ANEXO N°28: FOTOGRAFÍA N° 15 DE LA LECTURA DEL TAMIZAJE FITOQUIMICO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL TALLO DE LA *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "raton ratn".



MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
<p>Efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en ratas albinas.</p> <p>Ayacuchto – 2009</p>	<p>¿Tendrá efecto citoprotector gástrico el extracto hidroalcohólico del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en ratas albinas con daño gástrico?</p>	<p>GENERALES:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ Determinar el efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en ratas albinas con daño gástrico. <p>ESPECÍFICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ Determinar los metabolitos secundarios presentes en la Especie <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" mediante identificación cualitativa. ☛ Determinar la dosis óptima del extracto hidroalcohólico del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" que actué como agente citoprotector gástrico. ☛ Comparar el efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en relación con la ranitidina. 	<p><i>Abuta grandifolia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación sistemática • Familia • Menispermaceae • Género <i>Abuta</i> • Composición • Química • Estudio Botánico • Usos tradicionales <p>CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA</p> <p>ENFERMEDADES DE LA MUCOSA GÁSTRICA</p> <p>ULCERA GÁSTRICA</p> <p>RANITIDINA</p>	<p>El extracto hidroalcohólico del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" posee efecto citoprotector gástrico.</p>	<p>Variable Independiente:</p> <p>Extracto hidroalcohólico del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón".</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentraciones - 50 mg/Kg - 100 mg/Kg - 150 mg/Kg - 200 mg/Kg <p>Variable dependiente:</p> <p>Efecto citoprotector gástrico.</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Número de úlceras - Peso del moco gástrico - Contenido gástrico 	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN: Básica</p> <p>NIVEL DE INVESTIGACIÓN: Experimental.</p> <p>DISEÑO METODOLÓGICO: Experimental</p> <p>METODO: Comparativo, inducido, Estadístico, MUESTREO:</p> <p>Universo: Todas las plantas de la especie de <i>Abuta grandifolia</i> "ratón ratón".</p> <p>Población: Árboles de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. del Centro Botánico Medicinal de Essalud de la ciudad de Iquitos del partamento de Loreto.</p> <p>Muestra: 2 Kg de tallo leñoso de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. .</p> <p>METODOLOGÍA:</p> <p>Se realizará la extracción hidroalcohólica del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With. "ratón ratón".</p> <p>Se determinará los metabolitos secundarios presentes en la especie de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With., mediante el tamizaje fitoquímico, descrita por la Dra. Migdalia Miranda Martínez</p> <p>Dentro del diseño experimental se dividirá en seis lotes, en donde se evaluará el efecto citoprotector gástrico, empleando en cada lote cinco ratas machos albinas; en cuatro lotes se emplearán tratamientos con dosis crecientes del extracto hidroalcohólico del tallo de <i>Abuta grandifolia</i> (Mart.) Sand-With., de 50mg/Kg, 100mg/Kg, 150mg/Kg y 200mg/Kg respectivamente como control, un patrón ranitidina (20mg/Kg), un testigo (etanol al 75%).</p> <p>TÉCNICAS:</p> <p>Ensayo Farmacológico: Lesión gástrica inducida por Etanol (Método de Robert y col., 1979), descrito por el CYTED 2001.</p> <p>Ensayo Bloquímico: Para la determinación de proteínas totales en el contenido gástrico se realizará por el método de Lowry modificado.</p>

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R. D. N° 147-2012-FCB-D

Bach. LUIS ENRIQUE MEZA ORÉ

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del jueves cinco de julio del año dos mil doce en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas, reunidos los docentes bajo la presidencia del Doctor Tomás Castro Carranza en su condición de Decano de la Facultad de Ciencias Biológicas y con la asistencia de los miembros: Magister José Manuel Diez Macavilca, Dr. Aldo Tinco Jayo, Magister Enrique Aguilar Felices (Asesor) Magister Edwin Enciso Roca (Cuarto Jurado), actuando como secretaria Docente la Magister Maricela López Sierralta, para administrar la sustentación de tesis: Efecto citoprotector gástrico del extracto hidroalcohólico del tallo de *Abuta grandifolia* (Mart.) Sand-With. "ratón ratón" en ratas albinas. Ayacucho - 2009, presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica Luis Enrique Meza Oré, quien pretende optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

El Decano inicia el acto de sustentación, instruyendo al sustentante en aspectos relacionados a la exposición del trabajo de investigación en un tiempo correspondiente máximo de cuarenta y cinco minutos, cediendo la palabra al sustentante quien para su disertación hizo uso de ayuda audiovisual para la proyección de las diapositivas durante la exposición del trabajo de investigación lo cual lo realizó en un tiempo correspondiente menor de cuarenta y cinco minutos.

Culminada la exposición el Decano, inicia la segunda etapa en la cuál los miembros del jurado calificador realizan las observaciones y preguntas que crean conveniente para realizar la evaluación.

Luego de esta etapa, el decano solicita al sustentante y público en general para que abandone el auditorio, dejando al jurado calificador para que pueda deliberar y realizar su evaluación como sigue:

JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	RPTA	PREGUNTAS	PROMEDIO
Mg. José Manuel DIEZ MACAVILCA	17	17	17	17
Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO	17	17	17	17
Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES	17	17	17	17
Mg. Edwin Carlos ENCISO ROCA	17	17	17	17

De la evaluación del Jurado Calificador el sustentante obtiene la nota promedio de DIECISIETE (17) de lo cual dan fe los miembros estampando su firma al pie de la presente. Culmina el acto de sustentación a las seis y quince de la noche.

.....
Dr. Tomás CASTRO CARRANZA
Presidente

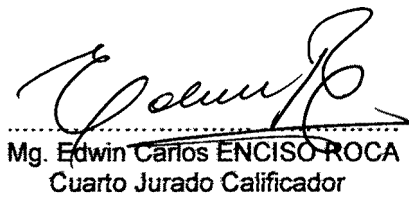
.....
Mg. José Manuel DIEZ MACAVILCA
Miembro



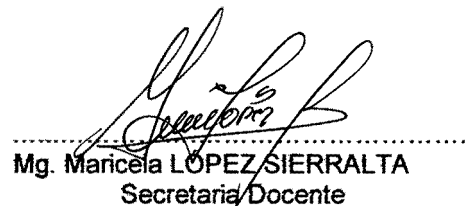
Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO
Miembro



Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES
Miembro – Asesor



Mg. Edwin Carlos ENCISO ROCA
Cuarto Jurado Calificador



Mg. Maricela LOPEZ SIERRALTA
Secretaria/Docente