

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE  
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos  
aislados de las hojas de *Rumex crispus* L.  
"romaza". Ayacucho 2015.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR EL:

**Bach. CÓRDOVA DE LA CRUZ, Danny Roosvell**

AYACUCHO - PERÚ  
2016

A mis adorados padres Vilma y Roberto;  
mis hermanos Jeffer y Jhomar por el amor,  
la orientación, dedicación y el apoyo  
incondicional que me han brindado para  
lograr mi objetivo.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi *Alma Mater*, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial a los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica que hicieron posible mi formación profesional.

A mi asesor Mg. Q.F. Enrique Javier Aguilar Felices por su esfuerzo y colaboración desinteresada y un valioso asesoramiento; quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y motivación hizo posible el desarrollo y culminación de esta investigación.

Al Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo por la orientación que me brindo para la culminación de mi tesis.

A todas las personas que apoyaron desinteresadamente la ejecución y culminación del presente trabajo.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Rumex crispus</i> L. "romaza"	5
2.3. Compuestos fenólicos	7
2.4. Flavonoides	9
2.5. Secreción gástrica	11
2.6. Úlcera	12
2.7. Tratamiento, fármacos antiulcerosos	14
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Ubicación	17
3.2. Población y muestra	17
3.3. Animales de experimentación	17
3.4. Diseño metodológico para la recolección de datos	17
3.5. Determinación de la actividad antiulcerosa	19
3.6. Procedimiento experimental	20
3.7. Análisis de datos	22
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	45

## ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1	Clasificación taxonómica de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza"	5
Tabla 2	Tratamiento clásico de úlceras gástricas	14
Tabla 3	Escala de Marhuenda	21
Tabla 4	Ensayos químicos de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza".	24
Tabla 5	Características cromatográficas los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza".	25
Tabla 6	Porcentaje de inhibición y medición del pH consecuente a la inducción de la úlcera gástrica por efecto de la aplicación de dosis crecientes de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Ayacucho 2016	27

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química de un fenol	7
Figura 2 Estructura de los ácidos benzoicos	8
Figura 3 Estructura de los ácidos cinámicos	8
Figura 4 Estructura química 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides	9
Figura 5 Glándula oxíntica del cuerpo gástrico	11
Figura 6 Mecanismos de lesión y protección en el estómago.	13
Figura 7 Estructura química de la ranitidina	15
Figura 8 Estructura química del omeprazol	16
Figura 9 Espectros ultravioleta visible (UV-VIS) los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Ayacucho 2016	26
Figura 10 Índice de ulceración gástrica en cobayos, según la escala de Marhuenda, por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Ayacucho 2016	28
Figura 11 pH del contenido gástrico por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Ayacucho 2016	29
Figura 12 Porcentaje de índice ulcerogénico por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Ayacucho 2016	30

## INDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Certificado de identificación taxonómica de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza"	46
Anexo 2. Flujograma de extracción de los compuestos fenólicos de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza"	47
Anexo 3. Recolección de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" en el Distrito de Huertas, Provincia de Jauja, Región Junín. 2015	48
Anexo 4. Elaboración del extracto etanólico de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016	49
Anexo 5. Extracción líquido – líquido con acetato de etilo de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016	50
Anexo 6. Pruebas químicas de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" A) reacción de FeCl <sub>3</sub> , B) reacción de Shinoda. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016	51
Anexo 7. Sembrado en la placa cromatográfica de capa fina 20 x 20 conteniendo silicagel y desarrollo de la cromatografía de la fracción de acetato de etilo aislado de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016	52
Anexo 8. Cromatografía en capa fina de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" revelados con luz UV. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016	53
Anexo 9. Cromatografía en capa fina de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" revelados con cloruro férrico al 5%. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016	54
Anexo 10. Recuperación de las bandas de la fracción de acetato de etilo, de la placa sembrada de compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016	55
Anexo 11. Procedimiento experimental del efecto antiulceroso. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016	56
Anexo 12. Estómagos extendidos del grupo basal, tratados con agua. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016	57
Anexo 13. Lesiones gástricas en el extendido del estómago, tratados con etanol absoluto, grupo experimental, control. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016	58
Anexo 14. Estómagos tratados con ranitidina 100 mg/Kg + etanol absoluto. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016.	59

Anexo 15	Estómagos tratados con omeprazol 10 mg/Kg + etanol absoluto. . Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016	60
Anexo 16	Estómagos tratados con compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" 5 mg/Kg + etanol absoluto. . Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016	61
Anexo 17	Estómagos tratados con compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" 10 mg/Kg + etanol absoluto. . Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016	62
Anexo 18	Estómagos tratados con compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" 20 mg/Kg. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016	63
Anexo 19	Índice de ulceración según la escala de Marhuenda en cobayos, por la administración de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016	64
Anexo 20	pH del contenido gástrico en cobayos, por la administración de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016	65
Anexo 21	Análisis del índice de ulceración mediante la prueba de Kruskall - Wallis, de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016	66
Anexo 22	Análisis de varianza (ANOVA) del índice de ulceración y pH de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016	67
Anexo 23	Análisis T de Dunnet de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza", comparado con el grupo control: omeprazol. Ayacucho 2016	68
Anexo 24	Análisis T de Dunnet de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza", comparado con el grupo control: ranitidina. Ayacucho 2016	69
Anexo 25	Comparación de medias mediante la prueba de Duncan del índice de ulceración gástrica de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" Ayacucho 2016	70
Anexo 26	Matriz de consistencia	71

## RESUMEN

La enfermedad ulcerosa péptica es un trastorno digestivo frecuente, los hombres y las mujeres tienen el mismo riesgo de desarrollar úlcera péptica, siendo el riesgo global a lo largo de la vida en ambos sexos del 10%. El presente trabajo de investigación se realizó con la finalidad de determinar la actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" empleando el método de inducción de úlceras gástricas por acción del etanol y se comparó con ranitidina y omeprazol en un modelo experimental en cobayos. Se llevó a cabo en los laboratorios de la Escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho, Perú. La muestra fue recolectada en el distrito de Huertas, provincia de Jauja, región Junín. En el estudio se evaluó a 35 animales con 07 grupos de 05 animales cada uno, aplicándoles en ayunas dosis de 5 mg/Kg, 10 mg/Kg y 20 mg/Kg de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; 10 mg/Kg de omeprazol, 100 mg/Kg de ranitidina. Después de una hora se administró por vía orogástrica 1 mL de etanol. Al realizarse una evaluación se observó lesiones en el cuerpo y antropíloro del estómago del animal. El pretratamiento con compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" redujo significativamente las lesiones ulcerosas con necrosis hemorrágica inducida con etanol, presentando 24,13%; 68,97% y 86,21% respectivamente., mientras que omeprazol presentó un efecto antiulcerogénico en un 93,10% de reducción de la lesión y la ranitidina con 89,66%. Los compuestos fenólicos aislados e identificados de las hojas de *Rumex crispus* L. mediante pruebas químicas y espectrales fueron dos ácidos gálicos y un flavonoide.

Se concluye que los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" tienen actividad antiulcerosa sobre el tejido gástrico dañado, donde la dosis 20 mg/Kg muestra la mejor actividad, similar a la ranitidina. Los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. constituyen una fuente potencial para el tratamiento antiulceroso.

**Palabras clave:** Antiulceroso, *Rumex crispus* L., compuestos fenólicos

## I. INTRODUCCIÓN

Desde hace más de un siglo la enfermedad ulcerosa péptica constituye una causa importante de la morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En la actualidad se han reconocido factores de mayor importancia en la génesis de úlcera péptica; infección por *Helicobacter pylori* y uso de antiinflamatorios no esteroideos. Se estima que el aumento de este tipo de enfermedad es un problema de salud pública de creciente importancia debido a los cambios en el estilo de vida. Su etiología es multifactorial y ocurre cuando existe un desbalance entre factores agresivos y defensivos en la mucosa gastroduodenal. Los sitios más comunes de las úlceras son el estómago y los primeros centímetros del duodeno. Las úlceras pépticas agudas afectan a los tejidos hasta la profundidad de la submucosa, y las lesiones pueden ser únicas o múltiples.<sup>1</sup>

En las últimas décadas, las plantas medicinales han tomado un notable auge, lo que ha representado un resurgimiento de la medicina tradicional; esto se debe en gran parte a la necesidad de buscar nuevos medicamentos que posean el efecto terapéutico deseado, los estudios se han basado claramente en encontrar al responsable de dicho efecto. Por esta razón una fuente importante de productos con interés farmacológico lo constituyen los productos naturales, y en tal sentido la búsqueda de principios activos con posible acción antiulcerosa ha estado dentro de las prioridades de quienes investigan este campo.<sup>2</sup>

Desde hace unos años, tanto países altamente desarrollados como aquellos países subdesarrollados con escasos recursos económicos, han retomado y desarrollado el uso de las plantas medicinales con fines terapéuticos en los que se ha llamado la Revolución Verde de la Medicina.<sup>3</sup>

En pos de solucionar este problema de salud, la búsqueda de plantas y de preparados de hierbas que contribuyan al tratamiento de esta enfermedad se toma cada vez más intensivo en todo el mundo en mérito a su tradicionalidad a través del tiempo. Es así que se toma con gran interés estudiar aquellos

metabolitos secundarios responsables de las propiedades curativas de las plantas.<sup>4</sup>

Una gran variedad de especies vegetales de nuestro país, presentan propiedades antiulcerosas, es por ello que se han realizado diversos estudios tales como, Actividad antiulcerosa de *Rumex patientia* L, *Rumex dentatus* L, *Rumex Japonicus houttuyu*; entre otros, demostrando dicho efecto, siendo una opción de tratamiento para dicha patología en muchos países. Por lo tanto, el presente proyecto de investigación se enfoca en el estudio de la especie vegetal *Rumex crispus* L. "romaza", utilizada en la medicina tradicional peruana, en patologías relacionadas con procesos inflamatorios de la piel, cicatrizantes y antioxidantes.<sup>5</sup>

El contexto descrito, motivó a investigar dicha especie, enfocando en demostrar el objetivo general: Demostrar la actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L "romaza", haciendo uso de modelos *in vivo*, validados y de amplio uso en investigación.

Al mismo tiempo, nos hemos propuesto los objetivos específicos:

- Identificar los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza".
- Determinar el porcentaje de índice de ulceración de cada animal en estudio .
- Comparar el porcentaje de actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" con los estándares de referencia, ranitidina y omeprazol.

## II. MARCO TEORICO

### 2.1. Antecedentes.

Süleyman y *et al.*<sup>6</sup>, investigaron los efectos gastroprotectores y antiulcerogénicos del extracto acuoso de *Rumex patientia* L. 150 y 500 mg/Kg en ratas, frente al control Nimesulida 100 y 300 mg/Kg. El número de úlceras de estrés inducidos por la administración de 150 mg/Kg de extracto fue idéntico a los del grupo control. Sin embargo, en el grupo tratado con 500 mg/Kg, el número de úlceras de estrés disminuyó 1,9 veces y el tamaño de las áreas de ulceración disminuyó 1,1 veces.

Gonzales y *et al.*<sup>7</sup>, investigaron la actividad citoprotectora en la formación de úlceras inducidas por etanol en ratas mediante extractos obtenidos de plantas medicinales de Bolivia; entre los cuales se realizaron estudios a los extractos acuosos, etanólicos, hexánicos y diclorometánicos de *Rumex obtusifolius* administrados por vía oral 500mg/Kg y administrando ranitidina como grupo control 10 mg/Kg. Los resultados preliminares sugieren, que la mayoría de las plantas probadas mostraron una actividad antiulcerosa significativa. *Rumex obtusifolius* presentó un mejor porcentaje antiulcerogénico en los extractos acuosos y etanólicos. El análisis de los componentes químicos de los extractos estudiados se realizó mediante técnicas cromatográficas de capa fina y mostró la presencia de taninos, saponinas, flavonoides y cumarinas.

Bae y *et al.*<sup>8</sup>, realizaron estudios comparativos entre extractos etanólicos y extractos acuosos de *Rumex acetosa* para efectos protectores sobre las úlceras gástricas, utilizando un modelo de úlcera gástrica inducida por etanol - ácido clorhídrico en ratones; Como resultado de la administración de los extractos de *Rumex acetosa* redujeron significativamente la aparición de úlceras gástricas. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en la actividad de protección contra las úlceras gástricas entre los dos extractos. En el caso del grupo tratado previamente con un extracto de dosificación de etanol de 100

mg/Kg, el efecto de protección (90,9%) fue mayor que la del extracto de agua (41,2%). En la evaluación histológica, el tratamiento previo con extractos de *Rumex acetosa* invierte en efectos negativos, tales como la inflamación, edema, hemorragia moderada y la pérdida de las células epiteliales, presentado por estómagos tratados con etanol- ácido clorhídrico.

Gürbüz y *et al.*<sup>9</sup>, investigaron varios remedios etnomedicinales de plantas utilizadas en Pinarbasi, Turquía, en particular aquellas que se utilizan para el tratamiento de varios síntomas de la úlcera péptica, tales como dolor de estómago, ardor de estómago, etc., para la evaluación de su potencial antiulcerogénico. Con el fin de confirmar las actividades reivindicadas, se extrajeron extractos acuosos a partir de las partes aéreas, frutos y hojas de *Rumex patientia* L. en función de sus aplicaciones se realizaron experimentos farmacológicos que demostraron claramente que el extracto de la planta administrado a dosis 500 mg/Kg por vía oral mostró protección gástrica significativa contra el modelo de úlcera gástrica inducida por etanol en ratas. Por otra parte, los efectos de sanación también se confirmaron mediante el examen histopatológico.

Kwak y *et al.*<sup>10</sup>, evaluaron el efecto gastroprotector del extracto etanólico de *Rumex aquaticus*, incluyendo quercetina-3-O-β-D-glucuronopyranosido (EIQ) contra el daño gástrico inducido por etanol en ratas, utilizando como patrones rebamipida (10 mg/Kg), stillen (40 mg/Kg), el extracto de *Rumex aquaticus*, incluyendo quercetina-3-O-β-D-glucuronopyranosido administrado vía oral (10 mg / kg), mostrando el grupo tratado con etanol absoluto, los niveles de lesión se incrementaron significativamente, La administración de quercetina-3-O-β-D-glucuronopyranosido una hora antes de etanol inhibió significativamente la formación de lesiones gástricas, demostrando así que quercetina-3-O-β-D-glucuronopyranosido puede ejercer efectos antiinflamatorios y antioxidantes frente a la lesión gástrica inducida por etanol a través de la reducción de la peroxidación lipídica, la actividad de la mieloperoxidasa y los radicales libres.

Frontela y *et al.*<sup>11</sup>, investigaron el empleo de compuestos fenólicos en la dieta para modular la respuesta inflamatoria, mostrando que extractos de polifenoles de plantas, reducen la adherencia de células inflamatorias, rutina, disminuyen el daño oxidativo y niveles de especies reactivas de oxígeno.

## 2.2. *Rumex crispus* L. "romaza"

### 2.2.1. Clasificación taxonómica

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Rumex crispus* L. "romaza"

Categoría	Clasificación
DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	CARYOPHYLLIDAE
ORDEN	POLIGONALES
FAMILIA	POLYGONACEAE
GÉNERO	Rumex
ESPECIE	<i>Rumex crispus</i> L.
N.V.	"romaza", "lengua de vaca"

Fuente: Certificado emitido por el *Herbarium Huamanguensis* – 2015 (Anexo 1)

### 2.2.2. Descripción botánica

El género *Rumex* consta de unas 200 especies la mayoría crece en las regiones templadas y en el Perú se conocen siete.<sup>12</sup>

*Rumex crispus* L. es una hierba perenne, de hasta un metro de alto. Raíz de tipo axomorfo, gruesa y profunda. Tallos erectos, poco ramosos. Hojas inferiores largamente pecioladas, oblongo-lanceoladas con el margen encrespado. Hojas superiores lanceoladas, cortamente pecioladas. Flores bisexuales en general agrupadas en panojas densas, estrechas, alargadas, desprovistas de hojas en la parte superior. Flores agrupadas en fascículos o pequeños grupos. Perigonio calicino, formado por seis tépalos ligeramente verdes herbáceos en dos verticilios más o menos iguales. Androceo compuesto de seis estambres libres, de filamentos cortos. Gineceo de ovario súpero tricarpelar, con estilos cortos, terminados en estigmas penicilados. Fruto aquenio trígono con estructuras membranosas aladas, reticuladas, anchamente ovadas o semicirculares, que derivan de los tres tépalos internos. Se propagan usualmente por medio de semillas.<sup>12</sup>

*Rumex crispus* L. crece en forma natural en los valles interandinos, en los bancos, los pantanos y lugares de residuos, y se pueden encontrar generalmente en altitudes de 2100 a 3000 msnm. Su habitat son los bebederos naturales, borde se las acequias y riberas de los riachuelos durante la época de lluvia *Rumex crispus* L. compite con otras especies del mismo género como: *Rumex acetosa*, *Rumex acetocella*, *Rumex obtusifolius*, entre otros, como también con otras plantas por espacio, suelo, nutrientes, agua y otros alimentos.

Se hallan distribuidos en los departamentos de Ancash, Cuzco, Junín, Ayacucho a nivel de Perú; en tanto que a nivel de Sudamérica se hallan distribuidos en Bolivia, Chile, Brasil, Uruguay; a nivel de Europa, en España, Turquía, Bulgaria, Serbia <sup>13</sup>

### **2.2.3. Usos tradicionales**

Las hojas verdes bien molidas se emplean en cataplasma en el tratamiento de muchas dermatosis; en la curación de llagas o heridas; como cicatrizante. El agua de la maceración de las hojas, se emplea como astringente en ciertas afecciones oculares; las hojas cocidas, hechas ensalada, se venden en el departamento de Arequipa con el nombre de "zarzaparrilla".<sup>14</sup> y se emplean en cocimiento, como depurativo; el cocimiento de la raíz, en baños contra la sarna. El cocimiento de las raíces se usa como tónico y antiséptico, afecciones hepáticas, astringente, laxante, analgésico y antiinflamatorio <sup>15</sup>

### **2.2.4. Composición química**

Fan y Zhang<sup>16</sup>, realizaron los estudios sobre los componentes químicos de *Rumex crispus* L., donde lograron aislar e identificar quince compuestos; beta-citosterol; ácido hexadecanoico; emodina; crisofanol-8-O-beta-glucopiranosido; emodina-8-O-beta-D-glucopiranosido; ácido gálico, catequinas, camferol, camferol-3-O-alfa-L-ramnopiranosido, quercetina-3-O-alfa-L-ramnopiranosido, quercetina.

Baskan y *et al*, llevaron a cabo el análisis de las antraquinonas farmacéuticamente importantes de la raíz de *Rumex crispus* L. logrando aislar 1,5-dihidroxi-3-metilantraquinona; 1,3,5-trihidroxi-6-hidroximetilantraquinona y 1,5-dihidroxi-3-metoxi-7-metilantraquinona por el método de cromatografía capilar electrocinética micelar, que a su vez resulto ser un método sencillo, rápido y reproducible, para ello se llevaron a cabo estudios de optimización con el extracto de *Rumex*.<sup>17</sup>

Gunaydin y *et al*.<sup>18</sup>, Reportaron a partir de las raíces de *Rumex crispus* L., dos 1,5-dihidroxiantraquinonas y una antrona, aisladas por medios espectroscópicos. Demirezer y *et al*.<sup>18</sup>, aislaron un nuevo glicosido de antraquinona, emodina-6-O-beta-D-glucopiranosido, así como también un sencillo flava-3-ol y una 6-clorocatequina, de las raíces de *Rumex patientia* L. junto con siete compuestos fenólicos conocidos. Sus estructuras fueron determinadas sobre la base de métodos espectroscópicos, demostrándose sus efectos citotóxicos y propiedades antiinflamatorias.

Zhu y *et al.*<sup>19</sup>, lograron aislar los componentes activos de *Rumex dentatus* L. mediante métodos de cromatografía en columna, químicos y espectroscópicos, obteniéndose, ácido gálico, ácido succínico, quercetina, ácido hexadecanoico,  $\beta$ -sitosterol, antraquinonas; campferol-3-O-glucosido, campferol-3-O-rutenosido.

### 2.3. Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos se refieren a un grupo de sustancias que poseen en común un anillo aromático con uno o más sustituyentes hidroxilos, y que ocurren frecuentemente con glicósidos, combinados con unidades de azúcar. Son relativamente polares y tienden a ser solubles en agua, pueden ser detectados por el intenso color verde, púrpura, azul o negro, que producen cuando se les agrega una solución acuosa o alcohólica al 1% de cloruro férrico. Dada la naturaleza aromática de estos compuestos fenólicos, ellos muestran intensa absorción en la región ultravioleta del espectro, siendo este método espectral especialmente importante para la identificación.<sup>20</sup>

Los compuestos fenólicos se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, todos ellos presentan anillo aromático común, la formación del núcleo aromático se realiza por vegetales y microorganismos. Mientras que la presencia en animales se debe a la ingesta del vegetal.<sup>20</sup>

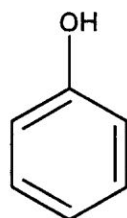


Figura 1. Estructura química de un fenol<sup>20</sup>

#### 2.3.1. Caracterización de los compuestos fenólicos

Algunos compuestos fenólicos son directamente visibles como los antocianósidos de las flores; otros pueden caracterizarse a la luz ultravioleta (directamente o después de la exposición a vapores de amoníaco) y también por reacciones coloreadas. Estas últimas se utilizan sobre todo después de someter un extracto etanólico a estudio cromatográfico: la búsqueda directa sobre el extracto no es muy significativa debido a que pueden interferir numerosas sustancias; igual ocurre con la observación de fluorescencias.<sup>21</sup>

### 2.3.2. Fenoles simples

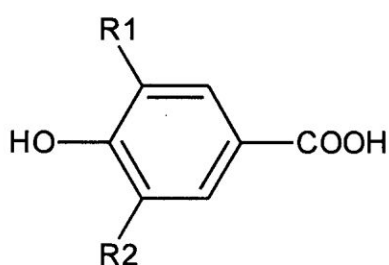
Los fenoles simples como el catecol, guaicol, floroglucinol, etc son poco frecuentes en la naturaleza, a excepción de los derivados quinónicos hidroxilados presentes en algunas familias (Rosáceas, Ericáceas, etc.) generalmente en forma de glucosido.<sup>21</sup>

### 2.3.3. Ácidos fenólicos

Bajo este término se engloba a todos los compuestos orgánicos que tienen al menos una función carboxílica y un grupo hidroxilo fenólico; sin embargo en la práctica habitual esta denominación queda reservada para derivados del ácido benzoico y del ácido cinámico.<sup>21</sup>

Los ácidos derivados del ácido benzoico se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, tanto en gimnospermas como angiospermas, pudiéndose encontrar libres o combinadas en forma de heterósidos o esteres.<sup>21</sup>

- **Ácidos fenólicos derivados del ácido benzoico**

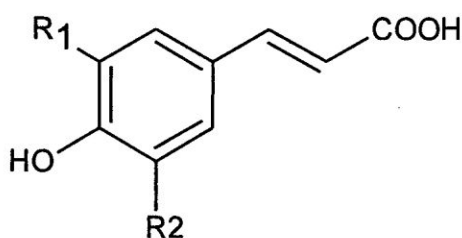


Ácido p-hidroxibenzoico

R1	R2	
H	H	Acido p-hidroxibenzoico
OCH <sub>3</sub>	H	Acido vinílico
OH	OH	Ácido gálico
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ácido siringico

Figura 2. Estructura de los ácidos benzoicos<sup>21</sup>

- **Ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico**



Ácido cinámico

R1	R2	
O	H	Acido p-cumarinico
OH	H	Ácido cafeico
OCH <sub>3</sub>	H	Ácido ferrílico
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ácido sinápico

Figura 3. Estructura de los ácidos cinámicos<sup>21</sup>

#### 2.3.4. Caracterización de fenoles

La separación de estos compuestos se realiza mediante diferentes técnicas cromatográficas, cromatografía en capa, cromatografía en capa fina (CC, CCF) para la cromatografía en capa fina, se utiliza como eluyente, un ácido (acético, fórmico, HCl) y los soportes pueden ser celulosa o silicagel. Las placas se revelan con los reactivos generales de fenoles ( $\text{FeCl}_3$ , vainillina clorhídrica) o con reactivos específicos, la identificación puede completarse con otras técnicas como espectrofotometría ultravioleta, espectrofotometría infrarroja, etc.<sup>22</sup>

#### 2.4. Flavonoides

Las plantas superiores sintetizan una amplia variedad de compuestos fenólicos durante su crecimiento y desarrollo, entre ellos, los flavonoides. Estos compuestos, productos de la ruta biosintética de ácido fenilpropanoico, intervienen en los vegetales en la formación de pigmentos, en la protección frente a la radiación ultravioleta, en la defensa durante la interacción planta patógeno y, posiblemente, modificando la acción de distintas hormonas (auxinas y citoquininas), se ha demostrado, además que los flavonoides de las plantas causan la activación de agentes los genes bacterianos implicados en la formación de nódulos (*Rhizobium*) y en la transformación de plantas.<sup>22</sup>

Son compuestos fenólicos responsables de la coloración de flores y frutos, por lo tanto "guías de néctar" tiene como núcleo básico al 2-fenilbenzopirona. Farmacológicamente son antioxidantes, presentan acción antiespasmódica, antiinflamatoria, acción diurética, antiedematoso y cicatrizante.

Desde el punto de vista químico, los flavonoides son fenoles de tipo diarilpropano, la mayoría unido a una cadena de azúcar, están constituidos por un anillo bencénico condensado y una  $\gamma$ -pirona (o sus derivados) sustituida en posición 2 (3) por un radical fenilo<sup>23</sup>

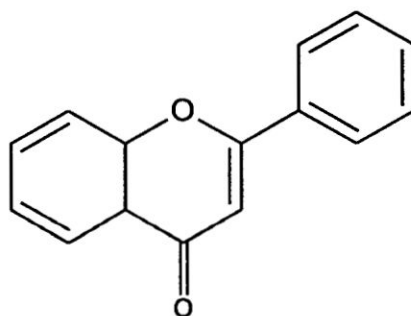


Figura 4. Estructura química 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides<sup>23</sup>

Los flavonoides formados por dos grupos bencénicos unidos por un puente tricarbonado, antocianos, isoflavonas, flavonas, flavononas, flavonoles y flavononoles, taninos condensados y lignanos.<sup>23</sup>

#### **2.4.1. Biosíntesis**

Todos los flavonoides derivan sus esqueletos carbonados de dos compuestos básicos procedentes del metabolismo de los hidratos de carbono: malonil CoA y un éster de CoA con un ácido hidroxicinámico.

Su formación tiene lugar por condensación de tres moléculas de malonil CoA con el 4-cumarol CoA, catalizado por una chalcona sintetasa. El compuesto resultante (4,2',4',6'- tetrahidroxichalcona) constituye el intermediario común a todos los flavonoides. La acción estéreo-específica de una chalcona isomerasa da lugar al primer flavonoide, una (2S)-flavonona. El mecanismo que conduce a la transformación de las flavononas en flavonas e isoflavonas no está claramente establecido. Los dihidroflavonoles son originados por hidroxilación directa de flavanonas en posición 3 en presencia de dioxigenasa, flavonona-3-hidroxilasa. Estos dihidroflavonoles son intermediarios biosintéticos en la formación de flavonoles, leucoantocianidinas, proantocianidinas y antocianidinas.<sup>23</sup>

#### **2.4.2. Clasificación**

Los flavonoides se clasifican en varios grupos de acuerdo con las variantes estructurales que presentan: flavonas, flavonoles, flavanoles, isoflavonas y antocianidinas.<sup>24</sup>

#### **2.4.3. Propiedades**

Sólidos cristalinos, solubles como heterósidos en agua y alcohol e insolubles en disolventes orgánicos apolares; las geninas solubles en éter, acetato de etilo, metanol, etc., e insolubles en agua. Se disuelven fácilmente en soluciones alcalinas.<sup>24</sup>

#### **2.4.5. Distribución en la naturaleza**

Los flavonoides están ampliamente extendidos en todo el Reino vegetal, constituyendo la mayoría de los pigmentos amarillos (flavonas, flavonoles, chalconas, auronas), rojos y azules (antocianos) de flores y frutos. Son particularmente abundantes en las plantas vasculares. Destacan las familias Asteraceae, Rutaceae, Fabaceae, Lamiaceae, Polygonaceae entre otras, se encuentran sobre todo en órganos aéreos, hojas y flores, donde se acumulan a relativamente altas concentraciones, en vacuolas de las células epidérmicas, también están en número elevado de raíces.<sup>24</sup>

#### 2.4.6. Actividad antiulcerosa de los flavonoides

Los flavonoides presentan una diversidad de efectos biológicos entre los que incluye la actividad antiulcerosa. Varios mecanismos se han propuesto para explicar los efectos gastroprotectores de los flavonoides, incluyendo un incremento en el contenido de prostaglandinas en la mucosa, disminución en la secreción de histamina por inhibición de la histidina descarboxilasa e inhibición del crecimiento de *Helicobacter pylori*. Además, se ha fundamentado que los flavonoides atrapan radicales libres, desempeñando un papel muy importante en las lesiones ulcerosas y erosiones del tracto gastrointestinal. Algunos de los flavonoides que muestran actividad antiulcerosa y que más se han estudiado son: quercetina, naringina, silimarina, antocianosidos y derivados de la soforadina y epi-catequina.<sup>24</sup>

#### 2.5. Secreción gástrica

Además de las células mucosecretoras que revisten la totalidad de la superficie del estómago, la mucosa gástrica posee dos tipos de glándulas tubulares importantes: las oxínticas (o gástricas) y las pilóricas. Las glándulas oxínticas (formadoras de ácido) secretan ácido clorhídrico, pepsinógeno y factor intrínseco y moco. Las glándulas pilóricas secretan sobre todo moco para la protección de la mucosa pilórica frente al ácido gástrico, también produce la hormona gastrina.<sup>25</sup>

Las glándulas oxínticas se encuentran en las superficies interiores del cuerpo y fondo gástrico y constituyen alrededor del 80% del conjunto de glándulas del estómago. Las glándulas pilóricas se localizan en el antro gástrico, el 20% distal del estómago.<sup>26</sup>

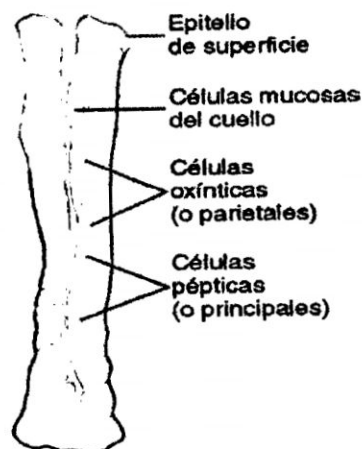


Figura 5. Glándula oxíntica del cuerpo gástrico<sup>26</sup>

## **2.6. Úlcera**

La úlcera es un deterioro necrótico de la mucosa digestiva que se extiende más allá de la muscular. Es causada por la secreción de ácido y pepsina sobre las células epiteliales de la mucosa, clásicamente esta se encuentra a nivel del estómago o a nivel del duodeno.<sup>27</sup>

Es la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que producen un defecto local o excavación a causa de la inflamación activa.<sup>27</sup>

### **2.6.1. Úlcera péptica**

Es una pérdida de sustancia circunscrita de la membrana de la mucosa que penetra hasta muscular *mucosae* y, a veces, a la submucosa y a la capa muscular. Puede situarse en cualquier zona del tracto digestivo expuesta al jugo gástrico que contiene ácido y pepsina.<sup>28</sup>

La pérdida de sustancia localizada de la mucosa y, en grado variable, de las restantes capas de la pared gástrica o duodenal. La úlcera gástrica suele ser única, redondeada u oval, aunque puede ser lineal, y su diámetro es en general menor de 3 cm. Puede aparecer en cualquier porción del estómago, pero en más de la mitad de los casos se localiza a lo largo de la curvatura menor, cerca de la incisura angular, en la unión del cuerpo con el antro gástrico. La úlcera gástrica se asocia a úlcera duodenal en el 10% de los casos. La úlcera duodenal suele tener menos de 2 cm de diámetro y en más del 90% de los casos se localiza en el bulbo duodenal, con mayor frecuencia en la pared anterior.<sup>28</sup>

### **2.6.2. Úlcera gástrica**

Los defectos focales de la mucosa gástrica que aparecen agudamente son una complicación de sobra conocida del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. También pueden aparecer tras un estrés fisiológico intenso. Algunas de estas lesiones reciben nombres específicos, según su localización y asociaciones clínicas.<sup>29</sup>

La úlcera gástrica se diferencia de la gastritis por la profundidad de la lesión; en las úlceras gástricas las lesiones penetran la totalidad de la mucosa. El cráter de la mucosa por lo general está rodeado por una porción de mucosa inflamada, pero íntegra, lo cual sugiere que la gastritis constituye una lesión predisponente para el desarrollo de la úlcera gástrica. La mayor parte de las úlceras gástricas se presentan en la curvatura menor del estómago.<sup>29</sup>

## Patogenia

El concepto más admitido para explicar la fisiopatología de la úlcera péptica es que es consecuencia de un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos que regulan la función de la mucosa gástrica. Entre los primeros, la hipersecreción de ácido, gastrina y pepsinógeno se ha considerado clásicamente como el trastorno fisiopatológico fundamental de los pacientes con úlcera duodenal. La importancia de la secreción ácida y de la actividad péptica del jugo gástrico en la patogenia de la úlcera péptica es evidente porque, en ausencia de ácido, no existe úlcera. Asimismo, existe una estrecha correlación entre la eficacia del tratamiento antisecretor (en cuanto a la cicatrización de la úlcera); actualmente se reconocen cuatro causas fundamentales de la enfermedad ulcerosa: infección por *Helicobacter pylori*, consumo de AINE's, hipersecreción gástrica (con el síndrome de Zollinger- Ellison como prototipo) y enfermedades de la propia mucosa.<sup>29</sup>

Los cofactores más frecuentes en la ulcerogenia péptica son el uso crónico de AINE, que causan una irritación química directa a la vez que suprimen la síntesis de prostaglandinas necesarias para la protección de la mucosa, el consumo de cigarrillos, que deteriora el flujo sanguíneo y la cicatrización de la mucosa.<sup>29</sup>

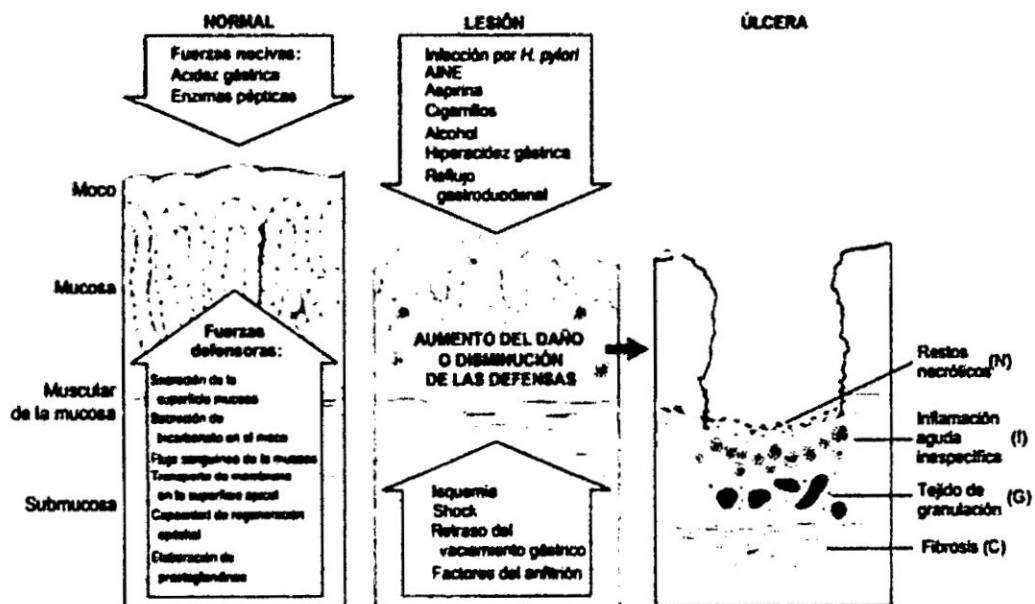


Figura 6. Mecanismos de lesión y protección en el estómago. En este diagrama se muestra la progresión desde las formas más leves de lesión a la ulceración que pueden presentarse con la gastritis aguda o crónica. Las úlceras comprenden capas de necrosis (N), inflamación (I) y tejido de granulación (G), pero la cicatriz fibrótica (C), que tarda tiempo en desarrollarse, sólo aparece en las lesiones crónicas.<sup>29</sup>

## 2.7. Tratamiento, fármacos antiulcerosos.

Tabla 2. Tratamiento clásico de úlceras gástricas<sup>30</sup>

Categoría	Nombre	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos adversos
Antihistamínicos H <sub>2</sub>	cimetidina	H <sub>2</sub> Antihistamínico, reducción de la secreción gástrica de ácido.	200-400mg una vez al día a la hora de acostarse o según indicación.	Diarrea, discinesia, disturbios del SNC, ginecomastia
	ranitidina	H <sub>2</sub> Antihistamínico	300mg una vez al día o 150 mg según indicación.	Dolor de cabeza, trombocitopenia, leucopenia, vértigo, etc.
	roxatidina	H <sub>2</sub> Antihistamínico	150mg al acostarse o 75mg por día, por 4-6 semanas	Disturbios gastrointestinales, ginecomastia, reduce los leucocitos y/o trombocitos.
	lansoprazol	Inhibidor H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPasa	15-30mg al día y ajustar según sea necesario	Diarrea, dolor abdominal, mialgias, glositis, estomatitis, etc
Inhibidores de la bomba de protones	omeprazol	Inhibe la bomba de protones	20-40mg una vez al día	Diarrea, estreñimiento, urticaria, parestesia, anafilaxia, etc
	esomeprazol	Inhibe la bomba de protones, con reducción de la acidez gástrica.	1g 4 veces al día ó 2g cada día por 4-8 semanas.	Dolor de cabeza, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, sequedad de boca, etc
Protectores de la úlcera	sucralfato	Precipita proteína de la superficie y forma una capa de barrera.	1g 4 veces al día o 2g cada día por 4-8 semanas.	Diarrea, constipación, prurito, vértigo, etc.
Análogos de prostaglandinas	misoprostol	Análogos de PGE <sub>2</sub>	800µg al día dividido en 2-4 durante al menos 4 semanas	Diarrea, dispepsia, calambres, aumento de la contracción uterina, etc

### 2.7.1. Antihistamínicos H<sub>2</sub>.

Todos ellos compiten con la histamina de forma específica y reversible a nivel del receptor H<sub>2</sub>, disminuyendo la producción de ácido por la célula parietal en relación estricta con la dosis y las concentraciones plasmáticas, y son particularmente efectivos sobre la secreción nocturna. La potencia antisecretora difiere entre los diversos fármacos, pero no implica cambios en su efectividad, limitándose a condicionar variaciones en las dosis de cada producto necesarias

para conseguir un grado de inhibición semejante. Por ejemplo, la administración a la hora de despertarse y acostarse de 150 mg de ranitidina, o 600 mg de cimetidina, produce una reducción cercana al 70% en la secreción ácida nocturna y valores ligeramente inferiores en la producción diurna. Una vez se ha logrado el máximo efecto inhibitorio el aumento de la dosis no conlleva una mayor reducción en la producción de ácido, pero sí un incremento en la duración de sus efectos. Ninguno de los antagonistas  $H_2$  afecta la concentración de pepsina en la secreción gástrica, pero al reducir el volumen total de jugo gástrico la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida. La secreción de factor intrínseco está aminorada aunque, incluso tras tratamientos prolongados con dosis elevadas, no existen grandes problemas en la absorción de la vitamina  $B_{12}$ . Tampoco modifican el vaciado gástrico, la secreción pancreática o la presión del esfínter esofágico inferior. En conjunto, su absorción es buena por vía oral y las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen 1-3 h después. La administración durante las comidas no parece reducir su absorción, pero la ingesta concomitante de antiácidos o sucralfato disminuye su biodisponibilidad entre el 10 y el 30%. Se unen poco a las proteínas plasmáticas, y la semivida de eliminación es muy similar en todos ellos. Atraviesan bien las diversas barreras orgánicas, encontrándose en el líquido cefalorraquídeo, la circulación fetal y en la leche materna. Con la excepción de la nizatidina, y en menor medida la famotidina, el metabolismo hepático constituye la principal vía de eliminación de los antagonistas  $H_2$  suministrados por vía oral. Estos valores de aclaramiento hepático se reducen (representando sólo entre el 20 y el 40%) si se administran por vía intravenosa, ejerciendo entonces la excreción renal el papel protagonista. Cuando existe insuficiencia renal su semivida se prolonga entre 2 y 10 veces, por lo que se recomienda una disminución de la dosis. Las alteraciones hepáticas, salvo si coinciden con alteraciones renales, no modifican la farmacocinética de los antagonistas  $H_2$ .<sup>31</sup>

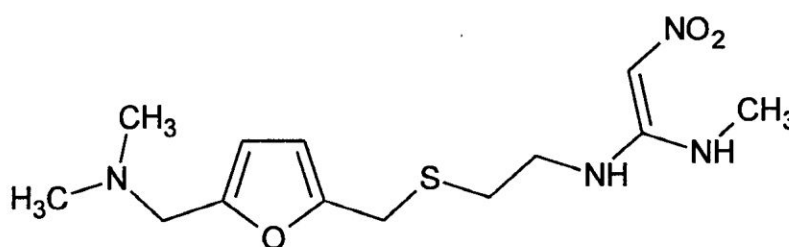


Figura 7. Estructura química de la ranitidina<sup>31</sup>

### 2.7.2. Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones son medicamentos cuya acción principal es la reducción pronunciada y duradera de la producción de ácido en el jugo gástrico. Este grupo de fármacos ha sustituido a otros con efecto similar pero con un mecanismo de acción diferente, llamados antagonistas de receptor de  $H_2$ . Estos medicamentos están entre los más vendidos en el mundo debido a su eficacia y seguridad. Los inhibidores de la bomba de protones son bases débiles lipofílicos. Estructuralmente, todos estos fármacos son distintas variantes del benzimidazol.<sup>32</sup>

Los inhibidores de la bomba de protones actúan bloqueando irreversiblemente la ATPasa ( $H^+/K^+$  ATPasa) de membrana, la enzima que intercambia hidrógeno por potasio a ambos lados de la bicapa lipídica, llamada también bomba de protones. Esta enzima participa en la etapa terminal de la secreción de protones en el estómago, y es directamente responsable de la secreción de iones  $H^+$  al lumen del estómago, haciéndola una diana ideal para la inhibición de la secreción ácida.<sup>33</sup>

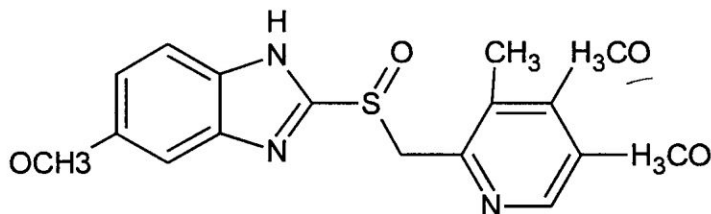


Figura 8. Estructura química del omeprazol<sup>33</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Ubicación**

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en los Laboratorios de Farmacognosia y Farmacología de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Región Ayacucho, Perú.

#### **3.2. Población y muestra**

##### **3.2.1. Población**

Hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" que crecen en el distrito de Huertas, provincia de Jauja, Región Junín

##### **3.2.2. Muestra**

2,0.kg de hojas secas de *Rumex crispus* L. "romaza"

**3.2.3. Tipo de muestreo:** Por conveniencia, no probabilístico.

#### **3.3. Animales de experimentación**

35 cobayos machos de pesos entre 300 a 400 g, en buen estado de salud adquiridos al Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA) – Ayacucho.

#### **3.4. Diseño metodológico para la recolección de datos**

##### **3.4.1. Recolección de la muestra**

El procedimiento para la recolección, selección y secado de las muestras se realizó de acuerdo a los procedimientos establecidos por Villar del Fresno.<sup>21</sup> Se seleccionó las hojas intactas (Anexo 3); se lavó con abundante agua y se secó a la sombra, en una habitación ventilada, sobre papel periódico, aproximadamente por una semana, después se trituró con un molino.

##### **3.4.2. Preparación del extracto etanólico de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"**

Dos Kg de muestra seca y molida se maceró en frascos de color ámbar por un periodo de una semana en 7 litros de alcohol 96° cuyo volumen cubrió a la muestra. Durante el proceso se agitó mecánicamente el frasco, para que el

alcohol se distribuya homogéneamente en la muestra, esto se hizo periódicamente. Luego se procedió a filtrar, concentrar en un termostato y luego a una estufa a 40°C hasta obtener un extracto de consistencia blanda. (Anexo 4)

### **3.4.3. Ensayo fitoquímico cualitativo**

La identificación cualitativa de los principales grupos de metabolitos secundarios se realizó mediante ensayos de coloración y precipitación, siguiendo los procedimientos de Miranda y Cuellar.<sup>34</sup>

### **3.4.4. Extracción de compuestos fenólicos**

El extracto etanólico seco se reconstituyó con agua destilada y se trató con 600 ml de éter de petróleo con la finalidad de eliminar grasas, ceras, pigmentos y otros metabolitos que puedan interferir con la extracción de los compuestos fenólicos. La extracción líquido-líquido se realizó con 300 ml de acetato de etilo en un embudo de separación, para recuperar finalmente de fracción de acetato de etilo donde se encuentra los compuestos fenólicos.<sup>35</sup> (Anexo 5)

### **3.4.5. Identificación de compuestos fenólicos**

#### **Pruebas cualitativas**

- Reactivo de cloruro férrico: se añadió unas gotas de cloruro férrico sobre la fracción de acetato de etilo.<sup>34</sup>
- Shinoda.<sup>34</sup> (Anexo 6)

#### **Cromatografía en capa fina (CCF)**

Sistema cromatográfico:

- Fase estacionaria: Placa cromatográfica 20 x 20 conteniendo Silicagel G 254 (Merck)
- Fase móvil: Butanol: Ácido acético: Agua (4:1:5)
- Volumen de inyección. 20 µl
- Revelador: Luz ultravioleta, cloruro férrico

La fracción de acetato de etilo se disolvió en 1ml de metanol y mediante un capilar de vidrio se aplicó en la parte inferior de la placa cromatográfica previamente activada (Anexo 7), se colocó la placa de CCF en la cámara teniendo cuidado que el solvente butanol: ácido acético: agua (4:1:5)<sup>20</sup> no sobrepase a la muestra aplicada y dejando que el líquido ascienda por capilaridad. Posteriormente se procedió sacar a la placa cromatográfica, teniendo en cuenta que el solvente haya llegado hasta los 2 cm de la parte superior de la placa, se dejó secar la placa de CCF al aire libre y se observó en

la lámpara UV CAMAG (Anexo 8), finalmente se reveló con cloruro férrico al 5% y se observó la presencia de manchas. (Anexo 9)

#### **3.4.6. Aislamiento de los compuestos fenólicos**

Se realizó por cromatografía en capa fina a escala preparativa, para el cual se siguió el:

##### **Sistema cromatográfico:**

- Fase estacionaria: Placa cromatográfica 20 x 20 conteniendo Silicagel G 254 (Merck)
- Fase móvil: Butanol: Ácido acético: Agua (4:1:5)

La siembra de la fracción de acetato de etilo se realizó en bandas con el propósito de aislar los compuestos fenólicos, los cuales se evidenciaron en la luz ultravioleta. Estas bandas fueron recuperadas, disueltas en metanol y filtradas obteniéndose 4 bandas. (Anexo 10)

##### **Pruebas espectrales**

Las bandas obtenidas fueron leídas en el espectrofotómetro ultravioleta GENESYS 6, en el rango de 200 a 500 nm, registrándose los máximos picos de absorción para su posterior identificación.

#### **3.5. Determinación de la actividad antiulcerosa en cobayos.<sup>35</sup>**

##### **Fundamento**

Se empleará el modelo experimental de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto. El etanol absoluto al igual que otros agentes irritantes potentes como ácido fuerte (HCl), base fuerte (NaOH), solución hipertónica (NaCl 25%), agua hirviendo, ácido taurocólico, etc. produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica, como consecuencia de su efecto tóxico directo. Estos productos, individualmente reducen la secreción de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoproteica. Así mismo, disminuyen el gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabilizan las membranas lisosomales de las células glandulares, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia, a la liberación de hidrolasas ácidas, que por diversos mecanismos producen la lesión hística. Esta acción citoprotectora tiene lugar a través de diferentes vías, a dosis no antisecretoras, por lo que es independiente de la acción que puedan tener sobre la secreción clorhidrogénica. La administración de una sola dosis de etanol absoluto produce, si el vaciado del estómago del animal es completo, una serie de lesiones que ocupan en 30 a 40% de la superficie total de la mucosa, con bandas hemorrágicas necróticas

fundamentalmente localizadas en la zona del *corpus* del estómago. Este método es prácticamente reproducible en el 100% de los casos.<sup>23</sup> Se seguirá el siguiente procedimiento:

#### **Preparación de cobayos**

Se pesó e identificó a cada cobayo; previamente estuvieron en ayunas durante 24 horas únicamente agua *ad libitum*. Luego fueron clasificados aleatoriamente en siete grupos con cinco repeticiones.

#### **Agente ulcerante**

Se indujo ulceraciones en los cobayos empleando el método de úlcera aguda gástrica por etanol descrito en el Programa Iberoamericano De Ciencia Y Tecnología para el Desarrollo

#### **3.6. Procedimiento experimental**

- Aclimatación de los animales por una semana.
- Se pesó e identificó cada cobayo; luego fueron clasificados aleatoriamente en siete grupos con cinco repeticiones.
- Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, únicamente con agua *ad libitum*.
- Los tratamientos (agua, etanol absoluto, ranitidina 100 mg/Kg, omeprazol 10 mg/Kg y los compuestos fenólicos a 5; 10 y 20 mg/Kg) fueron administrados por vía oral con una cánula orogástrica.
- Transcurridos 30 minutos se administró etanol 96° a una dosis de 1 ml/kg de peso.
- Trascurrida una hora después de la administración del etanol, los animales fueron sacrificados por desnudamiento.
- Inmediatamente se les practicó laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago abriéndose por la curvatura mayor con la ayuda de un bisturí., colectando la secreción y midiendo el pH.
- A continuación se lavaron cuidadosamente los estómagos con una corriente suave de agua y luego se extendieron los estómagos sobre una lámina de tecnopor con ayuda de alfileres.
- Se observó al estereoscopio las úlceras formadas y se cuantificó según la escala de Marhuenda (Anexo 11)

Tabla 3. Escala de Marhuenda<sup>35</sup>

Valor	Característica
0	sin lesión.
1	úlceras hemorrágicas, líneas dispersas y en longitud menor de 2 mm.
2	una úlcera hemorrágica, línea de longitud menor a 2 mm.
3	más de una úlcera de grado dos.
4	una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.
5	de una a tres úlceras de grado cuatro.
6	de cuatro a cinco úlceras de grado cuatro.
7	más de seis úlceras de grado cuatro.

- Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición de úlceras respecto al índice de ulceración del lote control, según las siguiente expresiones:

$$IU = (n \text{ Lesión I}) + (n \text{ Lesión II}) + (n \text{ Lesión III})$$

Dónde:

I: Presencia de edema, hiperemia y sólo hemorragias puntiformes en la submucosa,

II: Presencia de pequeñas lesiones hemorrágicas en la submucosa

III: presencia de úlcera profunda con erosiones y lesiones invasivas.

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

Dónde:

$IU_c$ : índice de ulceración medio del lote control.

$IU_p$ : índice de ulceración medio del lote problema o patrón.

#### Diseño experimental:

Grupo	Repetición	Tratamiento	Dosis	Inducción	Vía
Grupo I	5	Agua	<i>ad libitum</i> .	-	p.o.
Grupo II	5	Etanol 96°C	1 ml/Kg	-	p.o.
Grupo III	5	Ranitidina	100 mg/Kg	Etanol 1 ml/Kg	p.o.
Grupo IV	5	Omeprazol	10 mg/kg	Etanol 1 ml/Kg	p.o.
Grupo V	5	CF <i>R. crispus</i>	5 mg/Kg	Etanol 1 ml/Kg.	p.o.
Grupo VI	5	CF <i>R. crispus</i>	10 mg/Kg	Etanol 1 ml/Kg	p.o.
Grupo VII	5	CF <i>R. crispus</i>	20 mg/Kg	Etanol 1 ml/Kg	p.o.

CF, compuestos fenólicos de las hojas *Rumex crispus*.

### **3.7. Análisis de datos**

Los datos se presentaron en forma de medias y desviación estándar para cada grupo. La diferencia entre los grupos tratados se determinó mediante el análisis de varianza no paramétrico de Kruskal Wallis. La comparación de los porcentajes de actividad antiulcerosa entre los grupos tratados con los compuestos fenólicos se realizó mediante la prueba multidimensional de Duncan, y frente a los estándares con las prueba de Dunnett, para evaluar las diferencias estadísticas al 95% de confianza. Se hizo uso del software estadístico SPSS, versión 21,0.

#### **IV. RESULTADOS**

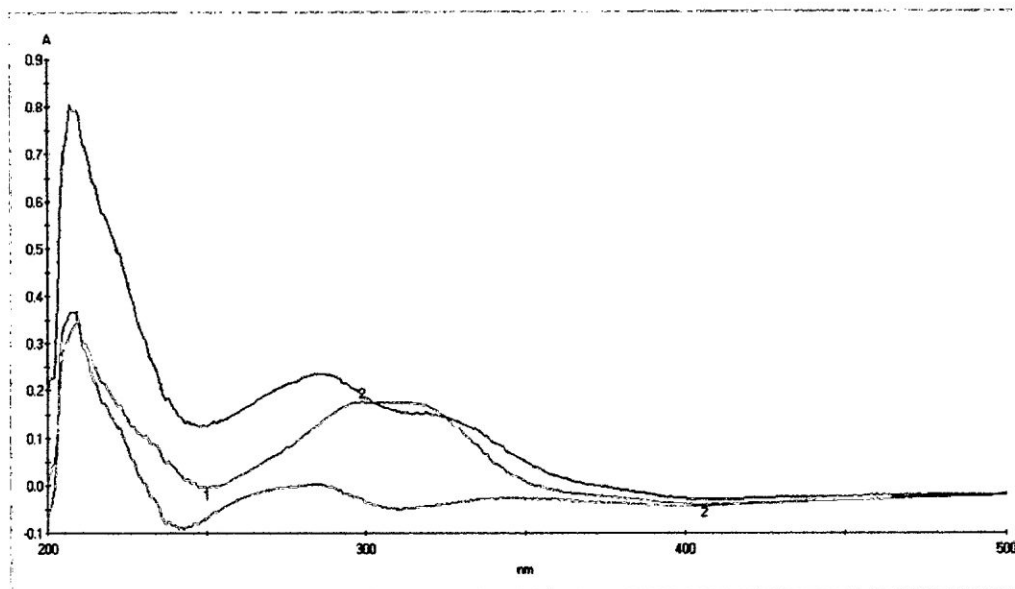
Tabla 4. Ensayos químicos de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"

Ensayo	Resultado	Característica
FeCl <sub>3</sub> 5%	+++	Verde oscuro
Shinoda	++	naranja

(+): Escaso      (++) : Regular      (+++) : Abundante

Tabla 5 Características cromatográficas los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza".

Fracción	Revelador	
	Luz UV (366 nm)	FeCl <sub>3</sub>
Compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i>	Fluorescencia Naranja	Marrón
	Fluorescencia Rosado	Verde oscuro
	Fluorescencia Lila	Amarillo



— Muestra 1.dsp Naranja  
 — Muestra 2.dsp Rosado  
 — Muestra 3.dsp Lila

---

Máxima Threshold: 0.01 A

---

Muestra 1 : Naranja

1	207 nm	0,806 A	2	287 nm	0,237 A
---	--------	---------	---	--------	---------

Muestra 2 : Rosado

1	208 nm	0,368 A	2	284 nm	0,003 A	3	349 nm	-0,027 A
---	--------	---------	---	--------	---------	---	--------	----------

Muestra 2 : Lila

1	209 nm	0,344 A	2	299 nm	0,177
---	--------	---------	---	--------	-------

---

Figura 9. Espectros ultravioleta visible (UV-VIS) los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2016.

Tabla 6. Porcentaje de inhibición y medición del pH consecuente a la inducción de la úlcera gástrica por efecto de la aplicación de dosis crecientes de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2016.

Tratamiento	% Inhibición	pH
ranitidina 100 mg/Kg	89,66%	4,21
omeprazol 10 mg/Kg	93,10%	4,27
Compuestos fenólicos 5 mg/Kg	24,13%	3,02
Compuestos fenólicos 10 mg/Kg	68,97%	3,81
Compuestos fenólicos 20 mg/Kg	86,21%	4,79

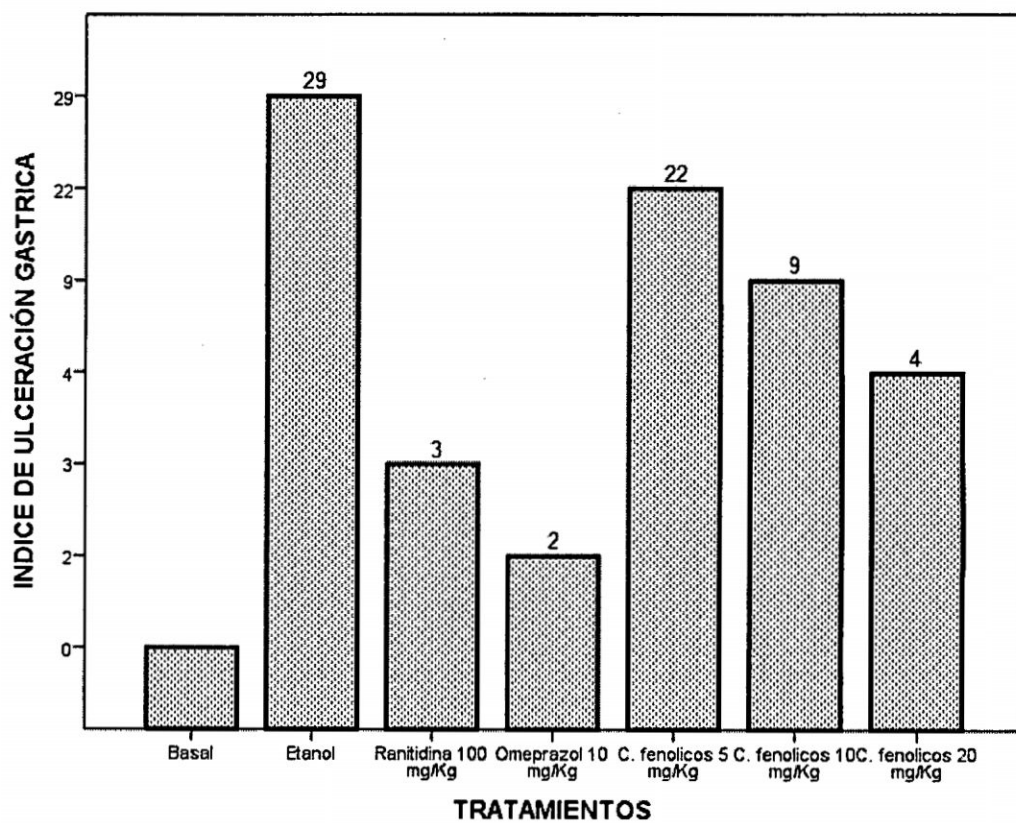


Figura 10. Índice de ulceración gástrica en cobayos, según la escala de Marhuenda, por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2016.

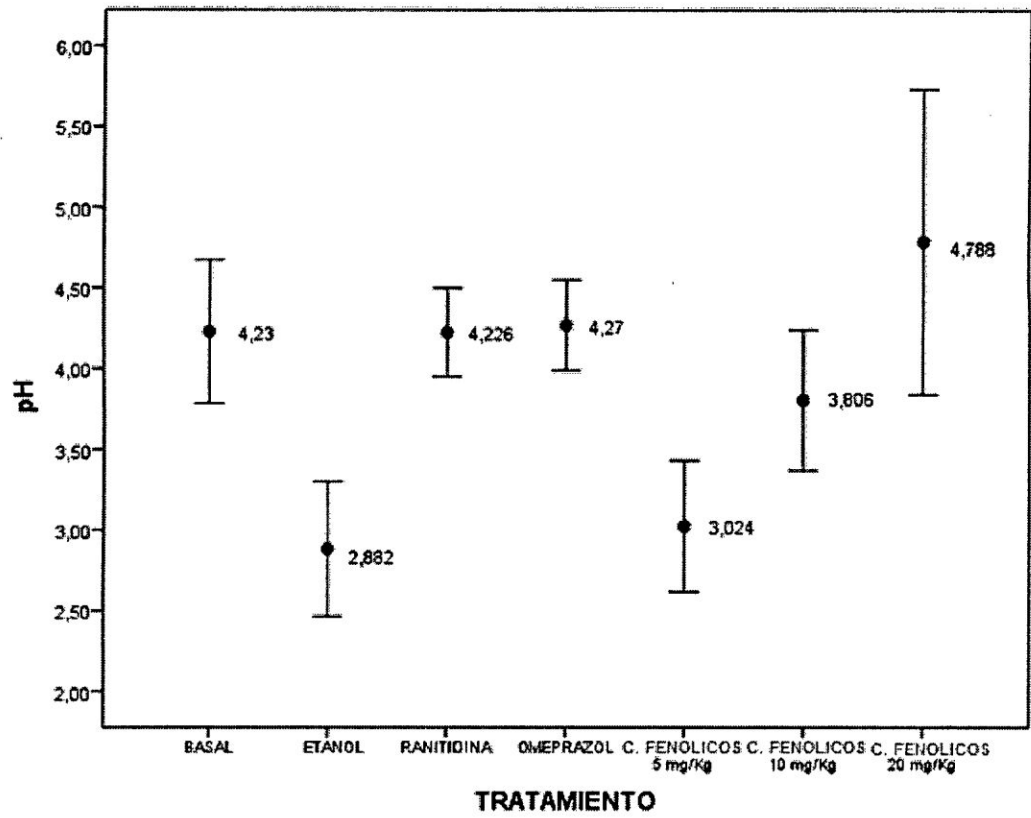


Figura 11. pH del contenido gástrico por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2016.

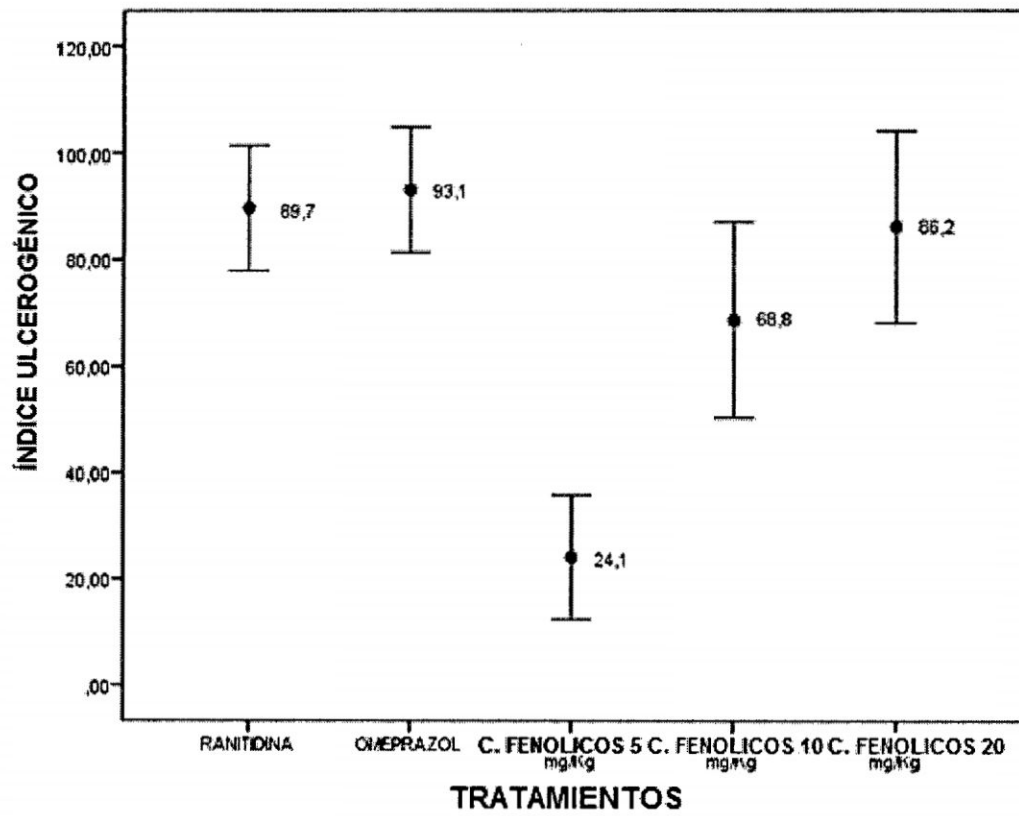


Figura 12. Porcentaje de índice ulcerogénico por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2015.

## V. DISCUSIÓN

La identificación cualitativa de los principales grupos de metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", se desarrolló según la técnica de Miranda y Cuellar<sup>34</sup>, permitiendo observar la presencia del grupo de compuestos fenólicos en general, valorándose su presencia como abundante (tabla 3 y Anexo 6).

En los últimos años se ha incrementado el interés en la búsqueda de fármacos a base de plantas, generalmente constituidos por las mezclas de compuestos con elevada diversidad molecular y funcionalidad biológica. Como los compuestos fenólicos, los que tienen gran capacidad antioxidante, dentro de esta familia pueden encontrarse tres grupos principales, los ácidos fenólicos, los polifenoles y los flavonoides, siendo estos el grupo más común. La finalidad o mecanismo de estos compuestos reside en su capacidad para captar radicales libres que se pueden generar en las células del cuerpo en determinadas patologías, que son resultado de la combinación de muchos factores ambientales, incluido factores emocionales.<sup>36</sup>

Las pruebas químicas realizadas de los compuestos fenólicos aislados (Anexo 6) fueron diferenciadas por las pruebas de cloruro férrico al 5% y Shinoda<sup>34</sup>, en la prueba química con FeCl<sub>3</sub> al 5% se produjo un color verde oscuro identificándose presencia de grupos fenólicos en abundante concentración. La prueba química con la reacción de Shinoda produce un cambio de coloración a naranja carmelita, está indicando la presencia de flavonoides en la fase de acetato de etilo. Dado que las pruebas resultan ser positivas podemos afirmar que los compuestos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" tienen en su composición compuestos fenólicos.

En la (Tabla 4 y Anexo 8), se observa la presencia de fluorescencia de color Naranja, rosado, lila en extremos a las luz de espectro ultravioleta, indica que se trata de compuestos fenólicos, cuando se revela la misma placa con cloruro

férrico al 5% (Anexo 9), se observan manchas marrón, verde oscuro, amarillo respectivamente a la luz visible.<sup>20</sup>

La figura 11, muestra los cromatogramas de los espectros UV obtenidos por cada una de las bandas aisladas de los cromatofolios (Anexo 10). Dichos cromatogramas muestran las 3 bandas (M1, M2, M3) y las fracciones M1Y M2, de acuerdo con las lecturas realizadas, muestran picos máximos de absorción en el rango 207, 247 m, si bien la extracción líquido – líquido con acetato de etilo es una técnica empleada para la extracción de compuestos fenólicos en general, los compuestos aislados de este estudio corresponden a dicho grupo de compuestos por dar positivos a la reacción de FeCl<sub>3</sub> 5% (Anexo 6), entonces corresponderían a flavonoides por los resultados espectrales hallados puesto que se sabe que los espectros de absorción UV-VIS de los flavonoides típicamente consisten en dos máximos de absorción de los rangos 240 -285 nm y 350 – 550 nm.<sup>21</sup> La tercera fracción correspondería a un ácido fenólico por encontrarse dentro de los rangos de referencia.

En primera instancia se ha desarrollado el ensayo de la actividad antiulcerosa *in vivo* de los compuestos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", en vista de que es muy ampliamente conocido como un captador de radicales libres, dándole una actividad antioxidante, pero esta se ve influenciada dentro del posible mecanismo antiulcerogénico.

En la (Figura 12) podemos apreciar el índice de ulceración gástrica en cobayos según la escala de Marhuenda, en el cual el etanol alcanza un índice de 29; cuya significancia representa la presencia de úlceras en forma de bandas hemorrágicas que son menores de 4 mm y diámetro menores de 2 mm, con este valor se demuestra que se logró inducir experimentalmente daño a la mucosa gástrica.<sup>34</sup>

El etanol es un agente irritante muy potente, produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica como consecuencia de su efecto tóxico directo. Actúa reduciendo la secreción de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoproteica, así mismo, disminuye la gradiente del pH ocasionando daño gástrico.<sup>12</sup>

La ranitidina (figura 12 y Anexo 15) antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, obtuvo un índice de ulceración de 0,6; que representa la ausencia de daño gástrico, el omeprazol; inhibidor de la bomba de protones obtuvo 0,4; indicando así la eficacia de este grupo de fármacos en el tratamiento de úlcera péptica.<sup>37</sup> los

compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" a dosis de 10mg/Kg y 20 mg/Kg mostraron índices 1,8 y 0,8 respectivamente que significativamente indica la ausencia de daño gástrico en comparación con la dosis de 5 mg/Kg que muestra un índice de ulceración de 4,4 indicando así que no hubo protección del daño gástrico inducido por etanol absoluto.<sup>35</sup>

El diseño experimental aplicado fue aleatorio, con siete tratamientos y cinco repeticiones, al 95% de confianza y una significancia ( $p < 0,05$ ) (Anexo 22) y la prueba de Kruskal – Wallis que muestra que los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", presentan una variación en los rangos promedios, mostrando una similitud estadística entre grupos tratados con ranitidina 100 mg/Kg y compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" a dosis de 20 mg/Kg. mostrando 6.60 y 6.00 en sus rangos promedios respectivamente.

Díaz <sup>36</sup>, realizó estudios sobre la actividad antioxidante y antiinflamatoria de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L. "romaza", en los cuales identificó cinco picos espectrales, de los cuales dos de estos correspondían a flavonoides, contrastados con patrones de referencia; quercetina, y ácido clorogénico de los cuales concluyó demostrando que las concentraciones de 50 y 100 ug/mL mostraban mayor porcentaje de actividad antioxidante y antiinflamatoria

En la figura 12, podemos apreciar gráficamente el porcentaje de actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" en cobayos inducidos a úlceras gástricas por la administración orogástrica de etanol absoluto; es evidente el alto porcentaje de actividad antiulcerosa de dichos compuestos de manera concentración dependiente, las cuales son comparables con fármacos de referencia. La actividad antiulcerosa de los compuestos y los de la prueba se expresó en términos de la concentración necesaria para disminuir el índice de ulceración. Siendo que las concentraciones de 10 mg/kg y 20 mg/Kg de compuestos fenólicos se logró 68,97%; 86,21% respectivamente, muy similar a las mismas concentraciones con ranitidina 89,66% y omeprazol 93,10%. Los compuestos fenólicos a una concentración de 5 mg/mL, a su vez mostraron porcentaje de actividad antiulcerosa relativamente; El uso de concentraciones menores a las de preparados a bases de extractos, es mencionado en estudios; Kwak HS.<sup>10</sup> investigo el efecto gastroprotector de extractos, incluyendo quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido (EIQ) de *Rumex herba aquaticus* contra el daño gástrico

inducido por etanol en ratas., para lo cual recurrió a la administración de 10 mg/Kg de compuestos fenólicos; donde se observó que los grupos tratados con etanol absoluto, los niveles de lesión y malondialdehído gástricos se incrementaron significativamente , la administración de quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido una hora antes de etanol inhibió significativamente la formación de lesiones gástricas y elevación de los niveles de malondialdehído con actividad de mieloperoxidasa, además el pre tratamiento con quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido, aumentaron la actividad de enzimas de barrido de radicales, tales como catalasa y HO<sup>-1</sup>, con quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido puede ejercer efectos antiinflamatorios y antioxidantes frente a la lesión gástrica inducida por etanol a través de la reducción de la peroxidación lipídica, la actividad de la mieloperoxidasa y los radicales libres a dosis 10 mg/Kg.<sup>10</sup>

Gonzales y *et al.* Realizaron estudios la actividad citoprotectora en la formación de úlceras inducidas por etanol en ratas mediante extractos obtenidos de plantas medicinales de Bolivia; entre ellos se realizaron estudios a los extractos acuosos, etanólicos, hexánicos y diclorometánicos de *Rumex obtusifolius* administrados por vía oral 500 mg/Kg y administrando ranitidina como grupo control 10 mg/Kg, los resultados mostraron que para extracto acuoso de *Rumex obtusifolius* el porcentaje de inhibición fue 57,0%, extracto etanólico 64,3%, extracto diclorometánico 10,0% y extracto hexánico 15,7 %. Mostrando actividad citoprotectora en comparación con compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* presentaron porcentajes de índices ulcerogénicos de 68, 9% para dosis de 10 mg/Kg y 86,2% para dosis de 20 mg/Kg, extractos obtenidos a partir de maceración con etanol a 96°. <sup>7</sup>

Gürbüz y *et al.* investigaron varios remedios etnomedicinales de plantas utilizadas en Pinarbasi, Turquía, en particular aquellos que se utilizan para el tratamiento de varios síntomas de la úlcera péptica, tales como dolor de estómago, ardor de estómago, se extrajo extractos acuosos a partir de las partes aéreas a partir de plantas *Malva neglecta* W. (Malvaceae), hojas de *Potentilla reptans* L. (Rosaceae), frutos tallos y hojas de *Rumex patientia* L. (Polygonaceae) partes aéreas de *Sideritis caesarea* (Lamiaceae), de acuerdo a sus aplicaciones etnomedicinales, los experimentos farmacológicos demostraron claramente que los extractos de todas las plantas por vía oral mostraron protección gástrica significativa contra el modelo de úlcera gástrica inducida por etanol en ratas, mostrándose datos de inhibición de úlcera de 82, 6% a dosis de 440 mg/Kg

mostrando prevención de úlceras 2/6. Estos datos reflejan similitud a las obtenidas en los ensayos farmacológicos a partir de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; mostrando inhibición de 86,21 % a dosis de 20 mg/Kg.<sup>9</sup>

Pharmar NS. Realizaron estudios del potencial antiulceroso de diversos productos químicos, grupos de flavonoides como flavonas, flavonoles, flavonas, flavonoides y chalconas, estos redujeron significativamente la gravedad de la ulceración inducida por la ligadura de píloro, estos compuestos presentaron actividad antisecretora. Explicando mecanismos de inhibición de la descarboxilasa, seguido de la reducción del contenido de histamina en tejidos gástricos.<sup>38</sup>

En la (Figura 11 y Anexo 20) se muestra la variación del pH gástrico, en el cual el etanol disminuye el pH a 2,88, la ranitidina 4,21 y el omeprazol 4,27; mientras que a concentraciones de 5 mg/Kg, 10 mg/Kg y 20 mg/Kg de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" presentaron pH de 3,02; 3,81 y 4,79 respectivamente. Con los valores obtenidos de pH es posible demostrar experimentalmente que el etanol disminuye el gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabilizan las membranas lisosomales de las células glandulares, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia a la liberación de hidrolasa acida que por diversos mecanismos producen lesión histica. La figura 11 muestra el potencial antisecretor de los compuestos fenólicos aislados a partir de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" a dosis de 20 mg/Kg.<sup>39</sup>

La ranitidina es un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, compiten selectivamente con la histamina por dichos receptores; también llamados antihistamínicos H<sub>2</sub>, de tal manera que bloquea la cascada de reacciones, por ende la disminución de la producción de ácido clorhídrico y aumento del pH a 4,2.<sup>31</sup>

El pH del contenido gástrico del grupo que recibió el tratamiento de ranitidina se elevó significativamente lo que comprueba el efecto antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, reduciendo la secreción del ácido clorhídrico por la mucosa gástrica, estos resultados muestran que los antagonistas H<sub>2</sub> actúan como anti secretores gástricos, mas no como fármacos antiulcerosos, actúan indirectamente en el proceso de curación de las úlceras, disminuyendo la producción de factores agresivos, ácido clorhídrico, pepsinógeno.<sup>26</sup>

El omeprazol aumento el pH gástrico a 4,27, demostrando que actúan como un inhibidor de la producción de ácido clorhídrico, esto guarda relación al mecanismo de acción referido para este tipo de fármacos, considerados como inhibidores de la bomba  $K^+/Na^+$  ATPasa (bomba de protones), a diferencia de los antagonistas  $H_2$  el potencial de acción del omeprazol es mayor. Reflejado en la Figura 11 guardando relación con el tratamiento de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" a dosis 20 mg/Kg mostrando el pH gástrico 4,78 con lo que se puede afirmar que a estas dosis los compuestos fenólicos actúan como fármacos antisecretores y presentan acción defensiva de la mucosa.<sup>31</sup>

El análisis de varianza (ANOVA) de los grupos calculados nos indica que existe diferencia estadística significativa entre ellas ( $p < 0,05$ ) es decir que al menos un grupo experimental se diferencia de las demás, (Anexo 18), en efecto luego de realizar la prueba de comparaciones múltiples Duncan (Anexo 21), se puede ver dos grupos homogéneos donde el índice ulcerogénico del grupo CF. *Rumex crispus* 5 mg/Kg se diferencia de las demás y que los dos grupos restantes de tratamiento es estadísticamente similar. Del mismo modo el % IU del tratamiento con una dosis de 20 mg/Kg de compuestos fenólicos, la prueba de Dunnett (Anexo 23 y Anexo 40) empleada para comparar todos los tratamientos frente a los estándares; ranitidina y omeprazol, confirma la similitud estadística entre el %IU de ranitidina y omeprazol y compuestos fenólicos a una dosis de 20 mg/Kg ( $p = 0,9$ )

Los resultados demuestran que los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", poseen actividad antiulcerosa que protegen contra el daño de la mucosa gástrica inducido por etanol absoluto, a través de la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico y pepsinógeno (atenuación de los factores agresivos); también se pudo demostrar la relación dosis efecto de los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", ya que a mayor concentración menor índice de ulceración, mayor pH (mayor alcalinidad). Por lo tanto la actividad antiulcerosa es por la presencia de compuestos fenólicos, tanto ácidos fenólicos como flavonoides.

## VI. CONCLUSIONES

1. Se demostró la actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". haciendo uso de modelos *in vivo*, validados y de amplio uso en investigación.
2. Se identificó los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" los mismos que espectralmente corresponde a dos ácidos fenólicos y un flavonoide
3. Los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" a la concentración de 20 mg/Kg muestra mayor porcentaje de actividad antiulcerosa similar a la ranitidina.
4. Se comparó el porcentaje de actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" con estándares de ranitidina y omeprazol, mostrando similitud estadística del efecto de la ranitidina con la administración de 20 mg/Kg de compuestos fenólicos.

## VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar con los estudios espectroscópicos para elucidar las estructuras moleculares de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.
2. Continuar con los estudios de la actividad antiulcerosa *in vivo* de los compuestos fenólicos aislados de *Rumex crispus* L.
3. Realizar estudios de toxicidad aguda y crónica de los compuestos fenólicos aislados de *Rumex crispus* L.
4. Realizar extracciones con diferentes solventes, para la búsqueda del mejor solvente para la extracción de compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" así potenciar la extracción de estos, con el fin de seguir siendo estudiadas.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gisbert J. Enfermedades relacionadas con *Helicobacter pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. Elsevier Doyma [revista on line] 2011. [acceso octubre 2015]; 34(2): 15-26. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021057051170051170>
2. Chaparro M, Alvarez F, Novo E. Perspectiva histórica en el abordaje de las úlceras y heridas como problema de salud pública. El manejo tradicional. extract. Medicine elsevier [revista on line] 2005. [acceso agosto 2015]; 18(3): 111-117 disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/O424232351355>
3. Baulies G, Torres M. Actualización en fitoterapia y plantas medicinales. Terapeutica APS. [revista on line] 2012. [acceso noviembre 2015]; 19(3): 149-160. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S11342072127032>
4. Meleits C. Una mirada selectiva a las interacciones fármacos y medicina natural. extract. Medicina integrativa [revista on line] 2009 [acceso octubre 2015], 1095-1103. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788445819111](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788445819111)
5. Suleyman H, Omur L, Kuruuzum A. Effects of *Rumex patientia* root extract on indomethacine and ethanol induced gastric damage in rats. extract. Pharmazie [revista on line] 2004. [acceso setiembre 2015]; 59(2): 147-149. Disponible en: <http://www.researchgate.net/publication/15020185>
6. Süleyman H, Demirezer LO, Kuruüzüm Uz.A, Akçay F. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. Pharmazie [revista on line] 2002. [Acceso noviembre 2015]; 57(3): 203-205. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/11933853>
7. Gonzales E, Iglesias I, Carretero E, Villar A. Gastric cytoprotection of bolivian medicinal plants. Extract. J Ethnopharmacol [revista on line] 2006 [Acceso noviembre 2015]; 70(3):329-333. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887419900183X>
8. Bae JY, Lee YS, Han SY, Jeong EJ, Lee MK, Kong JY, Lee DH, Cho KJ, Lee HS, Ahn MJ. A comparison between water and ethanol extracts of *Rumex acetosa* for protective effects on gastric ulcers in mice. Extract. Biomol Ther [revista on line] 2012.[Acceso diciembre 2015]; 20(4): 425-430. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3762272/>
9. Gürbüz I, Ozkan AM, Yesilada E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). Extract J Ethnopharmacol [revista on line] 2006. [Acceso diciembre 2013]; 101(103): 313-318. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874105003296>
10. Kwak HS, Park SY, Nguyen TT, Kim CH, Lee JM, Suh JS, Whang WK, Sohn UD. Protective effect of extract from *Rumex aquaticus* herba on ethanol induced gastric damage in rats. extract. Pharmacology [revista on line] 2012. [Acceso diciembre 2015]; 90(5-6): 288-297. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/342767>
11. Frontela C, Canali R, Virgili F. Use of dietary phenols to modulate inflammatory bowel response. extract Gastroenterol Hepatol.[revista on line] 2010. [Acceso noviembre 2015]; 33(4): 307-312. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926169>

12. Mostacero J, Mejia F. Taxonomía de fanerógamas peruanas. Trujillo-Perú: Editorial Libertad EIRL; 1993
13. Cornejo V. Las plantas y sus utilidades. Ayacucho – Perú : Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 1983.
14. Cerrate E. Flora y vegetación del Valle de Chiquián – Ancash. Lima – Perú. UNMSM. Programa académico de Ciencias Biológicas. 1974.
15. Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana. Lima – Perú: Editorial Salesiano; 1970.
16. Fan J, Zhang Z. Studies one the chemical constituents of *Rumex crispus*. Zhong Yao Cai Medics. [revista on line] 2009. [Acceso febrero 2015]; 32(12): 1836-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432897>
17. Baskan S, Daut-Ozdemir A, Gunaydin K, Erim FB. Analysis of anthraquinonas in *Rumex crispus* by micellar electrokinetic chromatography. Journal Talanta. [revista on line] 2007. [Acceso noviembre 2015]; 71(2): 747-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071368>
18. Günaydin K, Topcu G, Ion RM. 1,5 dyhidroxyanthraquinonas and anthrone from roots of *Rumex crispus*. Nat Prod Lett. Abstract [Revista on line] 2002. [Acceso noviembre 2014]; 16(1): 65-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942685>
19. Zhu JJ, Zhang CF, Zhang M, Wang ZT. Studies on chemical constituents in roots of *Rumex dentatus*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi [Revista on line] 2006. [acceso enero 2016]; 31(20):1691-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225537>
20. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. Métodos en el Estudio de los productos naturales. 2ª ed. Lima – Perú: Fondo Editorial de la P.U.C.P; 1994.
21. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. Madrid – España; Editorial Síntesis S.A; 1999
22. Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Zaragoza – España: Edit Acribia S.A; 1991
23. Gimeno E. Compuestos fenólicos. Un análisis para sus beneficios para la salud. OFFARM, ámbito farmacéutico nutrición [revista on line]. 2004 [acceso febrero 2013]; 23(6) disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermarck/ctl-servelt\\_f\\_114513](http://apps.elsevier.es/watermarck/ctl-servelt_f_114513)
24. Nabel A, Mohamed S, Rafaat F, Arafa M. Flavonoids an anthraquinonas of some *Rumex Species* (Polygonaceae), Biochemical Systematics and Ecology [revista on line] 2007. [acceso febrero 2015] 21(2): 3013-303. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030519>
25. Caballe F. Indicaciones de estudios de secreción gástrica en patología esofagogastrica. Medicine- Programa de Formación médica Continuada Acreditado. [revista on line] 2000. [setiembre 2015]; 8(3): 148-149. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541200700291?np>
26. Guyton A, Hall J, Tratado de Fisiología médica, 12ª edición, Barcelona España, Editorial Gea consultoria S.L. pág. 777-780
27. Turner JR. Tubo digestivo. En Kumar V, Abbas B, Fausto N, Aster J. Robbins, Patología estructural y funcional. 8ª Edición. Madrid: Elsevier; 2010. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v44n4/0037%20ulceras>
28. Riva S, Alonso M, Muñoz M. Motor gastric disorders. Medicine [revista on line] 2016. [acceso febrero 2016]; 12(2): 74-81. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454>

29. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011; 62(6):591-599. [acceso enero 2016] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314561>
30. Carretero C. úlcera peptica. *Medicine [revista on line]* 2016. [acceso enero 2016];12(2): 111-117. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704826>
31. Sáinz Samitier, Cabrerizo J, Irazola C. Esteban O. Úlcera peptica: manejo general y extrahospitalario. *Medicine [revista on line]* 2008. [acceso noviembre 2015];10(3): 133-140. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/SO211344908728868>
32. Alkeraye S, Baclet Y, Delaporte E. Sticky palms Following use of proton-pump Inhibitors. *JAMA dermatol [revista on line]* 2016 [acceso febrero 2016]; 23(5) : 3 disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962767>
33. Lenz K, Buder R, Firlinger F, Lohr G, Voglmayr M. Effect of proton pump inhibitors on gastric pH in patients exposed to severe stress. *Wien Klin Wochenschr [revista on line]* 2015 [acceso noviembre 2015]; 127(1-2): 51-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25409944>
34. Miranda M, Cuellar A. Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. La Habana – Cuba: Editorial Instituto de farmacia y Alimentos – Universidad de la Habana; 2000
35. Arroyo J., Cisneros B. Lima: Asdimor. Modelos Experimentales de Investigación Farmacológica. Primera edición. Editorial Asdimor, Lima Perú. 121-3. 2012
36. Diaz V. Actividad antioxidante y antiinflamatoria de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". [tesis para obtener el título de Químico Farmacéutica]. Ayacucho. UNSCH. 2015
37. Esplugues JV, Marti M, Flores J. Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva. En Flores J. *Farmacología Humana*. 5ª Edición. Barcelona: Editorial Masson – Elsevier 1997. P867 -890
38. Parmar NS, Parmar S. Antiulcer potential of flavonoids. *Indian journal of Physiology and Pharmacology*.1998; [acceso enero 2016]; (42):343-351. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/13543511\\_Anti-ulcer\\_potential\\_of\\_flavonoids](https://www.researchgate.net/publication/13543511_Anti-ulcer_potential_of_flavonoids)
39. Turner JR. Tubo digestivo. En Kumar V, Abbas B, Fausto N, Aster J. Robbins, *Patología estructural y funcional*. 8ª Edición. Madrid: Elsevier; 2010

## **ANEXOS**

## Anexo 1

Certificado de identificación taxonómica de *Rumex crispus* L. "romaza"



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. **Danny Roosevelt, CORDOVA DE LA CRUZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	CARYOPHYLLIDAE
ORDEN	:	POLIGONALES
FAMILIA	:	POLYGONACEAE
GENERO	:	Rumex
ESPECIE	:	<i>Rumex crispus</i> L.
N.V.	:	"romaza", "lengua de vaca"

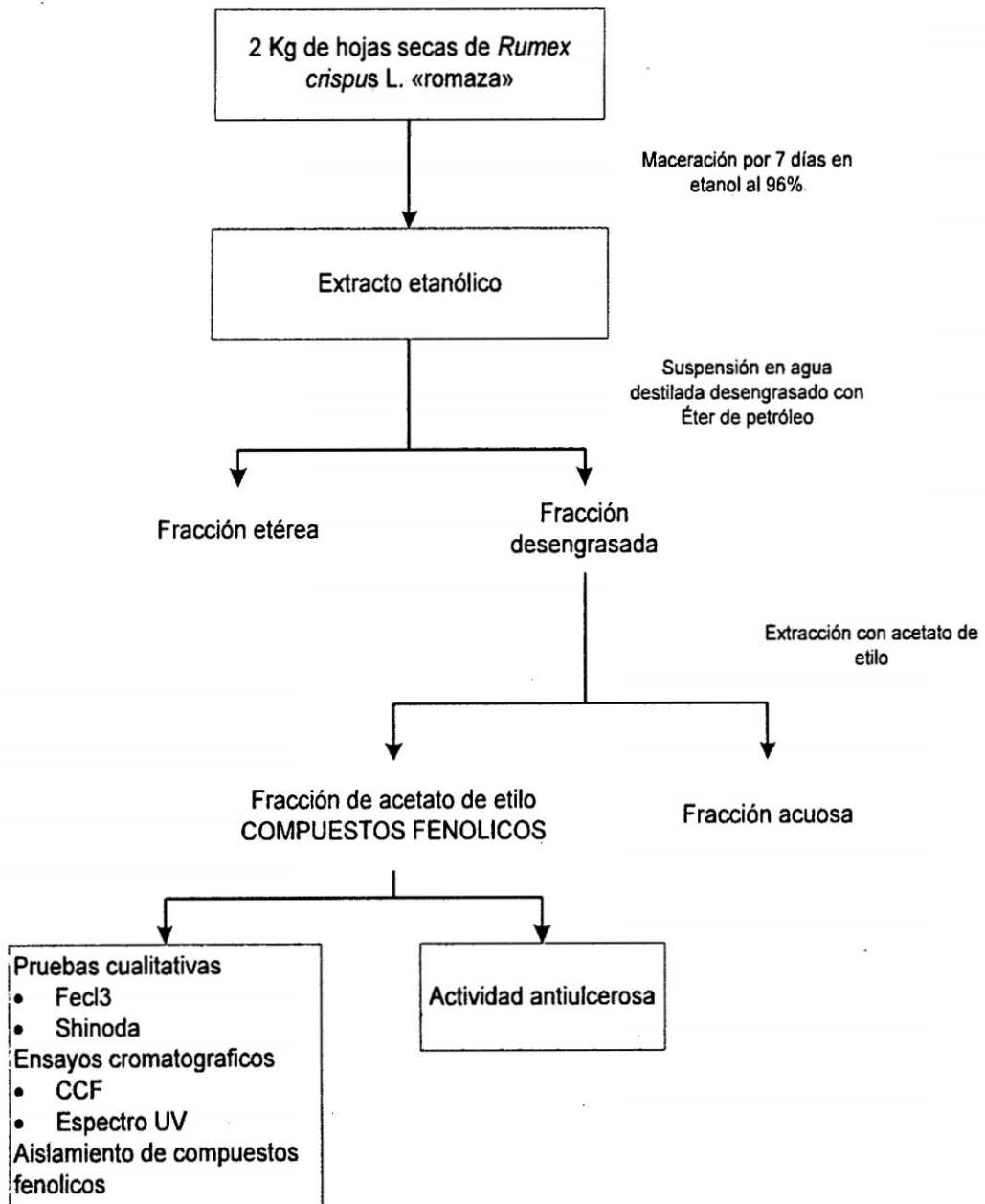
Se expide la certificación correspondiente a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 27 de Octubre del 2015

UNIVERSIDAD NACIONAL DE  
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
  
Dña. Leiza Augusto Medina  
JEFE

## Anexo 2

### Flujograma de extracción de los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. «romaza»



**Anexo 3**

Recolección de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" en el Distrito de Huertas, Provincia de Jauja, Región Junín, 2015.



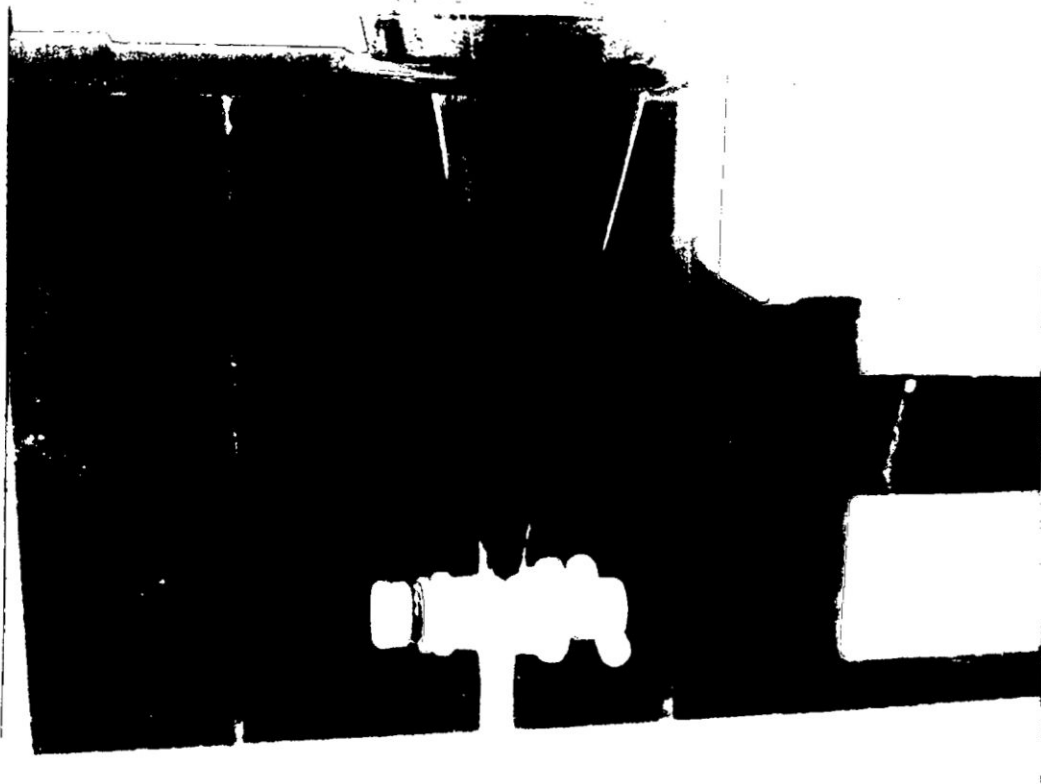
#### Anexo 4

Elaboración del extracto etanólico de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza".  
Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016



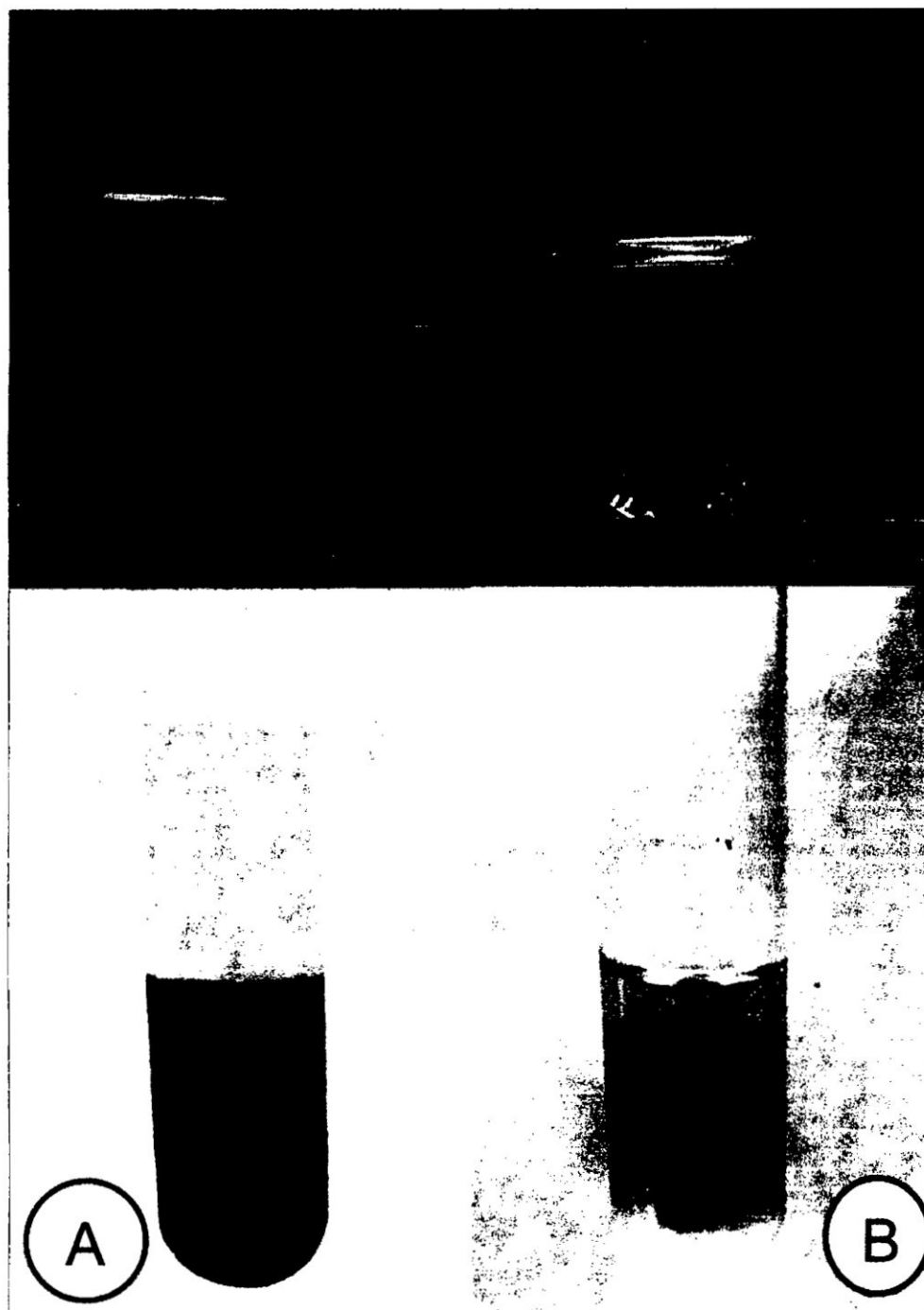
## Anexo 5

Extracción líquido – líquido con acetato de etilo de las hojas de *Rumex crispus* L.  
"romaza". Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016



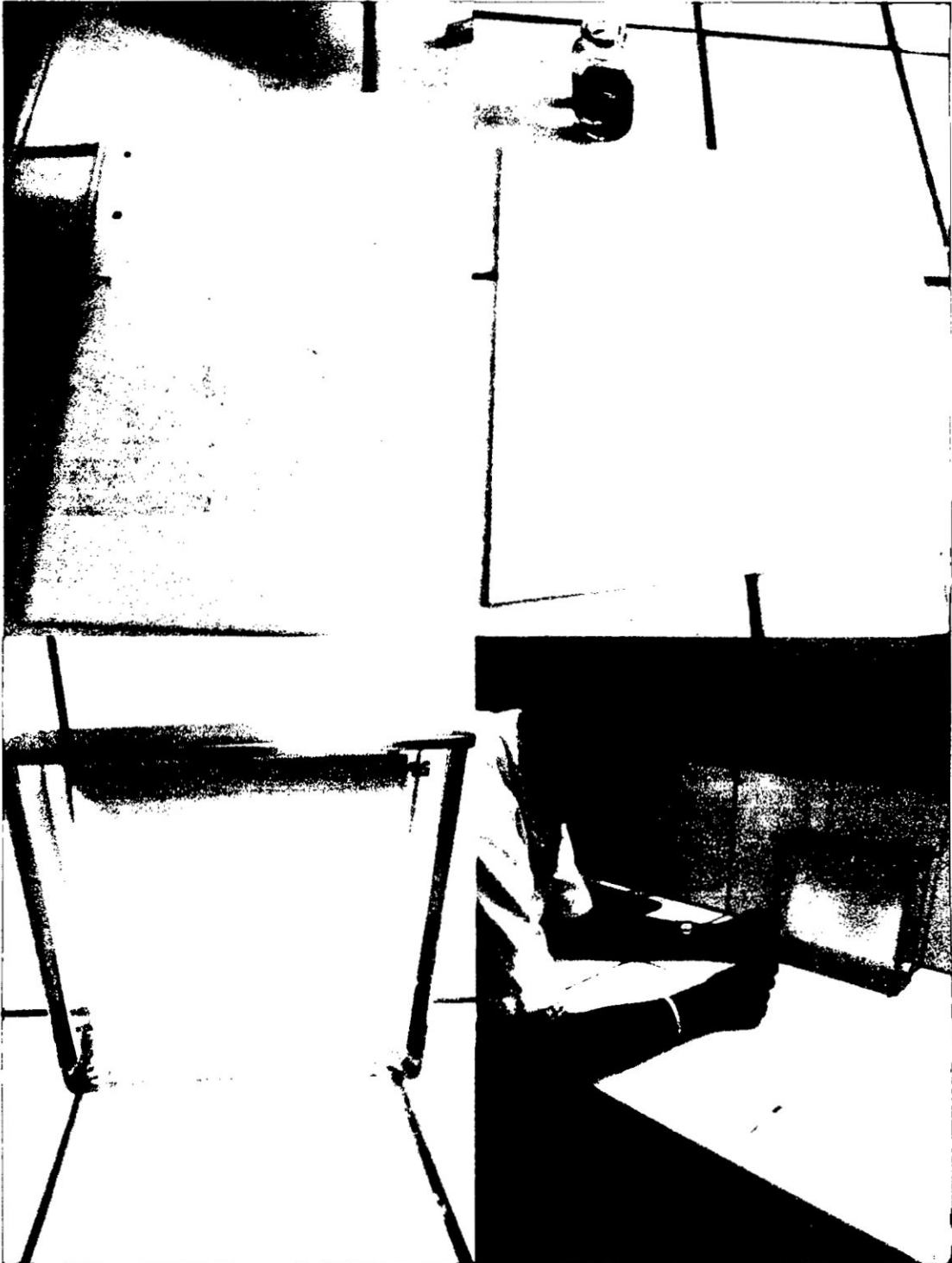
**Anexo 6**

Pruebas químicas de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" A) reacción de  $\text{FeCl}_3$ , B) reacción de Shinoda. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016



### Anexo 7

Sembrado en la placa cromatográfica de capa fina 20 x 20 conteniendo silicagel y desarrollo de la cromatografía de la fracción de acetato de etilo aislado de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016



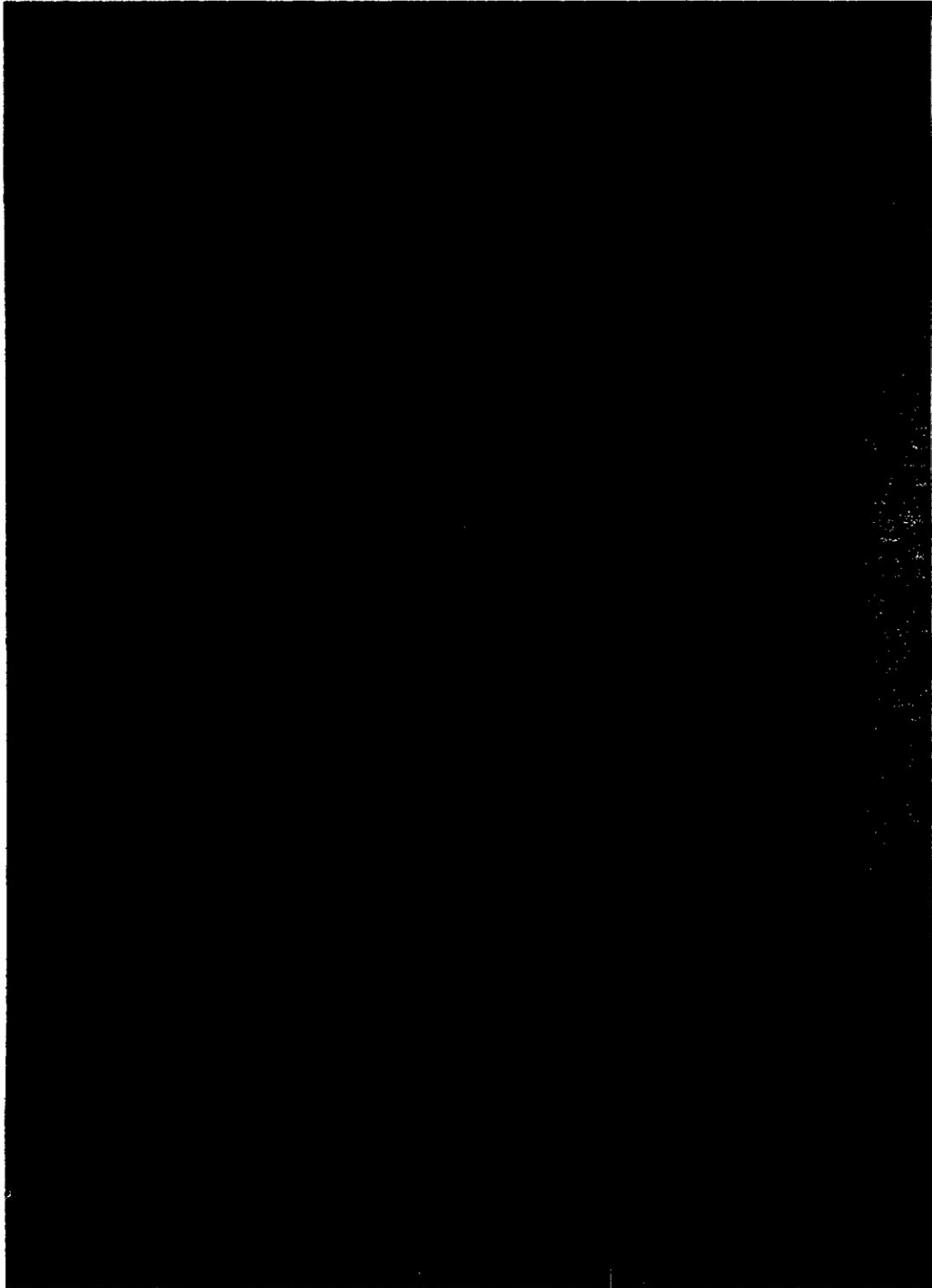
### Anexo 8

Cromatografía en capa fina de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" revelados con luz ultravioleta (UV). Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016



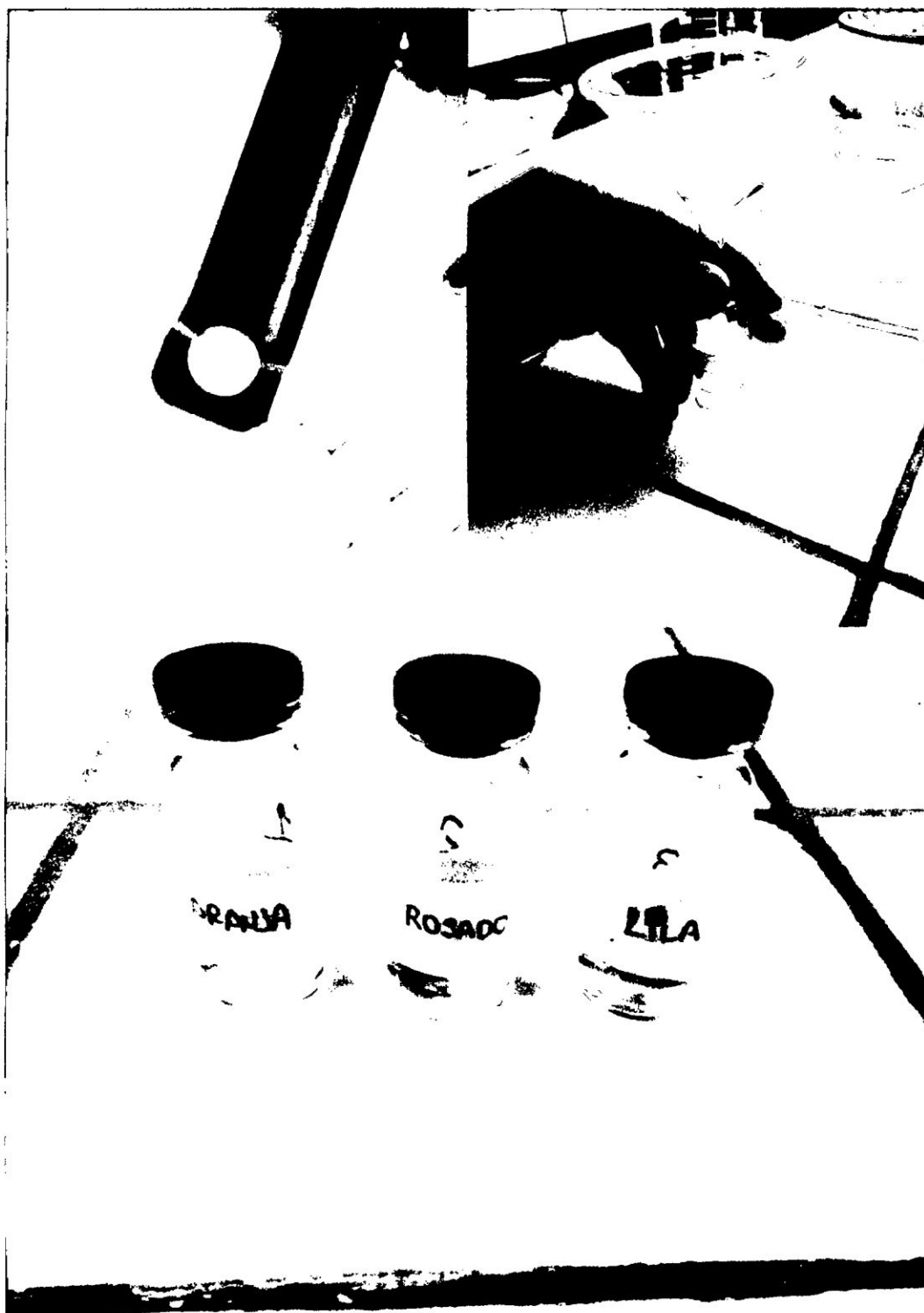
### **Anexo 9**

Cromatografía en capa fina de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" revelados con cloruro férrico al 5%. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016



### Anexo 10

Recuperación de las bandas de la fracción de acetato de etilo, de la placa sembrada de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2016



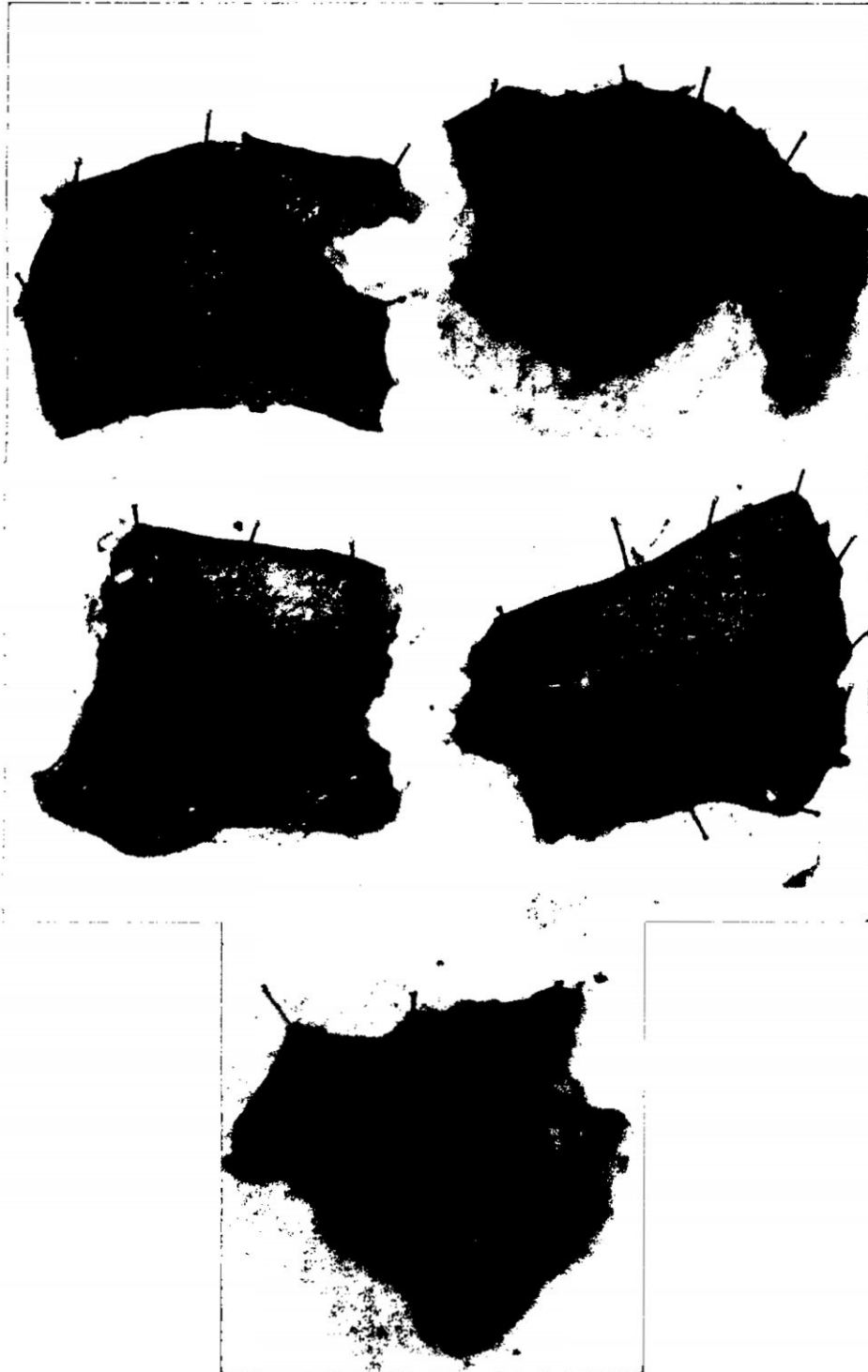
### Anexo 11

Procedimiento experimental del efecto antiulceroso A) Pesaje de Cobayos B) Solución de CF. de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza C) ranitidina D) omeprazol E) Administración oral de los tratamientos F) extendido de estómagos. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016



**Anexo 12**

**Estómagos extendidos del grupo basal, tratados con agua. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016**



### Anexo 13

Lesiones gástricas en el extendido del estómago, tratados con etanol absoluto, grupo experimental, control. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016



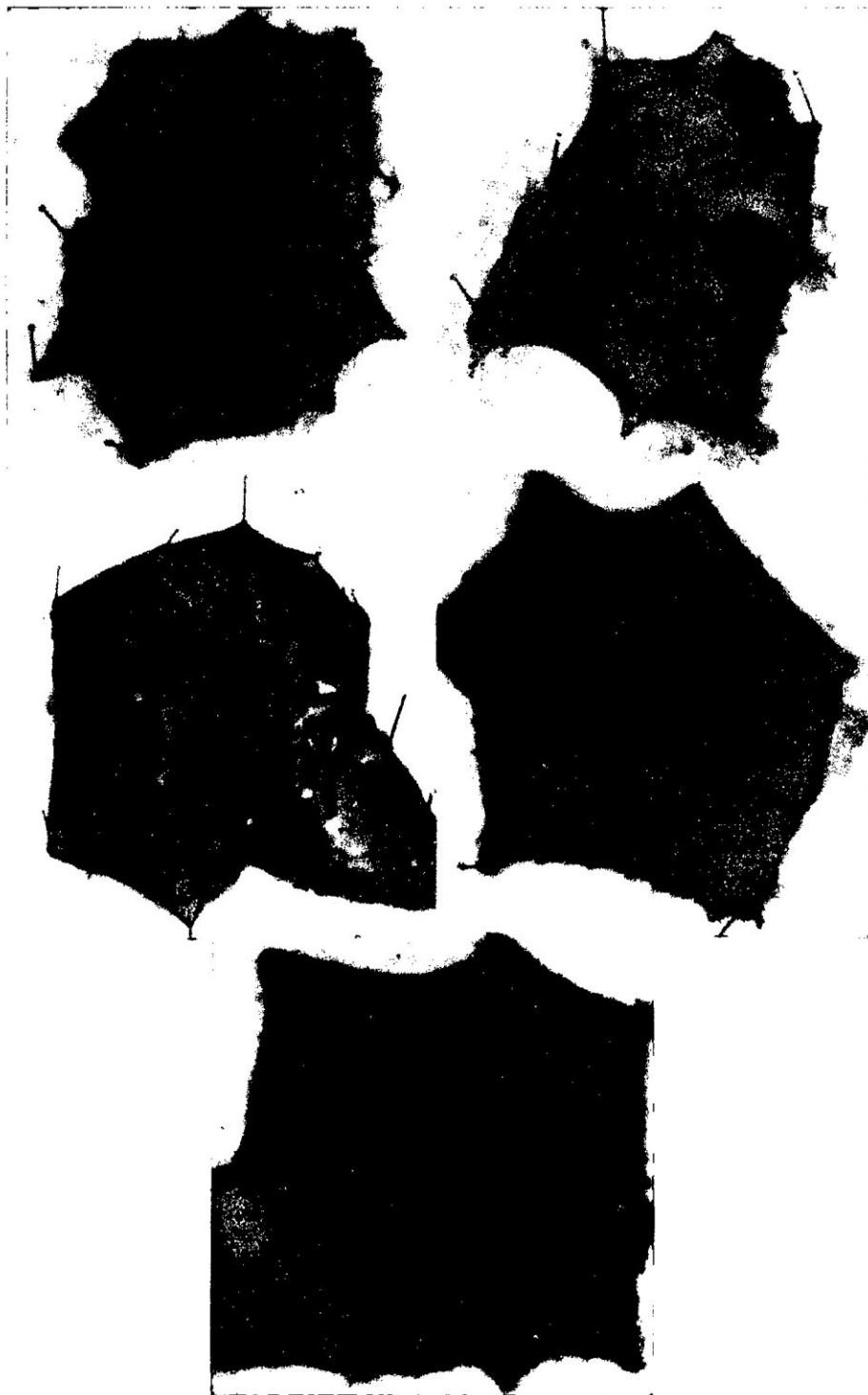
**Anexo 14**

**Estómagos tratados con ranitidina 100 mg/Kg + etanol absoluto. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016**



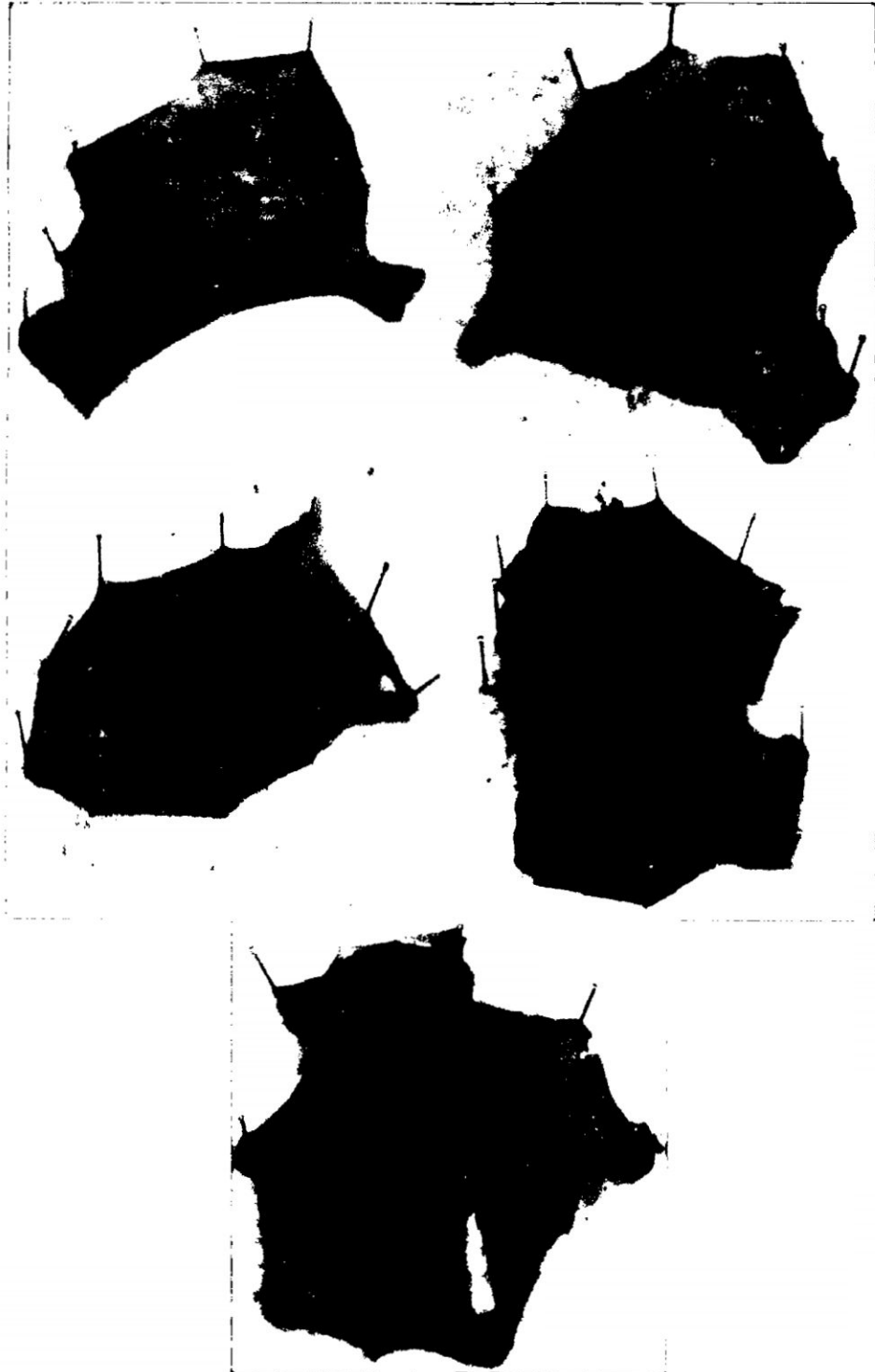
**Anexo 15**

Estómagos tratados con omeprazol 10 mg/Kg + etanol absoluto. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016



## Anexo 16

Estómagos tratados con compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" 5 mg/Kg + etanol absoluto. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016



### Anexo 17

Estómagos tratados con compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" 10 mg/Kg + etanol absoluto. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016



## Anexo 18

Estómagos tratados con compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" 20 mg/Kg + etanol absoluto. Laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2016



### Anexo 19

Índice de ulceración según la escala de Marhuenda en cobayos, por la administración de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016

Repeticiones	basal	etanol	ranitidina 100mg/Kg	omeprazol 10 mg/Kg	CF. R. <i>crispus</i> 5mg/Kg	CF. R. <i>crispus</i> 10mg/Kg	CF. R. <i>crispus</i> 20mg/Kg
1	0	5	0	0	5	2	0
2	0	6	1	1	4	1	1
3	0	5	0	0	4	3	0
4	0	6	1	0	5	1	1
5	0	7	1	1	4	2	2
Total	0	29	3	2	22	9	4

## Anexo 20

pH del contenido gástrico en cobayos, por la administración de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016

Repeticiones	basal	Etanol	ranitidina 100mg/Kg	omeprazol 10 mg/Kg	CF. R. <i>crispus</i> 5mg/Kg	CF. R. <i>crispus</i> 10mg/Kg	CF. R. <i>crispus</i> 20mg/Kg
1	4.15	3.15	4.53	4.15	3.34	3.33	5.79
2	4.34	2.34	4.23	4.45	3.35	3.54	4.17
3	3.88	3.16	4.15	3.95	3.05	3.95	5.27
4	4.79	2.81	4,30	4.30	2.70	4.09	4.76
5	3.99	2.95	3.92	4.50	2.68	4.12	3.95
Promedio	4.23	2.88	4.21	4.27	3.02	3.81	4.79

T0556112

### Anexo 21

Análisis del índice de ulceración mediante la prueba de Kruskal - Wallis, de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016

	Tratamiento	N	Rango promedio
Índice de ulceración	etanol	5	22.60
	ranitidina	5	6.60
	omeprazol	5	5.40
	CF. <i>Rumex crispus</i> 5 mg/Kg	5	18.40
	CF. <i>Rumex crispus</i> 10 mg/Kg	5	12.00
	CF. <i>Rumex crispus</i> 20 mg/Kg	5	6.00
	Total	30	

Estadística de contraste <sup>a,b</sup>

	Índice ulcerogénico
Chi – cuadrado	21, 152
gl	4
Sig. Asintótica	.000

### Anexo 22

Análisis de varianza (ANOVA) del índice de ulceración y pH de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016

		Suma de cuadrados	gl.	Media cuadrática	F	Sig
pH	Entre grupos	7.022	2	1.404	25.814	0.000
	Dentro de grupos	1.306	12	.054		0.000
	Total	8.328	14			0.000
Índice de ulceración	Entre grupos	10249.22	2	5124.608	29.805	0.000
	Dentro de grupos	2063.256	12	171.938		0.000
	Total	12312.47	14			0.000

### Anexo 23

Análisis T de Dunnett de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", comparado con el grupo control: omeprazol. Ayacucho 2016

(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia de media (I-J)	Error estándar	Sig.	95 % de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
CF <i>Rumex crispus</i> 5 mg/Kg	omeprazol	-68.970*	7.77804	.000	- 89.1334	- 48.8066
CF <i>Rumex crispus</i> 10 mg/Kg	omeprazol	-24.336*	7.77804	.017	- 44.4994	- 4.1726
CF <i>Rumex crispus</i> 20 mg/Kg	omeprazol	-6.8960	7.77804	.710	- 27.0594	13.2674

### Anexo 24

Análisis T de Dunnett de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", comparado con el grupo control: ranitidina. Ayacucho 2016

(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia de media (I-J)	Error estándar	Sig.	95 % de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Comp. fen. <i>Rumex crispus</i> 5 mg/Kg	ranitidina	-65.522*	7.77804	.000	- 85.6854	- 45.3586
Comp. fen. <i>Rumex crispus</i> 10 mg/Kg	ranitidina	-20.888*	7.77804	.042	- 41.0514	-.7246
Comp. fen. <i>Rumex crispus</i> 20 mg/Kg	ranitidina	-3.4480	7.77804	.945	- 23.6114	16.7154

### Anexo 25

Comparación de medias mediante la prueba de Duncan del índice de ulceración gástrica de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" Ayacucho 2016

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa =0.05	
		1	2
Comp. fenólicos <i>Rumex crispus</i> 5 mg/Kg	5	24.1340	
Comp. fenólicos <i>Rumex crispus</i> 10 mg/Kg	5		68.7680
Comp. fenólicos <i>Rumex crispus</i> 20 mg/Kg	5		86.2080
Sig.		1.000	.057

Anexo 26

Matriz de consistencia

Título	Problema	Objetivo	Hipótesis	Variable	Marco teórico	Metodología
<p>Actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" a concentración de 5 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg tendrán actividad antiulcerosa en cobayos?</p>	<p>¿Los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" a concentración de 5 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg tendrán actividad antiulcerosa en cobayos?</p>	<p><b>Objetivo general</b> Demostrar la actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" a concentraciones de 5 mg/kg, 10 mg/kg y 20mg/kg en cobayos. <b>Objetivos específicos</b> • Identificar los compuestos fenólicos de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza". • Determinar la concentración de compuestos fenólicos con mayor actividad antiulcerosa. • Comparar el porcentaje de actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" con los estándares (ranitidina y omeprazol)</p>	<p>Los compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" poseen actividad antiulcerosa en cobayos a concentración es 5 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg.</p>	<p><b>Flavonoides</b> Los flavonoides exhiben una amplia gama de acciones farmacológicas. Respecto al potencial antiulceroso de los flavonoides se ha demostrado en trabajos previos que estas moléculas previenen la úlcera péptica<sup>14</sup> y que muchos de sus grupos (flavona, flavonol, flavano, flavanona y chalcona) son activos en modelos experimentales ulcerogénicos <b>Úlcera gástrica</b> Los defectos focales de la mucosa gástrica que aparecen agudamente son una complicación de sobra conocida del tratamiento con AINE. También pueden aparecer tras un estrés fisiológico intenso. <b>Compuestos fenólicos</b> <b>Compuestos en el género <i>Rumex</i></b> Fan y Zhang, realizaron los estudios sobre los componentes químicos de <i>Rumex crispus</i> L., entre otros, identificaron ácido gálico; catequinas; camferol; quercetina; camferol-3-O-alfa-L-rhamnopiranosido; quercetina-3-O-alfa-L-ramnopiranosido</p>	<p><b>Análisis Estadístico</b> Los datos se presentarán en forma de medias y desviación estándar para cada grupo. La diferencia entre los grupos tratados se determinará mediante el análisis de varianza no paramétrico de Kruskal Wallis, T de Dunnett, Duncan <b>Población:</b> hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" que crecen en el distrito de Huertas, provincia de Jauja, región Junín. <b>Muestra:</b> 2,0.kg de hojas de <i>Rumex crispus</i> L. "romaza" recolectada en el distrito de Huertas, provincia de Jauja, región Junín. <b>Unidad experimental</b> 35 cobayos, que serán adquiridas al Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA) – Ayacucho. <b>Procedimiento metodológico</b> <b>Recolección de la muestra</b> Se seleccionarán las hojas intactas; se lavarán con abundante agua y se secarán a la sombra, aproximadamente por una semana. <b>Obtención del extracto hidroalcohólico.</b> 2 Kg de hojas serán molidas en un mortero. Se extraerá por maceración durante 7 días con etanol. Luego se filtrará y la solución hidroalcohólica se concentrará - Extracción de compuestos fenólicos. - Identificación de los compuestos fenólicos. - Cromatografía en capa fina. (CCF) <b>Evaluación de la actividad antiulcerosa en ratas.</b> Se empleará el modelo experimental de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto. - Los tratamientos (agua, ranitidina 100 mg/kg, omeprazol mg/kg) serán administrados por vía oral, los animales fueron sacrificados inmediatamente se les practicará laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago r. Prosiguiendo con la toma de secreciones en un tubo de ensayo y posterior medición y obtención de pH de las secreciones.</p>	

**Actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho, 2015.**

Danny Roosvell Córdova De la Cruz.<sup>1</sup> Enrique Javier Aguilar Felices<sup>1</sup>  
Farmacia y Bioquímica: UNSCH

**RESUMEN**

La enfermedad ulcerosa péptica es un trastorno digestivo frecuente, los hombres y las mujeres tienen el mismo riesgo de desarrollar úlcera péptica, siendo el riesgo global a lo largo de la vida en ambos sexos del 10%. El presente trabajo de investigación se realizó con la finalidad de determinar la actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" empleando el método de inducción de úlceras gástricas por acción del etanol y se comparó con ranitidina y omeprazol en un modelo experimental en cobayos. Se llevó a cabo en los laboratorios de la Escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho, Perú. La muestra fue recolectada en el distrito de Huertas, provincia de Jauja, región Junín. En el estudio se evaluó a 35 animales con 07 grupos de 05 animales cada uno, aplicándoles en ayunas dosis de 5 mg/Kg, 10 mg/Kg y 20 mg/Kg de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; 10 mg/Kg de omeprazol, 100 mg/Kg de ranitidina. Después de una hora se administró por vía orogástrica 1 mL de etanol. Al realizarse una evaluación se observó lesiones en el cuerpo y antro pilórico del estómago del animal. El pre tratamiento con compuestos fenólicos aislados de la hoja de *Rumex crispus* L. "romaza" redujo significativamente las lesiones ulcerosas con necrosis hemorrágica inducida con etanol, presentando 24,13%; 68,97% y 86,21% respectivamente., mientras que omeprazol presentó un efecto antiulcerogénico en un 93,10% de reducción de la lesión y la ranitidina con 89,66%. Los compuestos fenólicos aislados e identificados de las hojas de *Rumex crispus* L. mediante pruebas químicas y espectrales fueron dos ácidos gálicos y un flavonoide. Se concluye que los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" tienen actividad antiulcerosa sobre el tejido gástrico dañado, donde la dosis 20 mg/Kg muestra la mejor actividad, similar a la ranitidina. Los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. constituyen una fuente potencial para el tratamiento antiulceroso.

**Palabras clave:** Antiulceroso, *Rumex crispus* L., compuestos fenólicos.

**SUMMARY**

Peptic ulcer disease is a common digestive disorder, men and women have the same risk of developing peptic ulcer, being the overall risk throughout life in both sexes of 10%. This research was conducted in order to determine the anti-ulcer activity of phenolic compounds isolated from the leaves of *Rumex crispus* L. "romaza" using the method of induction of gastric ulcers action of ethanol and compared with ranitidine and omeprazole in an experimental model in guinea pigs. It was carried out in the laboratories of the School of Pharmacy and Biochemistry, San Cristóbal of Huamanga University, Ayacucho, Peru. The sample was collected in the Huertas district, province of Jauja, Junin region. In the study, 35 animals was assessed with 07 groups of 05 animals each, applying fasting dose of 5 mg/kg, 10 mg/kg and 20 mg/kg of phenolic compounds isolated from the leaves of *Rumex crispus* L. "romaza "; 10 mg / kg of omeprazole, 100 mg / Kg of ranitidine. After an hour orogastric was administered 1 mL of ethanol. In making assessment lesions was observed in the body and pyloric antrum of the stomach of the animal. Pretreatment with phenolic compounds isolated from *Rumex crispus* L. leaf "dock" significantly reduced the ulcerous lesions induced hemorrhagic necrosis ethanol, presenting 24.13%; 86.21% 68.97% and respectively. While omeprazole present an antiulcerogénico effect in a 93.10% reduction of the lesion and ranitidine 89.66%. Phenolic compounds isolated and identified *Rumex leaves crispus* L. by chemical and spectral tests were two gallic acid and a flavonoid. It is concluded that the phenolic compounds isolated from the leaves of *Rumex crispus* L. "dock" have antiulcer activity on gastric damaged tissue, where the dose 20 mg / kg shows the best activity, similar to ranitidine. Phenolic compounds *Rumex leaves crispus* L. are a potential source for antiulcer therapy.

**Keywords:** Antiulcer, *Rumex crispus* L., phenolic compounds.

## INTRODUCCIÓN

Desde hace más de un siglo la enfermedad ulcerosa péptica constituye una causa importante de la morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En la actualidad se han reconocido factores de mayor importancia en la génesis de úlcera péptica; infección por *Helicobacter pylori* y uso de antiinflamatorios no esteroideos. Se estima que el aumento de este tipo de enfermedad es un problema de salud pública de creciente importancia debido a los cambios en el estilo de vida. Su etiología es multifactorial y ocurre cuando existe un desbalance entre factores agresivos y defensivos en la mucosa gastroduodenal. Los sitios más comunes de las úlceras son el estómago y los primeros centímetros del duodeno. Las úlceras pépticas agudas afectan a los tejidos hasta la profundidad de la submucosa, y las lesiones pueden ser únicas o múltiples.<sup>1</sup> En las últimas décadas, las plantas medicinales han tomado un notable auge, lo que ha representado un resurgimiento de la medicina tradicional; esto se debe en gran parte a la necesidad de buscar nuevos medicamentos que posean el efecto terapéutico deseado, los estudios se han basado claramente en encontrar al responsable de dicho efecto. Por esta razón una fuente importante de productos con interés farmacológico lo constituyen los productos naturales, y en tal sentido la búsqueda de principios activos con posible acción antiulcerosa ha estado dentro de las prioridades de quienes investigan este campo.<sup>2</sup>

Desde hace unos años, tanto países altamente desarrollados como aquellos países subdesarrollados con escasos recursos económicos, han retomado y desarrollado el uso de las plantas medicinales con fines terapéuticos en los que se ha llamado la Revolución Verde de la Medicina.<sup>3</sup>

En pos de solucionar este problema de salud, la búsqueda de plantas y de preparados de hierbas que contribuyan al tratamiento de esta enfermedad se toma cada vez más intensivo en todo el mundo en merito a su tradicionalidad a través del tiempo. Es así que se toma con gran interés estudiar aquellos metabolitos secundarios responsables de las propiedades curativas de las plantas.<sup>4</sup>

Una gran variedad de especies vegetales de nuestro país, presentan propiedades antiulcerosas, es por ello que se han realizado diversos estudios tales como, Actividad antiulcerosa de *Rumex patientia* L, *Rumex dentatus* L, *Rumex Japonicus houltuyu*; entre otros, demostrando dicho efecto, siendo una opción de tratamiento para dicha patología en muchos países. Por lo tanto, el presente proyecto de investigación se enfoca en el estudio de la especie vegetal *Rumex crispus* L. "romaza", utilizada en la medicina tradicional peruana, en patologías relacionadas con procesos inflamatorios de la piel, cicatrizantes y antioxidantes.<sup>5</sup>

### Objetivo General

Demostrar la actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L "romaza", haciendo uso de modelos *in vivo*, validados y de amplio uso en investigación

### Objetivos Específicos

- Identificar los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza".
- Determinar el porcentaje de índice de ulceración de cada animal en estudio.
- Comparar el porcentaje de actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" con los estándares de referencia, ranitidina y omeprazol.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Población.**- hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" que crecen en el distrito de Huertas, provincia de Jauja, región Junín.

**Muestra.**- 2,0 kg de hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" recolectada en el distrito de Huertas, provincia de Jauja, región Junín.

**Unidad de análisis.**- 35 cobayos, que serán adquiridas al Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA) – Ayacucho.

**Diseño metodológico**

Básico-experimental.

**Diseño metodológico para la recolección de datos**

**Métodos para la recolección de datos**

### 2.1. Recolección de la muestra

El procedimiento para la recolección, selección y secado de las muestras se realizó de acuerdo a los procedimientos establecidos por Villar del Fresno.<sup>21</sup> Se seleccionó las hojas intactas; se lavó con abundante agua y se secó a la sombra, en una habitación ventilada, sobre papel periódico, aproximadamente por una semana, después se trituró con un molino.

### 2.2. Preparación del extracto etanólico de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"

2,0 kg de muestra seca y molida se maceró en frascos de color ámbar por un periodo de una semana en 7 litros de alcohol 96° cuyo volumen cubrió a la muestra. Durante el proceso se agitó mecánicamente el frasco, para que el alcohol se distribuya homogéneamente en la muestra, esto se hizo periódicamente. Luego se procedió a filtrar, concentrar en un termostato y luego a una estufa a 40°C hasta obtener un extracto de consistencia blanda

### 2.3. Extracción de compuestos fenólicos

El extracto etanólico seco se reconstituyó con agua destilada y se trató con 600 ml de éter de petróleo con la finalidad de eliminar grasas, ceras, pigmentos y otros metabolitos que puedan interferir con la extracción de los compuestos fenólicos. La extracción líquido-líquido se realizó con 300 ml de acetato de etilo en un embudo de separación, para recuperar finalmente de fracción de acetato de etilo donde se encuentra los compuestos fenólicos.<sup>35</sup>

### 2.4. Identificación de los compuestos fenólicos

#### Pruebas cualitativas

- Reactivo de cloruro férrico: se añadió unas gotas de cloruro férrico sobre la fracción de acetato de etilo.<sup>34</sup>
- Shinoda.<sup>34</sup>

#### Cromatografía en capa fina (CCF)

Sistema cromatográfico:

- Fase estacionaria: Placa cromatográfica 20 x 20 conteniendo Silicagel G 254 (Merck)
- Fase móvil: Butanol: Ácido acético: Agua (4:1:5)
- Volumen de inyección. 20 µl
- Revelador: Luz ultravioleta, cloruro férrico

La fracción de acetato de etilo se disolvió en 1ml de metanol y mediante un capilar de vidrio se aplicó en la parte inferior de la placa cromatográfica previamente activada, se colocó la placa de CCF en la cámara teniendo cuidado que el solvente butanol: ácido acético: agua (4:1:5)<sup>20</sup> no sobrepase a la muestra aplicada y dejando que el líquido ascienda por capilaridad. Posteriormente se procedió sacar a la placa cromatográfica, teniendo en cuenta que el solvente haya llegado hasta los 2 cm de la parte superior de la placa, se dejó secar la placa de CCF al aire libre y se observó en la lámpara UV CAMAG, finalmente se reveló con cloruro férrico al 5% y se observó la presencia de manchas.

### 2.5 Determinación de la actividad antiulcerosa en cobayos.<sup>35</sup>

#### Fundamento

Se empleará el modelo experimental de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto. El etanol absoluto al igual que otros agentes irritantes potentes como ácido fuerte (HCl), base fuerte (NaOH), solución hipertónica (NaCl 25%), agua hirviendo, ácido taurocólico, etc.

produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica, como consecuencia de su efecto tóxico directo. Estos productos, individualmente reducen la secreción de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoproteica. Así mismo, disminuyen el gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabilizan las membranas lisosomales de las células glandulares, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia, a la liberación de hidrolasas ácidas, que por diversos mecanismos producen la lesión hística. Esta acción citoprotectora tiene lugar a través de diferentes vías, a dosis no antisecratorias, por lo que es independiente de la acción que puedan tener sobre la secreción clorhidrogénica. La administración de una sola dosis de etanol absoluto produce, si el vaciado del estómago del animal es completo, una serie de lesiones que ocupan en 30 a 40% de la superficie total de la mucosa, con bandas hemorrágicas necróticas fundamentalmente localizadas en la zona del *corpus* del estómago. Este método es prácticamente reproducible en el 100% de los casos.<sup>23</sup> Se seguirá el siguiente procedimiento:

#### Preparación de cobayos

Se pesó e identificó a cada cobayo; previamente estuvieron en ayunas durante 24 horas únicamente agua *ad libitum*. Luego fueron clasificados aleatoriamente en siete grupos con cinco repeticiones.

#### Agente ulcerante

Se indujo ulceraciones en los cobayos empleando el método de úlcera aguda gástrica por etanol descrito en el Programa Iberoamericano De Ciencia Y Tecnología para el Desarrollo

#### 2.6. Procedimiento experimental

- Aclimatación de los animales por una semana.
- Se pesó e identificó cada cobayo; luego fueron clasificados aleatoriamente en siete grupos con cinco repeticiones.
- Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, únicamente con agua *ad libitum*.
- Los tratamientos (agua, etanol absoluto, ranitidina 100 mg/Kg, omeprazol 10 mg/Kg y los compuestos fenólicos a 5; 10 y 20 mg/Kg) fueron administrados por vía oral con una cánula orogástrica.
- Transcurridos 30 minutos se administró etanol 96° a una dosis de 1 ml/kg de peso.
- Trascorrida una hora después de la administración del etanol, los animales fueron sacrificados por desnudamiento.
- Inmediatamente se les practicó laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago abriéndose por la curvatura mayor con la ayuda de un bisturí, colectando la secreción y midiendo el pH.
- A continuación se lavaron cuidadosamente los estómagos con una corriente suave de agua y luego se extendieron los estómagos sobre una lámina de tecnopor con ayuda de alfileres.

Se observó al estereoscopio las úlceras formadas y se cuantificó según la escala de Marhuenda

Tabla 1. Escala de Marhuenda<sup>32</sup>

Valor	Característica
0	sin lesión.
1	úlceras hemorrágicas, líneas dispersas y en longitud menor de 2 mm.
2	una úlcera hemorrágica, línea de longitud menor a 2 mm.
3	más de una úlcera de grado dos.
4	una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.
5	de una a tres úlceras de grado cuatro.
6	de cuatro a cinco úlceras de grado cuatro.
7	más de seis úlceras de grado cuatro.

Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición de úlceras respecto al índice de ulceración del lote control, según las siguientes expresiones:

$$IU = (n \text{ Lesión I}) + (n \text{ Lesión II}) + (n \text{ Lesión III})$$

Dónde:

I: Presencia de edema, hiperemia y sólo hemorragias puntiformes en la submucosa,

II: Presencia de pequeñas lesiones hemorrágicas en la submucosa

III: presencia de úlcera profunda con erosiones y lesiones invasivas.

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

Dónde:

IU<sub>c</sub>: índice de ulceración medio del lote control.

IU<sub>p</sub>: índice de ulceración medio del lote problema o patrón.

#### Diseño experimental:

Grupo	Repet.	Tto	Dosis	Vía
Grupo I	5	Agua	<i>ad libitum</i> .	p.o.
Grupo II	5	Etanol 96°C	1 ml/Kg	p.o.
Grupo III	5	Ranitidina	100 mg/Kg	Etanol 1 ml/Kg p.o.
Grupo IV	5	Omeprazol	10 mg/kg	Etanol 1 ml/Kg p.o.
Grupo V	5	CF R. <i>crispus</i>	5 mg/Kg	Etanol 1 ml/Kg. p.o.
Grupo VI	5	CF R. <i>crispus</i>	10 mg/Kg	Etanol 1 ml/Kg p.o.
Grupo VII	5	CF R. <i>crispus</i>	20 mg/Kg	Etanol 1 ml/Kg p.o.

CF, compuestos fenólicos de las hojas *Rumex crispus*.

#### 3.7. Análisis de datos

Los datos se presentaron en forma de medias y desviación estándar para cada grupo. La diferencia entre los grupos tratados se determinó mediante el análisis de varianza no paramétrico de Kruskal Wallis. La comparación de los porcentajes de actividad antiulcerosa entre los grupos tratados con los compuestos fenólicos se realizó mediante la prueba multidimensional de Duncan, y frente a los estándares con las pruebas de Dunnett, para evaluar las diferencias estadísticas al 95% de confianza. Se hizo uso del software estadístico SPSS, versión 21.0.

#### RESULTADOS

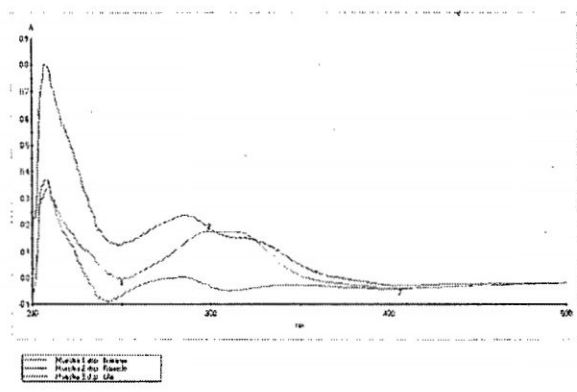
Tabla 1. Ensayos químicos de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"

Ensayo	Resultado	Característica
FeCl <sub>3</sub> 5%	+++	Verde oscuro
Shinoda	++	naranja

(+): Escaso      (++) : Regular      (+++) : Abundante

Tabla 2. Características cromatográficas los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza".

Fracción	Revelador	
	Luz UV (366 nm)	FeCl <sub>3</sub>
Compuestos fenólicos aislados de las hojas de <i>Rumex crispus</i>	Fluorescencia Naranja	Marrón
	Fluorescencia Rosado	Verde oscuro
	Fluorescencia Lila	Amarillo



Máxima	Threshold: 0.01 A
Muestra 1 : Naranja	
1 207 nm	0,806 A
2 287 nm	0,237 A
Muestra 2 : Rosado	
1 208 nm	0,368 A
2 284 nm	0,003 A
3 349 nm	-0,027 A
Muestra 2 : Lila	
1 209 nm	0,344 A
2 299 nm	0,177

Figura 1. Espectros ultravioleta visible (UV-VIS) los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2016.

Tabla 3. Porcentaje de inhibición y medición del pH consecuente a la inducción de la ulcera gástrica por efecto de la aplicación de dosis crecientes de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2016.

Tratamiento	% Inhibición	pH
ranitidina 100 mg/Kg	89,66%	4,21
omeprazol 10 mg/Kg	93,10%	4,27
Compuestos fenólicos 5 mg/Kg	24,13%	3,02
Compuestos fenólicos 10 mg/Kg	68,97%	3,81
Compuestos fenólicos 20 mg/Kg	86,21%	4,79

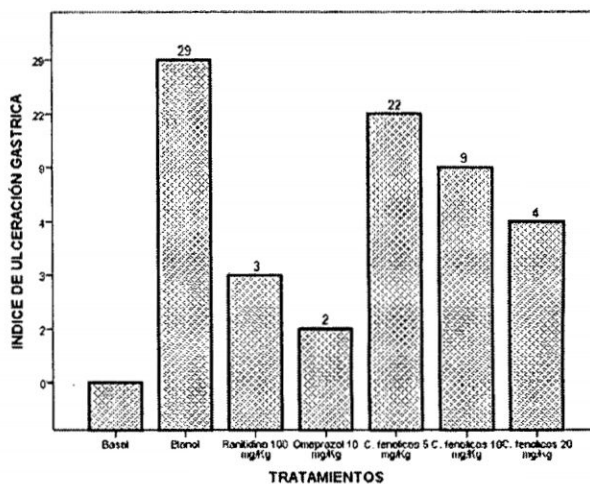


Figura 2. Índice de ulceración gástrica en cobayos, según la escala de Marhueda, por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2016.

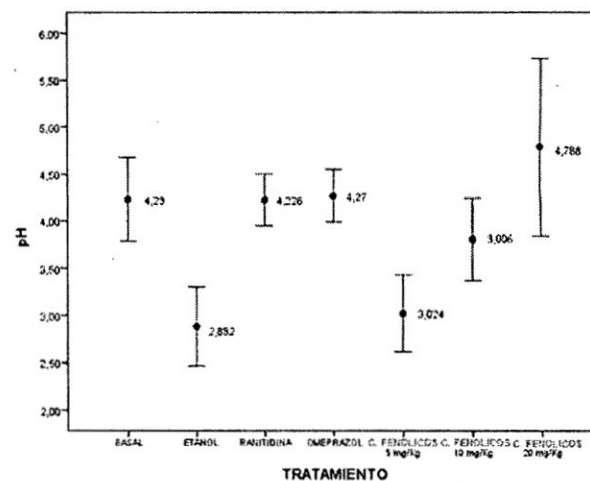


Figura 3. pH del contenido gástrico por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2016.

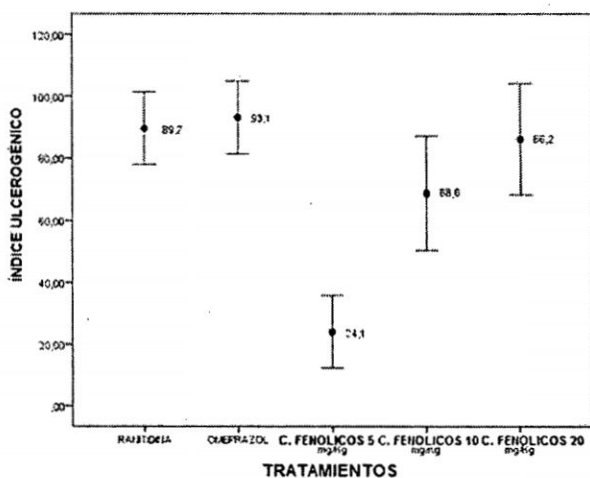


Figura 4. Porcentaje de índice ulcerogénico por efecto de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". Ayacucho 2015.

Tabla 4. Análisis del índice de ulceración mediante la prueba de Kruskal - Wallis, de tres concentraciones de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; ranitidina, omeprazol y etanol. Ayacucho 2016

Tratamiento	N	Rango promedio
etanol	5	22.60
ranitidina	5	6.60
omeprazol	5	5.40
Índice de ulceración		
CF. <i>Rumex crispus</i> 5 mg/Kg	5	18.40
CF. <i>Rumex crispus</i> 10 mg/Kg	5	12.00
CF. <i>Rumex crispus</i> 20 mg/Kg	5	6.00
Total	30	

## DISCUSIÓN

La identificación cualitativa de los principales grupos de metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", se desarrolló según la técnica de Miranda y Cuellar<sup>34</sup>, permitiendo observar la presencia del grupo de compuestos fenólicos en general, valorándose su presencia como abundante (tabla 1).

En los últimos años se ha incrementado el interés en la búsqueda de fármacos a base de plantas, generalmente constituidos por las mezclas de compuestos con elevada diversidad molecular y funcionalidad biológica. Como los compuestos fenólicos, los que tienen gran capacidad antioxidante, dentro de esta familia pueden encontrarse tres grupos principales, los ácidos fenólicos, los polifenoles y los flavonoides, siendo estos el grupo más común. La finalidad o mecanismo de estos compuestos reside en su capacidad para captar radicales libres que se pueden generar en las células del cuerpo en determinadas patologías, que son resultado de la combinación de muchos factores ambientales, incluido factores emocionales.<sup>34</sup>

Las pruebas químicas realizadas de los compuestos fenólicos aislados fueron diferenciadas por las pruebas de cloruro férrico al 5% y Shinoda<sup>34</sup>, en la prueba química con FeCl<sub>3</sub> al 5% se produjo un color verde oscuro identificándose presencia de grupos fenólicos en abundante concentración. La prueba química con la reacción de Shinoda produce un cambio de coloración a naranja carmelita, está indicando la presencia de flavonoides en la fase de acetato de etilo. Dado que las pruebas resultan ser positivas podemos afirmar que los compuestos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" tienen en su composición compuestos fenólicos.

En la (Tabla 2), se observa la presencia de fluorescencia de color Naranja, rosado, lila en extremos a las luz de espectro ultravioleta, indica que se trata de compuestos fenólicos, cuando se revela la misma placa con cloruro férrico al 5% se observan manchas marrón, verde oscuro, amarillo respectivamente a la luz visible.<sup>20</sup>

La (tabla 2), muestra los cromatogramas de los espectros UV obtenidos por cada una de las bandas aisladas de los cromatofolios. Dichos cromatogramas muestran las 3 bandas (M1, M2, M3) y las fracciones M1Y M2, de acuerdo con las lecturas realizadas, muestran picos máximos de absorción en el rango 207, 247 nm, si bien la extracción líquido - líquido con acetato de etilo es una técnica empleada para la extracción de compuestos fenólicos en general, los compuestos aislados de este

estudio corresponden a dicho grupo de compuestos por dar positivos a la reacción de FeCl<sub>3</sub> 5% (Anexo 6), entonces corresponderían a flavonoides por los resultados espectrales hallados puesto que se sabe que los espectros se absorción UV-VIS de los flavonoides típicamente consisten en dos máximos de absorción de los rangos 240 -285 nm y 350 - 550 nm.<sup>21</sup> La tercera fracción correspondería a un ácido fenólico por encontrarse dentro de los rangos de referencia.

En primera instancia se ha desarrollado el ensayo de la actividad antiulcerosa *in vivo* de los compuestos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", en vista de que es muy ampliamente conocido como un captador de radicales libres, dándole una actividad antioxidante, pero esta se ve influenciada dentro del posible mecanismo antiulcerogénico.

En la (Figura 2) podemos apreciar el índice de ulceración gástrica en cobayos según la escala de Marhuenda, en el cual el etanol alcanza un índice de 29; cuya significancia representa la presencia de úlceras en forma de bandas hemorrágicas que son menores de 4 mm y diámetro menores de 2 mm, con este valor se demuestra que se logró inducir experimentalmente daño a la mucosa gástrica.<sup>34</sup>

El etanol es un agente irritante muy potente, produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica como consecuencia de su efecto tóxico directo. Actúa reduciendo la secreción de bicarbonato y la producción de moco, alterando su composición glicoproteica, así mismo, disminuye la gradiente del pH ocasionando daño gástrico.<sup>12</sup>

La ranitidina (figura 3) antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, obtuvo un índice de ulceración de 0,6; que representa la ausencia de daño gástrico, el omeprazol; inhibidor de la bomba de protones obtuvo 0,4; indicando así la eficacia de este grupo de fármacos en el tratamiento de úlcera péptica.<sup>37</sup> los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" a dosis de 10mg/Kg y 20 mg/Kg mostraron índices 1,8 y 0,8 respectivamente que significativamente indica la ausencia de daño gástrico en comparación con la dosis de 5 mg/Kg que muestra un índice de ulceración de 4,4 indicando así que no hubo protección del daño gástrico inducido por etanol absoluto.<sup>35</sup>

El diseño experimental aplicado fue aleatorio, con siete tratamientos y cinco repeticiones, al 95% de confianza y una significancia (p<0,05) (Anexo 22) y la prueba de Kruskal - Wallis que muestra que los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", presentan una variación en los rangos promedios, mostrando una similitud estadística entre grupos tratados con ranitidina 100 mg/Kg y compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza a dosis de 20 mg/Kg. mostrando 6.60 y 6.00 en sus rangos promedios respectivamente.

Diaz<sup>34</sup>, realizó estudios sobre la actividad antioxidante y antiinflamatoria de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L. "romaza", en los cuales identificó cinco picos espectrales, de los cuales dos de estos correspondían a flavonoides, contrastados con patrones de referencia; quercetina, y ácido clorogénico de los cuales concluyó demostrando que las concentraciones de 50 y 100 ug/mL mostraban mayor porcentaje de actividad antioxidante y antiinflamatoria

En la figura 4, se aprecia gráficamente el porcentaje de actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" en cobayos inducidos a úlceras gástricas por la administración orogástrica de etanol absoluto; es evidente el alto porcentaje de actividad antiulcerosa de dichos compuestos de manera concentración dependiente, las cuales son comparables con fármacos de referencia. La actividad antiulcerosa de los compuestos y los de la prueba se expresó en términos de la concentración

necesaria para disminuir el índice de ulceración. Siendo que las concentraciones de 10 mg/kg y 20 mg/Kg de compuestos fenólicos se logró 68,97%; 86,21% respectivamente, muy similar a las mismas concentraciones con ranitidina 89,66% y omeprazol 93,10%. Los compuestos fenólicos a una concentración de 5 mg/mL, a su vez mostraron porcentaje de actividad antiulcerosa relativamente; El uso de concentraciones menores a las de preparados a bases de extractos, es mencionado en estudios; Kwak HS.<sup>10</sup> investigo el efecto gastroprotector de extractos, incluyendo quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido (EIQ) de *Rumex herba aquaticus* contra el daño gástrico inducido por etanol en ratas., para lo cual recurrió a la administración de 10 mg/Kg de compuestos fenólicos; donde se observó que los grupos tratados con etanol absoluto, los niveles de lesión y malondialdehído gástricos se incrementaron significativamente, la administración de quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido una hora antes de etanol inhibió significativamente la formación de lesiones gástricas y elevación de los niveles de malondialdehído con actividad de mieloperoxidasa, además el pre tratamiento con quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido, aumentaron la actividad de enzimas de barrido de radicales, tales como catalasa y HO<sup>-1</sup>, con quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido puede ejercer efectos antiinflamatorios y antioxidantes frente a la lesión gástrica inducida por etanol a través de la reducción de la peroxidación lipídica, la actividad de la mieloperoxidasa y los radicales libres a dosis 10 mg/Kg.<sup>10</sup>

Gonzales y *et al.* Realizaron estudios la actividad citoprotectora en la formación de úlceras inducidas por etanol en ratas mediante extractos obtenidos de plantas medicinales de Bolivia; entre ellos se realizaron estudios a los extractos acuosos, etanólicos, hexánicos y diclorometánicos de *Rumex obtusifolius* administrados por vía oral 500 mg/Kg y administrando ranitidina como grupo control 10 mg/Kg, los resultados mostraron que para extracto acuoso de *Rumex obtusifolius* el porcentaje de inhibición fue 57,0%, extracto etanólico 64,3%, extracto diclorometánico 10,0% y extracto hexánico 15,7 %. Mostrando actividad citoprotectora en comparación con compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* presentaron porcentajes de índices ulcerogénicos de 68,9% para dosis de 10 mg/Kg y 86,2% para dosis de 20 mg/Kg, extractos obtenidos a partir de maceración con etanol a 96%.<sup>7</sup>

Gürbüz y *et al.* investigaron varios remedios etnomedicinales de plantas utilizadas en Pinarbasi, Turquía, en particular aquellos que se utilizan para el tratamiento de varios síntomas de la úlcera péptica, tales como dolor de estómago, ardor de estómago, se extrajo extractos acuosos a partir de las partes aéreas a partir de plantas *Malva neglecta* W. (Malvaceae), hojas de *Potentilla reptans* L. (Rosaceae), frutos tallos y hojas de *Rumex patientia* L. (Polygonaceae) partes aéreas de *Sideritis caesarea* (Lamiaceae), de acuerdo a sus aplicaciones etnomedicinales, los experimentos farmacológicos demostraron claramente que los extractos de todas las plantas por vía oral mostraron protección gástrica significativa contra el modelo de úlcera gástrica inducida por etanol en ratas, mostrándose datos de inhibición de úlcera de 82,6% a dosis de 440 mg/Kg mostrando prevención de úlceras 2/6. Estos datos reflejan similitud a las obtenidas en los ensayos farmacológicos a partir de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza"; mostrando inhibición de 86,21% a dosis de 20 mg/Kg.<sup>9</sup>

Pharmar NS. Realizaron estudios del potencial antiulceroso de diversos productos químicos, grupos de flavonoides como flavonas, flavonoles, flavonas, flavonoides y chalconas, estos redujeron significativamente la gravedad de la ulceración inducida por la ligadura de píloro, estos compuestos presentaron actividad antisecretora. Explicando mecanismos de

inhibición de la descarboxilasa, seguido de la reducción del contenido de histamina en tejidos gástricos.<sup>38</sup>

En la (Figura 11 y Anexo 20) se muestra la variación del pH gástrico, en el cual el etanol disminuye el pH a 2,88, la ranitidina 4,21 y el omeprazol 4,27; mientras que a concentraciones de 5 mg/Kg, 10 mg/Kg y 20 mg/Kg de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" presentaron pH de 3,02; 3,81 y 4,79 respectivamente. Con los valores obtenidos de pH es posible demostrar experimentalmente que el etanol disminuye el gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabilizan las membranas lisosomales de las células glandulares, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia a la liberación de hidrolasa ácida que por diversos mecanismos producen lesión histica. La figura 11 muestra el potencial antisecretor de los compuestos fenólicos aislados a partir de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" a dosis de 20 mg/Kg.<sup>39</sup>

La ranitidina es un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, compiten selectivamente con la histamina por dichos receptores; también llamados antihistamínicos H<sub>2</sub>, de tal manera que bloquea la cascada de reacciones, por ende la disminución de la producción de ácido clorhídrico y aumento del pH a 4,2.<sup>31</sup>

El pH del contenido gástrico del grupo que recibió el tratamiento de ranitidina se elevó significativamente lo que comprueba el efecto antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, reduciendo la secreción del ácido clorhídrico por la mucosa gástrica, estos resultados muestran que los antagonistas H<sub>2</sub> actúan como anti secretores gástricos, mas no como fármacos antiulcerosos, actúan indirectamente en el proceso de curación de las úlceras, disminuyendo la producción de factores agresivos, ácido clorhídrico, pepsinógeno.<sup>28</sup>

El omeprazol aumento el pH gástrico a 4,27, demostrando que actúan como un inhibidor de la producción de ácido clorhídrico, esto guarda relación al mecanismo de acción referido para este tipo de fármacos, considerados como inhibidores de la bomba K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> ATPasa (bomba de protones), a diferencia de los antagonistas H<sub>2</sub> el potencial de acción del omeprazol es mayor. Reflejado en la Figura 11 guardando relación con el tratamiento de compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza" a dosis 20 mg/Kg mostrando el pH gástrico 4,78 con lo que se puede afirmar que a estas dosis los compuestos fenólicos actúan como fármacos antisecretores y presentan acción defensiva de la mucosa.<sup>31</sup>

El análisis de varianza (ANOVA) de los grupos calculados nos indica que existe diferencia estadística significativa entre ellas (p<0,05) es decir que al menos un grupo experimental se diferencia de las demás, en efecto luego de realizar la prueba de comparaciones múltiples Duncan, se puede ver dos grupos homogéneos donde el índice ulcerogénico del grupo CF. *Rumex crispus* 5 mg/Kg se diferencia de las demás y que los dos grupos restantes de tratamiento es estadísticamente similar. Del mismo modo el % IU del tratamiento con una dosis de 20 mg/Kg de compuestos fenólicos, la prueba de Dunnett empleada para comparar todos los tratamientos frente a los estándares; ranitidina y omeprazol, confirma la similitud estadística entre el %IU de ranitidina y omeprazol y compuestos fenólicos a una dosis de 20 mg/Kg (p=0,9)

Los resultados demuestran que los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", poseen actividad antiulcerosa que protegen contra el daño de la mucosa gástrica inducido por etanol absoluto, a través de la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico y pepsinógeno (atenuación de los factores agresivos); también se pudo demostrar la relación dosis efecto de los compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza", ya que a mayor concentración menor índice de ulceración, mayor pH.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Gisbert J. Enfermedades relacionadas con *Helicobacter pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. Elsevier Doyma [revista on line] 2011. [acceso octubre 2015]; 34(2): 15-26.
- Chaparro M, Alvarez F, Novo E. Perspectiva histórica en el abordaje de las úlceras y heridas como problema de salud pública. El manejo tradicional. extract. Medicine elsevier [revista on line] 2005. [acceso agosto 2015]; 18(3): 111-117
- Baulies G, Torres M. Actualización en fitoterapia y plantas medicinales. Terapeutica APS. [revista on line] 2012. [acceso noviembre 2015]; 19(3): 149-160.
- Meleits C. Una mirada selectiva a las interacciones fármacos y medicina natural. extract. Medicina integrativa [revista on line] 2009 [acceso octubre 2015], 1095-1103.
- Suleyman H, Omur L, Kuruuzum A. Effects of *Rumex patientia* root extract on indomethacine and ethanol induced gastric damage in rats. extract. Pharmazie [revista on line] 2004. [acceso setiembre 2015]; 59(2): 147-149. Disponible en:
- Süleyman H, Demirezer LO, Kuruüzüm Uz.A, Akçay F. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. Pharmazie [revista on line] 2002. [Acceso noviembre 2015]; 57(3): 203-205.
- Gonzales E, Iglesias I, Carretero E, Villar A. Gastric cytoprotection of bolivian medicinal plants. Extract. J Ethnopharmacol [revista on line] 2006 [Acceso noviembre 2015]; 70(3):329-333.  
DBae JY, Lee YS, Han SY, Jeong EJ, Lee MK, Kong JY, Lee DH, Cho KJ, Lee HS, Ahn MJ. A comparison between water and ethanol extracts of *Rumex acetosa* for protective effects on gastric ulcers in mice. Extract. Biomol Ther [revista on line] 2012.[Acceso diciembre 2015]; 20(4): 425-430.
- Gürbüz I, Ozkan AM, Yesilada E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). Extract J Ethnopharmacol [revista on line] 2006. [Acceso diciembre 2013]; 101(103): 313-318.
- Kwak HS, Park SY, Nguyen TT, Kim CH, Lee JM, Suh JS, Whang WK, Sohn UD. Protective effect of extract from *Rumex aquaticus* herba on ethanol induced gastric damage in rats. extract. Pharmacology [revista on line] 2012. [Acceso diciembre 2015]; 90(5-6): 288-297.
- Frontela C, Canali R, Virgili F. Use of dietary phenols to modulate inflammatory bowel response. extract Gastroenterol Hepatol.[revista on line] 2010. [Acceso noviembre 2015]; 33(4): 307-312.
- Mostacero J, Mejia F. Taxonomía de fanerógamas peruanas. Trujillo-Perú: Editorial Libertad EIRL; 1993
- Cornejo V. Las plantas y sus utilidades. Ayacucho – Perú: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 1983.
- Cerrate E. Flora y vegetación del Valle de Chiquián – Ancash. Lima – Perú. UNMSM. Programa académico de Ciencias Biológicas. 1974.
- Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana. Lima – Perú: Editorial Salesiano; 1970.
- Fan J, Zhang Z. Studies on the chemical constituents of *Rumex crispus*. Zhong Yao Cai Medics. 2009. [Acceso febrero 2015]; 32(12): 1836-40.
- Baskan S, Daut-Ozdemir A, Gunaydin K, Erim FB. Analysis of anthraquinones in *Rumex crispus* by micellar electrokinetic chromatography. Journal Talanta. 2007.; 71(2): 747-50.
- Günaydin K, Topcu G, Ion RM. 1,5-dihydroxyanthraquinones and anthrone from roots of *Rumex crispus*. Nat Prod Lett. Abstract [Revista on line] 2002. [Acceso noviembre 2014]; 16(1): 65-70.
- Zhu JJ, Zhang CF, Zhang M, Wang ZT. Studies on chemical constituents in roots of *Rumex dentatus*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi [Revista on line] 2006. [acceso enero 2016]; 31(20):1691-3. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. Métodos en el Estudio de los productos naturales. 2ª ed. Lima – Perú: Fondo Editorial de la P.U.C.P; 1994.
- Villar del Fresno A. Farmacognosia General. Madrid – España; Editorial Sintesis S.A; 1999
- Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Zaragoza – España: Edit Acribia S.A; 1991
- Gimeno E. Compuestos fenólicos. Un análisis para sus beneficios para la salud. OFFARM, ámbito farmacéutico nutrición [revista on line]. 2004 [acceso febrero 2013]; 23(6)
- Nabiel A, Mohamed S, Rafaat F, Arafa M. Flavonoids an anthraquinones of some *Rumex Species* (Polygonaceae), Biochemical Systematics and Ecology [revista on line] 2007. [acceso febrero 2015] 21(2): 3013-303.
- Caballe F. Indicaciones de estudios de secreción gástrica en patología esofagogastrica. Medicine-Programa de Formación médica Continuada Acreditado. [revista on line] 2000. [setiembre 2015]; 8(3): 148-149.
- Guyton A, Hall J, Tratado de Fisiología médica, 12ª edición, Barcelona España, Editorial Gea consultoria S.L. pág. 777-780
- Turner JR. Tubo digestivo. En Kumar V, Abbas B, Fausto N, Aster J. Robbins, Patología estructural y funcional. 8ª Edición. Madrid: Elsevier; 2010.
- Riva S, Alonso M, Muñoz M. Motor gastric disorders. Medicine [revista on line] 2016. [acceso febrero 2016]; 12(2): 74-81.
- Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J Physiol Pharmacol. 2011; 62(6):591-599. [acceso enero 2016]
- Carretero C. úlcera peptica. Medicine [revista on line] 2016. [acceso enero 2016]; 12(2): 111-117.
- Sáinz Samitier, Cabrerizo J, Irazola C, Esteban O. Úlcera peptica: manejo general y extrahospitalario. Medicine [revista on line] 2008. [acceso noviembre 2015]; 10(3): 133-140.
- Alkeraye S, Baclet Y, Delaporte E. Sticky palms Following use of proton-pump Inhibitors. JAMA dermatol [revista on line] 2016 [acceso febrero 2016]; 23(5) : 3
- Lenz K, Buder R, Firlinger F, Lohr G, Voglmayr M. Effect of proton pump inhibitors on gastric pH in patients exposed to severe stress. Wien Klin Wochenschr [revista on line] 2015 [acceso noviembre 2015]; 127(1-2): 51-56.
- Miranda M, Cuellar A. Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. La Habana – Cuba: Editorial Instituto de farmacia y Alimentos – Universidad de la Habana; 2000
- Arroyo J., Cisneros B. Lima: Asdimor. Modelos Experimentales de Investigación Farmacológica. Primera edición. Editorial Asdimor, Lima Perú. 121-3. 2012
- Díaz V. Actividad antioxidante y antiinflamatoria de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "romaza". [tesis para obtener el título de Químico Farmacéutica]. Ayacucho. UNSCH. 2015
- Esplugues JV, Martí M, Flores J. Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva. En Flores J. Farmacología Humana. 5ª

Edición. Barcelona: Editorial Masson – Elsevier  
1997. P867-890

36. Parmar NS, Parmar S. Antiulcer potential of flavonoids. *Indian journal of Physiology and Pharmacology*.1998; [acceso enero 2016]; (42):343-351. Anti-ulcer\_potential\_of\_flavonoids
37. Turner JR. Tubo digestivo. En Kumar V, Abbas B, Fausto N, Aster J. Robbins, *Patología estructural y funcional*. 8ª Edición. Madrid: Elsevier; 2010

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**  
**R. D. N° 066-2016 - FCSA - UNSCH**  
**BACH. Danny Roosvell CÓRDOVA DE LA CRUZ**

En la ciudad de Ayacucho, siendo las tres de la tarde del viernes veintidós de abril del dos mil dieciséis en el auditorio de la Escuela Profesional de Enfermería – UNSCH, se reunieron los miembros del jurado de sustentación, integrado por: Mg. José M. Diez Macavilca; Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo; Dr. Edwin Enciso Roca; Mg. Maricela López Sierralta (cuarto jurado); Mg. Enrique Aguilar Felices (asesor); para recepcionar la tesis titulada: "Actividad antiulcerosa de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. "tomaza". Ayacucho 2015" presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica Danny Roosvell Córdova De la Cruz, quien pretende optar el título profesional de Farmacia y Bioquímica.

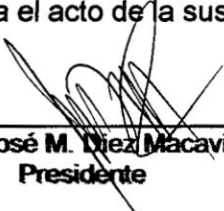
Luego de verificar los documentos en mesa el presidente encargado solicita a la profesora Maricela López Sierralta (secretaria (e)) que dé lectura al R. D. N° 066-2016 - FCSA – UNSCH, luego del cuál cede la palabra al sustentante, para que proceda a la exposición del trabajo de investigación en el tiempo correspondiente no mayor a cuarenta y cinco minutos, para que luego el jurado calificador proceda a realizar las observaciones, aclaraciones y preguntas que crean por conveniente para proceder a la evaluación del sustentante.

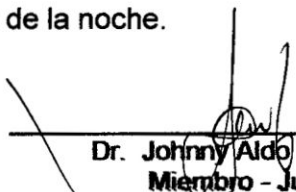
Culminada esta etapa, el presidente solicita al sustentante y público en general, para que abandonen el auditorio, dejando al jurado calificador para que puedan deliberar y proceder a la evaluación

JURADO CALIFICADOR	TEXO	EXPOSICION	PREGUNTAS	PROMEDIO
Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo	17,0	18,0	17,0	17,0
Dr. Edwin Enciso Roca	17,0	17,0	17,0	17,0
<b>Mg. Maricela López Sierralta</b>	<b>17,0</b>	<b>18,0</b>	<b>18,0</b>	<b>18,0</b>
Mg. Enrique Javier Aguilar Felices	17,0	17,0	17,0	17,0
PROMEDIO FINAL				17,0

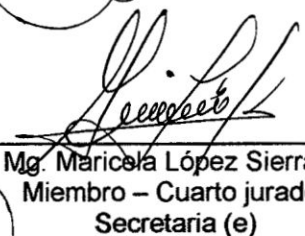
De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, el sustentante obtiene una nota promedio de DIECISIETE (17) de lo cual dan fé los miembros estampando su firma al pie de la presente.

Culmina el acto de la sustentación siendo las seis de la noche.

  
 \_\_\_\_\_  
**Mg. José M. Diez Macavilca**  
 Presidente

  
 \_\_\_\_\_  
**Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo**  
 Miembro - Jurado

  
 \_\_\_\_\_  
**Dr. Edwin Calos Enciso Roca**  
 Miembro - Jurado

  
 \_\_\_\_\_  
**Mg. Maricela López Sierralta**  
 Miembro – Cuarto jurado  
 Secretaria (e)

  
 \_\_\_\_\_  
**Mg. Enrique Aguilar Felices**  
 Miembro - Asesor