

**UNIVERSIDAD NACIONAL SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIULCEROSO Y TOXICIDAD  
AGUDA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA  
CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA- RATA) EN  
ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN**

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO**

**PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PRESENTADO POR:**

**Bach.: CALIPSO YUMIRAMI MAMANI MORALES**

**ASESORA :**

**M.Cs. : LELIA MARÍA RODRÍGUEZ TORRES**

**Co-ASESOR :**

**Dr. JORGE LUIS ARROYO ACEVEDO**

**CUSCO – 2017**

**TESIS FINANCIADA POR LA UNSAAC**

# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	i
RESUMEN .....	ii
SUMMARY .....	iv
INTRODUCCIÓN .....	vi
CAPÍTULO I GENERALIDADES .....	1
1.1. Planteamiento del problema .....	1
1.2. Formulación del problema .....	2
1.3. Objetivos .....	2
1.3.1. Objetivo general.....	2
1.3.2. Objetivos específicos .....	2
1.4. Justificación .....	3
1.5. Hipótesis .....	4
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL .....	5
2.1. Visión histórica.....	5
2.2. Antecedentes de la investigación .....	5
2.2.1 Antecedentes internacionales.....	5
2.2.2. Antecedentes nacionales.....	6
2.2.3 Antecedentes locales.....	9
2.3. Marco teórico .....	11
2.3.1. Bases científicas .....	11
2.3.1.1. Aspectos botánicos de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata - rata) .....	11
2.3.1.1.1. Descripción de la familia malvaceae.....	11
2.3.2. Descripción del género <i>Triumfetta</i> .....	11
2.3.3. Descripción de la especie .....	12
2.3.4. Anatomía, fisiología e histología del estómago de rata .....	14
2.3.4.1. Fisiología del estómago de la rata .....	15
2.3.4.2 Anatomía patológica de úlceras en ratas.....	16
2.3.5. Mecanismo de la regulación de la secreción gástrica.....	16
2.3.6. Factores que potencian la secreción de iones hidrógeno.....	17
2.3.7. Factores que inhiben la secreción de iones hidrógeno.....	18
2.3.8. Defensas gástricas .....	18
2.3.9. Patologías gástricas.....	22
2.3.9.1 Gastritis.....	22
2.3.9.2. Úlcera péptica .....	22

2.3.9.2.1 Clasificación.....	23
2.3.9.2.1.1 Úlcera gastroduodenal aguda.....	23
2.3.9.2.1.2. Úlcera gastroduodenal crónica.....	23
2.3.9.3. Epidemiología.....	24
2.3.9.4. Etiología.....	24
2.3.10. Anatomía patológica.....	26
2.3.11. Manifestaciones clínicas.....	27
2.3.11.1. Presentación típica de la úlcera péptica.....	27
2.3.11.2. Presentación atípica de la úlcera péptica.....	28
2.3.12. Complicaciones de la úlcera.....	29
2.4. Terapéutica de la úlcera gástrica.....	31
2.4.1. Fármacos utilizados en la enfermedad ácido péptica.....	31
2.5. Ranitidina.....	33
2.5.1. Estructura química.....	33
2.5.2. Concepto.....	33
2.5.3. Mecanismo de acción.....	34
2.5.4. Efectos farmacológicos.....	34
2.6. Fármaco inductor de úlcera: indometacina.....	35
2.6.1.Estructura química.....	35
2.6.2. Concepto.....	35
2.6.3. Mecanismo de acción.....	36
2.6.4. Reacciones adversas.....	36
2.7. Principios generales de la toxicología.....	37
2.7.1. Toxicidad.....	38
2.7.1.1. Categorías de toxicidad y clasificación de la toxicidad.....	38
2.7.2. Toxicidad aguda.....	38
2.7.3. Toxicidad subaguda.....	39
2.7.4. Toxicidad crónica.....	39
2.7.5. Toxicidad recidivante.....	39
2.8 Bases para la determinación de la toxicidad aguda.....	39
2.9. Pruebas toxicológicas.....	40
2.10. Aspectos generales del estudio histopatológico.....	41
2.11. Protocolo experimental.....	45
2.11.1. Métodos de inducción de úlceras gástricas.....	45
GLOSARIO DE TERMINIOS.....	47

CAPÍTULO III MATERIALES Y MÉTODOS.....	49
3.1. Materiales biológicos .....	49
3.2. Materiales e instrumentos de laboratorio .....	49
3.3. Lugar de ejecución.....	52
3.4 Metodología de la investigación.....	53
3.4.1. Diseño metodológico .....	53
3.4.2. Sujetos de experimentación.....	53
3.5. Diseño experimental .....	54
3.5.1. Codificación .....	54
a.- Diseño experimental del efecto antiulceroso .....	54
b.- Diseño experimental de toxicidad aguda.....	55
3.6. Variables implicadas .....	57
3.6.1. Variables independientes.....	57
Dosis del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata - rata).....	57
3.6.2. Variables dependientes .....	57
a.- Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata- rata) en rata albina. ....	57
b.- Tóxicidad aguda del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta</i> <i>bogotensis</i> (rata- rata) en animales de experimentación .....	58
3.6.3. Variables no implicadas .....	59
3.6.3.1. De la planta en estudio .....	59
3.6.3.2. De los animales de experimentación .....	59
3.7. Operacionalización de las variables .....	60
3.8. Criterios de selección (inclusión y exclusión) .....	61
3.8.1. Del material vegetal .....	61
3.8.2. De los animales de experimentación .....	61
3.9. Procedimientos .....	62
3.9.1. Flujograma del trabajo de investigación .....	62
3.9.2. Muestreo y preparación del vegetal.....	63
3.9.3. Determinación del porcentaje de humedad (H) .....	63
3.9.4. Extracción .....	64
3.9.5. Porcentaje de extracción o rendimiento.....	64
3.9.6. Pruebas de solubilidad.....	65
3.9.7. Análisis fitoquímico cualitativo .....	65

3.9.8. Determinación del efecto antiulceroso de <i>Triumfetta bogotensis</i> “rata- rata” de úlceras inducidas por indometacina en animales de experimentación .....	66
3.9.9. Estudio histopatológico .....	71
3.9.10. Determinación de la toxicidad aguda dosis letal 50 (DL <sub>50</sub> ) por vía oral .....	76
3.10. Análisis estadístico y procesamiento de la información.....	78
CAPÍTULO IV ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	79
a) Del porcentaje de humedad.....	79
b) Del porcentaje de rendimiento.....	80
c) De las pruebas de solubilidad.....	80
d) Análisis fitoquímico cualitativo .....	81
4.1.1 Del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata – rata) .....	84
4.1.1.2. Determinación del efecto inhibitorio.....	92
4.1.1.3. Resultados histológicos .....	94
4.1.2. De las pruebas de toxicidad aguda.....	106
CONCLUSIONES .....	109
SUGERENCIAS.....	110
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	111
ANEXOS .....	117

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N° 1 Certificado del Herbario Vargas (Cuz) de la planta .....	118
Anexo N° 2 Certificado sanitario de los animales de experimentación.....	119
Anexo N° 3 Reporte de úlcera gástrica-DIRESA Cusco 2015 según edades a nivel del departamento del Cusco.....	120
Anexo N° 4 Determinación de las pruebas de solubilidad del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata – rata)...	121
Anexo N° 5 Pruebas del análisis fitoquímico cualitativo- identificación de metabolitos secundarios.....	122
Anexo N° 6 Ficha de recolección de datos .....	129
Anexo N°7 Evaluación del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata – rata) en animales de experimentación .....	130
Anexo N° 8 Determinación del porcentaje de inhibición de la úlcera con el extracto respecto al índice de ulceración de los grupos .....	131
Anexo N° 9 Determinación de la toxicidad aguda DL <sub>50</sub> del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata -rata) en ratones, según método de Vega y Carrillo .....	132
Anexo N° 10 Determinación del porcentaje de animales muertos respecto a los animales vivos de la toxicidad aguda DL <sub>50</sub> del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata- rata) en ratones, según método de Vega y Carrillo .....	133
Anexo N° 11 Cálculo del porcentaje de inhibición del índice ulceroso.....	134
Anexo N° 12 Fotografías del procedimiento experimental.....	136
Anexo N° 13 Fotografías del procedimiento experimental de la toxicidad aguda.	139

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1 Mecanismos protectores de la mucosa gástrica.....	19
Tabla N° 2 Principales fármacos empleados en el tratamiento de úlcera gástrica .	32
Tabla N° 3 Grados de toxicidad .....	38
Tabla N° 4 Resumen de los pasos para un preparado histológico .....	42
Tabla N° 5 Operacionalización de las variables .....	60
Tabla N° 6 Solventes utilizados para las pruebas de solubilidad .....	65
Tabla N° 7 Pruebas del análisis fitoquímico cualitativo .....	66
Tabla N° 8 Distribución de las ratas para la evaluación de la actividad antiulcerosa en animales de experimentación.....	67
Tabla N° 9 Escala de Marhuenda para calificar el grado y aspecto de la mucosa sometida a inducción de úlcera gástrica .....	70
Tabla N° 10 Cálculo del índice de la lesión ulcerosa según Gamberini <i>et al.</i> .....	70
Tabla N° 11 Evaluación histopatológica .....	74
Tabla N° 12 Distribución de los grupos para las pruebas de toxicidad aguda.....	76
Tabla N° 13 Calificación del grado de toxicidad de la dosis siguiendo el criterio de Williams <i>et al.</i> .....	78
Tabla N° 14 Porcentaje de humedad de la especie en estudio <i>Triumfetta bogotensis</i> .....	79
Tabla N° 15 Porcentaje de rendimiento del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> .....	80
Tabla N° 16 Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> .....	81
Tabla N° 17 Análisis fitoquímico cualitativo del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata – rata).....	82
Tabla N° 18 Análisis descriptivo según escala de Marhuenda del grado y aspecto de la mucosa sometida a inducción de úlcera gástrica por indometacina .....	84
Tabla N° 19 Análisis de varianza (ANOVA) del grado y aspecto de la mucosa sometida a inducción de úlcera gástrica por indometacina.....	85
Tabla N° 20 Prueba de Duncan de los subconjuntos homogéneos del grado y aspecto de la mucosa del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata-rata).....	86

Tabla N° 21 Análisis descriptivo del índice de la lesión ulcerosa según Gamberini <i>et al</i> 1991 en ratas tratadas con el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata-rata) .....	88
Tabla N° 22 Análisis de varianza (ANOVA) del índice de lesión ulcerosa según Gamberini <i>et al</i> del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata –rata) .....	89
Tabla N° 23 Prueba de Duncan de los subconjuntos homogéneos del índice de lesión ulcerosa del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata-rata). .....	90
Tabla N° 24 Efecto inhibitorio de las úlceras gástricas inducidas por indometacina obtenidas con los grupos de tratamiento del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> .....	92
Tabla N° 25 Resultados macroscópicos de lesiones inducidas con indometacina según escalas de Marhuenda y Gamberini .....	102
Tabla N° 26 Resultados de la evaluación de la toxicidad aguda .....	106
Tabla N° 27 Determinación del porcentaje de animales muertos respecto a los animales vivos de la toxicidad aguda DL <sub>50</sub> del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata- rata) en ratones, según método de Vega y Carrillo .....	107



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1 Planta joven <i>Triumfetta bogotensis</i> .....	13
Figura N° 2 Fruto de de <i>Triumfetta bogotensis</i> .....	13
Figura N° 3 Regiones del estómago de la rata (vista ventral). tomado de “anatomía de la rata del laboratorio” .....	14
Figura N° 4. Componentes involucrados en proveer defensa de la mucosa gástrica y su reparación .....	21
Figura N° 5 Diferentes capas del estómago .....	23
Figura N° 6 Estructura química de la ranitidina .....	33
Figura N° 7 Estructura química de la indometacina.....	35
Figura N° 8: Tipos de toxicología.....	37

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1 Comparación del grado y aspecto de la mucosa sometida a inducción de úlcera gástrica por indometacina según escala de Marhuenda.....	87
Gráfico N° 2 Comparación del índice de la lesión ulcerosa del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata-rata) según escala de Gamberini <i>et al.</i> ....	91
Gráfico N° 3 Resultado del porcentaje de inhibición del índice ulceroso del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> .....	93

## ABREVIATURAS

AINEs	: Antiinflamatorios no esteroideos.
ATP	: Adenosin trifosfato.
COXX	: Ciclooxygenasa.
°C	: Grados centigrados
DL	: Dosis letal
DL <sub>50</sub>	: Dosis letal media.
FNT	: Factor de necrosis tumoral.
gr	: Gramos.
H/K ATPasa	: Bomba de protones.
IU	: Índice de ulceración.
Kg	: Kilogramo.
LAMG	: Lesiones agudas de la mucosa gástrica.
mL	: Mililitros.
mg	: Miligramos.
msnm	: Metros sobre el nivel del mar.
mm	: Milímetros
PMF	: Peso de muestra fresca.
PMS	: Peso de muestra seca.
UP	: Úlcera péptica.
P <sub>450</sub>	: Citocromo P450.
QP	: Químicamente puro.
SNC	: Sistema nervioso central.
SSF	: Solución de suero fisiológico.

## RESUMEN

La úlcera gástrica es una patología frecuente a nivel mundial y latinoamericano. La medicina tradicional utiliza la especie vegetal *Triumfetta bogotensis* (Rata – Rata) en el tratamiento empírico, de diversas enfermedades entre ellas la curación de úlceras gástricas, es importante estudiar esta propiedad para darle una base científica que garantice su uso; ya que en nuestra región la incidencia de enfermedades gástricas en la provincia del Cusco es elevada y el mayor número de casos corresponden a la úlcera péptica según reporte de la DIRESA de los años 2010 al 2015.

**Objetivo:** determinar la actividad antiulcerosa y la toxicidad aguda en ratones del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata - Rata” en animales de experimentación **Método:** Para la determinación del efecto antiulceroso se realizó el protocolo experimental de la úlcera gástrica inducida por indometacina aplicando la técnica propuesta por LEE 1979 (1). Para lo cual se utilizaron 30 ratas hembras de la especie Holtzman, con un peso de 180 - 250 g. divididas en 6 grupos de 5 cada uno distribuidas aleatoriamente de los cuales uno fue un grupo patrón, otro control y cuatro experimentales; las ratas fueron sometidas a un ayuno previo de 24 horas, a los cuales se les administró por vía intragástrica, mediante canulación el extracto hidroalcohólico al 70 % como tratamiento terapéutico a dosis de 100, 200, 300 y 500 mg/kg. Utilizando como fármaco patrón ranitidina a una dosis de 100 mg/kg. y como control suero fisiológico, transcurridos los 30 minutos se procedió a la inducción de úlceras con indometacina 80 mg/Kg. por vía intragástrica. Al cabo de 8 horas los animales fueron sacrificados de los cuales se extirparon los estómagos que fueron abiertos por la curvatura mayor, con la finalidad de examinar macroscópicamente su superficie y observar las lesiones gástricas. La evaluación macroscópica fue mediante la escala de Marhuenda (2) y la escala de Gamberini. (1) Los tejidos fueron conservados en formol al 10 %, para su estudio histopatológico por tinción hematoxilina - eosina. Los datos obtenidos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS versión N° 22.

La toxicidad aguda por vía oral se efectuó bajo el método de Vega y Carrillo y se evaluó según el criterio de Williams, (1) para lo cual se utilizaron 22 ratones machos previamente acondicionados al ambiente de laboratorio, a los cuales se los dejó en ayuno por 24 h, en cada prueba se utilizaron ratones distribuidos en 11 grupos (10 experimentales y 1 control) constituidos por 2 ratones a los que se les

administraron diferentes dosis del extracto (500, 1000, 3000, 5000, 7000, 9000, 10000, 11000, 13000, 15000 y 20000 mg/Kg.) por vía intragástrica por una sola vez y como control suero fisiológico 5mL/Kg., después se procede a la observación por tiempos determinados. Luego de 12 horas, de realizado el experimento, los ratones fueron alimentados normalmente y observados durante 7 días más. **Resultados:** En la evaluación fitoquímica cualitativa del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata- Rata” se obtuvo: glicósidos, taninos y saponinas en abundante cantidad, compuestos fenólicos, flavonoides y mucílagos en moderada cantidad. Aminoácidos en poca cantidad. El tratamiento con el extracto produjo una inhibición de las úlceras gástricas de 78.85 % y 99.42 % a dosis de 300 y 500 mg/kg respectivamente con un  $p < 0,05$ . En el estudio histopatológico se observó en el grupo VI (Extracto 500 mg/kg) mayor protección, encontrándose la estructura conservada en la mayoría de los tejidos, que los grupos de 200 y 300 mg/kg, donde se observó empastación, descamación, pequeñas erosiones, una ligera fracturación e hipertrofia.

En el grupo control se observó; una fragmentación del tejido, aumento de tejido conectivo y fragmentos de cicatriz mediana; una excesiva congestión de vasos (+++), una producción de necrosis (+++), además de erosiones en todas las muestras y la presencia normal de macrófagos, ápex celular fracturado con glándulas incompletas. En la evaluación de la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “rata –rata” administrada por vía intragástrica a dosis crecientes se observó signos de insalivación, micción y deposiciones sueltas, pilo erección, ataxia, bradipnea. A una dosis de 20000 mg/Kg. de peso, los animales de experimentación presentaron insalivación, incremento de micción poca movilidad convulsión y muerte al cabo de 40 minutos; dando como resultado la muerte del 50 % del grupo correspondiendo a la dosis letal media  $DL_{50}$ . **Conclusión:** El extracto hidroalcohólico de las cortezas de *Triumfetta bogotensis* “Rata -Rata” fue efectivo como agente antiulceroso en un modelo de inducción de úlceras gástricas por indometacina. Con respecto a la toxicidad aguda bajo el criterio de Williams, la especie en estudio es relativamente inocua.

**Palabras clave:** *Triumfetta bogotensis*, actividad antiulcerosa, indometacina, úlceras gástricas, toxicidad aguda,  $DL_{50}$ .

## SUMMARY

Gastric ulcer is a common pathology worldwide and Latin American. Traditional medicine uses the plant species *Triumfetta bogotensis* (Rata-Rat) in the empirical treatment of various diseases including the healing of gastric ulcers, it is important to study this property to give it a scientific basis to guarantee its use; Since in our region the incidence of gastric diseases in the province of Cusco is high and the largest number of cases correspond to peptic ulcer according to DIRESA report from 2010 to 2015.. **Objective:** To determine the antiulcer activity and acute toxicity in mice of 70 % hydroalcoholic extract of the bark of *Triumfetta bogotensis* "Rat - Rat" in experimental animals. **Method:** For the determination of the antiulcer effect was the experimental protocol of the gastric ulcer induced by indomethacin was applied applying the technique proposed by LEE 1979 (1). For which were used 30 female rats of the Holtzman species, with a weight of 180 - 250 g. divided into 6 groups of 5 each randomly distributed, of which one was a group pattern another control group and four experimental; The rats were subjected to a previous fast of 24 hours, which are administered by intragastric Through cannulation of the hydroalcoholic extract 70 % as therapeutic treatment at a dose of 100, 200, 300 and 500 mg/kg. Using as a drug ranitidine pattern at a dose of 100 mg/kg. and how to control physiological serum after 30 minutes we proceeded to the induction of ulcers with Indomethacin 80mg/Kg. intragastric. After 5 hours the animals were sacrificed, which were excised stomachs that were opened by the greater curvature, for the purpose of considering macroscopically its surface and observe the gastric lesions. The macroscopic evaluation was by the scale of Marhuenda (2) and the scale of Gamberini. (1) The tissues were preserved in 10 % formaldehyde for histopathological study by staining with hematoxylin - eosin. The data obtained were processed using the SPSS statistical package version no. 22.

The acute oral toxicity was conducted under the method of Vega and Carrillo and was assessed according to the criteria of Williams, (1) for which 22 male mice were used previously conditioned to laboratory environment, which are left in fasting for 24 h, in each test were used mice distributed in 10 11 experimental groups (1 and 2) consisting of control mice that were given different doses of extract (500, 1000, 3000, 5000, 7000, 9000,10000,11000,13000,15000 and 20000 mg/Kg) by intragastric once how to control physiological serum 5mL/Kg. Then proceed to the observation for certain times. After 12 hours, when the experiment was performed, the mice were fed normally and observed during 7 days. **Results:** In the qualitative phytochemical evaluation of 70 %

hydroalcoholic extract of the bark of *Triumfetta bogotensis* "Rat- Rat" was obtained: glycosides, tannins and saponins in abundant quantity, phenolic compounds, flavonoids and mucilage in moderate amount. Amino acids in small quantities. The treatment with the extract produced an inhibition of gastric ulcers of 78.85% and 99.42% at doses of 300 and 500 mg/kg, respectively with a  $p < 0.05$ . In the histopathological study was observed in the group VI (Extract 500 mg/kg) greater protection, the structure preserved in most tissues, groups of 200 and 300 mg/kg, where empastacion was observed, flaking, small erosions, a slight fracturing and hypertrophy.

In the control group was observed; a fragmentation of the tissue, connective tissue and fragments of scar; excessive congestion of blood (+++), a production of necrosis (+++), in addition to erosion in all samples and the normal presence of macrophages, apex cellular fractured with incomplete glands. In the assessment of the acute toxicity of 70 % hydroalcoholic extract of the bark of *Triumfetta bogotensis* "rat - rat" owned by intragastric to increasing doses was observed signs of insalivation, loose bowel movements and urination, hair erection, ataxia, Bradypnea. At a dose of 20000 mg/Kg body weight of experimental animals presented insalivation, increased urination little mobility seizure and death after 40 minutes, resulting in the death of 50 % of the group corresponding to the mean lethal dose  $LD_{50}$  **Conclusion:** The hydroalcoholic extract of the bark of *Triumfetta bogotensis* "Rat - Rat" was effective as antiulcer agent in a model of induction of ulcers by indomethacin. With regard to the acute toxicity is under the criterion of Williams, the species under study is relatively harmless.

**Key words:** *Triumfetta bogotensis*, antiulcerous activity, indomethacin, gastric ulcers, acute toxicity,  $DL_{50}$

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales son una causa muy frecuente de consulta. En nuestro país están cambiando considerablemente, así en la población de bajo nivel socioeconómico ha permanecido invariable (>80%); mientras que en los estratos socioeconómicos medio y alto de Lima hubo una disminución sostenida (de 83,3% a 58,7%) (3).

A nivel regional los datos estadísticos en el año 2015 sobre úlcera gástrica nos indica que las provincias con mayor incidencia de úlcera son Cusco, La Convención, Canchis, Urubamba y Quispicanchis y con respecto al rango de edades se encuentran entre 15 y 60 años a más. (Anexo 3) (4).

La úlcera péptica es considerada como el resultado del desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal. Se presenta cuando se produce una alteración de los mecanismos defensivos de la mucosa por factores agresivos exógenos tales como alcohol, tabaco, café, comidas irregulares, falta de sueño, estrés, tratamiento con AINEs y la infección por *Helicobacter pylori* (5) (6).

El método actual que se emplea para controlar el desarrollo de la úlcera gástrica consiste en inhibir la secreción de ácidos gástricos, incrementar la protección estomacal, bloquear la apoptosis y estimular el crecimiento de células epiteliales para que la cicatrización sea eficaz. Aunque hay distintos tipos de agentes alopáticos disponibles para tratar estos problemas gastrointestinales, existe una demanda cada vez mayor entre la gente relacionada con el uso de productos naturales y los investigadores (7).

El estudio de la actividad farmacológica de las plantas medicinales constituye un punto clave. Si bien es cierto que el conocimiento que se transmite de generación en generación tiene un valor intrínseco, también es cierto que no todo conocimiento popular resulta exento de contradicciones. Dentro de ello, las pruebas farmacológicas diseñadas de acuerdo a parámetros y patrones establecidos, constituye un punto de apoyo importante para fijar los límites o perspectivas que puedan tener el uso de determinadas plantas medicinales (8).

Por ello el presente trabajo tiene el objetivo de evaluar y validar científicamente el efecto antiulceroso de *Triumfetta bogotensis* (Rata - Rata), en un modelo de inducción de úlceras gástricas por indometacina (Método de Lee) y a su vez evaluar su toxicidad aguda en animales de experimentación.

# CAPITULO I

## GENERALIDADES

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La úlcera gástrica es una patología frecuente a nivel mundial y latinoamericano (9). En la actualidad las enfermedades del estómago y duodeno, están tomando un alto interés para su estudio debido a su alta incidencia en la población, en el Perú para el año 2012 se presentaron 807 128 casos en consulta externa lo que equivale al 3 % del total, mientras que en el servicio de hospitalización se obtuvieron 4 329 casos lo que equivale al 0,5 % del total; para el 2011 fue la causa de muerte de 619 pacientes que equivale al 0,6 % de defunciones totales en el Perú, reportado por el MINSA (10) (11).

Se ha descrito que su incidencia y prevalencia se ve afectada por ciertos factores de riesgo como: la edad, la dieta, tabaquismo, infección con *Helicobacter pylori* (H. pylori), consumo de alcohol crónico y uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Éste último es de particular interés debido al uso indiscriminado de estos medicamentos a nivel mundial incluyendo nuestro país.

Son numerosas las estrategias farmacológicas y no farmacológicas usadas para abordar el tratamiento y prevención de esta afección, incluyéndose una serie de medicamentos tradicionalmente empleados (3) (12).

En la actualidad la terapéutica de las patologías gastrointestinales incluye diversos tratamientos entre ellos, inhibidores de receptores H<sub>2</sub>, antiácidos, bloqueadores de la bomba de H/K ATPasa, antibacterianos y últimamente los compuestos naturales como flavonoides. (13) (14)

En la provincia de Cusco la incidencia de enfermedades gástricas en los años 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 fueron de 622, 589, 766, 516, 679, 917 casos respectivamente, observándose que para el año 2015 el incremento de casos fue significativo, el mayor número de casos correspondía a la úlcera péptica (DIRESA) (4) (Anexo 3).

Actualmente existe una tendencia mundial cada vez mayor para el uso de productos naturales; utilizadas con el propósito de solucionar diferentes enfermedades, por ello es importante realizar estudios que permitan renovar, rescatar y validar los conocimientos de nuestra flora medicinal, esto nos motiva a estudiar e investigar un sin número de especies, es así que el presente trabajo pretende revalorar y fomentar el uso adecuado de la especie *Triumfetta*



*bogotensis* (Rata - Rata) al demostrar el efecto antiulceroso y la inocuidad o toxicidad aguda las cuales son utilizadas tradicionalmente, la importancia de estudiar esta propiedad es para darle una base científica que garantice su uso.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

- ¿Presentará efecto antiulceroso y toxicidad aguda en animales de experimentación el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata -Rata)?

## **1.3. OBJETIVOS**

### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar el efecto antiulceroso y la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata - Rata) en un modelo experimental de inducción con indometacina (Método de Lee) en animales de experimentación.

### **1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Determinar el porcentaje de humedad, el porcentaje de rendimiento, solubilidad y análisis fitoquímico cualitativo del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata- Rata).
- 2) Evaluar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata- Rata) por el Método de Lee, determinando las lesiones gástricas mediante el cálculo del índice ulceroso, según la escala de Marhuenda; y la escala de Gamberini et al.
- 3) Determinar la dosis efectiva del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata - Rata).
- 4) Evaluar histopatológicamente las lesiones gástricas en el estómago de las ratas inducidas por indometacina y sus variaciones cuando se usa el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata - Rata).
- 5) Evaluar la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata - Rata) en animales de

experimentación por el método de Vega y Carrillo, mediante la evaluación de la dosis letal media 50 (DL<sub>50</sub>) a dosis única.

#### **1.4. JUSTIFICACIÓN**

En el mundo, existe la necesidad impostergable de atender los diferentes problemas de salud en nuestra población, principalmente en las zonas rurales y urbano marginales, demanda no atendida que se debe a varios factores, entre ellos la cobertura insuficiente que brinda el sector salud, el permanente déficit económico de la población más pobre que le impide destinar recursos para la atención de salud, falta de conocimientos del uso de plantas medicinales, la cual debe ser revalorada porque es la medicina que está al alcance de una gran mayoría; y la poca o ninguna importancia que se da a la medicina tradicional andina (8) (15).

Aún en la actualidad cientos de plantas son utilizadas en la medicina tradicional, pero la ciencia moderna, analizando y estudiando los efectos terapéuticos de las plantas, quiere precisar, comparar y clasificar las diversas propiedades, no con el fin de disminuir esta confianza en la naturaleza, sino para agrupar a las plantas de efectos similares, para conocer los principios activos responsables de aliviar, o curar enfermedades, separarlos de la plantas que los contienen, determinar sus estructuras químicas procurar su síntesis proponer modificaciones estructurales en busca de una mayor actividad, y finalmente dar a conocer a la humanidad los resultados de estos estudios. (7)

Dada la demanda de medicamentos antiulcerosos en el mercado farmacéutico para los diversos casos clínicos con úlcera gástrica que en los últimos años se ve incrementado; el estudio e investigación de formas medicamentosas de extractos o vegetales deshidratados constituyen una alternativa a menos costo y con menos efectos secundarios (16) (7)

Se sabe que las propiedades físico químicas de los AINEs y su mecanismo de acción están directamente implicados en la patogenia de las lesiones gastroduodenales. Los estudios epidemiológicos confirman un incremento significativo del riesgo en la aparición de estas reacciones adversas y sus complicaciones. (12)

La finalidad del presente trabajo es determinar la posible actividad antiulcerosa que poseen las cortezas de *Triumfetta bogotensis* (Rata - Rata), las cuales son utilizadas tradicionalmente en el tratamiento de úlceras gástricas; en modelos experimentales con animales (ratas) con la finalidad de validar dicho uso terapéutico. Lo que nos permitirá tener una alternativa natural en el tratamiento y prevención de las úlceras gástricas causadas por diferentes factores.

### **1.5. HIPÓTESIS**

El extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata -Rata) presenta efecto antiulceroso en un modelo de inducción experimental y toxicidad aguda en animales de experimentación.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

#### 2.1. VISIÓN HISTÓRICA

Según las referencias históricas, esta planta es conocida y aplicada medicinalmente como antiinflamatorio y cicatrizante. Estudios realizados sobre la especie *Triumfetta bogotensis* (Rata-Rata) sugieren la presencia de flavonoides (compuestos fenólicos) en mayor contenido dentro de su composición fitoquímica (17) (18) (19).

A los flavonoides (compuestos fenólicos) se les atribuye la acción sobre las enfermedades gastrointestinales en especial la actividad antiulcerosa; reduciendo el índice de ulceración y la lesión sobre la mucosa, La cual podría ser mediada por diferentes mecanismos, tales como una inhibición de la secreción de ácido y pepsina (17) (20).

Dichos flavonoides bloquean la actividad enzimática de la histidina descarboxilasa, la cual cataliza la síntesis de histamina así como también por activación de factores defensivos, incrementando la secreción de mucus gástrico, por estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas (17).

#### 2.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

##### 2.2.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

**Apecechea Coffigny MR. María Larionova, Sirced Salazar Rodríguez Evaluación de la actividad antiulcerosa del 2"-0-ramnosil 4"-0-metil-vitexina de las hojas de *Piper ossanum*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". 2000 Feb; II (29) (21).**

Se estudió la actividad antiulcerosa de un flavonoide nuevo aislado de las hojas de *Piper ossanum*, mediante extracción con alcohol etílico al 70 %; posteriormente se purificó con acetato de etilo; luego fue separado por columna de poliamida y recristalizado. Esta solución de flavonoides se administró por vía oral a 10 ratas Wistar machos con peso entre 150 y 200 g. Se consideraron además un grupo control negativo (agua) y un grupo al cual se le suministró sucralfato, fármaco de reconocida acción antiulcerosa. Se empleó el modelo de estrés por inmovilización y frío para producir el daño gástrico. La solución de flavonoides mostró una

evidente actividad antiulcerosa expresada por el índice de lesión y el porcentaje de inhibición de formación de lesiones. Se concluyó que este flavonoide actuó como un antiulceroso similar al sucralfato.

**Castillo Valdéz EJ. "Estudio pre-clínico de la guaviduca (*Piper carpunya*) de propiedades y efecto antiulceroso en ratas wistar". Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico. El oro- Ecuador: Universidad Técnica De Machala, Facultad De Ciencias Químicas Y De La Salud, Escuela De Bioquímica Y Farmacia; 2014 (22).**

En el presente trabajo de investigación se desarrolló la comprobación de la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de la Guaviduca (*Piper carpunya*) elaborado y evaluada su calidad a partir de droga cruda procesada en la Planta Piloto de Farmacia de la FCQS-UTMACH. El estudio se llevó a cabo, utilizando la técnica descrita en el Manual de Técnicas de Investigación (CYTED, 1995) a través de la inducción de úlcera gástrica aguda por etanol absoluto al 96 %, en ratas (*Rattus Wistar*) hembras, reproducidas y criadas en el Bioterio Piloto de la Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud de UTMACH. Se formaron 3 grupos de 5 animales: Grupo Control, Grupo Patrón, Grupo Problema. Los productos administrados vía oral, media hora antes de la administración del agente necrosante, en una proporción de 1ml/100g de peso del animal. Luego de este período se efectuó la disección de los grupos de estudio, se procedió a extraer los estómagos los cuales se les realizó un estudio macroscópico que expuso una cicatrización parcial a nivel de la mucosa gástrica, obteniéndose un porcentaje de inhibición de las úlceras en un 50 % en el grupo problema y de un 46,2 % en el grupo patrón con lo que se concluye que el extracto hidroalcohólico de Guaviduca (*Piper carpunya*) posee actividad gastroprotectora, produciendo una protección y recuperación de la mucosa gástrica evidenciándose en el análisis macroscópico de los estómagos.

## **2.2.2. ANTECEDENTES NACIONALES**

**Castañeda CB, Manrique MR, Ibáñez VL, Gamarra CF, Galan LD. Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *Lupinus mutabilis sweet* (tarwi, chocho) en ratas. Instituto de Genética y Biología Molecular, Facultad de medicina humana: Universidad San Martin de Porres; Horizonte Medico. 2010 febrero; 3(1) (2).**

En la presente investigación realizada con semilla de *Lupinus mutabilis sweet* se ha podido evaluar el efecto del extracto acuoso y del extracto metanólico sobre las lesiones producidas en la mucosa gástrica de ratas de acuerdo a la técnica de Lee. La indometacina en dosis superiores a 50 mg/Kg de peso produce lesiones lineales, engrosamiento y dilatación del intestino delgado, adhesiones, obstrucción parcial, inflamación granulomatosa transmural aguda y crónica, absceso en las criptas y fibrosis. El extracto acuoso en cocimiento, de *Lupinus mutabilis Sweet* fue administrado a la dosis de 2000 mg/Kg de peso y el extracto metanólico a una dosis de 400 mg/Kg.

Se utilizaron cuatro grupos de ratas machos de aproximadamente 250 g de peso a las que se les acondicionó en el Bioterio de la Facultad y se les suministró alimento y agua ad libitum. Los animales fueron distribuidos en G1: Control, G2: Ranitidina, G3: Extracto acuoso en cocimiento del *Lupinus mutabilis Sweet* y G4: Extracto metanólico de *Lupinus mutabilis Sweet*. Las sustancias fueron administradas por vía oral, previo ayuno de 48 horas, 1/2 hora antes de la Indometacina. A las 5 horas, los animales fueron sacrificados; realizándose la laparotomía para extraer el estómago y observar las lesiones producidas. Macroscópicamente apreciamos un efecto antiulceroso estadísticamente significativo según la prueba del chi cuadrado, con una probabilidad de  $p=0.0013$  Y microscópicamente una probabilidad de  $p=0.0053$ . Para el extracto acuoso en cocimiento se obtuvo un efecto antiulceroso igual al 60 %; para la Ranitidina 57 % y en menor proporción para el extracto metanólico (40 %), pudiendo observarse la normalización de la arquitectura de la mucosa y la atenuación de la infiltración de granulocitos. La observación fue realizada por inspección macroscópica directa y microscópica confirmándose estadísticamente la existencia de propiedades antiulcerosas para el extracto acuoso al 10 % en cocimiento por 10 minutos; lo cual podría constituir una alternativa terapéutica en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal y además la acción protectora parece ser independiente de la secreción de ácido.

**Milan Toledo N. Estudio fitoquímico, Evaluación de la actividad antioxidante y antimicrobiana de la corteza de "*Triumfetta semitriloba*" jacq (moteccepo) y análisis de parámetros reológicos del mucílago. TESIS para optar al título profesional de Químico. Lima: Universidad Nacional Mayor De San Marcos, Facultad De Química E Ingeniería Química; 2015. (23).**

En este trabajo de investigación se pretende contribuir al conocimiento fitoquímico de la corteza de "*Triumfetta semitriloba*" Jacq, puesto que los reportes de metabolitos de esta parte de la planta son escasos.

Se acondicionó la corteza y se determinó 70,00 % de humedad; 2,76 % de ceniza, y mediante el análisis de minerales se encontró que posee una alta cantidad de Ca (4007,16 ppm). Luego se realizó una comparación de técnicas de extracción, determinándose un mayor rendimiento en la maceración durante 2 semanas. Después se realizó la extracción sucesiva de la corteza con solventes de polaridad creciente encontrándose mayor extracción con agua (41,00 %) y menor extracción con acetato de etilo (0,37 %). En la marcha fitoquímica de la corteza se comprobó la presencia de saponinas esteroidales, taninos condensados, flavonoides y cumarinas. Al cuantificar polifenoles totales y taninos se encontró 1184,96 mgAG/100g y 751,20 mg AT/100g respectivamente. La evaluación de la actividad antioxidante por el método del radical DPPH del extracto g/mL y 169,90 $\mu$  metanólico y del extracto acuoso (mucílago liofilizado), reportó un CI50 de 21,08 g/mL respectivamente. Luego se analizó los posibles metabolitos responsables de esta actividad antioxidante, mediante el análisis de los extractos por CCF, espectroscopia UV-Vis, IR y CPG encontrándose presencia de flavonoides de las proantocianidinas. En la evaluación de la actividad antimicrobiana del extracto metanólico. Se observó actividad frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, mientras que frente a *Bacillus subtilis* no. Finalmente en la evaluación del mucílago liofilizado se encontró 12,55 g (Glucosa)/100g de carbohidratos totales y al analizar los parámetros reológicos del mucílago se determinó un comportamiento de fluido no Newtoniano, pseudoplástico. Así el mucílago de la corteza de "*Triumfetta semitriloba*" Jacq, resultó ser un fluido con un futuro promisorio para la elaboración de fitofármacos, en la industria de los alimentos, etc.

**Huamán O, Arnao I, Sandoval M, Béjar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa Orellana* "achiote", en ratas. Tesis para optar al grado de Magister. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Centro de investigación de bioquímica y nutrición, facultad de medicina; 2009. (24).**

Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hojas de *Bixa orellana*, evaluar el grado de protección del extracto frente a la injuria con etanol y estudio histopatológico de la región glandular del estómago. Diseño: Estudio

prospectivo experimental. Institución: Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Material biológico: Extracto de hojas de *Bixa orellana* y animales de experimentación machos adultos. Intervenciones: Se analizó los metabolitos secundarios del extracto, mediante los reactivos específicos. Para la evaluación del efecto antiulceroso, se aplicó la técnica propuesta por Robert 1979, a dosis de extracto de 200 y 400 mg/kg. Se provocó la injuria con alcohol al 96 %. La evaluación macroscópica fue mediante la escala de Marhuenda. Los tejidos fueron conservados en formol al 10 %, para su estudio histopatológico por tinción hematoxilina-eosina. Principales medidas de resultados: Inhibición de las lesiones gástricas Resultados: El extracto hidroalcohólico de hojas de *Bixa orellana* tiene compuestos fenólicos, tales como flavonoides y taninos, terpenos y alcaloides. El tratamiento con el extracto produjo una inhibición de las lesiones gástricas en 21,7 % y 28,3 %, respectivamente ( $p < 0,01$ ).

En el estudio histológico, se encontró mayor protección y menor migración de células pro inflamatoria en los grupos que recibieron el extracto a 200 y 400 mg/kg. Sin embargo, los grupos controles y los que recibieron ranitidina presentaron grados de lesión considerable y un mayor incremento de migración de células proinflamatorias.

Conclusiones: El extracto hidroalcohólico de *Bixa orellana* presenta un efecto gastroprotector anti ulceroso frente a la injuria con etanol al 96 %, tanto a nivel macroscópico como microscópico.

### **2.2.3. ANTECEDENTES LOCALES**

**Horque Minaya R., Campana Zela K. Evaluación de la actividad cicatrizante del extracto hexánico, etéreo y etanólico de *Triumfetta bogotensis* (rata rata) en animales de experimentación y caracterización estructural de uno de los metabolitos del extracto con mayor efecto de la especie en estudio. Universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco, Facultad de Farmacia y Bioquímica. (2010) (19)**

El objetivo fue determinar y comparar el efecto cicatrizante de los extractos hexánico, etéreo y etanólico al 96 % de las hojas de *Triumfetta bogotensis* "rata-rata" en animales de experimentación y elucidar la estructura química de uno de los metabolitos secundarios del extracto con mayor acción farmacológica, siendo este un tipo de estudio comparativo y descriptivo debido a que se comparan los



resultados de los efectos cicatrizantes obtenidos de los extractos etanólicos al 96 %, etéreo y hexánicos porque además se describe cual es la estructura de uno de los metabolitos responsable de dicha acción farmacológica.

Se determinó un 70.3 % de humedad con un porcentaje de extracción del extracto etanólico de 28.80 % ya que esta presentó mayor efecto cicatrizante. En el estudio fitoquímico cualitativo realizado se determinó la presencia de compuestos fenólicos flavonoides, taninos, saponinas, glicósidos y aminoácidos. En la determinación de la concentración mínima efectiva del extracto etanólico al 96 % a la concentración del 10 % dio un porcentaje de eficacia de cicatrización de 29.07 % por encima del patrón Cicatrin (100 %). En la caracterización de los metabolitos activos presentes en el extracto etanólico se obtuvo los espectros IR y UV característicos de los flavonoides (quercetina), realizando posteriormente una comparación con los espectros y cromatografía en capa fina con un patrón.

**Monroy Farfán M. Evaluación del efecto antiulceroso de las infusiones al 10 %, 20 % y 50 % de *Piper elongatum var mocco mocco trelease* "MATICO" en animales de experimentación y contenido total de flavonoides. Tesis para optar al título profesional de Químico farmacéutico. Cusco: Universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco, Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica; 2011 (25)**

En el presente trabajo de investigación se busca promover el uso de plantas medicinales una de estas es *Piper elongatum var. Mocco mocco trelease* (Matico) para lo cual se utilizó el protocolo experimental de la úlcera gástrica inducida con etanol 96° para lo cual se utilizaron 30 ratas machos de la raza Wistar de 3 meses de edad con un peso promedio de 250 g divididas en 5 grupos de 6 ratas cada uno a los que se les administró por vía intragástrica las infusiones al 10 %, 20 % y 50 % como tratamiento terapéutico, utilizando como fármaco patrón al omeprazol 20 mg/Kg y como control agua destilada, el contenido total de flavonoides fue determinado mediante el método espectrofotométrico desarrollado por Woisky Y Salatino descrito por Biron et al. (2008) y expresado en equivalentes de quercetina. Resultados: el porcentaje de inhibición de úlceras, se comprobó de manera macroscópica mediante el conteo de las úlceras producidas sobre la mucosa gástrica y realizando los cálculos correspondientes, obteniéndose 70.53 %, 82.26 % y 89 % para las infusiones al 10 %, 20 % y 50 % respectivamente, lo que fue confirmado estadísticamente al 95 % de confianza, comprobándose así el efecto

anti ulceroso de las infusiones al 10 %, 20 % y 50 % de *Piper elongatum* var. *Mocco mocco* trelease “matico” posterior a este resultado se realizó el estudio histopatológico el cual nos mostró las características de las úlceras gástricas, las que se diferencian en los estómagos de cada grupo experimental, el contenido total de flavonoides en el extracto etanólico y en las infusiones al 10 %, 20 % y 50 % de *Piper elongatum* var. *Mocco mocco* trelease “matico” obteniéndose como resultado 79.99 µg/mg, 30.17 µg/mg, 34.96 µg/mg, 41.45 µg/mg para cada uno de los extractos respectivamente, lo que fue comprobado estadísticamente al 95 % de confianza.

## **2.3. MARCO TEÓRICO**

### **2.3.1. BASES CIENTÍFICAS**

#### **2.3.1.1. ASPECTOS BOTÁNICOS DE *Triumfetta bogotensis* (RATA- RATA)**

##### **2.3.1.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA FAMILIA MALVACEAE**

- Porte: herbáceas o leñosas, a menudo con pelos estrellados, en ceiba, tronco espesado con parénquima acuoso.
- Corteza: alternas, simples, divididas, estipuladas, a veces dentadas, palmadas.
- Flores: solitarias o en cimas, perfectas, raro imperfectas, actinomorfas, hipóginas, períginas, a veces grandes.
- Perianto: cáliz, 3-5 sépalos libres o soldados, generalmente con epicáliz; a veces nectarios de penachos de pelos glandulares en la base de los sépalos; corola, 5 pétalos cortos, libres pero soldados en la base a un tubo estaminal.
- Androceo: numerosos estambres, a menudo con filamentos soldados en varios cuerpos o en uno solo; a veces sobre un androginóforo; anteras monotecas.
- Gineceo: carpelos, 2 soldados; óvulos, 1 por lóculo, axilares.
- Fruto: dehiscentes o indehiscentes, cápsula o esquizocarpo, raro baya
- Semilla: sin endosperma, embrión recto o curvo, pueden presentar arilo, a veces inmersas en la Vaina (26) (27).

##### **2.3.2. DESCRIPCIÓN DEL GÉNERO TRIUMFETTA**

Arbusto de 1 a 2 m de alto, muy ramificado. Sus corteza tienen forma rómbica y puntiagudas, un poco lobuladas, los bordes con dientes desiguales; por ambas

caras son velludas, pero por el reverso son más densos. Tienen flores amarillas, pequeñas al igual que los frutos, los cuales son redondos y con muchas espinitas que se caen con el tiempo. Originario de la región tropical, presente en climas cálidos, semiáridos y templados. Planta silvestre, asociada a bosques tropicales (26).

### 2.3.3. DESCRIPCIÓN DE LA ESPECIE:

#### A) NOMBRE COMÚN

- RATA – RATA

#### B) NOMBRE CIENTÍFICO

- *Triumfetta bogotensis*

#### C) SINÓNIMO

Rata rata, yunca rata rata, curur curur, candillo de burro, pega pega carnaval, huayo, Caballusa.

#### D) IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA

Según el Herbario Vargas (CUZ), la clasificación taxonómica es la siguiente:

Reino: Vegetal

División: Angiosperma (= Angiospermas)

Clase: equisetopsida

Sub clase: Magnoliidae

Superorden: Rosanae

Orden: Malvales

Familia: malvaceae

Género: *Triumfetta*

Especie: *Triumfetta bogotensis* DC.

Nombre común: rata rata

#### E) DESCRIPCIÓN

La especie *Triumfetta bogotensis* "Rata-rata" es un arbusto perenne de aproximadamente 1.50 cm de altura que crece en lugares húmedos de los climas tropicales del Perú. Figura N° 1 Presenta un tallo semileñoso con la corteza exterior grisácea, ramas terminales pubescentes, *Triumfetta bogotensis* presenta corteza elípticas con tres nervios basales, margen aserrada, indumento de pelos estrellados, estípulas largas y persistentes. Las inflorescencias son axilares, la corola es amarilla o café amarilla. Los frutos son aquenios esféricos, indehiscentes

cubiertos de agujones que se adhieren al pelaje de la fauna. Como se muestra en la figura N° 2. Al separar la corteza, se desprende en tiras largas (28) (29).

**Figura N°1 PLANTA JOVEN *Triumfetta bogotensis***



Fotografía (1) planta joven de *Triumfetta bogotensis* tomada en el lugar de recolección en la localidad de Sicre – Huayopata - La Convención – Cusco

**Figura N° 2 FRUTO DE de *Triumfetta bogotensis***



Fotografía (2) fruto de *Triumfetta bogotensis* tomada en el lugar de recolección en la localidad de Sicre – Huayopata - La Convención – Cusco.

## F) USOS

- Las cortezas frescas y molidas se utilizan como desinflamante en enfermedades reumáticas
- El mucílago de la corteza de la planta se utiliza lavándose a diario el cabello para acelerar el crecimiento y evitar la pérdida del mismo.
- Como cicatrizante se utiliza el mucílago de la corteza, esta se coloca sobre la herida
- Quemaduras, las cortezas se reposan en agua tibia para colocar como emplasto.
- Como antiulceroso se utiliza la corteza de la planta reposada en agua hervida se filtra las impurezas y esta se bebe en ayunas.
- Como clarificante del vino, se utiliza el mucílago y este es colocado dentro del envase de vino (30).

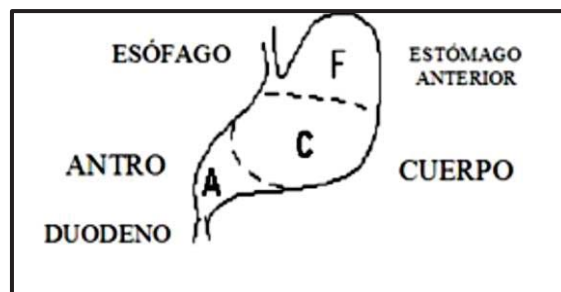
## G) PARTES USADAS

- Corteza, ramas, hojas (partes aéreas).

### 2.3.4. ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOLOGÍA DEL ESTÓMAGO DE RATA

El estómago es una dilatación grande, especializada del tracto alimenticio, que está situada entre el esófago y el intestino delgado, está dividido en cuatro regiones cardiaca, esofágica, fúndica y pilórica. (31)

**Figura N° 3 Regiones del estómago de la rata (vista ventral). Tomado de “Anatomía de la rata del laboratorio”**



*Fuente: Cook (31)*

La pared del estómago está compuesta de cuatro capas de tejido: serosa, muscular, submucosa y mucosa.

La serosa (peritoneo visceral) cubre la superficie externa del estómago, y está unida a las capas musculares que siguen hacia abajo. Esta continúa por el peritoneo parietal, la membrana serosa que recubre interiormente toda la cavidad abdominal.

La parte muscular consta de tres capas de musculo liso y una capa longitudinal externa, una circular y una oblicua interna.

La sub mucosa consta de tejido conectivo que contiene vasos y nervios.

La mucosa consta de tejido conectivo, que contiene vasos y nervios. La mucosa está dividida en dos partes: esofágica y glandular.

#### **2.3.4.1. FISIOLÓGÍA DEL ESTÓMAGO DE LA RATA**

Las principales funciones del sector glandular son la secreción de pepsina y ácido clorhídrico necesario para la digestión de los alimentos. El sector no glandular tiene funciones mecánicas generando contracciones (ayuda a triturar el alimento), en esta se produce una pequeña cantidad de procesos fermentativos. La zona glandular se puede dividir en tres regiones: la mucosa del cardias, la mucosa parietal y la mucosa pilórica. Estas regiones presentan glándulas de estructura similar, pero diferentes tipos de secreciones (32). Gran parte de la superficie del estómago, está recubierta de células mucosas superficiales que producen un moco espeso y pegajoso que desempeñan un papel importante en la protección del epitelio del estómago frente a las condiciones ácidas y de molturación presentes en la luz del órgano.

Cada región de la mucosa gástrica contiene glándulas formadas por tipos celulares característicos. Las de la zona parietal poseen células parietales que se localizan en el cuello o área proximal de la glándula, y su función es la secreción del ácido clorhídrico. Distribuidas también en el cuello glandular y entre las células parietales se disponen las células mucosas del cuello; estas secretan un moco muy diluido y menos viscoso que las células mucosas superficiales. Además de la función secretora, parece ser la célula madre de la mucosa gástrica, ya que son las únicas células de las estriaciones del estómago capaces de dividirse diferenciándose en cualquiera de los diferentes tipos de células maduras de la superficie o del interior glandular. En la base de las glándulas gástricas existe un tercer tipo celular. Las células principales, estas secretan pepsinógeno, precursor de la pepsina. Las

glándulas de la mucosa del cardias y del píloro, tienen una estructura similar a las parietales aunque con diferentes tipos celulares. Las 21 de la zona del cardias secretan solo un moco alcalino, cuya probable función es la protección de la mucosa adyacente del esófago de las secreciones ácidas del estómago. Las glándulas del píloro no poseen células parietales, pero contienen células G productoras de gastrina. También, y de acuerdo con todas las referencias que se poseen, las glándulas pilóricas secretan pepsinógeno (33).

#### **2.3.4.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE ÚLCERAS EN RATAS**

Estudios de la inducción de úlceras gástricas con indometacina en ratas, describen que las lesiones encontradas fueron hemorragias petequiales visibles macroscópicamente, cuyo tamaño oscila entre 0.1 y 5 mm, ubicadas en la zona glandular del estómago principalmente a lo largo de la parte superior de los pliegues de la mucosa. A la observación histológica las lesiones corresponden a erosiones de la mucosa que llegan en algunos casos hasta la musculares mucosae. Se observa una necrosis sectorial hemorrágica con un grado leve de inflamación rodeada de una mucosa normal (34)

#### **2.3.5. MECANISMO DE LA REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA**

La secreción de ácido clorhídrico y de pepsinógeno por parte de las glándulas de la mucosa gástrica está regulada por mecanismos nerviosos y endocrinos. Se considera que normalmente la secreción gástrica ocurre en tres fases:

**A) Fase cefálica** Esta fase resulta de la presentación del alimento (visión, olor y sabor) donde se originan señales nerviosas en la corteza cerebral o en los centros del apetito de la amígdala o del hipocampo llegan hasta el estómago a través de fibras aferentes. Las fibras parasimpáticas posganglionares del plexo mientérico liberan acetilcolina y estimulan la producción de las glándulas gástricas. También provoca la secreción de gastrina por las células G de las glándulas antrales. La gastrina llega a las glándulas gástricas por vía circulatoria y estimula para que secreten ácido y pepsinógeno. Además, tanto la actividad vagal como la gastrina estimulan la liberación de histamina por parte de las células cebadas. La histamina actúa sobre las células parietales a través de los receptores H<sub>2</sub> para estimular la secreción de iones hidrogeno. Por tanto, la acetilcolina, la gastrina y la histamina aumentan toda la secreción del jugo gástrico (35).

**B) Fase gástrica** La llegada de sangre al estómago estimula la fase gástrica de la producción de ácido, de pepsinógeno y de moco, que supone más del 60 % de la secreción gástrica total. Los dos principales desencadenantes son la distensión de la pared gástrica y del contenido químico del alimento. La distensión del estómago activa los mecanorreceptores e inicia tanto reflejos mientéricos locales como reflejos vagovagales (36). Ambos conducen a la secreción de acetilcolina, que estimula la secreción de jugo gástrico por parte de las células secretoras del estómago. Además de su acción colinérgica directa, el vago estimula la producción de gastrina por las células G en respuesta a la distensión del estómago. La gastrina es un potente estímulo para la secreción de ácido por parte de las células parietales, y también aumenta la liberación de enzimas y de moco por parte de las glándulas gástricas. Aunque las proteínas intactas no tienen efecto sobre la secreción gástrica, los péptidos y los aminoácidos libres estimulan la secreción de jugo gástrico a través de una acción directa sobre las células G. Cuando el pH del contenido gástrico cae hasta valores comprendidos entre 2 y 3, se inhibe la secreción de gastrina. La inhibición de la secreción de gastrina está mediada por un aumento de la secreción de somatostatina por parte de las células D de la mucosa gástrica. De este modo, la secreción ácida gástrica se autolimita y la fase gástrica suele durar solo alrededor de una hora (37).

**C) Fase intestinal** Una pequeña porción (aproximadamente el 5 %) de la secreción gástrica total en respuesta al alimento tiene lugar a medida que el alimento parcialmente digerido comienza a entrar en el duodeno. La mucosa duodenal segrega secretina en respuesta al ácido. Esta secretina alcanza el estómago a través del torrente circulatorio e inhibe la liberación de gastrina. También se segregan colecistocinina (CCK) y el péptido inhibitor gástrico en respuesta de presencia de productos de digestión, ambas inhiben la liberación de gastrina y ácido gástrico (38) (39).

### **2.3.6. FACTORES QUE POTENCIAN LA SECRECIÓN DE IONES HIDRÓGENO**

- La histamina potencia la acción de la acetilcolina y la gastrina para estimular la secreción de iones hidrógeno.
- La acetilcolina potencia la acción de la histamina y la gastrina para estimular la secreción de iones.



- Otros factores que estimula la secreción de ácido y gastrina son el alcohol y la cafeína. La hipoglucemia también estimula la secreción de ácido y pepsina. (37) (40).

### **2.3.7. FACTORES QUE INHIBEN LA SECRECIÓN DE IONES HIDRÓGENO**

- Algunos mecanismos de retroalimentación negativa inhiben la secreción de ácido por las células parietales. El más potente inhibidor de HCl es la presencia de ácido en el estómago y en el duodeno. La secretina, liberada por las células S de la mucosa del intestino delgado, inhibe la secreción de ácido en el estómago.
- La somatostatina inhibe la secreción de HCl por las células parietales y la secreción de gastrina por las células G, la somatostatina es liberada por las células del páncreas.
- Las prostaglandinas especialmente las de la serie E (PGE<sub>2</sub>) inhibe la secreción de ácido, esto explica porque los AINES provocan úlceras ya que estos inhiben la secreción de prostaglandinas (37) (41).

### **2.3.8. DEFENSAS GÁSTRICAS**

Como ya se mencionó anteriormente la mucosa gástrica se encuentra continuamente expuesta a varios factores y sustancias nocivas como: ácido clorhídrico altamente concentrado, reflujo de sales biliares, alcohol, drogas y compuestos alimentarios de diferentes temperaturas, pH y osmolaridad, al igual que sustancias con actividad detergente o citotóxica. También se ha observado que tienen un factor dañino los productos bacterianos capaces de causar reacciones inflamatorias locales y sistémicas (42) (43).

“Defensa de la mucosa” es un término utilizado para describir los factores que permiten que la mucosa permanezca intacta. La defensa de la mucosa gástrica es multifactorial, esto incluye defensas locales y mecanismos neurohormonales. La defensa se da por niveles dependiendo que tanto el daño invada la mucosa. El sistema de defensa de la mucosa se puede dividir en tres niveles principales: preepitelial, epitelial y sub epitelial. De las cuales cada nivel tiene varios componentes (42). Los mecanismos protectores de la mucosa gástrica se muestran en la tabla N° 1.

**TABLA N° 1 MECANISMOS PROTECTORES DE LA MUCOSA GÁSTRICA**

<b>Capa de Moco</b>	Protege las células epiteliales del ácido y la pepsina.
<b>Secreción de Bicarbonato</b>	Da lugar a una disminución de la acidez.
<b>Flujo Sanguíneo</b>	Mantiene la integridad de la mucosa, aportando oxígeno, nutrientes y removiendo sustancias nocivas.
<b>Factor de Crecimiento Epidérmico</b>	Estimula la secreción de prostaglandinas que inhiben la secreción ácida y aumentando la producción de bicarbonato y moco, y mejorando el flujo sanguíneo en la mucosa.

Fuente: Ferrer (44)

Entre los factores locales tenemos los factores lumbinales. En el lumen del epitelio podemos observar varios componentes que colaboran a la defensa gástrica como por ejemplo: el jugo gástrico el cual reduce la colonización de bacterias en el estómago, por medio de la acción del ácido, lactoferrina e inmunoglobulinas que contiene. El moco secretado en la superficie del estómago actúa como lubricante para evitar daño físico al epitelio y también como una trampa para las bacterias, al disminuirle a estas la habilidad de penetrar en el epitelio (37) (42).

La primera línea de defensa es una capa de moco y bicarbonato que actúa como barrera fisicoquímica e impide la difusión de iones y moléculas como la pepsina. Esta capa de moco se encuentra formada por una combinación de mucina, fosfolípidos y bicarbonato (42). La función del moco es retener el bicarbonato secretado por las células superficiales epiteliales, esto mantiene un pH casi neutro en la superficie de la mucosa gástrica y a su vez actúa como una barrera física contra la pepsina luminal y la digestión proteolítica de la superficie epitelial. La superficie de esta capa de mucosa se encuentra cubierta por un revestimiento de fosfolípidos con una gran propiedad hidrofóbica (42).

Es en esta capa donde actúan los gastroprotectores que se encargan de la protección de la mucosa gástrica (45).

Sustancias ulcerogénicas como sales biliares o aspirina, causan disrupción del gel mucoso y la capa de fosfolípidos, lo que produce aumento de difusión de ácido en

la mucosa e injuria de la misma. *H. pylori* puede liberar enzimas fosfolipasas e iones amonio, reduciendo la efectividad de la capa hidrofóbica del estómago (43).

La barrera moco-bicarbonato es la única barrera pre-epitelial entre el epitelio y el lumen, cuando esta barrera cae, otros mecanismos protectores, incluyendo neutralización intracelular de ácido gástrico, reparación epitelial, mantenimiento y distribución de flujo sanguíneo de la mucosa entran en juego (42).

El epitelio es la siguiente línea de defensa formada por una capa continua de células epiteliales superficiales. Estas células secretan moco, bicarbonato y genera prostaglandinas, proteínas de choque térmico (las cuales previenen la desnaturalización proteica y protege las células contra la injuria), factores péptidos de trébol (TFF's) y catelicidinas (37).

De estos componentes los TFF's juegan un papel importante en las vesículas intracelulares secretoras de mucina y en el ensamblaje de esta. Intervienen en la reparación de la mucosa al estimular la migración celular, inhibir apoptosis e inflamación, y aumentar la función de barrera del moco. La TFF2 juega un papel primordial manteniendo la red de mucosa y aumentando la viscosidad del gel mucoso.

La secreción de bicarbonato por la mucosa gástrica es solo del 10 % con respecto a la secreción ácida (37) (41) (40). El gel mucoso ayuda a evitar la pérdida de bicarbonato y crear un microambiente en la mucosa con un pH casi neutro.

Las catelicidinas y defensinas son importantes péptidos antimicrobianos expresados por el epitelio gastrointestinal, que juegan un rol importante en el sistema inmune innato al prevenir la colonización bacteriana en la superficie de la mucosa y acelera la sanación de úlceras (46). Una vez superada la primera línea de defensa, entra en juego la segunda línea, la cual corresponde a las células epiteliales del revestimiento gástrico, las cuales se encuentran unidas por fuertes uniones intercelulares formando una barrera física para la difusión retrógrada de ácido y pepsina (47). Los citoprotectores que se definen como compuestos que protegen las células por debajo de la mucosa gástrica, actúan a este nivel (22).

Las células epiteliales además se renuevan aproximadamente cada 3 a 7 días.

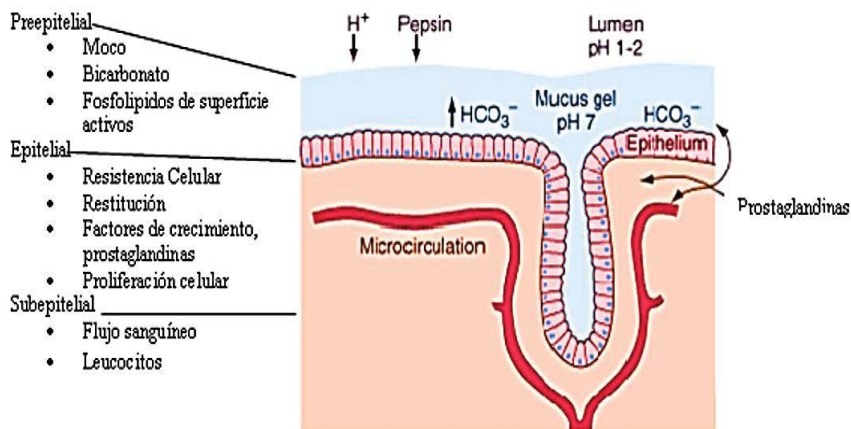
Según otras bibliografías varía entre 2-4 días la renovación celular (45). Cuando ocurre algún daño en la mucosa epitelial, las células remanentes en el borde del daño son capaces de migrar para ocluir la disrupción creada en el epitelio. Este

mecanismo se verifica en pocos minutos, mientras que el aumento de la proliferación de células lleva un poco más de horas (47).

La superficie epitelial brinda su defensa mediante la producción de moco, los transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular, la producción de bicarbonato y uniones estrechas intercelulares. Esta superficie epitelial es responsable, además de la producción de proteínas de choque térmico, las cuales se producen como consecuencia del ataque de agentes citotóxicos, estrés oxidativo o aumento de la temperatura. Estas proteínas previenen la desnaturalización proteica (41). El epitelio además produce catelicidina y beta defensinas las cuales son péptidos catiónicos que forman parte del sistema inmune innato, previenen la colonización bacteriana y aceleran la curación epitelial. El nivel subepitelial lo constituye un sistema microvascular en la capa submucosa, que suministra bicarbonato, micronutrientes y oxígeno, y además elimina productos tóxicos metabólicos (48). Estos componentes se muestran en la figura N° 4.

**FIGURA 4.**

**Componentes involucrados en proveer defensa de la mucosa gástrica y su Reparación.**



Fuente: Tomada de Principios de Medicina Interna de Harrison 17ª edición. (48)

El endotelio de la vasculatura gástrica es responsable de la producción de prostaciclina y óxido nítrico, fundamentales para mantener la viabilidad del epitelio gástrico. Además se oponen a la acción a sustancias como el tromboxano A2, leucotrieno C4 y endotelina, sustancias con una fuerte capacidad de vasoconstricción (37). Cuando existe un daño a la mucosa epitelial como la acidez gástrica, se produce un marcado aumento en la perfusión sanguínea de esa zona

afectada permitiendo una dilución rápida de la acidez o agentes lesivos, que se difunden a través del epitelio. Esta respuesta de hiperemia se produce por mediación de los nervios aferentes gástricos y se encuentra en parte regulada por el óxido nítrico, producido por la Óxido nítrico sintasa. (45).

Se conoce además, que el Sulfito de hidrógeno, posee un rol de protección similar al óxido nítrico. Se ha demostrado que protege contra el daño producido por los medicamentos tipo AINES, disminuye la expresión de factor de necrosis tumoral Alfa (FNT $\alpha$ ) y de la adherencia de polimorfonucleares (PNL's) en el endotelio vascular (49).

### **2.3.9. PATOLOGÍAS GÁSTRICAS**

#### **2.3.9.1. GASTRITIS:**

Gastritis significa estrictamente inflamación del estómago y más específicamente de la mucosa gástrica. Su diagnóstico debe estar basado en los cambios histológicos que se pueden evaluar en biopsias de la mucosa del estómago. Desde el punto de vista histológico, la gastritis puede ser aguda o crónica y su causa más frecuente es la infección con *Helicobacter pylori*. La erradicación de la bacteria puede favorecer la regresión de la inflamación y la mucosa puede regenerarse si no ha alcanzado grados muy severos de atrofia con metaplasia intestinal avanzada. Sin embargo, el término gastritis se usa frecuentemente en el diagnóstico endoscópico y en situaciones clínicas en las cuales la inflamación puede estar ausente o no ser relevante (49).

#### **2.3.9.2. ÚLCERA PÉPTICA**

La úlcera péptica UP es una enfermedad heterogénea atribuible a una serie de factores, que de forma aislada o en combinación, actúan produciendo un desequilibrio entre los elementos agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal que conlleva a la aparición de lesiones en el estómago y/o en el duodeno.

El término de úlcera se refiere a la pérdida de sustancia de cualquier parte de la superficie del cuerpo humano. Así la úlcera péptica sería aquella pérdida de sustancia que ocurre en las zonas del aparato digestivo que están expuestas al ácido y pepsina que se secretan en el estómago.

Estas zonas son el tercio inferior del esófago, la totalidad del estómago y el duodeno. Excepcionalmente puede producirse en zonas con mucosa gástrica

ectópica, como en los divertículos de meckel. La localización más frecuente de la úlcera péptica es el duodeno, seguido del estómago. Esta pérdida de sustancia debe, al menos afectar a la capa muscular de la mucosa y no sobrepasar la serosa. Como se muestra en la figura N° 5.

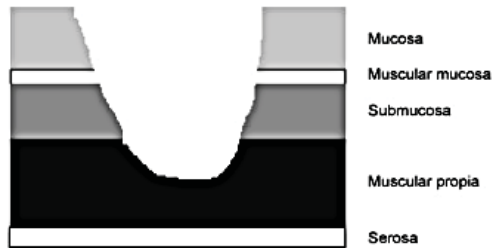


Figura N° 5 Diferentes capas del estómago.

La úlcera péptica afecta, al menos, la muscular de la mucosa, y no sobrepasa la muscular propia.

En la úlcera duodenal UD la acción del ácido supondría el factor agresivo, mientras que en

la úlcera gástrica fracasarían los factores defensivos.

Los factores que actúan en la integridad de la mucosa son:

Factores agresivos: ácido, pepsina, tabaco, alcohol, ácidos biliares, AINEs, isquemia, *Helicobacter pylori*.

Factores defensivos: bicarbonato, moco, flujo sanguíneo, prostaglandinas, regeneración celular, crecimiento celular.

Entre los factores patogénicos más conocidos están los AINEs, la infección por *Helicobacter pylori*, las alteraciones del vaciamiento gástrico y el reflujo biliar duodeno-gástrico.

### 2.3.9.2.1. CLASIFICACIÓN

Hay dos tipos: (6).

#### 2.3.9.2.1.1. ÚLCERA GASTRODUODENAL AGUDA

Enfermedad de origen multifactorial caracterizada por pérdida de sustancia de la mucosa (gastroduodenal) que se extiende hasta la submucosa, penetrando con frecuencia en la muscular y que ocurre en zonas expuestas a la secreción clorhidropéptica. Las causas que destacan son los fármacos, en especial los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el alcohol y las enfermedades asociadas graves (por ejemplo lesiones por estrés).

#### 2.3.9.2.1.2. ÚLCERA GASTRODUODENAL CRÓNICA

Enfermedad caracterizada por úlceras recidivantes gástricas o duodenales. Es una afección muy difundida que afecta del 5-10% de los individuos de sexo masculino.

- El 70 % de los casos son de úlcera gástrica,

- El 90 % de los casos son de úlcera duodenal.

### **2.3.9.3. EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de trastornos gastrointestinales en estudios basados en la población mundial, muestran que hasta un tercio de los adultos del mundo occidental se reportan con dispepsia. La prevalencia de úlcera péptica con síntomas gastrointestinales se reporta de 10 a 20 %, pero su prevalencia real en la población general se desconoce (50). Aproximadamente 25 millones de personas en Estados Unidos han padecido enfermedad ulcerosa durante su vida. Cada año se reportan en Estados Unidos de 500,000 a 850,000 casos nuevos de úlcera péptica y cuatro millones de casos de recurrencias. El 70 % de los pacientes se encuentran entre los 25 y 64 años. Las complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica son fatales en aproximadamente 6,500 personas al año (50). De acuerdo a la dirección regional de salud (DIRESA), el 20 % de la población mayor de 50 años presenta este padecimiento, ocasionando del 45 al 50 % de los casos de hemorragia del tubo digestivo alto en el cusco con incidencia mayoritaria a nivel de las provincias de La Convención, Cusco, Espinar.(DIRESA 2015) (4).

### **2.3.9.4. ETIOLOGÍA**

A medida que la gastritis atrófica se hace más severa, la función glandular se pierde: El pepsinógeno es el precursor de la pepsina y existe en dos formas, el I y el II; ambos se producen en las células principales y mucosas del cuello glandular del fondo gástrico, y el tipo II se produce en las glándulas pilóricas del antro. A medida que progresa la gastritis, la inflamación leve lleva a aumento del I y el II; cuando la atrofia se incrementa, las células principales son reemplazadas por glándulas pilóricas, lo que hace que el II se mantenga igual y el I disminuya, y la relación I:II se reduce. Esto muestra que las concentraciones séricas de pepsinógeno reflejan el estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica (51). El uso de pepsinógeno I es un buen método para detectar gastritis crónica atrófica y cáncer gástrico, y que se debería asociar la determinación del pepsinógeno II en nuestra población por la alta prevalencia de infección por *H. pylori* (38).

Además los radicales libres y la peroxidación lipídica ha sido implicada en la patogénesis de las lesiones de la mucosa gástrica, se induce la producción de úlceras crónicas por administración continua de etanol por 5 días. En donde se

encuentra una elevada peroxidación lipídica y una disminución de los niveles de glutatión reducido.

El factor de necrosis tumoral está relacionado con el daño de la mucosa gástrica y juega un papel importantísimo en la patogenia del daño gástrico, se ha demostrado su activación en el suministro crónico de etanol al 40 %. El etanol causa lesiones extensas en la mucosa acompañados por un incremento de 9.5 veces la apoptosis celular y de 2.5 la del TNF-alfa (45).

Los dos principales factores etiológicos de enfermedad ulcerosa son: uso crónico de AINES y la infección por *H. pylori* (52). Tanto la infección por *H. pylori* como el uso de AINES rompen las defensas y la capacidad de reparación de la mucosa normal, ocasionando que la mucosa se vuelva más susceptible al ácido gástrico (40).

Otras causas pueden ser problemas con los factores defensivos de la mucosa, anormalidades en la presión del esfínter pilórico en reposo y un incremento en el reflujo gástrico duodenal (38). Son pocos los pacientes que presentan un estado subyacente de hipersecreción ácida que ocasiona úlceras. Por ejemplo, menos del 1 % de los pacientes con úlceras duodenales tienen un tumor que estimula la secreción de gastrina, produciendo una secreción de ácido profunda como parte del síndrome de Zollinger-Ellison (52).

Otros factores que pueden inducir o facilitar la aparición de úlceras pépticas gástricas o duodenales son:

- Estrés emocional.
- Retardo del vaciamiento gástrico.

Factores exógenos como:

- Tabaquismo.
- Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- Terapia con adreno corticosteroides.
- Presencia de agentes infecciosos (*Citomegalovirus*, *Candida albicans* y *Helicobacter pylori*).
- Uso de bebidas que contienen alcohol y/o cafeína (53).

Estilo de vida. Siendo este último uno de los factores más frecuentes en los pacientes que presentan esta enfermedad (50).



### 2.3.10. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión consiste en una pérdida de sustancia localizada en 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 la úlcera duodenal en el 10% de los casos. Según su localización y su asociación a úlcera duodenal, las úlceras gástricas pueden clasificarse en tres tipos:

- Tipo I: Es la úlcera del cuerpo gástrico.
- Tipo II: Es la úlcera del cuerpo gástrico asociada a úlcera duodenal o pilórica.
- Tipo III: Es la úlcera pre pilórica.

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. En algunos casos aparecen simultáneamente úlceras en las paredes anterior y posterior (kissingulcers). Las úlceras postbulbares se observan más a menudo en los estados hipersecretorios. Histológicamente, las lesiones de la mucosa gastroduodenal se clasifican en erosiones, úlceras agudas y úlceras crónicas (38) (52).

- **Erosiones:** Son lesiones de aparición aguda, superficiales y redondeadas, de menos de 5 mm de diámetro, márgenes poco sobre elevados, fondo pardo, o enrojecido y, por lo general múltiples. Histológicamente la pérdida de sustancia se limita a la mucosa, donde se observan restos necróticos, fibrina, neutrófilos y hematíes con un infiltrado de polimorfo nucleares en la periferia. Por lo común estas erosiones se curan totalmente sin cicatrización (45).
- **Úlcera aguda:** Única o múltiple, en general es redondeada y de mayor tamaño que las erosiones. Histológicamente es más profunda que las erosiones, extendiéndose al menos hasta la muscular mucosae.

En el fondo de la úlcera puede observarse algo de tejido de granulación, con poca reacción fibroblástica. Los epitelios de revestimiento glandular

periférico muestran un aspecto activo debido a que a partir de ellos se produce la regeneración (38).

- **Úlcera crónica:** El criterio de cronicidad de la úlcera péptica se define por la existencia de fibrosis en su base, que determinará la cicatrización de la zona impidiendo la regeneración total. Histológicamente penetra en la mucosa, la submucosa y, por lo general, en mayor o menor grado, en la capa muscular.

Presenta 4 capas muy características, de dentro hacia afuera, son: Una capa superficial de exudado fibrino leucocitario; una capa de tejido necrótico eosinófilo; tejido de granulación muy vascularizado con fibroblastos y abundantes células inflamatorias linfoplasmacitarias y polimorfonucleares, y una capa de fibrosis de grosor muy variable que con frecuencia contiene arterias de distinto diámetro con material trombotico organizado. La mayoría de las úlceras pépticas se asocia a gastritis crónica. Esto no ocurre en las úlceras agudas, en las úlceras crónicas asociadas al tratamiento con AINES o a los estados hipersecretorios (45) (43).

La gastritis asociada a la úlcera péptica afecta predominantemente el antro, con extensión variable al cuerpo gástrico. En la úlcera gástrica, la gastritis suele ser más grave y con frecuencia se asocia a metaplasma intestinal. Por lo general la úlcera gástrica se desarrolla entre el límite proximal de la gastritis astral y la porción secretora del cuerpo gástrico. La localización de la úlcera refleja la extensión de la gastritis.

La úlcera duodenal se asocia además frecuentemente a duodenitis y a metaplasma gástrica, que parece depender de la sobre carga duodenal de ácido. La infección por *Helicobacter pylori* es la causa de gastritis astral asociada a úlcera péptica.

Esta bacteria se localiza en el interior y debajo de la capa de moco, sobre la superficie apical del epitelio gástrico en el estómago, o en áreas de metaplasma gástrica en el duodeno (52) (48) (45).

## **2.3.11.MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### **2.3.11.1. PRESENTACIÓN TÍPICA DE LA ÚLCERA PÉPTICA**

La presencia de dolor de tipo urente, ardor o quemante localizado en el epigastrio, a menudo referido como dolor de hambre, con ritmo horario, es decir que se presenta a determinada hora del día que generalmente coincide con ayunos y que

calma parcial o totalmente con la ingesta de alimentos, leche o antiácidos pero retorna entre 1 a 4 horas después de la ingesta, que aparece también en relación con situación de stress, y puede despertar al paciente en la noche, se ha considerado como el síntoma clásico de la enfermedad ulcerosa péptica.

Algunas veces el dolor se irradia a la espalda, o hipocondrio derecho sugiriendo esto la aparición de una úlcera de la cara posterior del bulbo duodenal, incluso si pierde las características de ritmo y se vuelve continuo e intenso se considera que pueda haber una complicación penetrante hacia el páncreas.

Otra característica típica del dolor ulceroso es su periodicidad, es decir, que tiende a recurrir o exacerbar sucesivamente por periodos de semanas o meses hasta que remiten.

Las variaciones en este patrón clásico de dolor podrían ser índices clínicos de una complicación de la úlcera.

Náuseas y vómitos que alivien el dolor aparecen en los casos crónicos como signos de obstrucción. Difícilmente ocurren en casos no complicados. Sin embargo, se ha sugerido que no existe una presentación clínica típica de la úlcera péptica (53) (50).

### **2.3.11.2. PRESENTACIÓN ATÍPICA DE LA ÚLCERA PÉPTICA**

Es común que la úlcera péptica tenga una presentación atípica, en la cual el dolor puede estar ausente o puede ser de presentación más vaga, como dispepsia o como una simple indigestión.

Muchos pacientes presentan sólo molestia abdominal inespecífica que aumenta las consideraciones del diagnóstico diferencial incluyendo enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad vesicular, trastornos pancreáticos, cáncer de estómago, páncreas o del sistema biliar; insuficiencia vascular mesentérica o síndrome de intestino irritable.

Sólo una pequeña proporción de pacientes debuta con sangrado digestivo, pérdida de peso o vómitos; el vómito puede ser secundario a obstrucción pilórica.

En pacientes asintomáticos usuarios de AINEs sometidos a endoscopia, la úlcera péptica es un hallazgo común. Más del 50 % de las complicaciones ocurren sin presentar síntomas previos y la mayoría en pacientes usuarios de AINEs (52) (54).

Además: Severo dolor en epigastrio irradiado en el hipocondrio derecho, exacerbado con la ingesta de alimentos. Muy frecuentemente despierta al

paciente, flatulencia, distensión abdominal, náuseas, vómitos con sangre (en sangramiento), pérdida del apetito y del peso, deposiciones negras, dolor en la región de la espalda (45).

### **2.3.11.3. ALTERACIONES DESCRITAS EN LA ÚLCERA GÁSTRICA**

- Hipersecreción de ácido clorhídrico y pepsina.
- Hipergastremia posradial en ayuno.
- Disminución del contenido de gastrina antral.
- Disminución de la liberación del polipéptido pancreático en respuesta a una comida.
- Disminución de la síntesis de prostaglandina.
- Presencia de reflujo biliar.
- Píloro incompetente.
- Reducción en la amplitud de las contracciones antrales.
- Retraso del vaciamiento gástrico o disminución en el riego sanguíneo de la mucosa (6).

### **2.3.12. COMPLICACIONES DE LA ÚLCERA**

Son.

#### **A). Perforación**

La complicación más frecuente relacionada con la úlcera es la perforación, que se describe hasta en 6 a 7 % de los pacientes con úlcera péptica. La penetración es una forma de perforación en la que el lecho ulceroso tuneliza hasta un órgano adyacente. Las úlceras duodenales tienden a penetrar en dirección posterior, hacia el páncreas, provocando pancreatitis, mientras que las gástricas tienden a hacerlo hacia el lóbulo hepático izquierdo. También se han descrito fístulas gastrocólicas asociadas con úlceras gástricas (55) (6).

En alrededor del 5 % de los casos el proceso necrotizante puede atravesar toda la pared del órgano y comprometer estructuras vecinas. Si la úlcera duodenal está ubicada en la pared anterior, puede perforarse a la cavidad peritoneal, sobreviniendo una peritonitis. Si está ubicada en la cara posterior, puede perforarse al páncreas, provocando dolor intenso, o a la tras cavidad de los epiplones, y producirse una peritonitis localizada (45).

## **B). Sangrado**

La hemorragia digestiva es la complicación más frecuente de la úlcera péptica. Se produce en casi 15 % de los pacientes, y con mayor frecuencia en individuos de más de 60 años. Hasta 20 % de los pacientes con hemorragia relacionada con una úlcera sangran sin presentar ningún signo o síntoma de alarma previo (48).

Estas operaciones se realizan entre un 10 a 20 % de pacientes hospitalizados por hemorragia del tracto gastrointestinal. La necesidad quirúrgica en estos casos permanece igualmente importante y se realiza generalmente en las primeras 48 horas del episodio.

En alrededor del 20 % de los pacientes puede sobrevenir un sangramiento, que puede ser lento y oculto por hemorragia del tejido granulador, o violento e incluso fulminante por la rotura de una arteria de la submucosa o de las tunicas subyacentes, corroída por el jugo gástrico (diabrosis) (37) (54).

El método más apropiado para el diagnóstico en el contexto de una hemorragia aguda es la prueba de aliento. De diversos estudios practicados llega a ser claro que la incidencia de la infección por *Helicobacter pylori* en una cohorte de pacientes quirúrgicos con sangrado significativo es mucho más baja variando entre 39,1% y 55% que en aquellos con úlceras no complicadas o con menor grado de sangrado. Y esta incidencia es menor en pacientes mayores que sangran masivamente Esta disminución no puede explicarse en base a un exceso en el consumo de AINES, pues otras poblaciones similares lo consumen por igual. No hay sustento para tratar empíricamente contra *Helicobacter pylori*, a un paciente con sangrado digestivo masivo y menos aún diferir el tratamiento quirúrgico (43) (35).

## **C). Obstrucción**

En 5 a 10 % de los pacientes la extensión del callo puede determinar retracción y distorsión de la pared y producirse obstrucción a nivel del píloro y, menos frecuentemente, del cardias o de la porción media del estómago (56). La estenosis pilórica lleva a ectasia, que aumenta el pH gástrico lo cual da como resultado una pronunciada liberación de gastrina y excesiva producción de ácido, que ayuda a perpetuar el cuadro. Además hay una dilatación gástrica excesiva que incrementa la liberación de gastrina. El tratamiento de esta complicación puede ser quirúrgico o endoscópico. La intervención quirúrgica dirigida a un procedimiento formal para reducir el ácido ha sido históricamente principal medio de terapia con reiterados buenos resultados asociados a baja morbilidad y mortalidad. El manejo no

quirúrgico incluye la dilatación neumática con o sin tratamiento anti *Helicobacter pylori*. En muchos casos, la dilatación neumática es usada primariamente y con frecuencia en forma repetida, antes de considerar la referencia a cirugía. Este procedimiento (dilatación pilórica) para estrechez péptica benigna fue reportado por primera vez en 1982 y continúa siendo usada como terapia de primera línea, sin embargo adolece de falta de datos publicados especialmente con períodos libres de síntomas de largo plazo. El tratamiento quirúrgico para este tipo de complicación continúa ofreciendo una mejoría definitiva y duradera de los síntomas en este tipo de población (53).

## **2.4. TERAPÉUTICA DE LA ÚLCERA GÁSTRICA**

### **2.4.1. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ENFERMEDAD ÁCIDO PÉPTICA**

Los recursos farmacológicos para tratar la úlcera péptica se basa en restaurar el desequilibrio, bien reduciendo o inhibiendo la secreción ácida y pepsina en el estómago y/o favorecer o promover los mecanismos protectores de la mucosa gástrica, por ejemplo, aumentar la secreción de mucus, bicarbonato y flujo sanguíneo (57) (58). En la tabla N° 2 se muestra los principales fármacos empleados en el tratamiento de úlcera péptica.

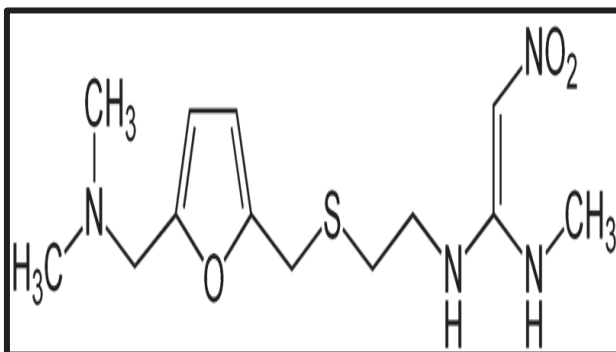
**TABLA N° 2**  
**PRINCIPALES FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERA**  
**GÁSTRICA (59) (14)**

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACOS		
<b>Fármacos inhibidores de la acidez gástrica</b>	Antiácidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bicarbonato sódico</li> <li>• Carbonato cálcico</li> <li>• Hidróxido de aluminio</li> <li>• Hidróxido de magnesio</li> <li>• Almagato</li> <li>• Magaldrato</li> </ul>	
	<b>Fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica</b>	Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> de la histamina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cimetidina</li> <li>• Ranitidina</li> <li>• Famotidina</li> <li>• Nizatidina</li> <li>• Roxatidina</li> </ul>
		Antagonistas de los receptores muscarínicos	Anticolinérgicos Pirenzipina
		Inhibidores de la H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Omeprazol</li> <li>• Lansoprazol</li> <li>• Pantoprazol</li> <li>• Rabeprazol</li> </ul>
	Agonistas de los receptores de la somatostatina	Análogos de la somatostatina	
<b>Fármacos con efecto antisecretor y protector de la mucosa gástrica</b>	Prostaglandinas y análogos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostaglandinas PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub></li> <li>• Misoprostol</li> <li>• Emprostil</li> <li>• Arbaprostil</li> <li>• Acexamato de cinc</li> </ul>	
<b>Fármacos con efecto protector sobre la mucosa gastroduodenal</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sucralfato</li> <li>• Carbenoxolona</li> <li>• Sales de bismuto coloidal</li> </ul>	

## 2.5. RANITIDINA

### 2.5.1. ESTRUCTURA QUÍMICA

FIGURA N° 6 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA RANITIDINA (59)



(*E*)-N-(2-((5-((dimetilaminometil) furano-2-il) metiltio)etil)-N'-metil-2-nitroetano-1-diamina. (60)

Se caracteriza por presentar una cadena lateral voluminosa y un anillo de furano, núcleo a fin del imidazol (isostero) y desempeña el mismo papel que este último (antagonista competitivo de la histamina) núcleo indispensable para que la histamina y los antagonista H2 interactúen y compitan con el mismo receptor H2 (59).

### 2.5.2. CONCEPTO

Es un antagonista de la histamina en el receptor H2, similar a la cimetidina y a la famotidina, siendo sus propiedades muy parecidas a la de estos fármacos.

Sin embargo, la ranitidina es de 5 y 12 veces más potente que la cimetidina como antagonista en el receptor H2 y muestra una menor afinidad hacia el sistema enzimático hepático del citocromo P450, por lo que presenta un menor número de interacciones con otros fármacos que la cimetidina. La ranitidina está indicada en el tratamiento del desordenes gastrointestinales y en los que la secreción gástrica de ácido esta incrementada. Sin embargo, en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, los inhibidores de la bomba de protones parecen ser más efectivos que los antagonistas H2. De igual forma para erradicar a *Helicobacter pylori* que produce las úlceras pépticas se prefieren los regímenes con inhibidores de la bomba de protones, reservándose la ranitidina y los demás antagonistas H2



para tratar gastritis, ardor de estómago, etc. Ya que muchos de ellos, incluyendo la ranitidina se pueden utilizar sin receta médica (58).

### **2.5.3. MECANISMO DE ACCIÓN**

Actúa por antagonismo competitivo, uniéndose en forma selectiva y reversible a los receptores H<sub>2</sub> sobre la membrana vaso lateral de las células parietales gástricas, inhibiendo los efectos ácidos estimulantes de la histamina. El bloqueo H<sub>2</sub> disminuye o anula la producción de AMPc citosólico y consecuentemente, provoca una falla de transducción por este segundo mensajero.

También inhibe parcialmente la secreción ácida estimulada por gastrina, acetilcolina y antagonistas muscarínicos. Esta propiedad parece estar dirigida a reducir o eliminar las interacciones potenciándolas que normalmente aumenta la secreción ácida cuando la célula parietal es estimulada con histamina, gastrina y acetilcolina simultáneamente.

La ranitidina no afecta el vaciado, la motilidad gástrica, la presión intraesofágica, el peristaltismo o las secreciones biliares y pancreáticas (52) (59) (14).

### **2.5.4. EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

Los bloqueadores H<sub>2</sub>, como la ranitidina reducen el volumen del jugo gástrico, la cantidad de HCl y de pepsina. También reducen la secreción del factor intrínseco pero, como normalmente este factor es excretado en exceso, la absorción de vitamina B<sub>12</sub> habitualmente es inadecuada.

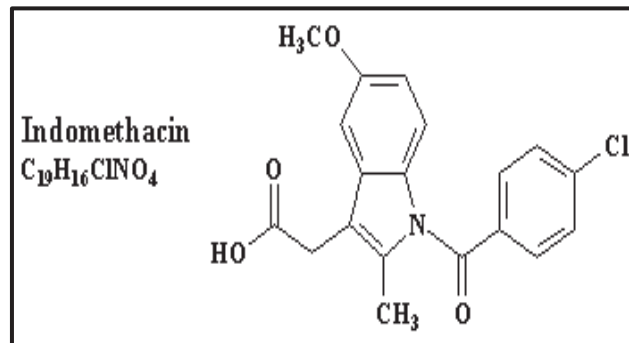
Inhiben la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina, gastrina, estimulación vagal (parasimpática), alimentos, cafeína, y por la distensión básica. Además inhiben la secreción ácida gástrica basal (en ayunas) y la secreción nocturna (59).

No se modifica la secreción pancreática, ni biliar, pero pueden retener la acción constrictora de la colecistocinina sobre la vesícula biliar. Se conoce también que los antagonistas H<sub>2</sub> protegen a los animales de experimentación contra la úlcera gástrica inducida por estrés, ligadura pilórica, AINEs antagonistas de receptores H<sub>2</sub> y agentes colicomiméticos (35).

## 2.6. FÁRMACO INDUCTOR DE ÚLCERA: INDOMETACINA

### 2.6.1. ESTRUCTURA QUÍMICA

FIGURA N° 7 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA INDOMETACINA (61)



### 2.6.2. CONCEPTO:

La indometacina es un antiinflamatorio no esteroide derivado del ácido indolacético. Inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa para disminuir la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Aunque muchos de sus efectos terapéuticos y adversos se producen por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en distintos tejidos, otras acciones contribuyen en forma significativa a los efectos terapéuticos del medicamento. Como analgésico: por acción periférica debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Antirreumático: la producción del factor reumatoide IgM puede disminuir con indometacina; sin embargo, la droga no afecta el curso progresivo de la artritis reumatoidea. Sólo actúa por mecanismos analgésicos y antiinflamatorios. Antipirético: por la acción central sobre el centro hipotalámico que regula la temperatura, produciendo vasodilatación periférica. Antidismenorreico: inhibe la síntesis de prostaglandinas en el útero, lo que disminuye las contracciones uterinas, aumenta la perfusión uterina y alivia la isquemia y el dolor espasmódico. En la forma de administración oral se absorbe de manera rápida y completa, 90% de la dosis en 4 horas (61).

### **2.6.3. MECANISMO DE ACCIÓN:**

Los efectos anti-inflamatorios de la indometacina se deben a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y a la inhibición de la migración leucocitaria a las áreas inflamadas. Pero además otros mecanismos que contribuyen a su actividad anti-inflamatoria son la inhibición de las fosfodiesterasas con el consiguiente aumento de las concentraciones intracelulares del adenosin monofosfato y la interferencia con la producción de anticuerpos inflamatorios. Estos efectos anti-inflamatorios pueden contribuir al efecto analgésico (61).

### **2.6.4. REACCIONES ADVERSAS.**

Las reacciones neurológicas son: cefaleas, mareos, depresión, vértigo y fatiga; con menor frecuencia: confusión mental, ansiedad, somnolencia, convulsiones, coma, neuropatía periférica, debilidad muscular y rara vez parestesias y empeoramiento de la epilepsia y parkinsonismo. En algunos casos la intensidad de esta sintomatología puede obligar a suspender el tratamiento. Síntomas gastrointestinales: náuseas, anorexia, vómitos, molestias epigástricas, constipación y diarrea. Pueden aparecer ulceraciones en esófago, estómago, duodeno o intestino delgado; hemorragia gastrointestinal. Muy rara vez se observó estomatitis, flatulencias o hemorragias de origen sigmoideo. Diversos estudios han indicado que la dosificación recomendada más elevada de indometacina por vía oral (50 mg, 4 veces por día) produce menos pérdida de sangre en las heces que la dosis media de ácido acetilsalicílico (600 mg, 4 veces por día). Hepáticas: en raras ocasiones se observaron cuadros de hepatitis o ictericia relacionados con la administración de indometacina. Cardiovasculares o renales: con poca frecuencia edema, elevación de la presión arterial, taquicardia, dolor precordial, arritmia, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva. Reacciones de hipersensibilidad, con signos de erupciones cutáneas, dermatitis exfoliativas, prurito, urticaria, trastornos respiratorios agudos, disnea. Hemáticas: puede aparecer: leucopenia, petequias, púrpura, trombocitopenia. Otras reacciones: trastornos de la audición, proteinuria, nefritis intersticial, hiperglucemia, glucosuria, visión borrosa y dolor orbitario o periorbitario. Bronconstricción en asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico (62) (61).

## 2.7. PRINCIPIOS GENERALES DE LA TOXICOLOGÍA

La toxicología es el estudio de los venenos o, en una definición más precisa, la identificación y cuantificación de los efectos adversos asociados a la exposición a agentes físicos, sustancias químicas y otras situaciones. En ese sentido, la toxicología es tributaria, en materia de información, diseños de la investigación y métodos, de la mayoría de las ciencias biológicas básicas y disciplinas médicas, de la epidemiología y de determinadas esferas de la química y la física. La toxicología abarca desde estudios de investigación básica sobre el mecanismo de acción de los agentes tóxicos hasta la elaboración e interpretación de pruebas normalizadas para determinar las propiedades tóxicas de los agentes. Aporta una importante información tanto a la medicina como a la epidemiología de cara a comprender la etiología de las enfermedades, así como sobre la plausibilidad de las asociaciones que se observan entre éstas y las exposiciones, incluidas las exposiciones profesionales (63).

La toxicología estudia las relaciones entre la cantidad de sustancia introducida en el organismo y el efecto biológico obtenido, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo. Esta ocurre toda vez que una sustancia entra en contacto con una superficie corporal como la piel, los ojos o la mucosa del sistema digestivo o respiratorio. En la sociedad moderna, la toxicología es ya un elemento importante de la salud ambiental y de la salud en el trabajo. Ello es así porque muchas organizaciones, tanto gubernamentales como no gubernamentales, utilizan la información toxicológica para evaluar y regular los peligros presentes tanto en el lugar de trabajo como en el medio ambiente general (64).

Figura N° 8: TIPOS DE TOXICOLOGÍA



FUENTE: Repetto (63)

### 2.7.1. TOXICIDAD:

La toxicidad es la capacidad de una sustancia de causar algún efecto nocivo sobre organismos vivos. Depende de la cantidad administrada o absorbida, Vía de ingreso al organismo, Distribución a lo largo del tiempo después de su administración. Naturaleza y severidad del daño producido. Tiempo necesario para producir el efecto (63) (64).

#### 2.7.1.1. CATEGORÍAS DE TOXICIDAD Y CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD:

Las categorías de toxicidad se refieren a una calificación arbitraria de las dosis o niveles de exposición que causan efectos tóxicos. Se habla así de “sumamente tóxico”, “muy tóxico” y “moderadamente tóxico”. Lo más frecuente es que estas expresiones se apliquen a la toxicidad aguda. La clasificación de la toxicidad se refiere a la agrupación de las sustancias químicas en categorías generales conforme a su efecto tóxico principal. Se habla así de sustancias alergénicas, neurotóxicas y carcinógenas (63) (64). Que presentan grados de toxicidad como en la tabla N° 3.

**TABLA N° 3 GRADOS DE TOXICIDAD**

Clasificación de la sustancia	DL 50 (en ratones vía oral) mg /Kg
Extremadamente tóxico	$\leq 1$
Altamente tóxico	$\leq 50$
Moderadamente tóxico	$\leq 500$
Ligeramente tóxico	$\leq 5000$
Prácticamente no tóxico	$\leq 15000$
Relativamente inocuo	$\geq 15000$

Fuente: Moreno Navarro (64)

### 2.7.2. TOXICIDAD AGUDA

La toxicidad aguda tiene por objeto determinar los efectos de una dosis única y muy elevada de una sustancia. Usualmente, el punto final del estudio es la muerte

del animal y la toxicidad aguda se expresa por la dosis letal 50, que viene a representar más o menos la dosis de la sustancia que produce la muerte en el 50% de los animales. Cuando se quiere determinar el efecto de un determinado toxico sobre una especie, lo primero que debe hacerse es determinar las condiciones del cultivo tanto en el cultivo de los organismos como en el bioensayo mismo, a fin de proporcionar condiciones estándar que permitan la reproducibilidad de las pruebas (64).

### **2.7.3. TOXICIDAD SUBAGUDA**

Significa un menor grado de aparatosidad de la intoxicación, produciendo algunos trastornos a nivel biológico pero sin manifestarse de forma aparente y clara. Generalmente como consecuencia de un tiempo de exposición no demasiado grande al agente (63).

### **2.7.4. TOXICIDAD CRÓNICA**

Se produce como consecuencia de la repetida absorción de un tóxico, siendo el tiempo de exposición especialmente alto (>90 días). A veces esta intoxicación se produce por la absorción de cantidades pequeñas de agente tóxico pero, ante las sucesivas exposiciones, se produce acumulación en algún órgano o tejido. No suele manifestarse (estado subclínico) hasta que llega el momento en que, por un estado fisiológico más bajo o un posible movimiento del agente tóxico, se manifiesta a largo plazo. Generalmente, esto suele ocurrir en nuestros días con el uso de plaguicidas, ciertos compuestos químicos y por efecto de la Contaminación Ambiental (63) (64).

### **2.7.5. TOXICIDAD RECIDIVANTE**

Conducen al individuo a un estado de carencia biológica cada vez mayor que va mermando su capacidad de recuperación de manera que su restitución es cada vez más deficiente (64).

## **2.8. BASES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA**

El objetivo de los estudios de toxicidad es evaluar el riesgo o peligro potencial que un agente químico o físico puede ocasionar sobre la salud humana cuando es

objeto de exposiciones agudas o crónicas. Podría definirse la evaluación de la toxicidad como el estudio cualitativo y cuantitativo de los efectos deletéreos ocasionados por agentes químicos o físicos sobre la estructura y función de los sistemas vivos y la aplicación de estos estudios para la evaluación de la seguridad y la prevención de daños al hombre. Uno de los requisitos que se exige en la investigación de productos naturales, es comprobar el grado de toxicidad que el producto pudiera producir (64) (25).

## **2.9. PRUEBAS TOXICOLÓGICAS**

### **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Las sustancias químicas pueden ser introducidas en el complejo organismo biológico por varias vías, las propiedades químicas y físicas de cada compuesto determinan sustancialmente la vía por la que tiene lugar la exposición intencional o accidental, un agente sólido, en contraste con un agente muy volátil, requerirá especiales procedimientos para ser administrado a un animal por vía distinta a la oral. Particularmente las vías oral y/o respiratoria, son las vías más adecuadas y más comunes para la exposición no intencional a sustancias químicas, mientras que el uso de técnicas de inyección puede ser la vía más conveniente para la administración intencional de compuestos a animales “que no cooperan” (64).

### **VÍA ORAL**

La vía oral es una de las vías más importantes por las que ingresan las sustancias químicas en el organismo. En el tracto gastrointestinal de los animales las sustancias químicas solo pueden producir un efecto en la superficie de las células mucosas que revisten dicho tracto a menos que tenga lugar la absorción desde el mismo.

La toxicidad de las sustancias químicas administradas por vía oral puede variar según la frecuencia con que lo son y según en qué condiciones se hace, es decir, si son mezclas con alimentos a administradas a un estómago vacío.

Existen experimentos los cuales reportan que la toxicidad de un medicamento administrado por sonda oral puede ser considerablemente diferente del mismo medicamento administrado mezclado con la ración, así como que la toxicidad aguda es mayor en las ratas en ayunas que en las que no la estaban.

La administración oral de sustancias químicas que son rápidamente adsorbidas en el tracto gastrointestinal deberá teóricamente exponer el hígado a concentraciones

del agente que no puedan obtenerse por otras vías de administración. Además, si un compuesto entra en el ciclo entero hepático, por lo menos una parte del mismo deberá localizarse en los órganos implicados en este ciclo (25).

## **SELECCIÓN DE DOSIS**

La dosis inicial se determina mediante experimentación, tomando primero una dosis que no manifiesta efecto alguno en los animales. En los siguientes grupos de animales la dosis deberá aumentarse a razón de un múltiplo constante hasta que la dosis administrada alcance un nivel suficiente elevado para producir severos signos de intoxicación o muerte en los animales.

## **2.10. ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO**

### **HISTOLOGÍA**

La anatomía patológica es uno de los pilares básicos en los que se asienta El término histología significa “estudio de los tejidos”, la histología es una ciencia ampliamente visual que se basa en el microscopio para mostrar las células, tejidos y subestructuras de órganos (65).

### **MÉTODOS HISTOLÓGICOS**

La histología se clasifica como una sub disciplina de la anatomía, ya que sus métodos incluyen división de los órganos y tejidos en cortes y su preparación para el examen microscópico y Análisis químico estos métodos se dividen en:

**MICROSCOPIA:** el propósito de los métodos histológicos es el análisis de las muestras histológicas con la ayuda del microscopio. Los diversos tipos de microscopio se clasifican en dos grupos principales, microscopio de luz y microscopio electrónico (66).

**TÉCNICA HISTOLÓGICA:** Es un conjunto de pasos a seguir para la obtención de preparados histológicos aptos para su estudio mediante el microscopio óptico. (65). En la tabla N° 3 se muestra un resumen de los pasos y los medios usuales utilizados en preparados histológicos.



**TABLA N° 4**  
**RESUMEN DE LOS PASOS PARA UN PREPARADO HISTOLÓGICO**

<b>PASO</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>MEDIOS USUALES</b>
<b>OBTENCIÓN</b>	Promover el material para su estudio al microscopio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia</li> <li>• Resección quirúrgica</li> <li>• Autopsia</li> </ul>
<b>FIJACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preservar el material</li> <li>• Evitar la autólisis</li> <li>• Eliminar los microorganismos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formol al 10 %</li> <li>• Bouin</li> <li>• Glutaraldehído</li> </ul>
<b>INCLUSIÓN</b>	Embeber el material en un medio fácil de cortar en fetas muy delgadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parafina</li> <li>• Acrílicos</li> <li>• Resina epoxi</li> </ul>
<b>CORTE</b>	Lograr laminas muy delgadas que sean atravesadas por la luz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micrótomos rotatorios</li> <li>• Micrótomos de deslizamiento</li> <li>• Ultra micrótomos</li> </ul>
<b>COLORACIÓN</b>	Visualizar los tejidos Identificar moléculas en ellos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematoxilina – eosina</li> <li>• Tricromicos</li> <li>• Histoquímica</li> </ul>

**FUENTE:** Magariños (65).

**1) OBTENCIÓN DEL MATERIAL:** Se efectúa mediante biopsia, necropsia.

- Biopsia: consiste en tomar un trozo de tejido de un ser vivo. Este procedimiento de uso frecuente en medicina requiere el mismo cuidado de asepsia, antisepsia, etc., que se utiliza en todo acto quirúrgico menor o mayor.
- Necropsia: es el procedimiento en el cual se extrae material de un cadáver

**2) FIJACIÓN:** una vez obtenido el material que se desea estudiar por cualquiera de los procedimientos descriptos se procede a su fijación con lo que se evita la destrucción o lisis celular. Es un proceso físico-químico complejo

por el cual se mantiene a las estructuras orgánicas en el estado más parecido al que poseían en vida.

Los objetivos de la fijación son:

- Mantener las estructuras en el estado más parecido al que poseían in vivo. Evitar la lisis celular y la proliferación bacteriana
- Dar cierta solidez o dureza al tejido o material. La fijación detiene los procesos vitales pero en ciertas condiciones mantiene las actividades de algunos componentes moleculares, por ejemplo la actividad de algunas enzimas (65).

## TIPOS DE FIJADORES

- Físicos:  
Por ebullición.  
Por congelación: bajas temperaturas de  $-190\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Nitrógeno líquido, dióxido de carbono) permiten excelentes fijaciones.
- Químicos: se usan soluciones simples como alcoholes (etanol o metanol que pueden fijar células en extendidos) y formol al 10 %. El formol es una solución de aldehído fórmico al 40 % en agua destilada. De esta solución se toman 10 ml y se le agregan 10 ml de agua destilada (10 %).
- Se puede agregar a esta solución acetato de calcio, el que evita la oxidación del aldehído fórmico o ácido fórmico. El formol puede disolverse al 10 % en buffer de fosfato en lugar de agua destilada para mantener el pH a 7.4 (66).

**Mezclas fijadoras:** se usan diferentes fijadores en una sola mezcla para facilitar la fijación de ciertas estructuras. Ej.: líquidos de Bouin, Zenker. etc.

• **Relación del volumen del tejido a fijarse con el volumen del fijador:** es necesario que los trozos a fijar sean de un espesor no mayor de 0.5 mm. Para una buena fijación es necesario que la relación volumen del tejido volumen del fijador sea de 1/40.

• **Lavado:** después de la fijación el tejido debe ser convenientemente lavado con agua o bien con otras sustancias que eliminan restos de fijadores especiales.

**3) DESHIDRATACIÓN:** se coloca la muestra en alcoholes de concentración creciente para eliminar el agua que contenga ya que la parafina no es miscible con agua. Se utiliza etanol 70 %, 80 %, 96 % y 100 %.

**4) ACLARACIÓN:** son solventes que producen transparencia en los tejidos, además de solubilizar la parafina. Entre ellos se encuentran. Xilol, toluol, acetona, benceno. El más usado es el Xilol.

**5) INCLUSIÓN EN PARAFINA:** la parafina es una mezcla de hidrocarburos saturados que tienen diferentes puntos de fusión. Parafina blanda funde a 44 – 48°C y la parafina dura a 56 – 58°C.

La parafina se pone en estufa de cultivo a unos grados por encima de su punto de fusión. Se sumerge la muestra, se lleva a estufa unos minutos para que la parafina penetre en los tejidos. Luego se enfría bruscamente colocando el recipiente en hielo.

**6) CORTE:** se realiza mediante el uso del micrótopo. El micrótopo de congelación permite cortar el tejido después de fijarlo por frío, congela con dióxido de carbono y lo endurece para que luego pueda ser cortado. Es un método rápido y por eso se usa para el diagnóstico de biopsias obtenidas en el acto quirúrgico para que el cirujano proceda según este informe. Se lo usa también para visualización de lípidos y es muy útil en el estudio de tejido nervioso Los micrótopos para corte incluidos en parafina son: el de deslizamiento, en el que la cuchilla es móvil y el tejido que se corta está fijos y el tipo Minot, en el que el tejido se moviliza y la cuchilla está fija. Los cortes pueden tener un espesor de 4 a 100 mm o más, según los tejidos que se deseen estudiar.

**7) COLOCACIÓN SOBRE PORTAOBJETO:** Efectuados los cortes se colocan en agua tibia para que se extiendan y luego se recogen con un pincel y se los extienden en el portaobjetos y se dejan secar para su posterior coloración.

**8) ACLARAMIENTO:** se debe extraer todo la parafina del tejido y aclararlo nuevamente. Se utiliza Xilol.

**9) HIDRATACIÓN:** se debe hidratar el tejido ya que la mayoría de los colorantes son de base acuosa. Para ello se coloca el portaobjeto en soluciones de etanol de concentraciones decrecientes. Etanol 100 %, 96 %, 80 %, 70 % y Agua destilada

**10) COLORACIÓN:** es un completo complejo fisicoquímico que le confiere color a los tejidos durante tiempos prolongados. Las moléculas de colorantes tienen un grupo que es el que le confiere el color: cromóforo y otro que lo fija auxocromo. Los colorantes son sales pero se los clasifica en:

- Básicos: en donde la molécula de sal que colorea es la base como por ejemplo el azul de toluidina, azul de metileno, hematoxilina;
- Ácidos: donde la molécula de sal que colorea es el ácido como por ejemplo la eosina
- neutros: donde las dos partes de la solución salina proporcionan color, es un ejemplo de esta el eosinato de azul de metileno (65).

## **2.11 PROTOCOLO EXPERIMENTAL:**

### **2.11.1. MÉTODOS DE INDUCCIÓN DE ÚLCERAS GÁSTRICAS:**

La utilización de modelos animales de úlceras gástricas ha ayudado a comprender la complejidad y causa multifactorial de úlceras gastroduodenales. Hay varios modelos que han sido desarrollados. La mayoría están enfocados para hacer daño agudo. Se puede utilizar varias sustancias necrotizantes como etanol, ácidos o bases fuertes, AINES, isquemia a través de clampar las arterias gástricas y posterior re perfusión; o por estímulos estresantes (22). El uso de modelos agudos de daño gástrico se ha visto en la investigación de sustancias gastrolesivas y gastroprotectoras, y además para estudiar los mecanismos responsables para la inducción de úlceras gástricas (41). Cuando se quiere analizar el daño gástrico por sustancias necrotizantes el efecto dañino debe ser evaluado a nivel local en la mucosa gástrica. Razón por lo cual hay que administrar la sustancia utilizando una cánula. Los AINES más utilizados para inducir úlceras gástricas son Aspirina y la Indometacina. Los dos causan daño local, sin embargo la Indometacina, y los otros AINES, pueden provocar úlceras gástricas por mecanismos sistémicos por medio de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, que perjudiquen la microcirculación a nivel de la mucosa gástrica y promueven la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales (67). La Indometacina fue de los primeros AINES utilizados para la inducción de úlceras gástricas por su mayor potencial

ulcerogénico. El modelo de Indometacina utiliza una dosis de 20 a 40 mg/kg de peso en ratones produciendo múltiples úlceras gástricas luego de 6 horas aproximadamente (12). En otro estudio con ratas se utiliza una dosis de Indometacina de 6  $\mu$ mol/kg administrada por cánula gástrica por 14 días y luego sigue por siete días más junto con un medicamento anti ulceroso para ver su efecto cicatrizante (22).

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**ANTIULCEROSO:** Fármacos que bloquean la secreción de Ácido Clorhídrico y facilitan la reparación de la úlcera gástrica y duodenal (68) (69).

**ANTIÁCIDO:** evita o neutraliza el exceso de acidez (69).

**ACIDEZ:** Es la cualidad de ácido, aquello que tiene sabor como de agraz o de vinagre. Cuando se produce un exceso de ácido en el estómago, la persona sufre de acidez, un malestar que afecta varios aspectos de la vida (69).

**ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEOS (AINES):** son sustancias químicas con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético por lo que reduce los síntomas de la inflamación, alivia el dolor y la fiebre respectivamente. El término no esteroideo se refiere a que los efectos clínicos son similares a los de los corticoides pero no las acompañan las consecuencias secundarias que caracterizan a los esteroides (68) (69).

**DISPEPSIA:** Trastorno de la digestión que aparece después de las comidas y cuyos síntomas más frecuentes son náuseas, pesadez y dolor de estómago, ardor y flatulencia (69).

**DOSIS:** Cantidad de sustancia que se absorbe en 24 horas expresada con relación a kilogramos de peso corporal (68).

**EXUDADO:** Es líquido que se filtra desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos cercanos. Este líquido está compuesto de células, proteínas y materiales sólidos. El exudado puede supurar a partir de incisiones o de zonas de infección o inflamación. También se conoce como pus (68).

**GASTRINA:** Hormona secretada por la mucosa del estómago que estimula la secreción del jugo gástrico (48).

***Helicobacter pylori:*** Es una bacteria que infecta el epitelio gástrico humano. Muchas úlceras y algunos tipos de gastritis se deben a infecciones por H. pylori. En muchos casos, los sujetos infectados nunca llegan a desarrollar ningún tipo de síntoma (68) (69).

**PEPSINOGENO:** es una pro enzima, precursora de la pepsina. Es secretada por las células principales o zimogénicas, halladas en las glándulas fúndicas u oxínticas del estómago, que se encuentran principalmente en el cuerpo y fondo del mismo (68) (69).

**TOXICIDAD:** Es la capacidad de una sustancia de causar algún efecto nocivo sobre organismos vivos que depende de la cantidad administrada o absorbida,

vía de ingreso al organismo, distribución a lo largo del tiempo después de su administración, naturaleza y severidad del daño producido, tiempo necesario para producir el efecto (63).

**TÓXICO:** Es el agente que puede producir un efecto adverso, daño referido a la estructura y función del sistema, donde la introducción puede ser deliberada (efluentes) o accidental (derrames). La cantidad liberada debe superar un nivel de umbral para que se manifieste el efecto. Se establece la relación concentración / respuesta, duración de la exposición por medio de Ensayos de toxicidad (68) (63).

**TOXICIDAD AGUDA:** La toxicidad aguda tiene por objeto determinar los efectos de una dosis única y muy elevada de una sustancia. Usualmente, el punto final del estudio es la muerte del animal y la toxicidad aguda se expresa por la dosis letal 50, que viene a representar más o menos la dosis de la sustancia que produce la muerte en el 50% de los animales (68) (63).

**TOXINA:** Sustancia tóxica producida en el cuerpo de los seres vivos por la acción de los microorganismos (63).

**ÚLCERA PÉPTICA (UP):** Una úlcera es toda lesión de la piel o membrana mucosa con forma crateriforme (forma de un cráter, al perderse parte del tejido) y con escasa o nula tendencia a la cicatrización.

Una úlcera péptica o ulcus péptico es aquella que afecta la mucosa que recubre el estómago o el duodeno (69).

**XENOBIÓTICOS:** Es todo compuesto químico que no forme parte de la composición de los organismos vivos. Suelen ser contaminantes (concentración en exceso) de determinados ambientes y generalmente ejercen algún tipo de efecto sobre los seres vivos, aunque no tengan toxicidad aguda (68).

## CAPITULO III MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. MATERIALES BIOLÓGICOS

#### 3.1.1. MUESTRA VEGETAL

- Corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata - Rata)

#### 3.1.2. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

- Ratas albinas hembras raza Holtzman (Anexo N°2)
- Ratonos albinos raza *Mus músculus* (Anexo N°2)

#### 3.1.3. FÁRMACOS EMPLEADOS

- Ranitidina (300 mg) como patrón 100 mg/Kg. de peso.
- Indometacina como agente ulcerogénico 80 mg/Kg. de peso.

### 3.2. MATERIALES E INSTRUMENTOS DE LABORATORIO

#### 3.2.1. MATERIALES DE CAMPO

- Tijeras de podar
- Bolsas de polietileno
- Bolsas de papel craft
- Papel periódico
- Cuaderno de campo
- Lápiz, marcador
- Etanol 96°
- Rociador
- Balanza

#### 3.2.2. MATERIALES DE LABORATORIO

- Baguetas.
- Lunas de reloj.
- Placas Petri.
- Goteros.



- Embudos.
- Tubos de ensayo.
- Vasos precipitados de 50, 100, 200 y 500 mL.
- Matraz Erlenmeyer 100 mL.
- Porta y cubre objetos.
- Papel filtro.
- Jeringa descartables
- Guantes
- Barbijos

### **3.2.3. INSTRUMENTOS Y EQUIPOS DE LABORATORIO**

- Rotavapor
- Cocinas eléctricas
- Horno o estufas
- Microscopio óptico (Leika- Alemán)
- Microtomo
- Balanza de platillo y digital
- Lupa
- Gradilla
- Molino de grano
- Tamiz

### **3.2.4. REACTIVOS**

- Ninhidrina 10 % (Merck)
- Solución de lugol (Merck)
- Ferrocianuro de potasio (Merck)
- Reactivo de Dragendorft
- Reactivo de Burchard
- Reactivo de Lieberman - Burchard
- Reactivo de Benedit
- Reactivo de Fehling
- Reactivo de Barfoef
- Reactivo de Tollens

- Reactivo de Molish
- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Baljet
- Reactivo de Legal
- Cloruro férrico
- Colorante de hematoxilina-eosina
- Hidróxido de potasio al 5 %, y 2 N

### **3.2.5. SOLVENTES**

- Hexano (Perú Químicos)
- Bencina
- Benceno
- Éter etílico
- Acetona
- Cloroformo (Perú Químicos)
- Etanol 40 %, 50 %, 60 %, 70 % y 80 % 96 %
- Metanol
- Formol 40 % (Perú Químicos)
- Agua destilada
- Solución salina 0.9 %

### **3.2.6. OTROS MATERIALES**

- Jaulas
- Sonda metálica para administración peroral
- Equipo de disección para cirugía menor
- Malla para Secar
- Algodón
- Detergentes
- Alfileres
- Tablas de tecnopor
- Antisépticos

### **3.3. LUGAR DE EJECUCIÓN:**

- Laboratorio De Química De La Universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco
- Laboratorio De Farmacología De La Universidad Nacional Mayor De San Marcos
- Laboratorio De Patología De La Universidad Nacional Mayor De San Marcos

### **3.4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.4.1. DISEÑO METODOLÓGICO**

##### **3.4.1.1. TIPO DE ESTUDIO**

Para la determinación de la evaluación del efecto antiulcerosa se realizó un estudio cuasi experimental (puesto que se analizó una variable independiente (Dosis del extracto hidroalcohólico al 70 %) que afecta a la variable dependiente (efecto antiulceroso), prospectivo (la investigación se realizó en tiempo actual y la información se registró según vayan ocurriendo los fenómenos.), transversal (la investigación se desarrolló en un momento único, haciendo un corte en el tiempo); orientado a demostrar el probable efecto antiulcerosa del extracto.

Para la determinación de la toxicidad aguda se realizó un estudio cuasi experimental (ya que los sujetos de experimentación fueron asignados al azar), prospectivo (por el tiempo de ocurrencia de los hechos), longitudinal (por el periodo y secuencia del estudio); orientado a demostrar la probable toxicidad en animales de experimentación en un periodo de 7 días administrando por vía oral única dosis del extracto en distintos grupos de trabajo.

##### **3.4.2. SUJETOS DE EXPERIMENTACIÓN**

- Se utilizaron ratas hembras de la raza Holtzman de 2 meses de edad con un peso aproximado de 180 - 250g. Para la evaluación del efecto antiulcerosa.
- Se utilizaron ratones de la raza *Mus músculus* de 2 meses de edad con un peso de 24 g para la evaluación de la toxicidad aguda.

### 3.5. DISEÑO EXPERIMENTAL

#### A.- DISEÑO EXPERIMENTAL DEL EFECTO ANTIULCEROSO

<b>G1</b>	<b>X1</b>	<b>O1</b>
<b>G2</b>	<b>X2</b>	<b>O2</b>
<b>G3</b>	<b>X3</b>	<b>O3</b>
<b>G4</b>	<b>X4</b>	<b>O4</b>
<b>G5</b>	<b>X5</b>	<b>O5</b>
<b>G6</b>	<b>X6</b>	<b>O6</b>

#### 3.5.1. CODIFICACIÓN

**G:** Grupo de animales de experimentación.

**X:** Dosis del extracto

**O:** Medición de la prueba (úlceras).

**DONDE:**

G1: Grupo control formado por 5 ratas (Solución fisiológica)

G2: Grupo patrón formado por 5 ratas (Ranitidina).

G3 – G6: Grupo A, Grupo B, Grupo C, Grupo D, compuestos por 5 ratas, cada uno sometido a diferentes dosis del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*

X1: Suero fisiológico de 4 mL/kg.

X2: Ranitidina 100 mg/Kg.

X3: 100 mg/Kg del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*

X4: 200 mg/Kg del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*

X5; 300 mg/Kg del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*

X6: 500 mg/Kg del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.

O1, O2, O3, O4, O5, O6: Medición y observación de la prueba.

## B.- DISEÑO EXPERIMENTAL DE TOXICIDAD AGUDA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA DL<sub>50</sub> POR EL MÉTODO DE VEGA Y CARRILLO

Los 11 grupos de la pre prueba estarán formados por dos animales de experimentación según la tabla del método de Vega y Carrillo

G <sub>1</sub>	X <sub>1</sub>	O <sub>1</sub>	O <sub>12</sub>	O <sub>23</sub>	O <sub>34</sub>	O <sub>45</sub>	O <sub>56</sub>	O <sub>67</sub>	O <sub>78</sub>
G <sub>2</sub>	X <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	O <sub>13</sub>	O <sub>24</sub>	O <sub>35</sub>	O <sub>46</sub>	O <sub>57</sub>	O <sub>68</sub>	O <sub>79</sub>
G <sub>3</sub>	X <sub>3</sub>	O <sub>3</sub>	O <sub>14</sub>	O <sub>25</sub>	O <sub>36</sub>	O <sub>47</sub>	O <sub>58</sub>	O <sub>69</sub>	O <sub>80</sub>
G <sub>4</sub>	X <sub>4</sub>	O <sub>4</sub>	O <sub>15</sub>	O <sub>26</sub>	O <sub>37</sub>	O <sub>48</sub>	O <sub>59</sub>	O <sub>70</sub>	O <sub>81</sub>
G <sub>5</sub>	X <sub>5</sub>	O <sub>5</sub>	O <sub>16</sub>	O <sub>27</sub>	O <sub>38</sub>	O <sub>49</sub>	O <sub>60</sub>	O <sub>71</sub>	O <sub>82</sub>
G <sub>6</sub>	X <sub>6</sub>	O <sub>6</sub>	O <sub>17</sub>	O <sub>28</sub>	O <sub>39</sub>	O <sub>50</sub>	O <sub>61</sub>	O <sub>72</sub>	O <sub>83</sub>
G <sub>7</sub>	X <sub>7</sub>	O <sub>7</sub>	O <sub>18</sub>	O <sub>29</sub>	O <sub>40</sub>	O <sub>51</sub>	O <sub>62</sub>	O <sub>73</sub>	O <sub>84</sub>
G <sub>8</sub>	X <sub>8</sub>	O <sub>8</sub>	O <sub>19</sub>	O <sub>30</sub>	O <sub>41</sub>	O <sub>52</sub>	O <sub>63</sub>	O <sub>74</sub>	O <sub>85</sub>
G <sub>9</sub>	X <sub>9</sub>	O <sub>9</sub>	O <sub>20</sub>	O <sub>31</sub>	O <sub>42</sub>	O <sub>53</sub>	O <sub>64</sub>	O <sub>75</sub>	O <sub>86</sub>
G <sub>10</sub>	X <sub>10</sub>	O <sub>10</sub>	O <sub>21</sub>	O <sub>32</sub>	O <sub>43</sub>	O <sub>54</sub>	O <sub>65</sub>	O <sub>76</sub>	O <sub>87</sub>
G <sub>11</sub>	X <sub>11</sub>	O <sub>11</sub>	O <sub>22</sub>	O <sub>33</sub>	O <sub>44</sub>	O <sub>55</sub>	O <sub>66</sub>	O <sub>77</sub>	O <sub>88</sub>

### CODIFICACIÓN

**G:** Grupo de animales de experimentación.

**X:** Dosis del extracto

**O:** Medición de la prueba (toxicidad aguda)

DONDE:

G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, G<sub>5</sub>, G<sub>6</sub>, G<sub>7</sub>, G<sub>8</sub>, G<sub>9</sub>, G<sub>10</sub>, G<sub>11</sub>: Grupos experimentales formados por 2 ratones.

- X<sub>1</sub>: Dosis de 500 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (rata rata).
- X<sub>2</sub>: Dosis de 1000 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.

- X<sub>3</sub>: Dosis de 3000 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.
- X<sub>4</sub>: Dosis de 5000 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.
- X<sub>5</sub>: Dosis de 7000 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.
- X<sub>6</sub>: Dosis de 9000 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.
- X<sub>7</sub>: Dosis 11000 mg/Kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.
- X<sub>8</sub>: Dosis de 13000 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.
- X<sub>9</sub>: Dosis de 15000 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.
- X<sub>10</sub>: Dosis de 20000 mg/kg del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.
- X<sub>11</sub>: suero fisiológico 4ml /Kg.
- O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, O<sub>4</sub>, O<sub>5</sub>, O<sub>6</sub>, O<sub>7</sub>, O<sub>8</sub>, O<sub>9</sub>, O<sub>10</sub>, O<sub>11</sub>: Observación del efecto tóxico agudo o muerte a los 5 minutos.
- O<sub>12</sub> O<sub>13</sub>O<sub>14</sub>O<sub>15</sub>O<sub>16</sub>O<sub>17</sub>O<sub>18</sub>, O<sub>19</sub>O<sub>20</sub> O<sub>21</sub> O<sub>22</sub>: Observación del efecto tóxico agudo o muerte a los 10 minutos.
- O<sub>23</sub>O<sub>24</sub>,O<sub>25</sub>O<sub>26</sub>O<sub>27</sub>O<sub>28</sub>O<sub>29</sub>O<sub>30</sub> O<sub>31</sub>O<sub>32</sub>O<sub>33</sub>: Observación del efecto tóxico agudo o muerte a los 15 minutos.
- O<sub>34</sub>O<sub>35</sub>O<sub>36</sub>O<sub>37</sub>O<sub>38</sub>O<sub>39</sub>O<sub>40</sub> O<sub>41</sub>O<sub>42</sub>O<sub>43</sub>O<sub>44</sub>: Observación del efecto tóxico agudo o muerte a los 30 minutos.
- O<sub>45</sub>O<sub>46</sub>O<sub>47</sub>O<sub>48</sub>O<sub>49</sub>O<sub>50</sub> O<sub>51</sub>O<sub>52</sub>O<sub>53</sub>O<sub>54</sub>O<sub>55</sub>: Observación del efecto tóxico agudo o muerte a los 60 minutos.
- O<sub>56</sub>O<sub>57</sub>O<sub>58</sub>O<sub>59</sub>O<sub>60</sub> O<sub>61</sub>O<sub>62</sub>O<sub>63</sub>O<sub>64</sub>O<sub>65</sub>O<sub>66</sub>: Observación del efecto tóxico agudo o muerte a las 2 horas.
- O<sub>67</sub>O<sub>68</sub>O<sub>69</sub>O<sub>70</sub>O<sub>71</sub>O<sub>72</sub>O<sub>73</sub>O<sub>74</sub>O<sub>75</sub>O<sub>76</sub>O<sub>77</sub>: Observación del efecto tóxico agudo o muerte a las 6 horas.
- O<sub>78</sub>O<sub>79</sub>O<sub>80</sub> O<sub>81</sub>O<sub>82</sub>O<sub>83</sub>O<sub>84</sub>O<sub>85</sub> O<sub>86</sub>O<sub>87</sub>O<sub>88</sub>: Observación del efecto tóxico agudo o muerte a las 24 horas.

### 3.6. VARIABLES IMPLICADAS

#### 3.6.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

**DOSIS DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA - RATA).**

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** Se define como la cantidad de extracto en mg/Kg de peso corporal obtenido por maceración con etanol al 70 % que posee una composición química que le proporciona una acción farmacológica útil en terapéutica (17).

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

- TIPO DE VARIABLE : Independiente
- NATURALEZA : Cuantitativa
- FORMA DE MEDICIÓN : Directa
- ESCALA : Razón
- INDICADOR : Cantidad de dosis administrada.
- INSTRUMENTO : Balanza analítica
- UNIDAD DE MEDIDA : mg/Kg
- EXPRESIÓN FINAL : mg/Kg de peso

#### 3.6.2. VARIABLES DEPENDIENTES

**A.- EFECTO ANTIULCEROSO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA-RATA) EN RATA ALBINA.**

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** Es la capacidad que tiene una sustancia de prevenir y proteger la mucosa gástrica contra sustancias lesivas que irritan y causan úlceras sobre la mucosa (69).

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** El efecto antiulceroso fue medido, mediante el grado de lesión de la mucosa gástrica producidas por inducción con indometacina luego de la administración del extracto hidroalcohólico al 70 % de las cortezas de *Triumfetta bogotensis* (Rata rata) a las diferentes dosis expresadas en porcentajes mediante una observación macroscópica y microscópica. (1) (46)

- TIPO DE VARIABLE : Dependiente
- NATURALEZA : Cuantitativa
- FORMA DE MEDICIÓN : Directa
- ESCALA : Razón



- **INSTRUMENTO** : Regla milimetrada, lupa, microscopio
- **INDICADORES** : Determinación del grado de lesión de la mucosa gástrica. Se determinó macroscópicamente por observación con una lupa y medidos con una regla milimetrada; microscópicamente a través del microscopio se observó las lesiones.
- **UNIDAD DE MEDIDA** : Número de lesiones producidas expresado en porcentaje de inhibición ulcerosa
- **EXPRESIÓN FINAL** : Porcentaje de inhibición ulcerosa.

## **B.- TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA-RATA) EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN**

### **DEFINICIÓN CONCEPTUAL:**

Es la capacidad de una sustancia de ser directamente mortal cuando se administra una sola vez en 24 horas a seres vivos produciéndoles la muerte. La toxicidad aguda se manifiesta con la dosis letal media (DL50) (64) (63).

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** La toxicidad aguda se midió, mediante la observación y conteo de ratones vivos y muertos luego de la administración del extracto hidroalcohólico al 70 % de las cortezas de *Triumfetta bogotensis* (Rata-rata) a las diferentes dosis.

- **NATURALEZA** : Cuantitativa
- **FORMA DE MEDICIÓN** : Directa
- **INDICADOR** : Efecto Nocivo/ concentración
- **ESCALA** : Razón
- **INSTRUMENTO** : Visual.
- **UNIDAD DE MEDIDA** : Número de animales muertos.
- **PROCEDIMIENTO** : Observación de los diferentes signos y síntomas durante las primeras 24 horas después de la administración de los extractos hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (rata - rata)
- **EXPRESIÓN FINAL** : porcentaje de animales muertos respecto a los animales vivos.

### 3.6.3. VARIABLES NO IMPLICADAS

#### 3.6.3.1. DE LA PLANTA EN ESTUDIO

- **Estadío de crecimiento:** Se recolectaron las cortezas de *Triumfetta bogotensis* (Rata rata).
- **Altitud de recolección:** Se recolectaron en el Distrito de Huayopata a 1800 msnm. En el departamento del Cusco.
- **Temporada de recolección:** Se recolectaron en los meses de septiembre y octubre del 2016.

#### 3.6.3.2. DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

- **Sexo:** Se utilizaron animales: Ratas Hembras para el efecto antiulceroso.  
Ratones para la toxicidad aguda.
- **Peso:** Variable de sujeto que se define como la masa que presenta cada unidad experimental. Se utilizaron animales con un peso promedio de: 180 – 250 g para el efecto antiulceroso y ratones con un peso de 24 g para la determinación de la toxicidad aguda.

### 3.7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES :

TABLA N°5

VARIABLE		OPERACIONALIZACIÓN						
		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA	FORMA DE MEDICIÓN	ESCALA	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	EXPRESIÓN FINAL
VARIABLE INDEPENDIENTE	Dosis del extracto Hidroalcohólico Al 70 % De La Corteza De <i>Triumfetta Bogotensis</i> (Rata-Rata)	Es la cantidad de extracto en mg/Kg de peso obtenido por maceración con etanol al 70 % que posee una composición química que le proporciona una acción farmacológica (17)	Cuantitativa	Directa	Razón	Cantidad de dosis administrada.	mg/Kg	de peso
	Efecto Antiulceroso	Es la capacidad que tiene una sustancia de prevenir y proteger la mucosa gástrica contra sustancias lesivas que irritan y causan úlceras sobre la mucosa (69)	Cuantitativa	Directa	Razón	Determinación del grado de lesión de la mucosa gástrica.	Número de úlceras gástricas producidas.	Porcentaje de inhibición ulcerosa
VARIABLES DEPENDIENTES		Toxicidad aguda	Cuantitativa	Directa	ordinal	Efecto Nocivo/concentración	Número de animales muertos.	Porcentaje de animales muertos respecto a los animales vivos.

### **3.8. CRITERIOS DE SELECCIÓN (INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN)**

#### **3.8.1. DEL MATERIAL VEGETAL**

**SE INCLUYEN:** muestras de cortezas de *Triumfetta bogotensis* sin daño aparente, libre de parásitos, contaminación.

**SE EXCLUYEN:** Muestras de corteza en mal estado, dañadas, secas, o con ataque de bacterias, hongos, plagas, etc.

#### **3.8.2. DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN**

**SE INCLUYEN:**

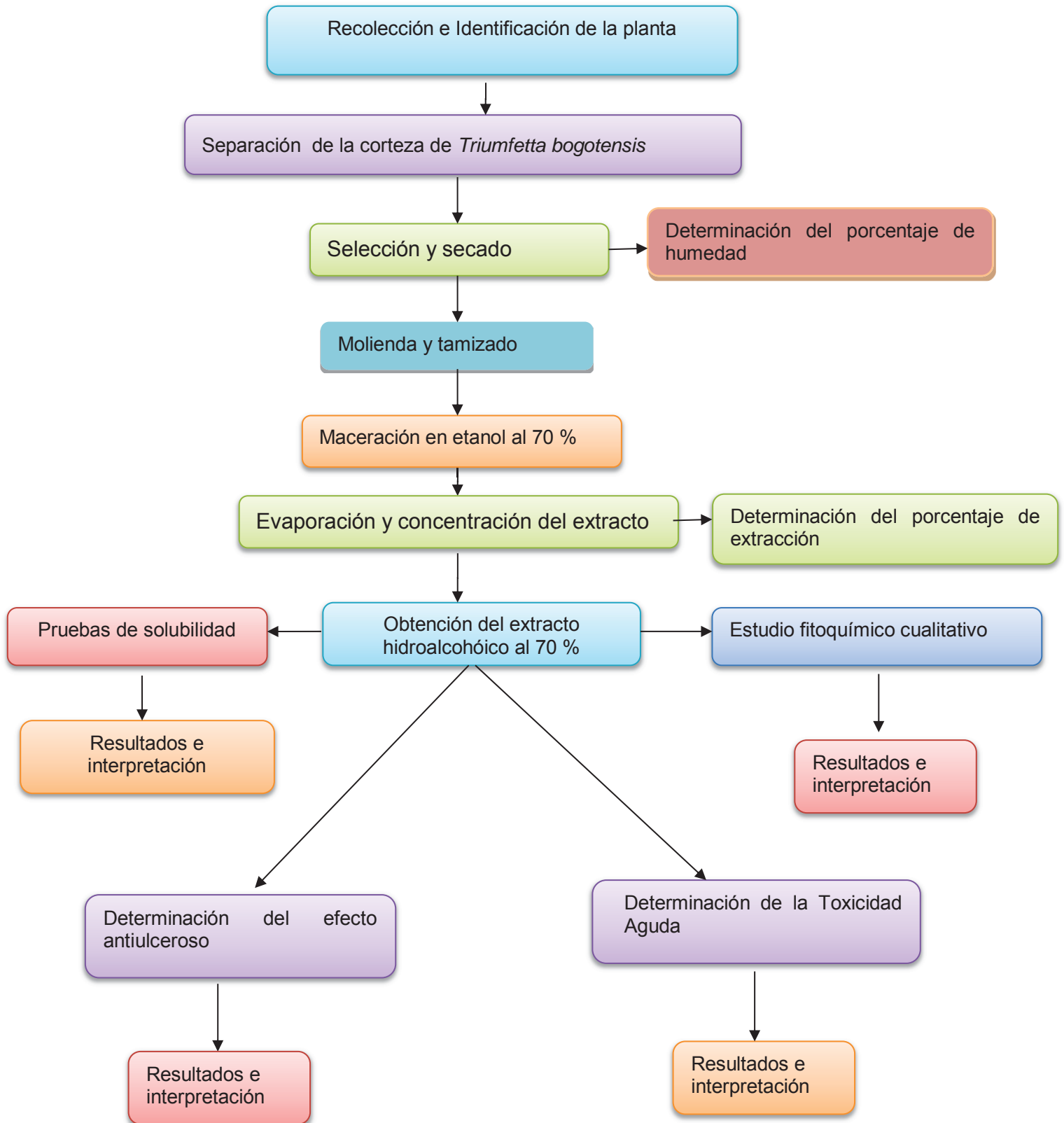
- Animales de experimentación ratas hembras de la raza Holtzman de 2 meses de edad, con un peso promedio de 180 -250 g para el estudio anti ulceroso.
- Se incluyeron ratones albinos machos de la raza *Mus musculus* de dos meses de edad con un peso promedio de 24 g para el ensayo de toxicidad aguda.

**SE EXCLUYEN:**

- Animales de experimentación machos y hembras que posean alguna enfermedad, que sobre pase el promedio o con bajo peso.
- Se excluyeron ratones albinos de bajo peso o sobrepasen el margen establecido, con alguna enfermedad.

### 3.9. PROCEDIMIENTOS:

#### 3.9.1. FLUJOGRAMA DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



## **3.9.2. MUESTREO Y PREPARACIÓN DEL VEGETAL**

### **3.9.2.1. RECOLECCIÓN:**

La zona de recolección fue el Distrito de Huayopata (Localidad de Sicre), departamento del Cusco, que se encuentra a unos 1800 m.s.n.m. La muestra vegetal fue recolectada durante las primeras horas de la mañana en bolsas de papel con etanol de 96°, con el fin de evitar la degradación enzimática de los metabolitos secundarios.

### **3.9.2.2. SELECCIÓN**

El material colectado fue cuidadosamente seleccionado, tomando en cuenta que las ramas estén libres de partículas de polvo, manchas, insectos y hongos de donde se sacará la corteza.

### **3.9.2.3. SECADO**

Se secó en mallas de plástico, en un área ventilada y sombreada, a temperatura ambiente por un lapso promedio de 1 mes.

### **3.9.2.4. MOLIENDA**

Se realizó con el fin de transformar el material vegetal en un polvo fino, utilizando un molino de granos, limpio y seco, previa desinfección con etanol. Ello con el fin de que la muestra tenga el mayor contacto con el solvente en el proceso de maceración.

### **3.9.2.5. TAMIZADO**

Después de la molienda se tamizó la muestra en una malla número 3. Finalmente el material vegetal se coloca en frascos oscuros debidamente rotulados con el nombre de la planta y fecha de maceración.

## **3.9.3. DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD (H)**

Para determinar el porcentaje de humedad se utilizó el método gravimétrico, determinando la pérdida de agua por desecación en una estufa.

La determinación del porcentaje de humedad se realizó por triplicado, en placas Petri con 5 g de muestra fresca (corteza de rata rata), trozados en piezas pequeñas, las cuales fueron introducidos a la estufa a una temperatura de 110°C por 2 horas, hasta obtener la muestra de peso constante, para luego determinar el porcentaje de humedad mediante la siguiente relación.

$$\%H = \frac{PMF - PMS}{PMF} \times 100$$

Dónde:

- % H: Porcentaje de humedad.
- PMF: Peso de muestra fresca.
- PMS: Peso de muestra seca.

### 3.9.4. EXTRACCIÓN

Se eligió el método de maceración simple, en la cual el material vegetal está en contacto con un volumen de solvente durante un periodo de tiempo determinado.

En una proporción de 1:10

Pulverizada la corteza de *Triumfetta bogotensis* (rata - rata), la cual se sometió a maceración con el solvente etanol 70 % con agitación constante, por un periodo de 15 días a temperatura ambiente. Posteriormente fueron filtrados cada 3 días, hasta llegar a agotamiento.

### OBTENCIÓN DEL EXTRACTO

Los filtrados obtenidos se concentraron hasta la tercera parte de su volumen en un rota vapor luego este volumen se concentró hasta sequedad en estufa a 40 °C para finalmente obtener el extracto, en el cual se realizó las pruebas fitoquímicas, de solubilidad y farmacológicas.

### 3.9.5. PORCENTAJE DE EXTRACCIÓN O RENDIMIENTO

El porcentaje de rendimiento de la especie se calculó con la siguiente expresión:

$$\%EES = \frac{PF}{PI} \times 100$$

Dónde:

- %EES = Porcentaje de extracción del extracto seco.
- PF =Peso final del extracto seco.
- PI = Peso inicial de la muestra seca molida. (16)

### 3.9.6. PRUEBAS DE SOLUBILIDAD

Para realizar la prueba de solubilidad se tomaron aproximadamente 100 mg del extracto de la planta en diferentes tubos de ensayo, luego se agregó 1mL del solvente de diferentes polaridades (desde los más apolares hasta los más polares). (16) (17) Los solventes para las pruebas de solubilidad que se usaron fueron:

**TABLA N° 6**  
**SOLVENTES UTILIZADOS PARA LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD**

solvente
Agua destilada
Metanol
Etanol 40%
Etanol 50 %
Etanol 60 %
Etanol 70 %
Etanol 80 %
Acetona
Éter etílico
Benceno
Cloroformo
Hexano

FUENTE: Villar, Bruneton (17) (70)

### 3.9.7. ANÁLISIS FITOQUÍMICO CUALITATIVO

El extracto obtenido se sometió a pruebas fitoquímicas cualitativas para la identificación de los grupos de metabolitos primarios y secundarios.

Para ello se utilizaron pruebas de coloración y precipitación, para la identificación de dichos metabolitos en el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata - Rata) como se muestra a continuación:



**TABLA N° 7**

**PRUEBAS DEL ANÁLISIS FITOQUÍMICO CUALITATIVO**

METABOLITOS SECUNDARIOS	REACTIVO
Alcaloides	Dragendorff
	Mayer
Almidón	Lugol
Aminoácidos	Ninhidrina
Antocianinas	Amoniaco
Compuestos fenólicos	Cloruro férrico al 5%
Flavonoides	Shinoda
Grasas y aceites	Ensayo de sudán
Glicosidos	Benedict
	Fehling A y B
Gomas	Acetato básico de plomo
Lactonas	Ensayo de baijet
Mucílagos	Acetato neutro de plomo
Quinonas	Borntrager
Saponinas	Espuma
Taninos	Gelatina – sal
Triterpenoides	Lieberman- Burchard

FUENTE: Villar, Bruneton. (17) (70)

**3.9.8. DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTIULCEROSO DE *Triumfetta bogotensis* “Rata - Rata” EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR INDOMETACINA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.**

**3.9.8.1. FUNDAMENTO TEÓRICO**

Los AINES más utilizados para inducir úlceras gástricas son Aspirina y la Indometacina. Sin embargo la Indometacina, y los otros AINES, provocan úlceras gástricas por mecanismos sistémicos por medio de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, que perjudiquen la microcirculación a nivel de la mucosa gástrica y promueven la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales (67). La Indometacina fue de los primeros AINES utilizados para la inducción de úlceras gástricas por su mayor potencial ulcerogénico. El modelo de Indometacina utiliza una dosis de 20 a 40 mg/kg de peso en ratones produciendo múltiples úlceras gástricas luego de 6 horas aproximadamente (12). En otro estudio con ratas se utiliza una dosis de Indometacina de 6  $\mu$ mol/kg administrada por cánula gástrica por 14 días y luego sigue por siete días más junto con un medicamento anti ulceroso para ver su efecto cicatrizante (22).

## A. MATERIAL BIOLÓGICO

Se utilizaron 30 ratas hembras de raza Holtzman con un peso promedio de 180 - 250 g, de dos meses de edad. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 h antes de comenzar el experimento, dejándolos únicamente con agua ad libitum. (1)

## B. PATRÓN

- Ranitidina 300 mg (comprimido): 100 mg/kg.

## C. AGENTE ULCEROGÉNICO

Para la producción de las úlceras se utilizó indometacina QP, se disolvió en propilenglicol la cantidad necesaria de indometacina para administrar una dosis de 80 mg/Kg.

## D. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

El material biológico se distribuye aleatoriamente en 6 grupos de 5 animales cada uno de la siguiente forma.

**TABLA N° 8**

**DISTRIBUCIÓN DE LAS RATAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIULCEROSA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN**

<b>GRUPOS</b>	<b>TRATAMIENTOS</b>	<b>DOSIS</b>	<b>DOSIS INDOMETACINA</b>
<b>GRUPO CONTROL</b>	Solución de suero fisiológico	4 mL/ kg	80 mg/Kg
<b>GRUPO PATRÓN</b>	Ranitidina + indometacina	100 mg/kg	80 mg/Kg
<b>GRUPO A</b>	Extracto Hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> + Indometacina	100 mg/kg	80 mg/Kg
<b>GRUPO B</b>	Extracto Hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> + Indometacina	200 mg/Kg	80 mg/Kg
<b>GRUPO C</b>	Extracto Hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> + Indometacina	300 mg/Kg	80 mg/Kg
<b>GRUPO D</b>	Extracto Hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> + Indometacina	500 mg/Kg	80 mg/Kg

**FUENTE:** Método de Lee en Arroyo Acevedo J. (1)

## E. PROCEDIMIENTO

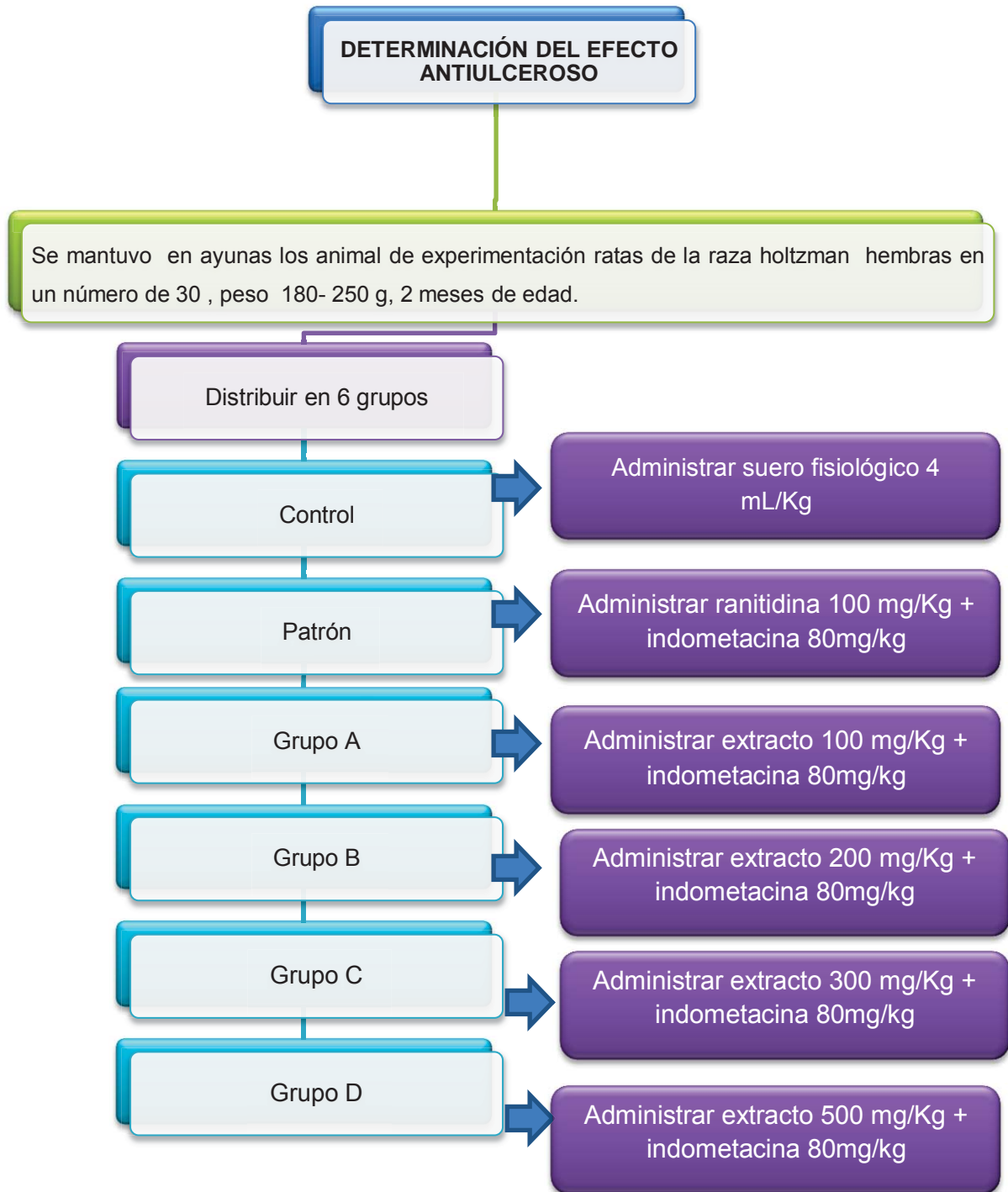
- Se aclimataron a las ratas por dos días en jaulas metálicas con viruta de madera; en condiciones estándares de iluminación y temperatura, para eliminar el efecto del estrés, con alimentos y agua a libertad.
- Se utilizaron 30 ratas de la cepa Holtzman (180-250 g), los cuales se pesaron, codificaron y randomizaron en grupos, mínimo de 5 ratas por grupo, teniendo en cuenta el diseño de la tabla N° 8
- Treinta minutos después de la administración del extracto de *Triumfetta bogotensis* “Rata- Rata”, Ranitidina y suero fisiológico se le administra Indometacina disuelta en propilenglicol en una dosis de 80 mg/Kg peso del animal de experimentación.
- Los animales se sacrificaron 8 h después y los estómagos se abrieron por la curvatura mayor.
- Se lavó cuidadosamente con una corriente suave de agua, se extendieron los estómagos sobre una tabla de tecnopor mediante alfileres, observándose y cuantificándose las úlceras formadas y procediéndose a su valoración.
- La severidad de las lesiones se analizaron por observación macroscópica y microscópica y se evaluó de acuerdo con la escala de Marhuenda y la de Gamberini *et al.* según la tabla N° 9 y 10 respectivamente (1) (2) (41).

## RESULTADOS:

El recuento se efectuó visualmente, utilizando una lupa, midiéndose la longitud de cada una de las lesiones y sumándolas. El grado y aspecto de la mucosa se mide según la escala de Marhuenda, el índice de la lesión ulcerosa, se evaluó sumando el número de lesiones, teniendo en cuenta su tamaño, ocurrencia de hemorragia, pérdida de plegado y decoloración, de acuerdo a la metodología de Gamberini *et al.* Cuando la úlcera es puntiforme se considera una longitud de 0.5 mm

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del lote control.

## FLUJOGRAMA DEL EFECTO ANTIULCEROSO



### DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE INHIBICIÓN DE LA ULCERACIÓN

Se determinó la severidad de las lesiones (índice de lesión) de acuerdo con los criterios previamente establecidos por: Marhuenda y Gamberini et al. 1991) (1) (71).

**TABLA N° 9**  
**ESCALA DE MARHUENDA PARA CALIFICAR EL GRADO Y ASPECTO DE LA**  
**MUCOSA SOMETIDA A INDUCCIÓN DE ÚLCERA**  
**GÁSTRICA**

<b>GRADO</b>	<b>ASPECTO DE LA MUCOSA</b>
0	Sin lesión
1	Úlceras hemorrágicas, finas dispersas y de longitud menor de 2 mm.
2	Una úlcera hemorrágica fina de longitud menor de 2 mm.
3	Más de una úlcera de grado 2.
4	Una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.
5	De una a tres úlceras de grado 4.
6	De 4 a 5 úlceras de grado 4.
7	Más de 6 úlceras de grado 4
8	Lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia.

**FUENTE:** Castillo Valdez (22)

**TABLA N° 10**  
**CÁLCULO DEL ÍNDICE DE LA LESIÓN ULCEROSA SEGÚN GAMBERINI ET AL.**  
**1991**

<b>PUNTAJE</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>
1 PUNTO	La pérdida de la morfología normal, mucosa de coloración, edema de la mucosa o hemorragias.
2 PUNTOS	Puntos petequiales (hasta 9)
3 PUNTOS	Punto petequial(10 o más)
N* X 2 PUNTOS	úlceras (de hasta 1 mm)
N* X 3 PUNTOS	úlceras (> 1mm o mas)
N* X 4 PUNTOS	úlceras perforadas

Fuente: Arroyo Acevedo J. Modelos experimentales para determinar el efecto antiulceroso. (1)

Donde N\* = número de úlceras encontradas

El recuento se efectuó visualmente, utilizando una lupa, midiéndose la longitud en milímetros de las úlceras agudas producidas en cada estómago. Se calculó la puntuación total (la suma del puntaje total para todas las ratas del mismo grupo).

El puntaje total se expresó en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, Cuando la úlcera es puntiforme se considera una longitud de 0.5 mm.

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

$$\% \text{ inhibición IIU} = (\text{IUC} - \text{IUP} / \text{IUC}) \times 100$$

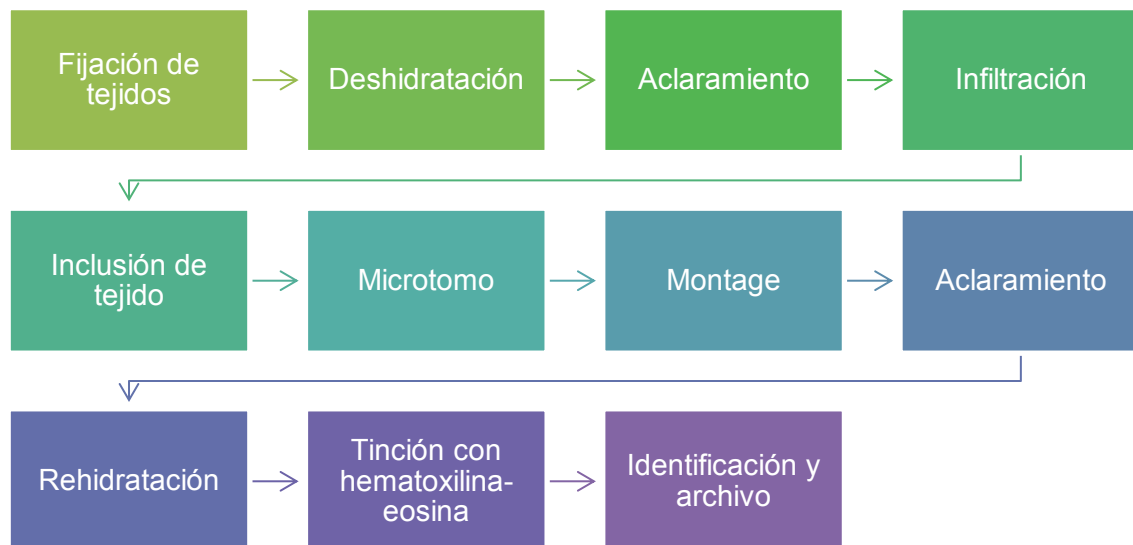
Dónde:

- **%IIU** = porcentaje de inhibición del índice ulceroso.
- **IUC** = índice ulceroso del control.
- **IUP** = índice ulceroso del problema.

### 3.9.9. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

El estudio histopatológico de los estómagos fue realizado por tinción de hematoxilina – eosina en los laboratorios de Patología De La Universidad Mayor De San Marcos, Sede Hospital Loayza.

#### PROCEDIMIENTO SECUENCIAL DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO



#### PROCEDIMIENTO:

**OBTENCIÓN DE MUESTRA:** se obtuvo mediante la extirpación del estómago de rata, del cual se cortó pequeños fragmentos de tejido.

**FIJACIÓN.** Se realizó introduciendo la muestra dentro de una solución de formol al 10 %, cuya finalidad al aplicarlo es detener la vida de las células e impedir las modificaciones post mortem que pueda sufrir la célula (procesos autolíticos),

manteniendo la estructura morfológica de células y tejidos sin que ocurran cambios notables en ellos.

**DESHIDRATACIÓN:** se realizó mediante inclusión del tejido dentro de una solución de alcohol de concentración creciente por un tiempo determinado como se muestra en el cuadro. Con el que se removió el agua de los tejidos fijados.

- |  |
|--|
| 1) Alcohol etílico al 70 % ----- 12 horas          |
| 2) Alcohol etílico al 70 % ----- 12 horas          |
| 3) Alcohol etílico al 95 % ----- 1 hora            |
| 4) Alcohol etílico al 95 % ----- 1 hora            |
| 5) Alcohol etílico al 100 % (absoluto) -----1 hora |
| Alcohol etílico al 100 % (absoluto)-----1 a 1.5    |

**ACLARAMIENTO:** Se realizó empleando el xilol. El procedimiento de diafanización se realiza de la siguiente manera

- |  |
|--|
| 6) Alcohol absoluto (50%) - xilol (50%)-----1 hora |
| 7) Xilol-----1 hora                                |
| 8) Xilol-----1 hora                                |

Nota: las muestras deben agitarse continuamente para permitir la renovación de los líquidos

**INFILTRACIÓN:** La penetración de la parafina al interior de los tejidos se efectuó cuando ésta estuvo en estado líquido. La parafina diluida se colocó en seis recipientes dentro de la estufa. Con una capacidad de 1000 a 1500 mL.

- |   |
|---|
| 9) Primer baño de parafina-----1 a 1.5 horas    |
| 10) Segundo baño de parafina-----1 a 1.5 horas  |
| 11) Tercer baño de parafina-----30 a 60 minutos |
- Nota: agitar las muestras con cierta frecuencia

**MICRÓTOMO (OBTENCIÓN DE LOS CORTES)** En esta etapa, los tejidos y la parafina integran un solo bloque que, posee la dureza y la consistencia suficientes para obtener secciones delgadas y transparentes.

**EXTENSIÓN Y ADHESIÓN DE LOS CORTES AL PORTAOBJETOS:** Los cortes obtenidos, aislados o en forma de cintas, generalmente se presentan arrugados y muestran un área menor que la que poseen en la inclusión, por lo que es necesario extenderlos y luego adherirlos a las láminas portaobjetos (esto facilita su manipulación posterior).

**ACLARAMIENTO:** Los cortes extendidos en el porta objetos deben ser desparafinados para lo cual se usó xilol de la siguiente manera:

1. xilol ----- 3 minutos
2. xilol ----- 3 minutos

**REHIDRATACIÓN:** Se realizó Hidratando los cortes en baños decrecientes de alcohol

- 1) Alcohol absoluto (100 % ) -----3 minutos
- 2) Alcohol absoluto (100 % ) ----- 3 minutos
- 3) Alcohol de 95 % ----- 3 minutos
- 4) Alcohol de 95 % ----- 3 minutos
- 5) Alcohol de 70 % -----3 minutos
- 6) Agua corriente -----5 minutos.
- 7) Agua destilada (2 baños)-----1 minuto (cada uno)

**COLORACIÓN:** con la solución de hematoxilina – eosina. En este paso es conveniente respetar el tiempo de coloración que recomienda cada tipo de solución de hematoxilina. Dependiendo de la fórmula de preparación el tiempo puede variar de 3 a 20 minutos. La hematoxilina de uso más frecuente es la hematoxilina alumínica de Harris -----3 a 5 minutos

Lavado en agua destilada (2 baños)-----un minuto cada uno.

Se coloreo con una solución acuosa de eosina----- 3 a 5 minutos

Se deshidrataron en baños crecientes de alcohol etílico:

- 1) Alcohol de 70o ----- 1 minuto
- 2) Alcohol de 95o -----1 minuto
- 3) Alcohol de 95o -----1 minuto
- 4) Alcohol absoluto (100o ) -----1 minuto
- 5) Alcohol absoluto (100o ) -----2 minutos



Aclaramiento: empleando xilol

Xilol -----	1 minuto
Xilol -----	2 minutos

En estas condiciones los tejidos están preparados para realizar en ellos el montaje. **MONTAJE:** Concluido el proceso de la tinción de los cortes, éstos se colocaron en condiciones de protección para poderlos utilizar infinidad de veces sin que se deterioren. Para alcanzar tales propósitos se recurrió al último procedimiento que es el montaje. Este procedimiento consiste en colocar encima del corte coloreado y diafanizado una gota de una sustancia adherente, diluida, utilizando xilol y una resina natural como el bálsamo de Canadá y encima de ellos, una laminilla cubreobjetos, cuidando que no queden burbujas de aire entre la resina. A continuación se dejó que el xilol se evapore, y la resina adquiera solidez suficiente; para ello las láminas se colocaron en una platina caliente (45° - 50° C) durante 24 a 48 horas.

**TABLA N° 11**  
**EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA**

Fragmentación de tejido	+++	Abundante
	++	Mediana
	+	Leve
Aumento de tejido conectivo	+++	Abundante
	++	Mediana
	+	Leve
Fragmentos de cicatriz	+++	Abundante
	++	Mediana
	+	Leve
Congestión de vasos	+++	Abundante
	++	Mediana
	+	Leve
Producción de necrosis	+++	Abundante
	++	Mediana
	+	Leve

*FUENTE: Cui Dongmei, Histología con correlaciones funcionales y clínicas (72)*

**Fragmentación de tejido:** Es una lesión irregular que se acompaña de desgarro de los tejidos y pérdida de sustancia. En una evaluación histopatológica se dice que es abundante cuando la ruptura atraviesa todas las capas del tejido, mediana si llega hasta el tejido muscular y leve si la fragmentación llega solo hasta la mucosa. (68) (72)

**Aumento de tejido conectivo:** La función del tejido conectivo es sintetizar los dos componentes básicos: el colágeno y los mucopolisacáridos que son células básicas de la reparación del foco traumático, terminan con la aparición del fibroblasto. En una evaluación histopatológica se dice que es abundante cuando el tejido conectivo se encuentra en toda la superficie del daño, mediana si hay poca cantidad de tejido en la lesión y leve si el tejido conectivo es escaso. (72) (68)

**Fragmentos de cicatriz:** Es la masa de tejido conjuntivo esencialmente fibroso revestido por la epidermis neoformada que ocupa una antigua solución de continuidad producida por el traumatismo. En una evaluación histopatológica se dice que es abundante cuando se evidencia fragmentos de cicatriz por toda la superficie del tejido. (72) (73)

**Congestión de vasos: (hiperemia pasiva);** esta se produce por alteración del drenaje venoso, se produce una coloración **azul-rojiza** en las zonas afectadas, a medida que se acumula la sangre venosa. Esto puede traer como consecuencia el rompimiento o destrucción de los tejidos más superficiales; está muy relacionada con la aparición de edema. (73) (69)

**Producción de necrosis:** La necrosis es un proceso patológico que ocurre cuando las células se exponen a un medio físico o químico desfavorable que causa lesión celular aguda y daño de la membrana plasmática dos características típicas de este proceso son la tumefacción rápida y la lisis de la célula. En una evaluación histopatológica se dice que hay abundante producción de necrosis cuando hay lisis de muchas células en la superficie de las muestras estudiadas. (72) (69)

### 3.9.10. DETERMINACIÓN DE TOXICIDAD AGUDA DOSIS LETAL 50 (DL<sub>50</sub>) POR VÍA ORAL

La toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* "Rata- Rata", se efectuó bajo el método de Vega y Carrillo con el criterio de Williams para la calificación de la dosis letal media (DL<sub>50</sub>)

**TABLA N° 12**

#### **DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS PARA LAS PRUEBAS DE TOXICIDAD AGUDA**

Determinación de la DL 50 del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata rata) en animales de experimentación, según método de Vega y Carrillo						
<b>Tipo de extracto</b>	<b>Grupos</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>N° Muertes</b>	<b>% Muertes</b>	<b>N° vivos</b>	<b>% vivos</b>
Extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata - rata) en animales de experimentación	1	SSF 5 ml /Kg				
	2	500 mg/Kg				
	3	1000 mg/Kg				
	4	3000 mg/Kg				
	5	5000 mg/Kg				
	6	7000 mg/Kg				
	7	9000 mg/Kg				
	8	11000mg/Kg				
	9	13000 mg/Kg				
	10	15000 mg/Kg				
	11	20000mg/Kg				

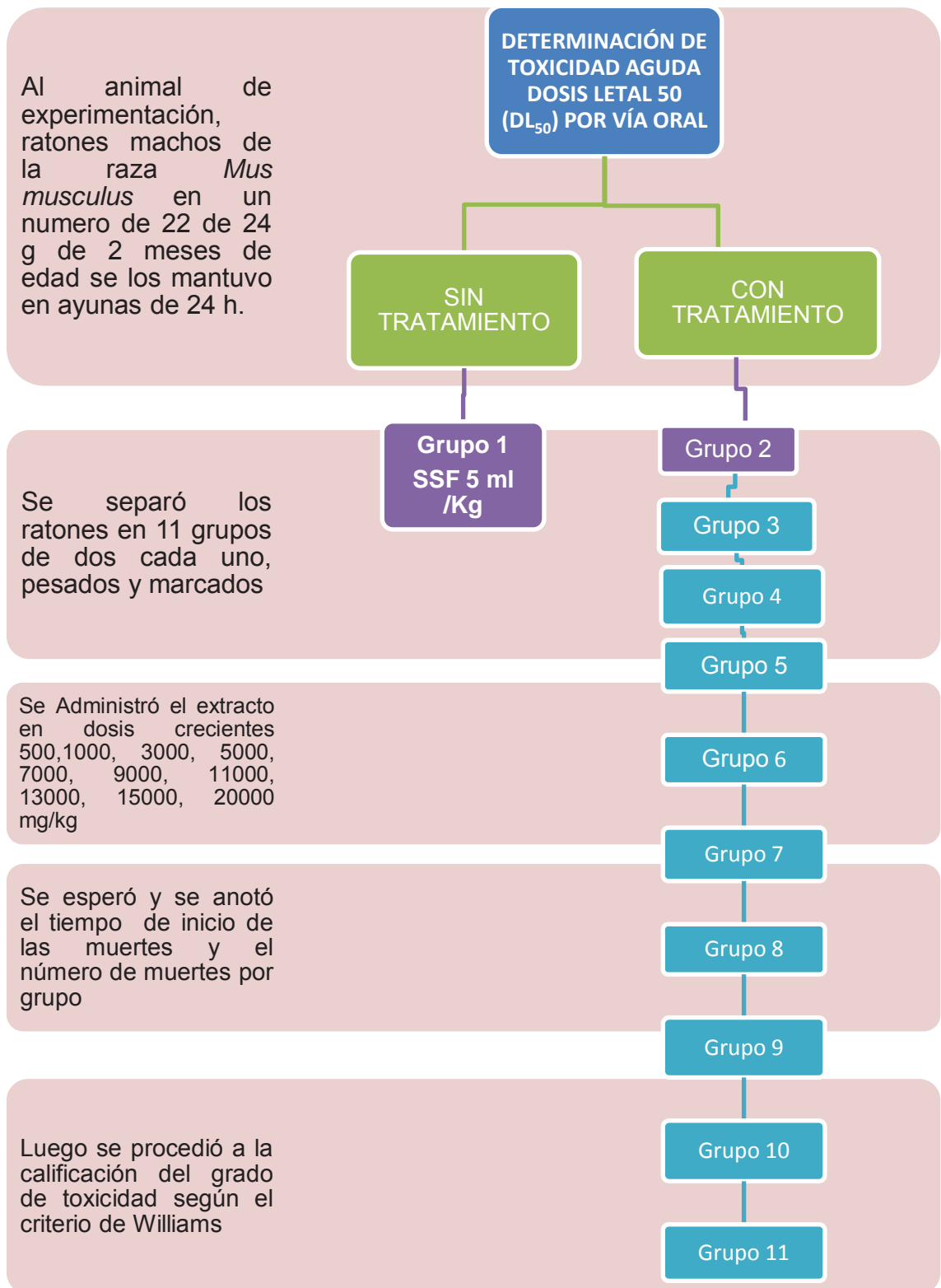
**La calificación del grado de toxicidad de la dosis se puede realizar siguiendo el criterio de Williams *et al.*, 1985.**

Fuente: Método de Vega y Carrillo en Arroyo Acevedo j. modelos experimentales de investigación farmacológica 2012 (1)

#### **PROCEDIMIENTO:**

1. Se aclimataron por dos días, se pesaron y codificaron los ratones en 11 grupos de dos cada uno.
2. Se administró el extracto en dosis crecientes según indica la tabla N° 12
3. Se esperó y observo a diferentes tiempos, se anotó el tiempo de inicio de las muertes y el número de muertes por grupo.
4. Luego se procedió a la calificación del grado de toxicidad según tabla N° 13.

## FLUJOGRAMA DE LA DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA



**TABLA N° 13**  
**CALIFICACIÓN DEL GRADO DE TOXICIDAD DE LA DOSIS SIGUIENDO**  
**EL CRITERIO DE WILLIAMS *ET AL.*, 1985.**

Clasificación de la sustancia	DL 50 (en ratones vía oral) mg /Kg
Extremadamente tóxico	≤ 1
Altamente tóxico	≤ 50
Moderadamente tóxico	≤ 500
Ligeramente tóxico	≤ 5000
Prácticamente no tóxico	≤ 15000
Relativamente inocuo	≥ 15000

FUENTE: Criterio de Williams en Arroyo Acevedo J. modelos experimentales de investigación farmacológica, edición 2012, pág. 136 (1).

### **3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Para determinar la actividad antiulcerosa de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata –Rata” en diferentes dosis, todos los resultados fueron evaluados mediante el programa estadístico SPSS versión 22.0 del año 2016.

Los datos se expresaron como media (promedio) +/- la desviación estándar y se trabajó con un intervalo de confianza para la media al 95%. Se empleó el procesamiento de datos (variables cuantitativas) mediante el análisis unifactorial ANOVA, que es una técnica estadística que sirve para medir si existe diferencia entre los valores medidos de la variable dependiente en este caso el efecto antiulceroso. Que serán calculados para los distintos grupos de la variable independiente y para las comparaciones entre grupos se utilizó el Test Duncan. Se consideró significativo un  $p < 0.05$ .

CAPITULO IV  
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

**a) DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD**

Al realizar las pruebas y cálculos del porcentaje de humedad de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “rata –rata”, se obtuvieron los siguientes resultados:

**TABLA N° 14**  
**PORCENTAJE DE HUMEDAD DE LA ESPECIE EN ESTUDIO**  
*Triumfetta Bogotensis*

ESPECIE EN ESTUDIO	CORTEZA DE <i>Triumfetta Bogotensis</i>		
N° de determinaciones	1	2	3
<b>Peso de la muestra fresca</b>	10 g	10 g	10 g
<b>Peso de la muestra seca</b>	3.09 g	2.89	2.91
<b>Porcentaje de humedad</b>	69.1 %	71.1 %	70.9 %
<b>Promedio del % de humedad</b>	70.36 %		

*Fuente: Datos experimentales*

**ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

En la determinación del porcentaje de humedad de acuerdo al método gravimétrico de la especie vegetal *Triumfetta bogotensis* “Rata –Rata”, se obtuvo un promedio de 70.36 % para la corteza. *Este porcentaje es parecido al obtenido por Horque Minaya R, Campana Zela (19) que fue de 70.3% en las hojas de Triumfetta bogotensis. Y al porcentaje de humedad obtenido por Milan Toledo Nauto (23) que fue de 70 % en la corteza de la especie Triumfetta semitriloba.* Los resultados obtenidos de humedad que contiene la planta estudiada, encontrándose dentro de los valores normales de humedad para corteza (20 - 75 %) (74).

Lo que indica que están dentro de los parámetros de calidad establecidos por la normas de la OMS (1998), El proceso de secado es importante, porque por medio de este proceso se interrumpen los procesos de degradación de metabolitos causados por enzimas también así se impide el desarrollo de bacterias, hongos y la producción de reacciones de oxidación e hidrolisis las cuales generarían descomposición o alteración de los metabolitos presentes en la especie.

## b) DEL PORCENTAJE DE RENDIMIENTO

Al realizar las pruebas y cálculos del porcentaje de rendimiento de extracción del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata – Rata”, se obtuvo el siguiente resultado:

**TABLA N° 15**  
**PORCENTAJE DE RENDIMIENTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta Bogotensis* “Rata-Rata”**

ESPECIE EN ESTUDIO	CORTEZA DE <i>Triumfetta Bogotensis</i>
<b>Peso de la muestra molida</b>	450 g
<b>Peso del extracto seco</b>	188 g
<b>Porcentaje de rendimiento</b>	41.77 %

## ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El porcentaje de rendimiento del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “rata rata” fue de 41.77 %.

- a) Horque Minaya, Campana Zela (19) reportan el porcentaje de extracción del extracto etanólico al 96 % de 28.8 % de las hojas de *Triumfetta bogotensis*.
- b) Milan Toledo (23) reporta el porcentaje de extracción de *Triumfetta semitriloba* del 41 % con agua y 0.37 % con acetato de etilo.

Con esta comparación es probable concluir que se obtiene un mejor rendimiento utilizando un extracto hidroalcohólico al 70 %.

## c) DE LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD

Al realizar las pruebas de solubilidad del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata – Rata”, se obtuvo los siguientes resultados:

TABLA N° 16

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 %  
DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA – RATA)

solvente	Resultado
Agua destilada	++++
Metanol	++
Etanol 40%	+++-
Etanol 50 %	+++-
Etanol 60 %	++--
Etanol 80 %	++--
Etanol 96 %	+---
Acetona	----
Éter etílico	----
Benceno	----
Cloroformo	----
Hexano	----

LEYENDA:

- ++++ .....Muy soluble
- +++- .....Soluble
- ++-- .....Poco soluble
- +--- .....Muy poco soluble
- ---- .....Insoluble

**ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

De acuerdo a los resultados obtenidos en la TABLA N°16, el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata –Rata”, es muy soluble en agua destilada, soluble en solventes polares como etanol al 40 %,50 %, 60 %, e insoluble en solventes apolares como la acetona el éter etílico, benceno, cloroformo, hexano; la solubilidad aumenta a medida que la polaridad de los solventes aumenta.

Por lo que se puede deducir que en el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata –Rata”, estarían presentes compuestos polares (flavonoides) (75)

**d) DEL ANÁLISIS FITOQUÍMICO CUALITATIVO**

Al realizar el análisis fitoquímico cualitativo del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “rata –rata” se obtuvo el siguiente resultado:



**TABLA N° 17**

**ANÁLISIS FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA – RATA)**

<b>METABOLITOS SECUNDARIOS</b>	<b>REACTIVO</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>Alcaloides</b>	Dragendorff	----
	Mayer	----
<b>Almidón</b>	Lugol	----
<b>Aminoácidos</b>	Ninhidrina	++--
<b>Antocianinas</b>	Amoniaco	----
<b>Compuestos fenólicos</b>	Cloruro férrico al 5%	+++-
<b>Flavonoides</b>	Shinoda	+++-
<b>Grasas y aceites</b>	Ensayo de sudán	----
<b>Glicósidos</b>	Benedict	++++
	Fehling A y B	++++
<b>Gomas</b>	Acetato básico de plomo	----
	Ensayo de baljet	+---
<b>Lactonas</b>	Acetato neutro de plomo	+++-
	Ensayo de baljet	+---
<b>Mucílagos</b>	Acetato neutro de plomo	+++-
<b>Quinonas</b>	Borntrager	----
<b>Saponinas</b>	Espuma	++++
<b>Taninos</b>	Gelatina – sal	++++
<b>Triterpenoides</b>	Lieberman- Burchard	----

**LEYENDA:**

- +++++ .....Abundante cantidad
- +++- .....Moderada cantidad
- ++-- .....Poca cantidad
- +--- .....Escasa cantidad
- ---- .....Negativo

**ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

En el análisis fitoquímico cualitativo del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata –Rata”, los metabolitos secundarios identificados fueron en abundante cantidad: glicósidos, taninos y saponinas, en moderada cantidad: flavonoides, compuestos fenólicos y mucílagos, en poca cantidad: aminoácidos, escasa cantidad: lactona. La presencia de taninos, flavonoides y glicósidos presentes en el extracto hidroalcohólico al 70 % podría explicar el efecto antiulceroso.

Milan Toledo Nauto (23) reportó los distintos metabolitos en la corteza de *Triumfetta semitriloba* en la marcha fitoquímica, encontrándose lo siguiente: saponinas esteroidales (abundante), flavonoides (escaso), taninos catéquicos (abundante), cumarinas (escaso) y azúcares reductores (abundante).

Otro estudio fitoquímico obtenido por Horque Minaya R, Campana Zela (19) Reporta los siguientes metabolitos secundarios en el extracto de hojas de *Triumfetta bogotensis* como: glicósidos, aminoácidos, flavonoides, y alcaloides en abundante cantidad, y taninos y fenoles en moderada cantidad.

Como se puede observar los metabolitos secundarios encontrados en las diferentes especies vegetales varían una de otra, no todas las especies vegetales tendrán la misma cantidad ni los mismos metabolitos secundarios también dependerán del solvente de extracción y lugar de recolección entre otros factores.

Al comparar los estudios de la especie de *Triumfetta bogotensis* estos coinciden en la presencia de:

- Glicósidos
- Flavonoides
- Taninos
- Aminoácidos
- Compuestos fenólicos

Según estos resultados el efecto antiulcerosa podría deberse a la presencia de glicosidos, saponinas, flavonoides, taninos y compuestos fenólicos. (7)

**4.1.1. DEL EFECTO ANTIÚLCEROSO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO  
AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA – RATA)**

**4.1.1.1. DE LA MEDICIÓN DE LA ÚLCERA AGUDA**

**TABLA N° 18**

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO SEGÚN ESCALA DE MARHUENDA DEL GRADO Y ASPECTO DE LA MUCOSA SOMETIDA A INDUCCIÓN DE ÚLCERA GÁSTRICAS POR INDOMETACINA**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95 % del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Inferior	Superior		
<b>Grupo control</b>	5	6,4000	,44721	,20000	5,6447	6,7553	6,00	7,00
<b>Grupo patrón</b>	5	,4000	,54772	,24495	-,2801	1,0801	,00	1,00
<b>Grupo A</b>	5	4,4000	,54772	,24495	3,7199	5,0801	4,00	5,00
<b>Grupo B</b>	5	2,6000	,54772	,24495	1,9199	3,2801	2,00	3,00
<b>Grupo C</b>	5	2,4000	,83666	,37417	1,7611	3,8389	2,00	4,00
<b>Grupo D</b>	5	,2000	,44721	,20000	-,3553	,7553	,00	1,00
<b>Total</b>	30							

La tabla N° 18 se muestra el valor de la media del grado y aspecto de la mucosa para cada uno de los grupos experimentales, lo que significa que es el valor promedio del total de las lesiones contadas según el aspecto de las mucosas observadas en cada uno de los animales de experimentación y calificadas según la escala de Marhuenda, observándose que el grupo control presenta el mayor grado de lesión según el aspecto de la mucosa 6.40 en comparación con el grupo patrón (Ranitidina) 0,40 y el extracto de 500 mg/Kg 0,20, y con las diferentes dosis de los extractos de la corteza de *Triumfetta bogotensis*.

El cuadro también nos muestra la desviación estándar que viene a ser una medida del grado de dispersión o variabilidad entre cada una de las medias del grado y aspecto de la mucosa encontradas dentro de cada animal de experimentación.

En el cuadro también observamos el intervalo de confianza al 95 % para la media, con un límite inferior y un límite superior.

**TABLA N° 19**  
**ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA) DEL GRADO Y ASPECTO DE LA MUCOSA**  
**SOMETIDA A INDUCCIÓN DE ÚLCERA GÁSTRICAS POR INDOMETACINA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	133,367	5	26,673	80,020	,000
<b>Dentro de grupos</b>	8,000	24	,333		
<b>Total</b>	141,367	29			

Si  $P > 0.05$  = Se acepta que no existen diferencias significativas entre el grado y aspecto de la mucosa del grupo control y el grado y aspecto de la mucosa a las diferentes concentraciones.

Si  $P < 0.05$  = Se acepta que existen diferencias significativas entre el grado y aspecto de la mucosa del grupo control y el grado y aspecto de la mucosa a las diferentes concentraciones.

### **ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

LA tabla N° 19 nos muestra el análisis de varianza unifactorial (ANOVA) de un factor el cual nos permite decir a la observación que el valor de Sig = 0,000 es mucho menor que el nivel de significancia de 0,05, por lo tanto se afirma que existe diferencia altamente significativa en el aspecto de la mucosa debido a los diferentes tratamientos del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* "Rata-Rata".

**TABLA N° 20**

**PRUEBA DE DUNCAN DE LOS SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEOS DEL GRADO Y ASPECTO DE LA MUCOSA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (Rata-Rata).**

GRUPOS DE TRATAMIENTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
Grupo D	5	,2000			
Patrón	5	,4000			
Grupo B	5		2,6000		
Grupo C	5		2,4000		
Grupo A	5			4,4000	
Control	5				6,4000
Sig.		,589	,589	1,000	1,000

### **ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

En la TABLA N° 20 nos muestra las comparaciones múltiples de sub conjuntos homogéneos en la prueba de DUNCAN que permiten observar que existen diferencias significativas entre las medias de los diferentes tratamientos.

Se observan 4 sub conjuntos entre ellos:

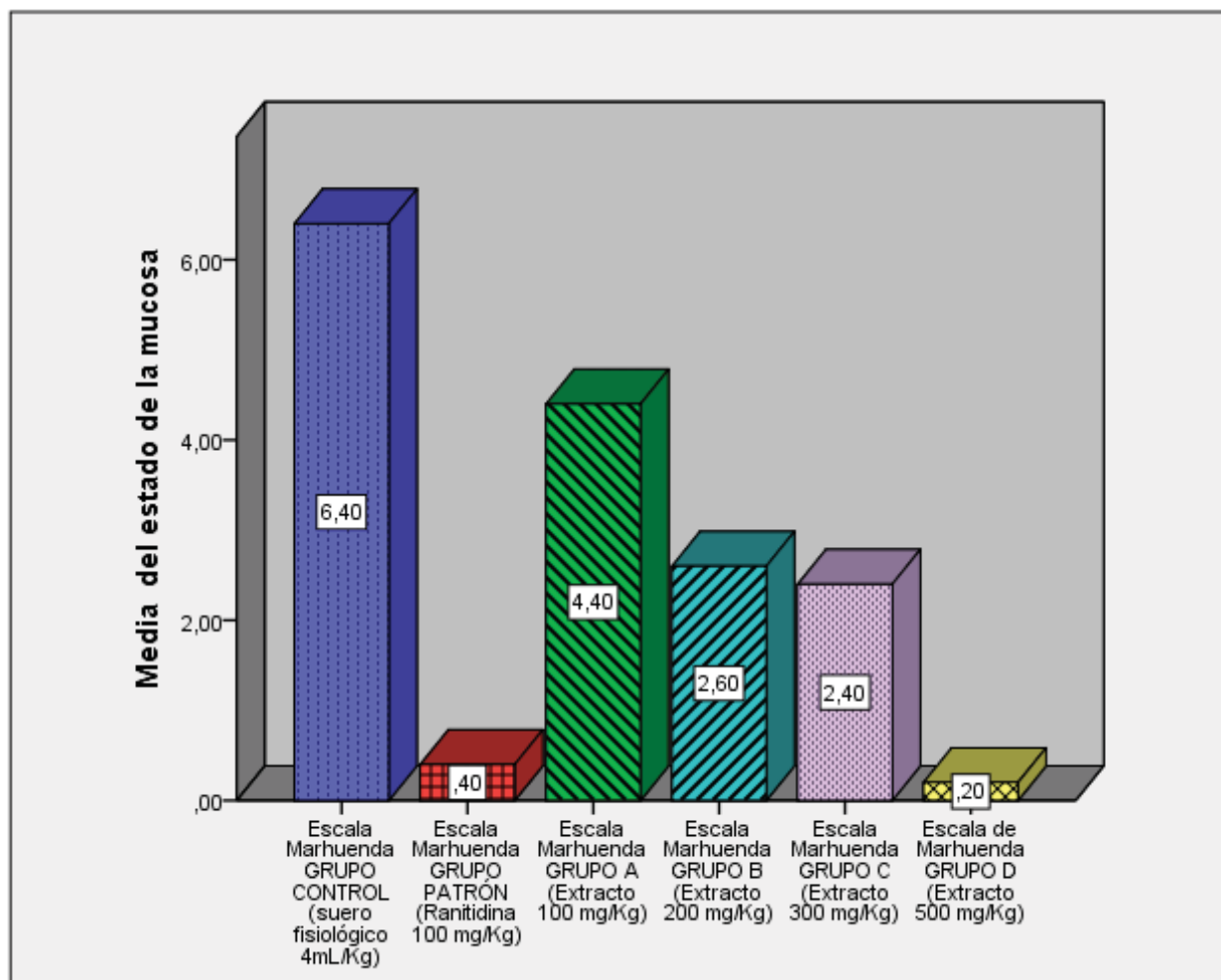
El grupo D que recibieron 500 mg/Kg de extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* y el grupo patrón (ranitidina 100 mg/Kg) no presentan diferencias estadísticamente significativas; formando ambos un solo subconjunto.

El grupo de ratas que recibieron 200 y 300 mg/Kg de extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* no presentan diferencias estadísticamente significativas; formando ambos un solo sub conjunto y observando que su efecto también son similares.

El Grupo A forma un solo subconjunto, y el grupo control forma otro sub conjunto observando que su efecto es diferente.

## GRÁFICO N° 1

### COMPARACIÓN DEL GRADO Y ASPECTO DE LA MUCOSA SOMETIDA A INDUCCIÓN DE ÚLCERA GÁSTRICAS POR INDOMETACINA SEGÚN ESCALA DE MARHUENDA



### ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el GRÁFICO N° 1 nos muestra un diagrama en barras de las medias halladas según el grado y aspecto de la mucosa en cada uno de los grupos experimentales. Según los resultados que muestra la gráfica se puede visualizar que el grupo control (suero fisiológico 4 mL/Kg) presenta un mayor grado de lesión en la mucosa de 6.40, seguido del grupo A (extracto de 100 mg/Kg) con un grado de 4.40 de lesión en la mucosa, el grupo B (extracto de 200 mg/Kg) con un grado de 2.60 y el grupo C (extracto de 300 mg/Kg) con un grado de 2.40 de lesión en la mucosa. El grupo patrón

y el grupo D (extracto de 500 mg/Kg) son los que presentan un menor grado de lesión en la mucosa, con un 0.40 y 0.20 respectivamente.

Entonces se puede concluir que el estado de la mucosa según la escala de Marhuenda de los diferentes grupos experimentales evidencia menor daño según se incrementa la dosis del extracto evidenciándose que el grupo patrón y el grupo D presentan similar efecto en comparación al grupo control.

**TABLA N° 21**

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL ÍNDICE DE LA LESIÓN ULCEROSA SEGÚN GAMBERINI *ET AL* 1991 EN RATAS TRATADAS CON EL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (Rata-Rata)**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95 % del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Inferior	Superior		
Grupo control	5	17,4000	1,34164	,60000	15,7341	19,0659	15,00	18,00
Grupo patrón	5	,6000	,54772	,24495	-,0801	1,2801	,00	1,00
Grupo A	5	12,0000	2,12132	,94868	9,3660	14,6340	9,00	15,00
Grupo B	5	8,8000	1,09545	,48990	7,4398	10,1602	8,00	10,00
Grupo C	5	3,0000	1,00000	,44721	1,7583	4,2417	2,00	4,00
Grupo D	5	,4000	,54772	,24495	-,2801	1,0801	,00	1,00
Total	30							

**ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN**

La tabla N° 21 se muestra el valor de la media para cada uno de los grupos experimentales, siendo este el valor promedio del total del índice de lesiones contadas según el grado de lesión observadas en cada uno de los animales de experimentación y calificadas según la escala de Gamberini *et al.*, observándose que el grupo control presenta el mayor índice de ulceración 17,40 en comparación con el grupo patrón (Ranitidina) 0,60 y el extracto de 500 mg/Kg 0,40, y con la dosis de 100 , 200, 300 mg/Kg 12,00, 8,80 y 3.00 respectivamente.

**TABLA N° 22**  
**ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA) DEL ÍNDICE DE LESIÓN ULCEROSA**  
**SEGÚN GAMBERINI *et al* DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE**  
**LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA –RATA)**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1184,567	5	236,913	156,207	,000
Dentro de grupos	36,400	24	1,517		
Total	1220,967	29			

Si  $P > 0.05$  = Se acepta que no existen diferencias significativas entre el índice de lesión del grupo control y el índice de lesión a las diferentes concentraciones.

Si  $P < 0.05$  = Se acepta que existen diferencias significativas entre el índice de lesión del grupo control y el índice de lesión a las diferentes concentraciones.

### **ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

LA tabla N° 22 nos muestra el análisis de varianza unifactorial (ANOVA) de un factor el cual nos permite decir a la observación que el valor de Sig = 0,000 es mucho menor que el nivel de significancia de 0,05, por lo tanto se afirma que existe diferencia altamente significativa en el índice de lesión ulcerosa debido a los diferentes tratamientos del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* "Rata-Rata".



**TABLA N° 23**

**PRUEBA DE DUNCAN DE LOS SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEOS DEL ÍNDICE DE LESIÓN ULCEROSA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (Rata-Rata).**

GRUPO DE TRATAMIENTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05				
		1	2	3	4	5
GRUPO D	5	,4000				
GRUPO PATRÓN	5	,6000				
GRUPO C	5		3,0000			
GRUPO B	5			8,8000		
GRUPO A	5				12,000	
CONTROL	5					17,400
Sig.		,800	1,000	1,000	1,000	1,000

**ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

En la TABLA N° 23 nos muestra las comparaciones múltiples de sub conjuntos homogéneos en la prueba de DUNCAN que permiten observar que existen diferencias significativas entre las medias de los diferentes tratamientos.

Se observan 5 sub conjuntos entre ellos:

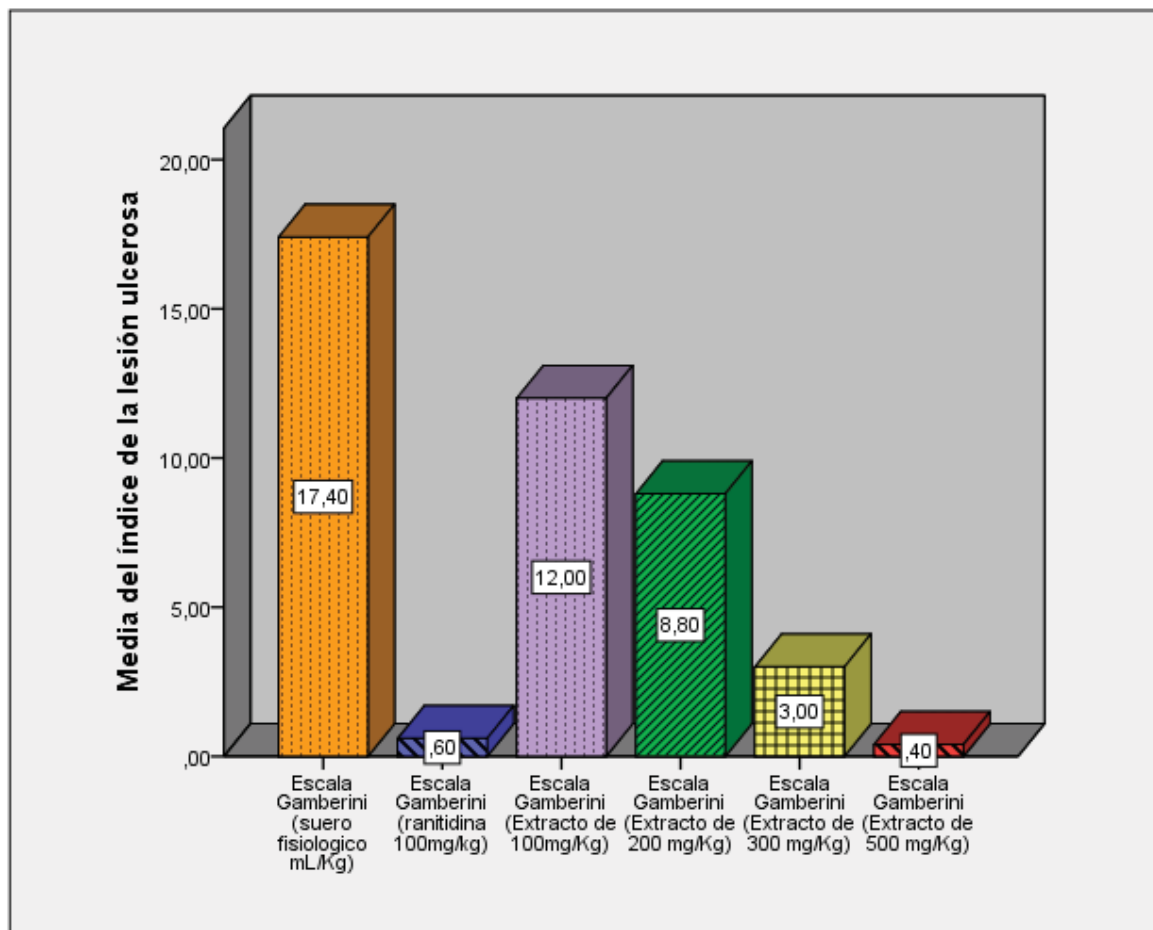
El grupo D que recibieron 500 mg/Kg de extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* y el grupo patrón (ranitidina 100 mg/Kg) no presentan diferencias estadísticamente significativas; formando ambos un solo Subconjunto.

Los grupos de ratas que recibieron 100, 200 y 300 mg/Kg de extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* presentan diferencias estadísticamente significativas; formando un solo sub conjunto y observando que su efecto son diferentes.

El grupo control presenta diferencias estadísticamente significativas; formando un solo subconjunto con efecto diferente.

## GRÁFICO N° 2

COMPARACIÓN DEL ÍNDICE DE LA LESIÓN ULCEROSA DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (Rata-Rata) SEGÚN ESCALA DE GAMBERINI ET AL.



### ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el GRÁFICO N° 2 nos muestra un diagrama en barras de las medias halladas según el índice de la lesión ulcerosa en cada uno de los grupos experimentales.

Según los resultados que muestra la gráfica se puede visualizar que el grupo control (suero fisiológico 4 mL/Kg) presenta un mayor grado del índice de la lesión ulcerosa de 17.40, seguido del grupo A (extracto de 100 mg/Kg) con un grado de 12.00 del índice de lesión ulcerosa, el grupo B (extracto de 200 mg/Kg) con un grado de 8.80 y el grupo C (extracto de 300 mg/Kg) con un grado de 3.00 del índice de la lesión ulcerosa. El grupo patrón y el grupo D (extracto de 500 mg/Kg) son los que presentan un menor grado de lesión en la mucosa, con un 0.60 y 0.40 respectivamente.

Entonces se puede concluir que el índice de la lesión ulcerosa según la escala de Gamberini *et al.* de los diferentes grupos experimentales evidencia menor índice de lesión ulcerosa según se incrementa la dosis del extracto. Evidenciándose también que el grupo patrón y el grupo D presentan similar efecto.

#### 4.1.1.2. DE LA DETERMINACIÓN DEL EFECTO INHIBITORIO

TABLA N° 24

**EFECTO INHIBITORIO DE LAS ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUCIDAS POR INDOMETACINA OBTENIDAS CON LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* “rata rata”**

GRUPOS	TRATAMIENTOS	ÍNDICE ULCEROSO (I.U. +E.E)	% INHIBICIÓN
GRUPO CONTROL	Solución de suero fisiológico 4mL/ kg + Indometacina	87.5 ± 1.65	0
GRUPO PATRÓN	Ranitidina 100 mg/Kg + Indometacina	0.7 ± 0.087	99.23 %
GRUPO A	Extracto Hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> 100mg/Kg + Indometacina	57.00 ± 2.824	34.85 %
GRUPO B	Extracto Hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> 200mg/Kg + Indometacina	38.9 ± 2.30	56.57 %
GRUPO C	Extracto Hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> 300mg/Kg + Indometacina	18.5 ± 1.43	78.85 %
GRUPO D	Extracto Hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> 500mg/Kg + Indometacina	0.50 ± 0.10	99.42 %

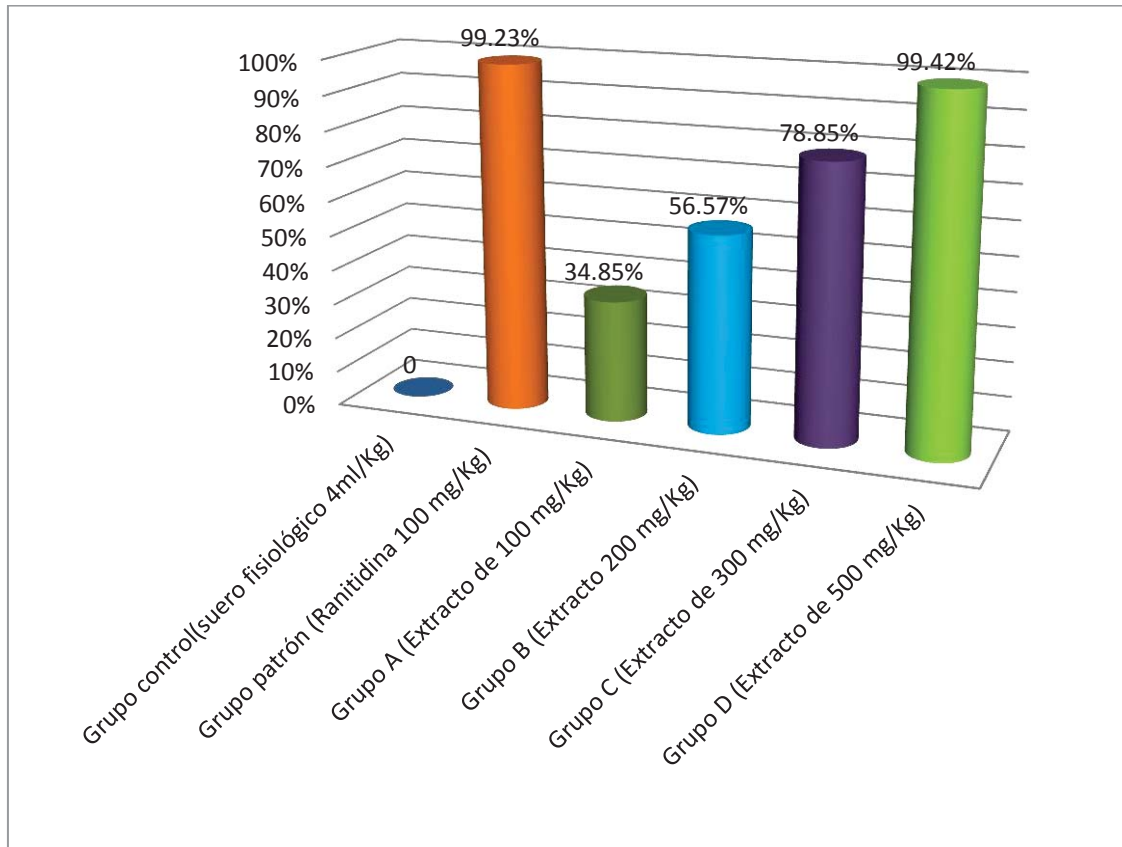
FUENTE: Datos experimentales.

#### LEYENDA:

I.U.: Índice Ulceroso  
E.E.: Error Estándar

### GRÁFICO N° 3

RESULTADO DEL PORCENTAJE DE INHIBICIÓN DEL ÍNDICE ULCEROSO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* “rata - rata” SOBRE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS POR INDOMETACINA EN RATAS.



### ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

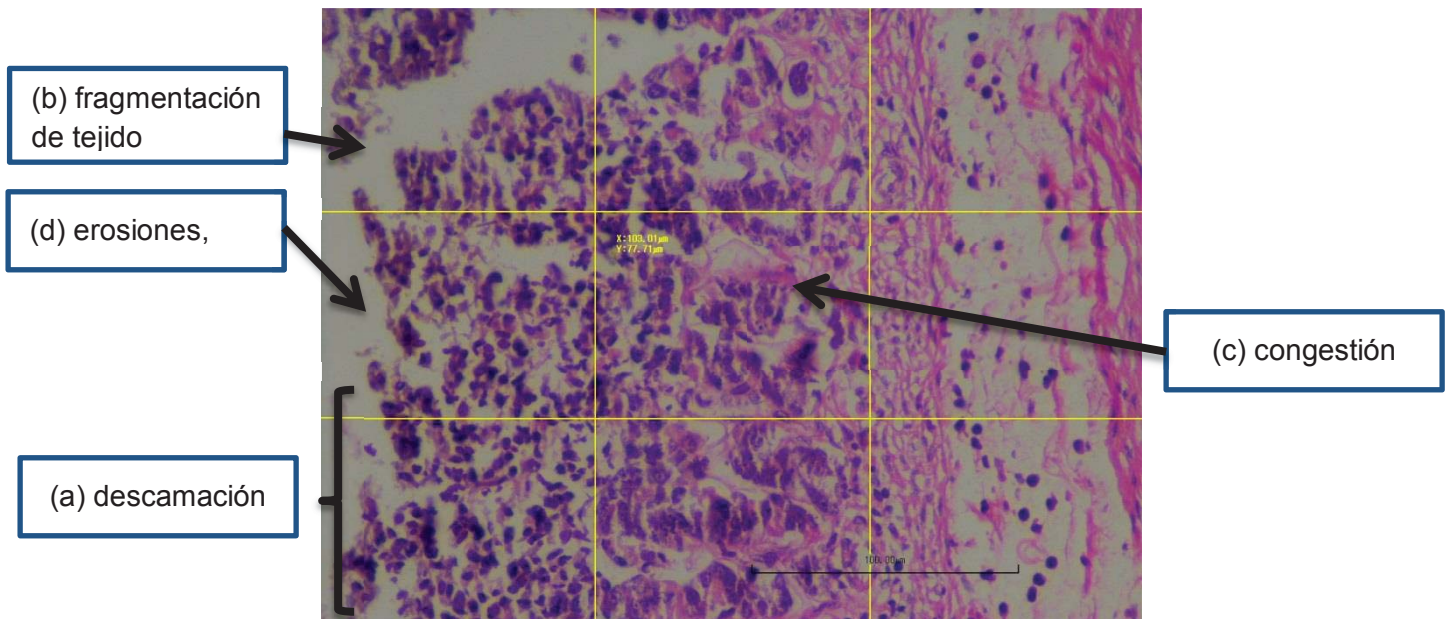
En la Tabla N° 24 se observan los porcentajes de inhibición de úlceras en los animales de experimentación que recibieron por vía intragástrica las diferentes dosis del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*, todas estas con respecto al índice de ulceración del grupo control. El porcentaje de inhibición expresa la reducción del índice ulceroso en los estómagos de los animales de experimentación demostrándose así el efecto antiulceroso que este presenta sobre la mucosa gástrica. (1) En el gráfico N° 3 nos muestra la comparación del porcentaje de inhibición de úlceras mediante un gráfico de barras, del grupo patrón (Ranitidina) y de los extractos a diferentes dosis. Se observa que

el porcentaje de inhibición ulcerosa está relacionada con la concentración de los diferentes grupos experimentales, obteniéndose porcentajes de inhibición de 34.85 %, 56.57 %, 78.85 % y 99.42 % para las dosis de 100 mg/Kg., 200 mg/Kg. ,300 mg/Kg. y 500 mg/Kg respectivamente. También podemos observar el porcentaje de inhibición del patrón (Ranitidina 100 mg/Kg) con un 99.23 %, siendo este comparable al presentado por el extracto a dosis de 500 mg/ Kg de peso y el grupo control presenta 0 % de inhibición ulcerosa.

#### 4.1.1.3. RESULTADOS HISTOLÓGICOS

Los resultados encontrados en los estudios histopatológicos fueron:

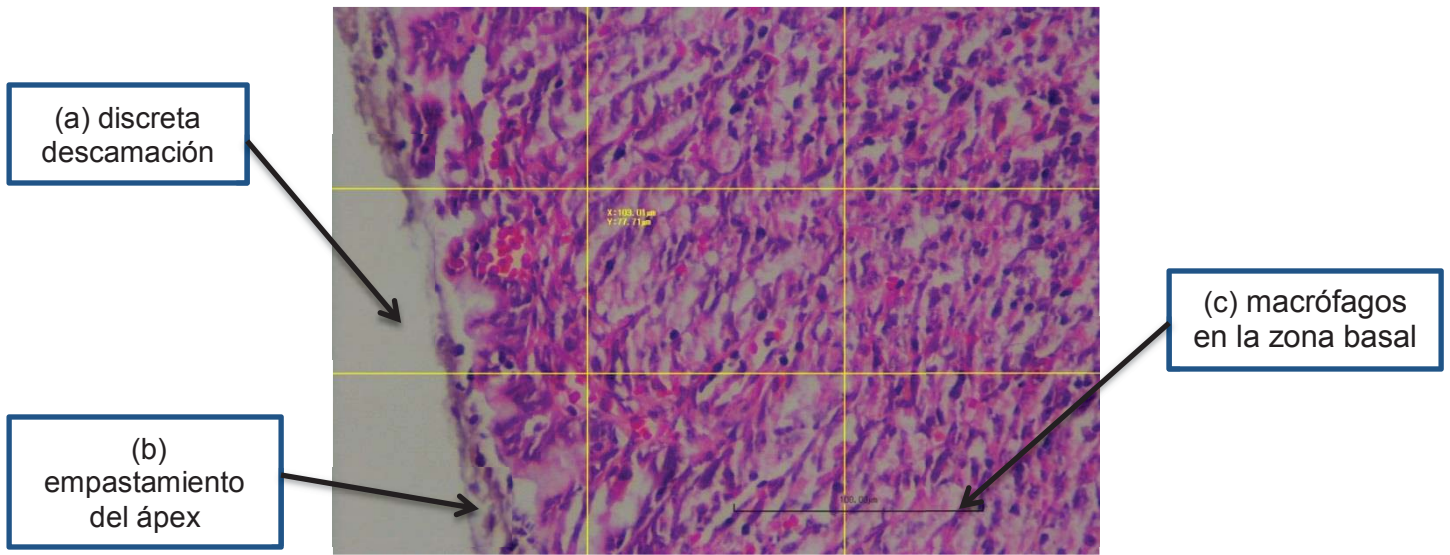
**GRUPO CONTROL:** En este grupo encontró fragmentación del tejido (+++), aumento de tejido conectivo (++) y fragmentos de cicatriz (++) , una excesiva congestión de vasos (+++), una producción de necrosis (+++), además de erosiones en todas las muestras y la presencia normal de macrófagos. ápex celular fracturado con glándulas incompletas.



**FOTOGRAFÍA N° 4.1 GRUPO CONTROL:** se observa (a) descamación, (b) fragmentación de tejido, (c) congestión, (d) erosiones, aumento de macrófagos e hipertrofia glandular

**GRUPO PATRÓN (Ranitidina):** en este grupo se encontró en la mayoría de las muestras una estructura conservada, con presencia de macrófagos en la zona

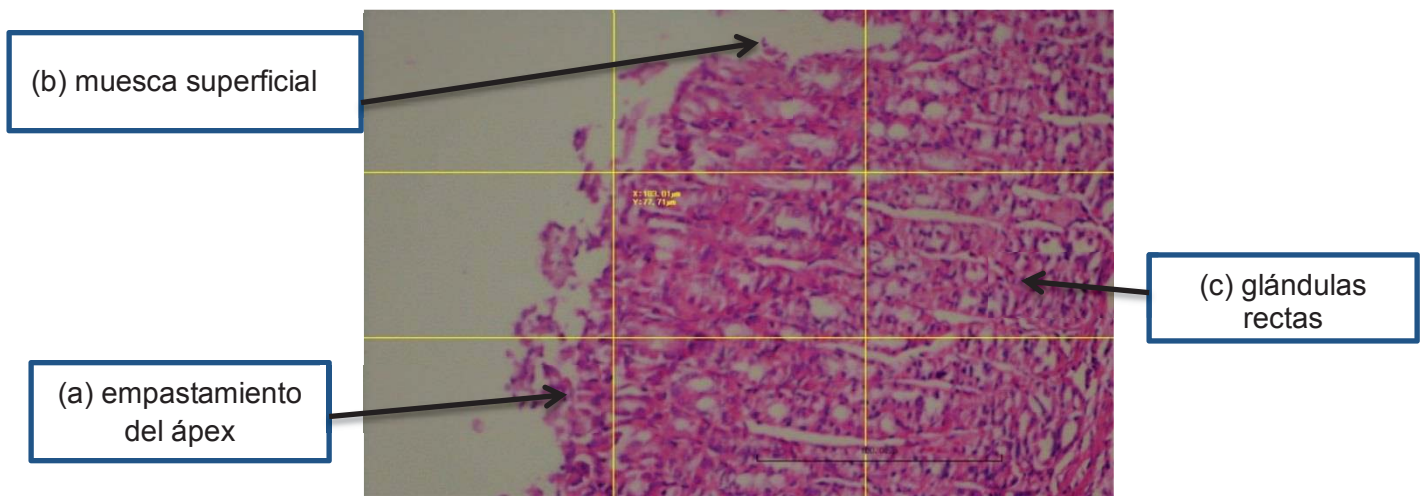
basal, en una muestra se evidencio descamación de células normales y en otra empastamiento del ápex



**FOTOGRAFÍA N° 4.2 GRUPO PATRÓN:** se observa estructura conservada, (a) discreta descamación, (b) empastamiento del ápex, (c) macrófagos en la zona basal

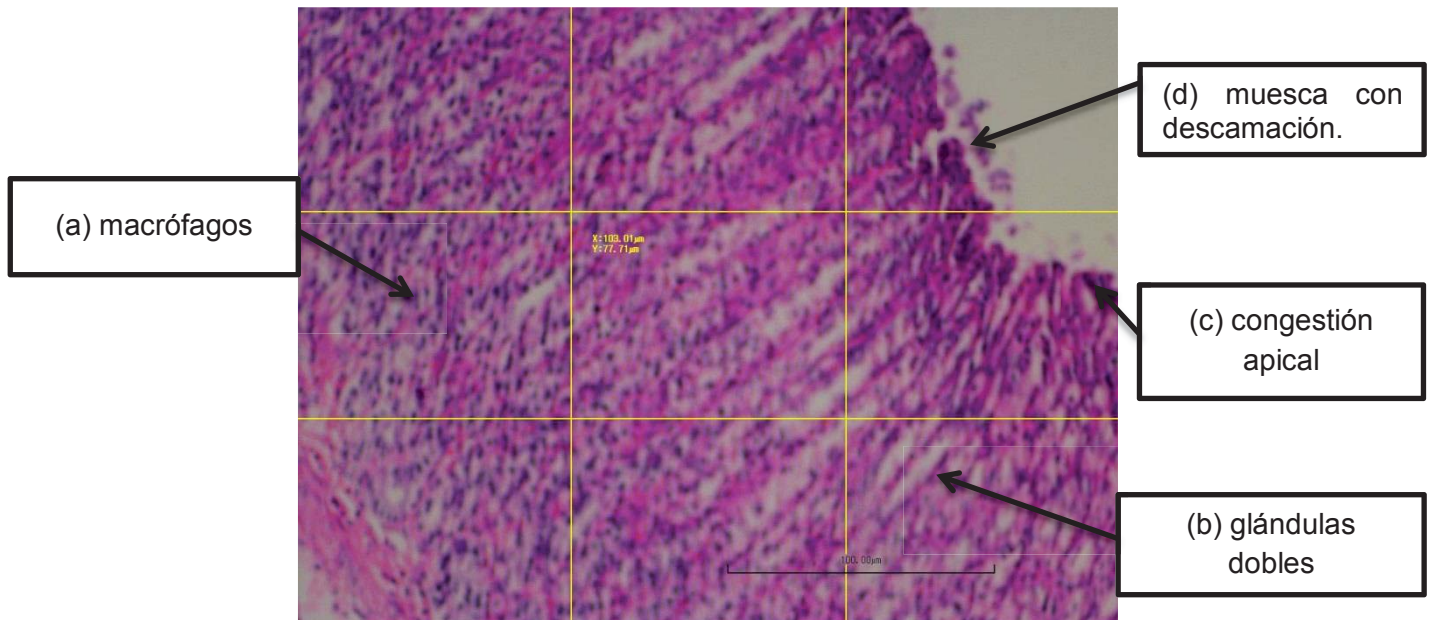
**GRUPO A (Extracto 100 mg/Kg):** se evidencio glándulas profundas con engrosamiento hasta la base pliegues completos capa interna completa y base normal un discreto desorden apical y con empastamiento del ápex, una muestra presento una muesca muy superficial (fragmentación de tejido (++)); capa glandular bien definida glándulas gástricas profundidad de las capas profundas.

Una infiltración de células plasmáticas en la sub mucosa, con presencia de fibroblasto en una muestra, Se observa glándulas rectas 1 y 2 glándulas arcenares y base parcelar.



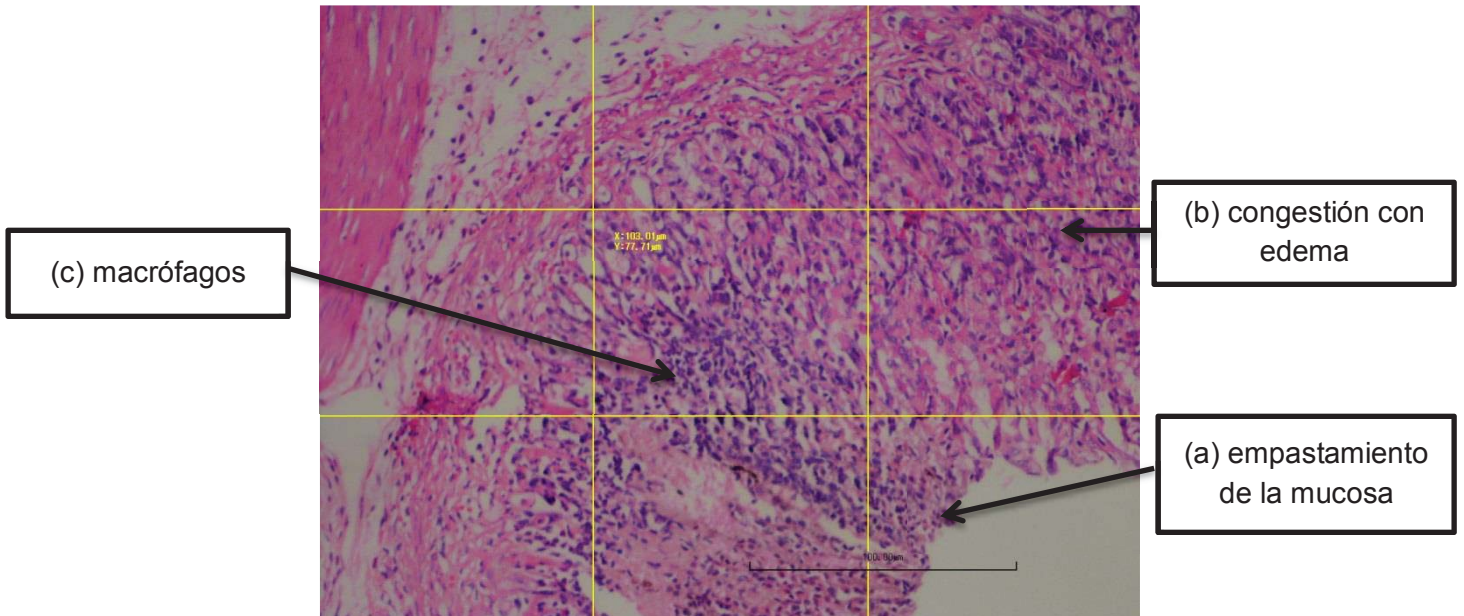
**FOTOGRAFÍA N° 4.3 Grupo A:** se observa erosiones, (a) empastamiento del ápex, (b) muesca superficial (c) glándulas rectas.

**GRUPO B (Extracto 200 mg/Kg):** la mitad de las muestras presento engrosamiento de la base que llega hasta los 2/3 axial (aumento de tejido conectivo ++); Se evidencio gran cantidad de glándulas dobles no tan gruesas, gran cantidad de formaciones saculares con grupos de engrosamiento tubular, algunas zonas con hipertrofia, leve congestión y el ápex empastado. Se observó en una muestra una muesca con descamación insipiente en ambas bases (fragmentación de tejido (+)).



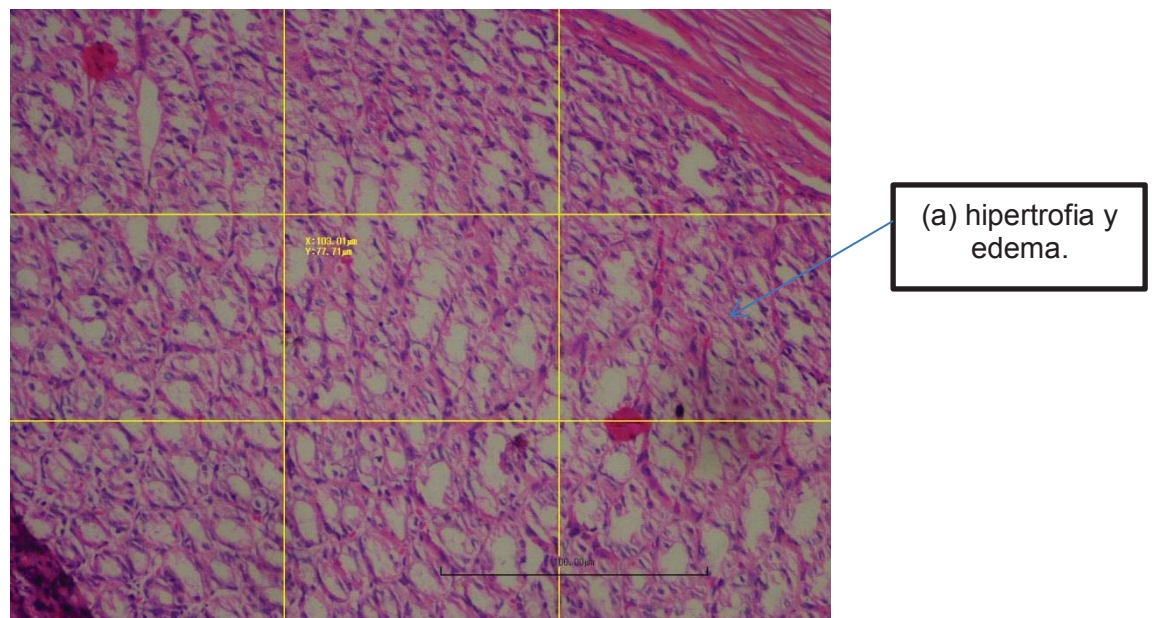
**FOTOGRAFÍA N° 4.4 GRUPO B:** se observa engrosamiento en la base, gran cantidad de glándulas dobles, leve congestión, ápex empastado, discreta descamación, erosiones, hemorragia superficial y aumento de polimorfos nucleares. En la lámina se observa (a) macrófagos, (b) glándulas dobles, (c) congestión apical y (d) muesca con descamación.

**GRUPO C (extracto de 300 mg/Kg):** se encontró empastamiento de la mucosa y gran cantidad de células blancas que llegan hasta los 2/3 inferiores, infiltración basal de macrófagos en la mayoría de tejidos se evidencio una hipertrofia de tipo poliploide, además de presencia de linfocitos, erosiones en el tercio inferior con eritrocitos en la cavidad y una en una muestra muesca con formación de glándulas incompletas (fragmentación de tejido (+)).



**FOTOGRAFÍA N° 4.5 GRUPO C:** se observa discreto empastamiento de las células de la mucosa gástrica y macrófagos, descamación, erosiones, muesca con glándulas incompletas. En la lámina, se observa (a) empastamiento de la mucosa, (b) congestión con edema y (c) macrófagos.

**GRUPO D (Extracto de 500 mg/Kg):** Se encontró la estructura conservada en la mayoría de los tejidos, ápex delgado con poca infiltración, presencia de glándula hipertrofica en la muestra 2 y 5 casi normales.



**FOTOGRAFÍA N° 4.6 GRUPO D:** se observa ápex delgado con poca infiltración, presencia de glándula hipertrofica, descamación, edema. En la lámina se observa (a) hipertrofia y edema.



## **ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS:**

Según el estudio histopatológico de las muestras observadas del tejido gástrico se puede decir:

Que el grupo control presentó gran daño evidenciándose con la fractura de tejido, congestión de tejidos y necrosis; aumento de macrófagos debido a la reacción de la mucosa gástrica frente a la indometacina.

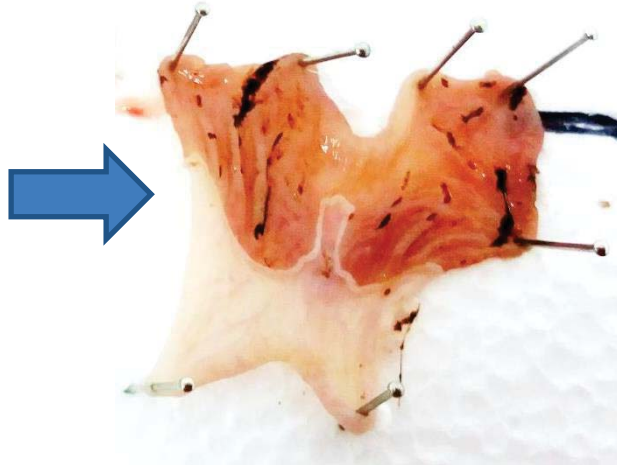
En el grupo patrón (ranitidina) y el grupo D (extracto de 500 mg/kg) se encontró en la mayoría de las muestras estructura conservada, en la ranitidina se evidencio descamación de células normales y empastamiento y no así en el grupo D.

En el grupo A, grupo B, grupo C se evidencia el engrosamiento de los pliegues, presencia de glándulas, edema, erosiones, y muescas muy superficiales.

Por lo que se concluye que al estudio histopatológico el extracto de *Triumfetta bogotensis* a dosis de 500 mg/kg tiene efecto antiulceroso similar al de la ranitidina.

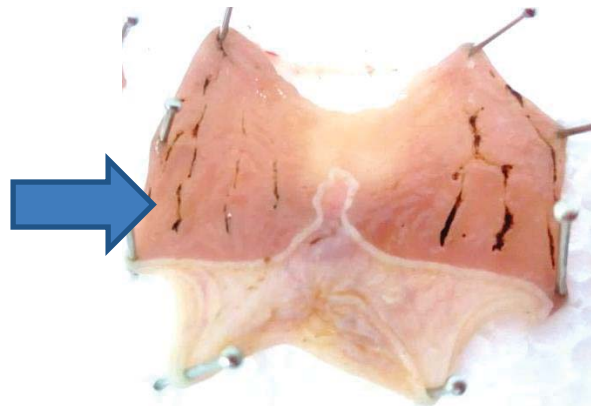
## FOTOGRAFÍAS MACROSCÓPICAS

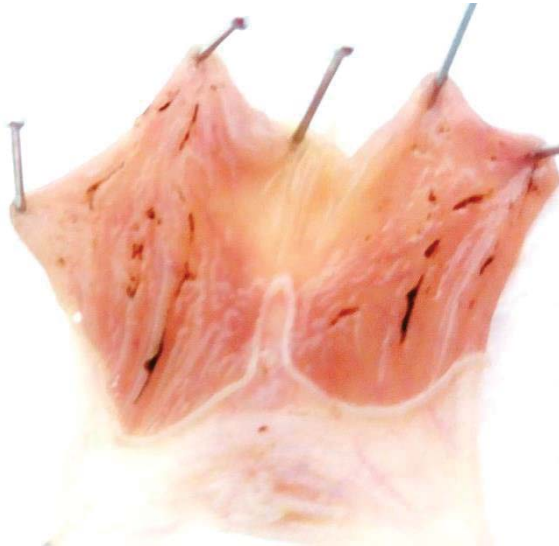
**FOTOGRAFÍA N° 4.7 GRUPO CONTROL** (SIN TRATAMIENTO) la imagen evidencia mucosa gástrica con erosiones lineales y circulares, con presencia de más de 6 úlceras de grado. Que corresponde al grado 7 de la escala de Marhuenda.



**FOTOGRAFÍA N° 4.8 GRUPO PATRÓN (RANITIDINA)** la imagen evidencia mucosa gástrica levemente congestiva. Que corresponde al grado 1 de la escala de Marhuenda.

**FOTOGRAFÍA N° 4.9 GRUPO A** (Extracto 100 mg/Kg) la imagen evidencia mucosa gástrica con erosiones lineales hemorrágicas algunas excavadas y punteada microhemorrágica, de 1 a 3 úlceras. Que corresponde al grado 5 de la escala de Marhuenda.





**FOTOGRAFÍA N° 4.10 GRUPO B** (Extracto 200 mg/Kg) la imagen evidencia mucosa gástrica con erosiones lineales y punteada microhemorrágica, más de una úlcera. Que corresponde al grado 4 de la escala de Marhuela.

**FOTOGRAFÍA N° 4.11 GRUPO C** (Extracto 300 mg/Kg) la imagen evidencia mucosa gástrica con erosiones punteadas microhemorrágica, una úlcera fina menor de 2mm. Que corresponde al grado 2 de la escala de Marhuela.



**FOTOGRAFÍA N° 4.12 GRUPO D** (Extracto 500 mg/Kg) la imagen evidencia mucosa gástrica leve edema y normal sin lesión aparente. Que corresponde al grado 1 de la escala de Marhuela.

**TABLA N° 25**  
**RESULTADOS MACROSCÓPICOS DE LESIONES INDUCIDAS CON INDOMETACINA SEGÚN ESCALAS DE MARHUENDA Y GAMBERINI**

GRUPOS	LESIONES GÁSTRICAS	HEMORRAGIA	EDEMA	EROSIONES PEQUEÑAS	EROSIONES LINEALES	ÚLCERA	Grado y aspecto de la mucosa según Marhuenda	Índice de la lesión ulcerosa según Gamberini
CONTROL SIN TRATAMIENTO	+++	+++	++	+++	+++	++	7	9
	+++	+++	++	++	++	++	6	9
	+++	+++	++	+++	+++	++	7	18
	+++	+++	++	+++	+++	++	7	15
	+++	+++	++	++	+++	++	7	18
PATRÓN RANITIDINA	-	-	-	-	-	-	0	1
	-	-	-	-	-	-	0	0
	+	*	+	+	-	-	1	1
	-	-	-	-	-	-	0	0
	+	+	+	+	-	-	1	1
MUESTRA 1 EXTRACTO 100 mg/kg	+++	+++	++	+++	++	++	5	15
	+++	++	++	+++	++	++	6	12
	+	+	+	++	++	+	2	12
	+++	+++	+++	+++	+++	++	6	12
	+++	+++	+++	+++	+++	++	6	9
	+++	++	++	++	-	+	3	4
MUESTRA 2 EXTRACTO 200 mg/kg	++	++	++	++	+	+	4	3
	+++	++	++	++	++	++	5	4
	++	++	++	++	+	+	4	4
	++	++	++	++	+	+	4	3
MUESTRA 3 EXTRACTO 300 mg/kg	++	++	+	+	+	+	3	2
	++	++	+	+	+	+	3	1
	++	++	+	+	+	+	2	3
	++	+	+	+	*	+	2	2
	+	+	*	*	*	+	2	2
MUESTRA 4 EXTRACTO 500 mg/kg	+	-	+	+	-	-	1	1
	-	-	-	-	-	-	0	0
	-	+	+	+	-	-	0	1
	-	-	-	-	-	-	0	0
	-	-	-	-	-	-	0	0

## LEYENDA:

- **Negativo:** -
- **Leve:** +
- **Moderado:** ++
- **Severo:** +++

## ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

En la tabla N° 25 muestra aspectos clínicos y patológicos observados macroscópicamente del grado y aspecto de la mucosa según la escala de Marhuenda y el índice de la lesión de la mucosa gástrica según escala de Gamberini *et al.* en los animales de experimentación. Observando que el grupo control presenta severo daño hemorrágico, severas lesiones gástricas, moderada presencia de edema, severa presencia de erosiones pequeñas y lineales y severa presencia de úlcera, calificándose el grado y aspecto de la mucosa con 6.40 en la escala de Marhuenda y un índice de lesión de 17.40 en la escala de Gamberini.

El grupo patrón (Ranitidina): presenta leve presencia de lesiones gástricas congestión y edema leve y ninguna presencia de erosiones lineales, calificándose según el grado y aspecto de la mucosa en 0.4 según la escala de Marhuenda y un índice de la lesión ulcerosa de 0.60 en la escala de Gamberini *et al.*

El grupo A: presenta severas lesiones gástricas, moderada presencia de edema, moderada presencia de erosiones pequeñas y lineales y leve presencia de úlcera, calificándose según el grado y aspecto de la mucosa con 4.40 en la escala de Marhuenda y un índice de la lesión ulcerosa de 12.0 en la escala de Gamberini.

Grupo B: presenta severas lesiones gástricas, moderada presencia de edema, leve presencia de erosiones pequeñas y lineales y leve presencia de úlcera, calificándose según el grado y aspecto de la mucosa con 2.60 en la escala de Marhuenda y un índice de la lesión ulcerosa de 8.80 en la escala de Gamberini.

Grupo C : presenta moderadas lesiones gástricas, leve presencia de edema, leve presencia de erosiones pequeñas y lineales y leve presencia de úlcera, calificándose según el grado y aspecto de la mucosa con 2.40 en la escala de Marhuenda y una lesión de 3.00 en la escala de Gamberini *et al.*

Grupo D: presenta leve presencia de lesiones gástricas congestión y edema leve y ninguna presencia de erosiones lineales, calificándose según el grado y aspecto de la mucosa con 0.20 en la escala de Marhuenda y un índice de la lesión ulcerosa de 0.40 en la escala de Gamberini *et al.*

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, la administración del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “rata – rata” a las dosis de 300 mg. Y 500 mg/Kg fue comparable al de la ranitidina, se observó protección significativa de la mucosa gástrica sobre lesiones gástricas inducidas en ratas por indometacina efecto que podría ser atribuido a la presencia de glicósidos, taninos, saponinas y flavonoides, hallados en el análisis fitoquímico cualitativo de la especie.

Según revisión bibliográfica muchos de estos compuestos como las saponinas tienen acción antiulcerosa que es una consecuencia del aumento de la secreción muco – protectora de las glándulas correspondientes en la mucosa gástrica. Los taninos poseen también propiedades vasoconstrictoras por lo que se utilizan tanto interna como tópicamente en el tratamiento de afecciones vasculares como varices o hemorroides y en pequeñas heridas, en uso tópico están indicados en diversos problemas de la piel, empleándose en ciertas dermatosis así como en cosmética como tónicos astringentes. También presentan propiedades antioxidantes comportándose como captadores de radicales libres. Actúan como inhibidores enzimáticos al precipitar la fracción proteica de los enzimas; esto permite en ocasiones la buena conservación de otros principios activos en las drogas, como por ejemplo algunos heterósidos, ya que impiden su hidrólisis enzimática.

Los flavonoides poseen actividad gastroprotectora, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad de la lesión sobre la mucosa, el cual podría ser medido y explicado por diferentes mecanismos.

VILLAR DEL FRESNO (17) señala que:

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

Gastroprotector: por activación de los mecanismos fisiológicos de defensa:

- Incrementando la cantidad y calidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoproteico.
- Por estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas.
- La acción vaso protectora de los flavonoides implica una mejora en la micro circulación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neo formación de vasos.

Antisecretor:

- Disminuyendo el volumen del jugo gástrico o su acidez.
- Por disminución de la secreción de pepsina.
- Bloqueando la actividad enzimática de histidin Descarboxilasa, que cataliza la síntesis de histamina.

El mecanismo por el cual la indometacina produce úlcera lo describe Suleyman *et. al.* Quien describe que la Indometacina aumenta la producción de radicales libres a través de la mieloperoxidasa que cataliza la producción de ácido hipocloro derivado del peróxido de hidrógeno que lleva al aumento de los niveles de peroxidación lipídica a las dos horas de haber sido administrada (76). Debido al vaciamiento gástrico hay una disminución del contenido de sangre, lo cual permite apreciar mejor las imágenes características de las lesiones con patrones lineales finos asociados a las úlceras inducidas por Indometacina y que son diferentes de las inducidas por otros agentes.

En la presente investigación, se observó que la administración por vía intragástrica del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata – Rata” a dosis de 300 y 500 mg/kg ejercen un efecto inhibitorio de las úlceras gástricas con un porcentaje de 78.85 % y 99.42 % respectivamente (tabla 24), siendo el efecto dosis dependiente y estadísticamente significativo a  $p < 0.05$ , como el estudio de Castañeda CB, Manrique MR, Ibáñez VL, Gamarra CF, Galan LD. Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *Lupinus mutabilis sweet* (tarwi, chocho) en ratas. Sobre las lesiones producidas en la mucosa gástrica de ratas de acuerdo a la técnica de Lee. La indometacina en dosis superiores a 50 mg/Kg de peso produce lesiones lineales, engrosamiento y dilatación del intestino delgado, adhesiones, obstrucción parcial, inflamación granulomatosa transmural aguda y crónica, absceso en las criptas y fibrosis. Para el extracto acuoso en cocimiento se obtuvo un efecto antiulceroso igual al 60 %; para la Ranitidina 57 % y en menor proporción para el extracto metanólico (40 %)

Por lo que podemos concluir que el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* a 300 y 500 mg/Kg posee efecto antiulceroso en ratas albinas.

#### 4.1.2. DE LAS PRUEBAS DE TOXICIDAD AGUDA

Los resultados de los ensayos preliminares de toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico se muestra en la tabla N° 26.

**TABLA N° 26**  
**RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA**

Grupo	Dosis del extracto hidroalcohólico (mg/Kg)	Número de animales	Proporción de muertes	Observaciones
1	SSF	2	0/2	Normal
2	500	2	0/2	Aparentemente normalidad.
3	1000	2	0/2	Aparente normalidad.
4	3000	2	0/2	Presenta micción y poca insalivación.
5	5000	2	0/2	Presenta insalivación, incremento de micción poca movilidad.
6	7000	2	0/2	Presenta insalivación, incremento de micción poca movilidad, pilo – erección.
7	9000	2	0/2	Presenta insalivación, incremento de micción poca movilidad, pilo – erección.
8	11000	2	0/2	Poca movilidad, deposiciones continuas pilo – erección.
9	13000	2	0/2	Poca movilidad, deposiciones semi líquidas, pilo – erección, cola de Straub, Grooming.
10	15000	2	1/2	Presenta insalivación, incremento de micción poca movilidad, pilo – erección deposiciones semilíquidas, cola Straub, Grooming, lacrimación, convulsión y muerte.
11	20000	2	1/2	Presenta insalivación, incremento de micción poca movilidad, pilo – erección deposiciones semilíquidas, cola Straub, Grooming, lacrimación, convulsión y muerte.

Fuente: Datos Experimentales



**TABLA N° 27**

**DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE ANIMALES MUERTOS RESPECTO A LOS ANIMALES VIVOS DE LA TOXICIDAD AGUDA DL50 DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA RATA) EN RATONES, SEGÚN MÉTODO DE VEGA Y CARRILLO**

<b>Determinación de la DL 50 del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata rata) en ratones, según método de Vega y Carrillo</b>						
Tipo de extracto	Grupos	DOSIS	N° Muertes	% Muertes	N° vivos	% vivos
Sin tratamiento: SSF	1	5 ml /Kg	0	0	2	100 %
	2	500 mg/Kg	0	0	2	100%
Con tratamiento: Extracto hidroalcohólico al 70%de la corteza de <i>Triumfetta bogotensis</i> (rata rata)	3	1000 mg/Kg	0	0	2	100 %
	4	3000 mg/Kg	0	0	2	100 %
	5	5000 mg/Kg	0	0	2	100 %
	6	7000 mg/Kg	0	0	2	100 %
	7	9000 mg/Kg	0	0	2	100 %
	8	11000 mg/Kg	0	0	2	100 %
	9	13000 mg/Kg	0	0	2	100 %
	10	15000 mg/Kg	1	50 %	1	50 %
	11	20000 mg/Kg	1	50 %	1	50 %

La calificación del grado de toxicidad de la dosis se puede realizar siguiendo el criterio de Williams *et al.*, 1985.

Fuente: Datos experimentales

**ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

Después de la administración del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “rata-rata” por vía intragástrica en ratones albinos a dosis creciente, se observó signos de insalivación, micción y deposiciones esto va incrementando con la dosis más alta. El comportamiento de los animales se observan en la tabla 26

A dosis de 15000 mg/Kg. Se observa: insalivación, incremento de micción poca movilidad, pilo – erección deposiciones semilíquidas, cola Straub, Grooming, vocalización, lacrimación, convulsión y al cabo de los 40 minutos dio como resultado la muerte del 50 % del grupo correspondiente a la dosis letal media.

Lo que se repite a la dosis de 20000 mg/Kg observándose la muerte del ratón a los 35 minutos.

Y del resto de animales sobrevivientes al experimento, se observó que los signos de insalivación, micción, deposiciones muy frecuentes, y pilo erección, desaparecen conforme transcurre el tiempo.

En cuanto a la toxicidad aguda se evidencia que el extracto es casi inocuo, obteniendo solo a dosis muy elevada la toxicidad aguda a 20000 mg/Kg dando la dosis letal media DL<sub>50</sub>.

De lo observado se puede concluir que el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* "Rata –Rata" sería catalogado como relativamente inocuo según el criterio de Williams tabla N° 13 (1).

## CONCLUSIONES

- 1) Se evaluó y se demostró que el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata -Rata) tiene efecto antiulceroso a las dosis de 300 y 500 mg/kg, y una toxicidad aguda a una dosis de 20000 mg/kg.
- 2) Se determinó el porcentaje de humedad y porcentaje de rendimiento del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata- Rata), en un 70.36 % y 41.77 % respectivamente; en la composición fitoquímica cualitativa, se encontró abundante cantidad de taninos, glicósidos, saponinas, moderada cantidad flavonoides, compuestos fenólicos y mucílagos; en poca cantidad, aminoácidos y escasa cantidad lactonas, se estableció que es soluble en solventes polares.
- 3) Se evaluó el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata- Rata), en animales de experimentación por el método de úlcera gástrica inducida con indometacina, determinándose después del estudio macroscópico que las dosis de 300 y 500 mg/kg presentan efecto antiulceroso , con un índice de inhibición ulcerogénica del 78.85 % y 99.42 % respectivamente, siendo similar que el fármaco patrón Ranitidina que tiene un porcentaje de inhibición ulcerogénica de 99.23 %.
- 4) La dosis efectiva del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata – Rata” en animales de experimentación, fue de 500 mg/Kg.
- 5) Se evaluó el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* (Rata- Rata), en animales de experimentación por el método de úlcera gástrica inducida con indometacina, determinándose después del estudio histopatológico que las dosis de 300 y 500 mg/kg presentan efecto antiulceroso, presentado estructura conservada en la mayoría de los tejidos, similar al fármaco patrón Ranitidina que también presenta estructura conservada en la mayoría de los tejidos.
- 6) Se determinó la dosis letal media DL 50 del extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* “Rata - Rata” en ratones albinos a dosis de 20000 mg/Kg. determinándose al extracto como relativamente inocuo según el criterio de Williams.

## **SUGERENCIAS**

### **A LA AUTORIDAD UNIVERSITARIA:**

1.- La creación de una unidad de producción y experimentación de animales de laboratorio (BIOTERIO) para el desarrollo de trabajos de investigación.

Por la dificultad en la adquisición y traslado de animales certificados del INS

### **A LOS DOCENTES DE LA ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

2.- Incentivar a los alumnos a continuar y ampliar los estudios sobre plantas medicinales ya trabajadas y poder encontrar los metabolitos responsables de la actividad que se le atribuyen.

### **A LOS ESTUDIANTES DE LA ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

3.- Continuar con la investigación de la especie *Triumfetta bogotensis* “Rata - Rata” demostrando otros efectos atribuidos en la medicina tradicional.

4.- Utilizar una dosis mayor de Indometacina que la descrita por la bibliografía para producir mayor número de lesiones. Por qué a la dosis descrita por bibliografía no nos ayudan a identificar las lesiones que presenta.

5.- Evaluar el posible efecto antisecretor del extracto hidroalcohólico *Triumfetta bogotensis* “Rata - Rata”.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arroyo Acevedo JL, Rojas Armas J, Chenguayen Flores J. E.Manual de modelos experimentales de farmacología. Lima-Perú: ASDIMOR Publicaciones; 2012. p. 55-131
2. Castañeda CB, Manrique MR, Ibáñez VL, Gamarra CF, Galan LD. Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *Lupinus mutabilis sweet* (tarwi, chocho) en ratas. Instituto de Genética y Biología Molecular, Facultad de medicina humana: Universidad San Martín de Porres; Horizonte Medico. 2010 febrero; 3(1).
3. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010 - 2013. Revista de Gastroenterología del Perú. 2016 Enero; 36(1): p. 82-88.
4. Gobierno Regional Cusco, Úlcera péptica. Reporte de datos estadísticos, DIRESA, Cusco; 2015.
5. Yamada T. Manual de gastroenterología, trastornos ácido pépticos y síndrome de Zollinger Ellison México: McGraw Hill Interamericana; 2008.
6. Truyols Bonet JME. úlcera gástrica y duodenal. primera ed. Alicante: Hospital de San Vicente. ; 2013.
7. Gadekar R SPPU. Investigan el Efecto de las Plantas Medicinales en la Úlcera Péptica. Pharmacognosy Reviews. 2010 Julio; 4(8): p. 136-146.
8. Mantilla Holguin J, Orazábal CO. "Las plantas medicinales de nuestra madre tierra". In Justo MH. Pachamama hampiq horanchiskuna. Cusco - Comunidad Campesina de Cuyo Grande y Sacaca – Pisac: Alpha; 2008. p. 5-13.
9. Abdom Francis J. Úlcera péptica, AINEs y *Helicobacter Pylori*. revista de gastroenterología de México: 2013 junio 18; 78(S1): p. 8-9.
10. Ramos Muñoz WC. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú. [Online].; 2013. [cited 2017 febrero 12. Available from: <http://www.dge.gob.pe/2C440280-8D00-4ABF-8B9DB79BB4B1484D/FinalDownload/DownloadId->
11. Bravo Paredes E. Utilidad del score de Baylor en pacientes con hemorragia digestiva alta en un hospital de Lima - Perú "Hospital Nacional Cayetano Heredia". Revista de gastroenterología del Perú. 2013 octubre; 33(4).
12. Velarde Frisancho O. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. 1997; 10(3).
13. Ferrer López Ingrid PPMHGJM. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. primera ed. José FM, editor. Granada- España: Espai Gràfic Anagrafic, S.L.; 2014.
14. Litter M. Farmacología experimental y clínica. septima ed. Argentina: El Ateneo; 1988.
15. Germán AC. Ecología Aplicada. Revista del departamento académico de biología, Universidad Nacional Agraria La Molina, Facultad de Ciencias. 2003

- Diciembre; 2(1): p. 5-13.
16. Maida VN. FARMACOGNOSIA. [Online].; 2008 [cited 2016 09 13. Available from: <http://farmacognosiamaida.blogspot.pe/2008/06/tema-n1.html>.
  17. Ayuso González Jesús VTS. Flavonoides. In Villar Del Fresno A. M , editor. Farmacognosia General. España: Síntesis; 1999. p. 209-217.
  18. Serrano Flores C. Fitoquímica etnofarmacognostica. primera ed. cusco; 1996.
  19. Horque minaya R. Campana Zela K. Evaluación de la actividad cicatrizante del extracto hexánico, etéreo y etanólico de *Triumfetta bogotensis* (rata rata) en animales de experimentación y caracterización estructural de uno de los metabolitos del extracto con mayor efecto de la especie en es. Tesis para optar al título profesional de Químico Farmaceutico. Cusco: Universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco, escuela profesional de Farmacia y bioquímica; 2010. Report No.: FAR/T.
  20. Teodoro Agapito F. IS. Fitomedicina 1100 plantas medicinales: Isabel I.R.L.; 2009.
  21. Apecechea Coffigny Marta Rosa LMSRS. Evaluación de la actividad antiulcerosa del 2"-0-ramnosil 4"-0-metil-vitexina de las hojas de *Piper ossanum*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". 2000 Feb; II(29).
  22. Castillo Valdéz EJ. "Estudio pre-clínico de la guaviduca (*Piper carpunya*) de propiedades y efecto antiulceroso en ratas wistar". Tesis para optar al título profesional de Químico Farmaceutico. El oro- Ecuador: Universidad Técnica De Machala, Facultad De Ciencias Químicas Y De La Salud Escuela De Bioquímica Y Farmacia; 2014.
  23. Milan Toledo N. Estudio fitoquímico, evaluación de la actividad antioxidante y antimicrobiana de la corteza de "*Triumfetta semitriloba*" jacq (motecepo) y análisis de parámetros reológicos del mucílago. TESIS para optar al título profesional de Químico. Lima: Universidad Nacional Mayor De San Marcos, Facultad De Química E Ingeniería Química; 2015.
  24. Huaman O, Arnao I, Sandoval M, Béjar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa Orellana* "achiote", en ratas. Tesis para optar al grado de Magister. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Centro de investigación de bioquímica y nutrición, facultad de medicina; 2009. Report No.: ISSN 1025 -5583.
  25. Monroy Farfán M. Evaluación del efecto antiulceroso de las infusiones al 10 %, 20 % y 50 % de *Piper elongatum* var *mocco mocco treleanse* "MATICO" en animales de experimentación y contenido total de flavonoides. Tesis para optar al título profesional de Químico farmacéutico. Cusco: Universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco, Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica; 2011. Report No.: Far/T.
  26. García F. Familia malvaceae. ecosistemas agroforestales, escuela técnica del área rural y enología. [Online]. [cited 2016 septiembre 14. Available from: <http://www.euita.upv.es/varios/biologia/Temas%20PDF/Malv%C3%A1ceas.pdf>

27. Hind N.. triumphetta, a short introduction Curtis botanical magazine. Royal botanic gardens. [Online].; 2003 [cited 2016 septiembre 10. Available from: <http://www.rbgekew.org.uk/science/directory/teams/drylandstropicalamerica/publications.html>].
28. Aizpuru I, Aseginolaza P, Catalán & P.M. Uribe-Echebarría. Catálogo florístico de Navarra. Informe técnico. Dpto. de Medio Ambiente, Gobierno de Navarra.. [Online].; 1993 [cited 2016 Agosto 8. Available from: <http://www.unavarra.es/herbario/htm/Malvaceae.htm>]
29. Cabral EL, Cabaña Fader AD, Cardoso Casco S. tiliaceae Diversidad Vegetal Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (UNNE) Eudicotiledoneas esenciales-CladoRosides-Eurosides II-Malvales: Malvaceae. [Online].; 2012 [cited 2016 Agosto 8. Available from: <http://exa.unne.edu.ar/biologia/diversidadv/documentos/ANGIOSPERMAS/Rosideas/Eurosides%20II/2-Malvales/3-Malvaceae.pdf>]
30. Barraza Morales A. MND,PS. "estudio fitoquímico del extracto metanólico las hojas de *Triumfetta semitriloba, jacq*". TESIS. Yucatán: centro de investigación científica de Yucatán, unidad de biotecnología; 2011.
31. Cook MJ. Anatomy of the Laboratory Mouse. primera ed.: Academic Press Inc; 1965.
32. Gunningham. GJ. Fisiología Veterinaria. tercera ed.: W.V. Saunders Company, an Elsevier; 2005.
33. Gunningham James G. BGK. Fisiología Veterinaria. cuarta ed.: W.V. Saunders Company, an Elsevier, ; 2009.
34. Morini G GD. Methods to measure gastric mucosal lesions in the rat. Protoc Toxicol. 2010 Feb; febrero; 21(2).
35. Rodríguez Palomo DA. Actualización de la Fisiología Gástrica. Costa rica: Medicina Legal de Costa Rica; 2010. p. 59-68.
36. VAY DL. Anatomía regional del abdomen, estomago. in Vay DI. anatomía y fisiología humana. España: PAIDOTRIBO; 2004. p. 149-151.
37. Segarra E. fisiología del estomago. In Segarra E. Fisiología de los Aparatos y Sistemas. Cuenca: Facultad De Ciencias Médicas; 2006. p. 76-91
38. Contreras santos FO, Blanco García MR. Fisiopatología Venezuela: MC Graw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 1997).
39. Rodríguez Mendoza C. aparato digestivo. [Online].; 2015 [cited 2016 Diciembre 5. Available from: <http://es.slideshare.net/dracrm/aparato-digestivo-45563781>].
40. Flores A, Aldo A, Pablo LA. Anatomía del Aparato Digestivo.. Chile: Pontificia universidad C, Facultad de Ciencias – Instituto de Biología.; 2009.
41. Quintana Guillén KE. Evaluación de la Actividad Gastroprotectora de los Extractos de Achillea (*Achillea millefolium*) y Guaviduca (*Piper carpunya* Ruiz & Pav.) en Ratas (*Rattus norvegicus*) con Lesiones Gástricas Inducidas.

- Memoria para optar al Título de Bioquímico Farmacéutico. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Escuela de Bioquímica; 2012.
42. Tulassay Z HL. Gastric mucosal defense and cytoprotection. *Best Pract. Res Clin Gastroenterol.* 2010 ABRIL; II(24): p. 99–108.
  43. Lichtenberger L. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 1999 NOVIEMBRE; VI(15).
  44. Ferrer López I Perez Pozo JM Herrqrías Gutierrés JM. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Úlcera Péptica, España: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada.; 2003.
  45. Fattorusso V RD. Vademécum clínico del diagnóstico al tratamiento. In Fattorusso V RD. Vademécum clínico del diagnóstico al tratamiento. España: El Ateneo ; 2001. p. 1286-1287.
  46. Hurtado Manrique PE. Evaluacion de la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Junglas neotropica diels* "nogal peruano". tesis para optar al título profesional de Químico farmacéutico, Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos [Online].; 2014 [cited 2016 09 12. Available from:  
[http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3748/1/Hurtado mp.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3748/1/Hurtado_mp.pdf)
  47. Moore K.L.. Anatomía con orientación clínica. In K.L. M. Anatomía con orientación clínica. México: Panamericana; 2007. p. 248 – 259.
  48. Longo DL. Harrison: Principios de Medicina Interna. Dieciochoava ed. Mexico: McGraw Hill; 2008.
  49. Arrospide MT, Ramos ARM, Rivera ABM. Topicos Selectos en Medicina Interna, Gastroenterología. primera ed. Lima: Sociedad Peruana de Medicina interna; 2006.
  50. Secretaría de Salud. Manejo de la úlcera péptica en adultos en el primer y segundo niveles de atención. [Online].; 2008 [cited 2016 Agosto 8. Available from:  
[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/150\\_GPC\\_ULCERA\\_PEPTICA/SSA\\_150\\_08\\_EyR\\_ulcera\\_peptica.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/150_GPC_ULCERA_PEPTICA/SSA_150_08_EyR_ulcera_peptica.pdf)
  51. Kullich w. Detección de la Concentración de Pepsinógeno Sérico I y II en la Tolerancia Gastroduodenal al S(+)-Ibuprofeno. [Online].; 2002 [cited 2016 09 13. Available from: <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/dol18web.htm>.
  52. John L. Wallace KAS. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico. In Laurence Brunton BCK. Las bases farmacologicas de la terapeutica Goodman & Gilman. doceava ed. Mexico: Mc Graw - hill interamericana; 2003. p. 1309-1322.
  53. Rodriguez Ulloa C. Ulcera péptica. tópicos Selectos en Medicina Interna – gastroenterología. [Online].; 2006 [cited 2016 Agosto 8. Available from: [http://www.upch.edu.pe/famed/pregrado/asignaturas/contenidos/ClimedII/lecturas/Gastro/ULCERA%20PEPTICA%20TOPICOS%20SELECTOS%20Med\\_Int\\_2006.pdf](http://www.upch.edu.pe/famed/pregrado/asignaturas/contenidos/ClimedII/lecturas/Gastro/ULCERA%20PEPTICA%20TOPICOS%20SELECTOS%20Med_Int_2006.pdf).



54. Farreraz R.. Enfermedades del aparato digestivo, Medicina Interna. diecisieteava ed. Barcelona: ELSEVIER; 2013.
55. Torres Valdez F., García Méndez A., Zarate Osorio A.. Seminario Helicobacter Pylori., hospital de la beneficencia española. [Online].; 2008 [cited 2016 Agosto 9. Available from: [http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/ene\\_01\\_ponencia.html](http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/ene_01_ponencia.html).
56. Durarte Ignacio. lecciones anatomía patológica, Patología del estómago. [Online].; 2004 [cited 2016 septiembre 9. Available from: [http://escuela.med.puc.cl/publ/anatomiapatologica/04digestivo/4estomago\\_1.htm](http://escuela.med.puc.cl/publ/anatomiapatologica/04digestivo/4estomago_1.htm)
57. Bissio & Gandiotti. manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. catorceava ed. Barcelona; 2012.
58. H Herrero Gulias A. Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. septima ed. Mexico: McGraw-hill/interamericana Editores, S.A.; 2011.
59. Alvarado Alva JC. Manual de farmacología. segunda ed. C. AAJ, editor. Lima: Apuntes Médicos del Perú; 2011.
60. jhuir GC. Relación estructura actividad ranitidina. [Online]. [cited 2017 enero 27. Available from: <https://es.scribd.com/doc/241969783/RELACION-ESTRUCTURA-ACTIVIDAD-RANITIDINA-docx>.
61. Lorenzo P., Moreno A., Lisazoai I.,Leza J.C. Derivados del indol. In Lorenzo P. Velázquez Farmacología Básica y clínica. España: Panamericana; 2008. p. 518.
62. Patiño Mendoza N. Indometacina. In Patiño NM. Farmacología Médica. México: Panamericana; 2008. p. 294-295.
63. Repetto Jiménez M. Toxicología fundamental. Cuarta ed. Sevilla: Díaz de santos; 2009.
64. Moreno Navarro I. jornada de toxicología sevilla: universidad de Sevilla.
65. Magariños G. Técnica Histologica. [Online].; 2007 [cited 2016 octubre 17. Available from: <http://www.wdermato101.com.ar/técnica.pdf>.
66. Uribe Zúñiga P. Manual de Procedimientos generales. [Online].; 2008 [cited 2016 octubre 16. Available from: [http://www.generovsaludreproductiva.gob.mx/.pdf/Manual\\_de\\_laboratorios\\_de\\_patologia.pdf](http://www.generovsaludreproductiva.gob.mx/.pdf/Manual_de_laboratorios_de_patologia.pdf).
67. Fukui A, Nakazawa S, Goto H, Sugiyama S, Ozawa T. Effects of prostaglandinD2 and omeprazole on indomethacin-induced gastric ulcers in rats.. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1988 Diciembre; XII(15).
68. Ruiz R. Diccionario médico Teide. Cuarta ed. Barcelona: TEIDE S.A.; 2004.
69. Mosby DMA. Diccionario MOSBY medicina, enfermería y ciencias de la salud. SEXTA ed. MADRID, ESPAÑA: ELSEVIER SCIENCE; 2003.
70. Jean B. farmacognosia fitoquímica de plantas medicinales. segunda ed.: ACRIBIA, S.A.

71. Huaman O, Miguel Sandoval IAB. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (Achiote), en ratas. Anales. Facultad de Medicina UNMSM. 2009; XVIII(68).
72. Cui D. Histología con correlaciones funcionales y clínicas: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
73. Nicolas S. departamento de patología. 10th ed.: UNACH; 2010
74. Marcado D, Masahisa Hasegawa NH. Fitoquímica orgánica. segunda ed. Caracas, venezuela: TORINO; 2002.
75. Lock De Ugaz O. Investigacion fitoquimica, metodos en el estudio de productos naturales. [Online].; 1994 [cited 2016 09 13. Available from: [https://books.google.com.pe/books/about/Investigacion Fitoquimica Metodos en el e.html?hl=es&id=N36g2QOccXkC](https://books.google.com.pe/books/about/Investigacion+Fitoquimica+Metodos+en+el+e.html?hl=es&id=N36g2QOccXkC).
76. Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, Cadirci E, Halici Z. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. Inflammation. 2010 Agosto; IV(33).  
Sharapin N. fundamentos de tecnología de productos fitoterpéuticos. primera ed. colombia: programa iberoamericano de ciencia y tecnología para el desarrollo CYTED; 2000.  
Domínguez XA. Métodos de investigación fitoquímica México; 1973.
77. Sharapin N. fundamentos de tecnología de productos fitoterpéuticos. primera ed. colombia: programa iberoamericano de ciencia y tecnología para el desarrollo CYTED; 2000.
78. Domínguez XA. Métodos de investigación fitoquímica México; 1973.
79. Oscanoa Espinoza TJ. Seguridad de los Inhibidores de la bomba de protones.. Revista de Gastroenterología de Perú. 2011;( 31).
80. Suice Bonifacio E. sistema digestivo. [Online].; 2013 [cited 2016 Diciembre 5. Available from: <http://es.slideshare.net/encarnacionsiucebonifacio/sistema-digestivo>].
81. Mejia CR . Asociación entragastritis folicular y Helicobacter pylori en niños atendidos en un hospital publico peruano. revista de Gastroenterologia de México. 2016 enero 27; 81(02): p. 80-85.
82. Manrique H. evaluación de la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcoholico de las hojas de junglas neotropica diels "nogal peruano". [Online].; 2014 [cited 2016 09 12. Available from: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3748/1/Hurtado\\_mp.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3748/1/Hurtado_mp.pdf).
83. M. VDFA. Flavonoides. In Villar Del Fresno A. M , editor. Farmacognosia General. España: Síntesis; 1999. p. 209-217.

# ANEXOS

**ANEXO N° 1**  
**CERTIFICADO DEL HERBARIO VARGAS (CUZ) DE LA PLANTA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO**

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>APARTADO POSTAL</b><br/>N° 921 - Cusco - Perú</li><li>• <b>FAX:</b> 238156 - 238173 - 222512</li><li>• <b>RECTORADO</b><br/>Calle Tigre N° 127<br/>Teléfonos: 222271 - 224891 - 224181 - 254398</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CIUDAD UNIVERSITARIA</b><br/>Av. De la Cultura N° 733 - Teléfonos: 228661 - 222512 - 232370 - 232375 - 232226</li><li>• <b>CENTRAL TELEFÓNICA:</b> 232398 - 252210<br/>243835 - 243836 - 243837 - 243838</li><li>• <b>LOCAL CENTRAL</b><br/>Plaza de Armas s/n<br/>Teléfonos: 227571 - 225721 - 224015</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>MUSEO INKA</b><br/>Cuesta del Almirante N° 103 - Teléfono: 237380</li><li>• <b>CENTRO AGRONÓMICO K'AYRA</b><br/>San Jerónimo s/n Cusco - Teléfonos: 277145 - 277246</li><li>• <b>COLEGIO "FORTUNATO L. HERRERA"</b><br/>Av. De la Cultura N° 721<br/>"Estadio Universitario" - Teléfono: 227192</li></ul> |
|--|---|--|

**EL QUE SUSCRIBE PROFESOR INVESTIGADOR ASOCIADO AL HERBARIO VARGAS**

(CUZ)

**C E R T I F I C A**

Que la Señorita, **Calipso Mamani Morales**, Bachiller de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, ha presentado a la Dirección del Herbario (CUZ), un espécimen de planta herborizada para su determinación taxonómica, la que al ser diagnosticada utilizando claves dicotómicas, consultas con bibliografía especializada y comparación con muestras del Herbario; pertenece a la especie, *Triumfetta bogotensis*, la misma que en concordancia con el Grupo del Sistema Filogenético de las Angiospermas (Angiosperm Phylogeny Group. APG IV - 2016), presenta la siguiente posición taxonómica:

Clase	Equisetopsida
Subclase	Magnoliidae
Superorden	Rosanae
Orden	Malvales
Familia	Malvaceae
Género	<i>Triumfetta</i>
Especie	<i>Triumfetta bogotensis</i> DC.

**Sinonimias:** *Triumfetta boteriana* Turcz., *T. dometorum* Schldl., *T. grossulariaefolia* A. Rico, *T. hispida* A. Rico, *T. jelskii* Szyszyl, *T. josefina* Pol., *T. lindeniana* Turcz., *T. panamensis* IM. Johnst., *T. pilosa* Kunth, *T. valenciensis* R. Knuth, *T. vincentina* Urb.

**Nombres comunes :** "Rata – rata", "Yunca rata rata", "Curur- curur"

Se expide la presente certificación para fines de investigación.

Cusco, 20 de julio del 2016.

  
**Alvaro Tupayachi Ferrera**  
Prof. Investigador Asociado al Herbario Vargas (CUZ)

## ANEXO N° 2

### CERTIFICADO SANITARIO DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN




**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA**  
**FACULTAD DE ZOOTECNIA - DEPARTAMENTO ACADEMICO DE NUTRICION**  
**LABORATORIO DE EVALUACION NUTRICIONAL DE ALIMENTOS**  
Av. La Molina s/n - La Molina  
TELEFAX 3480830


Mediante la presente se comunica que la Srta. **CALIPSO YUMIRAMI MAMANI MORALES**, con DNI 42975325, estudiante de la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco, está retirando del Laboratorio de Evaluaciones Biológicas - Bioterio, lo siguiente:

- 30 ratas albinas (1 - 2 meses de edad).
- 14 ratones albinos (02 meses de edad)

Tanto los animales como el alimento son parte de un trabajo de investigación por lo que se autoriza el traslado de los mismos hacia esa casa de estudios.

La Molina, 10 de Noviembre del 2016

  
**Ing. Iván F. Cabrera Vásquez**  
Asistente Administrativo  
Laboratorio de Evaluación  
Nutricional de Alimentos - LENA

  
**Sr. Mauro Ayala Espinoza**  
Técnico Laboratorio  
De Evaluaciones Biológicas  
BIOTERIO

  
**Srta. Calipso Y. Mamani M.**  
DNI: 42975325



### ANEXO N° 3

#### REPORTE DE ÚLCERA GÁSTRICA-DIRESA CUSCO 2015 SEGÚN EDADES A NIVEL DEL DEPARTAMENTO DEL CUSCO

Edades	Úlcera gástrica
<b>1-11M</b>	1
<b>1 año</b>	1
<b>2 - 4 años</b>	1
<b>5 - 9 años</b>	1
<b>10-11 años</b>	1
<b>12-14 años</b>	4
<b>15-17 años</b>	17
<b>18-24 años</b>	13
<b>25-29 años</b>	9
<b>30-34 años</b>	11
<b>35-39 años</b>	20
<b>40-44 años</b>	39
<b>45-49 años</b>	25
<b>50-54 años</b>	34
<b>55-59 años</b>	140
<b>60 a+ años</b>	321

#### REPORTE DE ÚLCERA GÁSTRICA -DIRESA CUSCO 2015 SEGÚN LOCALIDADES A NIVEL DEL DEPARTAMENTO DEL CUSCO

Provincias	Úlcera gástrica
Acomayo	2
Anta	12
Calca	11
Canas	4
Canchis	14
Chumbivilcas	4
Cusco	180
Espinar	5
La Convención	59
Paruro	5
Paucartambo	3
Quispicanchis	10
Urubamba	13

#### ANEXO N° 4

### DETERMINACIÓN DE LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA – RATA)

solvente	Resultado
Agua destilada	
Metanol	
Etanol 40%	
Etanol 50 %	
Etanol 60 %	
Etanol 70 %	
Etanol 80 %	
Acetona	
Éteretílico	
Benceno	
Cloroformo	
Hexano	
Twenn 80	

Muy soluble	Fácilmente soluble	soluble	Moderadamente soluble	Poco soluble	Muy poco soluble	Insoluble
++++	+++	++	+	+-	+--	---

Farmacopea de los Estados Unidos, Formulario Nacional, Compendio de Normas Oficiales USP 31. nf26. Edición Anual en Español 2008

## ANEXO N° 5

### PRUEBAS DE ANÁLISIS FITOQUÍMICO CUALITATIVO- IDENTIFICACIÓN DE METABOLITOS SECUNDARIOS

#### a) Ensayo de Sudan.

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos grasos, para ello, a la alícuota de la fracción en el solvente de extracción, se le añade 1 mL de una solución diluida en agua del colorante Sudan III o Sudan IV. Se calienta en baño de agua hasta evaporación del solvente.

La presencia de compuestos grasos se considera positiva si aparecen gotas o una película coloreada de rojo en el seno del líquido o en las paredes del tubo de ensayos respectivamente. (17)

#### b) Ensayo de Dragendorff:

Permite reconocer en un extracto la presencia de alcaloides, para ello, si la alícuota del extracto está disuelta en un solvente orgánico, este debe evaporarse en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de ácido clorhídrico al 1 % en agua. Si el extracto es acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar suavemente y dejar enfriar hasta acidez). Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3 gotas del reactivo de Dragendorff, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++). (70)  
(17)

#### c) Ensayo de Mayer:

Proceda de la forma descrita anteriormente, hasta obtener la solución ácida. Añada una pizca de cloruro de sodio en polvo, agite y filtre. Añada 2 ó 3 gotas de la solución reactiva de Mayer, si se observa opalescencia (+), Turbidez definida (++) , precipitado coposo (+++).

Observación: En el caso de alcaloides cuaternarios y/o amino-óxidos libres, éstos solo se encontrarán en el extracto acuoso y para considerar su presencia la reacción debe ser (++) ó (+++), en todos los casos, ya que un resultado (+), puede provenir de una extracción incompleta de bases primarias, secundarias o terciarias. (17) (75)



#### **d) Ensayo de Wagner:**

Se parte al igual que en los casos anteriores de la solución ácida, añadiendo 2 ó 3 gotas del reactivo, clasificando los resultados de la misma forma.

#### **e) Ensayo de Baljet:**

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular Cumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar positivo al ensayo. Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y redisolverse en la menor cantidad de alcohol (1 mL). En estas condiciones se adiciona 1mL del reactivo, considerándose un ensayo positivo la aparición de coloración o precipitado rojo (++ y +++) respectivamente. (16)(23) (77)

#### **f) Ensayo de Hidroxamato Férrico para Cumarinas:**

Una gota del extracto se coloca en una placa de porcelana y se añade una gota de clorhidrato de hidroxilamina disuelto en etanol al 10 %. Se añaden unas gotas de hidróxido de potasio al 10% en etanol y se calienta a la llama hasta burbujeo, se añaden unas gotas de ácido clorhídrico 0.5 mol/L y una gota de cloruro férrico al 1% en agua. El desarrollo de una coloración violeta (+), claro (++) , intenso (+++).

El reactivo de Baljet se prepara de la siguiente forma:

- Solución 1: Hidróxido de sodio al 10 % en agua.
- Solución 2: Ácido pícrico al 1 % en etanol.

Las soluciones se tienen preparadas de forma independiente y se mezcla igual cantidad en volumen de cada una de ellas justo en el momento de realizar el ensayo. Dicha mezcla es la que se adiciona a la alícuota a evaluar. (70) (17)

#### **g) Ensayo de Borntrager:**

Permite reconocer en un extracto la presencia de quinonas. Para ello si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño

de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio ó amonio al 5 % en agua.

Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación.

Si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. Coloración rosada (++) , coloración roja (+++). (17) (75)

#### **h) Ensayo de Liebermann- Burchard:**

Permite reconocer en un extracto la presencia de triterpenos y/o esteroides, por ambos tipos de productos poseer un núcleo del androstano, generalmente insaturado en el anillo B y la posición 5-6.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo.

Se adiciona 1 mL de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayos se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración:

1- Rosado-azul muy rápido.

2- Verde intenso-visible aunque rápido.

3- Verde oscuro-negro-final de la reacción.

A veces el ensayo queda en dos fases o desarrollo de color. Muy pocas veces puede observarse el primer cambio. El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos.

La reacción de Liebermann-Burchard se emplea también para diferenciar las estructuras esteroidales de los triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, mientras que para las segundas se observa rojo, rosado o púrpura. Estas coloraciones pueden variar por interferencias producidas por carotenos, xantofilas y esteroides saturados que puedan estar presentes. (75) (74)

#### **i) Ensayo de Catequinas:**

Para ello, tome de la solución alcohólica obtenida una gota, con la ayuda de un capilar y aplique la solución sobre papel de filtro.

Sobre la mancha aplique solución de carbonato de sodio. La aparición de una mancha verde carmelita a la luz UV, indica un ensayo positivo. (75) (74)

### **j) Ensayo de Resinas:**

Para detectar este tipo de compuesto, adicione a 2 mL de la solución alcohólica, 10 mL de agua destilada.

La aparición de un precipitado, indica un ensayo positivo.

### **k) Ensayo de Fehling:**

Permite reconocer en un extracto la presencia de azúcares reductores. Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1-2 mL de agua.

Se adicionan 2 mL del reactivo y se calienta en baño de agua 5-10 minutos la mezcla.

El ensayo se considera positivo si la solución se colorea de rojo o aparece precipitado rojo. El reactivo se prepara de la siguiente forma:

- **Solución A:** Se pesan 35 g de sulfato cúprico hidratado cristalizado y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000 mL.
- **Solución B:** Se pesan 150 g de tartrato de sodio y potasio y 40 g de hidróxido de sodio y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Las soluciones se tienen preparadas de forma independiente y se mezcla igual cantidad en volumen de cada una de ellas justo en el momento de realizar el ensayo.

Dicha mezcla es la que se adiciona a la alícuota a evaluar. (17) (74)

### **l) Ensayo de la Espuma:**

Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esterooidal como triterpénica.

De modo que si la alícuota se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5-10 minutos.

El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2 mm de altura y persistente por más de 2 minutos. (75) (78)

#### **m) Ensayo del Cloruro Férrico:**

Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal. Si el extracto de la planta se realiza con alcohol, el ensayo determina tanto fenoles como taninos. A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionan 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9 % en agua).

Si el extracto es acuoso, el ensayo determina fundamentalmente taninos.

A una alícuota del extracto se añade acetato de sodio para neutralizar y tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica, un ensayo positivo puede dar la siguiente información general:

- Desarrollo de una coloración rojo-vino, compuestos fenólicos en general.
- Desarrollo de una coloración verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos.
- Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalotánicos. (75) (77)

#### **n) Ensayo de la Ninhidrina:**

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general. Se toma una alícuota del extracto en alcohol, o el residuo de la concentración en baño de agua, si el extracto se encuentra en otro solvente orgánico, se mezcla con 2 mL de solución al 2 % de ninhidrina en agua. La mezcla se calienta 5-10 minutos en baño de agua. Este ensayo se considera positivo cuando se desarrolla un color azul violáceo. (74) (17)

#### **o) Ensayo de Shinoda:**

Permite reconocer la presencia de flavonoides en un extracto de un vegetal.

Si la alícuota del extracto se encuentra en alcohol, se diluye con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de cinta de magnesio metálico.

Después de la reacción se espera 5 minutos, se añade 1 mL de alcohol amílico, se mezclan las fases y se deja reposar hasta que se separen.

Si la alícuota del extracto se encuentra en agua, se procede de igual forma, a partir de la adición del ácido clorhídrico concentrado.

El ensayo se considera positivo, cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmelita o rojo; intenso en todos los casos. (75) (74)

**q) Ensayo de Antocianidinas:**

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de estas estructuras de secuencia C6-C3-C6 del grupo de los flavonoides. Se calientan 2 mL del extracto etanólico 10 min. con 1 mL de HCL concentrado.

Se deja enfriar y se adiciona 1 mL de agua y 2 mL de alcohol amílico. Se agita y se deja separar las dos fases. La aparición de color rojo a marrón en la fase amílica, es indicativa de un ensayo positivo. (75) (17)

**r) Ensayo de Mucílagos:**

Permite reconocer en los extractos de vegetales la presencia de esta estructura tipo polisacárido, que forma un coloide hidrófilo de alto índice de masa que aumenta la densidad del agua donde se extrae.

Para ello una alícuota del extracto en agua se enfría a 0-5 °C y si la solución toma una consistencia gelatinosa el ensayo es positivo. (70) (74)

**s) Ensayo de Principios Amargos y Astringentes:**

El ensayo se realiza saboreando 1 gota del extracto acuoso o del vegetal y reconociendo el sabor de cada uno de estos principios, bien diferenciados al paladar. (74)

**t) Ensayo de Glicósidos**

Coloque unos 5 gr de material vegetal en un erlenmeyer de 125 ml y adicione suficiente agua para humedecer la muestra.

Prepare un papel de picrato de sodio sumergiendo una tira de papel de filtro en una solución recién preparada de picrato de sodio (5 gr de Carbonato de sodio + 0,5 gr de ácido pícrico y cantidad suficiente de agua para 1000 mL); conserve esta solución frasco seco. Aproximadamente 1 mL de cloroformo se añade a la muestra humedecida para resaltar la actividad enzimática.

Inserte el papel de picrato de sodio en el recipiente con la muestra, colocándolo de forma tal que no toque las paredes del mismo. Tape el recipiente y caliente a 35 °C por unas 3 horas. Observe los cambios de coloración del papel, si en 3 horas no se produce variación, puede afirmarse la ausencia de los glicósidos cianogéticos, pero si en 15 min. el papel cambia de amarillo a diferentes tonos rojos, indica la presencia de HCN en cantidades apreciables. (75) (17) (78)

**ANÁLISIS FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE  
LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA – RATA)**

METABOLITOS SECUNDARIOS	REACTIVO	RESULTADO
Alcaloides	Dragendorff	
	Mayer	
Almidón	Lugol	
Aminoácidos	Ninhidrina	
Antocianinas	Amoniaco	
Compuestos fenólicos	Cloruro férrico al 5%	
Flavonoides	Shinoda	
Grasas y aceites	Ensayo de sudan	
Glicosidos	Benedict	
	Fehling A y B	
Gomas	Acetato básico de plomo	
Lactonas	Ensayo de baljet	
Mucílagos	Acetato neutro de plomo	
Quinonas	Borntrager	
Saponinas	Espuma	
Taninos	Gelatina – sal	
Triterpenoides	Lieberman- Burchard	

DONDE:

Abundante cantidad	Moderada cantidad	Escasa	Ausencia
+++	++	+	-

Villar Del Fresno A. M. Farmacognosia General. España: Síntesis; 1999.

**ANEXO N° 6**

<b>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>																														
<b>ROEDORES HOLTZMAN HEMBRAS</b>	<b>CONTROL</b>					<b>PATRÓN</b>					<b>MUESTRA 1</b>					<b>MUESTRA 2</b>					<b>MUESTRA 3</b>					<b>MUESTRA 4</b>				
	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	R/V	R/V	R/V	R/V	R/V	NEGRO	NEGRO	NEGRO	NEGRO	NEGRO	AZUL	AZUL	AZUL	AZUL	AZUL	ROJO	ROJO	ROJO	ROJO	ROJO
<b>Peso de roedores</b>																														
<b>Dosis de extracto y patrón</b>																														
<b>Dosis de indometacina</b>																														
<b>Congestión</b>																														
<b>Edema</b>																														
<b>Erosión pequeña</b>																														
<b>Erosión lineal</b>																														
<b>Lesión gástrica sangrado</b>																														
<b>Úlcera</b>																														
<b>Grado de lesión</b>																														
<b>Úlcera (mm)</b>																														

**ANEXO N°7**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIULCEROSO DEL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis*  
(RATA – RATA) EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN**

GRUPO GRADOS	GRADO DE ULCERACIÓN									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8
CONTROL	C1									
	C2									
	C3									
	C4									
	C5									
PATRÓN	P1									
	P2									
	P3									
	P4									
	P5									
GRUPO A	A1									
	A2									
	A3									
	A4									
	A5									
GRUPO B	B1									
	B2									
	B3									
	B4									
	B5									
GRUPO C	C1									
	C2									
	C3									
	C4									
	C5									
GRUPO D	D1									
	D2									
	D3									
	D4									
	D5									



**ANEXO N° 8**

**DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE INHIBICIÓN DE LA ÚLCERA CON EL EXTRACTO RESPECTO AL ÍNDICE DE ULCERACIÓN DE LOS GRUPOS**

GRUPO GRADOS	ÍNDICE DE ULCERACIÓN	% DE INHIBICIÓN
CONTROL	C1	
	C2	
	C3	
	C4	
	C5	
PATRON	P1	
	P2	
	P3	
	P4	
	P5	
GRUPO A	A1	
	A2	
	A3	
	A4	
	A5	
GRUPO B	B1	
	B2	
	B3	
	B4	
	B5	
GRUPO C	C1	
	C2	
	C3	
	C4	
	C5	
GRUPO D	D1	
	D2	
	D3	
	D4	
	D5	

**ANEXO N° 9**

**DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DL<sub>50</sub> DEL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis*  
(RATA RATA) EN RATONES, SEGÚN MÉTODO DE VEGA Y CARRILLO**

GRUPO TIEMPO	CONTROL DE LA TOXICIDAD AGUDA A LAS DIFERENTES DOSIS Y TIEMPO DETERMINADOS.												
		5	10	15	30	60	2h	6h	24h	2D	4D	7D	14D
GRUPO A	A1												
	A2												
GRUPO B	B1												
	B2												
GRUPO C	C1												
	C2												
GRUPO D	D1												
	D2												
GRUPO E	E1												
	E2												
GRUPO F	F1												
	F2												
GRUPO G	G1												
	G2												

ANEXO N° 10

DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE ANIMALES MUERTOS RESPECTO A LOS ANIMALES VIVOS DE LA TOXICIDAD AGUDA DL50 DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO AL 70 % DE LA CORTEZA DE *Triumfetta bogotensis* (RATA RATA) EN RATONES, SEGÚN MÉTODO DE VEGA Y CARRILLO

Grupos	Tratamiento	N° Muertes	% Muertes	N° vivos	% vivos
1	SSF 5 ml /Kg				
2	Dosis 1				
1	Dosis2				
4	Dosis1				
5	Dosis 4				
6	Dosis 5				
7	Dosis 6				

**ANEXO N° 11**  
**CÁLCULO DEL PORCENTAJE DE INHIBICIÓN DEL ÍNDICE ULCEROSO**

$$\% \text{ inhibición IIU} = (IUC - IUP / IUC) \times 100$$

Dónde:

- **%IIU** = porcentaje de inhibición del índice ulceroso.
- **IUC** = índice ulceroso del control.
- **IUP** = índice ulceroso del problema.

Así por ejemplo:

1. Para el Grupo A al cual se administró el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*, en una dosis de 100 mg/kg. De peso de la rata, se tiene

$$\% \text{ Inhibicion} = \frac{87.5 \text{ mm} - 57\text{mm}}{87.5 \text{ mm}} \times 100$$

$$\% \text{ Inhibicion} = 34.85 \%$$

2. Para el Grupo B al cual se administró el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*, en una dosis de 200 mg/kg. De peso de la rata, se tiene

$$\% \text{ Inhibicion} = \frac{87.5 \text{ mm} - 38\text{mm}}{87.5 \text{ mm}} \times 100$$

$$\% \text{ Inhibicion} = 56.57 \%$$

3. Para el Grupo C al cual se administró el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensi*, en una dosis de 300 mg/kg. De peso de la rata, se tiene

$$\% \text{ Inhibicion} = \frac{87.5 \text{ mm} - 18.5 \text{ mm}}{87.5 \text{ mm}} \times 100$$

$$\% \text{ Inhibicion} = 78.85 \%$$

4. Para el Grupo D al cual se administró el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis*, en una dosis de 500 mg/kg. De peso de la rata, se tiene

$$\% \text{ Inhibicion} = \frac{87.5 \text{ mm} - 0.5 \text{ mm}}{87.5 \text{ mm}} \times 100$$

$$\% \text{ Inhibicion} = 99.42 \%$$

5. Para el Grupo Patrón al cual se administró ranitidina 100mg/kg. De peso de la rata, se tiene

$$\% \text{ Inhibicion} = \frac{87.5 \text{ mm} - 0.7 \text{ mm}}{87.5 \text{ mm}} \times 100$$

$$\% \text{ Inhibicion} = 99.23 \%$$

Por lo tanto el porcentaje de inhibición expresa una reducción del índice ulceroso en los estómagos de los animales de experimentación tratados con el extracto hidroalcohólico al 70 % de la corteza de *Triumfetta bogotensis* "rata - rata" a diferentes dosis (100, 200, 300, 500) se muestran en la tabla N° 24

## ANEXO N° 12

### FOTOGRAFÍAS DEL PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

FIGURA N° 1 Se muestra la corteza de *Triumfetta bogotensis* seleccionadas para el proceso de secado.

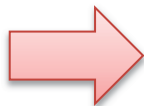


Figura N° 2 Se muestra recipiente con muestra molida de la corteza de *Triumfetta bogotensis* para maceración con etanol al 70 % por 15 días protegida de la luz.

FIGURA N° 3 Frasco con el extracto de la corteza de *Triumfetta bogotensis*





FIGURA N° 4 se muestra los animales de experimentación: ratas hembras de la raza holtzman, de dos meses de edad con un peso aproximado de 180- 200 g.

FIGURA N° 5 se muestra la administración intragástrica a diferentes dosis mediante cánula del extracto de *Triumfetta bogotensis*

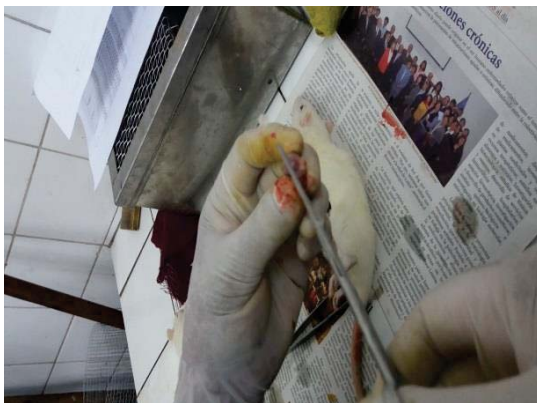
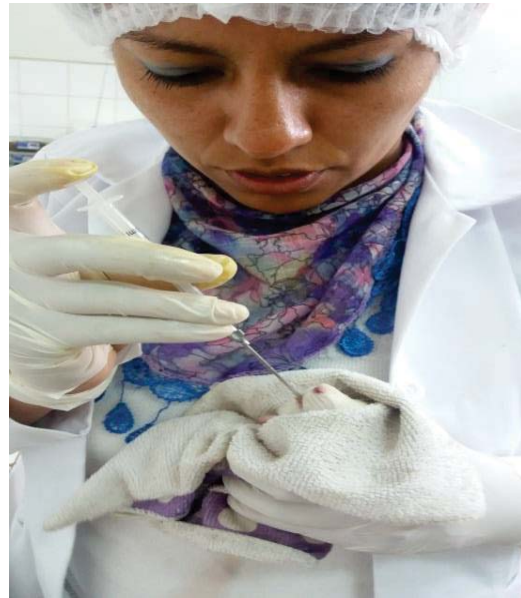


FIGURA N° 6 se observa el estómago de la rata extraído y se procede a abrir por la curvatura mayor para luego ser lavado y extendido.

FIGURA N° 7 los estómagos fueron extendidos y fijados sobre tecnoport mediante alfileres. Luego se observa las lesiones gástricas superficiales con una lupa las cuales fueron medidas con regla milimetrada





ANEXO N° 13  
FOTOGRAFÍAS DEL PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL DE LA TOXICIDAD  
AGUDA

FIGURA N° 1 Se muestra los animales de experimentación por grupo (ratones albinos de la raza *Mus musculos* de mes y medio de edad)



FIGURA N° 2 se muestra la administración intragástrica mediante cánula del extracto hidroalcohólico a diferentes dosis.



FIGURA N° 3 se muestra a los animales de experimentación en observación después de un tiempo de haber administrado el extracto en estudio.



FIGURA N° 4 se muestra algunos signos observados durante el trabajo de observación después de un tiempo de haber administrado el extracto en estudio.



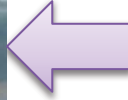


FIGURA N° 5 se muestra a uno de los ejemplares observados durante el trabajo con cola después de un tiempo de haber administrado el extracto en estudio.

FIGURA N° 6 se muestra convulsión durante el trabajo de observación después de un tiempo de haber administrado el extracto en estudio.



FIGURA N° 7 se muestra la muerte de uno de los ejemplares de un grupo de estudio

FIGURA N° 8 se muestra a los animales de experimentación a los 7 días de observación sin ningún signo ni sintomatología aparente.

