



**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL
DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico
de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL
DE QUÍMICO-FARMACÉUTICA**

Presentada por

Br. Borja Bartolo, Kely

Asesora

Dra. Juana Elvira Chávez Flores

Lima-Perú

2013

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del jurado calificador, por sus valiosas recomendaciones y por el tiempo brindado durante la realización de esta tesis.

Presidente

Dr. Juan Parreño Tipian

Miembros

Dra. Lucy Adelaida Ibáñez Vásquez

Med. Max Córdova Soto

Un sincero agradecimiento, por el apoyo y la colaboración en la realización del presente trabajo, a los siguientes profesores:

Dra. Juana Elvira Chávez Flores

Dr. José Ernesto Ráez González



A la mujer que me dio la vida, mi madre,
Olga Bartolo Palomino.

A mis tres hermanos, Rosario, Wilber
y Wilson, por el apoyo y la paciencia
incondicional que me brindaron para
culminar mi tesis.

ÍNDICE

	Pág.
I. El problema	12
1.1. Objetivo general	13
1.2. Objetivos específicos	13
II. Generalidades	14
2.1. Estudio botánico	14
2.1.1. Clasificación sistemática de la especie <i>Mutisia</i>	14
2.1.2. Familia <i>Asteraceae</i>	15
2.1.3. Descripción botánica	15
2.1.4. Observaciones para el reconocimiento de la especie vegetal <i>Mutisia</i>	16
2.1.5 Distribución de la especie vegetal <i>Mutisia</i>	16
2.2. Estudio químico	18
2.2.1. Compuestos fenólicos	18
2.2.2. Ruta biosintética de los flavonoides	18
2.2.3. Estructura química de los flavonoides	20
2.2.4. Actividad farmacológica de los flavonoides	21
2.3. Estudio farmacológico	22
2.3.1. El estómago	22
2.3.2. Localización	23
2.3.3. Variaciones de tamaño y posición	23
2.3.4. Configuración externa	23

2.4. Fisiología del estómago	25
2.4.1. Mucosa gástrica	25
2.5. Enfermedades del estómago	26
2.5.1. Gastritis	26
2.5.2. Tipos de gastritis	27
2.5.3. Causas de gastritis	28
2.5.4. Síntomas de la gastritis	29
2.5.5. Tratamiento	31
2.5.6. Úlcera péptica	34
2.5.7. Prevalencia e implicancia socioeconómica	35
2.5.8. Etiopatogenia	35
2.5.9 Tratamiento de la úlcera péptica	37
III. Parte experimental	40
3.1. Materiales	40
3.2. Métodos	41
3.3. Estudio fitoquímico	42
3.3.1. Clasificación botánica	42
3.3.2. Recolección de la especie vegetal	42
3.3.3 Preparación del extracto hidroalcohólico	42
3.3.4 Prueba de solubilidad	43
3.4. Estudio farmacológico	43
3.4.1. Preparación de los animales de experimentación (ratas)	43
3.4.2. Determinación del índice de úlcera gástrica	45
3.4.4. Obtención del índice de ulceración gástrica	48
3.4.5. Análisis estadístico	49

IV. Resultados	52
4.1. Datos etnofarmacológicos	52
4.2. Prueba de solubilidad	53
4.3. Análisis fitoquímico	55
4.4. Estudio farmacológico	57
4.4.1. Determinación del efecto gastroprotector	57
4.4.2. Actividad antiulcerosa	58
4.4.3. Determinación del efecto curativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Mutisia acuminata</i> R. & P. 'chinchilcuma'	60
V. Discusión	65
VI. Conclusiones y recomendaciones	67
6.1. Conclusiones	67
6.2. Recomendaciones	68
Referencias bibliográficas	69
Anexos	74

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1	16
Figura 2	17
Figura 3	19
Figura 4	20
Figura 5	22
Figura 6	24
Figura 7	26
Figura 8	31
Figura 9	34
Figura 10	39
Figura 11	44
Figura 12	46
Figura 13	47
Figura 14	50
Figura 15	51
Figura 16	54
Figura 17	56
Figura 18	58
Figura 19	59
Figura 20	59

Figura 21	60
Figura 22	60
Figura 23	61
Figura 24	61
Figura 25	64
Figura 26	77
Figura 27	77
Figura 28	78
Figura 29	78
Figura 30	79
Figura 31	79
Figura 32	80
Figura 33	80
Figura 34	81





ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1	48
Tabla 2	52
Tabla 3	53
Tabla 4	55
Tabla 5	57
Tabla 6	62
Tabla 7	63

RESUMEN

Objetivo: comprobar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P., 'chinchilcuma'. Diseño: estudio experimental. Lugar: Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener, Lima, Perú. La especie vegetal fue ubicada en el distrito de Coracora, provincia de Parinacochas, departamento de Ayacucho, a 3 178 m. s. n. m. Se realizó una maceración hidroalcohólica de las hojas frescas de la especie vegetal. Mediante la prueba de solubilidad se pudo determinar que es soluble en solventes apolares. El análisis fitoquímico evidenció los siguientes metabolitos: fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides, azúcares reductores, grupo amino libre, triterpenos y/o esteroides y carbohidratos. La actividad antiulcerosa se determinó por la técnica de Lee 1971, induciendo úlcera gástrica con naproxeno en el estómago de rata cepa Holtzman; el resultado demuestra que el tratamiento con mayor eficacia fue el extracto hidroalcohólico de las hojas a dosis de 400mg/kg y 600mg/kg, observándose 78 y 76 % de inhibición de úlcera gástrica. Comparados con el grupo patrón que obtuvo un 24% de inhibición, estos resultados evidenciaron en los análisis macroscópicos (escala de Marhuenda) y análisis histológico (patólogo) a cada muestra. La especie vegetal presenta actividad antiulcerosa por vía intragástrica; dicha actividad probablemente se debe a la presencia de flavonoides en el extracto hidroalcohólico de *Mutisia acuminata* R. & P., 'chinchilcuma'. En conclusión, se demostró el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P., 'chinchilcuma' a una dosis de 400 y 600mg/kg, comprobados con los cortes anatomopatológicos seriados del estómago de las ratas investigadas.

Palabras claves: *Mutisia acuminata* R. & P., antiulcerosa, gastroprotector, cepa Holtzman.

ABSTRACT

Objective: to test the effect of the hydroalcoholic extract gastroprotector leaves *Mutisia acuminata* R. & P. "Chinchilcuma". Design: Experimental study. Venue: Faculty of Pharmacy and Biochemistry. Norbert Wiener Private University, Lima, Peru. The plant species was located in the district of Coracora Parinacochas province, department of Ayacucho to 3,178 meters, was alcoholic maceration of the fresh leaves of the plant species, using the solubility test could determine which is soluble in nonpolar solvents, Phytochemical analysis evidenced the following metabolites: phenolic tannins, flavonoids, alkaloids, reducing sugars, free amino group, triterpenes and / or steroids and carbohydrates. The anti-ulcer activity was determined by the technique of Lee 1971 naproxen inducing gastric ulcer in rat stomach strain Holtzman, the result shows that the most effective treatment was the hydroalcoholic extract of leaves and 400mg/kg dose of 600mg / kg, showing 78 and 76% inhibition of gastric ulcers and comparing the pattern group obtained a 24% inhibition, these results evidenced in macroscopic analysis (Marhuenda scale) and histological analysis (Pathologist) to each sample. The plant species presents intragastrically ulcer activity; such activity is likely due to the presence of flavonoids in the hydroalcoholic extract *Mutisia acuminata* R. & P "Chinchilcuma" In conclusion showed the gastroprotective effect of hydroalcoholic extract of leaves *Mutisia acuminata* R. & P. "Chinchilcuma" at a dose of 400mg/kg, tested with serial cuts pathological stomach of rats investigated.

Keywords: *Mutisia acuminata* R. & P, antiulcer, gastroprotective, strain Holtzman.

I. EL PROBLEMA

Desde hace más de un siglo, la enfermedad ulcerosa péptica constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La úlcera péptica (UP) es una enfermedad de origen multifactorial que se caracteriza, desde el punto de vista anatomopatológico por lesiones localizadas en la mucosa gástrica. Entre otros factores, existe hipersecreción de ácido, aumento de la secreción de gastrina, trastornos de la motilidad del píloro, uso inadecuado de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), presencia de *Helicobacter Pylori*, estrés y estilo de vida^{1,2}. Este último es uno de los factores más frecuentes en los pacientes que padecen de esta enfermedad².

Los mecanismos protectores de la mucosa gástrica están dados a nivel de varias capas, siendo la primera defensa la capa preepitelial, que contiene el moco gástrico y el bicarbonato. La segunda línea de defensa es la capa epitelial, con células epiteliales apicales muy unidas entre sí; y la tercera línea es la capa subepitelial, donde se hallan los vasos sanguíneos. El sistema nervioso periférico controla el funcionamiento del aparato digestivo^{3,4}. La terapéutica de esta enfermedad tiene diversos tratamientos; entre ellos, inhibidores de la bomba de H/K, antiácidos, inhibidores del H₂. En la actualidad se están usando productos naturales, como flavonoides^{5,6}.

La prevalencia de la úlcera gástrica es elevada, afecta al 10 % de la población en algún período de la vida, con una prevalencia de úlcera activa, en un momento determinado, del 1 %. En el Perú, las enfermedades del aparato digestivo ocupan el segundo lugar en mortalidad, y, de entre estas, la úlcera gástrica se encuentra entre las primeras, con una tasa de mortalidad de 1,13 a 1,36 por cada 100 000 habitantes. Las anteriores corresponden a enfermedades digestivas tumorales⁷.

Desde tiempos ancestrales, el empleo de plantas con propiedades medicinales forma parte de la medicina tradicional. Frente a este problema y por razones tradicionales⁸, la población hace uso de productos naturales como alternativas terapéuticas para sus dolencias. La *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma', es una de las especies vegetales empleadas para usos medicinales, como el tratamiento empírico de cólicos, dispepsia, flatulencia. Externamente, se usa para neuralgia; sin embargo, aún no existen estudios que demuestren que tiene un efecto protector sobre la formación de lesiones gástricas^{9,10}.

La especie *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' ha sido estudiada desde el punto de vista farmacológico y fitoquímico, encontrándose los siguientes metabolitos secundarios: taninos, flavonoides y esteroides responsables de la acción astringente y, principalmente, antiinflamatoria^{11,12}. El presente trabajo experimental tiene como aporte contribuir en la terapia de la gastritis y de la úlcera gástrica, validando el uso tradicional de esta especie vegetal, lo que permitirá incluirla en la atención primaria de salud para la población de menos acceso al tratamiento, además contribuir al desarrollo del país, dado que el cultivo de la especie se da en toda la sierra del Perú¹³. De lo anteriormente señalado se desprenden los siguientes objetivos:

1.1. Objetivo general

Comprobar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.

1.2. Objetivos específicos

- Demostrar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.
- Realizar cortes anatomopatológicos seriados del estómago de las ratas investigadas.
- Realizar el análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.

II. GENERALIDADES

2.1. Estudio botánico

2.1.1. Clasificación sistemática de la especie *Mutisia*

La muestra vegetal fue clasificada por el biólogo Hamilton Beltrán en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), según el sistema de clasificación de A. Cronquist *et al*, 1981¹⁴ (anexo 1).

División:	<i>Plantae.</i>
Clase:	<i>Magnoliopsida.</i>
Subclase:	<i>Asteridae.</i>
Orden:	<i>Asterales.</i>
Familia:	<i>Asteraceae.</i>
Especie:	<i>Mutisia acuminata</i> R. & P.

Nombre vulgar

Chinchilcuma, huariruma, mancapaqui¹⁵.

Chinchilkuma, mancopaqui, checcheckta¹⁶.

Cinchis, huriruma. interma. (chiquián)¹⁷.

Chinchircuma, chincumpa, tintilma.

2.1.2. Familia Asteraceae

Las asteráceas, también denominadas *compuestas*, reúnen más de 23 000 especies¹⁰, y presentan una considerable importancia ecológica. Los miembros de esta familia se distribuyen desde las regiones polares hasta los trópicos, conquistando todos los hábitats disponibles, desde los desiertos secos hasta los pantanos y desde la selva hasta los picos montañosos¹¹. La especie *Mutisia* es un género de plantas con flores perteneciente a la familia *Asteraceae*. Comprende 155 especies descritas y, de estas, solo 55 aceptadas. *Mutisia acuminata* R. & P. consta de más de 60 especies andinas; la flora peruana posee 15 de ellas, de las cuales seis son endémicas¹⁶.

2.1.3. Descripción botánica^{16,17}

La *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' es un arbusto de 1,8 metros de altura, con las siguientes características:

- a) **Raíces.** Leñosa, perenne, radical esparcida, subterránea fusiforme, esparcida.
- b) **Tallo.** Ramoso desde la base. Ramas flexuosas. Su corteza externa es fisurada, de color café, sin secreciones ni exudados en la parte superior; en la corteza se encuentra pelos y escamas glandulíferas especiales, constituidas por dos haces paralelas de células secretoras con la cutícula levantada, lo que forma ampollas con aceites esenciales.
- c) **Las hojas.** Son acorazonadas, simples enteras, lanceolada, alternas (4-7 cm de largo y 2-4 cm de ancho) de base trunca, ápice acuminado y borde entero; el haz es verde amarillento; y el envés, verde claro, y termina en un zarcillo.
- d) **Inflorescencias.** En capítulos de color anaranjado y tonos similares, ubicados en los extremos de las ramas. Es una panícula de 9 a 14 flores. Las flores del margen liguladas actinomorfas y unisexuales zigomorfas, de color naranja brillante bilabiado-liguladas, femeninas; tubulosas; estambres con anteras unidas; ovario ínfero y estigma compuesto. Corola con cinco sépalos lino.

e) **El fruto.** Son pequeños aquenios. Es una cápsula globosa negruzca cuando está madura, la misma que contiene de 2 a 5 semillas de color blanco.



Figura 1. Especie vegetal *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'¹⁷.

2.1.4. Observaciones para el reconocimiento de la especie vegetal *Mutisia*

La *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' es fácilmente reconocible, por sus hojas alternas pinnaticompuestas, con el raquis o nervadura principal que termina en zarcillo, comúnmente trífido, los folíolos lanceolados acuminados en el ápice; flores en cabezuelas cilíndricas, flores marginales amarillas de posición radical y fruto aquenio con numerosas cerdas alargadas plumosas¹⁸.

2.1.5. Distribución de la especie vegetal *Mutisia*¹⁹

La especie vegetal *Mutisia acuminata* R. & P. se desarrolla en suelos arenosos y frecuentemente en las montañas del centro y del sur del Perú, del oeste de Bolivia y del extremo norte de Chile. En el Perú se puede encontrar en el distrito de Coracora, de clima frío, uno de los ocho distritos que conforman la provincia de Parinacochas, ubicada en el departamento de Ayacucho, bajo la administración del Gobierno Regional de Ayacucho ubicada al suroeste del Perú. Se encuentra a una altura entre 3115 y 3350 m.s.n.m.



Figura 2. Mapa del hábitat de la *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'¹⁹.

2.2. Estudio químico

2.2.1. Compuestos fenólicos

El término *compuestos fenólicos* engloba todas aquellas sustancias que poseen varias funciones fenol, nombre popular del hidroxibenceno, unido a estructuras aromáticas o alifáticas. Únicamente algunos compuestos fenólicos de la familia de los ácidos fenoles no son polifenoles, sino monofenoles²⁰.

Los compuestos fenólicos son relativamente polares, tienden a ser solubles en agua, pudiendo ser detectados por el intenso color verde, púrpura, azul o negro que producen cuando se les agrega una solución acuosa o alcohólica al 1 % de cloruro férrico. Dada la naturaleza aromática de estos compuestos fenólicos, muestran intensa absorción en la región UV/V del espectro (200-400 nm), siendo este método espectral especialmente importante para su identificación y análisis cuantitativo.

Los constituyentes químicos que presentan las especies vegetales son flavonas, flavonoles, isoflavonas, fenilpropanoides, chalconas, auronas, alcaloides, esteroides, entre otros²¹.

2.2.2. Ruta biosintética de los flavonoides

Los flavonoides se generan por la ruta biogenética del shikimato y del acetato malonato; la ruta del shikimato origina a los fenilpropanoides, a través de la ruta del acetato malonato se transforma en flavonoides^{20,21}.

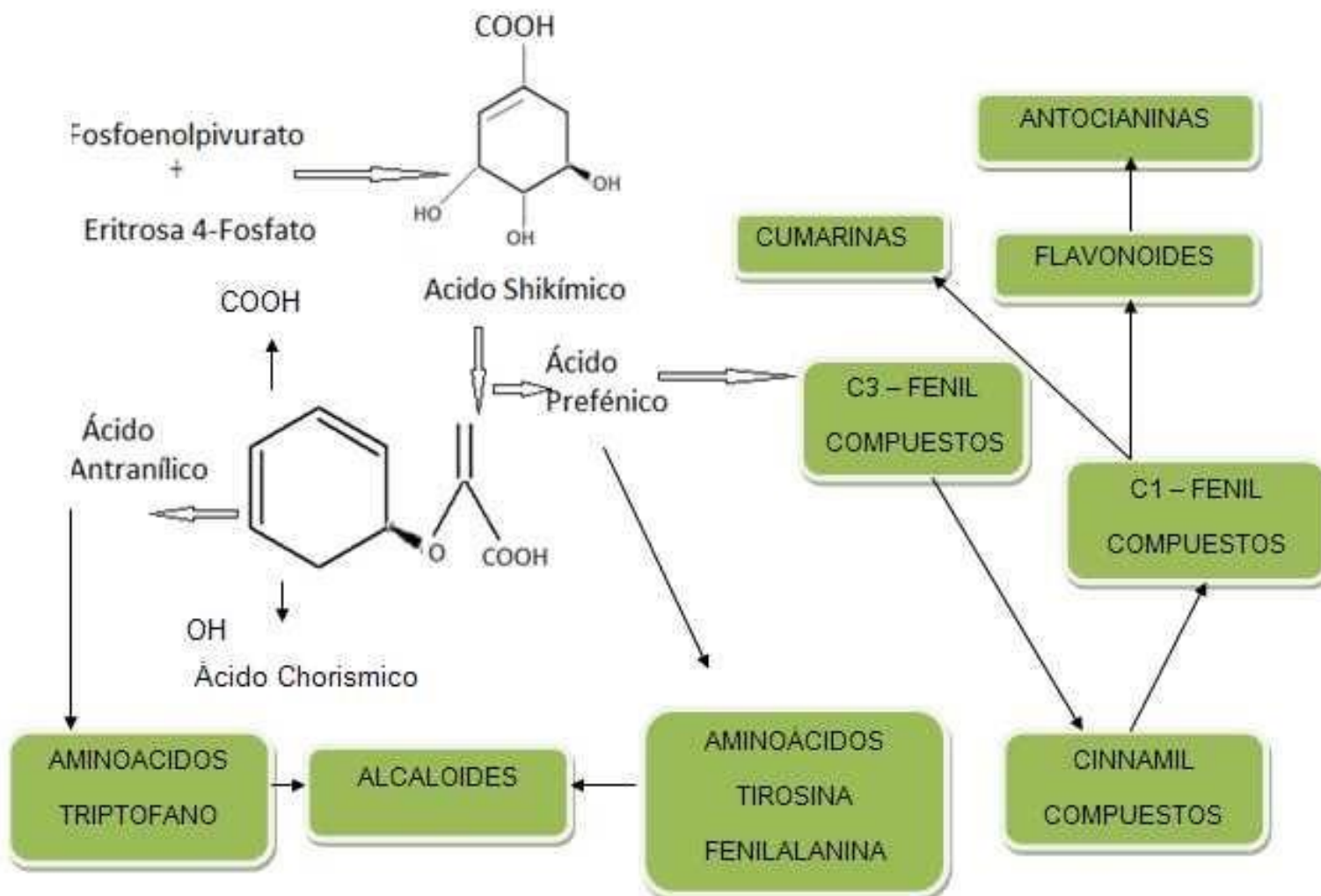


Figura 3. Ruta biosintética de los flavonoides²².

2.2.3. Estructura química de los flavonoides

Los flavonoides tienen una estructura química muy definida, como se muestra en la figura 4. Puede observarse, de manera general, que son moléculas que tienen dos anillos bencénicos (o aromáticos, para los químicos orgánicos) unidos a través de una cadena de tres átomos de carbono, puesto que cada anillo bencénico tiene seis átomos de carbono, los autores los denominan simplemente como compuestos C6-C3-C6.

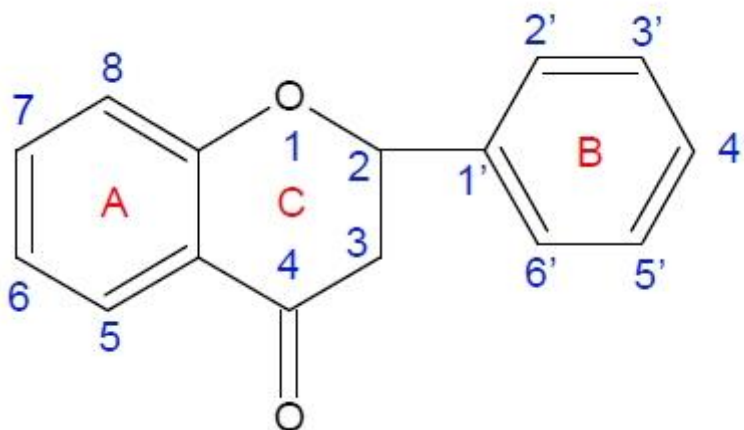


Figura 4. Estructura básica de los flavonoides²⁰.

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, contaminación ambiental o sustancias químicas presentes en los alimentos. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que debe obtenerlas mediante la alimentación o en forma de suplementos. Están ampliamente distribuidas en plantas, frutas, verduras y en diversas bebidas, y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana.

2.2.4. Actividad farmacológica de los flavonoides

- a) Los flavonoides se denominaron en un principio vitamina P (por la permeabilidad) y también vitamina C (porque se comprobó que algunos flavonoides tenían propiedades similares a la vitamina C)^{21,23}.
- b) Se ha demostrado la eficacia de la naringenina y de la quercetina en el tratamiento de la úlcera gástrica²⁴.
- c) Existe un consenso de que la actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres (RL)²².
- d) Los flavonoides, polifenol y el α -tocoferol poseen capacidad antioxidante. Como antioxidantes, pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas y ADN y iones metálicos transitorios, tales como Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , cataliza el transporte de electrones, y depura radicales libres²³.
- e) Se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera gástrica y duodenal e inflamaciones^{24,25}. También se les considera hepatoprotectores y antihipertensivos (inhiben gran variedad de enzimas, como la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa, la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa). Los radicales libres reducen el estrés oxidativo²⁴.
- f) Se utilizan en enfermedades de cardiopatía isquémica, aterosclerosis y para el cáncer (como prevención de la placa de ateroma)²⁵.
- g) Tienen actividad antiinflamatoria de muchos extractos obtenidos de plantas medicinales utilizadas como antirreumáticas, antiartríticas y en el tratamiento de inflamaciones intestinales, amigdalitis y otitis. Aparece ligada reiteradamente a la presencia de los flavonoides en sus extractos^{4,25}.
- h) La silimarina ha resultado eficaz en el tratamiento de cirrosis hepática inducida por alcohol²⁶.

- i) Los diversos extractos ricos en flavonoides han demostrado actividad antifúngica frente a *Aspergillus flavus* y *Candida albicans*²⁷.
- j) Efecto antiespasmódico, se debe a la acción de las flavanonas y chalconas del regaliz²⁸.

2.3. Estudio farmacológico

2.3.1. El estómago

El estómago y el duodeno corresponden a la porción proximal infradiaphragmática del tubo digestivo. El estómago es la porción dilatada del mismo, comprendida entre el esófago y el intestino delgado. Es una víscera hueca que funciona como reservorio de alimentos, y es responsable del procesamiento físico y químico de los mismos. El duodeno es la continuación del estómago, y se extiende hasta el ángulo duodeno yeyunal. Recibe los productos de la digestión gástrica y la secreción biliar pancreática, prosiguiendo con su procesamiento.

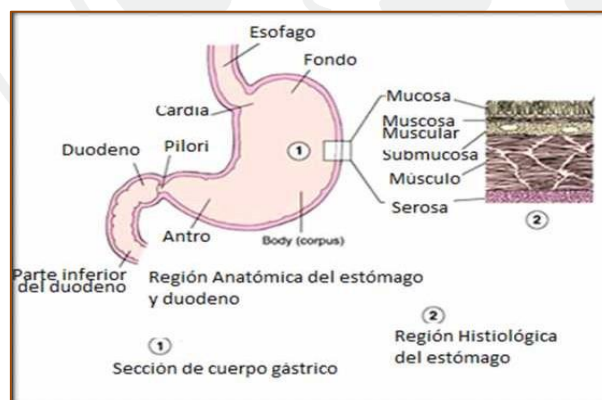


Figura 5. Partes del estómago²⁹.

2.3.2. Localización²⁹

Ambos órganos ocupan parte del espacio supramesocolónico de la cavidad peritoneal, y además, el duodeno ubica su porción distal en el inframesocolónico.

El estómago es el órgano intraperitoneal por excelencia, localizado en la celda subfrénica izquierda, con proyección superficial en el epigastrio y en el hipocondrio izquierdo. Se ubica por debajo de la cúpula diafragmática izquierda y del lóbulo izquierdo del hígado, superior con respecto al colon transversal y anterior al páncreas.

2.3.3. Variaciones de tamaño y posición

El estómago varía su tamaño de acuerdo al estado de repleción del órgano; cuando esta es moderada, sus diámetros aproximados son 25, 12 y 8 cm (longitudinal, transversal y anteroposterior, respectivamente). Su capacidad media se aproxima a los 1200 mL en los adultos³⁰.

La posición del órgano varía de acuerdo con la posición del sujeto: desciende durante la bipedestación, desde 2 a 16 cm, y asciende y se localiza en el hipocondrio derecho durante la posición supina.

2.3.4. Configuración externa³⁰

El estómago consta de lo siguiente:

- Dos caras: anterior y posterior.
- Dos porciones: vertical y horizontal.
- Dos orificios extremos: proximal o cardias y distal o píloro.
- Dos bordes o curvaturas: derecha o menor e izquierda o mayor.
- Dos prominencias o tuberosidades: proximal o mayor y distal o menor.
- Cardias (del griego cardias, próximo al saco pericárdico).

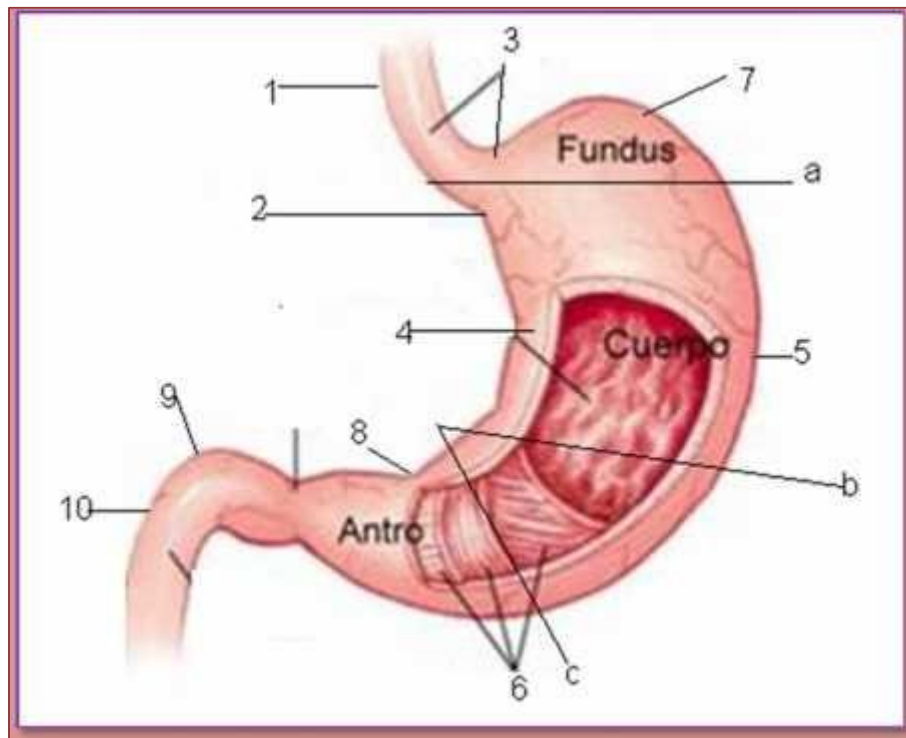


Figura 6. Configuración externa del estómago³¹.

- | | |
|----|---|
| a. | Límite entre fundus y cuerpo. |
| b. | Límite entre antro y cuerpo (descripción con criterio histológico). |
| c. | Límite entre antro y cuerpo (descripción anatómica clásica). |
-
- | | | | |
|----|------------------------------------|-----|---------------------------|
| 1. | Esófago abdominal. | 6. | Tuberosidad menor. |
| 2. | Cardias. | 7. | Tuberosidad mayor. |
| 3. | Incisura cardiaca (ángulo de his). | 8. | Incisura angularis. |
| 4. | Curvatura menor. | 9. | Píloro. |
| 5. | Curvatura mayor. | 10. | Primera porción duodenal. |

2.4. Fisiología del estómago

2.4.1. Mucosa gástrica

Desde el punto de vista funcional, la mucosa gástrica se divide en regiones secretoras y no secretoras de ácido. La mucosa secretora de ácido y de pepsinógeno se encuentra en el cuerpo y en el fundus. La unidad de la mucosa secretora de ácido es la glándula gástrica, ilustrada de forma esquemática. En la base de la glándula se alojan las células principales, secretoras de pepsinógeno. La porción media de la glándula gástrica está poblada en gran parte por células parietales, secretoras de HCl. Hacia la luz, en el cuello, todavía existen células parietales, pero dan paso a las células cervicales mucosas. Más allá, cerca de la abertura, la mucosa está poblada en gran parte por células epiteliales superficiales. Intercaladas entre las células parietales y las células inmaduras más pequeñas, se encuentran células similares a las enterocromafines (SEC), que expresan histidina descarboxilasa, la enzima esencial para la producción de un agonista paracrino: la histamina. Las características claves de la biología de la secreción de ácido clorhídrico, que incluye su base en el transporte de iones³².

Ilustración esquemática de la mucosa gástrica espacial, funcionalmente dividida en dos regiones: glándula gástrica secretora de ácido y epitelio superficial secretor de moco alcali. Las células principales elaboran pepsinógeno, una importante enzima catabolizadora de proteínas, que se autoactiva en la luz cuando el pH llega a 3,5.

Las células parietales secretoras de ácido y las células SEC intercaladas (secretoras de histamina) están localizadas en el cuerpo de la glándula, y por encima del cuello de la glándula (no mostrado) se encuentran las células epiteliales con moco del cuello y la superficie.

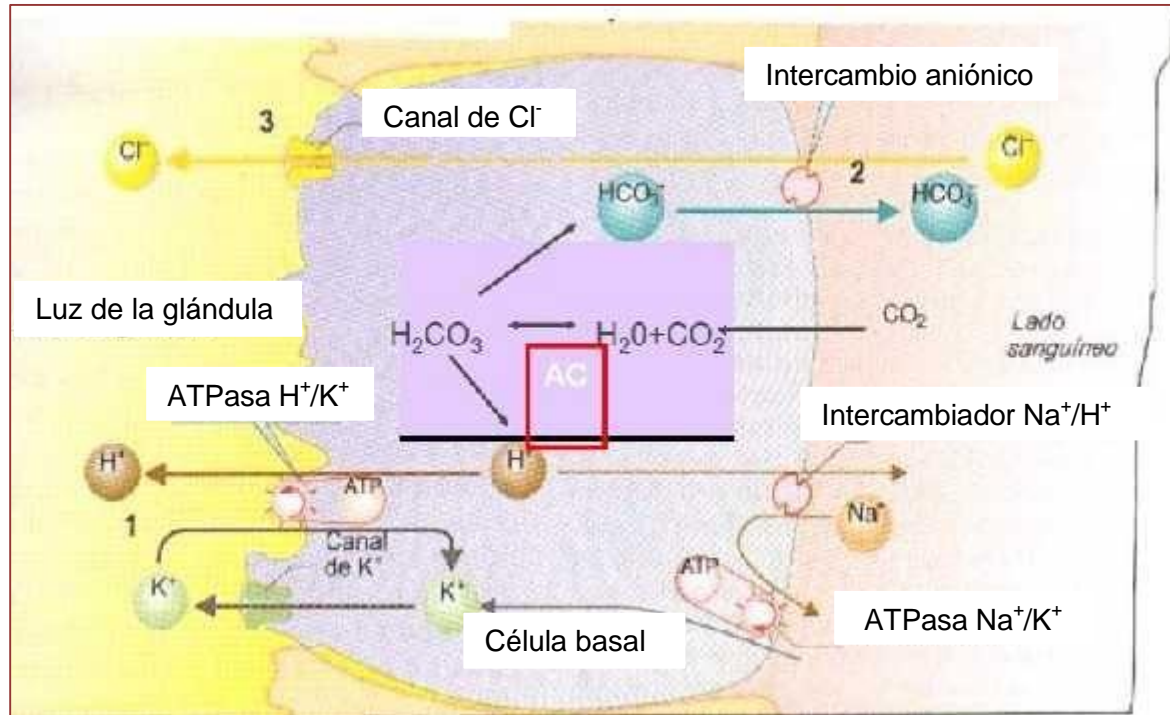


Figura 7. Secreción ácida³³.

2.5. Enfermedades del estómago³⁴

2.5.1. Gastritis

La gastritis es una inflamación de la mucosa interior del estómago (mucosa gástrica), algo que la población relaciona con síntomas como dolor, ardor, inflamación, vómitos, indigestión y, en ocasiones, hasta sangrado, y muchas veces se presenta de forma asintomática.

Es decir, es un síndrome anatómico y clínico caracterizado por este tipo de síntomas, que además se acompaña de cambios inflamatorios en el espesor de la mucosa gástrica, alteraciones en las secreciones de ácido clorhídrico, pérdida de los factores de barrera del estómago, entre otros. Esta enfermedad puede aparecer rápidamente o puede ser un problema de larga duración³⁴.

Una gastritis mal cuidada puede llevar al reflujo gastroesofágico, que es el paso del material gástrico al esófago, recibido como ardor en mitad del pecho y que mejora con los eructos. Si esto no se atiende correctamente, o si la causa es la infección por el *Helicobacter pylori*, puede evolucionar a cáncer gástrico. De ahí la necesidad de un diagnóstico temprano y de su tratamiento.

2.5.2. Tipos de gastritis^{35,36}

Gastritis bacteriana: generalmente es la consecuencia de una infección por microorganismos como el *Helicobacter Pylori* (bacteria que crece en las células secretoras de moco del revestimiento del estómago). Dicho crecimiento bacteriano puede causar un efecto pasajero o persistente.

Gastritis erosiva crónica: se produce como respuesta al consumo excesivo de ciertos medicamentos, de alimentos que contengan picante, condimentos o grasa, de bebidas alcohólicas, de refrescos con gas, o bien a la ingesta accidental de sustancias tóxicas, como productos de limpieza o veneno.

Gastritis eosinofílica: puede resultar de una reacción alérgica a una infestación de gusanos. Hay un tipo de glóbulos blancos (componentes de la sangre que se encargan de defender al organismo de infecciones) llamados eosinófilos, que se acumulan en la pared gástrica, produciendo inflamación e irritación en la mucosa del estómago.

Gastritis atrófica: se genera cuando el organismo crea anticuerpos que atacan el revestimiento del estómago, provocando su adelgazamiento y la pérdida de muchas o de todas las células productoras de ácido y enzimas.

Este trastorno afecta a personas de edad avanzada y a quienes se les ha eliminado, mediante cirugía, una parte del estómago. Puede causar anemia, porque impide que el cuerpo reciba la vitamina B12 presente en alimentos.

Enfermedad de Ménétrier: es un tipo de gastritis de origen desconocido. En esta enfermedad, las paredes del estómago desarrollan pliegues grandes y gruesos, así como quistes llenos de líquido. Cerca del 10 % de los afectados desarrolla cáncer en este órgano.

Gastritis por células plasmáticas: es de origen desconocido, y se caracteriza por acumular en las paredes del estómago un tipo de glóbulos blancos (elementos de la sangre que defienden al cuerpo de infecciones) llamados células plasmáticas, que desgastan e inflaman la mucosa estomacal.

2.5.3. Causas de gastritis

La gastritis es etiológicamente multifactorial. Se observa que en un solo paciente pueden intervenir múltiples factores, tanto exógenos como endógenos, de los que el más común es la infección por *Helicobacter pylori*³⁷.

Factores exógenos

1. *Helicobacter pylori* y otras infecciones.
2. AINE.
3. Irritantes gástricos.
4. Drogas.
5. Alcohol.
6. Tabaco.
7. Cáusticos.
8. Radiación.

Factores endógenos

1. Acido gástrico y pepsin.
2. Bilis.
3. Jugo pancreático.
4. Urea (uremia).
5. Inmunes.

2.5.4. Síntomas de la gastritis³⁸

Para el diagnóstico de gastritis no existe una buena correlación de las manifestaciones clínicas y de los hallazgos endoscópicos e histológicos, ya que es posible encontrar en ocasiones severas gastritis en individuos asintomáticos o mucosas gástricas normales en pacientes con síntomas acentuados atribuibles a gastritis.

Manifestaciones clínicas: las gastritis pueden ser totalmente asintomáticas y, en caso de existir síntomas, estos no son propios, sino atribuibles a ella, como la presencia de ardor, dolor o molestias posprandiales en epigastrio, llenura precoz, vinagreras, náusea o distensión abdominal; síntomas que también pueden estar presentes en dispepsia no ulcerosa, úlceras o neoplasias gástricas o duodenales y aun en el colon irritable. Además, pueden manifestarse con hemorragias crónicas o agudas que podrían llegar a ser masivas, con hematemesis y melena.

Hallazgos endoscópicos: los signos endoscópicos asociados a esta entidad incluyen edema, eritema, mucosa hemorrágica, punteados hemorrágicos, friabilidad, exudados, erosiones, nodularidad, pliegues hiperplásicos, presencia de signos de atrofia de la mucosa (dada por visualización de vasos submucosos con aplanamiento) o pérdida de los pliegues, acompañados o no, de placas blanquecinas que corresponden a áreas de

metaplasma intestinal. Estos signos endoscópicos pueden localizarse topográficamente a nivel del antro, del cuerpo o en todo el estómago, denominándose *gastritis antrales*, *gastritis corporal* o *pangastritis*, respectivamente.

Hallazgos histológicos: no se debe abusar del diagnóstico de gastritis, por lo que se requiere realizar la biopsia para la confirmación histológica y para establecer la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori* o de otras formas de gastritis específicas.

Exámenes de laboratorio: las pruebas de laboratorio pueden usarse para determinar algunas causas de gastritis, como en el caso del *Helicobacter pylori*, a través de métodos invasivos como la endoscopia y de biopsias. Para el estudio histológico, realizar la técnica de la ureasa rápida, el cultivo y o el empleo de métodos no invasivos como la serológica. Para Ig G, la detección de antígeno en la deposición, y la prueba del aliento del C13 o C14 espirado con sensibilidades/especificidades a más de 90/90 %, a excepción de la serológica 80/90 % y el cultivo 50/100 %.

También se incluyen pruebas serológicas para anticuerpos contra citomegalovirus, herpes, sífilis; anticuerpos contra células parietales gástricas, factor intrínseco y de la bomba de protones productora de ácido.

Se pueden hacer, en casos especiales, estudios microbiológicos de las biopsias en busca de agentes etiológicos infecciosos. En algunos casos, el examen de heces puede aclarar la etiología, como en el caso de *Strongyloidiasis*. Ante la sospecha de síndrome de Zollinger-Ellison, el dosaje de gastrina puede definir el diagnóstico.

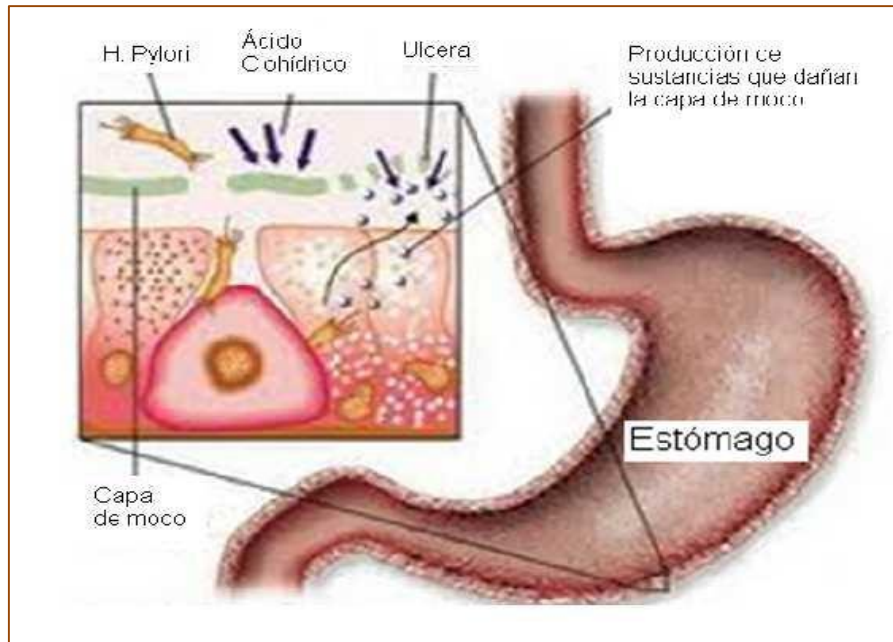


Figura 8. La Gastritis³⁹.

2.5.5. Tratamiento^{40,41}

Medidas terapéuticas generales

Ante la presunción clínica de gastritis, y mientras se lleve a cabo la endoscopia, la confirmación histológica indica medidas terapéuticas que alivien los síntomas del paciente, prescribiéndose una dieta sin sustancias irritantes (café, tabaco, alcohol o ají), así como también drogas que contrarresten la agresión de la barrera gástrica, indicando, ya sea antiácidos orales, citoprotectores de la mucosa gástrica (sucralfato, bismuto, misoprostol), antagonistas de receptores H₂, inhibidores de la bomba de protones, a los que se puede añadir gastrocinéticos (metoclopramida, domperidona, cisaprida, mosaprida y cinitaprida). Si existieran evidencias de trastornos de motilidad gastroesofágica o gastroduodenal, se tomarán medidas de tratamiento específico.

Gastritis por AINE

Los síntomas pueden mejorar con el retiro, la reducción o la administración de la medicación con alimentos. En aquellos pacientes en quienes persisten los síntomas, se debe someter a endoscopia diagnóstica y a estudio histológico, para confirmar la etiología por AINE y, en base a ello, ser tratados sintomáticamente con el uso de sucralfato 1g, cuatro veces por día, antes de los alimentos y al acostarse; misoprostol, un análogo de prostaglandina, 200 mg, cuatro veces por día; o antagonistas de receptores H2 (ranitidina 150 mg, dos veces por día) o inhibidores de la bomba de protones en una dosis diaria (omeprazol 20 mg, rabeprazol 20 mg, pantoprazol 40mg o lansoprazol 30 mg y esomeprazol 40 mg).

Gastritis alcohólica

Se prescriben antagonistas de receptores H2 o sucralfato, durante dos o cuatro semanas.

Gastritis por estrés

Existe la profilaxis farmacológica para su prevención, con el uso endovenoso de antagonistas de receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones, o sucralfato por vía oral, evidenciándose una franca reducción de la incidencia de sangrado digestivo, en un 50 %.

En la gastropatía por hipertensión portal

Esta indicado el uso de clorhidrato de propanolol o nadolol, que reducen la incidencia de sangrado agudo recurrente por reducción de la hipertensión portal. En pacientes en quienes falla la terapia con clorhidrato de propanolol, se puede tener éxito usando procedimientos de descompresión portal.

En la gastritis asociada a *Helicobacter pylori*

El tratamiento está dirigido a su erradicación, promoviendo la curación con disminución notoria en la recurrencia.

El Consenso de Maastricht III-2005⁴²

Estableció dos grupos de indicaciones: un primer grupo en el que el tratamiento es mandatorio, el no hacerlo constituye un error médico; y un segundo grupo en el que el tratamiento es recomendado por un beneficio epidemiológico, por lo que se sugiere un tratamiento individualizado con discusión de los riesgos y beneficios.

El consenso de Cáncer Gástrico de Asia-Pacífico, publicado en 2008, recomienda el tratamiento de pacientes asintomáticos infectados por el *Helicobacter pylori* en poblaciones con una elevada frecuencia de cáncer gástrico (incidencia mayor de 20/10). Existen varios esquemas de tratamiento. El más empleado es el esquema triple, observándose mejores resultados con el uso de un inhibidor de bomba de protones más amoxicilina más claritromicina, no existiendo aún una terapia ideal.

La causa más frecuente de falla del tratamiento es la resistencia a antibióticos y la no adherencia. Debe confirmarse la erradicación luego de cuatro semanas de completado el tratamiento, sin estarse recibiendo ya antibióticos ni bloqueadores de la bomba de protones. Para curar otras gastritis específicas, el tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad de fondo. Así, en caso de infección bacteriana, TBC o citomegalovirus, se usan antibióticos, tuberculostáticos o antivirales, respectivamente; igualmente en casos de enfermedades gastrointestinales generalizadas, como la enfermedad de Crohn y la gastroenteritis eosinofílica. De igual modo, en casos de gastritis como parte de una enfermedad sistémica, ya sea sarcoidosis, enfermedad de rechazo de injerto, o vasculitis. Se puede considerar el uso adicional de corticoides.

2.5.6. Úlcera péptica^{43,44}

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, lo que conlleva a la aparición de lesiones en el estómago.

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 a la pepsina que se secreta 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 la capa muscular de la mucosa y no sobrepasar la serosa.

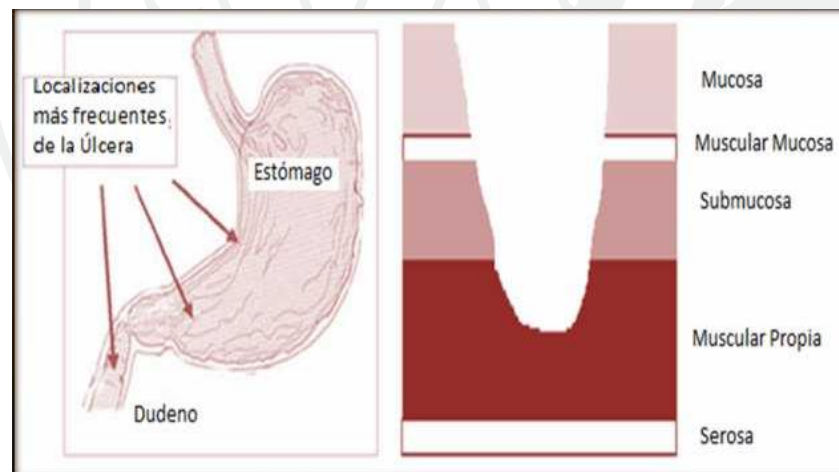


Figura 9. Úlceras en el estómago⁴⁵.

2.5.7. Prevalencia e implicancia socioeconómica⁴⁶

La úlcera péptica es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, y de gran implicancia económica, social y de salud pública. En el Perú, representa una tasa de mortalidad de 1,13 a 1,36. Además, la prevalencia de la úlcera afecta al 10 % de la población en algún período de la vida, con una prevalencia de úlcera activa en un momento determinado del 1 %. El tipo de úlcera más común es la úlcera duodenal, y las formas de presentación más frecuentes son la hemorragia digestiva alta y la dispepsia.

En la población infantil se ha descrito una prevalencia total de 48 % en niños de entre 6 y 30 meses, y tiende a incrementar con la edad.

La frecuencia máxima de úlcera se observa en la sexta década de vida, aproximadamente 10 años más respecto de la úlcera duodenal, con incidencia similar en ambos sexos.

La mortalidad se debe a complicaciones tales como hemorragia, perforaciones u obstrucciones, las cuales, de manera general, representan el 90 % de todas las operaciones de úlcera.

Todos los pacientes que desarrollan sangrado gastrointestinal agudo necesitan tratamiento urgente. La mortalidad se incrementa con la edad y la comorbilidad severa (particularmente insuficiencia renal y falla hepática).

2.5.8. Etiopatogenia

La úlcera péptica se considera el resultado de un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal. Uno de los factores de defensa más importantes lo constituye el moco gástrico, que es producido por las células cilíndricas que recubren la superficie de las criptas del estómago; esta glicoproteína,

conocida como *moco visible*, es similar a un gel que se adhiere como un revestimiento del estómago y lo protege de su autodigestión; además, los iones bicarbonatos atrapados en esta capa de moco neutralizan el pH ácido en esta interface, a pesar del pH extremadamente bajo del contenido luminal. Por otro lado, las células de la mucosa del cuello de las criptas elaboran un “moco soluble”, que se mezcla con el quimo y lo lubrica, lo que reduce la fricción mecánica de la digestión; estos dos tipos de moco presentan diferentes estructuras bioquímicas, con roles fisiológicos distintos⁴⁷.

Las evidencias sugieren que las prostaglandinas no solo protegen las células que revisten la luz gástrica, aumentando la secreción de moco, sino también actúan incrementando la circulación local, en especial cuando la integridad de la barrera epitelial se altera⁴⁸. El principal mecanismo de agresión de la mucosa es mediante el contacto directo con el HCl, cuya producción depende de la enzima ATPasa de H⁺, quien transporta el H⁺ intracelular fuera de la célula a los canalículos intracelulares y transfiere el ion K⁺ extracelular hacia el interior de la célula⁴⁸. Las proteínas transportadoras llevan ion K⁺ y el ion cloruro Cl⁻ al exterior de la célula, hacia los canalículos extracelulares; en consecuencia, se secreta Cl⁻ y H⁺ separados en la luz de los canalículos intracelulares para combinarse en HCl.

La importancia de la secreción ácida y de la actividad péptica del jugo gástrico en la patogenia de la úlcera péptica es evidente, porque, en ausencia de ácido, no existe la úlcera. Asimismo, se observa una buena correlación entre la eficacia del tratamiento antisecretores en la cicatrización de la úlcera y la supresión de la acidez gástrica. Sin embargo, las úlceras pépticas solo se desarrollan cuando se produce una alteración de los mecanismos defensivos de la barrera mucosa por factores agresivos exógenos tales como alcohol, tabaco, café, comidas irregulares, insomnio y estrés, así como en el tratamiento con AINE y en la infección por *Helicobacter pylori*. Por otro lado, ha quedado demostrado claramente, en trabajos realizados en ratas albinas, la importancia del aumento de la motilidad intestinal en la formación de las úlceras inducidas por estrés, al prevenirlas con la administración de sulfato de atropina.

2.5.9 Tratamiento de la ulcera péptica

En la actualidad, el tratamiento médico está dirigido a varios niveles.

a) Fármacos neutralizantes de la acidez gástrica⁴⁹

Los antiácidos gástricos son sustancias alcalinas, que neutralizan o remueven el ácido clorhídrico del contenido gástrico. Entre los antiácidos disponemos de los aniónicos básicos (carbonato, bicarbonato, citrato y trisilicato), con efectividad sintomática, pero con efectos secundarios. También están las sales no absorbibles de hidróxido de magnesio, aluminio y calcio, con metales di- o trivalentes, con una capacidad mayor de neutralización y menores efectos secundarios.

b) Fármacos inhibidores de la secreción ácido gástrico⁵⁰

Estos fármacos promueven la curación de las úlceras en el 70 u 80 % de los casos.

- Antagonistas de los receptores H₂ de histamina (ranitidina, nizatidina y famotidina).
- Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol y rabeprazol).
- Antagonistas de los receptores muscarínicos (pirenzepina).
- Análogos de somatostatina.

c) Fármacos con efecto antisecretor y protector de la mucosa gástrica⁴⁵

- Prostaglandinas: misoprostol, arbaprostil.
- Acezamato de zinc.

d) **Fármacos con efecto protector de la mucosa gastroduodenal**⁵¹

- Sucralfato.
- Carbenoxolona.
- Sales de bismuto coloidal: subcitrate de bismuto coloidal, dicitrate bismutato tripotásico.

e) **Tratamiento de la Infección por *Helicobacter pylori***⁵²

- Omeprazol, amoxicilina y metronidazol.
- Tetraciclina, metronidazol y compuestos de bismuto.

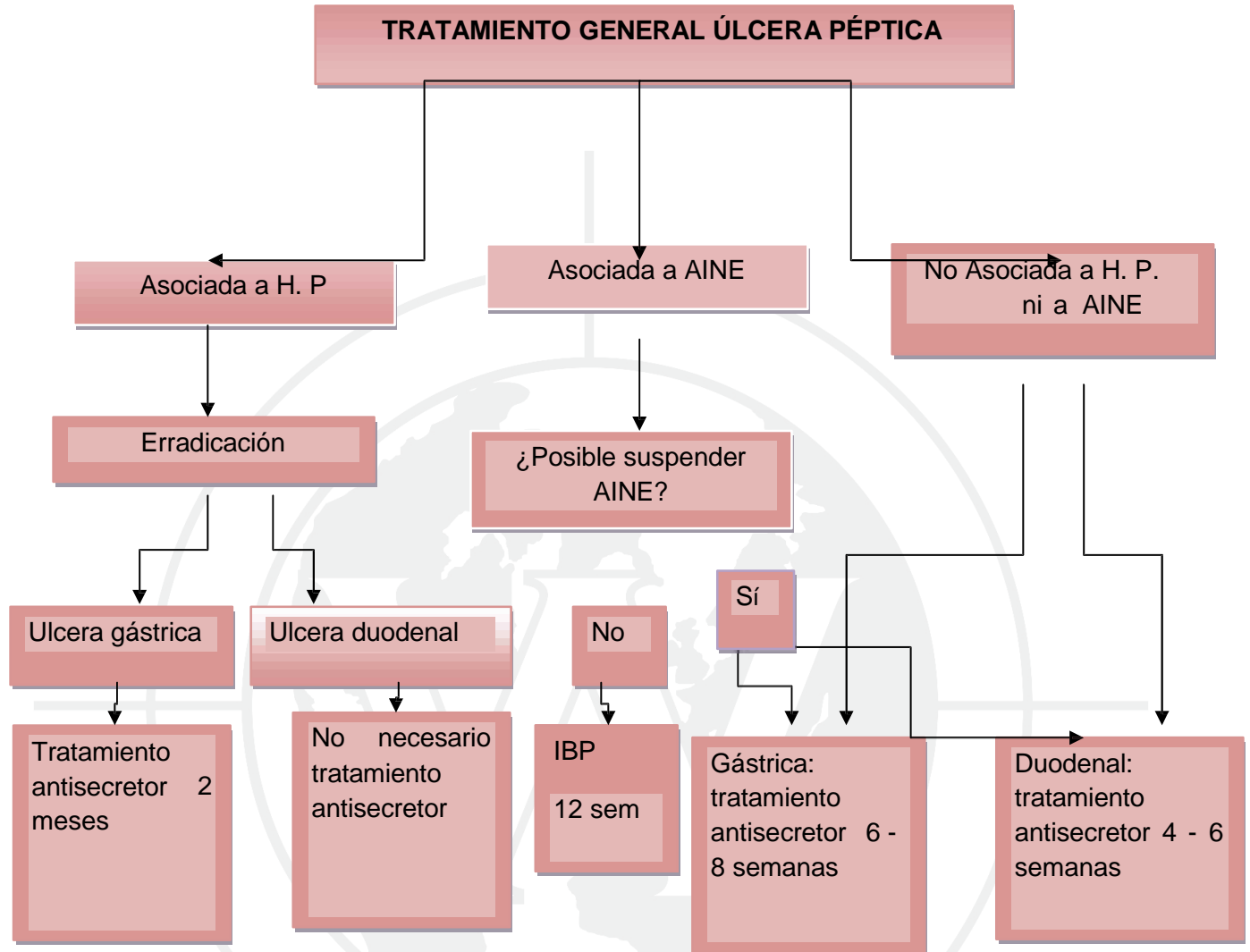


Figura 10. Esquema de los tratamientos generales de la úlcera gástrica⁵³.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiales

Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se desarrolló entre los meses de octubre de 2011 y marzo de 2012, en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener. Los cortes anatomopatológicos se realizaron en el Laboratorio Central de Patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Materiales, equipos, solventes y reactivos

Equipos

- Balanza analítica Mettler (precisión de 0,01 g).
- Jaulas metálicas de acero inoxidable.
- Mesa de disección.
- Equipo de disección Accumax.

Material biológico

- Ratas adultas cepa Holtzman (dos meses de edad, peso corporal 120-300 g c/u).
- Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.

Material de laboratorio

- Pipetas Pasteur.
- Sondas orogástricas para ratas N.º 18.
- Material de vidrio.

Otros insumos

- Solución salina estéril 0,9 %.
- Ranitidina (Farminustria).
- Naproxeno (Farminustria).
- (Halatal-Sanivet), Agua destilada.
- Formol (Erza) 10 %.
- Colorante, hematoxilina y eosina.

Estudio farmacológico**Determinación del índice de úlcera gástrica**

Rata: 49 ratas cepa Holtzman

Sexo: macho y hembra.

Edad: 1 año

3.2. Métodos

El presente trabajo de investigación es un estudio experimental.

3.3. Estudio fitoquímico

3.3.1. Clasificación botánica

La clasificación botánica fue realizada por el biólogo Hamilton Beltrán en el Museo de Historia Natural de la UNMSM, según el sistema de clasificación de A. Cronquist *et al.* 1981 (anexo 1).

3.3.2. Recolección de la especie vegetal

Se recolectaron cinco kilos de la especie *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' en el mes de enero de 2011, en el distrito de Coracora, que se encuentra entre los 3115 y los 3350 m.s.n.m., ubicado en la provincia de Parinacochas, en el departamento de Ayacucho, Perú. La muestra recolectada se envolvió con papel kraft, y fue rociada con alcohol de 96° para su conservación.

3.3.3 Preparación del extracto hidroalcohólico⁵⁴

Se pesaron 400 g de hojas frescas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'. Se licuaron las hojas en una solución hidroalcohólica hasta obtener la mínima fracción de hojas. El producto se maceró por siete días en la oscuridad, para la extracción de los metabolitos. Se filtró y se concentró en el rotavapor. La solución concentrada se llevó a la estufa, para su secado a 40 °C y para obtener el extracto seco, que se utilizó en los respectivos estudios.

3.3.4 Prueba de solubilidad

La prueba de solubilidad se realizó en 10 tubos de ensayo. Se colocaron 20 mg del extracto seco de hojas *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'; se agregó a cada uno 1mL del solvente¹⁹: agua destilada, etanol, metanol, n-butanol, acetato de etilo, cloroformo, benceno, acetona, éter de petróleo y n-hexano. Se agitó y se observaron los resultados (tabla 3 y figura 14).

3.4. Estudio farmacológico

3.4.1. Preparación de los animales de experimentación (ratas)

Los animales fueron alojados en jaulas metálicas de crianza para su aclimatación por una semana previa al experimento, con libre acceso al agua y a alimento. La temperatura ambiental fue de 21-25 °C, con 50-60 % de humedad y 12 horas de luz/oscuridad. En todos los ensayos preclínicos se tomaron en cuenta las normas y los procedimientos éticos para el manejo de animales de laboratorio establecidos internacionalmente (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*⁵⁵).

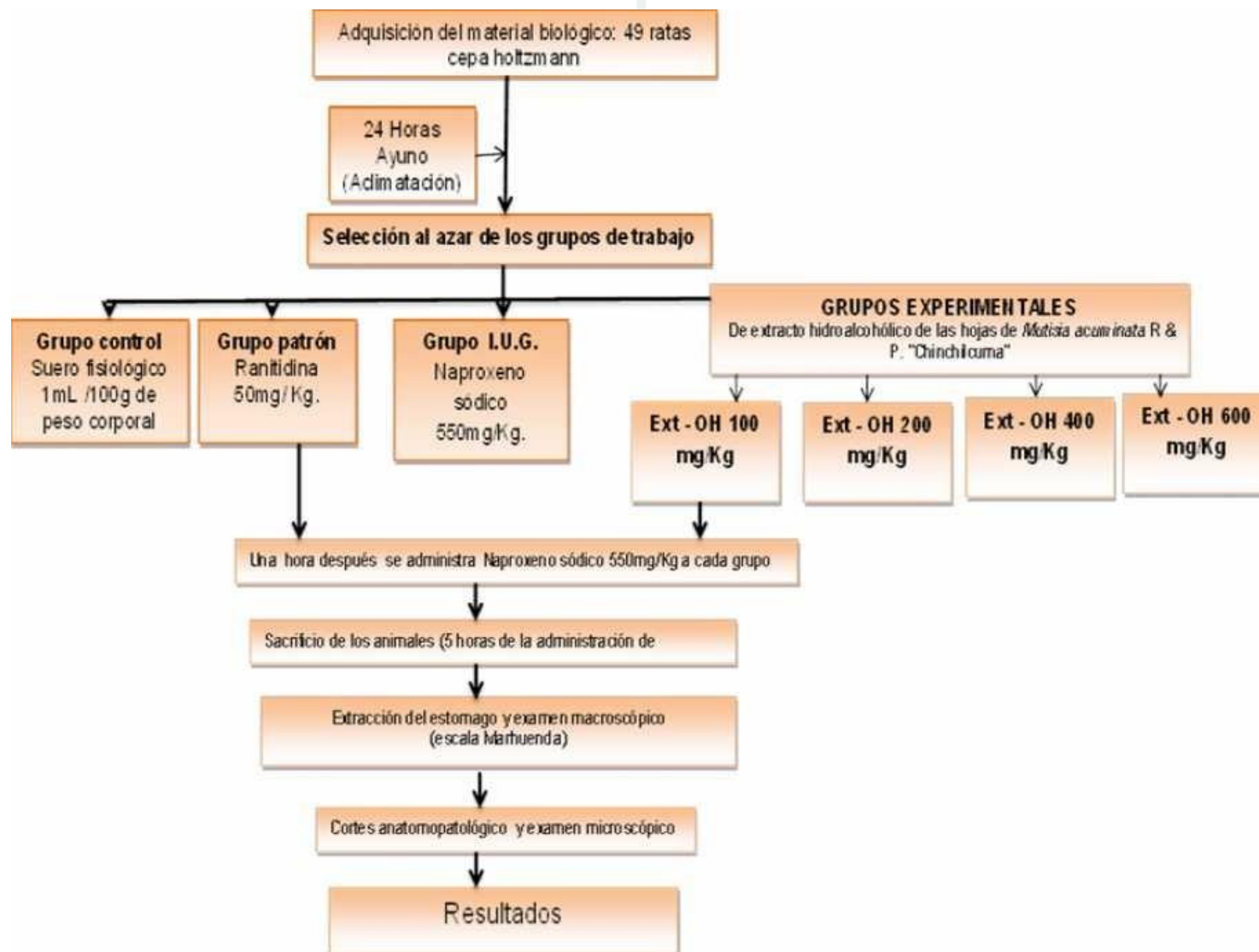


Figura 11. Protocolo realizado con los animales de experimentación.

3.4.2. Determinación del índice de úlcera gástrica

Procedimiento

Para evaluar la actividad antiulcerosa se trabajó con 49 ratas. Las sustancias fueron administradas por vía oral, utilizándose sonda orogástrica, previo ayuno de 24 horas antes de iniciar los experimentos, y dejándolas únicamente con agua *ad libitum*. Como agente ulcerogénico se utilizó el naproxeno sódico, en dosis de 550 mg/kg. Como fármaco patrón se usó ranitidina, a una dosis de 50 mg/kg de peso corporal. El grupo se dividió aleatoriamente en siete grupos de siete animales cada uno, y se administraron por vía oral los siguientes tratamientos:

- Grupo control negativo: tratado únicamente con suero fisiológico 1 mL/100g de peso corporal.
- Grupo patrón: tratado con ranitidina 50 mg/kg + Naproxeno 550 mg/kg.
- Grupo Ext-OH 100 mg/kg + Naprox. 550 mg/kg.
- Grupo Ext-OH 200 mg/kg + Naprox. 550 mg/kg.
- Grupo Ext-OH 400mg/kg + Naprox. 550 mg/kg.
- Grupo Ext-OH 600 mg/kg + Naprox. 550 mg/kg.
- Grupo I. U. G. naproxeno sódico 550mg/kg.

Los animales de experimentación fueron sacrificados cinco horas después de la administración de naproxeno. Se les efectuó una laparotomía en el tercio de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago, el cual fue abierto y lavado cuidadosamente con una corriente suave de agua. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de tecnopor, sujetándolos con alfileres, y se procedió a evaluar la mucosa gástrica, utilizando la escala de Marhuenda.

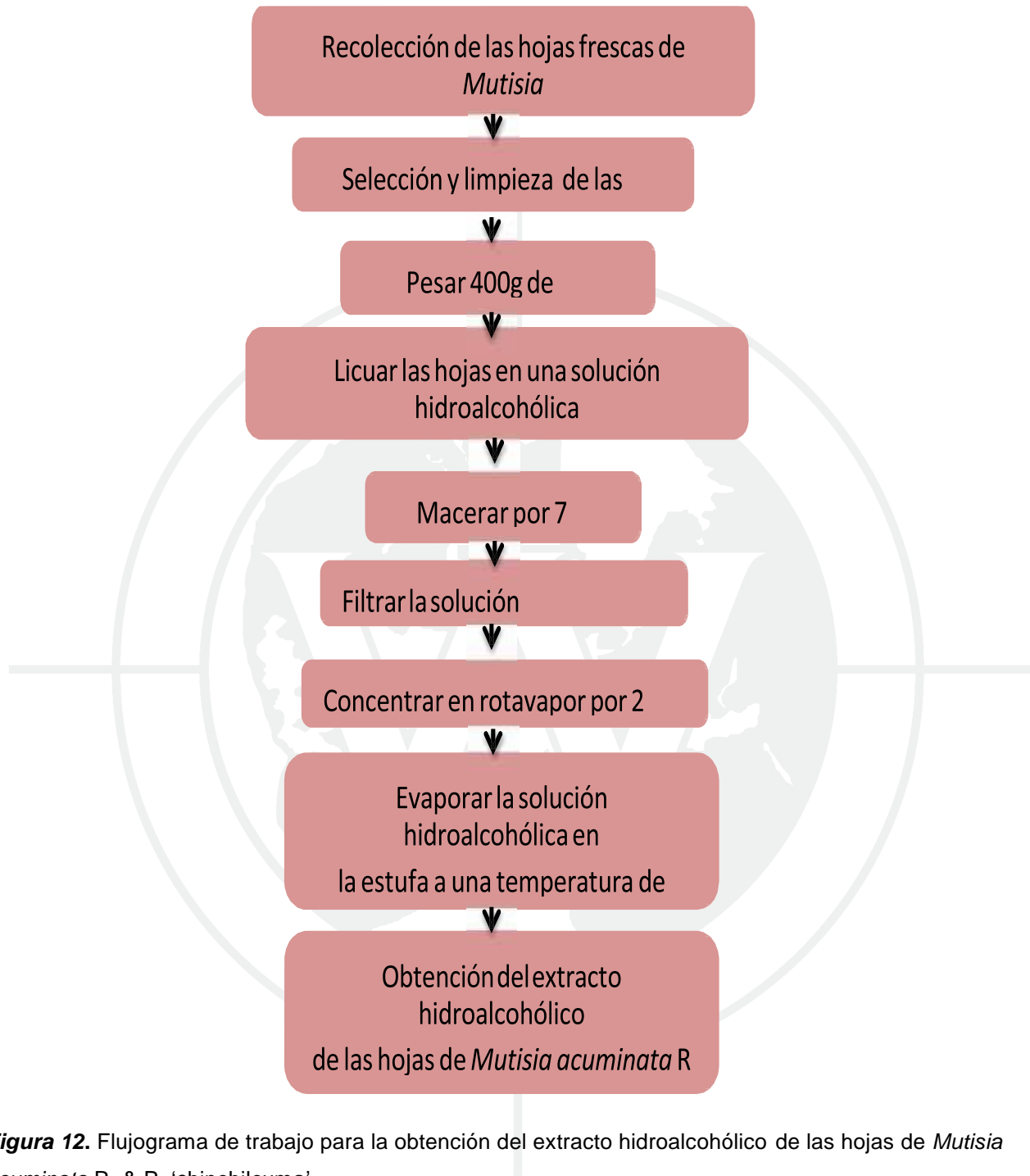


Figura 12. Flujograma de trabajo para la obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.

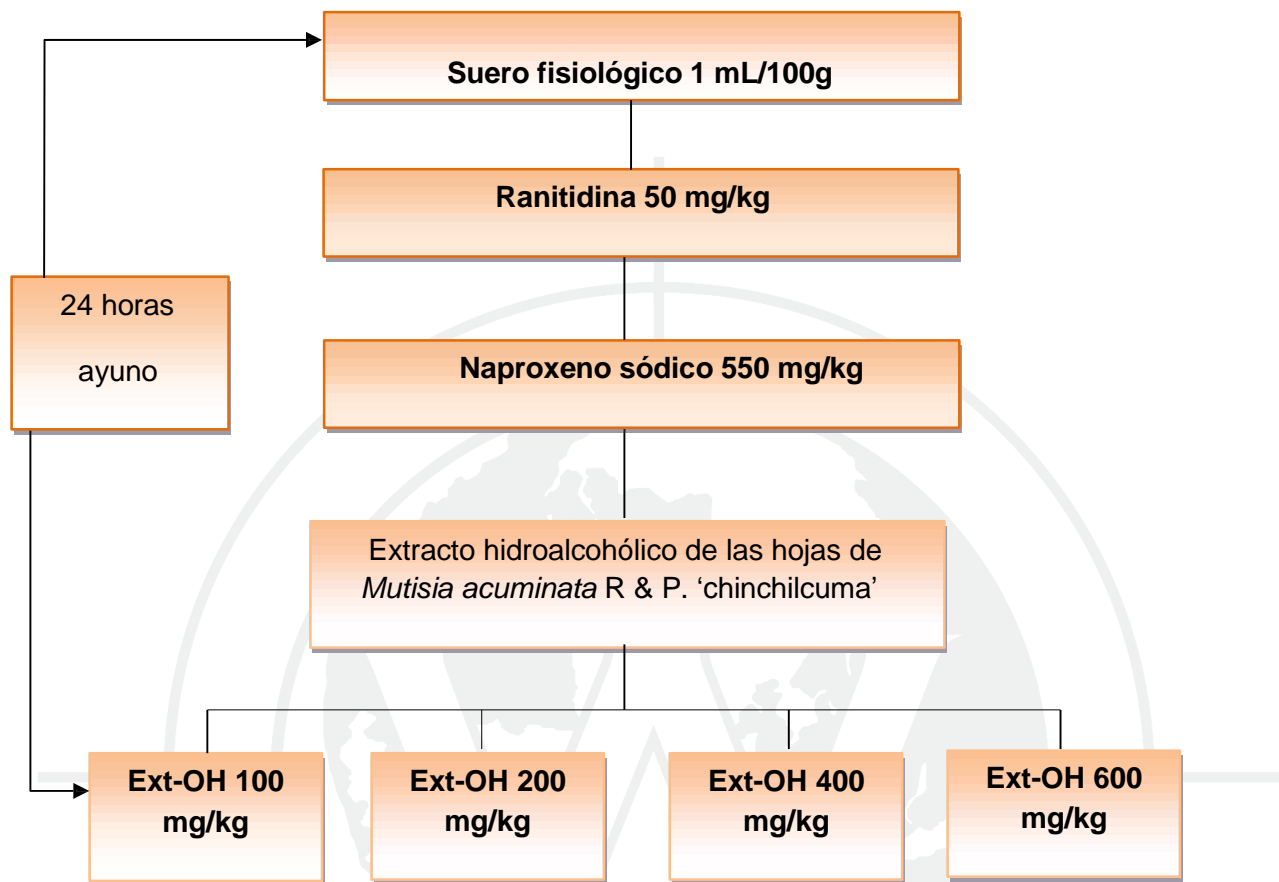


Figura 13. Actividad antiulcerosa. Técnica de Lee⁵⁴.

Tabla 1. Escala de Marhuenda⁵¹

SIGNOS	PUNTAJE			
	0	1	2	3
Perdida de pliegues de la mucosa	No presenta	Si presenta		
Decoloración de la mucosa	No presenta	Si presenta		
Edema	No presenta	Si presenta		
Hemorragia	No presenta	Si presenta		
Nº de petequias	Ninguna	De 1-5	de 5-10	más de 10
Intensidad de la ulcera	No presenta	Ulcera menor de 1mm	ulcera mayor de 1mm	ulcera perforada

3.4.3. Obtención del índice de ulceración gástrica

Se calculó la puntuación total (la suma del puntaje total para todas las ratas del mismo grupo) y el promedio de la escala de Marhuenda. El puntaje total se expresó en porcentaje de inhibición respecto del índice de ulceración del grupo control, según como sigue:

$$\%Inh = \frac{P. \text{ media de grupo control} - P. \text{ media de grupo patrón}}{P. \text{ media de grupo control}} \times 100$$

P. media de grupo control

Donde

P = Promedio obtenido en la evaluación macroscópica según escala.

Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición respecto del índice de ulceración.

3.4.4. Análisis estadístico

Se evaluaron diversos tipos de variables, así tenemos lo siguiente:

- En el modelo de úlcera gástrica inducida por naproxeno.
- El número de úlceras presentadas.
- Comparación del sistema de valoración de úlceras según las escala de Marhuenda.

Los datos se presentaron como media (promedio) +/-, desviación estándar. La diferencia entre los grupos tratados se determinó mediante el análisis de varianza (ANOVA), considerándose significativo $p < 0,05$. Todo el procedimiento se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 15,0 en español.



Figura 14. Administración por vía intragástrica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.



Figura 15. Corte longitudinal del abdomen del animal de experimentación (rata). Extracción del estómago.

IV. RESULTADOS

4.1. Datos etnofarmacológicos

Tabla 2. Resultados del uso etnofarmacológica de la especie vegetal *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'^{14,15}

Propiedades terapéuticas	Parte utilizada	Preparación	Administración
Afecciones respiratorias	Hojas	Infusión 10g/L x 10'	Tomar una taza 1- 2 veces al día
Antianémico	Flores	Infusión 10g/L x 10'	Tomar una taza 1- 3 veces al día
Tónico	Hojas y flores	infusión 10g/L x 5'	Tomar una taza 1 - 2 veces al día
Hepatoprotector	Flores	Infusión 10g/L x 5'	Tomar una taza 1 vaso en ayuna
Diurético	Flores	Infusión 10g/L x 5'	Tomar una taza 1 – 2 veces al día
Gastropotector	Hojas	Infusión 10g/L x 10'	Tomar una taza 1 – 2 veces al día
Reumatismo	Hojas y flores	Emplastos	Lavar la zona afectada 2– 3 veces x día, en caso de las flores machacarlas y aplicarse en la zona afectada.

4.2. Prueba de solubilidad

Tabla 3. Prueba de solubilidad de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' (20 mg extracto de hojas/1mL de solvente)

Solventes	Solubilidad
Agua destilada	+
Etanol	+
Metanol	+
Butanol	-
Acetato de etilo	-
Cloroformo	-
Hexano	-
Acetona	-
Benceno	-
Éter etílico	-
Éter de petróleo	-

Leyenda: insoluble (-), soluble (+)

En la tabla 3 y en la figura 14 se observa que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' es soluble en solventes polares.



Figura 16. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.

4.3. Análisis fitoquímico

Tabla 4. Análisis fitoquímico de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' (20 mg de extracto de las hojas/1mL de MeOH)

Reactivo	Metabolito primario y secundario	Resultado
Tricloruro de aluminio	Flavonoides	+
Shinoda	Flavonoides	+
Tricloruro férrico	Compuestos fenólicos	+
Gelatina/NaOH 1%	Taninos	+
Dragendorff	Alcaloides	+
Mayer	Alcaloides	+
Popoff	Alcaloides	+
Wagner	Alcaloides	+
Fehling A y B	Azucres reductores	+
Molish	Carbohidratos	+
Ninhidrina 1%	Grupo amino libre	+
Liebermann - Burchard	Triterpenos y/ o esteroides	+
Salkowski	Esteroides	+

Leyenda: presencia (+), ausencia (-)

En la tabla 4 y en la figura 15 se evidencia que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' presenta compuestos fenólicos, grupo amino libre, flavonoides, triterpenos o esteroides, carbohidratos y alcaloides.

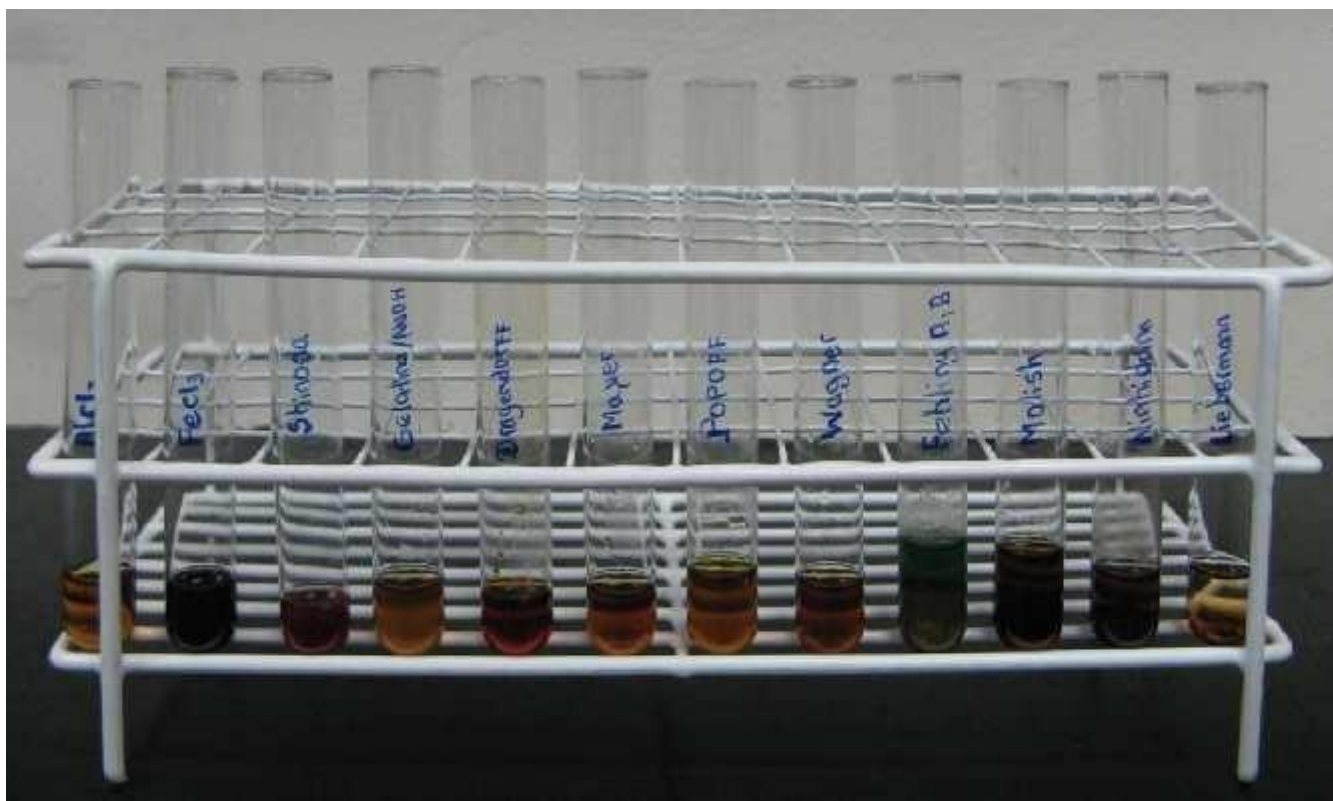


Figura 17. Análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hoja de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.

4.4. Estudio farmacológico

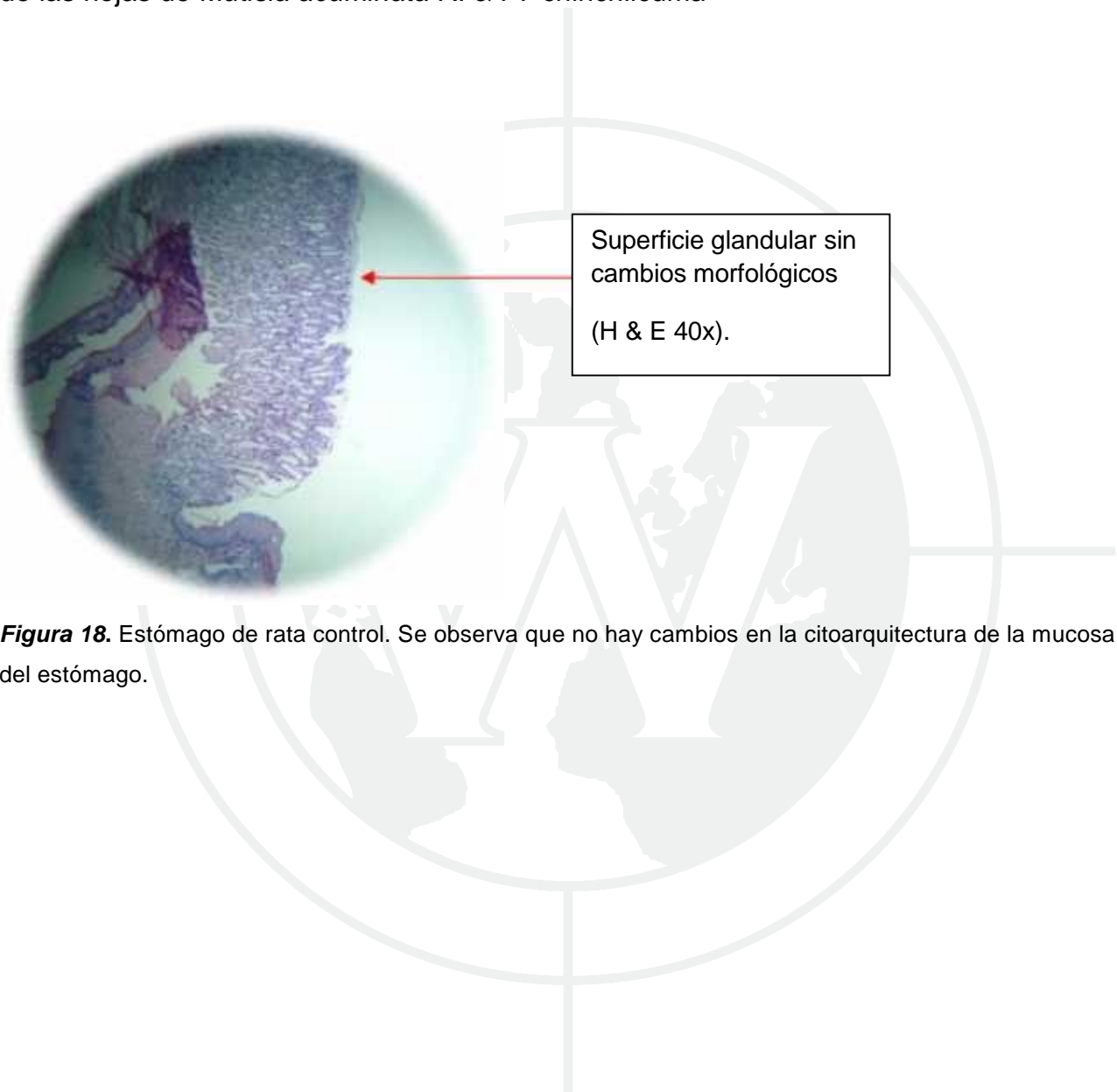
4.4.1. Determinación del efecto gastroprotector

Tabla 5. Análisis descriptivo del número de úlceras gástricas Inducidas por naproxeno, en ratas trata con los extractos hidroalcohólico de las hoja de Mutisia acuminata R. & P. ‘chinchilcuma’

Signos	Pérdida de pliegues de la Mucosa gástrica	Decoloración de mucosa	Edema	Hemorragias	N° de petequias	Intensidad de ulceración	Total
Tratamientos							
Control	0	0	0	0	0	0	0
Ext - OH 100 mg/Kg	7	6	4	4	14	7	41
Ext - OH 200 mg/Kg	7	7	0	0	8	5	27
Ext - OH 400 mg/Kg	6	2	1	0	3	0	11
Ext – OH 600 mg/Kg	3	2	1	0	4	2	12
Ranitidina 50 mg/Kg	5	4	3	0	4	0	16
Naproxeno 550mg/Kg	7	7	6	5	14	4	43
Total	35	28	15	9	47	18	150

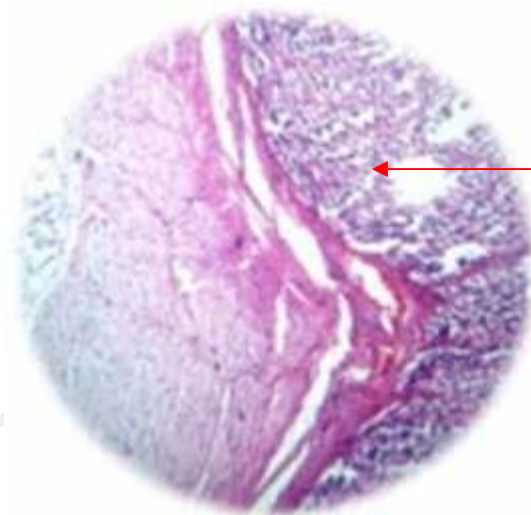
4.4.2. Actividad antiulcerosa

Cortes anatomopatológico del estómago de ratas tratadas con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'



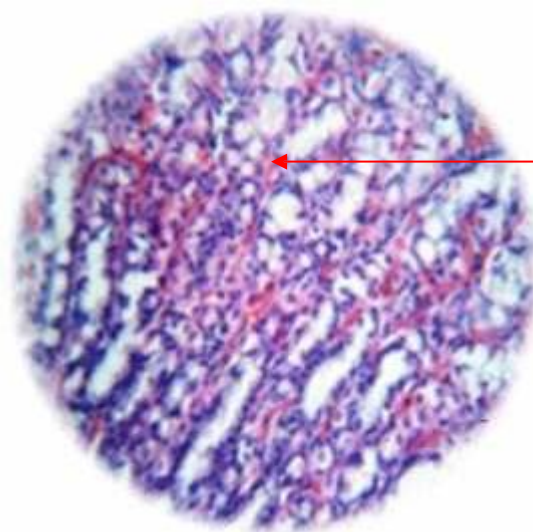
Superficie glandular sin
cambios morfológicos
(H & E 40x).

Figura 18. Estómago de rata control. Se observa que no hay cambios en la citoarquitectura de la mucosa del estómago.



Conservación de la
citoarquitectura
(H & E 40x).

Figura 19. Estomago de rata tratado con ranitidina a dosis de 50 mg/kg. No se observan alteraciones en la mucosa gástrica.



Se aprecia picnosis en
las células fúndicas
(H & E 40x).

Figura 20. Estomago de rata tratado con naproxeno a dosis de 550 mg/kg. No se observan alteraciones en la mucosa gástrica.

4.4.3. Determinación del efecto curativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'

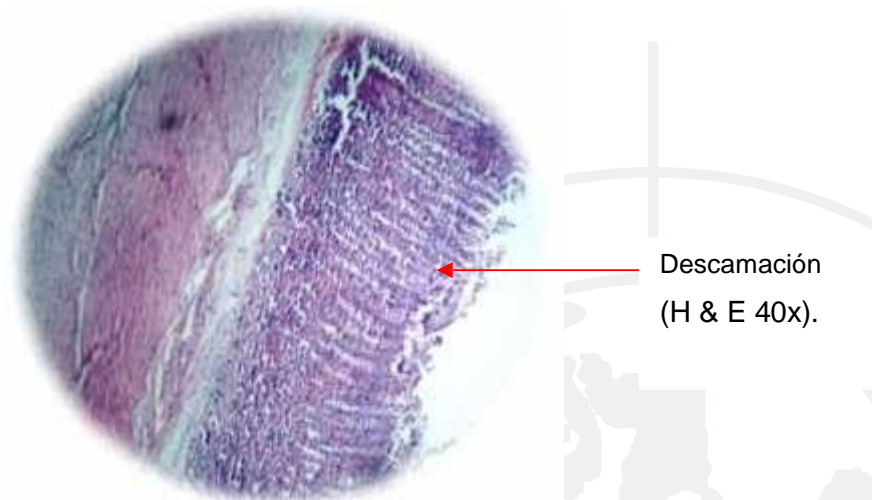


Figura 21. Rata tratada con Ext-OH de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma', a dosis de 100 mg/kg. Se observa descamación superficial e hipertrofia glandular.

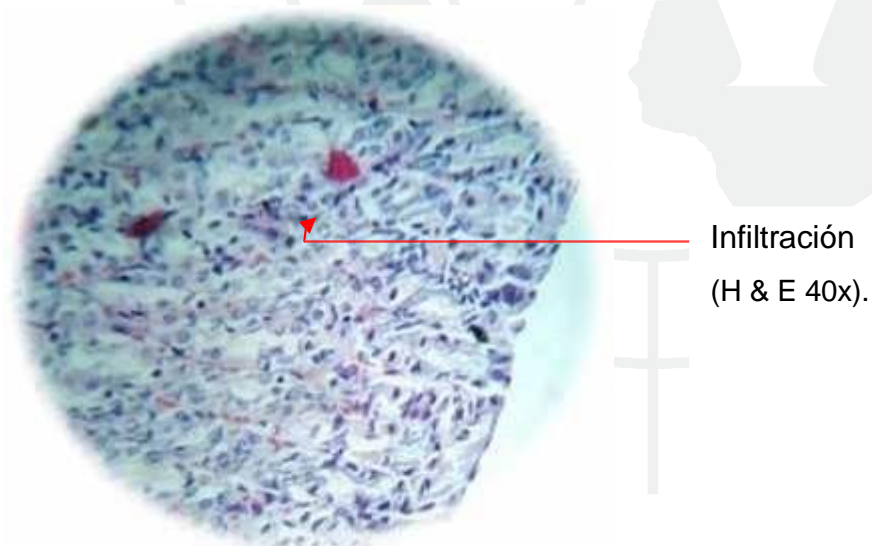


Figura 22. Rata tratada con Ext-OH de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' a dosis de 200 mg/kg. Se observa discreta infiltración de células inflamatorias e hipertrofia glandular.

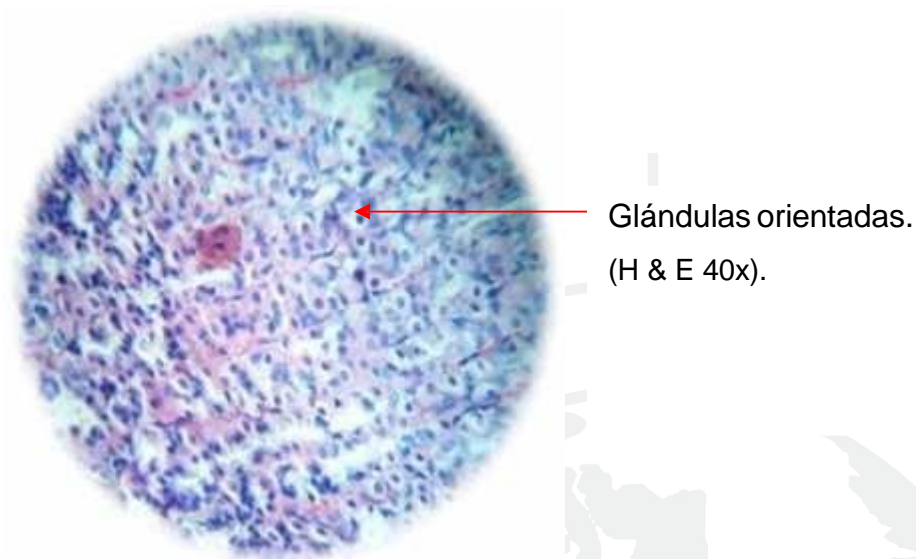


Figura 23. Rata tratada con Ext-OH de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcumá' a dosis de 400 mg/kg. Se observa que no hay cambios en la estructura, que conserva su morfología.

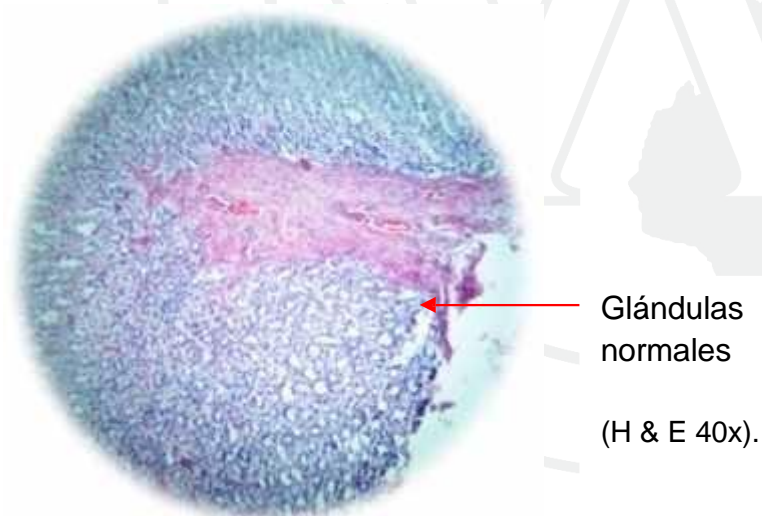


Figura 24. Rata tratada con Ext-OH de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcumá' a dosis de 600 mg/kg. Se observa de discreta a moderada descamación de las células.

Tabla 6. Valoración media de las úlceras gástricas en la escala Marhuenda en CYTED en ratas tratadas con extracto hidroalcohólico de las hojas de Mutisia acuminata R. & P. 'chinchilcuma'. * $p < 0,05$

Tratamientos	N	Mínimo	Máximo	Media		Std. Desviación	Intervalo de Confianza para la media al 95% de efectividad	
				Std. Error			Inferior	Superior
Control	7	205,40	313,40	262,6500	24,84759	49,6952	183,57389	341,72611
Ext - OH 100 mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	7	192,90	324,50	253,1000	19,22083	50,8535	206,06831	300,13169
Ext - OH 200 mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	7	3,06	323,70	214,6229	38,99649	103,1750	119,20187	310,04384
Ext - OH 400 mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	7	197,40	310,40	259,8143	17,49160	46,2784	217,01389	302,61468
Ext - OH 600 mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	7	187,00	295,70	230,4857	17,36187	45,9352	188,00275	272,96868
Ranitidina 50 mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	7	206,60	325,40	265,2143	20,10716	53,1985	216,01384	314,41473
Naproxeno 550mg/Kg	7	2,30	3,50	2,7571	0,18108	0,4791	2,31406	3,20022

Tabla 7. Porcentaje de inhibición de las úlceras gástricas en la escala de Marhuenda en ratas tratadas con extracto hidroalcohólico de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'

Nº De rata por grupos	Tratamientos	Puntaje	% Inhibición
7	Control	0	100
7	Ext - OH 100 mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	41	18
7	Ext - OH 200 mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	27	46
7	Ext - OH 400mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	11	78
7	Ext - OH 600 mg/Kg + Naprox.550mg/Kg	12	76
7	Naproxeno 550 mg/Kg	43	14
7	Ranitidina 50 mg/Kg + Naproxeno 550mg/Kg	16	24

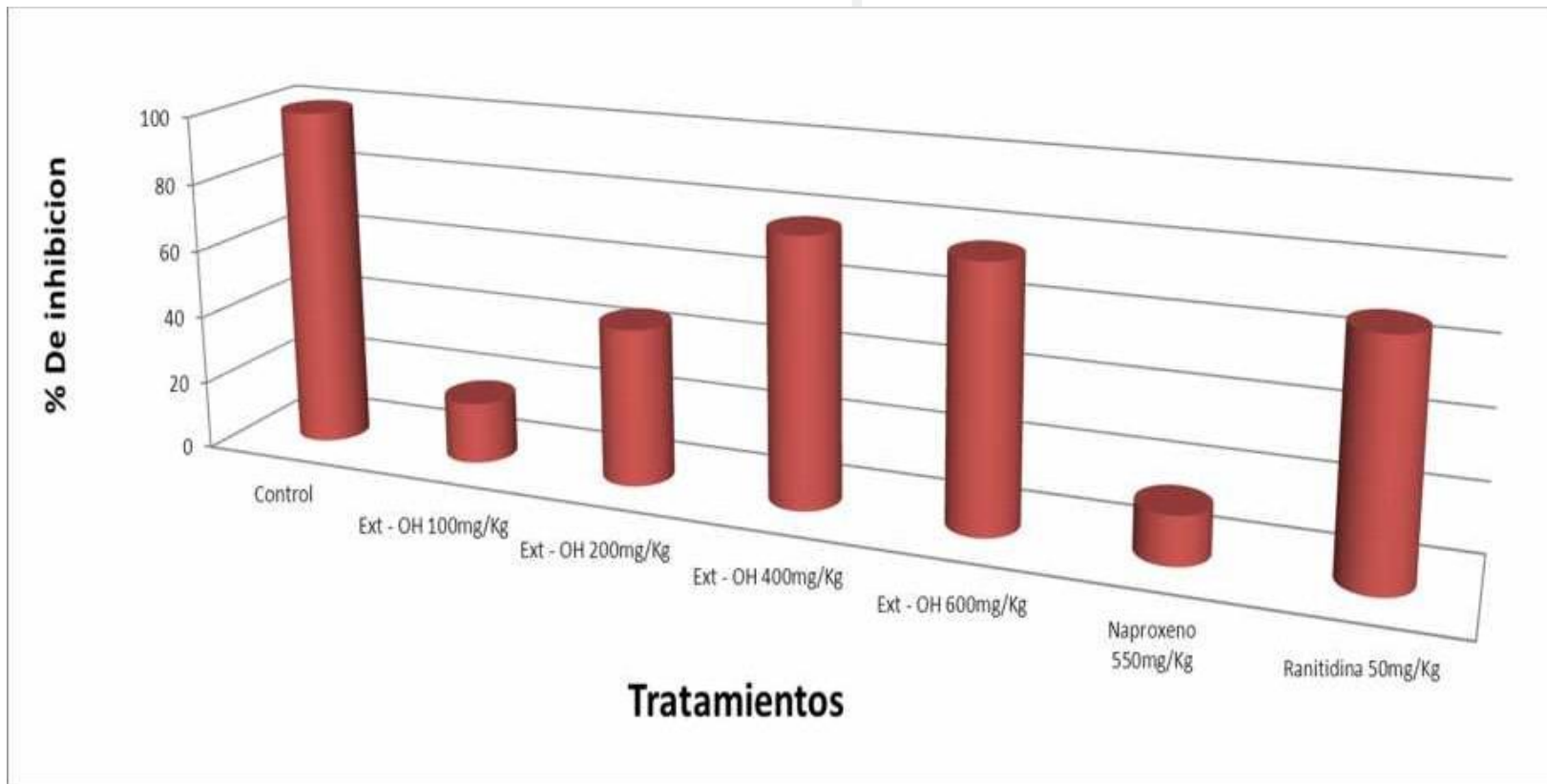


Figura 25. Comparación del efecto inhibitorio de las úlceras gástricas inducidas por naproxeno, obtenidas con los grupos de tratamiento de la especie vegetal *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.

V. DISCUSIÓN

En la actualidad la medicina natural y alternativa surgen como una opción, pues revaloran el uso de las plantas medicinales con acciones paliativas, preventivas o curativas sobre algunas afecciones o síntomas. Los tratamientos son empíricos y carecen de fundamento científico^{54,56}. Los resultados del presente estudio demuestran que la especie vegetal *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' posee actividad gastroprotectora y antiulcerosa contra el daño gástrico inducido por naproxeno en ratas.

La prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma', como se observa en el tabla 3 y en la figura 14, muestra como buenos solventes polares al metanol, al etanol y al agua, de donde se deduce que los componentes químicos mayoritarios son de estructura y naturaleza polar¹¹⁻¹³.

El análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' muestra la presencia de los siguientes metabolitos secundarios: alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos y taninos (ver tabla 4). Estos análisis se muestran en la tabla 4 y en la figura 15, y en los trabajos realizados con esta especie vegetal *Plantas medicinales de la cordillera negra del Perú y Estudio fitoquímico y toxicidad aguda de las hojas del extracto etanólico de Mutisia acuminata R. & P. chincenmano*^{56,57}.

El efecto gastroprotector y antiulceroso se explicaría por la presencia de flavonoides y alcaloides encontrados en la especie *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma', dado que los flavonoides interfieren en el metabolismo de la prostaglandinas especialmente en

PGE2^{45,47}, que son responsables de la inhibición de la secreción del ácido clorhídrico producido por el mucocito protector^{55,61}. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' presenta actividad gastroprotectora y antiulcerosa a dosis de 400 mg/kg y de 600 mg/kg, pudiendo observarse la normalización de la arquitectura de la mucosa (ver tabla 5), lo que se confirma con los cortes anatomopatológicos, mostrados en las figuras 20 y 21, que en la muestra patrón de ranitidina tuvieron una inhibición del 24 %, en comparación con el control que tuvo 100 % de inhibición, observada en la tabla 7. Estos resultados se comparan con el estudio de *Guilleminea densa* (Hum. Bonpl. ex Willd.) Moq⁵⁸, en el que, al usar estas dosis, se redujo significativamente el índice de lesiones gástricas. También se puede observar un resultado similar con la *Bixa orellana* (achiote), con el que se encontró mayor protección y menor migración de células proinflamatorias en los grupos que recibieron el extracto a 200 y 400 mg/kg⁶¹.

En un intento por correlacionar los efectos observados en este estudio con los compuestos químicos presentes en *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma', se ha reportado que los flavonoides poseen actividad antiulcerosa^{28,29} y antisecretora³⁰. Estos datos sugieren que los flavonoides presentes en *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' podrían ser principios activos responsables de las actividades antiulcerosa y antisecretora mostradas por el extracto estudiado^{54,61}.

La especie *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' es una planta sin efectos tóxicos y con actividad antiulcerosa. Sus propiedades benéficas han sido demostradas y corroboradas por los pobladores de la comunidad de Coracora, en la provincia de Ayacucho. Los estudios preclínicos y clínicos pueden validar el uso farmacéutico al alcance de la población.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

- Se demostró el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma', a dosis de 400 y de 600 mg/kg.
- Los cortes anatomopatológicos seriados realizados en el estómago de las ratas, (estudio histológico) demostraron el efecto gastroprotector.
- Mediante el análisis fitoquímico realizado a la especie vegetal se identificó la presencia de metabolitos secundarios: compuestos fenólicos, flavonoides, taninos, alcaloides, carbohidratos, grupo amino libre y esteroide.

6.2. Recomendación

Se recomienda realizar futuros trabajos de investigación experimental en otros órganos, para determinar con mayor certeza que *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' es una planta inocua, con lo que se fomentaría su empleo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamada T. (2000). *Trastornos ácido pépticos y síndrome de Zollinger Ellison: manual de gastroenterología*. México D. F: Mc Graw Hill Interamericana; 322-350.
2. Mario V. (2011). Gastritis y gastropatías. *Revista de Gastroenterología*. Perú; 31(1), 38-48.
3. Olga A. (2004). *Actividad gastroprotectora del diterpeno aromático ferruginol*. (Tesis de maestría). Chile: Facultad de Ciencias. Escuela de Química y Farmacia. Universidad Austral de Chile; 13-15.
4. Farfán G. & Cabezas C. (2002). Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares. *Revista de Gastroenterología*. Perú; 22(4): 310-323.
5. Manuel G. & Calvo O. *Estudio funcional del tratamiento quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico mediante la implantación de una prótesis de silicona*. Madrid: Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía; 84-669-2097-8.
6. Chávez Flores J. (2006). *Estudio fitoquímico y efecto antiulcerosa del extracto acuoso de hojas de Vallea Estupularis l.f. "Chuillur" en ratas*. (Tesis de maestría). Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 38.
7. Sainz S., Saperas E. & Pique J. (2004). *Enfermedades de estómago y del duodeno*. En Farreraz R. Medicina Interna. (15.^a ed.). Barcelona: Harcourt; 71-106.
8. Rocío D. (2009). *Evaluación del efecto gastroprotector del extracto liofilizado de Capsicum annum L en ratas* (Tesis de maestría). Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
9. Olivera G., Percy T., Carmen P. & Fernando E. (2011). *Características de suelo y usos tradicionales de especies vegetales*. Huaraz, Perú. ISSN 1813-0194. ECI. 8(1), 44-47.

10. Oscar T. (2001). *Plantas medicinales del valle del Mantaro*. Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (Concytec). Perú.
11. Rodríguez L. & Fernández S. *Principios activos de origen natural: flavonoides*. Industria Farmacéutica, Analítica y Biotecnología. Madrid; 5.
12. Martino V. (2000). Los flavonoides como promisorios agentes preventivos y terapéuticos. *Acta Farm. Bonaerense*; 306.
13. Villagrán M. & Castro R. V. (1998). *Ciencia indígena de los Andes del norte de Chile*.
14. Cronquist A. (1981). *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*. Botanical Garden. New York; 349-350.
15. Zósimo Vidal. (2011). *Inventario de plantas medicinales en el Tahuantinsuyo*. (2.^a ed.). Lima: Cesys; pág. 402.
16. Abundio S., Michael D. & Isidoro S. (1999). *Diversidad florística del norte del Perú*. (3.^a ed.). Lima; pág. 160.
17. Reynel C. & León G. (1990). *Árboles y arbustos para agrofloresteria y conservación de suelos*. Tomo II. Las especies. Cuzco. 24, 251,285-290.
18. Charles B. & Kenny J. (1992). *Verdor de los Andes. Proyecto desarrollo florestal participativo en los Andes*. Quito; 88-90.
19. Nelly P., Susana P. & Beatriz L. (2001). *Estudios florísticos en Guerrero*. México D. F.
20. Lock de Ugaz O. (1988). *Investigación fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales*. Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú. Lima; 92, 94, 98.
21. Bruneton, J. (2001). *Farmacognosia. Fitoquímica y plantas medicinales*. (2.^a ed.). Zaragoza: Acribia; 317,321.
22. *Actividad biológica de los flavonoides (I). Acción frente al cáncer*. [Fecha de acceso: 04/05/12] Disponible en http://www.ceregumil.com/articulos/actividad_biologica.pdf
23. Kuklinski C. (2000). *Farmacognosia estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural*. Barcelona: Omega; 106,108.

24. Ballester I. (2006). *Relación estructura actividad de los flavonoides como agentes antiinflamatorios intestinales*. (Tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada; 28.
25. Benito S., López D. & Saiz M. (2002). A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta. *Br pharmacol*; 135: 910-916.
26. Pérez G. (2003). Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. *invest biomed. Rev. Cubana*. 2003:22.
27. Roersch C. (1994). *Plantas medicinales en el sur andino del Perú*. (2.^a ed.). Vol. I. Cusco: Buho; 470.
28. Marticorena A., Alarcón I. & Abelló C. (2010) *Plantas trepadoras, epífitas y parásitas nativas de Chile. Guía de campo*. Concepción: Corporación Chilena de la Madera; 291.
29. Alarcón C., López A. & Motilva V. (1993). Gastroprotection and prostaglandin E2 generation in rats by flavonoids of *Dittrichia viscosa*. *Plantas Med*; 59:497-501.
30. Manuel D. & Edwin R. (2007). *Trastornos motores del aparato digestivo*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
31. Laughton M., Halliwell B. & Evans P. (1989). Antioxidant and prooxidant actions of the plant phenolic quercetin, gossypol and myricetin. Effect on lipid peroxidation, hydroxyl radical generation, and bleomycin-dependent damage to DNA. *Biochem pharmacol*; 38:2859-286.
32. Halliwell B., Zhao K. & Whiteman M. (1999). Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and he not so good: a personal view of recent controversies. *Free radic res*; 31.
33. Vélez H., Borrero J., Restrepo J. & Rojas W. (1995). *Fundamentos de medicina: gastroenterología, hepatología y nutrición*. (3.^a ed.). Medellín: 121-48.
34. Villanueva J., López D. & Ávila F. (1996). Hemorragia digestiva alta en los Andes peruanos. Reporte de 115 casos observados en Huaraz. *Rev. Gastroenterología Perú*; 16(2): 99-104.

35. Sinclair P. & Barkun A. (2006). Community-acquired pneumonia and acid-suppressive drugs: position statement. *Can J Gastroenterol*; 20(2):119-21.
36. Montes P., Salazar S. & Monge E. (2007). Cambios en la epidemiología de la úlcera péptica y su relación con la infección de *Helicobacter pylori*. Hospital Daniel Carrión. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 27(4): 382-388.
37. Farreras Román. (2009). Medicina interna. Gastritis y gastropatía. Cap. 17. (16.^a ed.); 144-147.
38. Juárez J. & Dehesa M. (1998). *Úlcera gástrica*. En Vargas A. *Gastroenterología*. (2.^a ed.). México D. F.; 93-7.
39. Lipof T., Shapiro D. & Kozol R. (2006). Surgical perspectives in peptic ulcer disease and gastritis. *World J Gastroenterol*; 12(20): 3248-52.
40. Dallal H. & Palmer K. (2001). ABC of the upper gastrointestinal tract: upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ*; 323: 1115-7.
41. Gardner I. & Hyatt J. (2004). Texto atlas de histología. Enfermedades de estómago y del duodeno. En Farreraz R. *Medicina interna*. (15.^a ed.). Barcelona: Harcourt; (2.^a ed.); 366-78.
42. Phillipson M., Johansson M., Henriks J., Petersson J., Gendler S., Sandler S., Persson A. & Hansson G. (2008). The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 295(4): G806-12.
43. Rang H., Dales M., Riter J. & Moore P. (2004). *Farmacología*. (5.^a ed.). Madrid: Elsevier; 367-372.
44. Ramírez M., González A., Garay G. & Segovia C. (2008). Evaluación histopatológica de gastritis atrófica. Comparación de los sistemas Sidney y Olga. *Rev. Med Inst Mex Seguro Soc*; 46(2): 135-139.
45. Flores D., Cervantes J. & Munares O. (2005). *Modelos animales de enfermedad: ensayos farmacológicos in vivo*. Lima; 136-138.

46. Kasamatsu E., Aguirre G. & Flores L. (2010). *Reproducibilidad del diagnóstico histopatológico de lesiones precursoras del carcinoma gástrico en tres países latinoamericanos*. Salud pública. México D. F.; 52:386-390.
47. Arroyo J., Rojas J. & Chenguayen J. (2004). *Manual de modelos experimentales de farmacología*. Lima: Publicaciones Asdimor.
48. Lacroix P. & Guillaume P. (1998). *Gastrointestinal models. Intestinal transit and ulcerogenic activity in the rat. Current protocols in pharmacology. John Wiley*. Unit 5.3:5.3.1-5.3.8.
49. Ramírez A., Watanabe A., Takano J., Gilman R. & Recavarren S. (2006). Decrease in prevalence of peptic ulcer and gastric adenocarcinoma at the Policlínico Peruano Japonés, Lima, Peru, between the years 1985 and 2002. Analysis of 31,446 patients. *Acta Gastroenterol Latinoam*; 36: 139-146.
50. Juárez J. & Dehesa M. Úlcera gástrica. (1998). *Rev. Gastroenterología*. (2.^a ed). México D. F.; 93-7.
51. Lipof T., Shapiro D. & Kozol R. (2006). Surgical perspectives in peptic ulcer disease and gastritis. *World Gastroenterol*; 12(20): 3248-52.
52. Miranda M. (2002). *Métodos de análisis de drogas y extractos*. Ciudad de La Habana; 13-20.
53. Cytel/CNPD. (2001). *Métodos de evaluación de actividad de farmacológica de plantas medicinales*. (2.^a ed.). Brasil; 28-29.
54. National Academy Press. (1996). Guide for the care and use of laboratory animals. *National Research Council*. Washington DC: National Academy Press; 1-5.
55. Cytel/CNPD. (2002). *Programa iberoamericano de ciencia y tecnología para desenvolvimiento. Métodos de evaluación de la actividad farmacológica de plantas medicinales*.
56. Araujo C. (2002). Preliminar da atividade antiulcerogénica do extracto hidroalcohólico de *solanum cernuum* vell. *Acta Bonaerense*; 21(4): 283-286.

57. Raquel O., Amalia L. & Salomón A. (2009). Efecto antioxidante y citoprotector del *Solanum Tuberosum* (papa) en la mucosa gástrica de animales de experimentación. *An Fac med.* Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima; 70(2):97-102.
58. Palomino P., Huamán G., Óscar G. & Béjar C. (2010). Evaluación gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Guilleminea densa* (Hum. Bonpl. ex Willd.) Moq. (Sanguinaria) en úlceras inducidas con etanol. *Rev acad. Perú salud.* Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 17(2).
59. Alicia Á., María J., Montero G., Felicia P. & Ester S. (1998). Actividad antiulcerosa de un extracto etanolito de *Bidens Pilosa* l. var. *Radiata schult. bip.* en ratas. *Rev. Cubana. Plant Med.* Instituto de Gastroenterología. Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos; 3(3):12-7.
60. Miguel S., Salomón A., Raquel O., Rubén V. & Elsa B. (2006). Capacidad antioxidante de la sangre de grado (*Croton palanostigma*) sobre la mucosa gástrica en animales de experimentación. *An Fac Med.* Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima; 67(3).
61. Oscar H., Miguel S., Inés A. & Elsa B. (2012). Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (achiote), en ratas. Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima.

ANEXOS

Hamilton W. Beltrán S.
Consultor Botánico
Calle Natalio Sánchez 251- Jesús María
hamiltonbeltran@yahoo.com

CERTIFICACION BOTANICA

El Biólogo colegiado, certifica que la muestra botánica de la planta conocida como "CHINCHILCUMA" proporcionada por; KELY BORJA BARTOLO, ha sido estudiada científicamente y determinada como ***Mutisia acuminata*** y de acuerdo al Sistema de Clasificación de Cronquist 1981, se ubica en las siguientes categorías:

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Subclase: Asteridae
Orden: Asterales
Familia: Asteraceae
Género: ***Mutisia***
Especie: ***Mutisia acuminata*** Ruiz & Pav.

Se expide la presente certificación a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Lima, 09 octubre 2013.


Blgo. Hamilton Beltrán S.
Hamilton Wilner Beltran Santiago
Biólogo - Botánico
C.B.P. 2719



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
 CENTRO NACIONAL DE PRODUCCION DE BIOLOGICOS
 Jesús María: Av. Cápac Yupanqui N° 1400
 Teléfono: (511) 617-6296 - Anexo 2118
 Chorrillos: Av. Defensores del Mar N° 2268 (Ex Huaylas)
 Teléfonos: (511) 617-6200 / (511) 617-6240
 Fax: (511) 617-6213
 Anexos: 1550 - 1552 - 1387
 E-mail: evasquez@ins.gob.pe

R.U.C. 20131263130
GUIA DE REMISION
REMITENTE
004- N° 023752

Lima, de 15 junio 2011 de _____

Señor (es): KELY BORJA BARTOLO
LIMA
 Dirección: _____
 R.U.C.: _____
 Referencia: BOLETA DE VENTA N°. 013561

Transportista (Sr.): _____
 Dirección: _____
 R.U.C. _____ Placa: _____

MOTIVO DE TRASLADO

1. Venta 2. Compra 3. Transformación 4. Consignación 5. Devolución
 6. Traslado entre establecimientos de una misma empresa 7. Traslado por emisor itinerante de comprobante de pago 7. Otros

Remitimos a Ud. en perfectas condiciones lo siguiente:

CANTIDAD	DOSIS	UNIDAD MEDIDA	DESCRIPCION	P. UNITARIO SI.	TOTAL SI.
50		UNIDAD	RATA ALBINA	7.93	317.20
1		KILO	ALIMENTO BALANCEADO	2.57	2.57
SON: TRECIENTOS DIECINUEVE CON 77/100 NUEVOS SOLES					319.77

Importante: Los Productos Biologicos deben conservarse en refrigeración (2 - 8 °C)

ESTILOS Y PROCESOS GRAFICOS E.I.R.L.
 R.U.C. 20509218596
 Serie: 004 Del 23001 al 25000
 Aut. N° 0286307021
 F.A. 17-01-2011



AREA DE VENTAS - CHORRILLOS
 DEC-INS

Gracias por su Compra

RECIBI CONFORME

Una vez aceptada y recibida la mercadería, no se aceptan cambios ni devoluciones.

DESTINATARIO

Recibo del Ministerio de Salud.



Figura 26. Especie vegetal *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.



Figura 27. Administración del extracto de las hojas *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma' a las ratas.



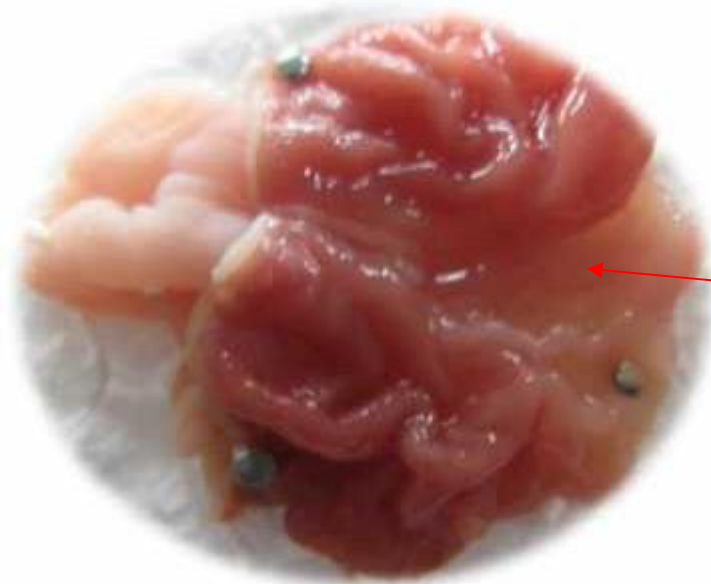
Se observa pliegues normales y citoarquitectura normal.

Figura 28. Estomago de rata (muestra control).



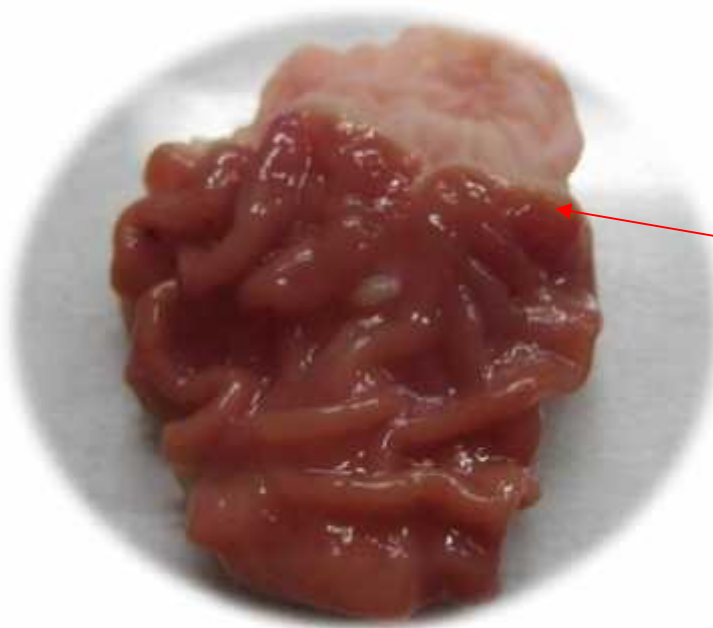
Se observa petequias, edema y lesiones a nivel de mucosa.

Figura 29. Estómago de rata tratada con naproxeno 550 mg/kg.



Se observa ligero edema y decoloración en comparación del muestra control.

Figura 30. Estómago de rata tratada con ranitidina 50 mg/kg.



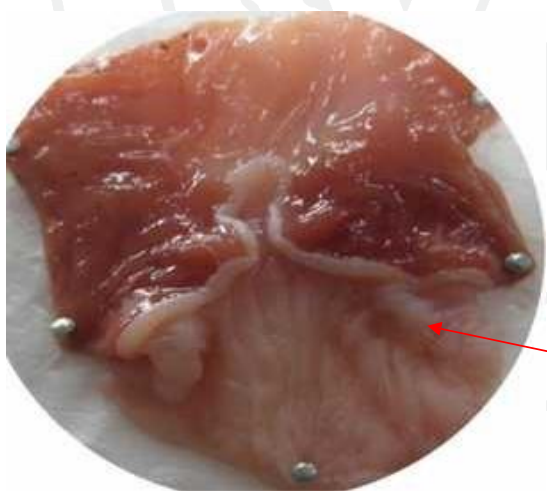
Se observa pérdida de pliegues, edema y decoloración en comparación con el grupo control.

Figura 31. Estómago de rata tratada con 100 mg/kg de extracto hidroalcohólico de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.



Se observa edema,
petequias, decoloración.

Figura 32. Estómago de rata tratada con 200 mg/kg de extracto hidroalcohólico de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.



Se observa pérdida de pliegues y
ligera decoloración.

Figura 33. Estómago de rata tratada con 400 mg/kg de extracto hidroalcohólico de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.



Se observa ligera pérdida de pliegues, decoloración y petequia.

Figura 34. Estómago de rata tratada con 600 mg/kg de extracto hidroalcohólico de *Mutisia acuminata* R. & P. 'chinchilcuma'.