



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD GASTROPROTECTORA DE
SAVIA DE SANDE (*Brosimum utile*) EN RATAS (*Rattus norvegicus*)
CON LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS

TESIS DE GRADO
PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR
DORIS VERÓNICA GAIBOR RECALDE

RIOBAMBA-ECUADOR
2013

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo de investigación a mis queridos padres, quienes a pesar de su humildad supieron encaminar mis pensamientos a grandes ideales.

A mi hijo, quien me inspira a seguir en busca de los mejores y más grandes logros.

A todas las madres jóvenes que no renuncian a sus ideales y luchan por sobresalir en esta sociedad aun machista.

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme la vida y la fortaleza necesaria para sobrellevar adversidades.

A Rosa Recalde, mi madre por creer en mí y por hacer tuyas mis ilusiones.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por haberme abierto sus puertas y permitirme ser parte de su prestigioso alumnado.

Al estimado Dr. Oswaldo Duque por su formidable colaboración y asesoramiento en la dirección de la presente Tesis, además de sus valiosos consejos.

Al Bqf. Fausto Contero, Miembro del Tribunal de Tesis por el apoyo incondicional brindado para la fructífera culminación del presente trabajo.

A todos mis maestros por los conocimientos vertidos en mi persona y por plasmar en mi mente la importancia de la ética y los principios que tanta falta le hace a esta sociedad cada vez más materialista.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: “**DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD GASTROPROTECTORA DE SAVIA DE SANDE (*Brosimum utile*) EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS**”, de responsabilidad de la señorita egresada Doris Verónica Gaibor Recalde ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Dr. Silvio Álvarez DECANO FAC. CIENCIAS	_____	_____
Dr. Iván Ramos DIRECTOR DE ESCUELA	_____	_____
Dr. Oswaldo Duque DIRECTOR DE TESIS	_____	_____
BQF. Fausto Contero MIEMBRO DEL TRIBUNAL	_____	_____
Lcdo. Carlos Rodríguez DIRECTOR DEL CENTRO DE DOCUMENTACIÓN	_____	_____
NOTA DE LA TESIS ESCRITA	_____	

Yo, Doris Verónica Gaibor Recalde soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

DORIS VERÓNICA GAIBOR RECALDE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ASA	Ácido acetilsalicílico
°C	Grados Centígrados
EBQF	Escuela de Bioquímica y Farmacia
ESPOCH	Escuela Superior Politécnica de Chimborazo
etc	Etcétera
h	Horas
IBP	Inhibidor de bomba de protones
Mg	Magnesio
m	Masa de la cápsula tarada (g)
m ₁	Masa de la cápsula con la muestra antes de la incineración (g)
m ₂	Masa de la cápsula con la muestra después de la incineración (g)
min	Minutos
No	Número
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
pH	Potencial de Hidrógeno
S	Desviación estándar
S ²	Varianza
UD	Úlcera duodenal
UG	Úlcera gástrica
UTA	Universidad Técnica de Ambato
\bar{X}	media

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE GRÁFICOS	
ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE ANEXOS	
INTRODUCCIÓN	

Contenido

1. MARCO TEÓRICO	- 1 -
1.1. ÚLCERA PÉPTICA	- 1 -
1.1.1. CONCEPTO DE ÚLCERA PÉPTICA	- 1 -
1.1.2. ETIOPATOGENIA	- 1 -
1.1.2.1. Factores Genéticos	- 2 -
1.1.2.2. Factores ambientales asociados a la úlcera péptica	- 3 -
1.1.2.2.1. Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	- 3 -
1.1.2.2.1.1. Diagnóstico	- 5 -
1.1.2.2.1.1.2. Técnicas no invasivas	- 5 -
1.1.2.2.1.1.3. Técnicas invasivas	- 6 -
1.1.2.2.2. Aspirina y Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE)	- 6 -
1.1.2.2.2.1. Fisiopatología	- 8 -
1.1.2.2.2.2. Factores de riesgo para las complicaciones gastrointestinales	- 9 -
1.1.2.2.2.2.1. Factores relacionados con paciente	- 9 -
1.1.2.2.2.2.2. Factores relacionados a drogas	- 9 -
1.1.2.2.2.2.3. Posibles factores de riesgo inciertos	- 9 -
1.1.2.2.3. Tabaco	- 10 -
1.1.2.2.4. Glucocorticoides	- 10 -
1.1.2.2.5. Dieta y Alcohol	- 11 -
1.1.2.3. Otros factores	- 11 -
1.1.2.3.1. Síndrome de hipersecreción ácida	- 11 -
1.1.2.4. Factores psíquicos	- 12 -
1.1.3. CLÍNICA DE LA ÚLCERA PÉPTICA	- 14 -
1.1.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ÚLCERA PÉPTICA	- 15 -
1.1.4.1. Diagnóstico	- 15 -

1.1.4.1.1. Endoscopia	- 16 -
1.1.4.2. Complicaciones de la úlcera péptica	- 17 -
1.1.5. TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA	- 18 -
1.1.5.1. Medidas generales	- 19 -
1.1.5.2. Fármacos	- 19 -
1.1.5.2.1. Bloqueadores H ₂	- 19 -
1.1.5.2.2. Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP).....	- 21 -
1.1.5.2.3. Fármacos Antimicrobianos	- 22 -
1.1.5.2.4. Alcalinos	- 23 -
1.1.5.2.5. Agentes de acción local. “Protectores de la Mucosa”	- 23 -
1.1.5.2.6. Otros fármacos	- 24 -
1.2. SANDE.....	- 24 -
1.2.1. HÁBITAT Y DISTRIBUCIÓN	- 25 -
1.2.2. FISIONOMÍA	- 25 -
1.2.2.1. Hojas.....	- 25 -
1.2.2.2. Flores	- 26 -
1.2.2.3. Frutos y semillas.....	- 26 -
1.2.3. FENOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN	- 26 -
1.2.4. ECOLOGÍA	- 26 -
1.2.5. USOS DEL GÉNERO <i>Brosimum</i>	- 27 -
1.2.6. CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA	- 28 -
2. PARTE EXPERIMENTAL	- 31 -
2.1. LUGAR DE INVESTIGACIÓN	- 31 -
2.2. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS.....	- 31 -
2.2.1. MATERIAL BIOLÓGICO	- 31 -
2.2.2. MATERIA PRIMA	- 32 -
2.2.3. RECURSOS MATERIALES.....	- 32 -
2.2.3.1. Equipos	- 32 -
2.2.3.2. Materiales de laboratorio	- 33 -
2.2.3.3. Reactivos.....	- 33 -
2.3. METODOLOGÍA.....	- 34 -
2.3.1. FASE DE LABORATORIO.....	- 34 -
2.3.1.1. Materia prima	- 34 -
2.3.1.2. Material biológico	- 35 -
2.3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL	- 35 -

2.3.3. PREPARACIÓN DE SUSTANCIAS A ADMINISTRAR	- 35 -
2.3.3.1. Agente ulcerogénico	- 35 -
2.3.3.2. Agente gastroprotector.....	- 36 -
2.3.3.3. Tratamiento 1 (30%).....	- 37 -
2.3.3.4. Tratamiento 2 (60%).....	- 37 -
2.3.3.5. Tratamiento 3 (90%).....	- 37 -
2.3.3.6. Blanco	- 37 -
2.3.4. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA.....	- 37 -
2.3.4.1. Toxicidad aguda	- 39 -
2.3.5. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO	- 40 -
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 42 -
3.1. CONTROL DE CALIDAD DE MATERIA PRIMA.....	- 42 -
3.2. TAMIZAJE FITOQUÍMICO.....	- 43 -
3.3. ACTIVIDAD GASTROPROTECTORA.....	- 46 -
3.4. TOXICIDAD AGUDA.....	- 49 -
3.4.1. CONTROL DE PESOS	- 50 -
3.5. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO	- 50 -
4. CONCLUSIONES	- 54 -
5. RECOMENDACIONES	- 55 -
6. RESUMEN	- 56 -
7. BIBLIOGRAFÍA	- 59 -
8. ANEXOS.....	- 71 -

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No. 1.	Test diagnóstico en la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	5
TABLA No. 2.	Pruebas diagnósticas a considerar.....	17
TABLA No. 3.	Principales antiácidos.....	25
TABLA No. 4.	Características de la savia de sande utilizada para la investigación. Laboratorio de Productos Naturales-ESPOCH. Marzo 2013.....	42
TABLA No. 5.	Análisis cualitativo fitoquímico de los extracto etéreo, alcohólico y acuoso de <i>Brosimum utile</i> . Laboratorio de Productos Naturales-ESPOCH. Marzo 2013.....	44
TABLA No. 6.	Análisis de varianza de un solo factor.....	47
TABLA No. 7.	Comparaciones múltiples. Test de Tukey.....	48
TABLA No. 8.	Resultado de los signos clínicos presentes en los animales de experimentación durante el estudio de toxicidad aguda. Bioterio-ESPOCH. Abril 2013.....	50
TABLA No. 9.	Control de pesos del lote g6-toxicidad aguda cada 2 días durante 14 días.....	50
TABLA No. 10.	Resultados de análisis histopatológico.....	51

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No. 1. Porcentaje de inhibición promedio de úlceras gástricas evaluadas según Escala Marhuenda en ratas tratadas con diluciones de *Brosimum utile*. Bioterio-ESPOCH. Abril 2013... 47

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 1.	Muestra de biopsia con <i>Helicobacter pylori</i>	3
FOTOGRAFÍA No. 2.	Endoscopia.....	18
FOTOGRAFÍA No. 3.	Árbol de sande (<i>Brosimum utile</i>).....	26
FOTOGRAFÍA No. 4.	Corteza de <i>Brosimum acutifolium</i>	30
FOTOGRAFÍA No. 5.	Ensayo de Cloruro Férrico realizado a la dilución de ASA en acacia/agua 1% después de 24 horas de preparación. Reacción positiva.....	36
FOTOGRAFÍA No. 6.	Ensayo de Cloruro Férrico realizado a la dilución de ASA en acacia/agua 1% después de 2 horas de preparación. Reacción negativa.....	36
FOTOGRAFÍA No. 7.	Placas histológicas preparadas para la lectura.....	40
FOTOGRAFÍA No. 8.	Ensayo de Cloruro Férrico (+) en extracto alcohólico....	87
FOTOGRAFÍA No. 9.	Extracto alcohólico.....	87
FOTOGRAFÍA No. 10.	Prueba de Antocianidinas (+) en extracto alcohólico....	87
FOTOGRAFÍA No. 11.	Ensayo de Borntrager (-) en extracto alcohólico.....	88
FOTOGRAFÍA No. 12.	Ensayo de Lieberman Buchard (+) en extracto alcohólico.....	88
FOTOGRAFÍA No. 13.	Ensayo de Shinoda (-) en extracto alcohólico.....	88
FOTOGRAFÍA No. 14.	Ensayo de Fehling (-) en extracto alcohólico.....	89
FOTOGRAFÍA No. 15.	Ensayo de Espuma (+) en extracto alcohólico.....	89
FOTOGRAFÍA No. 16.	Ensayo de Resinas (+) en extracto alcohólico.....	89
FOTOGRAFÍA No. 17.	Extracto acuoso.....	90
FOTOGRAFÍA No. 18.	Ensayo de Espuma (+) en extracto acuoso.....	90
FOTOGRAFÍA No. 19.	Ensayo de Baljet (+) en extracto etéreo.....	90
FOTOGRAFÍA No. 20.	Ensayo de Sudán (+) en extracto etéreo.....	91
FOTOGRAFÍA No. 21.	Ensayo de Lieberman Buchard (+) en extracto etéreo....	91
FOTOGRAFÍA No. 22.	Determinación de humedad. Método de desecación en estufa de aire caliente.....	92
FOTOGRAFÍA No. 23.	Determinación de cenizas. Método de incineración en mufla.....	92
FOTOGRAFÍA No. 24.	Determinación de densidad relativa. Método picnométrico.....	93
FOTOGRAFÍA No. 25.	Recolección de savia de sande.....	94
FOTOGRAFÍA No. 26.	Ácido acetilsalicílico 81 mg (Blaqueta - Life) – omeprazol 20 mg (Labovida).....	94
FOTOGRAFÍA No. 27.	Acacia/agua 1% (vehículo)- ácido acetilsalicílico – omeprazol.....	94
FOTOGRAFÍA No. 28.	Diluciones en agua de savia de sande al 90%, 60%, 30% aforados a 10 ml.....	95
FOTOGRAFÍA No. 29.	Toma de pesos.....	96
FOTOGRAFÍA No. 30.	Administración de tratamientos vía orogástrica.....	96
FOTOGRAFÍA No. 31.	Laparotomía y extracción de órganos farmacocinéticos..	97
FOTOGRAFÍA No. 32.	Estómago R3 - Lote G1. Control (+).....	97

FOTOGRAFÍA No. 33.	Estómago R5 - Lote G2. Control (-).....	98
FOTOGRAFÍA No. 34.	Estómago R17 - Lote G3. Tratamiento 1.....	98
FOTOGRAFÍA No. 35.	Estómago R19 - Lote G4. Tratamiento 2.....	98
FOTOGRAFÍA No. 36.	Estómago R20 - Lote G5. Tratamiento 3.....	99
FOTOGRAFÍA No. 37.	Estómago H4- Lote G6. Toxicidad aguda.....	99

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA No. 1.	Factores asociados a la etiología de la úlcera.....	2
FIGURA No. 2.	Fórmula química de ranitidina clorhidrato.....	20
FIGURA No. 3.	Fórmula química de omeprazol.....	21
FIGURA No. 4.	Fórmula matemática para calcular porcentaje de inhibición.....	38

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1.	Determinación de la concentración del ión hidrógeno (pH). NTE INEN 389.....	71
ANEXO No. 2.	Densidad NTE INEN 35: Método picnométrico para determinar densidad relativa a 25°C/25°C.....	72
ANEXO No. 3.	Sólidos solubles (método refractométrico). NTE INEN 380.....	73
ANEXO No. 4.	Determinación de humedad y sustancia seca (sólidos totales, materia seca, extracto seco, residuo seco). Método de desecación en estufa de aire caliente.....	74
ANEXO No. 5.	Determinación de cenizas: Método de incineración en mufla....	75
ANEXO No. 6.	Determinación de sólidos solubles en agua.....	76
ANEXO No. 7.	Cenizas insolubles en ácido clorhídrico.....	77
ANEXO No. 8.	Técnicas de preparación de extractos y tamizaje fitoquímico...	78
ANEXO No. 9.	Escala de Marhuenda. (Manual de técnicas de investigación del CYTED).....	85
ANEXO No. 10.	Índice de refracción y porcentaje en masa de sólidos solubles...	86
ANEXO No. 11.	Tamizaje fitoquímico. Laboratorio de Productos Naturales-ESPOCH.....	87
ANEXO No. 12.	Control de calidad. Laboratorio de Productos Naturales-ESPOCH. Marzo 2013.....	92
ANEXO No. 13.	Reactivos y materia prima empleada	94
ANEXO No. 14.	Administración de tratamientos y laparotomía. Bioterio-ESPOCH. Abril. 2013.....	96

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales han sido utilizadas desde tiempos remotos como nuevos agentes terapéuticos y sus usos han sido transmitidos de generación en generación, bien en forma oral o escrita, hasta nuestros días y es esto lo que se conoce como la "práctica terapéutica tradicional o conocimiento etnobotánico", el empleo de extractos o principios activos de las plantas, la cual ha sido importante en el cuidado de la salud de la población en el primer nivel de atención. (33)

Actualmente existe una tendencia mundial cada vez mayor para el uso de los productos naturales, donde el 25% de las recetas emitidas en países desarrollados, llevan el principio activo de alguna planta medicinal. La aplicación de este tipo de prescripción médica va creciendo cada vez más en los distintos países de Sudamérica, teniendo en cuenta la búsqueda de nuevas fuentes de recursos renovables, para poder reactivar la economía y realizar aportes a las ciencias farmacológicas. (2)

Sin embargo a la luz de los modernos avances en botánica, fitoquímica, farmacología, farmacognosia, farmacodinamia y toxicología, el conocimiento tradicional y popular sobre las propiedades medicinales de las plantas deberá ser comprobado y validado para garantizar una terapia adecuada, eficaz y con mínimo riesgo de ocasionar efectos secundarios o tóxicos que puedan resultar peor que la enfermedad. (3)

De acuerdo con lo expresado por la OMS, el 80 % de la población mundial depende de las plantas para su atención primaria de la salud. Así mismo, se estima que la población mundial será de 7500 millones de personas para el año 2020, de las cuales 75 % vivirá en países en desarrollo y consumirá sólo 15 % de los medicamentos totales del mercado. Estos datos permiten predecir que la mayoría de la población dependerá aún más de las plantas medicinales. (1)

Conociendo estos antecedentes es de vital importancia que la riqueza en vegetación de nuestro país sea oportunamente estudiada; con ello se conseguiría validar los conocimientos etnobotánicos e invertir en la producción de nuevos fitofármacos; o a su vez desmentir el uso inadecuado de los mismos, evitando un gasto público en salud innecesario.

La salud ha sido una condición del ser humano que preocupa al mismo desde sus orígenes; es así que hace más de un siglo las úlceras, gastritis y duodenitis constituyen una causa muy importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Raramente mencionadas como motivo de hospitalización o muerte en el siglo XIX, a inicios del siglo XX tuvieron un brote de tipo epidémico seguido por una disminución paulatina y constante de su incidencia en las últimas cuatro décadas. (26)

En el año 2005, la incidencia anual de hemorragia digestiva por úlcera péptica en España fue de 47 casos por 10.000 habitantes, llegando la mortalidad al 5,5%. (57)

En los Estados Unidos cerca de 4 millones de personas con úlceras pépticas activas y cerca de 350.000 nuevos casos son diagnosticados cada año. Aproximadamente 3.000 muertes por año en los Estados Unidos se deben a una úlcera duodenal y úlcera gástrica. (73)

En México la úlcera péptica tiene una prevalencia de 15%-20%. y en países occidentales desarrollados, la prevalencia es del 5-15% es decir las personas la van a padecer en algún momento de su vida. (23)

En Ecuador es una de las causas que con más frecuencia motivan la consulta gastroenterológica; ya que un estudio de la Sociedad Iberoamericana de Gastroenterología revela que de acuerdo a las estadísticas, en países subdesarrollados y en vías de desarrollo hay entre el 60 y 70% de infección, por lo tanto, la mayoría de pacientes van a desarrollar gastritis; enfermedad que ataca mayoritariamente a mujeres, siendo las dietas sin control las responsables de la presencia del mal. Según cifras del Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC) del 2006, el 60% de los pacientes hospitalizados por gastritis

son mujeres y mayoritariamente son de la Sierra (51,4%). Las costeñas ocupan el segundo lugar en la hospitalización (40,9%). (43)

Dentro de las causas de esta enfermedad se considera que el 50% de la población mundial está infectada con *Helicobacter pylori*, bacteria causante de gastritis crónica y úlcera péptica. Por otro lado el uso prolongado de AINE como el ácido acetilsalicílico (aspirina, disprina, etc.) y la gran mayoría de los medicamentos antiinflamatorios y analgésicos (naproxeno, ibuprofeno, indometacina, piroxicam, etc.) causan un deterioro de la barrera protectora del estómago, porque disminuyen la producción de prostaglandinas, que son uno de los elementos primordiales de dicha barrera, así pues al consumir este tipo de medicamentos y privar al estómago de su “barniz anticorrosivo”, se puede llegar a desarrollar gastritis o úlceras pépticas en un 20 a 30% de los usuarios. En general, el riesgo de gastropatía y muerte es de tres a 10 veces mayor en quienes usan AINE con regularidad que en otras personas. Este riesgo aumenta en pacientes ancianos que tienen más posibilidades de ser usuarios frecuentes de AINE. (21)(37)

El aumento de la prevalencia de esta enfermedad en la población y la necesidad de disminuir los efectos que esta produce, ha sido el estímulo de muchos científicos para el desarrollo de nuevas técnicas y medicamentos seguros para la población estudiándose también alternativas naturales o derivados semisintéticos de productos naturales que ayuden a curar o prevenir el desarrollo de esta patología y sus efectos. Algunos productos naturales han sido reportados como antiulcerogénicos en modelos de úlcera gástrica en animales. (30)

Aunque resulta un tanto complejo sustituir a principios activos que han sido estudiados y debidamente comprobada su actividad como el omeprazol o ranitidina para tratar la hiperacidez y sus daños, existen plantas que han sido utilizadas desde tiempos muy remotos y de las cuales se ha obtenido buenos resultados motivo por el cual su uso se sigue extendiendo, tal es el caso que en Perú y en nuestro país se utiliza el extracto crudo de papa (*Solanum tuberosum*) que se toma junto con el cocimiento de la manayupa (*Desmodium mollicum*), carqueja (*Baccharis articulata*), matico (*Piper angustifolia*), además de la sangre de drago (*Crotton lechleri*, Málaga). (28)

En México se hierva la planta de chucaca (*Senecio candidissimus* Greene), a excepción de la raíz para curar colitis, gastritis y úlceras. En literatura también menciona a la hediondilla (*Larrea tridentata*), a la infusión de hojas y tallos de manrubio (*Manrubium vulgare* L.) y al cristal de sábila (*Aloe vera*) dada sus propiedades de regenerador celular. (67)

En Costa Rica emplean los extractos de kava (*Piper methysticum*), manzanilla (*Matricaria chamomilla*), consuelda (*Symphytum officinale* L) dado que suprime la infiltración de leucocitos en procesos inflamatorios, las hojas y las flores de la hierba de san juan (*Hipericum perforatum*). (6)

Y nos muy lejos se encuentra el uso de savia o leche de sande (*Brosimum utile*) en nuestra Amazonía Ecuatoriana, de la cual no se reporta literatura científica que avale su uso; es por ello que este estudio pretende corroborar la actividad atribuida a esta planta, cuantificando el porcentaje de inhibición de úlceras en ratas (*Rattus norvegicus*) a las cuales posteriormente se inducirá la patología utilizando como agente necrosante ácido acetilsalicílico a una dosis de 150 mg/kg de peso. Con los resultados obtenidos se dará sustento científico al conocimiento etnobotánico de nuestras culturas.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. ÚLCERA PÉPTICA

1.1.1. CONCEPTO DE ÚLCERA PÉPTICA

La úlcera péptica es una enfermedad de origen multifactorial en la cual la vía final común para la formación de úlcera es la agresión de la barrera de mucosa gastroduodenal por la secreción ácido-péptica. Esta se caracteriza desde el punto de vista anatómico-patológico por la lesión localizada y en general solitaria de la mucosa del estómago o del duodeno que puede ocupar todas las capas de la mucosa y llegar a la submucosa, pudiendo penetrar a la muscular, inclusive perforar todo el tubo digestivo y penetrar a órganos vecinos. Si la lesión queda limitada a la mucosa, entonces se conoce como erosión. (42)(50)(55)

1.1.2. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la úlcera péptica está lejos de resolverse, aunque sin duda su relación con *Helicobacter pylori* es un punto clave. Muchos investigadores consideran que la mayoría de casos de úlcera péptica dependen de la infección por esta bacteria, en otros casos del consumo de antiinflamatorios no esteroideos, en casos excepcionales de altos niveles de ácido y al efecto dañino de las enzimas que digieren las proteínas, especialmente la pepsina. El tabaco y los factores psíquicos estarían en segundo plano. Finalmente, algunos casos raros de enfermedad serían condicionados genéticamente. (55)

En las formas más comunes de úlcera péptica son varios los factores patogénicos que se asocian y en diversos grados de importancia.

- I. Factores causales frecuentes**
 - *Helicobacter pylori*
 - AINE
 - Úlceras de estrés
- II. Factores causales menos frecuentes**
 - Hipersecreción ácida
 - Gastrinoma
 - Mastocitosis
 - Hiperplasia de células G antrales
 - Infecciones
 - Virus: Herpes simple I, Citomegalovirus
 - Obstrucción duodenal
 - Insuficiencia vascular (crack-cocaína)
 - Radiaciones
 - Quimioterapia

FIGURA No. 1. FACTORES ASOCIADOS A LA ETIOLOGÍA DE LA ÚLCERA
FUENTE: http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/gastro/ulcera_peptica.pdf

1.1.2.1. Factores Genéticos

Estudios realizados en familias han demostrado que la úlcera péptica es dos o tres veces más frecuente en familiares de primer grado de los pacientes, predominando en las personas con grupo sanguíneo O. Estudios realizados en gemelos muestran una concordancia baja para los dicigotos y moderada para los monocigóticos. Por tanto podría existir un componente genético que en la mayoría de casos no resultaría determinante, requiriendo la influencia de factores ambientales; es decir de tipo que la génesis de la ulceración es de tipo poligénico o multifactorial. (51)(72)

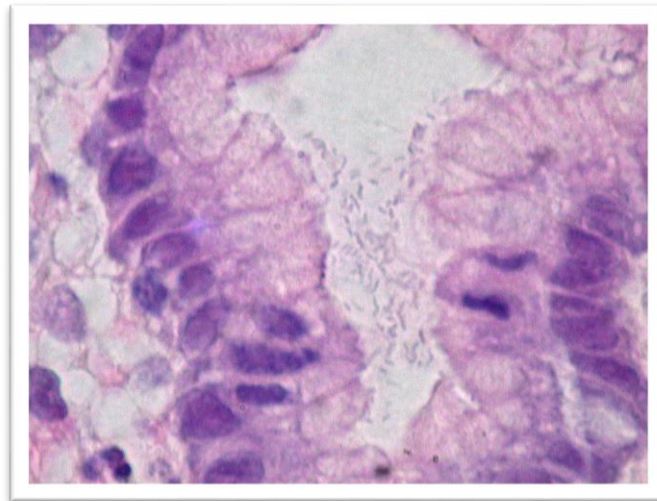
El término úlcera idiopática se adjudica a los casos en los se ha investigado exhaustivamente, con resultado negativo, la presencia de HP, el antecedente de ingesta de AINES o aspirinas. Este grupo de pacientes tendría una mayor predisposición genética, un

vaciamiento gástrico más rápido, defectuosos mecanismos de defensa mucosa al estrés y tabaco. (50)

1.1.2.2. Factores ambientales asociados a la úlcera péptica

1.1.2.2.1. Infección por *Helicobacter pylori*

En 1984, Marshall y Warren descubrieron la presencia de *Helicobacter pylori* en muestras de biopsias en pacientes con gastritis y úlceras pépticas. Desde entonces, se ha implicado a este agente infeccioso en la patogenia de la entidad. (71)



FOTOGRAFÍA No. 1. MUESTRA DE BIOPSIA CON *Helicobacter pylori*
FUENTE: <http://www.clinicalcorrelations.org/?p=747>

Helicobacter pylori es un bacilo Gram-negativo se adquiere principalmente durante la infancia, productor de ureasa que actúa modificando la secreción ácida en el estómago y cuyas propiedades biológicas le han permitido adaptarse al medio ácido del estómago. Se encuentra en el estómago de cerca del 90 - 95% de los pacientes con úlcera duodenal (UD) y del 60-80% de aquellos con úlceras gástricas (UG). (54)(72)

Grupos de investigadores han identificado las alteraciones fisiológicas que se producen en las úlceras duodenales asociadas a *Helicobacter pylori*:

1. Aumento de la secreción gástrica basal y estimulada.
2. Reducción del efecto inhibitorio de la somatostatina sobre la secreción de la gastrina.
3. Defectuosa inhibición de la secreción gástrica en respuesta a la distensión antral.
4. Insensibilidad de las células D al ácido inhibiéndose la secreción de somatostatina, efecto atribuido al amonio producido por la acción de la ureasa bacteriana.
5. El proceso inflamatorio generado por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, con producción de interleucinas y TNF-alfa produce una alteración del mecanismo de interacción entre células D productoras de somatostatina y las células G productoras de gastrina, alterando el control o inhibición de la gastrina producida por la somatostatina. (54)

El resultado neto de todas estas alteraciones es un incremento en la producción de ácido lo cual genera la producción de úlceras en el duodeno. Pero quizás el punto más importante en donde se puede notar el peso de la influencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la úlcera péptica es la alteración del curso de la enfermedad. Antes del descubrimiento de esta bacteria se consideraba que la enfermedad ulcerosa era una enfermedad crónica, y con frecuentes recidivas. En la actualidad se sabe que en la mayoría de los casos tratar la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes que tienen úlcera, garantiza una marcada disminución de la tasa de recurrencia de esta enfermedad. Son numerosos los trabajos científicos a nivel mundial que avalan esta posición. (50)

Además de que *Helicobacter pylori* está asociada a enfermedad ulcero-péptica, gastritis crónica, gastritis inflamatoria; es un factor de predisposición a desarrollar un adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico. Sin embargo *Helicobacter pylori* es relativamente frecuente en individuos sanos que no desarrollan úlcera péptica. Por lo tanto es poco probable que la infección por *Helicobacter pylori* baste por sí sola para producir úlcera. (30)

1.1.2.2.1.1. Diagnóstico

Existen métodos histológicos, microbiológicos y serológicos para demostrar la presencia de *Helicobacter* en el estómago; también se puede demostrar indirectamente su actividad productora de ureasa (test de la ureasa rápida y test del aliento). (72)

En la tabla 1 se muestra los diferentes métodos diagnósticos de *Helicobacter pylori* y también la sensibilidad y la especificidad de cada método. (72)

TABLA No. 1. TEST DIAGNÓSTICO EN LA INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*

Test	Muestra	Sensibilidad	Especificidad	Coste	Invasividad
Serología rápida	Suero	90	85	++	+
Serología rápida	Saliva	85-90	80-85	++	
Serología en Laboratorio	Suero	95	85-95	+++	+
UBT (C13)	Aliento	90-95	95	+++	
Test de ureasa	Biopsia	90-95	98	+	++++
Cultivo	Biopsia	60-90	100	+++	++++
Cultivo heces	Heces	<50	100	++++	

FUENTE: http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/gastro/ulcera_peptica.pdf

1.1.2.2.1.1.2. Técnicas no invasivas

Test del aliento (urea marcada con C13): una vez administrada una comida que contenga urea marcada con C13, hay que medir la excreción del isótopo en el aliento; luego de pocos minutos, el paciente respira dentro de un recipiente, soltando dióxido de carbono. Si el átomo de carbono especial se encuentra en el aire expulsado, *H. pylori* está presente, pues la bacteria contiene grandes cantidades de ureasa, una sustancia química que descompone la urea en dióxido de carbono y amoníaco. Se consiguen sensibilidades y especificidades superiores al 95% con esta prueba no invasiva y no depende de la aleatoriedad de la zona de muestreo. (56)

La prueba de sangre: Se extrae una muestra de sangre de la vena del paciente, que se examina para detectar anticuerpos contra *H. pylori*. Los anticuerpos son sustancias que el cuerpo produce para combatir sustancias nocivas e invasoras llamados antígenos tal como la bacteria *H. pylori*. (56)

La prueba de antígeno en heces: El paciente proporciona una muestra de heces, que se analiza para detectar antígenos de *H. pylori*. (56)

1.1.2.2.1.1.3. Técnicas invasivas

Cultivo: se obtiene una muestra de mucosa gástrica por biopsia que inoculada en un medio de cultivo adecuado, en 3-5 días, demuestra la presencia de las colonias características. Es un método indispensable para la investigación y para el estudio de sensibilidades a antimicrobianos. Es un método difícil y caro que no se utiliza de manera habitual en la práctica clínica. (72)

Test de la ureasa (en muestra de biopsia): se recoge una muestra de mucosa y se pone en un medio líquido o gelatinoso que tenga urea y un indicador de pH. Como el germen es productor de ureasa, la muestra tornará de color en pocos minutos. Es una prueba sencilla, barata y rápida, siendo el método más utilizado por su disponibilidad, sensibilidad y especificidad. (72)

Histología: se puede demostrar la presencia del germen en el tejido con la tinción de Giemsa, disponible en la mayoría de centros y barata. El estudio histológico no es caro y se acompaña de un estudio de la patología de la mucosa gástrica. El mayor inconveniente es que precisa endoscopia. Es un método muy fiable. (72)

1.1.2.2.2. Aspirina y Antiinflamatorios No Esteroides (AINE)

Muchos estudios confirman una clara relación entre consumo de AINE y la úlcera péptica, tanto la duodenal como la gástrica. También hay relación entre consumo de AINE y las dos complicaciones más graves de la úlcera péptica, la hemorragia y la perforación. (72)

El mecanismo de acción de los AINE's consiste en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. La inhibición de la ciclooxigenasa o prostaglandinsintetasa, parece ser el principal mecanismo de acción de estos agentes y por lo tanto la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. (72)

La mayoría de los AINE's son inhibidores reversibles y competitivos de la ciclooxigenasa, mientras que el ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible, acetila la enzima en el sitio activo, por ello es uno de los agentes más útiles como antiagregante plaquetario ya que inhibe la enzima ciclooxigenasa plaquetaria (COX1) por toda la vida de la plaqueta (7-11 días), como las plaquetas son fragmentos celulares son incapaces de sintetizar nueva enzima. (54)(72)

Los AINE's interfieren en muchos procesos asociados a la membrana celular como la activación de fosfolipasa C en los neutrófilos, la de NADPH oxidasa de los macrófagos. El piroxicam, ibuprofeno, indometacina y salicilatos inhiben algunas funciones de neutrófilos como por ejemplo la agregación célula-célula. (65)(72)

La COX1 es una enzima constitutiva y está presente en la mayoría de las células del organismo en cambio la COX2 no está normalmente presente, es una enzima inducida por citoquinas, factores de crecimiento, factores séricos. Se postula que la COX1 sería la responsable de las funciones basales dependientes de prostanoïdes, encargada de la síntesis de prostaglandinas para la regulación fisiológica como la cito protección gástrica y renal, la regulación de flujos sanguíneos, la función renal y plaquetaria. La COX2, que se expresa en respuesta a procesos inflamatorios (inducida) y otros mediadores y estimula la síntesis de prostaglandinas que producirán fiebre, dolor o inflamación puede ser inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y por inhibidores selectivos como meloxicam. La aspirina inhibe muy efectivamente la COX1, a bajas dosis es utilizada en medicina cardiovascular como un inhibidor selectivo e irreversible de COX1 plaquetaria. A dosis más altas la inhibición de COX1 es generalizada y puede producir daño gastrointestinal. (65)(72)

Inhibidores no selectivos de COX: Estas drogas inhiben tanto COX1 como COX2 aspirina, indometacina, piroxicam, diclofenaco, ibuprofeno. También inhiben la agregación plaquetaria, y producen efectos gastrointestinales y renales. (65)(72)

Inhibidores selectivos de COX2: El meloxicam es un inhibidor selectivo de COX2, los salicilatos, la nimesulida, la nabumetona y el etodolaco son inhibidores selectivos de COX2 (pero no exclusivos), con una aparente baja incidencia de efectos adversos renales y gastrointestinales. (65)(72)

1.1.2.2.1. Fisiopatología

El espectro de la injuria gastroduodenal inducida por AINE's incluye una combinación de varias lesiones, hemorragia subepitelial, erosiones y ulceraciones, denominada gastropatía por AINE's. La diferencia entre erosiones y ulceraciones depende de la definición desde el punto de vista patológico. Las erosiones comprometen la mucosa y las ulceraciones comprometen la mucosa y la submucosa. Las erosiones son más pequeñas, superficiales menores de 5 mm; las ulceraciones son más grandes, profundas y mayores de 5 mm. (53)

El daño de los AINE's a la mucosa gastroduodenal es rápida: a los pocos minutos se produce daño del epitelio gástrico y, a las pocas horas, hemorragias y erosiones detectables endoscópicamente. Sin embargo, ocurre una adaptación de la mucosa en respuesta a la administración de AINE's durante largo tiempo, en la mayoría de las personas. Ningún segmento del estómago es resistente al daño por los AINES, pero el sitio más frecuentemente afectado es el antro. Las lesiones agudas producidas por los AINES no se correlacionan con el desarrollo posterior de úlceras gastroduodenales o las complicaciones serias. (53)

Las lesiones duodenales son menos frecuentes que las gástricas; sin embargo, las complicaciones serias se presentan con igual frecuencia en ambos sitios. (53)

1.1.2.2.2.2. Factores de riesgo para las complicaciones gastrointestinales

Es importante identificar los factores que incrementan el riesgo de complicaciones gastrointestinales serias, así como determinar la conducta a seguir para reducirlos. (9)

Varios estudios han permitido determinar, los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos al tratamiento con AINE's. Los factores de riesgos por complicaciones de úlcera gastroduodenal, actualmente están bien definidos. Una gran cantidad de pacientes que consumen AINE's tiene una asociación mayor a complicaciones por ulcera. Esto se debe a que las personas mayores tiene un alta prevalencia de problemas de úlcera y son más propensos a padecerlas y más sensibles a ellos. Una historia de úlceras (no asociada a los AINE's) es un alto factor de riesgo. (9)

1.1.2.2.2.2.1. Factores relacionados con paciente

- Mayores de 60 años
- Historia de enfermedad ulcerosa (9)

1.1.2.2.2.2.2. Factores relacionados a drogas

- Relativa toxicidad por AINE's
- Altas dosis de AINE's (o combinación de dos AINE's)
- Concomitante uso de anticoagulante
- Concomitante uso de corticoides (9)

1.1.2.2.2.2.3. Posibles factores de riesgo inciertos

- La duración del tratamiento del AINE's.
- Mujer
- Enfermedades reumáticas
- Enfermedades cardiovasculares.
- Infección por *H. pylori*

- Fumar
- Consumo de alcohol (9)

La identificación de la infección por *H. pylori* es un factor en desarrollo de la úlcera péptica, ha aumentado los interrogantes acerca de una posible relación sinérgica entre la presencia de infección por el *H. pylori* y el uso de AINE's. Este microorganismo aumenta la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gastroduodenal y los AINE's la disminuyen. Además serios estudios han demostrado que estos dos factores son independientes, mientras que dos estudios prospectivos han sugirieron una relación sinérgica. (12)(65)

Es ampliamente aceptado que el tratamiento preventivo de lesiones gastrointestinales debe efectuarse en estos pacientes en riesgo de sufrir complicaciones. (65)

1.1.2.2.3. Tabaco

La úlcera péptica es más frecuente en personas fumadoras que en no fumadoras; los fumadores tienen dos veces más posibilidades de padecerla que la población control. La relación entre la úlcera y el tabaco es muy clara. La nicotina contenida en el humo del tabaco tiene, entre sus muchos efectos, el de aumentar la secreción ácida del estómago. Este es un factor muy importante en la formación de la úlcera duodenal; provocando también un reflujo de bilis desde el duodeno hacia el estómago. La bilis irrita la mucosa gástrica y favorece el desarrollo de una gastritis o de una úlcera de estómago. Además el tabaco favorece la aparición de recidivas, puede disminuir la eficacia de alguna pauta erradicadora, incrementa las complicaciones y posiblemente la mortalidad. (49)(72)

1.1.2.2.4. Glucocorticoides

Anteriormente se creía que los glucocorticoides estimulan la secreción gástrica, aumentando la producción de ácido clorhídrico y pepsina asociándolo con la producción de úlceras gastroduodenales; pero estudios recientes refieren que los glucocorticoides no se asocian de forma independiente con el riesgo de úlcera ni de sus complicaciones. Sin embargo, cuando se administran junto con AINE, aumenta el riesgo de úlcera péptica y de

hemorragia digestiva asociado a estos fármacos. También al utilizar glucocorticoides y anticoagulantes orales conjuntamente, el riesgo de hemorragia es mayor que el asociado a anticoagulantes aislados. En ambos casos, la presencia de complicaciones ulcerosas previas es un factor de riesgo significativo, y permite una selección adecuada de los pacientes que necesiten tratamiento profiláctico. De este modo la participación patógena de los corticosteroides aún está abierta a debate. Aun así, es prudente ejercer vigilancia especial en cuanto a la formación de úlcera péptica en quienes reciben tratamiento con corticosteroides, en especial cuando se administran junto con AINE's. (27)(36)(72)

1.1.2.2.5. Dieta y Alcohol

No existen datos epidemiológicos ni experimentales que demuestren alguna relación entre la dieta, el consumo de café y alcohol con la úlcera péptica. (72)

1.1.2.3. Otros factores

1.1.2.3.1. Síndrome de hipersecreción ácida

Los tumores secretantes de gastrina (gastrinomas) se observan de forma esporádica o formando parte de una enfermedad endocrina múltiple tipo I (Síndrome de Wermer). Este síndrome, llamado de Zollinger-Ellison, consiste en que una hipergastrinemia no adecuada, resultado de la secreción no controlada por el gastrinoma, produce un estímulo secretorio continuo y niveles de acidez gástrica muy elevados. En el 90-95% de estos tumores se origina una úlcera duodenal, en muchos casos una esofagitis y aparecen úlceras en localizaciones atípicas. Si se controla la secreción con cirugía del tumor o con fármacos anti secretores desaparecen las lesiones pépticas. En estos casos no hay infección por *Helicobacter pylori*. (72)

Las manifestaciones clínicas de los estados hipersecretorios son secundarias a las ulceraciones de la mucosa intestinal producida por el ácido, si el volumen de ácido es muy grande puede ocurrir diarrea. (8)

Las úlceras causadas por la secreción ácida pueden ser únicas o múltiples y generalmente localizadas en el duodeno, pudiendo ocurrir en localizaciones inusuales como son en estómago, yeyuno, o esófago, siendo el riesgo de perforación mucho mayor en estos pacientes. (14)

El diagnóstico de los estados de hipersecreción ácida del estómago se establece por la medición del output de ácido, lo cual se realiza regularmente en pocos centros asistenciales. La hipersecreción ácida del estómago se define generalmente cuando el output basal de ácido (BOA) es >10 mEq/h y en pacientes con una cirugía gástrica previa >5 mEq/h. El paciente requiere estar en ayunas desde la noche anterior y dejar de tomar medicamentos anti secretores 4 a 7 días (los antagonistas del H₂) y 7 días para los inhibidores de la bomba de protones). La prueba se obtiene colocado una sonda nasogástrica y aspirando el contenido gástrico por 1 a 2 horas, se mide el volumen total y los niveles de pH, calculando luego el BAO. (7)(8) (14)

Los pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison necesitan además una endoscopia del tracto digestivo superior, desafortunadamente muchos pacientes muestran insatisfacción ante esta prueba, hay reportes realizados por otros autores, donde se realiza la prueba en un tiempo mucho más corto, Roy y colaboradores reportan efectividad al medir la hipersecreción ácida durante el examen endoscópico, eliminando así la necesidad de a intubación posterior. (8)(11)

1.1.2.4. Factores psíquicos

Según numerosos estudios han fracasado en encontrar una relación consistente entre úlcera péptica y cualquier parámetro psíquico. Al tratar la úlcera péptica mediante erradicación de Helicobacter o con fármacos anti secretores, la úlcera cesa en sus complicaciones y manifestaciones clínicas independientemente de la persistencia de los factores psicosociales. (72)

Pero para algunos autores es una enfermedad psiquiátrica, debido al componente emocional en ella. Tan persuadidos están los clínicos de la relación entre la afección y los estados emocionales y se consideró que entre ambos fenómenos existe una relación

consistente en que los factores psicológicos y sociales facilitaban su aparición convirtiendo al hombre en retraído y limitado socialmente. (58)

Según distintos autores hay 3 dimensiones fundamentales relacionadas dan lugar al enfoque psicológico y somático de la úlcera que son Física, Psíquica y Socio epidemiológico. (58)

En la dimensión física se destaca dos factores: secreción gástrica y predisposición constitucional. La dimensión socio-epidemiológica se considera la úlcera como arquetipo de la enfermedad humana, sobre todo del hombre civilizado. (58)

Su incidencia está asociada a múltiples factores ambientales que tienen como denominador común la tensión emocional: esfuerzo intelectual sostenido, excitaciones fuertes continuadas, agotamiento crónico, sentimiento de responsabilidad extrema, mala situación económica y habitacional, mal ambiente familiar. (58)

Tiene un mayor índice de tensión psíquica, afán de enriquecimiento rápido y aspiración a cargos económicamente importantes pero que entrañan mayor responsabilidad. Se ha encontrado más fuertemente en áreas urbanas que en áreas rurales y más en individuos con actividades intelectuales, preferentemente ejecutivas, que en sujetos con actividades manuales. (58)

Esta afección es, sin discusión la enfermedad psicósomática “tipo” y una de las primeras que llamó la atención sobre la posibilidad de que existieran patologías predominantemente somáticas donde los factores psico-sociales desempeñan un papel etiopatogénico. Ejemplo: las observaciones de Wolf sobre Tom-su paciente con fístula gástrica producto de un accidente en la infancia, el cual permitía la fácil valoración de los cambios de la mucosa expuesta en la pared abdominal- establecieron la estrecha relación entre los diferentes estados emocionales y la vascularización, contenido de ácido, pepsina y mucus, así como la fragilidad y motilidad de la mucosa gástrica, apreciando que en los estados de enojo, frustración, tensión mantenida y preocupaciones, la mucosa se hacía congestiva y gruesa, y disminuía la densidad y proporción del mucus protector de la misma, en tanto

que aumentaba la proporción de ácido clorhídrico y pepsina de contenido gástrico, dando respuestas contrarias en situaciones de miedo, desaliento y angustia intensa. (58)

A principios de los años sesenta, se registró una incidencia relativamente alta de úlceras pépticas entre los trabajadores de una fábrica de vidrio en un país en desarrollo. Se descubrió que, además del régimen alimenticio y de estrés físico de menor importancia en el medio laboral, el principal factor asociado con esa incidencia significativamente alta de úlceras pépticas agudas era la forma en que se utilizaba el salario para intentar aumentar la producción de los sopladores. Se les pagaba por tanto alzado, y esa retribución aumentaba a medida que transcurría la jornada laboral. Esto provocaba intensos estímulos que producían cansancio e irritación a los trabajadores. (62)

1.1.3. CLÍNICA DE LA ÚLCERA PÉPTICA

El principal síntoma de la úlcera péptica es la molestia o dolor intenso, urente y localizado en epigastrio que aparece entre media y 3 horas después de la ingesta y suele aliviarse con alcalinos o con una nueva ingesta. Puede despertar al paciente por la noche. Estas molestias afectan al paciente por temporadas más o menos largas y con períodos libres de molestias. Este cuadro clínico se ve sólo en el 50-70% de los casos de úlcera duodenal y en menos del 50% de los casos de úlcera gástrica. En el resto de los casos o no hay síntomas o el dolor es atípico. En el escolar mayor y en el adolescente puede adquirir las características del dolor ulceroso típico: tipo urente, con ritmo horario y periodicidad. Además del dolor, otros síntomas del paciente ulceroso son náuseas, vómitos, anorexia, y modificaciones del peso corporal. (45)(55)

Independientemente de estos síntomas, las personas que tienen una úlcera péptica tienen el riesgo de que esta se complique. De más a menos frecuente, las complicaciones principales de esta enfermedad son la hemorragia digestiva (producida cuando la úlcera es profunda y erosiona un vaso sanguíneo provocando una pérdida de sangre hacia el tubo digestivo), la perforación (cuando la lesión es tan profunda que rompe la pared intestinal) y la estenosis (cicatriz que se produce en úlceras antiguas y que puede provocar una estrechez del intestino que dificulta el paso del alimento). (20)

Es imposible y resulta impropio tratar de distinguir clínicamente la úlcera gástrica (UG) de la duodenal (UD). Existen algunos matices irrelevantes, como es la mayor frecuencia del dolor nocturno en la duodenal o la celeridad con la que cede el dolor con la ingestión pero en la mayoría de los casos resulta difícil distinguirla en base a su sintomatología. (54)

Clásicamente se describen dos tipos de ritmo ulceroso: un ritmo estacional y otro horario. Durante el día los enfermos alternan periodos de relativa calma con otros de dolor insoportable soliendo coincidir con los periodos de hambre. (54)

1.1.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ÚLCERA PÉPTICA

El diagnóstico diferencial abarcará, dada la inespecificidad de los síntomas, a muchas entidades, pero es fundamental estar alerta siempre para descartar la presencia de cáncer gástrico con la intención de detectarlo lo más precozmente posible ya que de ello depende el pronóstico. Por ello se recomienda que ante una situación clínica de dispepsia persistente del tipo que sea y edad por encima de los 40-45 años se debe programar una endoscopia oral con la intención fundamental de detectar la presencia de cáncer gástrico. (72)

1.1.4.1. Diagnóstico

Para el diagnóstico de los pacientes con clínica sugerente de úlcera péptica se debe cumplir los siguientes objetivos: excluir patología tumoral, confirmar o no la presencia de una úlcera péptica y finalmente, si existe dicha úlcera, determinar si hay o no infección por *Helicobacter*. Además se debe confirmar en lo posible si el paciente ha recibido tratamiento con AINE y si este tratamiento es estrictamente necesario o no. (54)

El diagnóstico de *Helicobacter pylori* (según el Instituto Nacional de la Salud Norteamericano) es aconsejado sistemáticamente antes de iniciar un tratamiento erradicador. (54)

TABLA No. 2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS A CONSIDERAR

<i>Helicobacter pylori</i>	Pruebas serológicas.
	Endoscopia.
	Prueba del aliento de urea marcada con carbono C13.
	Test rápido de la ureasa.
AINE	Radiología baritada.
	Presencia de anemia, determinación de recuentos, Hb, VCM y la sideremia.
	Test de sangre oculta en heces.
	Recuento de hematíes marcados con Cr51 para estimar las pérdidas hemáticas crónicas y leves en relación con el uso prolongado de AINE.
	Medición de la actividad de la ciclooxigenasa.
	Estudio de los salicilatos séricos.
	Niveles séricos de pepsinógeno (Pg) como marcador de riesgo.
	Endoscopia.
	Radiología baritada.

FUENTE: http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf

1.1.4.1.1. Endoscopia

Es el examen de elección y el que permite el diagnóstico. Permite la visión directa de la úlcera. En ocasiones pueden observarse además cicatrices y deformaciones del duodeno provocadas por úlceras previas. Permite detectar más del 95% de las úlceras pépticas y además permite obtener muestras biópsicas y citología lo cual permite el diagnóstico diferencial con el cáncer gástrico. En aproximadamente el 50% de los casos, la úlcera duodenal se acompaña de duodenitis. Es aconsejable tomar biopsias del antro gástrico, para realizar la prueba de ureasa, y estudio histológico por la alta asociación de úlcera duodenal con la presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa antral. Un 5% de las lesiones malignas gástricas ofrecen aspecto endoscópico de benignidad y esto significa que es obligado obtener entre 4-8 muestras de bordes y fondo de la lesión. En el caso de la úlcera duodenal, la rareza de tumores malignos en dicha región, permite no realizar biopsias, excepto en casos seleccionados. (45)(72)



FOTOGRAFÍA No. 2. ENDOSCOPIA

FUENTE: http://www.gastrointestinalatlas.com/Espanol/Estomago/Ulcera_Gastrica_II_/ulcera_gastrica_ii_.html

La endoscopia permitirá la toma de muestras para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter* bien con test de la ureasa, con histología, con cultivo o con una combinación de métodos. Si el paciente no ha recibido tratamientos previos que puedan modificar el status de la infección por *Helicobacter*, el resultado del test de ureasa rápido es suficiente. Probablemente lo más recomendable es obtener muestras para el test de ureasa para úlcera duodenal y para histología y test de la ureasa en caso de úlcera gástrica. El cultivo se reserva para casos de resistencia al tratamiento o para estudios clínicos. (72)

1.1.4.2. Complicaciones de la úlcera péptica

Por orden de frecuencia están la hemorragia (con mucho la complicación más frecuente en la práctica clínica), la perforación y penetración a órganos vecinos y la estenosis pilórica. La hemorragia y la perforación se relacionan claramente con la ingesta de AINE y todas las complicaciones son más frecuentes en fumadores. (72)

La penetración sólo puede reconocerse quirúrgicamente y en necropsia. Se estima que un 25% de las úlceras duodenales y un 15% de las úlceras gástricas penetran en órganos vecinos como hígado, epiplón o páncreas. El diagnóstico es clínico, ni la endoscopia ni el estudio radiológico sirven para confirmarlo. Datos clínicos son la irradiación a espalda o a otras áreas de un dolor previo más localizado, la pérdida del ritmo del dolor (períodos álgidos más prolongados), disminución del alivio producido por la ingesta o alcalinos. El

dolor suele ser nocturno y en cualquier caso esta complicación no supone un cambio en el tratamiento. (72)

La hemorragia se presenta en un 25% de los ulcerosos en algún momento de su evolución, raramente en forma de anemia ferropénica por hemorragias continuas y ocultas y más frecuentemente en forma de hematemesis, melenas o hematoquecia. Un 50-80% de los pacientes ulcerosos que la presentan han consumido previamente AINE's. (72)

La perforación supone la penetración de la úlcera de todas las capas del estómago o duodeno alcanzando la cavidad peritoneal. Se produce en un 5% de los ulcerosos y es más frecuente en varones. El 90% de las perforaciones se localizan en la cara anterior del bulbo duodenal y en un tercio de los pacientes es la primera manifestación de la enfermedad ulcerosa. La clínica consiste en la aparición de un dolor brusco muy intenso epigástrico, puede irradiar a espalda o extenderse al resto del abdomen. Hay contractura muscular, silencio a la auscultación y signo de descompresión positivo. La radiografía simple de abdomen muestra neumoperitoneo en dos tercios de los casos. El diagnóstico debe ser clínico y no retardarse. La mortalidad oscila entre el 10 y el 40%. (72)

La estenosis pilórica es secundaria a procesos de cicatrización y retracción en úlceras pilóricas y duodenales. Menos del 5% de los ulcerosos la presentan y ha disminuido su incidencia en los últimos años, seguramente por tratamientos médicos más eficaces. Es más frecuente en varones y en edad avanzada. Se manifiesta como plenitud epigástrica, náuseas, anorexia y si es muy avanzada por vómitos. A veces es responsable de desnutrición. Para el diagnóstico la endoscopia es la exploración más rentable ya que permite excluir lesiones malignas. (72)

1.1.5. TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

El objetivo va a ser lograr la curación definitiva de la enfermedad. La mayoría de las úlceras están asociadas a *Helicobacter pylori* y es obligado entonces intentar erradicar la infección ya que así conseguimos la curación definitiva de la enfermedad y por tanto estamos consiguiendo cambiar el curso de la enfermedad al evitar la recidiva.

Cuando la úlcera está causada por un AINE debemos intentar suprimir esta terapéutica, aunque esto es a veces imposible por suponer una disminución en la calidad de vida del paciente. (70)

1.1.5.1. Medidas generales

La alimentación puede ser libre ya que no hay fundamentos científicos para imponer algún tipo de dieta; sólo hay que restringir los alimentos que según la experiencia del paciente le producen repetidamente síntomas. Por la misma razón pueden consumir café o alcohol de forma moderada. Se debe recomendar el abandono del hábito tabáquico. (72)

Los AINE's deben ser utilizados de forma restrictiva y en caso de ser necesarios hay que realizar tratamiento concomitante con fármacos anti ulcerosos ya que así reducimos el riesgo de reagudizaciones o complicaciones graves. (72)

1.1.5.2. Fármacos

1.1.5.2.1. Bloqueadores H2

La histamina es un potente estimulador de la secreción ácida gástrica por la célula parietal. El enlace de la histamina a otros receptores específicos incluyendo el de acetilcolina y gastrina, activa segundos mensajeros que estimulan proteinkinasa dependientes de AM-Pc, estas proteinkinasa activan la bomba de hidrogeniones es decir la ATPasa H-K dependiente, que intercambia hidrógeno por potasio a través de la superficie apical. La histamina posee muy importantes y variadas acciones farmacológicas que son mediadas por el receptor H1 y el receptor H2. (52)

Los antihistamínicos clásicos no influyen sobre la secreción gástrica que resulta de la estimulación de receptores H2. Numerosos antagonistas del receptor H2 de la histamina son aceptados para utilización clínica (Cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina). Estas drogas son antagonistas competitivos reversibles del receptor H2 de la histamina. Sus efectos primarios y la base para su utilización clínica son la reducción de la secreción

ácida gástrica mediada por histamina en la célula parietal. Los bloqueantes H2 de la histamina compiten solamente por el receptor H2 y no tienen efectos sobre otros receptores, incluyendo los receptores H1 de la histamina, muscarínicos, nicotínicos o α o β adrenérgicos. Aunque estas drogas poseen una alta especificidad por el receptor H2 de la histamina, estos agentes también inhiben la secreción de la célula parietal estimulada por agentes colinérgicos, gastrina, alimentos o estimulación vagal. (52)

El ácido producido por el estómago es uno de los primeros líquidos digestivos. Normalmente, el revestimiento del estómago tolera este entorno ácido. El ácido causará una úlcera sólo cuando se produzca una ruptura en el revestimiento protector del estómago. También pueden producirse úlceras e irritaciones en el esófago como consecuencia del reflujo de ácido. (38)

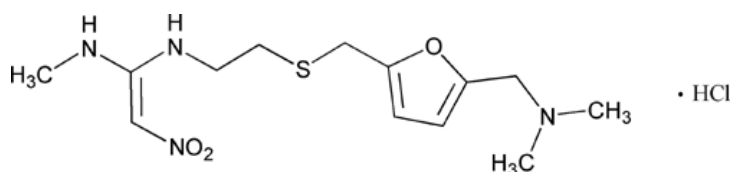


FIGURA No. 2. FÓRMULA QUÍMICA DE RANITIDINA CLORHIDRATO

FUENTE: ww.seace.gob.pe/documentos/.../189912302311266rad64787.doc

Se incluyen en este grupo la cimetidina (en desuso), la ranitidina, famotidina, roxatidina y la nizatidina. Han demostrado ser eficaces y seguras en la cicatrización de las lesiones ulcerosas así como en la disminución de las recidivas si se administran de forma continua. En cuatro semanas consiguen cicatrizar el 80-85% de las úlceras duodenales y el 70-75% de las úlceras gástricas. A las 6 semanas estas cifras ascienden a un 90-92% y a un 80-85% respectivamente. (74)

La eficacia, seguridad y efectos secundarios de los diferentes fármacos de este grupo son parecidos y el utilizar uno u otro va a depender de la experiencia y opinión del médico responsable. En tratamientos a largo plazo se suele utilizar la mitad de dosis que en el brote agudo. (74)

La ranitidina ha demostrado ser eficaz en la prevención de la úlcera duodenal cuando se administran AINE's, pero no evita la aparición de lesiones gástricas a dosis estándar. Son significativamente menos eficaces que omeprazol y misoprostol en la cicatrización de lesiones ya presentes si se sigue administrando el AINE. (72)

La famotidina ha demostrado, en un estudio reciente y a dosis de 40 mg/día (doble de lo recomendado), ser eficaz en la prevención de lesiones tanto gástricas como duodenales cuando se administran AINE's. (72)

1.1.5.2.2. Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H /K -ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Disminuyen, por tanto, la secreción ácida al actuar en el último eslabón fisiológico del proceso. Aunque la semivida en plasma es corta (de 1 a 2 horas) su efecto es más prolongado debido a que la inhibición irreversible requiere la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida. La máxima supresión ácida se alcanza, en promedio, a los 3 días de tratamiento. (59)

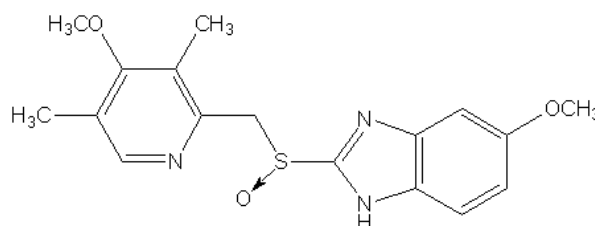


FIGURA No. 3. FÓRMULA QUÍMICA DE OMEPRAZOL
FUENTE: <http://www.riesgoquimico.es/2009/03/30/omeprazol/>

El omeprazol, el lansoprazol y el pantoprazol inhiben la secreción gástrica de forma muy efectiva. Son más rápidos y eficaces que los bloqueadores H₂ en lograr alivio sintomático y cicatrizar las lesiones. En cuatro semanas cicatrizan el 92-96% de las úlceras duodenales y un 85% de las úlceras gástricas. A las ocho semanas de tratamiento más del 95% de las lesiones, tanto duodenales como gástricas, están cicatrizadas. En tratamiento a largo plazo hay menos experiencia pero estudios recientes indican que, al menos en dos años de

seguimiento, 20 mg de omeprazol son más eficaces que 150 ó 300 mg de ranitidina en la prevención de recidivas y sin aparentes efectos secundarios. (17)

Existen varios estudios que demuestran la eficacia del omeprazol en la prevención de complicaciones y de úlceras gastroduodenales asociadas a AINE's y aunque las mayores evidencias están centradas en el omeprazol, los datos disponibles con otros IBP también señalan que son más eficaces que placebo y similares a misoprostol a dosis máxima en dicha prevención. El omeprazol también es el fármaco de elección en el tratamiento de las lesiones ya establecidas por AINE, tanto a nivel duodenal como gástrico y a una dosis de 20 mg/día. Es superior a misoprostol (400-800 ug/día) y a ranitidina (300mg/día). (17)

Tanto omeprazol como lansoprazol inhiben in vitro el crecimiento de *Helicobacter pylori* y cuando se administran in vivo, aunque no consiguen la erradicación, si disminuyen el número de colonias y por esto se utilizan como parte del tratamiento de la infección por *Helicobacter*, además de mejorar la eficacia de los antimicrobianos. (25)

1.1.5.2.3. Fármacos Antimicrobianos

Los principales antibióticos usados en el tratamiento erradicador, que tienen efecto sistémico, son la amoxicilina, la claritromicina, el metronidazol y el hidrocloreuro de tetraciclina. También se ha usado la azitromicina pero no es tan eficaz como la claritromicina o el metronidazol y no se recomienda. Los antimicrobianos que actúan dentro de la luz del estómago tópicamente son las sales de bismuto y la furazolidona. (60)

Las tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* son muy bajas con tratamiento antibiótico único. Las combinaciones de antibióticos proporcionan las mejores tasas de curación y estos regímenes se usan durante 7 ó 14 días. (60)

1.1.5.2.4. Alcalinos

Los antiácidos que neutralizan directamente el ácido del estómago como el hidróxido de magnesio y aluminio no están indicados por su baja eficacia. Actualmente sólo se utilizan como medida de apoyo para controlar la sintomatología. (66)

TABLA No. 3. PRINCIPALES ANTIÁCIDOS

Antiácido	Propiedad neutralizante	Sal formada en el estómago	Solubilidad de la sal	Efectos adversos
NaHCO ₃	Alta	NaCl	Alta	Alcalosis sistémica, retención de líquidos.
CaCO ₃	Moderada	CaCl ₂	Moderada	Hipercalcemia, nefrolitiasis, síndrome de leche-álcali.
Al(OH) ₃	Alta	AlCl ₃	Baja	Estreñimiento, hipofosfatemia; la adsorción reduce la biodisponibilidad.
Mg(OH) ₂	Alta	MgCl ₂	Baja	Diarrea, hipermagnesemia (en pacientes con insuficiencia renal)

FUENTE: SAMANIEGO E. (2005).

1.1.5.2.5. Agentes de acción local. “Protectores de la Mucosa”

El sucralfato (complejo formado por octosulfato de sacarosa e hidróxido de poli aluminio), el subcitrato de bismuto coloidal y el acexamato de cinc cicatrizan las lesiones ulcerosas por mecanismos que favorecen las defensas de la mucosa al estimular la producción de prostaglandinas en la mucosa gástrica creando la acción cito protectora, al poder adherirse a superficies inflamadas o erosionadas. En presencia de un pH ácido forma complejos con proteínas tisulares y con la mucosidad gástrica. Estos complejos son resistentes al ácido péptico, la pepsina y las sales biliares. Ejerce su efecto sobre la mucosa esofágica, gástrica y duodenal. (69)

La mayoría no interfieren en la secreción gástrica, excepto, tal vez, el acexamato de cinc. No superan a los bloqueadores H₂ ni a los inhibidores de la bomba de protones en tasas de cicatrización y son inferiores en el control de los síntomas. Los efectos secundarios son escasos. (69)

1.1.5.2.6. Otros fármacos

Los análogos de las prostaglandinas como el misoprostol sólo resultan eficaces en la cicatrización si se administran a dosis anti secretoras, rango en el cual producen efectos adversos (diarreas en un 13% de pacientes). Es eficaz, a dosis completas, en la prevención de úlceras gástricas y duodenales cuando se administran AINE y también disminuye el riesgo de complicaciones. (72)

1.2. SANDE



FOTOGRAFÍA No. 3. ÁRBOL DE SANDE (*Brosimum utile*)
FUENTE: Doris Gaibor R.

Planta introducida perteneciente a la familia Moraceae está dentro de los 40 géneros y 1000 especies distribuidos en las regiones tropicales y subtropicales. En el Ecuador están representados 20 géneros, especialmente en las zonas bajas. (61)

La savia lechosa de sande es utilizado por diversos pueblos indígenas para tratar úlceras; su descripción botánica es la siguiente:

- Nombre vulgar: sande
- Nombre científico: *Brosimum utile*
- Familia: Moraceae
- Parte usada: savia (63)

1.2.1. HÁBITAT Y DISTRIBUCIÓN

El área de distribución de *Brosimum utile* se extiende desde la cuenca del río Amazonas en Colombia, Ecuador y Perú hasta América Central, encontrándose su límite al norte en el suroeste de Costa Rica. La extensa distribución ocasiona diferencias morfológicas a nivel regional, por lo cual se describe a la especie como polimorfa. La presencia de ésta especie se limita a los bosques húmedos tropicales hasta alturas de 900 msnm. (44)

1.2.2. FISIONOMÍA

La especie llama la atención en el bosque primario debido a las grandes dimensiones de su fuste (hasta 1,5 m) a sus fustes rectos y sin ramificaciones (20 m o más). Estos individuos alcanzan alturas de hasta 35 hasta 50 m. Las copas de los árboles jóvenes son de forma cónica, las de los árboles adultos son de forma plana y ancha con pocas y gruesas ramas, que se insertan en ángulo recto en el fuste. Estos individuos adultos presentan raíces tablares anchas que alcanzan hasta 5 m de altura. La corteza del fuste es marrón rojiza con bandas horizontales (aprox. 1 m de longitud) de lenticelas prominentes. La corteza de las raíces tablares cercana al suelo generalmente se abre en forma vertical. (44)

1.2.2.1. Hojas

Son simples y alternas, de borde entero y tienen una forma ligeramente cordada en la base. Las hojas adultas son coriáceas y de forma ovoide, alcanzan 15-30 cm de longitud y 5,5-12,0 cm de ancho. El ápice es relativamente corto y acuminado. La vellosidad presente en el envés se inserta moderadamente en el limbo. (44)

1.2.2.2. Flores

Las inflorescencias andróginas monoicas están ubicadas en el eje de las hojas, son blancas y de apariencia casi esférica. Su diámetro es de 5-10 mm. El perianto, que está conformado por 1-5 tépalos con crecientes, velludos y de forma variable, puede estar ausente. Las inflorescencias generalmente contienen un variable número de flores masculinas y una a tres flores femeninas, que se encuentran insertas en la región distal de la inflorescencia. (44)

1.2.2.3. Frutos y semillas

La drupa es de forma esférica, de color marrón oscuro en estado maduro, mide aproximadamente 3 cm de diámetro y contiene una semilla. La carne es de consistencia pastosa cuando el fruto madura, además es comestible y de sabor dulce. En los frutos inmaduros se pueden reconocer claramente los restos de las inflorescencias masculinas y las brácteas en forma de panal. Las semillas casi esféricas se encuentran cubiertas por un pericarpo delgado y marrón, que se abre durante su secado. La delgada testa se caracteriza por un diseño radial fino y de color marrón castaño. En promedio se pueden esperar 21,5 semillas secas/kg. (44)

1.2.3. FENOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN

Brosimum utile florece entre noviembre y enero y los frutos maduran entre febrero y marzo. Según observaciones propias en el área de estudio la mayoría de frutos caen entre enero y febrero. Sin embargo se puede decir que el período de maduración de los frutos puede variar algunos meses. La germinación de las semillas en el bosque natural es muy buena, la regeneración natural es muy abundante en las cercanías del árbol madre. (44)

1.2.4. ECOLOGÍA

Brosimum utile es una típica especie de dosel superior y es un representante del bosque clímax. Algunos autores suponen que el género *Brosimum* es anemógamo, es decir que el

polen es transportado por el viento. La anemogamía es la estrategia de polinización más simple, sin embargo se puede tornar rápidamente inefectiva cuando la distancia entre los individuos de la misma especie es reducida. Las semillas y los frutos de *Brosimum utile* son comestibles por ello es la fuente alimenticia para muchas especies de fauna de gran importancia como papagayos y monos. (44)

1.2.5. USOS DEL GÉNERO *Brosimum*

El látex de *Brosimum utile* dentro de sus usos etnobotánicos están el ser utilizado para prevenir y curar úlceras y como remedio astringente. Además el exudado aporta galactina, que es utilizada durante la fabricación de velas, también se piensa en la utilización del látex como sustituto de goma de mascar. (44)

La savia diluida de *Brosimum alicastrum* puede usarse como sustituto de la leche debido a su agradable sabor y solubilidad en agua. Los usos medicinales incluyen infusiones de las hojas para infecciones de pecho y asma y de la corteza como tónico. La savia se usa en Nicaragua como galactógena pues estimula la producción de leche en mujeres con bebés lactantes, como antitusivo, para el asma, balsámico, diabetes, diaforético, emenagogo, y los extractos de los frutos se usan en México para alimentación porque dichas semillas contienen aceite, grasa, azúcares y una gran cantidad de triptófano, un aminoácido deficiente en las dietas a base de maíz. (39)(40)(68)

Brosimum acutifolium habita en el Perú en los departamentos de Loreto, Huánuco, Ucayali y Madre de Dios. Es utilizado para tratar sífilis tomando el látex o el cocimiento de la corteza.



FOTOGRAFÍA No. 4. CORTEZA DE *Brosimum acutifolium*

FUENTE: <http://www.deperu.com/abc/plantas-medicinales/4190/tamamuri>

1.2.6. CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA

Reino: Plantae
Subreino: Tracheobionta
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Orden: Rosales
Familia: Moraceae
Tribu: Dorstenieae
Género: Brosimum
Especie: utile (41)

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se llevó a cabo en el Bioterio, laboratorios de Productos Naturales y Análisis Instrumental de la escuela de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.

2.2. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS

2.2.1. MATERIAL BIOLÓGICO

Para la realización del presente trabajo se utilizaron veinte ratas Wistar albinas de laboratorio, procedentes de la Facultad de Salud Pública de la Universidad Técnica de Ambato y del Bioterio de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH. A continuación su clasificación:

Reino: Animalia

Filo: Chordata

Clase: Mamalia

Orden: Rodentia

Suborden: Myomorpha

Familia: Muridae

Género: *Rattus*

Especies: *norvegicus*

Descripción:

Peso promedio: 0.205 ± 0.010 Kg

Edad: 3 meses

Sexo: Machos

Lugar de nacimiento: Bioterio de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH – Facultad de Salud Pública de la UTA.

Condiciones:

Humedad relativa: $55\% \pm 10$

Temperatura: $21^{\circ}\text{C} \pm 2$

Períodos luz oscuridad: 50% c/uno

2.2.2. MATERIA PRIMA

La savia de sande se obtuvo previa recolección del árbol *Brosimum utile* localizado en la parroquia San Roque del cantón Shushufindi, provincia de Sucumbíos, a 228 msnm con una temperatura promedio de 32°C ; del cual se obtuvieron 200 mL. (**FOTOGRAFÍA No. 25**)

2.2.3. RECURSOS MATERIALES

2.2.3.1. Equipos

- Balanza analítica ADAM 250 g
- Cámara fotográfica SONY
- Estufa de aire caliente MEMMERT FANEM Modelo 315 SE
- Mufla SNOL Modelo SNOL 8.2/1100-1LZ
- pH 211 HANNA
- Refractómetro BAUSCH & LOMB
- Bomba de vacío GAST Modelo 1HAB-25-M100X

2.2.3.2. Materiales de laboratorio

- Tubos de ensayo
- Crisoles de porcelana
- Pinza para crisol
- Reverbero
- Pipetas graduadas de 5 y 10 ml
- Balones aforados de 10, 25 y 100 ml
- Mortero y pistilo
- Piceta
- Picnómetro
- Vasos de precipitación de 25, 50, 100 y 250 ml
- Trípode
- Embudos
- Embudo Buchner
- Kitasato
- Papel filtro
- Varilla de agitación
- Vidrio reloj
- Jeringuillas de 3 ml NYPRO
- Cánula orogástrica
- Fundas rojas y negras para los respectivos desechos
- Material de aseo en general
- Equipo de disección
- Canasta para pesar reactivos biológicos
- Envases estériles
- Cuba de vidrio

2.2.3.3. Reactivos

- Ácido acetilsalicílico 81 mg (Blaqueta) de LIFE
- Omeprazol 20 mg de LABOVIDA

- Formol al 10%
- Yoduro de potasio (KI)
- Ácido tartárico($C_4H_6O_6$)
- Cloruro de mercurio (HgCl)
- Yodo (I)
- Anhídrido acético($[CH_3CO]_2O$)
- Cloroformo($CHCl_3$)
- Ácido sulfúrico (H_2SO_4)
- Ácido pícrico($C_6H_2OH[NO_2]$)
- Etanol(C_2H_6O)
- Hidróxido de sodio (NaOH)
- Cloruro férrico ($FeCl_3$)
- Metanol(CH_4O)
- Limaduras de Mg
- Ácido clorhídrico (HCl)
- Hexano (C_6H_{14})
- Benceno (C_6H_6)
- Hidróxido de potasio (KOH)
- Sulfato cúprico($CuSO_4$)
- Tartrato de sodio y potasio ($KNaC_4H_4O_6 \cdot 4H_2O$)
- Solución salina 0.9%
- Alcohólo amílico ($C_5H_{11}OH$)
- Éter etílico ($[C_2H_5]_2O$)

2.3. METODOLOGÍA

2.3.1. FASE DE LABORATORIO

2.3.1.1. Materia prima

El trabajo de campo se inició con el análisis físico-químico de la materia prima, determinando pH, densidad, índice de refracción, humedad, cenizas totales, cenizas

solubles en agua e insolubles en ácido clorhídrico. Las técnicas de laboratorio que se aplicaron se encuentran en los Anexos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. Posteriormente a partir de 38.3133 g de savia de sande se preparó los extractos etéreo, alcohólico y acuoso para realizar el tamizaje fitoquímico (Anexo 8).

2.3.1.2. Material biológico

El material biológico se mantuvo en período de aclimatación siete días previos a la experimentación, administrándoles 3 g de pellets/100 g de peso y agua *ad libitum*; mientras que para el octavo día se las mantuvo en ayunas únicamente con agua *ad libitum*.

El estudio se condujo de acuerdo con las regulaciones sobre Buenas Prácticas de Laboratorio y el protocolo propuesto basado en un artículo del Centro de Productos Naturales Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). La Habana, Cuba; fue aprobado por los Miembros del Tribunal de Tesis conjuntamente con la persona encargada del Bioterio de la EBQF. (5)(47)

2.3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL

El estudio busca determinar cuál de las 3 diluciones de savia de sande propuestas tiene mayor porcentaje de inhibición, para lo cual se distribuyeron aleatoriamente 3 ratas por tratamiento y 3 por cada control, además de 1 blanco y 4 ratas destinadas a determinar toxicidad aguda. Dando un total de 20 ejemplares en experimentación.

2.3.3. PREPARACIÓN DE SUSTANCIAS A ADMINISTRAR

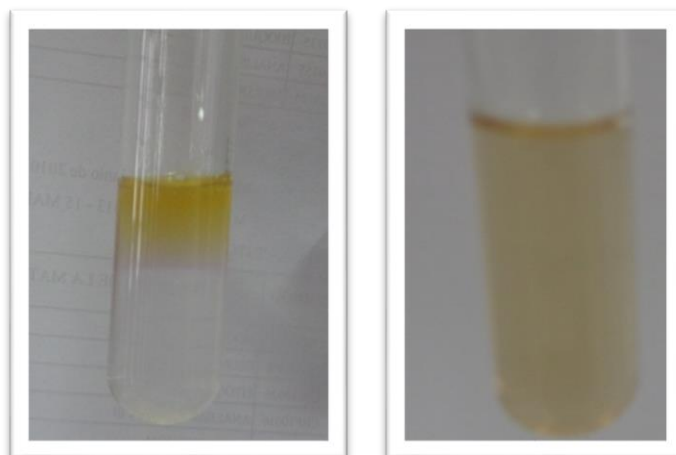
2.3.3.1. Agente ulcerogénico.

Como agente ulcerogénico se utilizó Ácido acetilsalicílico (ASA) a 150 mg/Kg, el cual se suspendió en un vehículo goma arábica/agua 1%.

Para comprobar que la molécula de ácido acetilsalicílico se encuentra estable, se realizó un ensayo con FeCl_3 , donde se demostró que la molécula se degrada de un día a otro.



FOTOGRAFÍA No. 5. ENSAYO DE CLORURO FÉRRICO REALIZADO A LA DILUCIÓN DE ASA EN ACACIA/AGUA 1% DESPUÉS DE 24 HORAS DE PREPARACIÓN. COLOR VIOLETA, PRESENCIA DE ÁCIDO SALICÍLICO. REACCIÓN POSITIVA



FOTOGRAFÍA No. 6. ENSAYO DE CLORURO FÉRRICO REALIZADO A LA DILUCIÓN DE ASA EN ACACIA/AGUA 1% DESPUÉS DE 2 HORAS DE PREPARACIÓN. REACCIÓN NEGATIVA

2.3.3.2. Agente gastroprotector

Se empleó omeprazol 20 mg/Kg de peso como gastroprotector, el cual para su administración también se suspendió en goma arábica/agua 1%.

2.3.3.3. Tratamiento 1 (30%)

En un balón aforado de 10 mL se deposita 3 mL de savia de sande y se afora con suficiente agua destilada.

2.3.3.4. Tratamiento 2 (60%)

En un balón aforado de 10 mL se deposita 6 mL de savia de sande y se afora con suficiente agua destilada.

2.3.3.5. Tratamiento 3 (90%)

En un balón aforado de 10 mL se deposita 9 mL de savia de sande y se afora con suficiente agua destilada.

2.3.3.6. Blanco

Se utilizó suero fisiológico 2 mL por cada 100 g de peso.

2.3.4. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

Una vez establecidos los grupos, y transcurridas las 24 h de ayuno se aisló a cada uno de los reactivos biológicos en cajas individuales correctamente codificadas. Las dosis de omeprazol y ASA que se administraron fueron calculas de acuerdo al peso de cada sujeto de experimentación. La administración se realizó vía oral con cánula orogástrica.

El material biológico se distribuyó en cinco grupos de tres animales cada uno, de la siguiente forma:

- GRUPO 1 (Control positivo): Omeprazol y luego de una hora el ASA.
- GRUPO 2 (Control negativo): Administración únicamente de ASA.

- GRUPO 3 (Tratamiento 1): Se administró 1 mL de savia de sande al 30% y luego de una hora el ASA.
- GRUPO 4 (Tratamiento 2): Se administró 1 mL de savia de sande al 60% y luego de una hora el ASA.
- GRUPO 5 (Tratamiento 3): Se administró 1 mL de savia de sande al 90% y luego de una hora el ASA.

La laparotomía fue realizada después de cuatro horas de administrado el ácido acetilsalicílico, para lo cual las ratas fueron anestesiadas bajo atmósfera de éter. Se abrió inmediatamente por el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago que fue abierto por la curvatura mayor. Se lavó cuidadosamente con una corriente suave de solución salina. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de plastoformo mediante alfileres para ser evaluados macroscópicamente uno a uno mediante escala Marhuenda (Anexo 9); luego fueron depositados conjuntamente con riñones e hígado en frascos con formol al 10% para su posterior análisis histopatológico.

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

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{I. U. c_{(-)} - I. U. p}{I. U. c_{(-)}} \times 100$$

FIGURA No. 4. FÓRMULA MATEMÁTICA PARA CALCULAR PORCENTAJE DE INHIBICIÓN

FUENTE: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080812/081206.pdf>

I. U. $c_{(-)}$ = índice de ulceración medio del lote control negativo

I. U. p = índice de ulceración medio del lote problema o patrón

El grado o índice de ulceración de cada grupo se obtiene, calculando la media \pm desviación estándar de cada grupo.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN:

- Mayor o igual a 80 %: el producto se acepta.

- Menor a 80%: el producto se rechaza.

2.3.4.1. Toxicidad aguda

Al último grupo denominado GRUPO 6 se los mantuvo al igual que los otros grupos en un período de aclimatación durante 7 días. Se dejó en ayunas 18 horas previos a la experimentación con agua a libertad.

Se administró 1 mL de savia pura de sande por 14 días. Se observó su comportamiento a los 30 minutos, durante las primeras 4 horas y diariamente hasta los 14 días del experimento, recogiendo síntomas y signos de toxicidad como:

- Actividad general
- Actividad general
- Grito
- Irritabilidad
- Respuesta al toque
- Huida
- Patas posteriores
- Enderezamiento
- Convulsiones
- Lagrimación
- Salivación
- Micción
- Hipotermia
- Muerte

Se controló el peso cada 2 días durante los 14 días del experimento como uno de los parámetros demostrativos de toxicidad.

Llegado al décimo cuarto día se sacrificó a los animales por inhalación de éter para el posterior estudio anatómico-patológico de estómagos, riñones e hígado.

2.3.5. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

Para realizar el análisis histopatológico los órganos farmacocinéticos y estómagos de todos los lotes fueron conservados en formol al 10% en frascos estériles debidamente codificados. El tratamiento de las muestras y lectura de las placas fueron realizadas por el Dr. Oswaldo Duque, Médico Patólogo. Los resultados obtenidos ayudaron a corroborar los obtenidos mediante cálculos.



FOTOGRAFÍA No. 7. PLACAS HISTOLÓGICAS PREPARADAS PARA LA LECTURA
FUENTE: Doris Gaibor R.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. CONTROL DE CALIDAD DE MATERIA PRIMA

El control de calidad partió del análisis sensorial de la savia de sande, evaluándose parámetros de olor, color, sabor y textura; además del análisis físico-químico, cuyos resultados se expresan en la siguiente tabla.

TABLA No. 4. CARACTERÍSTICAS DE LA SAVIA DE SANDE UTILIZADA PARA LA INVESTIGACIÓN. LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES-ESPOCH. MARZO 2013

PARÁMETRO	CARACTERÍSTICA
Color	Blanco
Sabor	Insípido
Olor	Inoloro
Textura	Viscosa
Humedad	99.43 %
Cenizas totales	1.134 % \pm 0.09
Cenizas solubles en agua	0.692 % \pm 0.18
Cenizas insolubles en ácido	0.321 % \pm 0.23
Determinación de pH	5.45 \pm 0.26
Densidad relativa	1.001 g/mL(25°C)
Índice de refracción	1.332 (20 °C)

Al ser la savia de sande líquida es comprensible que tenga la humedad reportada de 99.43% de la masa total fresca. Con respecto a las cenizas totales, Cuellar A. (2001) menciona que éstas permiten determinar la cantidad de sustancias inorgánicas presentes en las drogas vegetales, como sales, arena, metales pesados, etc., que pueden afectar la calidad de las drogas; la farmacopea establece valores límites entre 8 y 11 %. En este estudio resultó bajo el contenido de sustancias inorgánicas presentes en el material vegetal, lo cual sugiere la ausencia de metales pesados dado que el árbol crece en su hábitat natural con abono orgánico propio del lugar; aspecto que se justifica con el valor obtenido para las cenizas

insolubles en ácido; condiciones que favorecen la pureza de la droga para preparar los extractos. (4)

El porcentaje de cenizas solubles no debe sobrepasar al 2% y según los resultados obtenidos se demuestra que la savia de sande posee bajo contenido de sustancias minerales.

El pH mantiene una ligera acidez ($\text{pH } 5.45 \pm 0.26$) lo que supone un no muy marcado efecto antiácido.

La densidad relativa (1.001 a 25° C) se justifica dada las características similares a la de una resina, lo que supone la presencia de di y triterpenos; tal como lo menciona Valla J. (1990) en su libro BOTÁNICA-Morfología de las plantas superiores. El índice de refracción (1,332 a 20° C) indica la ausencia de sólidos solubles (sacarosa) según la tabla (**Anexo No 10**) adjunta al Manual de Técnicas de Laboratorio de Bromatología y Análisis de alimentos de Lucero O. (2011).

3.2. TAMIZAJE FITOQUÍMICO

En la Tabla No. 5. se presentan los resultados del screening fitoquímico realizado a los extractos etéreos, alcohólicos y acuosos de la savia de sande.

TABLA No. 5. ANÁLISIS CUALITATIVO FITOQUÍMICO DE LOS EXTRACTO ETÉREO, ALCOHÓLICO Y ACUOSO DE *Brosimum utile*. LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES-ESPOCH. MARZO 2013

METABOLITO	ENSAYO	FASE	RESULTADO
Compuestos grasos	Sudán	Etéreo	+
Cumarinas, Heterósidos, Cardiotónicos y Sesquiterpenlactonas	Baljet	Etéreo	+
Triterpenos y/o esteroides	Lieberman-Burchard	Etéreo	+
		Alcohólico	+
Catequinas	Catequinas	Alcohólico	-
Antocianidina	Antocianidinas	Alcohólico	+
Resina	Resinas	Alcohólico	+
Azúcares reductores	Fehling	Alcohólico	-
Compuestos fenólicos, Taninos	Cloruro Férrico	Alcohólico	+
		Acuoso	+
Saponinas	Espuma	Alcohólico	+
Naftoquinonas y Antraquinonas	Borntrager	Alcohólico	-
Flavonoides	Shinoda	Alcohólico	-
		Acuoso	-
Alcaloides	Mayer	Acuoso	+++
Alcaloides	Wagner	Acuoso	++

Dónde:

- (-) Ausencia del metabolito analizado
- (+) Presencia del metabolito analizado
- (++) Turbidez definida, reacción positiva
- (+++) Precipitado, reacción positiva

El estudio fitoquímico de los extractos alcohólico, etéreo y acuoso de la savia de sande determinó la presencia de compuestos grasos, cumarinas, triterpenos, resinas, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos, saponinas y antocianidinas. En el extracto etéreo se identificaron menos metabolitos, lo que está acorde con el menor porcentaje de extracción de sustancias solubles con el solvente menos polar. Se debe resaltar la existencia de poca bibliografía específica que facilitaría una amplia comparación. Sin embargo, se encontró un estudio realizado por Rivera, L. (2012) el cual reporta similares hallazgos con excepción

de cumarinas, saponinas, compuestos grasos y resinas; pero incluye en sus resultados como reacción positiva a flavonoides. Dicha variación de metabolitos en su composición se comprende que se debe por el tiempo de recolección, por los cambios de pisos climáticos de un país a otro, entre otros factores.

Presenta taninos condensados, debido a la coloración verde (**FOTOGRAFÍA No. 8**) obtenida al realizar la prueba de FeCl_3 ; los cuales por ser compuestos aromáticos le otorga propiedades antioxidantes 20 veces superior que la vitamina C y 50 veces mayor que la de la vitamina E (Rengifo, 2007); además de ser quien le confiere el color a la savia de sande.

Los triterpenos por su parte abundan fundamentalmente en los vegetales pero también se encuentran en los animales, a partir de ellos se forman los esteroides que son compuestos liposolubles; entre sus principales actividades farmacológicas se destaca su poder antiinflamatorio, aunque aparece literatura con reportes de acción estimulante y depresora del sistema nervioso central (Cuellar *et. al*, 2001). (4) También ha sido propuesto que el grupo hidroxilo libre o derivado en C-3 es necesario para que esteroides y triterpenoides presentan actividad anti-ulcerosa (Navarrete, et al. 2002).

En el extracto acuoso se mostró la presencia de alcaloides, que a pesar de la gran diversidad de sus estructuras químicas, constituyen un grupo bastante homogéneo desde el punto de vista tecnológico, además poseen actividad sobre el sistema nervioso central y autónomo y tienen una amplia aplicación en la terapéutica como analgésico, broncodilatador, sedante, antiespasmódico, emético, entre otras (Sharapin *et. al* 2000). (14)

Martinez y colaboradores mencionan que los compuestos fenólicos, en especial los flavonoides, parecen ser metabolitos determinantes en la protección de la mucosa gástrica. Numerosos mecanismos han sido propuestos para explicar el efecto gastroprotector de los flavonoides, como por ejemplo el aumento del contenido mucosal de prostaglandinas, disminución de la secreción de histamina, eliminación de radicales libres, aumento de la perfusión vascular y reducción de la adherencia leucocitaria. (12)(23)

Algunos de ellos, reducen la motilidad gastrointestinal prolongado el tiempo de contacto de los extractos con las paredes del estómago y aumentando de esta manera el efecto gastroprotector. Por tanto previenen lesiones en la mucosa gástrica inducida por diferentes métodos y la protegen contra distintos agentes necróticos. (10)

Aunque el tamizaje fitoquímico no evidenció la presencia específica de flavonoides, pero si para compuestos fenólicos en general, se supondría que la actividad gastroprotectora se debe a otros compuestos fenólicos a los cuales se les atribuye la actividad descrita por Sánchez, LM (2002) y Rodríguez, M (2005).

Al observar que la savia de sande tiene la textura similar a la de una resina, característica que se corrobora con la reacción positiva al ensayo de resinas; se podría pensar que la actividad gastroprotectora se ve potenciada por un mecanismo físico de defensa, al revestir el estómago incrementando el espesor y consistencia del moco impidiendo así la acción directa de los agentes necrosantes.

3.3. ACTIVIDAD GASTROPROTECTORA

Para determinar la actividad gastroprotectora de la savia de sande en sus tres diluciones al 30, 60, 90 por ciento, se evaluó las lesiones mediante escala Marhuenda (**Anexo No. 9**) y los resultados se expresan en la siguiente figura.

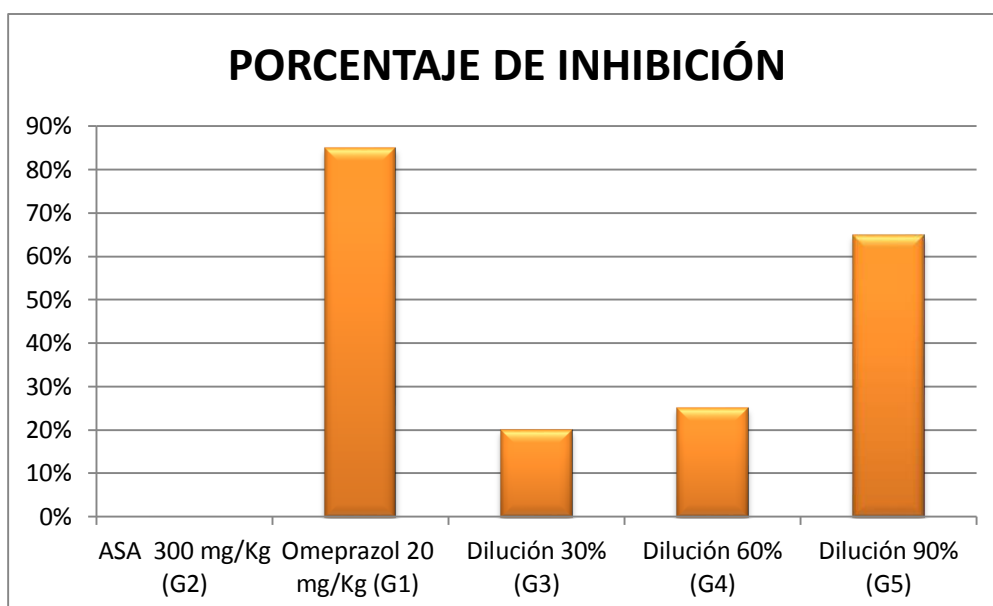


GRÁFICO No. 1. PORCENTAJE DE INHIBICIÓN PROMEDIO DE ULCERAS GÁSTRICAS EVALUADAS SEGÚN ESCALA MARHUENDA EN RATAS TRATADAS CON DILUCIONES DE *Brosimum utile*. BIOTERIO-ESPOCH. ABRIL 2013.

Se expresó los resultados en porcentaje de inhibición, observándose que la actividad gastroprotectora depende de la dilución, alcanzándose el efecto máximo con la dilución al 90%. Para determinar si existe homogeneidad en sus varianzas (H_0), o si al menos una difiere de las demás (H_1); realiza un análisis estadístico ANOVA.

TABLA No. 6. ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN SOLO FACTOR

GRUPO	N	SUMA	MEDIA (\bar{X})	VARIANZA (S^2)
G1	3	3	1,00	0
G3	3	16	5,33	0,33
G4	3	15	5,00	0
G5	3	7	2,33	0,33

ORIGEN DE LAS VARIACIONES	SC	GL	PC	F	PROBABILIDAD	F*
Entre grupos	39,58	3	13,19	79,17	2,74	4,07
Dentro de los grupos	1,33	8	0,17			
TOTAL	40,92	11				

Dónde:

SC: Suma de cuadrados

GL: Grados de libertad

PC: Promedio de los cuadrados

F*: Valor crítico para F

Según los resultados obtenidos en el análisis ANOVA, se procede a rechazar H_0 y aceptar H_1 dándose a conocer que al menos una de las varianzas difiere significativamente de las demás, lo que significa que las diluciones administradas tuvieron diferente nivel de gastroprotección en comparación a la referencia omeprazol.

TABLA No. 7. COMPARACIONES MÚLTIPLES. TEST DE TUKEY

Simultaneous test for General Linear Hypotheses						
Multiple Comparisons of Means: Tukey Contrasts						
Fit: aov (formula = valor ~ grupo, data = Datos)						
Linear Hypotheses:						
	Estimate	Std. Error	t value	Pr (> t)		
G2 - G1 == 0	4.3333	0.3333	13	<0.001	***	
G3 - G1 == 0	4.0000	0.3333	12	<0.001	***	
G4 - G1 == 0	1.3333	0.3333	4	0.0166	*	
G3 - G2 == 0	-0.3333	0.3333	-1	0.7538		
G4 - G2 == 0	-3.0000	0.3333	-9	<0.001	***	
G4 - G3 == 0	-2.6667	0.3333	-8	<0.001	***	
Signif. Codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1						

El análisis de comparaciones múltiples, demostró que únicamente las diluciones de G2 y G3, muestran homogeneidad en su comportamiento.

Por lo expuesto anteriormente se puede decir que no hay evidencia significativa para demostrar que la savia de sande tenga un porcentaje de inhibición igual o superior al 80% a las condiciones estudiadas, por lo que se rechaza la hipótesis propuesta.

A pesar de los resultados obtenidos estadísticamente, se comprueba que sande tiene actividad gastroprotectora, haciéndose necesario resaltar el aporte científico que se ha

obtenido como resultado del presente estudio ya que dará a la población mayor seguridad en el uso de esta especie vegetal como medicina tradicional preventiva y como posible tratamiento complementario al uso de antiulcerosos; ya que los AINE's al ser medicamentos utilizados para tratar inflamación aguda y crónica, son una de las clases terapéuticas más prescritas, cuyo uso se incrementa simultáneamente con la expectativa de vida, pero que producen efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales, que limitan un mayor uso. Tales antecedentes justifican la búsqueda de tratamientos preventivos.

3.4. TOXICIDAD AGUDA

Para determinar toxicidad aguda se trabajó con un lote de 3 ratas, a las cuales se les administró 1 mL de savia de sande durante 14 días y se controló el peso pasando 2 días. Se observó el comportamiento y los resultados se expresan en la siguiente tabla.

TABLA No. 8. RESULTADO DE LOS SIGNOS CLÍNICOS PRESENTES EN LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN DURANTE EL ESTUDIO DE TOXICIDAD AGUDA. BIOTERIO-ESPOCH. ABRIL 2013.

	H2	H3	H4
	206,4	235,9	206,7
Actividad general	-	-	-
Grito	-	-	-
Irritabilidad	-	-	-
Respuesta al toque	-	-	-
Huida	-	-	-
Patas posteriores	-	-	-
Enderezamiento	-	-	-
Convulsiones	-	-	-
Lagrimación	-	-	-
Micción	-	-	-
Hipotermia	-	-	-

Dónde:

(-) Significa ausencia de dicha actividad.

No se observó ningún comportamiento extraño lo que indica que el consumo de savia de sante no produce efectos citotóxicos y por lo tanto se la considera inocua. Dichos argumentos se confirman con el análisis histopatológico realizado a hígado y riñones.

3.4.1. CONTROL DE PESOS

TABLA No. 9. CONTROL DE PESOS DEL LOTE G6-TOXICIDAD AGUDA CADA 2 DÍAS DURANTE 14 DÍAS

CÓDIGO	PESOS (g)						
	Día 1	Día 3	Día 6	Día 9	Día 11	Día 12	Día 14
H2	206,4	204,8	199,4	194,5	194,2	193,3	193,1
H3	235,9	236,9	225,6	220,7	219,7	214,8	212,5
H4	206,7	210,4	202,9	198,2	199,6	196,5	193,8

No se puede determinar con precisión a que factor se debe la pérdida de peso de los individuos que se observa durante el tratamiento. Se puede pensar que es un efecto colateral del mecanismo de gastroprotección, o a su vez como efecto secundario interfiere en el metabolismo de los lípidos.

3.5. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

El análisis histopatológico revela que los órganos farmacocinéticos hígado y riñón de todos los animales utilizados para el estudio tanto de actividad gastroprotectora como toxicidad aguda no presentan lesión en el epitelio; mientras que en los estómagos si se presenta erosión del epitelio superficial.

TABLA No. 10. RESULTADOS DE ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

MUESTRA		EXAMEN MACROSCÓPICO	EXAMEN MICROSCÓPICO
BLANCO	B	Sin lesión	Estómago: mucosa gástrica sin lesión. Hígado: normal Riñón: normal
	H2	Sin lesión	Estómago: mucosa gástrica sin lesión. Hígado: normal Riñón: normal
TOXIDAD AGUDA	H3	Sin lesión	Estómago: mucosa gástrica sin lesión. Hígado: normal Riñón: normal
	H4	Sin lesión	Estómago: mucosa gástrica sin lesión. Hígado: normal Riñón: normal
CONTROL (+)	R1	Úlceras hemorrágicas, finas, dispersas y de longitud menor de 2 mm.	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 10% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R2	Úlceras hemorrágicas, finas, dispersas y de longitud menor de 2 mm.	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 10% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R3	Úlceras hemorrágicas, finas, dispersas y de longitud menor de 2 mm.	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 10% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
CONTROL (-)	R4	Lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragias.	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 98% en la lámina propia. Hígado: normal

		Riñón: normal
	R5	Más de 6 úlceras de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm. Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 70% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R6	Más de 6 úlceras de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm. Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 70% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
TRATAMIENTO 1	R7	De una a tres úlceras de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm. Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 30% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R9	De una a tres úlceras de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm. Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 30% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R17	De cuatro a cinco úlceras de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm. Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 40% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
TRATAMIENTO 2	R11	De una a tres úlceras de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm. Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 30% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R12	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área

	De una a tres úlceras de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.	hemorrágicas en un 30% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R19 De una a tres úlceras de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 30% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R15 Más de una úlcera hemorrágica, fina, de longitud menor de 2 mm.	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 30% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
TRATAMIENTO 3	R20 Una úlcera hemorrágica, fina, de longitud menor de 2 mm.	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 10% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal
	R21 Una úlcera hemorrágica, fina, de longitud menor de 2 mm.	Estómago: erosión del epitelio superficial, denso infiltrado, inflamatorio agudo con área hemorrágicas en un 10% en la lámina propia. Hígado: normal Riñón: normal

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES

1. La administración oral de savia de sande diluida al 90%, presentó un 65% de efectividad gastroprotectora en ratas Wistar con lesiones gástricas inducidas por ácido acetilsalicílico a 150 mg/kg; frente al conocido inhibidor de la bomba de protones H⁺-K⁺-ATPasa omeprazol, cuya valoración de lesiones se realizó mediante escala Marhuenda. **(Figura No 5)**
2. La administración oral de las diluciones al 30% y 60% presentaron un mismo nivel de actividad gastroprotectora, evidenciándose en el porcentaje de inhibición del 20% y 25% respectivamente; además, dicha homogeneidad se demostró en el análisis de comparaciones múltiples Test de Tukey. **(Figura No. 5, Tabla No. 7)**
3. El análisis histopatológico y ensayo de toxicidad aguda demostró que la savia de sande no causa daño a nivel hepático y renal, lo cual provee mayor seguridad a la población que la consume. **(Tabla No. 10)**
4. Los metabolitos secundarios presentes en los extractos acuoso, alcohólico y etéreo, son principalmente cumarinas, triterpenos, compuestos fenólicos, taninos y alcaloides. **(Tabla No. 4)**

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

1. Queda abierta la posibilidad para la industria de las plantas medicinales de establecer su composición química y elaborar una presentación farmacéutica que garantice su uso terapéutico.
2. Se requieren más estudios con el objetivo de determinar y aislar los principios activos responsables de la actividad gastroprotectora; así como su mecanismo de acción.
3. Se deben realizar estudios sobre los posibles efectos sinérgicos entre savia de sande y antiulcerosos; así como interacciones medicamentosas.
4. Analizar los factores por los cuales los sujetos de experimentación bajaron de peso.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

Se determinó la actividad gastroprotectora de la savia de sande en ratas con lesiones gástricas inducidas en el Bioterio de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

La savia de sande se obtuvo previa recolección del árbol *Brosimum utile* localizado en la parroquia San Roque del cantón Shushufindi, provincia de Sucumbíos. Siguiendo el método experimental se realizó en los laboratorios de Productos Naturales y Análisis Instrumental el respectivo control de calidad y tamizaje fitoquímico de la materia prima, para lo cual se empleó principalmente equipos como potenciómetro, refractómetro, estufa, mufla y material menor de laboratorio. Para los ensayos de determinación de la actividad gastroprotectora se emplearon 20 ratas Wistar albinas divididas en 7 lotes (control positivo, control negativo, tratamientos 1, 2, 3; blanco y toxicidad aguda), destinando 3 ejemplares para todos los lotes con excepción del blanco, que solo se empleó uno y del lote de toxicidad aguda que se fueron necesarios 4 animales de experimentación. Las variaciones a estudiar son diluciones de sande al 30%, 60% y 90% (tratamientos). Se administró 1 mL de dichos tratamientos vía oral previa inducción de las úlceras gástricas con ácido acetilsalicílico a 150 mg/kg. Las lesiones se evaluaron según Escala Marhuenda y se calculó el porcentaje medio de inhibición para cada lote. Se realizó también el análisis histopatológicos de órganos farmacocinéticos hígado y riñón para determinar toxicidad de la droga vegetal.

El control de calidad, reportó que sande tiene un pH igual a 5,45, densidad relativa de 1,001 g/mL, cenizas totales igual a 1.134 % \pm 0.09, cenizas solubles en agua de 0.692 % \pm 0.18, cenizas insolubles en ácido igual a 0.321 % \pm 0.23 y el índice de refracción a 20 °C es

igual a 1.332; mientras que el tamizaje fitoquímico dio positivo a los ensayos de compuestos grasos, cumarinas, triterpenos, resinas, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos y saponinas.

Como resultado se obtuvo que la dilución al 90% inhibió las úlceras en un 65% en comparación al omeprazol; por lo que se concluye que la savia de sande si posee actividad gastroprotectora; además que no presenta efectos citotóxicos a nivel hepático ni renal, por lo que se la considera una sustancia inocua. Esta investigación no determinó el o los metabolitos involucrados en dicha actividad por lo que se recomienda seguir con el estudio de identificación y mecanismo de acción de los metabolitos secundarios involucrados en la actividad.

SUMMARY

Gastroprotective activity was determined from the sap of sande in rats with gastric lesions induced in the Biotery of the Faculty of Sciences of the Polytechnic School of Chimborazo.

The sande sap was obtained from the collection of the *Brosimum utile* tree located in the parish of San Roque of Shushufindi Canton province of Sucumbios. Following the experimental method was performed in the laboratories of natural and instrumental analysis the respective quality control and phytochemical sieve of the raw material, which is mainly used as principal equipment such as potentiometer, refractometer, oven, muffle and lower materials from the laboratory. For the determining essays of the gastroprotective activity for trials of gastroprotective activity determination we used 20 Wistar albino rats divided into 7 lots (positive control, negative control, treatments 1, 2, 3, white and acute toxicity) by allocating three exemplary for all lots except the white one, which we employed only one and the acute toxicity lot which were required four animals of experimentation. The variations to be studied are sande dilutions to 30%, 60% and 90% (treatments). 1ml was administered orally of those treatments before induction of gastric ulcers. The injuries were evaluated according Marhuenda scale and calculated the mean percent inhibition for each lot. We also performed histopathological analysis of liver and kidney pharmacokinetic organs to determine plant drug toxicity.

The Quality control, reported that sande has a pH of 5.45, relative density of 1.001 g / mL, total ashes equal to 1.134% +- 0.23 and refractive index at 20 ° C is equal to 1.332, while the phytochemical sieve gave positive in the fatty compound essays, coumarins, triterpenes, resins, alkaloids, phenolic compounds, tannins and saponins.

Using as necrotizing agent to the acid acetylsalicylic to acid 150 mg / kg and it was found that the dilution to the 90% inhibited ulcers in a 65% compared to omeprazole; which it is concluded that the sande sap possesses gastroprotective activity, in addition this does not show citototoxicos effects in the liver or kidney levels, so it is considered an innocuous substance. This investigation did not identify the metabolites involved in such activity, so we recommend continuing with the study of identification and the mechanism of action of secondary metabolites involved in the activity.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **ALONSO, J.**, Aplicación de los fitofármacos en la clínica diaria., 4ª. ed., México DF-México., Lozoya X, editor., IMSS-Farmasa Schwabe., 2001., Pp. 79-88.
2. **ATAL, C., KAPUR, B.**, Cultivos y utilización de plantas medicinales., 1ª. ed., Jammu – Tawi., India., Regional Research Laboratory., 1982., Pp. 406.
3. **CÁCERES, A.**, Plantas de uso medicinal en Guatemala., 1ª. ed., Guatemala-Guatemala., Universitaria Guatemala., 1996., Pp. 289
4. **CUELLAR, A., MIRANDA, M.**, Farmacognosia y productos naturales., 2ª. ed., La Habana-Cuba., Editorial Félix Varela., 2001., Pp. 107-13.
5. **HALL, J.**, Compendio de fisiología médica., 2ª. ed., Madrid-España., Elsevier S.A., 2007., Pp. 517-518.
6. **HALL, V., OTROS.**, Plantas medicinales II., Universidad de Costa Rica. Facultad de Farmacia., Centro de Información de Medicamentos CIMED. 2002 Pp. 135.

7. **MCLEAN, AM.,** Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Res Clin EndocrinolMetab.*, 19^a. ed., Medical Company Editorial., 2005., Pp. 177-193.
8. **ROY, PK., VENZON, DJ., FEIGENBAUM, KM.,** Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis--a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature., 3^a. ed., McGrill., 2001., Pp. 189-222.
9. **SEAGER, JM., HAWKEY, CJ.,** ABC of the upper gastrointestinal tract Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs., 18^a. Ed., BMJ., 2001., Pp. 1236-1239.
10. **SHARAPIN, N., y col.,** Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Santafé de Bogotá D.C.: Convenio Andrés Bello (CAB) y Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED)., 7^a. ed., Bogotá-Colombia., En Pinzón S, editor., 2000., Pp. 248.
11. **WAN-SIK, L., YANG-SEOKKOH, J.,** Zollinger-Ellison syndrome associated with neurofibromatosis type 1: a case report. *BMC Cancer.*, 5^a. ed., Editorial Trillas., 2005., Pp. 85.
12. **WOLFE MM, LICHTENSTEIN DR, SINGH G.** Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. 13^a. ed., *N Engl J Med.*, 1999., Pp. 1888-1889.
13. **ARAOZ, N., y col.,** Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina., No 145., Gastropatía por antiinflamatorios no esteroides., 2005., Pp. 4.

14. **ARREDONDO, A., AMORES, J., REYES, R.,** Revista Científica., Vol. 13, No 4., La hipersecreción ácida en la práctica médica: Un reto al médico práctico., Camagüey-Cuba., Scielo., 2009., Pp. 7.
15. **BARRESE, Y., HERNÁNDEZ, M., PULPEIRO, O.,** Revista Científica., Vol, 10, No 2., Caracterización y estudio fitoquímico de *Cassia alata* L., Habana-Cuba., Scielo., 2005., Pp. 8.
16. **CABRERA, H. y col.,** Revista Científica., Vol. 17, No 3., Composición fitoquímica de partes aéreas frescas de *Phania matricarioides.*, Habana-Cuba., Scielo., 2012., Pp. 268-278.
17. **GARCÍA DEL POZO, J.,** Revista Científica., Vol. 33, No 2., Estudio de utilización de anti ulcerosos en España (2000-2008).. IT del Sistema Nacional de Salud., 2009., Pp. 7-8.
18. **HUAMÁN, O. y col.,** Revista Científica., vol. 70, No 2., Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (achiote), en ratas., Lima-Perú., An Fac med., 2009., Pp. 97-102.
19. **MARTÍNEZ, C., y col.,** Revista Científica., Vol. 9., Evaluación antiinflamatoria del flavonoide 2"- o- ramnosil 4"- o- metil vitexina en ratas., Rev Cubana Plant Med., 2004., Pp. 2-16.
20. **MOREIRA, V., LÓPEZ, A.,** Revista Científica., Vol. 96, No 1., Información al paciente., Madrid-España., Rev Esp Enferm Dig., 2004., Pp. 81-82.
21. **ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD.,** Revista Científica., Vol. 4, No 4., Prevención de la úlcera gástrica causada

por antiinflamatorios no esteroides., Washington-Estados Unidos., Scielo., 1998., Pp. 5-6.

22. **RODRÍGUEZ, M., y col.,** Revista Científica., Vol. 10., Evaluación preclínica del efecto antiinflamatorio del jugo de *Morinda citrifolia* L. Rev Cubana Plant Med., 2005., Pp. 3-4
23. **SÁNCHEZ, J., et al.** Revista Científica., Vol. 73 No 1., Tres esquemas terapéuticos para erradicar *Helicobacter pylori*, en un grupo de pacientes con gastritis crónica y dispepsia., Rev Hosp Jua Mex., 2006., Pp.16-21.
24. **SÁNCHEZ, LM., y col.,** Revista Científica., Vol. 36 No 2., Evaluación de *Rhizophora mangle* L. (mangle rojo) en úlceras gastroduodenales, fuente de un candidato a medicamento., Rev Cubana Farm., 2002., Pp. 61-63.
25. **MORA, C., VENTURA, P.,** Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha., Vol. VIII, No 4. Inhibidores de la bomba de protones: ¿cuál debo usar?., 2007., Pp. 6-10.
26. **SÁNCHEZ, M., MUÑOZ, J.,** Boletín de Epidemiología., vol. 27, No 18., Panorama epidemiológico de las úlceras, gastritis y duodenitis en México, período 2003-2008., México DF-México., 2010., Pp. 4.
27. **VILLALOBOS, G.,** Boletín Centro Nacional de Información de Medicamentos., Glucocorticoides., San José-Costa Rica., 2003., p 19- 41

28. **VILLAVICENCIO, O.**, Cursos-Taller de Medicina Tradicional Andina., “Fitoterapia en la Medicina Tradicional” Instituto de Salud Comunitaria Paz Soldán., Lima-Perú., 1992., Pp. 89-94.
29. **CYTED.**, Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo., "Manual de Técnicas de Investigación”., Pp. 1995.
30. **ALBORNOZ, O.** Actividad Gastroprotectora del Diterpeno Aromático Ferruginol., Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia. Universidad Austral de Chile., Valdivia-Chile., **TESIS.**, 2004., Pp. 67.
31. **CALDERON, J.** Caracterización fitoquímica, actividad antibacteriana y antioxidante de extractos de plantas medicinales utilizadas en Pereira y Santa Rosa de Cabal (Risaralda)., Facultad de Tecnología. Escuela de Tecnología Química., Universidad Tecnológica de Pereira., Pereira-Colombia., **TESIS.**, 2011., Pp.75.
32. **CASCO, J. 2011.** Evaluación de la actividad gastroprotectora del extracto crudo de papa (*Solanum tuberosum*) en úlceras de estómago inducidas con etanol en ratas (*Rattus norvegicus*)”, Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, Pp. 45-78.
33. **PAZMIÑO, C.**, Determinación de la actividad hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de *Justicia chlorostachya Leonard* (Insulina) en ratones con hiperglicemia inducida., Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2011. Pp. 16.

- 34. QUINTANA, C.**, Evaluación de la Actividad Gastroprotectora de los Extractos de Achillea (*Achillea millefolium*) y Guaviduca (*Piper carpunya* Ruiz & Pav.) en ratas (*Rattus norvegicus*)., Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2012., Pp. 33-73.
- 35. VINUEZA, D.** Determinación de la Actividad Gastroprotectora de Fos de Jícama (*Smallanthus sonchifolius*) en Ratas con Lesiones Gástricas Inducidas., Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2007., Pp. 49-98.

BIBLIOGRAFÍA DE INTERNET

36. ACCIONES SOBRE APARATO DIGESTIVO

http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/clas4to/11_glucocortic_04.pdf

2013/05/03

37. ASPIRINA Y ANTIINFLAMATORIOS Y SUS EFECTOS EN EL ESTÓMAGO

<http://gastro.org.mx/gastro-para-todos/?p=46>

2013/04/16

38. BLOQUEADORES H-2

<http://www.naspghan.org/userassets/Documents/pdf/diseaseInfo/H2Blockers-S.pdf>

2013/04/29

39. *Brosimum alicastrum* Swartz.

<http://www.conafor.gob.mx:8080/documentos/docs/13/891Brosimum%20alicastrum.pdf>

2013/05/05

40. *Brosimum alicastrum*

http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=propiedades%20medicinales%20de%20brosimum&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCkQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.arbolesdecentroamerica.info%2Findex.php%2Fes%2Fspecies%2Fitem%2Fdownload%2F55_e181c3b5f6424083a062c271b932cab7&ei=FOegUfzAoTU8wTD8YDQCw&usg=AFQjCNGdpccfOc_pexyJOdSxUny_7Ht_OQ&bvm=bv.47008514,d.eWU

2013/05/06

41. *Brosimum utile*

http://es.wikipedia.org/wiki/Brosimum_util

2013/05/06

42. CONCEPTOS BÁSICOS. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA COMPLICADA

[http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/IMSS_169_09_ULCERA PEPTICA COMPLICADA/IMSS_169_09_GRR.pdf](http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/IMSS_169_09_ULCERA_PEPTICA_COMPLICADA/IMSS_169_09_GRR.pdf)

2013/04/21

43. DATOS ESTADÍSTICOS DE GASTRITIS EN ECUADOR.

<http://www.guayaquilcaliente.com/guayaquil/salud/nutricion/lagastritis:seisdediezguayaquileñosufrenlaenfermdad/>

2013/04/15

44. DESCRIPCIÓN DE SIETE ESPECIES FORESTALES NATIVAS DEL BOSQUE HÚMEDO TROPICAL EN EL SUR DE COSTA RICA

<http://www2.gtz.de/dokumente/bib/97-1456.pdf>

2013/04/04

45. DOLOR ABDOMINAL. CUADRO CLÍNICO. ULCERA DUODENAL PRIMARIA

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/pediatria/manualgastro/ulcerap.html>

2013/04/17

46. EFECTO GASTROPROTECTOR, DIURÉTICO Y SOBRE LA MOTILIDAD INTESTINAL DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze "CANCHALAGUA" EN RATAS ALBINAS

http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2010/ramirez_cf/pdf/ramirez_cf.pdf

2013/04/13

47. EFECTOS DEL D-002 EN LA ÚLCERA GÁSTRICA INDUCIDA POR ASPIRINA

http://bvs.sld.cu/revistas/anu/vol_1_1_12/tox04111.htm

2013/04/24

48. EL pH Y SUS EFECTOS

http://docencia.izt.uam.mx/japg/Bioquimica1/Pliegos/pH_w6.pdf

2013/06/14

49. EL TABACO Y LA ULCERA PEPTICA

<http://www.laicos.org/tabaco/eltabacoulcera.html>

2013/04/18

50. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ÚLCERA PÉPTICA

http://www.cmp.org.pe/documentos/librosLibres/tsmi/Cap11_Ulcerapeptica.pdf

2013/04/19

51. FACTORES GENÉTICOS EN ULCERAS

http://books.google.com.ec/books?id=ajTH4wJkGiwC&pg=PA48&lpg=PA48&dq=factores+gen%C3%A9ticos+en+ulceras&source=bl&ots=AXv5oryYv3&sig=1M9bZBQxHyQHjLaSu44PGBnI&hl=es419&sa=X&ei=XAd_UaKBFKLn0wHq0ICIAg&ved=0C DUQ6AEwAQ#v=onepage&q=factores%20gen%C3%A9ticos%20en%20ulceras&f=false

2013/04/03

52. FARMACOLOGÍA GÁSTRICA

http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap3_digest.pdf

2013/04/06

53. GASTROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.

<http://www.encolombia.com/medicina/gastroenterologia/gastro15400actualizacion.htm>

2013/05/15

54. GUÍA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO SOBRE ÚLCERA PÉPTICA

http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf

2013/04/06

55. GUÍAS DIAGNÓSTICAS DE GASTROENTEROLOGÍA

http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/gastro/ulcera_peptica.pdf

2013/04/07

56. *H. pylori* Y ÚLCERAS PÉPTICAS

<http://digestive.niddk.nih.gov/spanish/pubs/hpylori/>

2013/04/08

57. HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR LESIÓN PÉPTICA

http://www.elsevier.es/es/revistas/medicine-62/hemorragia-digestiva-alta-lesion-peptica-90098150-actualizaciones-enfermedades-aparato-digestivo_2012

2013/04/15

58. IMPORTANCIA DE LOS FACTORES PSICOSOCIALES EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ULCERA

http://fcmfajardo.sld.cu/cev2002/trabajos/julio_trigo/03estres/

2013/04/18

59. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES. MECANISMO DE ACCIÓN.

http://www.amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=963

2013/05/03

60. LA APORTACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS AL TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1059.pdf

2013/04/28

61. LAS PLANTAS EN LA ALIMENTACIÓN

<http://www.biologia.puce.edu.ec/imagesFTP/10466.Alimenticio.pdf>

2013/05/16

62. LOS FACTORES PSICOSOCIALES EN EL TRABAJO Y SU RELACIÓN CON LA SALUD

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37881/1/9243561022_spa.pdf

2013/04/26

63. MORACEAE

http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=201&taxon_id=10583

2013/05/16

64. OMEPRAZOL

<http://www.riesgoquimico.es/2009/03/30/omeprazol/>

2013/05/14

65. PATOLOGÍA DE GASTROPATIAS POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

http://med.unne.edu.ar/revista/revista145/5_145.pdf

2013/05/15

66. PATOLOGÍAS PREVALENTES. ÚLCERA PEPTICA

http://www.sage.org.ar/nueva/pac_prev_ulcera_peptica.php

2013/04/19

67. PLANTAS MEDICINALES DEL ESTADO DE DURANGO Y ZONAS ALEDAÑAS

<http://www.libros.publicaciones.ipn.mx/PDF/1490.pdf>

2013/04/17

68. RAMÓN BLANCO (*Brosimum alicastrum*)

<http://www.justby.co.uk/trading/species/sRamonblanco.htm>

2013/05/17

69. SUCRALFATO

<http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Sucralfato.pdf>

2013/05/14

70. TRATAMIENTO DE LA ULCERA PEPTICA POR *Helicobacter pylori*

http://www.sefh.es/revistas/vol20/n1/17_22.PDF

2013/04/19

71. TRATAMIENTOS CONVENCIONALES Y MEDICINA ALTERNATIVA DE LA ÚLCERA PÉPTICA

http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol46_1_12/far15112.htm

2013/05/01

72. ULCERA GASTRICA Y DUODENAL

<http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/guiasap035ulcera.pdf>

2013/04/01

73. ÚLCERA PÉPTICA - ¿CUÁLES SON LAS ÚLCERAS PÉPTICAS?

[http://www.news-medical.net/health/Peptic-Ulcer-What-are-Peptic-Ulcers-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Peptic-Ulcer-What-are-Peptic-Ulcers-(Spanish).aspx)

2013/05/02

74. ÚLCERA PÉPTICA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

<http://consumidores.msd.com.mx/manual-merck/023-problemas-salud-infancia/265-trastornos-gastrointestinales/ulcera-peptica.aspx>

2013/04/02

CAPÍTULO VIII

8. ANEXOS

ANEXO No. 1. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL IÓN HIDRÓGENO (pH). NTE INEN 389

PROCEDIMIENTO:

1. La determinación debe realizarse por duplicado sobre la misma muestra preparada.
2. Homogeneizarla convenientemente mediante agitación.
3. Comprobar el funcionamiento correcto del potenciómetro utilizando la solución reguladora de pH conocido.
4. Colocar en el vaso de precipitación aproximadamente 10 g o 10 ml de la muestra.
5. Determinar el pH introduciendo el electrodo del potenciómetro en el vaso de precipitación con la muestra, cuidando de este no toque las paredes del recipiente.

EXPRESIÓN DE RESULTADOS:

Se reportará la media aritmética de las sucesivas determinaciones.

ANEXO No. 2. DENSIDAD NTE INEN 35: METODO PICNOMETRICO PARA DETERMINAR DENSIDAD RELATIVA A 25°C/25°C.

PROCEDIMIENTO:

1. Lavar el picnómetro (con mezcla sulfocrómica que se prepara disolviendo 45 g de dicromato de sodio en 100 cm³ de agua destilada y agregando, con mucho cuidado, 1000 cm³ de ácido sulfúrico concentrado) Llenarlo completamente con agua destilada recién hervida y enfriada hasta 20°C, y taparlo cuidadosamente evitando la inclusión de burbujas de aire. A continuación sumergirlo en el baño de agua a 25°C ± 0,2°C y mantenerlo allí durante 30 min.
2. Remover cuidadosamente cualquier porción de agua que haya exudado el capilar; sacar el picnómetro del baño y secarlo con papel absorbente (si el capilar tiene cubierta, se la coloca después de ésta operación). Enfriarlo a temperatura ambiente durante 30 min y pesarlo con aproximación a 0,1 mg; registrar el resultado como m₁.
3. Vaciar el picnómetro y enjuagarlo varias veces con alcohol etílico y luego con éter etílico; dejarlo secar completamente y, junto con todas sus partes, pesarlo con aproximación a 0,1 mg, registrar el resultado como m.

CÁLCULOS:

$$d_{25} = \frac{m_2 - m}{m_1 - m}$$

Dónde:

d_{25} = densidad relativa a 25°C/25°C

m = masa del picnómetro vacío en g

m_1 = masa del picnómetro con agua destilada en g

m_2 = masa del picnómetro con muestra en g

ANEXO No. 3. SÓLIDOS SOLUBLES (METODO REFRACTOMETRICO). NTE INEN 380

PROCEDIMIENTO:

1. Diluir la muestra con agua destilada y usarla directamente para la determinación.

Aplicable particularmente a productos espesos, ricos en azúcares o que contienen material suspendido. Si los productos contienen otras sustancias disueltas, los resultados serán aproximados; sin embargo, por conveniencia, se puede considerar el resultado obtenido por éste método como el contenido de sólidos solubles.

Contenido de sólidos solubles determinado por el método refractométrico: concentración de sacarosa (en porcentaje de masa), en una solución acuosa, que tiene el mismo índice de refracción que el producto analizado, en condiciones de concentración y temperatura especificadas.

ANEXO No. 4. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD Y SUSTANCIA SECA (SÓLIDOS TOTALES, MATERIA SECA, EXTRACTO SECO, RESIDUO SECO). MÉTODO DE DESECACIÓN EN ESTUFA DE AIRE CALIENTE

PROCEDIMIENTO:

1. La determinación debe realizarse por duplicado.
2. Tarar las cápsulas a 500°C - 550 °C por 30 minutos, enfriar en desecador, pesar y repetir hasta peso constante.
3. Pesar 10 g de muestra (previamente realizado su desmuestre) en cápsula de porcelana previamente tarada, repartir uniformemente en su base.
4. Colocar en la estufa a 103 °C ± 3 °C por un lapso de 2 a 3 h, hasta peso constante.
5. Enfriar en desecador hasta temperatura ambiente y pesar.

CÁLCULOS

$$H = \frac{m_1 - m_2}{m_1 - m} \times 100$$

En donde:

H= humedad en porcentaje en masa.

m = masa de la cápsula en g

m₁= masa de la cápsula con la muestra en g

m₂= masa de la cápsula con la muestra después del calentamiento en g

100 = factor matemático para los cálculos

ANEXO No. 5. DETERMINACIÓN DE CENIZAS: MÉTODO DE INCINERACIÓN EN MUFLA

PROCEDIMIENTO:

Haciendo por duplicado se determina la masa de no menos de 2.0 g ni más de 3.0 g de la porción de ensayo pulverizada y tamizada con una desviación permisible de 0.5 mg en un crisol de porcelana previamente tarado. Calentar suavemente la porción de ensayo aumentando la calentura hasta carbonizar y posteriormente incinerar en un horno mufla a una temperatura de 700 a 750 °C durante 2 h.

Enfriar el crisol en un desecador y pesar, repetir el proceso hasta que dos pesadas sucesivas no difieran en más de 0.5 mg por g (masa constante).

Para obtener la masa constante los intervalos entre calentamiento y pesada son de 30 minutos. Si el residuo presenta trazas de carbón, añadir unas gotas de solución de peróxido de hidrógeno concentrado, ácido nítrico o solución de nitrato de amonio al 10% m/v y calentar hasta evaporar los solventes. Al enfriar el crisol el residuo es de color blanco o casi blanco.

CÁLCULOS

$$C = \frac{m_2 - m}{m_1 - m} \times 100$$

En donde:

C = porcentaje de cenizas totales en base hidratada

m = masa del crisol vacío en g

m₁ = masa del crisol con la porción de ensayo en g

m₂ = masa del crisol con las cenizas en g

100 = factor matemático para los cálculos

ANEXO No. 6. DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS SOLUBLES EN AGUA.

PROCEDIMIENTO:

A las cenizas totales obtenidas en la anterior determinación, añadir de 15 a 20 ml de agua. Tapar el crisol y hervir suavemente a la llama del mechero durante 5 minutos. Filtrar la solución a través de papel filtro libre de cenizas. Transferir al crisol inicial el filtro con el residuo, carbonizar en un mechero y luego incinerar en un horno mufla de 700 a 750 °C, durante 2 h. Posteriormente colocar en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente pesar. Repetir el procedimiento hasta peso constante.

CÁLCULOS:

$$Ca = \frac{m_2 - m_a}{m_1 - m} \times 100$$

Dónde:

Ca = porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada.

m₂ = masa del crisol con las cenizas totales (g)

m_a = masa del crisol con las cenizas insolubles en agua (g)

m₁ = masa del crisol con la muestra de ensayo (g)

m = masa del crisol vacío

100 = factor matemático para los cálculos

ANEXO No. 7. CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO

PROCEDIMIENTO

A las cenizas totales obtenidas, añadir de 2 a 3 mL de ácido clorhídrico al 10 %. Tapar el crisol con su respectiva tapa o con un vidrio reloj y calentar en un baño de agua hirviendo durante 10 minutos. Lavar la tapa con 5 mL de agua caliente y unir al contenido del crisol. Filtrar la solución a través de un papel filtro libre de cenizas; lavar el residuo con agua caliente hasta que el filtrado acidulado con ácido; al cual se le añade 1 o 2 gotas de solución de nitrato de plata 0.1 mol/L, no muestre presencia de cloruros. Desecar el filtrado con el residuo a 100-105 °C durante 2 h. posteriormente colocar en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente pesar. Repetir el procedimiento hasta obtener masa constante.

CÁLCULOS:

$$B = \frac{m_2 - m}{m_1 - m} \times 100$$

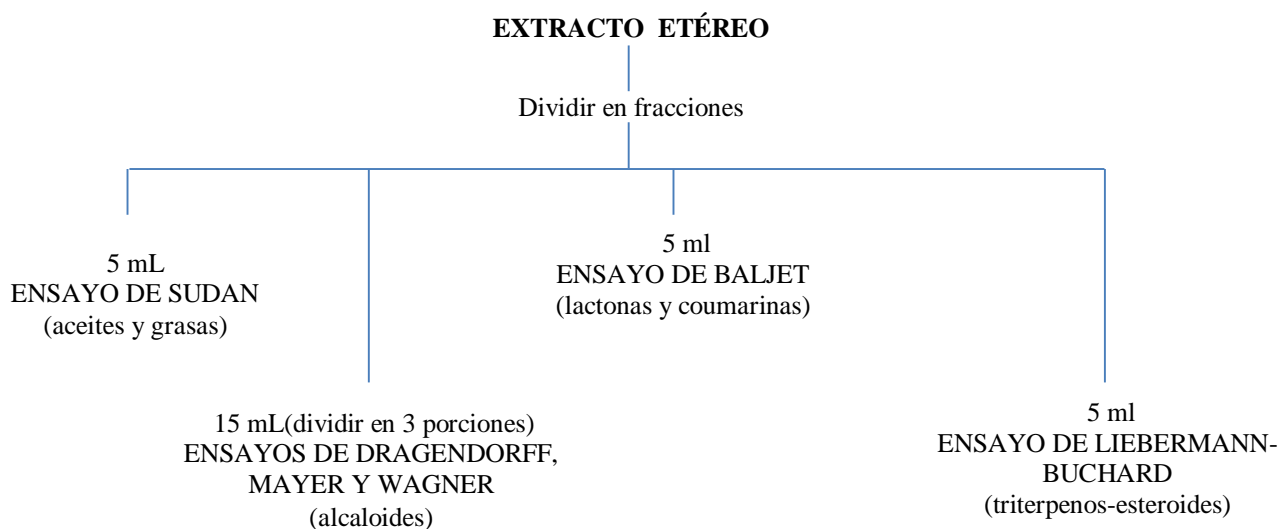
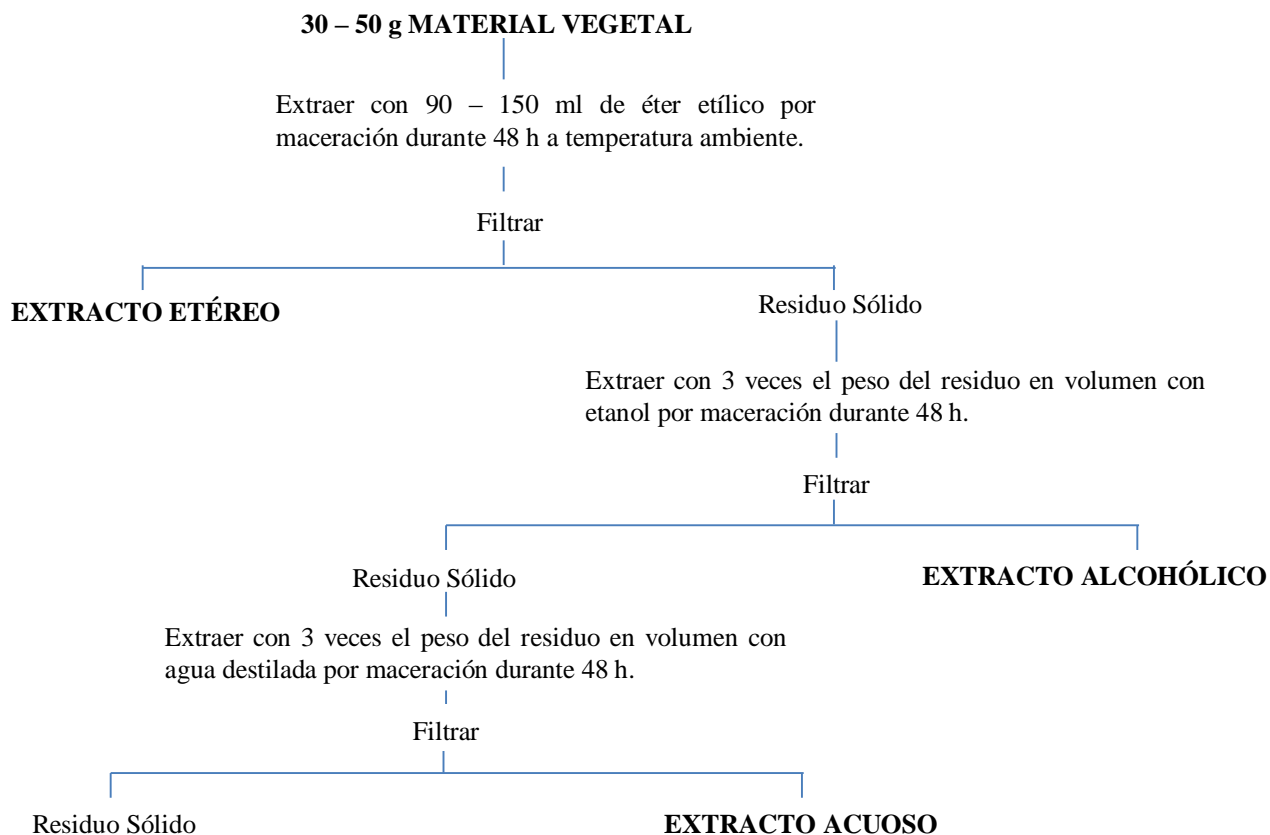
B = porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada.

m = masa del crisol vacío (g)

m₁ = masa del crisol con la porción de ensayos (g)

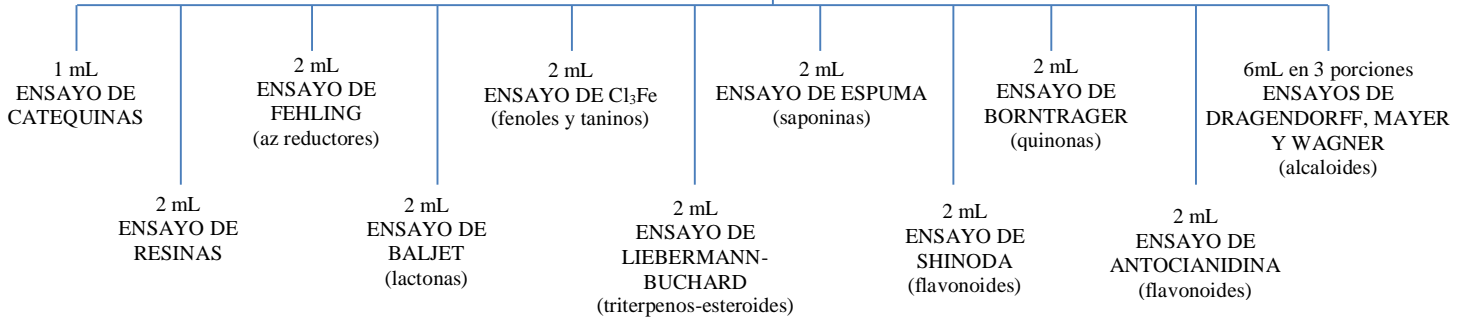
m₂ = masa del crisol con la ceniza (g)

ANEXO No. 8. TÉCNICAS DE PREPARACIÓN DE EXTRACTOS Y TAMIZAJE FITOQUÍMICO



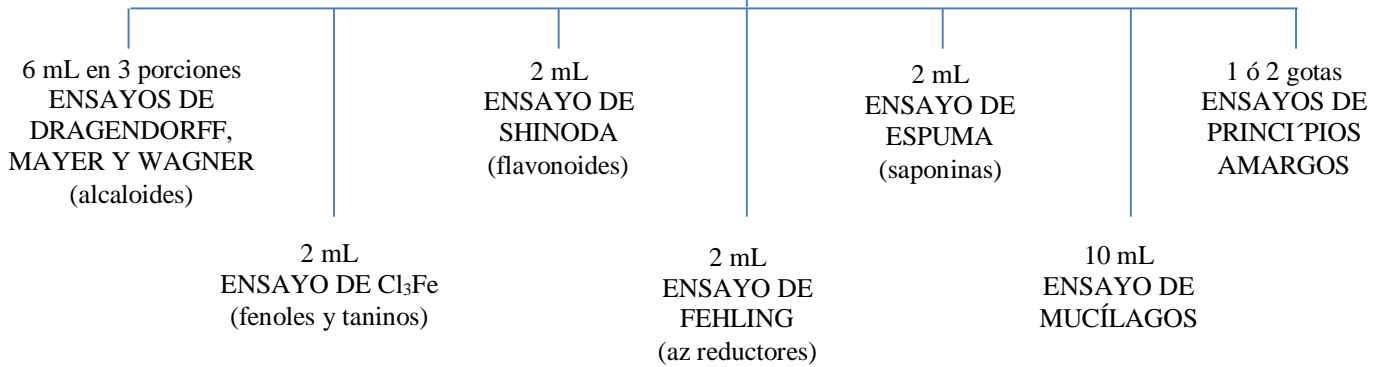
EXTRACTO ALCOHÓLICO

Dividir en fracciones



EXTRACTO ACUOSO

Dividir en fracciones



ENSAYO DE DRAGENDORFF

Utilizado para detectar la presencia de alcaloides, se debe tomar en cuenta que si el extracto está disuelto en solvente orgánico, este debe evaporarse en baño de agua y el residuo re disolverse en 1 ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Si se trata de un extracto acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar suavemente y dejar enfriar hasta acidez).

Para el ensayo, a la solución acuosa ácida se le añade 3 gotas del reactivo de Dragendorff, y se observa:

- Opalescencia: (+)
- Turbidez definida: (++)
- Precipitado: (+++)

ENSAYO DE WAGNER

Se parte de la solución ácida, de igual forma que en los casos anteriores. A esta solución, se le adiciona 2 ó 3 gotas del reactivo de Wagner y se reporta los resultados de igual forma que en la reacción anterior.

ENSAYO DE MAYER

Se parte de la solución ácida, de igual forma que en los casos anteriores. A esta solución, se le adiciona 2 ó 3 gotas del reactivo de Mayer y se reporta los resultados de igual forma que en la reacción anterior.

ENSAYO DE LIEBERMAN-BUCHARD

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

Para ello, si la alícuota no se encuentra en cloroformo debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo re disolverse en 1 ml de cloroformo. Se adiciona 1 ml de anhídrido

acético y se mezcla bien. Por la pared de tubo de ensayo se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración.

- Rosado-azul muy rápido
- Verde intenso-visible aunque rápido
- Verde oscuro-negro-final de la reacción

El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos. Para realizar este ensayo no puede haber agua en el medio de reacción pues esta con el ácido sulfúrico reacciona de forma violenta y puede ocurrir un accidente.

La reacción de Lieberman-Buchard es también utilizada 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.

ENSAYO DE BORNTRAGER

Es útil para detectar la presencia de quinonas. Si la alícuota no está 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 o amonio al 5 % en agua. Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación.

El ensayo es positivo cuando la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado, en este caso se reporta (++) , ó, rojo para lo cual se reporta (+++).

ENSAYO DE BALJET

Es útil para reconocer la presencia de compuestos con agrupamientos lactónico, en particular Cumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar resultado positivo. Si la alícuota de la muestra a probar no está en alcohol, debe evaporarse el solvente en

baño de agua y se disuelve en 1 ml de alcohol. Seguidamente, se añade 1 ml del reactivo. La prueba es positiva, cuando aparece una coloración o precipitado de color rojo (++) y (+++) respectivamente.

ENSAYO DE SUDAN III

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos grasos, para ello, cuando un extracto etéreo se evapora a sequedad en presencia de una solución de Sudan III al 0.6 % en glicerina-agua (1:1). La aparición de gotas oleosas de color rojo oscuro, indica la presencia de lípidos y/o aceites esenciales.

ENSAYO DE CATEQUINAS

Para ello, tomar de la solución alcohólica obtenida, una gota con la ayuda de un capilar y aplique la solución sobre papel filtro. Sobre la mancha aplique solución de Carbonato de Sodio.

La aparición de una mancha verde carmelita a la luz UV, indica positiva la prueba.

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.

ENSAYO DE ESPUMA

Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esteroideal 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.

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 en alcohol, el ensayo determina tanto fenoles como taninos. A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionan 3 gotas de 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 3 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.

ENSAYO DE NINHIDRINA

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general.

A la fracción disuelta en 1 ml de etanol se le adiciona 1 ml de solución de ninhidrina al 5%. Se calienta en baño de agua de 5 a 10 minutos. Si aparece una coloración azul o violeta el ensayo es positivo.

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 en 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.

ENSAYO DE ANTOCIANIDINAS

Permite reconocer en los extractos la presencia de estas estructuras de secuencia C₆-C₃-C₆ del grupo de los flavonoides.

Se calienta 2 ml del extracto etanólico por 10 minutos con 1 ml de HCl concentrado. Dejar enfriar y luego adicionar 1 ml de agua y 2 ml de alcohol amílico. Agitar y dejar separar las 2 fases.

La aparición de color rojo a marrón en la fase amílica, indica ensayo positivo.

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.

ENSAYO DE PRINCIPIOS AMARGOS Y ASTRINGENTES

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

ANEXO No. 9. ESCALA DE MARHUENDA. (MANUAL DE TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN DEL CYTED)

GRADO DE LA ESCALA	CARACTERÍSTICA
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 úlcera 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 cuatro a cinco úlceras de grado 4.
7	Más de seis úlceras de grado 4.
8	Lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia.

ANEXO No. 10. ÍNDICE DE REFRACCIÓN Y PORCENTAJE EN MASA DE SÓLIDOS SOLUBLES

TABLA 2. Índice de refracción y porcentaje en masa de sólidos solubles (sacarosa) correspondiente

Índice de Refracción	Contenido de sólidos solub. (Sacarosa)	Índice de Refracción	Contenido de sólidos solub. (Sacarosa)	Índice de Refracción	Contenido de sólidos solub. (sacarosa)	Índice de Refracción	Contenido de sólidos solub. (Sacarosa)
n_D^{20}	o/o (m/m)	n_D^{20}	o/o (m/m)	n_D^{20}	o/o (m/m)	n_D^{20}	o/o (m/m)
1,333 0	0	1,367 2	22	1,407 6	44	1,455 8	66
1,334 4	1	1,368 9	23	1,409 6	45	1,458 2	67
1,335 9	2	1,370 6	24			1,460 6	68
1,337 3	3	1,372 3	25	1,411 7	46	1,463 0	69
1,338 8	4			1,413 7	47	1,465 4	70
1,340 3	5	1,374 0	26	1,415 8	48		
		1,375 8	27	1,417 9	49	1,467 9	71
1,341 8	6	1,377 5	28	1,420 1	50	1,470 3	72
1,343 3	7	1,379 3	29			1,472 8	73
1,344 8	8	1,381 1	30	1,422 2	51	1,475 3	74
1,346 3	9			1,424 3	52	1,477 8	75
1,347 8	10	1,382 9	31	1,426 5	53		
		1,384 7	32	1,428 6	54	1,480 3	76
1,349 4	11	1,386 5	33	1,430 8	55	1,482 9	77
1,350 9	12	1,388 3	34			1,485 4	78
1,352 5	13	1,390 2	35	1,433 0	56	1,488 0	79
1,354 1	14			1,435 2	57	1,490 6	80
1,355 7	15	1,392 0	36	1,437 4	58		
		1,393 9	37	1,439 7	59	1,493 3	81
1,357 3	16	1,395 8	38	1,441 9	60	1,495 9	82
1,358 9	17	1,397 8	39			1,498 5	83
1,360 5	18	1,399 7	40	1,444 2	61	1,501 2	84
1,362 2	19			1,446 5	62	1,503 9	85
1,363 8	20	1,401 6	41	1,448 8	63		
		1,403 6	42	1,451 1	64		
1,365 5	21	1,405 6	43	1,453 5	65		

ANEXO No. 11. TAMIZAJE FITOQUÍMICO. LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES-ESPOCH



FOTOGRAFÍA No. 8. ENSAYO DE CLORURO FÉRRICO (+) EN EXTRACTO ALCOHÓLICO



FOTOGRAFÍA No. 9. EXTRACTO ALCOHÓLICO



FOTOGRAFÍA No. 10. PRUEBA DE ANTOCIANIDINAS (+) EN EXTRACTO ALCOHÓLICO



FOTOGRAFÍA No. 11. ENSAYO DE BORNTRAGER (-) EN EXTRACTO ALCOHÓLICO



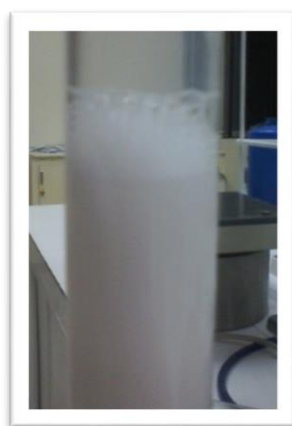
FOTOGRAFÍA No. 12. ENSAYO DE LIEBERMAN BUCHARD (+) EN EXTRACTO ALCOHÓLICO



FOTOGRAFÍA No. 13. ENSAYO DE SHINODA (-) EN EXTRACTO ALCOHÓLICO



FOTOGRAFÍA No. 14. ENSAYO DE FEHLING (-) EN EXTRACTO ALCOHÓLICO



FOTOGRAFÍA No. 15. ENSAYO DE ESPUMA (+) EN EXTRACTO ALCOHÓLICO



FOTOGRAFÍA No. 16. ENSAYO DE RESINAS (+) EN EXTRACTO ALCOHÓLICO



FOTOGRAFÍA No. 17. EXTRACTO ACUOSO



FOTOGRAFÍA No. 18. ENSAYO DE ESPUMA (+) EN EXTRACTO ACUOSO



FOTOGRAFÍA No. 19. ENSAYO DE BALJET (+) EN EXTRACTO ETÉREO



FOTOGRAFÍA No. 20. ENSAYO DE SUDÁN (+) EN EXTRACTO ETÉREO



FOTOGRAFÍA No. 21. ENSAYO DE LIEBERMAN BUCHARD (+) EN EXTRACTO ETÉREO

**ANEXO No. 12. CONTROL DE CALIDAD. LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES-ESPOCH.
MARZO 2013**



FOTOGRAFÍA No. 22. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD. MÉTODO DE DESECACIÓN EN ESTUFA DE AIRE CALIENTE



FOTOGRAFÍA No. 23. DETERMINACIÓN DE CENIZAS. MÉTODO DE INCINERACIÓN EN MUFLA



FOTOGRAFÍA No. 24. DETERMINACIÓN DE DENSIDAD RELATIVA. MÉTODO PICNOMÉTRICO

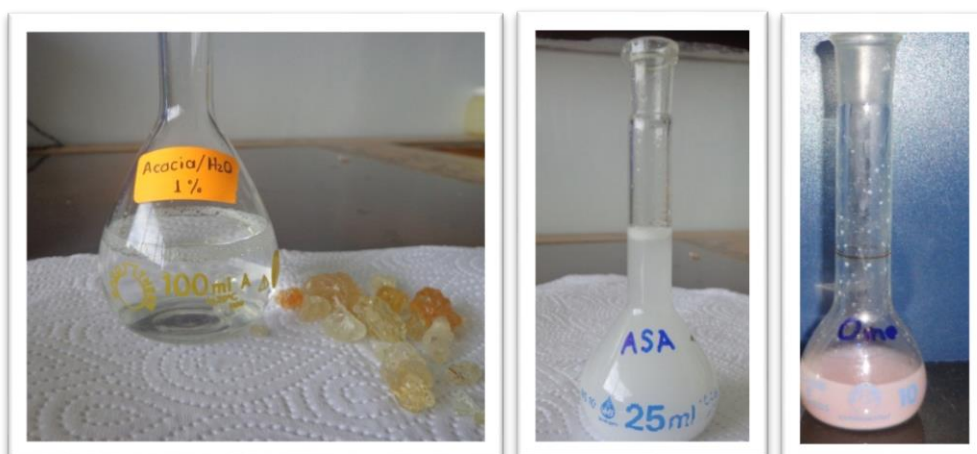
ANEXO No. 13. MATERIA PRIMA EMPLEADA



FOTOGRAFÍA No. 25. RECOLECCIÓN DE SAVIA DE SANDE



FOTOGRAFÍA No. 26. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 81 mg (BLAQUETA - LIFE) – OMEPRAZOL 20 mg (LABOVIDA)



FOTOGRAFÍA No. 27. ACACIA/AGUA 1% (VEHÍCULO)- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO – OMEPRAZOL



FOTOGRAFÍA No. 28. DILUCIONES EN AGUA DE SAVIA DE SANDE AL 90%, 60%, 30% AFORADOS A 10 mL

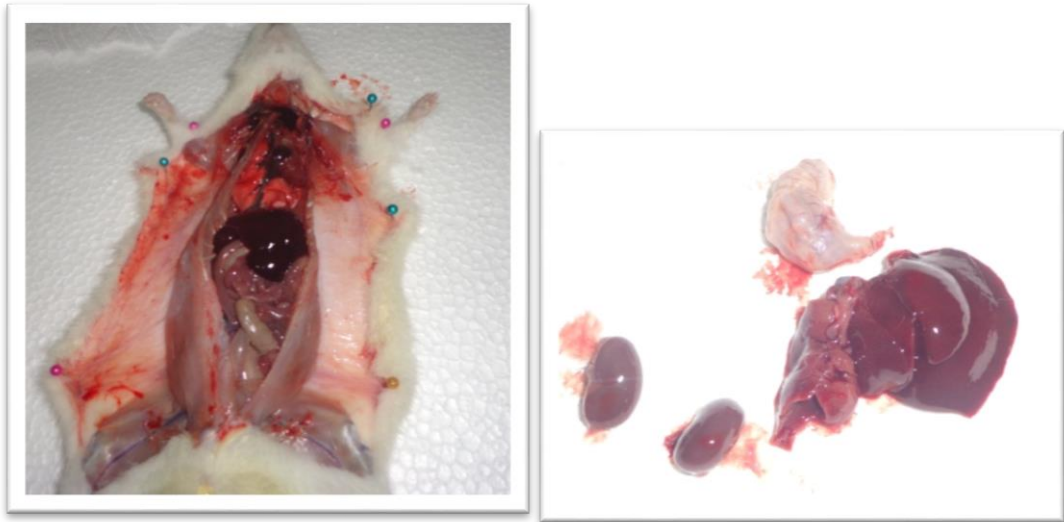
ANEXO No. 14. ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS Y LAPAROTOMÍA. BIOTERIO-ESPOCH. ABRIL. 2013



FOTOGRAFÍA No. 29. TOMA DE PESOS



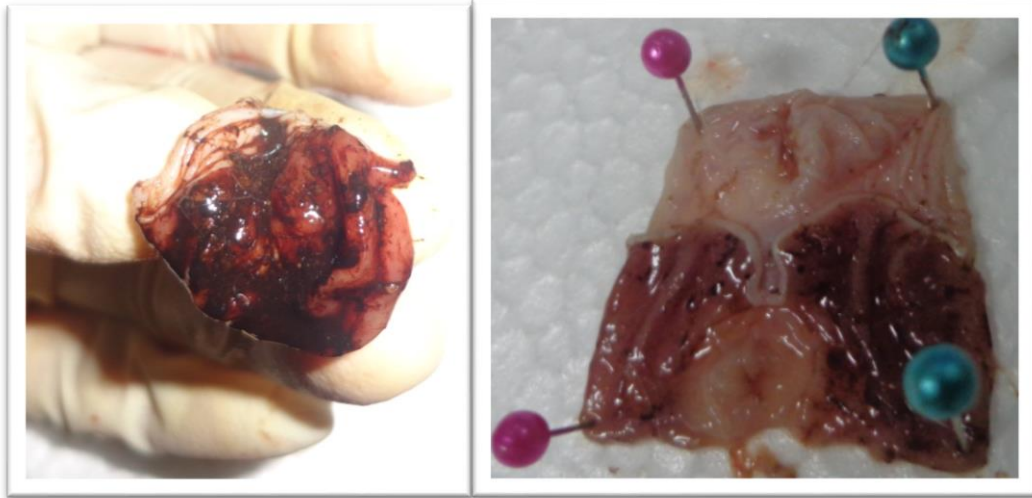
FOTOGRAFÍA No. 30. ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS VÍA OROGÁSTRICA



FOTOGRAFÍA No. 31. LAPAROTOMÍA Y EXTRACCIÓN DE ÓRGANOS FARMACOCINÉTICOS



FOTOGRAFÍA No. 32. ESTÓMAGO R3 - LOTE G1. CONTROL (+)



FOTOGRAFÍA No. 33. ESTÓMAGO R5 - LOTE G2. CONTROL (-)



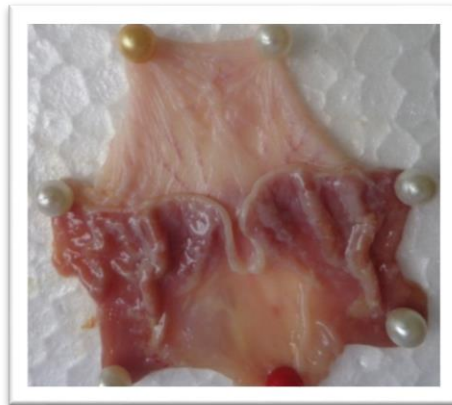
FOTOGRAFÍA No. 34. ESTÓMAGO R17 – LOTE G3. TRATAMIENTO 1



FOTOGRAFÍA No. 35. ESTÓMAGO R19 – LOTE G4. TRATAMIENTO 2



FOTOGRAFÍA No. 36. ESTÓMAGO R20 – LOTE G5. TRATAMIENTO 3



FOTOGRAFÍA No. 37. ESTÓMAGO H4 – LOTE G6. TOXICIDAD AGUDA