

"AÑO DE LA INVERSIÓN PARA EL DESARROLLO RURAL Y LA SEGURIDAD ALIMENTARIA"

UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA" DE ICA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



**Efecto Citoprotector y Anti secreto Gastrico de las fracciones de eter de petróleo
y acetato de etilo obtenidos de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik
"Chichicara"**

TESIS

Para optar el título profesional de:

Químico Farmacéutico

AUTORES:

Bach. Canales Matta, Félix Manuel Wilbert
Bach. De la Cruz Peña, Jhonatan Carlos

ASESORES:

Dra. Chávez Orellana, Santos Haydee
Mg. Torres Veliz, Ernesto

ICA - PERÚ

2014

DEDICATORIA

A mi familia, y asesores en general,
por el apoyo, consejos, ánimos;
y perseverancia brindadas durante
el desarrollo del presente trabajo.

Manuel Canales

A mis queridos padres, por su apoyo en
todo momento y por la motivación
constante, que sin ellos no hubiera sido
posible llegar a ser lo que soy hasta
ahora.

Jhonatan de la Cruz

AGRADECIMIENTO

Nuestro sincero agradecimiento a:

- Dra. Santos Haydee, Chávez Orellana, por su valioso apoyo durante la dirección de la presente tesis de grado.
- Mg. Ernesto, Torres Veliz, por su valioso apoyo durante la dirección de la presente tesis de grado, y así mismo por facilitar las instalaciones del laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.
- Asociación Científica de Investigación Farmacéutica (ACIF), por su apoyo en facilitar las instalaciones del Laboratorio de Productos Naturales de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

ÍNDICE

Resumen

Summary

	Pág.
1. Introducción	1
1.1. Objetivo General	2
1.2. Objetivos Específicos	3
2. Marco teórico	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. Estudio Botánico	5
2.3. Estudio Farmacológico	7
2.4. Tratamiento	10
3. Parte Experimental	13
3.1. Materiales y Métodos	13
3.2. Métodos	14
3.3. Estudio fitoquímico de la especie <i>Capsella bursa-pastoris</i> (L) Medik "Chichicara"	15
3.4. Determinación del efecto citoprotector gástrico de la especie <i>Capsella bursa-pastoris</i> (L) Medik "Chichicara"	22
3.5. Determinación del efecto antisecretor gástrico de la especie <i>Capsella bursa-pastoris</i> (L) Medik "Chichicara"	26
3.6. Tratamiento estadístico de datos	29

3.7. Consideraciones éticas	29
4. Resultados	30
5. Discusión	43
6. Conclusiones	45
7. Referencias Bibliográficas	46
8. Anexo	50

RESUMEN

La úlcera es una enfermedad crónica producida por un desequilibrio entre los agentes irritativos locales y mecanismos protectores de la mucosa, siendo la hipersecreción ácida un factor clave en su patogenia. En la Medicina Tradicional Peruana la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik, "Chichicara" es usada como infusión frente a este padecimiento. **Objetivo:** Validar el uso medicinal mediante modelos farmacológicos y determinar los tipos de metabolitos secundarios presentes. **Metodología:** La planta entera se recolectó mediante un muestreo no aleatorio en el poblado de Ccayau, provincia de Lucanas, región de Ayacucho; a la cual se le realizó el método de extracción por reflujo con etanol. Para los ensayos farmacológicos, el extracto etanólico total se sometió a partición con solventes de diferente polaridad (Acetato de etilo y Éter de petróleo), las cuales fueron administradas a dosis de 250 y 500 mg/Kg en los modelos de "Inducción de úlcera aguda por Etanol absoluto", "Inmovilización y Frío" en ratones; y para el modelo "Ligadura de píloro" en ratas. Los resultados estadísticos se obtuvieron de los Índices de ulceración, los que se compararon mediante el análisis de varianza (ANOVA). **Resultados y conclusiones:** Las fracciones que mostraron mayor actividad citoprotectora y antisecretora frente al Modelo de inducción de Úlcera aguda por Etanol absoluto, fue la de Acetato de etilo a dosis 500 mg/Kg ($p < 0,05$); ($p = 0.0$); en el modelo de Inducción de úlcera aguda por Inmovilización y Frío fue la fracción Etérea a dosis de 500 mg/Kg ($p < 0,05$); ($p = 0.0$); y en el modelo de Ligadura de píloro fue la fracción de Acetato de Etilo a dosis de 500 mg/Kg ($p < 0,05$); ($p = 0.0$).

Palabras claves: Úlcera, hipersecreción, *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik, Screening Fitoquímico, ANOVA.

SUMMARY

The ulcer is a chronic disease caused by an imbalance between local irritative agents and mucosal protective mechanisms, acid hypersecretion being a key factor in its pathogenesis. In Traditional Peruvian Medicine species *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik, "chichicara" is used as infusion against this disease.

Objective: To validate the medicinal use by pharmacological models and determine the types of secondary metabolites. **Methodology:** The whole plant was collected by a non-random sampling Ccayau populous province of Lucanas region of Ayacucho; to which the method was performed by reflux extraction with ethanol. For the pharmacological tests, the total ethanol extract was partitioned with solvents of different polarity (Ethyl acetate and Petroleum ether), which were administered at doses of 250 and 500 mg/Kg in models "Induction of ulcer acute by Ethanol absolute", "Freezing and Cold" in mice; and for the model "Pylorus ligation" in rats. Statistical results were obtained from the indices ulceration, which were compared by analysis of variance (ANOVA). **Results and conclusions:** The fractions showed greater antisecretory and cytoprotective activity against ulcer Model induction by acute Ethanol absolute, was to Ethyl acetate at doses 500 mg/kg ($p < 0.05$); ($p = 0.0$); in the Model of ulcer induction by Acute Immobilization and cold was the ethereal fraction at doses of 500 mg/kg ($p < 0.05$); ($p = 0.0$); and in the pylorus ligation model fraction was ethyl acetate at a dose of 500 mg/kg ($p < 0.05$); ($p = 0.0$).

Keywords: Ulcer, hypersecretion, *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik, Screening Phytochemistry, ANOVA.

1. INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica es considerada una enfermedad multifactorial y poli genética; según datos estadísticos correspondientes a los últimos años, la prevalencia de esta patología se sitúa en torno al 10 y 15% de la población mundial, siendo la incidencia de úlcera gástrica entre 0,3 – 0,4 %; y el de úlcera duodenal es del 1%. El término úlcera se refiere a la pérdida de uniformidad de cualquier superficie histológica, y su fisiopatología se presenta como un desequilibrio entre los factores agresivos como el ácido gástrico, pepsina, *Helicobacter pylori* y defensivos de la mucosa gástrica como el mucus, ion bicarbonato, barrera epitelial y prostaglandina E de la mucosa gastroduodenal, la que conllevan a la aparición de lesiones en el estómago y/o duodeno, en forma de heridas más o menos profundas.

Anteriormente se consideraba que la causa más frecuente de la úlcera era una secreción excesiva de ácido clorhídrico la cual se caracterizaba por la aparición de lesiones ulcero erosivas en la mucosa digestiva. ^[1, 2]

De acuerdo a las referencias bibliográficas los factores que pueden inducir o facilitar la aparición de úlceras pépticas, gástricas o duodenales son: predisposición genética; anormalidades en la secreción de ácido y pepsina; estrés emocional; retardo del vaciamiento gástrico y; factores exógenos, como: tabaquismo, uso de bebidas que contienen alcohol y/o cafeína, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), terapia con adrenocorticosteroides, presencia de agentes infecciosos (*Helicobacter pylori*), bacteria que infecta a un 50 % de la población, pero tan solo entre un 10 y 20 % de las personas infectadas tienden a desarrollar úlceras ^[3, 4].

Entre los fármacos empleados frente al tratamiento farmacológico están el uso de los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, los cuales son usados en los desórdenes relacionados con la secreción gástrica, incluyendo reflujo gastroesofágico, enfermedades de úlcera péptica ocasionadas por el estrés, *Helicobacter pilory* y antiinflamatorios no esteroideos; otra opción terapéutica es el uso de antiácidos locales, sistémicos, y agentes protectores de la mucosa gástrica (sucralfato, análogos de prostaglandinas, etc.) [1].

Con el uso prolongado de estos fármacos, las personas se encuentran más propensas a sufrir los efectos adversos, razón por la cual cada vez se va limitando su administración. La OMS considera que para el año 2020 la población mundial habrá alcanzado la cifra de 7500 millones de habitantes de los cuales el 75 % vivirá en países en vías de desarrollo, que hoy consume menos del 15 % del mercado farmacéutico, lo que hace suponer que esta masa poblacional buscará cada vez más plantas medicinales como principal recurso terapéutico para satisfacer sus necesidades de salud [5], tal como se demuestra en el poblado de Ccayau, provincia de Lucanas, región de Ayacucho; que usan a la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik “Chichicara” o “Bolsa de Pastor” en forma de infusión como una alternativa no farmacológica frente a esta patología.

Por todo lo expuesto se planteó como objetivo general:

Evaluar el Efecto Citoprotector y Antisecretor Gástrico de las fracciones de éter de petróleo y acetato de etilo obtenidos por partición del extracto etanólico total de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik “Chichicara”.

Así como también los siguientes objetivos específicos:

1. Obtener el extracto etanólico total de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik "Chichicara".
2. Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico total de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik "Chichicara".
3. Obtener las fracciones de éter de petróleo y acetato de etilo, a partir del extracto etanólico total de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik "Chichicara".
4. Determinar el efecto citoprotector gástrico de las fracciones éter de petróleo y acetato de etilo de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara" por los Método de "Inducción Úlcera con Etanol Absoluto" y de "Inmovilización y Frío", en ratones.
5. Determinar el efecto antisecretor gástrico de las fracciones éter de petróleo y acetato de etilo de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara" por el Método de "Ligadura de Píloro" en ratas.

2. MARCO TEORICO

2.1. ANTECEDENTES

Los países ricos definen al Perú como un país pobre del tercer mundo. En realidad posee muchas riquezas y entre estas una inestimable; las plantas. Es uno de los países de mayor biodiversidad en el mundo. Los pobladores de las zonas rurales utilizan esta riqueza como principal recurso terapéutico. En estas zonas los conocimientos acerca de las plantas medicinales han asumido, en el curso de los siglos la forma de un verdadero patrimonio, junto con el conocimiento de la actividad terapéutica de animales y minerales.⁽⁶⁾

La OMS (Organización Mundial de Salud) reconoció la importancia de preservar y promover el uso racional de los conocimientos de la medicina tradicional, conocimientos respaldados por experiencias terapéuticas transmitidas a lo largo de los siglos. Uso racional quiere decir estudio científico de las plantas para convalidar los usos populares. Junto a las plantas medicinales cuyo uso ya está codificado, por ejemplo en antiguas farmacopeas y en textos de medicina india o china, existen todavía muchas plantas no estudiadas, muchas veces ni mencionadas en la literatura científica. Entre las últimas muchas pertenecen a la flora andina y amazónica.

El primer paso hacia este tipo de estudio es la investigación etnobotánica, que consiste en la recopilación de las informaciones sobre el uso popular de las plantas medicinales. Con este estudio se quiere también reevaluar la medicina popular como fuente de salud no solo por aquellos que no tienen recursos económicos que no pueden “comprar” la salud; sino, también para quien que no

creo que por reestablecer el equilibrio físico sean indispensables los fármacos de síntesis.

2.2. ESTUDIO BOTÁNICO ⁽⁷⁾.

Capsella bursa-pastoris es una especie fanerógama, herbácea, anual oriunda del este de Europa y Asia Menor aunque naturalizada en muchas partes del mundo, en especial en regiones de clima frío y considerada como hierba común.

Esta herbácea con no más de 40 cm es inconfundible, al ver sus frutos, característica definitoria dentro de la familia. Su flor menuda, de apenas 4 mm, desde finales de invierno y ya casi todo el año (si este no es muy seco) es blanca con pequeñas líneas rojizas, las hojas se disponen en roseta basal. Sus frutos en forma acorazonada (silículas) recuerdan la forma de una bolsa, de ahí el nombre vulgar de zurroncillo o bolsa de pastor.(Fig1.)

La *Capsella bursa-pastoris*, o bolsa de pastor, es considerada una planta protocarnívora única, ya que sólo puede capturar a sus presas durante un período de su ciclo de vida. Las semillas de la planta, al humedecerse, secretan un líquido viscoso (mixospermia) que atrae activamente y mata a sus presas. También hay evidencia de actividad de la proteasa y absorción de nutrientes. El único criterio carnívoro no explorado es que tanto se beneficia la planta con sus adaptaciones carnívoras.

Aunque en infusión su gusto es muy desagradable, actualmente, ciertas casas comerciales de medicina naturista la utilizan como tratamiento sintomático de las menorragias y metrorragias y son cultivadas para este fin.

La decocción de la planta se usa para tratar afecciones digestivas (diarrea, disentería), tuberculosis, dismenorrea, hipertensión, hematuria hemorragia, metrorragia y nefritis ^(8, 9).

Por vía tópica y oral se aplica para tratar úlceras, fibromas, tumores y diversas formas de cáncer, inflamación e irritación de las mucosas; el polvo de hojas secas se usa para secar heridas. La tintura de la planta fresca se usa para regular desordenes menstruales, cistitis, urolitiasis y diarreas ^(8, 9).



Fig 1. *Capsella bursa-pastoris* en su hábitat natural

2.3. ESTUDIO FARMACOLÓGICO

2.3.1. ULCERA PÉPTICA

La úlcera péptica es una enfermedad crónica recurrente, en la cual por acción del ácido y la pepsina, además de factores predisponentes, se produce lesión ulcerosa de la mucosa digestiva, es decir una solución de continuidad que atraviesa la capa muscular de la mucosa (Fig 2.) en cualquiera de los segmentos superiores del tubo digestivo.

La fisiología gástrica consiste en la secreción ácida en forma de ácido clorhídrico; éste se forma cuando la bomba ATPasa - H⁺/K⁺ (localizada en las membranas de las células parietales) expulsa hidrógeno a cambio de iones potasio, y se conjuga con la secreción de cloruro. El estímulo de las células parietales puede producirse a través de varios mecanismos: estimulación nerviosa (vagal), endocrina (principalmente gastrina) y local (histamina liberada por los mastocitos). La estimulación vagal y de gastrina actúan incrementando el calcio intracelular, mientras que la estimulación de histamina activa la formación de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) ⁽¹⁰⁾.

La aparición de las lesiones ulcerosas en las mucosas proviene del desequilibrio entre los agentes irritativos locales y los mecanismos protectores. Entre los primeros destaca la propia secreción ácida gástrica, ácidos biliares, *Helicobacter pylori* y enzimas proteolíticas como la pepsina; entre los mecanismos protectores destaca la secreción de moco, de carácter glucoproteico, ión bicarbonato (segregado por células mucosas del antro y del duodeno), barrera epitelial y

prostaglandina E de la mucosa gastroduodenal. Las concentraciones elevadas de ácido pueden producir por sí mismas, una lesión aguda en la mucosa del tubo digestivo alto. Niveles de ácido más fisiológicos no causan lesión directa, pero tienen un papel permisivo en el desarrollo de las erosiones (ulceraciones) provocadas por otras causas.

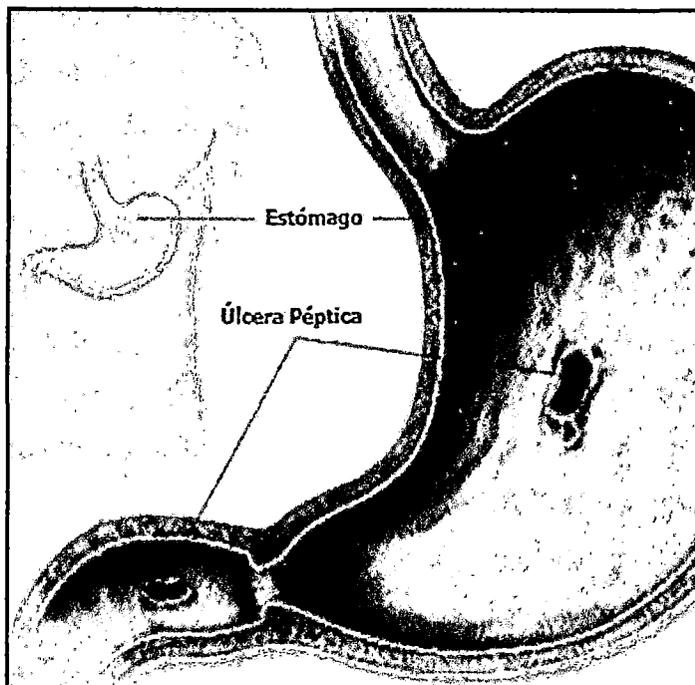


Fig 2. Úlcera Péptica.

2.3.2 Tipos de Úlcera [1]:

Tipo I: Se caracterizan por estar localizadas en la curvatura menor. Puede deberse al tipo de circulación de la curvatura menor (más fácilmente expuesto a alteraciones) y a la gran tensión cinética ejercida por las contracciones peristálticas. Se caracterizan por: hiposecreción, hipoacidez; algunos investigadores consideran que el encontrar un pH alto no significa siempre que la cantidad de ácido es producido en poca cantidad, y más bien es por alteraciones de la mucosa se produce retrodifusión del ión hidrógeno con aumento del pH.

Tipo II: asociadas con úlceras duodenales. Se caracterizan por tener pH bajo, por la hipersecreción de ácido. El factor irritativo es claro, que aprovecha cuando hay disminución de los factores defensivos. En estudios de vaciamiento gástrico se observó que era el único tipo que presentaba retraso en el vaciamiento gástrico, cosa que no ocurría en las de tipo I y III.

Tipo III: asociadas con úlceras prepilóricas. Se caracterizan por que hay pérdida de mecanismos defensivos (alteración de la barrera mucosa). Existe un reflujo de bilis al estómago (se comprueba por endoscopia), que tiene un gran poder detergente y que desintegra la barrera mucosa.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son: epigastralgia (dolor tipo ardor quemante en epigastrio); en úlcera gástrica, el dolor aumenta con la comida, se acompaña de náusea y se proyecta hacia el dorso; en contraste a la úlcera duodenal que suele ser nocturno, se alivia con la comida y antiácidos, el dolor es intermitente y su presencia y severidad no guarda relación con la actividad de la úlcera, ya que hay muchos casos asintomáticos ^[1].

2.4. TRATAMIENTO ^[1,4]

El tratamiento farmacológico de la úlcera gástrica se clasifica de acuerdo a su mecanismo de acción: Inhibidores de la secreción ácida, dentro de ellos se encuentran, antihistamínicos H₂, inhibidores de la bomba ATPasa- H⁺/K⁺, anticolinérgicos y antagonistas de la gastrina. Otros tratamientos, lo constituyen los neutralizantes de la secreción ácida, antiácidos; protectores de la mucosa como son sales de bismuto coloidal, sucralfato y análogos de la prostaglandinas y finalmente los Erradicadores de *H. pylori*.

Los inhibidores de la ATPasa-H⁺/K⁺ actúan selectivamente sobre el eslabón final del proceso de secreción ácida gástrica, la ATPasa-H⁺/K⁺ o bomba de protones. Esta enzima representa un paso obligatorio en el proceso de secreción de H⁺, y en contraste con los antagonistas H₂, la capacidad inhibitoria de estos fármacos es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida. Todos ellos tienen propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas muy similares, siendo el omeprazol el compuesto principal de esta familia.

Más del 90% de pacientes con úlcera duodenal y el 80-90% de pacientes con úlcera gástrica tienen infección con *H. pylori* en antro pilórico, siendo el más utilizado el esquema de erradicación triple: omeprazol, amoxicilina y claritromicina. El omeprazol forma parte del grupo de los inhibidores de la bomba de protones, inhibe la secreción ácida por interactuar en forma irreversible con la bomba de H⁺/K⁺ ATP asa de la célula parietal.

El omeprazol es una base débil ($pK_a=4$) que, tras absorberse en el intestino delgado y pasar a la sangre, alcanza la célula parietal. A valores de pH fisiológicos, la molécula no está cargada eléctricamente y atraviesa bien las membranas biológicas. En un medio ácido, como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal, su estructura molecular se protoniza, pierde la capacidad lipófila y no puede retornar al interior de la célula parietal. El omeprazol es un profármaco, ya que él mismo no interacciona con la bomba de protones, sino que requiere la conversión posterior de su forma protonizada en un compuesto tetracíclico activo (derivado sulfonamido) por el medio ácido existente en el canalículo secretor de la célula parietal.

El omeprazol es convertido a ácido sulfénico, el cual reacciona con los residuos de Cys-813 de la subunidad α catalítica de la bomba y origina el denominado complejo inhibitorio.

Los parámetros farmacocinéticos del omeprazol son: tiempo de vida media menor de 1 hora, biodisponibilidad 35-60%, volumen de distribución 0.3-0.4 L/kg y un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas 95% (especialmente albúmina y α_1 -glicoproteína ácida). Estudios en animales sugieren que puede atravesar la barrera hematoencefálica y la placentaria. Se metaboliza rápidamente en el hígado, originándose dos metabolitos (sulfona e hidroxioimeprazol) sin efecto antisecretor.

Aproximadamente el 80% de la dosis se elimina por la orina y el 20% por bilis. Los parámetros farmacocinéticos no son modificados en condiciones graves de insuficiencia renal, problemas hepáticos o en ancianos. Dentro de las reacciones adversas se encuentran: Ceguera transitoria, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, hepatotoxicidad, pancreatitis, rash, prurito. Interacciones farmacocinéticas: diazepam, fenitoína, warfarina, ketoconazol, carbamazepina, antirretrovirales ^[1,4].

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. MATERIALES Y METODOS

3.1.1. Material Biológico.

- 50 ratas machos, raza Sprague-Dawley, del Instituto Nacional de Salud, con peso de 225 ± 25 g.
- 120 ratones albinos cepa balb/c , del Instituto Nacional de Salud, con peso de 25 ± 5 g.
- Extracto seco de la especie vegetal *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik "Chichicara".

3.1.2. Material Farmacológico.

- Solución inyectable Pentobarbital Sódico 6,5 g/100 mL
- Omeprazol 40 mg Polvo Liofilizado Solución Inyectable

3.1.3. Reactivos.

- Etanol Absoluto
- Éter de petróleo
- Acetato de etilo
- Etanol de 97°
- Agua Destilada

3.1.4. Material de Laboratorio.

- Equipo de disección
- Suturas Seda Negra Trenzada 5/0 TC 15 y Catgut Crómico 2/0
- CR40 x 100 cm. (Cirugía S.A.)
- Jaulas anticoprofágicas.
- Bebederos de agua
- Comida para ratas procedente del Instituto Nacional de Salud.
- Viruta estéril

3.2. MÉTODOS

- Estudio Fitoquímico preliminar. (Olga Lock et al, 1994)
- Inducción de úlcera gástrica con Etanol Absoluto
- Inducción de úlcera gástrica por Inmovilización y frío
- Método experimental de ligazón de píloro según Shay modificado por Ibrahim et al. (2007)
- Comparación del efecto citoprotector y antisecretor con omeprazol. (Jainu Et al., 2006)

3.3. Estudio Fitoquímico de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik “Chichicara”.

3.3.1. Recolección y tratamiento de la muestra vegetal

La especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik “Chichicara”, fue recolectada en el mes de Marzo del 2014, en el poblado de Ccayau, provincia de Lucanas, región de Ayacucho a 3800 m.s.n.m. (Fig 3.), la recolección se hizo en horas de la mañana, mediante cortes con un tijera de podar.

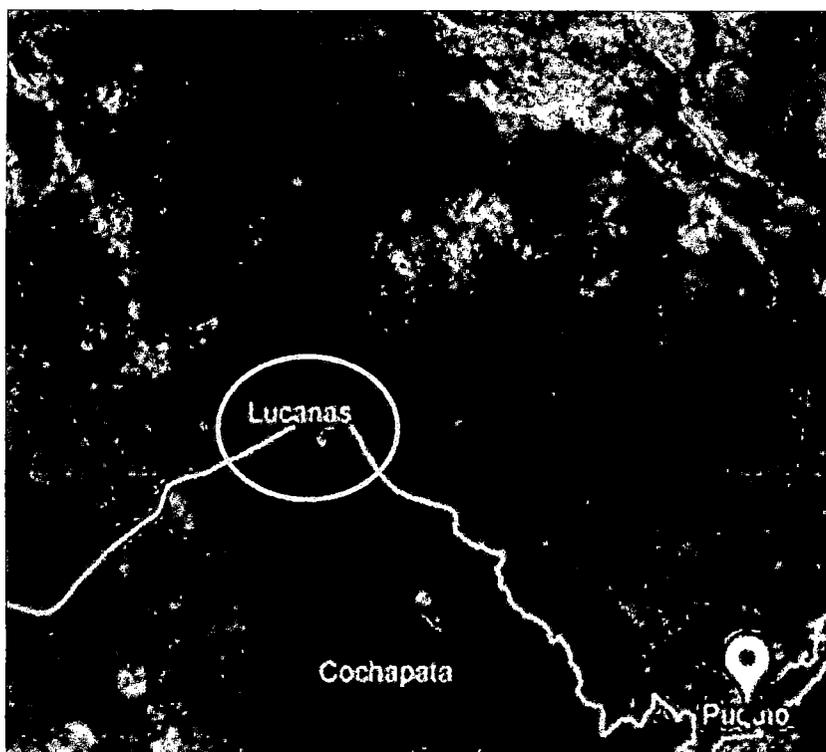


Fig 3. Localización de *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik “Chichicara”

Una vez hecha la recolección, se procedió a seleccionar la muestra vegetal en buen estado y se colocó en bolsas de papel para evitar la descomposición y luego se realizó su transporte al Laboratorio de Productos Naturales de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional "San Luis Gonzaga" de Ica. Se limpió la planta con paños húmedos para eliminar los residuos de tierra.

La muestra vegetal fue secada al aire libre en un lugar seco y sin presencia de rayos solares por un periodo de 15 días, al cabo de este tiempo se procedió a la molienda en un molino de martillos.

Por otro lado una muestra representativa de lo recolectado fue clasificada taxonómicamente en el herbario del Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por la Bióloga Mg. Joaquina Albán Castillo, según el sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

REINO	: Plantae
DIVISIÓN	: Magnoliophyta
CLASE	: Magnoliopsida
ORDEN	: Capparales
FAMILIA	: Brassicaceae
GÉNERO	: <i>Capsella</i>
ESPECIE	: <i>Capsella bursa-pastoris</i> (L.) Medik
NOMBRE VULGAR	: Chichicara

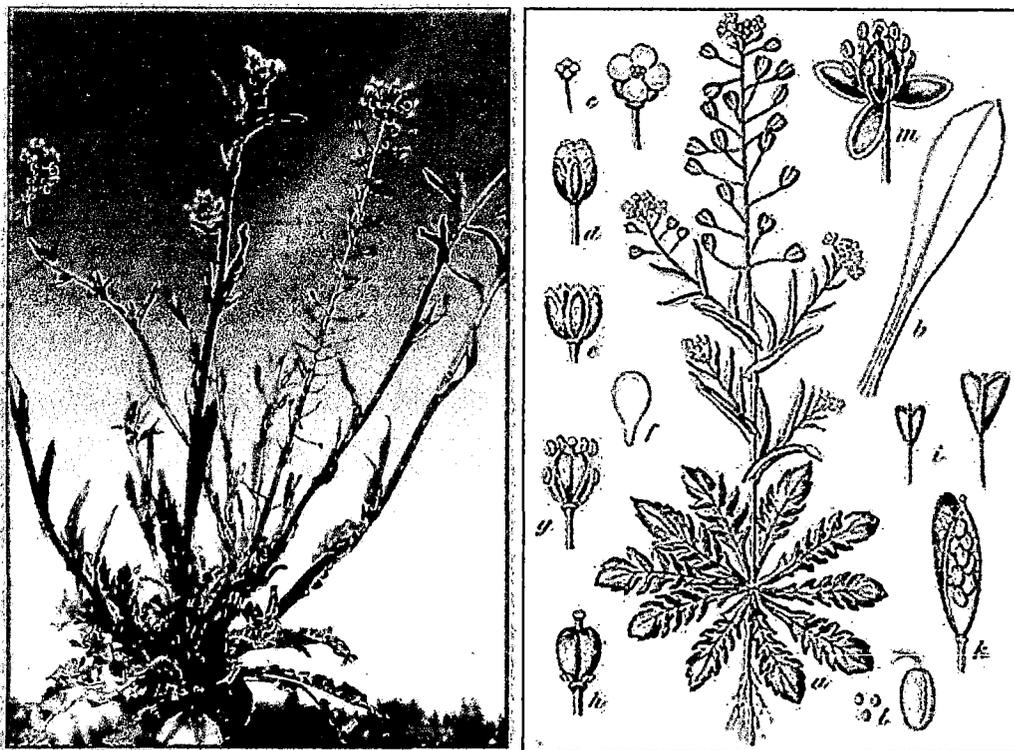


Fig 4. *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara"

3.3.2. Preparación del Extracto Etanólico Total

La muestra seca y molida (500 g) fue sometida al proceso de extracción mediante el Método de Reflujo por un período de 4 horas con alcohol de 97°.

Terminado el proceso se filtra en caliente y el extracto obtenido se concentra a presión reducida, utilizando un Evaporador Rotatorio (Marca Büchi) a 45°C; y posterior secado a temperatura ambiente, hasta obtener 100 g del extracto seco.

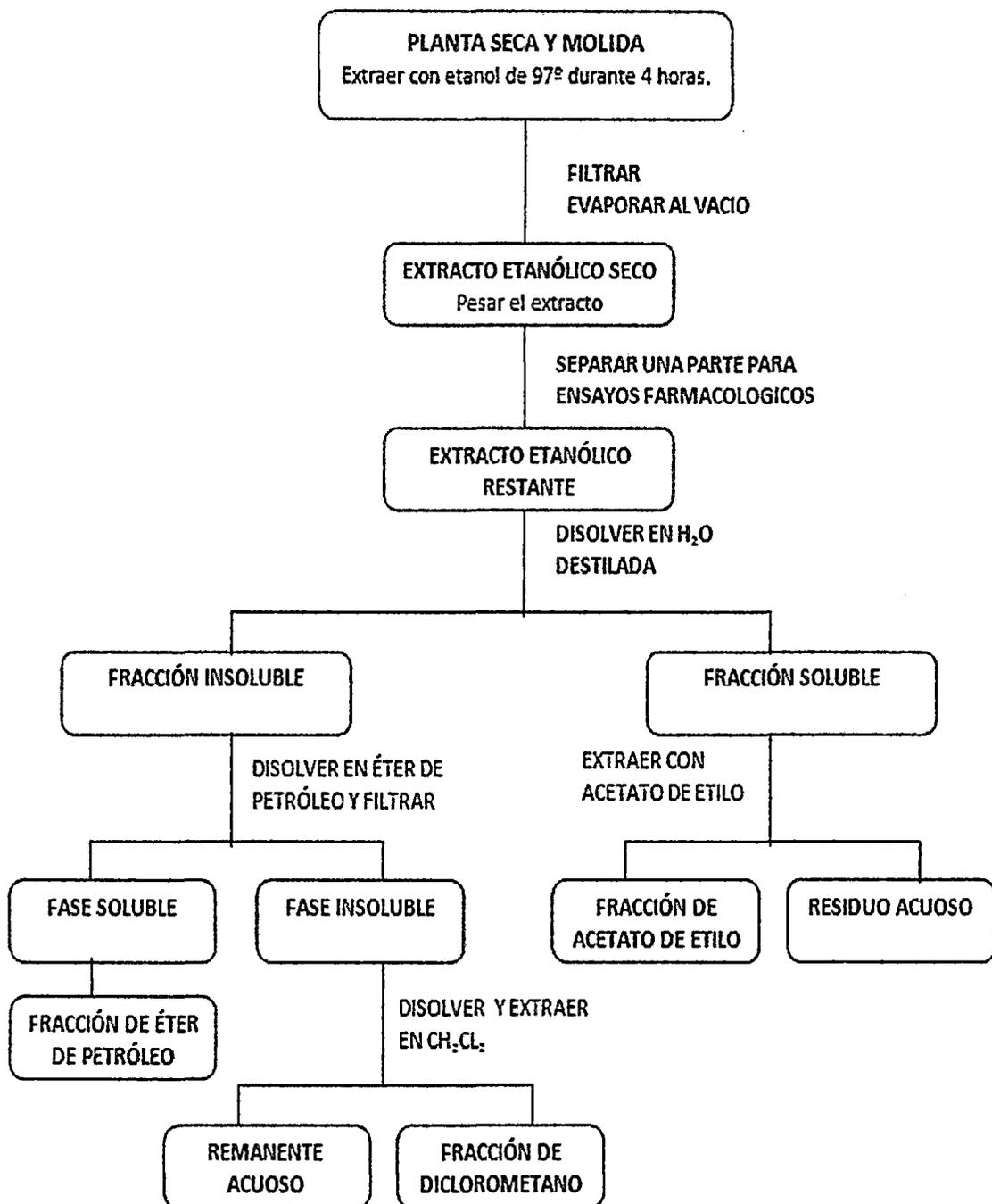
3.3.3. Fraccionamiento del extracto etanólico

Se separaron 30 g del extracto etanólico total seco para ensayos farmacológicos, la muestra restante fue suspendida en una mezcla de agua destilada: éter de petróleo (1:1) y posteriormente se extrae con solventes de diferente polaridad: éter de petróleo, diclorometano y acetato de etilo. (Ver flujograma N° 1).

Una vez obtenidas cada una de las fracciones, se concentra al vacío en un evaporador rotatorio.

En todas las fracciones se realizaron reacciones de caracterización para flavonoides, esteroides y triterpenos, catequinas y alcaloides.

Posteriormente las fracciones se sometieron a evaluación de la actividad gastroprotectora para determinar el o los extractos más activos.

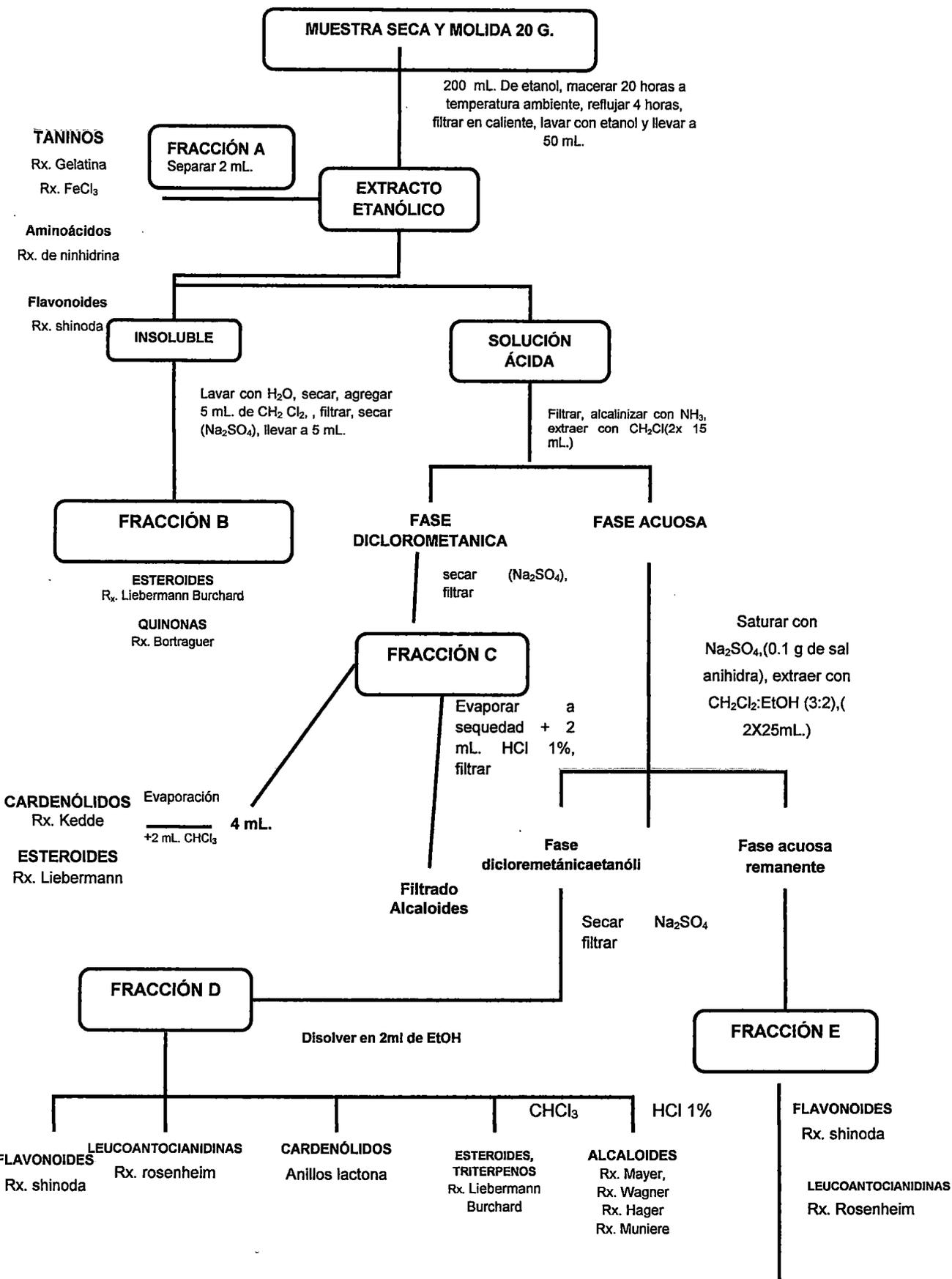


Flujograma N° 1. Fraccionamiento del extracto etanólico

3.3.4. Screening Fitoquímico

El screening o tamizaje fitoquímico es una de las etapas principales de la investigación fitoquímica, que permite determinar cualitativamente los principales grupos, o constituyentes químicos presentes en una planta, y a partir de allí, orientar la extracción y/o fraccionamiento de los grupos de mayor interés.

El reconocimiento de los metabolitos secundarios se realizó mediante reacciones de coloración o precipitación. (ver flujograma N° 2).



Flujograma N° 2. Screening fitoquímico

3.4. Determinación del efecto citoprotector gástrico de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik “Chichicara”

3.4.1. Inducción de úlcera Gástrica por Etanol Absoluto ^[5, 11, 12, 13]

❖ Diseño experimental para evaluar Citoprotección

- **Grupo I** “Control Negativo”: tratado únicamente con el vehículo al 10%, suero fisiológico y tween 80.
- **Grupo II** “Control Positivo”: tratado con el fármaco patrón, Omeprazol.
- **Grupo III** “Tratado con Agente Necrosante (Etanol Absoluto).
- **Grupo IV** “Tratado con extracto Éter de Petróleo 250 mg/Kg.
- **Grupo V** “Tratado con extracto Éter de Petróleo 500 mg/Kg.
- **Grupo VI** “Tratado con extracto Acetato de Etilo 250 mg/Kg.
- **Grupo VII** “Tratado con extracto Acetato de Etilo 500 mg/Kg.

❖ Procedimiento

Para la producción de úlceras se utiliza etanol absoluto a la dosis de 1mL/Kg, como control positivo se administró Omeprazol a una dosis de 10 mg/Kg de peso por vía oral.

Los sistemas fueron administrados por vía oral media hora antes de la administración del agente necrosante (etanol absoluto), en una proporción de 1 mL/ 100 g de peso del animal.

Transcurrida una hora de la administración del etanol, los animales se sacrificaron por dislocación cervical e inmediatamente se les efectuó laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago que es abierto por la curvatura mayor, lavándose cuidadosamente con una corriente suave de agua. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de tecnopor mediante alfileres observándose y cuantificándose las úlceras formadas para su valoración.

❖ CÁLCULOS:

El recuento se efectuó visualmente utilizando una lupa, midiéndose la longitud de cada una de las lesiones y sumándolas. El grado de ulceración se expresó como el total de milímetros contados (cuando la úlcera es puntiforme se considera una longitud de 0.5 mm).

Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control negativo, según la siguiente expresión ^[14]:

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

Siendo:

I.U.c: Índice de ulceración medio del grupo control negativo.

I.U.p: Índice de ulceración medio del grupo problema o control positivo.

3.4.2. Inducción de úlcera Gástrica por Inmovilización y Frio ^[15, 16].

❖ **Diseño experimental para evaluar citoprotección**

- **Grupo VIII** "Control Negativo": tratado únicamente con el vehículo al 10%, suero fisiológico y tween 80.
- **Grupo IX** "Control Positivo": tratado con el fármaco patrón, Omeprazol.
- **Grupo X** "Tratado con extracto Éter de Petróleo 250mg/Kg.
- **Grupo XI** "Tratado con extracto Éter de Petróleo 500mg/Kg.
- **Grupo XII** "Tratado con extracto Acetato de Etilo 250mg/Kg.
- **Grupo XIII** "Tratado con extracto Acetato de Etilo 500mg/Kg.

❖ **Procedimiento**

Para esta técnica se utilizó como control positivo Omeprazol a una dosis de 10 mg/Kg.

Media hora después de haber administrado los tratamientos por vía oral los animales fueron introducidos en tubos rígidos de plástico y colocados en una cámara frigorífica a una temperatura de 4° C durante un periodo de tres horas. Transcurrido este tiempo los animales se sacrificaron por dislocación cervical, e inmediatamente se les efectuó laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago que es abierto por la curvatura mayor, lavándose cuidadosamente con una corriente suave de agua. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de tecnopor mediante alfileres observándose y cuantificándose las úlceras formadas para su valoración.

❖ **CÁLCULOS:**

El recuento se efectuó visualmente utilizando una lupa, midiéndose la longitud de cada una de las lesiones y sumándolas. El grado de ulceración se expresó como el total de milímetros contados (cuando la úlcera es puntiforme se considera una longitud de 0.5 mm).

Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control negativo, según la siguiente expresión ^[14]:

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

Siendo:

I.U.c: Índice de ulceración medio del grupo control negativo.

I.U.p: Índice de ulceración medio del grupo problema o control positivo.

3.5. Determinación del efecto antsecretor gástrico de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik “Chichicara”

3.5.1. Método experimental de ligazón de Píloro según Shay modificado por Ibrahim et al. (2007) [12, 17].

❖ Diseño experimental para evaluar el efecto antsecretorio

- **Grupo XIV** “Control Negativo”: tratado únicamente con el vehículo al 10%, suero fisiológico y tween 80.
- **Grupo XV** “Control Positivo”: tratado con el fármaco patrón, Omeprazol.
- **Grupo XVI** “Tratado con extracto Éter de Petróleo 250mg/Kg.
- **Grupo XVII** “Tratado con extracto Éter de Petróleo 500mg/Kg.
- **Grupo XVIII** “Tratado con extracto Acetato de Etilo 250mg/Kg.
- **Grupo XIX** “Tratado con extracto Acetato de Etilo 500mg/Kg.

❖ Procedimiento

Para esta técnica se utilizó como control positivo Omeprazol a una dosis de 10 mg/Kg.

Media hora después de haber administrado los sistemas por vía oral a los animales se les practicó la ligadura de píloro, usando como anestésico solución inyectable de pentobarbital sódico 30mg/kg de peso vía IP.

A las 4 horas de haber practicado la ligadura de piloro, las ratas se sacrificaron por administración de sobredosis de solución inyectable de pentobarbital sódico 100 mg/kg de peso, Vía IP.

Los estómagos se retiraron, previa ligadura del esófago a nivel del diafragma para evitar el reflujo gástrico, luego se realizó una punción a nivel de la curvatura mayor del estómago; el jugo gástrico se recolectó en tubos de ensayo, luego se centrifugó para medir el volumen en mililitros.

El análisis del contenido gástrico se realizó individualmente para cada estómago, y cuando el volumen del jugo gástrico lo permita se realiza las determinaciones de acidez y pH.

El contenido gástrico de cada animal se centrifugó a 2000 rpm durante 20 minutos determinándose el volumen total, volumen líquido y volumen sólido.

Luego, se extrajo con cuidado el sobrenadante y se determinó los siguientes parámetros:

- **pH**, mediante tiras de pH y potenciómetro, este último si existe volumen suficiente.
- **Acidez**, se realizó la valoración con NaOH 0.1N en presencia del indicador naranja de metilo hasta viraje de rosa a amarillo.

Los estómagos de las ratas se abrieron a nivel de la curvatura mayor, lavados delicadamente con suero fisiológico para eliminar el detritus y fijados en una placa de tecnopor para la observación macroscópica y cuantificación de lesiones gástricas; luego, fueron colocados en un recipiente con formol tamponado (Formol 40% (100mL) + sodio fosfato monobásico monohidratado (4g) + sodio fosfato dibásico anhidro (6.5 g) + agua destilada csp un litro) para el estudio microscópico.

❖ **Indicadores de evaluación**

Estudio macroscópico y microscópico: Congestión, Edema,

Hemorragia expresados en Ninguno = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3.

Cantidad de jugo gástrico en mililitros.

pH de la Solución (Cuadro 3).

Miliequivalentes de iones hidrógeno determinar el grado de acidez (Cuadro 3)

3.6. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS

El procesamiento de la información fue mediante el software

Bioestadística SPSS versión 12.

Todos los resultados, cualitativos y cuantitativos, fueron expresados en promedio (media) y desviación estándar; los datos fueron sometidos a análisis de varianza (ANOVA). El intervalo de confianza fue del 95%, $p < 0.05$. (Jainu et al., 2006) ^[18].

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para evitar el sufrimiento de los animales de experimentación fue necesario la administración de un anestésico para realizar el procedimiento de la ligadura de píloro y antes de sacrificar a los animales.(Jainu et al., 2006; Pardo, 2005) ^[18, 19].

4. RESULTADOS

Cuadro N° 1. Resultados de la Identificación de Metabolitos Secundarios en la Especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara"

Prueba de Caracterización	Metabolito Secundario	Fracciones					
		A	B	C	D	E	F
Rx. Cloruro Férrico	Taninos	+					
Rx. De Ninhidrina	Aminoácidos	+					
Rx. Shinoda	Flavonoides	+			+	+	
Rx. Liebermann Burchard	Esteroides Triterpenoides	y/o	+	+	+		
Rx. Borträger	Antraquinonas		-				
Rx. Rosenheim	Leucoantocianidinas y Catequinas				+	+	
Rx. Draggendorff y Mayer	Alcaloides			+	+		
Prueba de Espuma	Saponinas						+

(+) positivo (-) negativo

Cuadro N° 2. Resultado de la Identificación de Metabolitos Secundarios en los Extractos de Diferente Polaridad.

Prueba de Caracterización	Metabolito Secundario	Fracciones		
		Éter de Petróleo	Acetato de Etilo	Residuo Acuoso
Rx. Shinoda	Flavonoides	-	+	+
Rx. Liebermann Burchard	Esteroides y/o Triterpenoides	+	+	-
Rx. Rosenheim	Leucoantocianidinas y Catequinas	-	+	+
Rx. Draggendorff y Mayer	Alcaloides	-	-	+

(+) positivo (-) negativo

Tabla N° 1. Efecto Citoprotector De Las Fracciones De *Capsella bursa-pastoris* (L.)Medik “Chichicara” En Modelo De Úlcera Gástrica Aguda Inducida Por Etanol Absoluto En Ratones

ANOVA unidireccional: % DE INHIBICION vs. GRUPOS EXPERIMENTALES

Fuente	GL	SC	CM	F	P
GRUPOS EXPERIMENTALES	5	23581.81	4716.36	30137.14	0.000
Error	24	3.76	0.16		
Total	29	23585.57			

S = 0.3956 R-cuad. = 99.98% R-cuad. (ajustado) = 99.98%

Método Estadístico ANOVA

				ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada			
Nivel	N	Media	Desv.Est.	+-----+-----+-----+-----			
1	5	0.000	0.000	*			
2	5	53.952	0.688			(*	
3	5	64.474	0.395			*	
4	5	80.256	0.396				*
5	5	85.788	0.326				*
6	5	63.156	0.214			*	
				+-----+-----+-----+-----			
				0	25	50	75

Desv.Est. agrupada = 0.396

Intervalo de Confianza de 95%

La prueba estadística ANOVA, con un $p=0.0$ a un 95 % de nivel de confianza (Tabla 1), indica que existe diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de % de inhibición de los grupos experimentales en el modelo de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto en ratones (Gráfica 1) ^[16].

Gráfica 1: Porcentaje de Inhibición de las Fracciones de Acetato de Etilo y Éter de Petróleo de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik “Chichicara” a dosis 250 y 500 mg/kg en el Modelo de Úlcera Gástrica Aguda Inducida por Etanol Absoluto en Ratones.

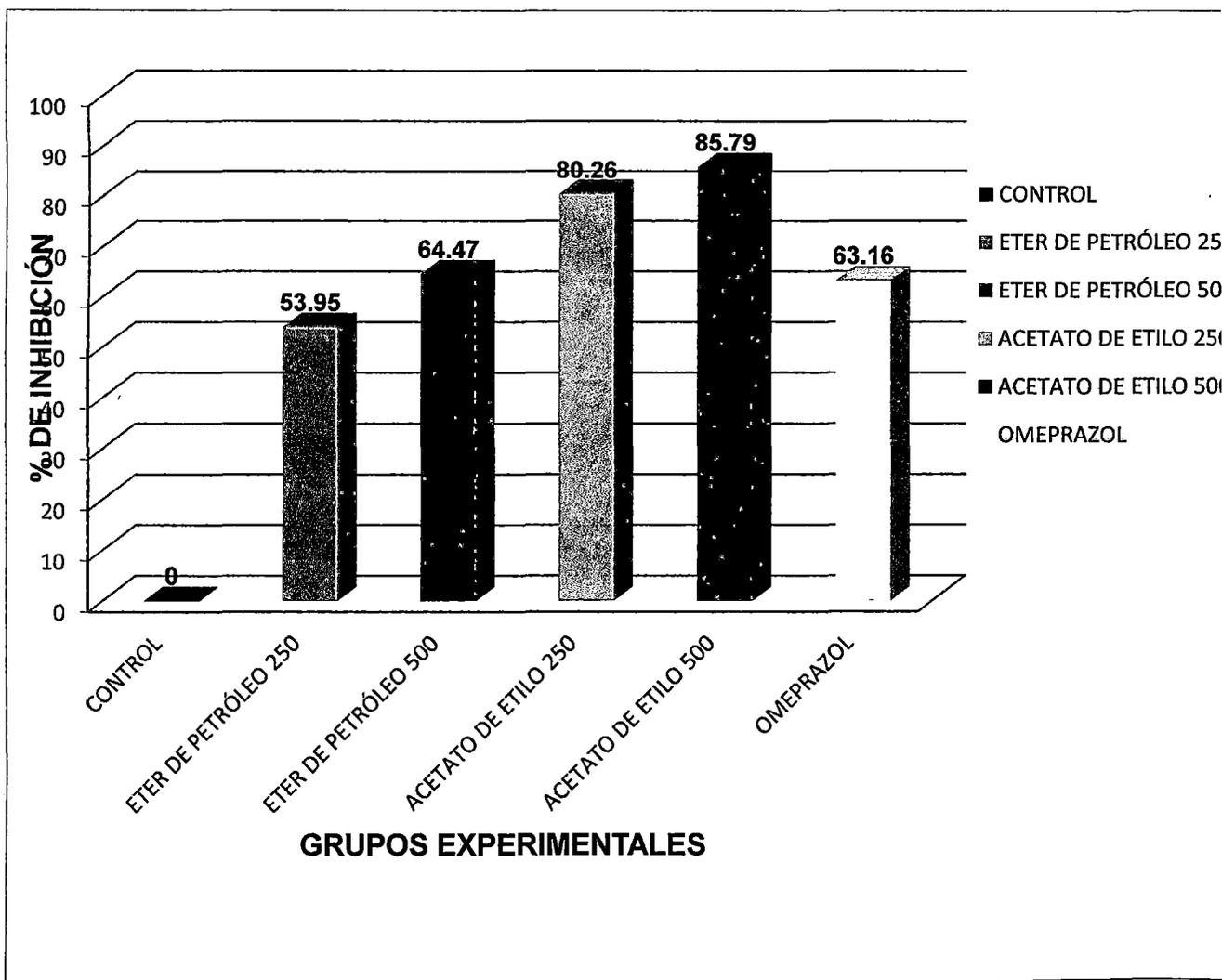


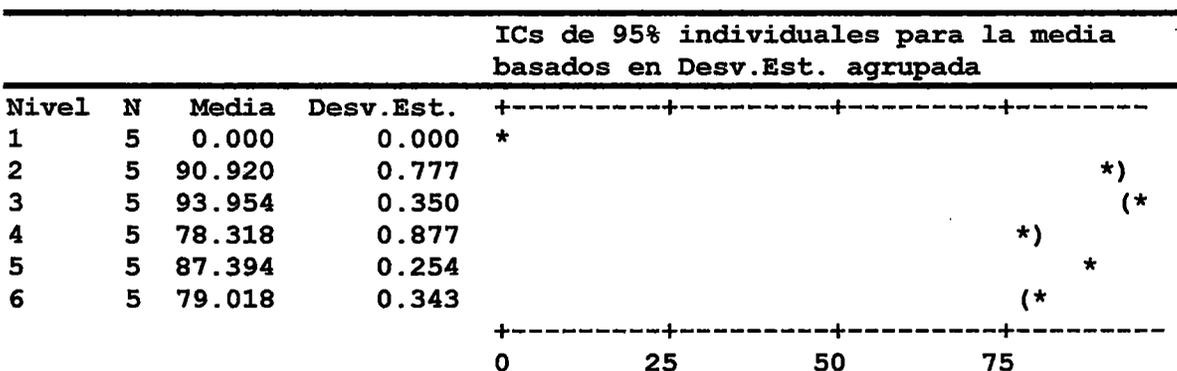
Tabla N° 2. Efecto Citoprotector De Las Fracciones De *Capsella bursa-pastoris* (L.)Medik “Chichicara” En Modelo De Úlcera Gástrica Aguda Inducida Por Inmovilización Y Frío En Ratones

ANOVA unidireccional: % DE INHIBICION vs. GRUPOS EXPERIMENTALES

Fuente	GL	SC	CM	F	P
GRUPOS EXPERIMENTALES	5	31745.66	6349.13	22710.62	0.000
Error	24	6.71	0.28		
Total	29	31752.37			

S = 0.5287 R-cuad. = 99.98% R-cuad. (ajustado) = 99.97%

Método Estadístico ANOVA.

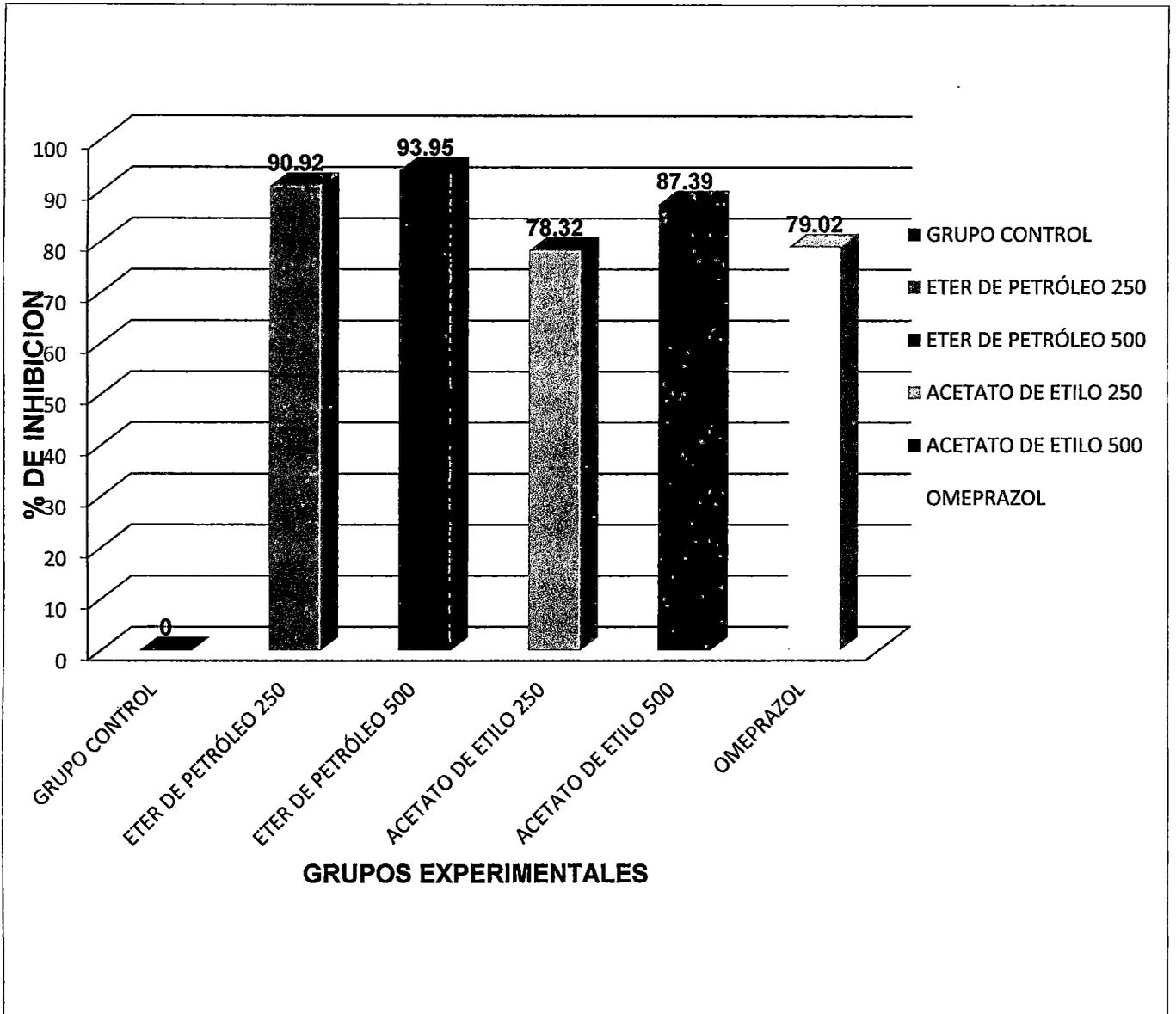


Desv.Est. agrupada = 0.529

Intervalos de Confianza de 95%

La prueba estadística ANOVA, con un $p=0.0$ a un 95 % de nivel de confianza (Tabla 2), indica que existe diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de % de inhibición de los grupos experimentales en el modelo de úlcera gástrica aguda inducida por inmovilización y frío en ratones (Gráfica 2) ^[16].

Gráfica 2: Porcentaje de Inhibición de las Fracciones de Acetato de Etilo y Éter de Petróleo de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik “Chichicara” a dosis 250 y 500 mg/kg en el Modelo de Úlcera Gástrica Aguda Inducida por Inmovilización y Frío en Ratones.



**Cuadro N° 3. Resultados de los Indicadores de Evaluación del Efecto
Citoprotector De Las Fracciones De *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik
“Chichicara” En Modelo Experimental De Ligazón De Píloro En Ratas.**

TRATAMIENTO	VOLUMEN (mL)	pH	Meq de iones H
Ligadura de píloro	4.8 ± 0.10	1.35 ± 0.09	6.76 ± 0.33
Ligadura de píloro + extracto éter de petróleo 250 mg/Kg	2.84 ± 0.08	1.98 ± 0.21	8.20 ± 0.29
Ligadura de píloro + extracto éter de petróleo 500 mg/Kg	2.05 ± 0.12	2.56 ± 0.15	7.64 ± 0.42
Ligadura de píloro + extracto Acetato de etilo 250 mg/Kg	1.12 ± 0.02	3.01 ± 0.11	7.99 ± 0.38
Ligadura de píloro + extracto de Acetato de Etilo 500 mg/Kg	0.88 ± 0.10	3.69 ± 0.14	6.10 ± 0.51
Ligadura de píloro + Omeprazol 10 mg/Kg	0.77 ± 0.13	4.05 ± 0.15	3.41 ± 0.43
Control Negativo (Tween 80 + Agua Purificada)	4.76 ± 0.16	1.31 ± 0.18	6.75 ± 0.51

Tabla N° 3. Efecto Antisecretor De Las Fracciones De *Capsella bursa-pastoris* (L.)Medik “Chichicara” En Modelo Experimental de Ligazón de Píloro en Ratas.

ANOVA unidireccional: % DE EFICACIA ANTISECRETORA vs. GRUPOS EXPERIMENTALES

Fuente	GL	SC	CM	F	P
GRUPOS EXPERIMENTALES	6	39633.57	6605.59	64739.88	0.000
Error	28	2.86	0.10		
Total	34	39636.42			

S = 0.3194 R-cuad. = 99.99% R-cuad. (ajustado) = 99.99%

Método Estadístico ANOVA.

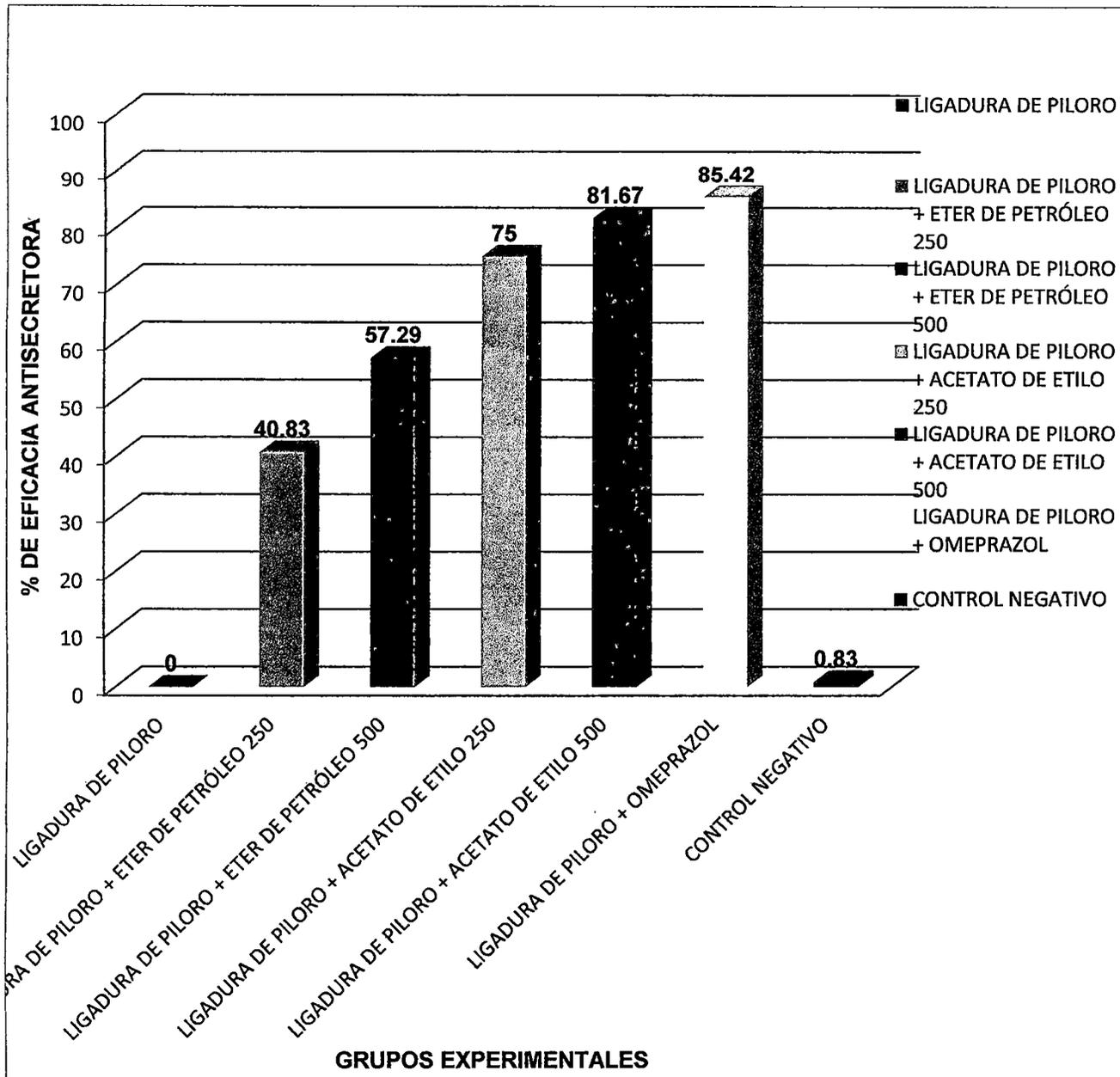
				ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada			
Nivel	N	Media	Desv.Est.	+-----+-----+-----+-----			
1	5	0.000	0.000	*			
2	5	40.826	0.334		*		
3	5	57.294	0.406			*	
4	5	75.004	0.351				*
5	5	81.674	0.417				*
6	5	85.416	0.375				*
7	5	0.826	0.023	*			
				+-----+-----+-----+-----			
				0	25	50	75

Desv.Est. agrupada = 0.319

Intervalos de Confianza de 95%,

La prueba estadística ANOVA, con un $p=0.0$ a un 95 % de nivel de confianza (Tabla 3), indica que existe diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de % de eficacia antisecretora de los grupos experimentales en el modelo experimental de ligazón de píloro en ratas (Gráfica 3) ^[16].

Gráfica 3: Porcentaje de Eficacia Antisecretora de las Fracciones de Acetato de Etilo y Éter de Petróleo de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik “Chichicara” a dosis 250 y 500 mg/kg en el Modelo Experimental de Ligadura de Píloro en Ratas.



ESTUDIO MICROSCÓPICO

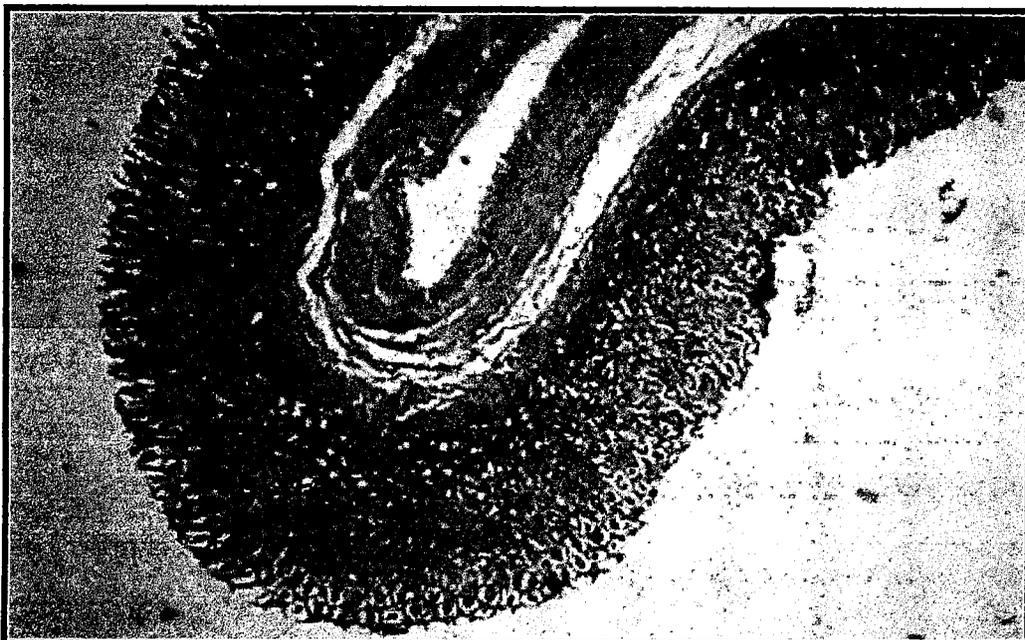


Fig. 5. Mucosa de cuerpo gástrico en estomago sano sin cambios morfológicos. Coloración hematoxilina eosina (40X)



Fig. 6. Mucosa de cuerpo gástrico en grupo patrón presenta cambios morfológicos, pérdida de la uniformidad de la capa muscular. Coloración hematoxilina eosina (40X)

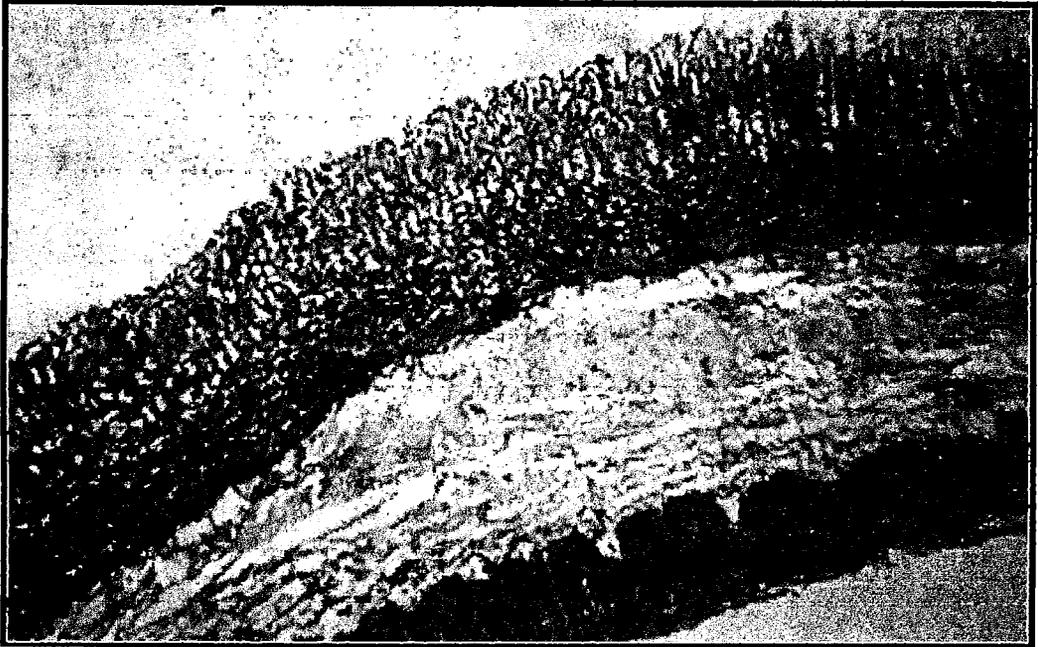


Fig. 7. Mucosa de cuerpo gástrico en grupo control positivo tratamiento con Omeprazol sin cambios morfológicos, Integridad de mucosa. Coloración hematoxilina eosina (40X)



Fig. 8. Mucosa de cuerpo gástrico en grupo control negativo presenta cambios morfológicos, principalmente se observa congestión y edema. Coloración hematoxilina eosina (40X)

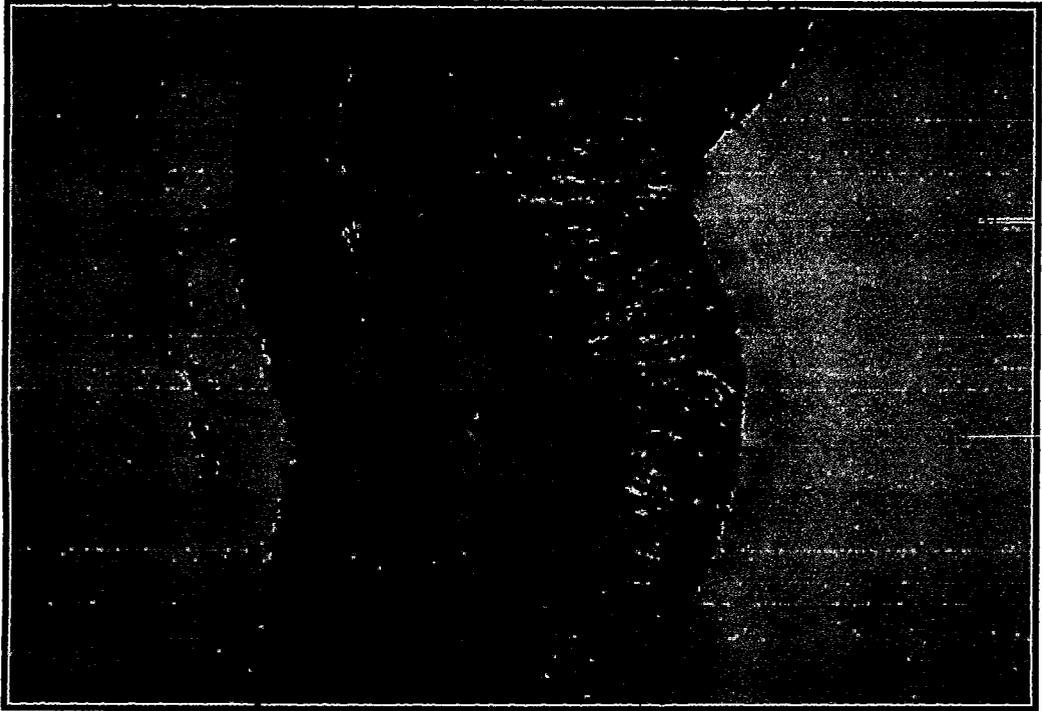


Fig. 9. Mucosa de cuerpo gástrico en grupo con tratamiento de fracción de Acetato de Etilo de *Capsella Bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara" a dosis 500 mg/kg, principalmente se observa congestión y edema dentro de los límites normales. Coloración hematoxilina eosina (40X)

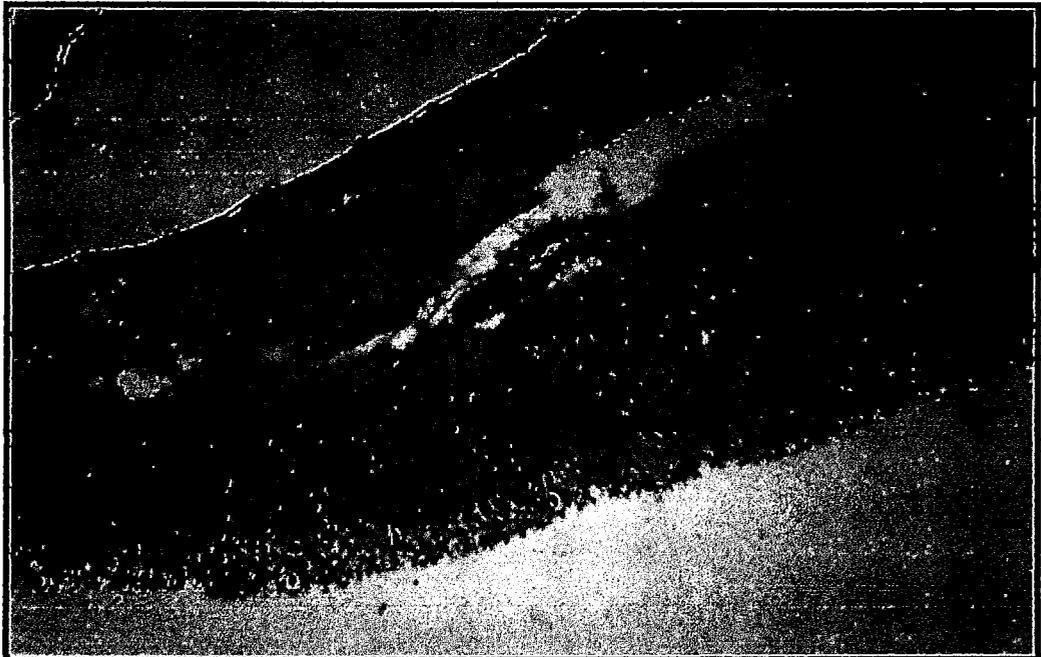


Fig. 10. Mucosa de cuerpo gástrico en grupo con tratamiento de fracción de Acetato de Etilo de *Capsella Bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara" a dosis 250mg/kg, principalmente se observa integridad de la mucosa y congestión de vasos sanguíneos. Coloración hematoxilina eosina (40X)



Fig. 11. Mucosa de cuerpo gástrico en grupo con tratamiento de fracción de Éter de petróleo de *Capsella Bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara" a dosis 500mg/kg, principalmente se observa integridad de la mucosa y congestión de vasos sanguíneos. Coloración hematoxilina eosina (40X).

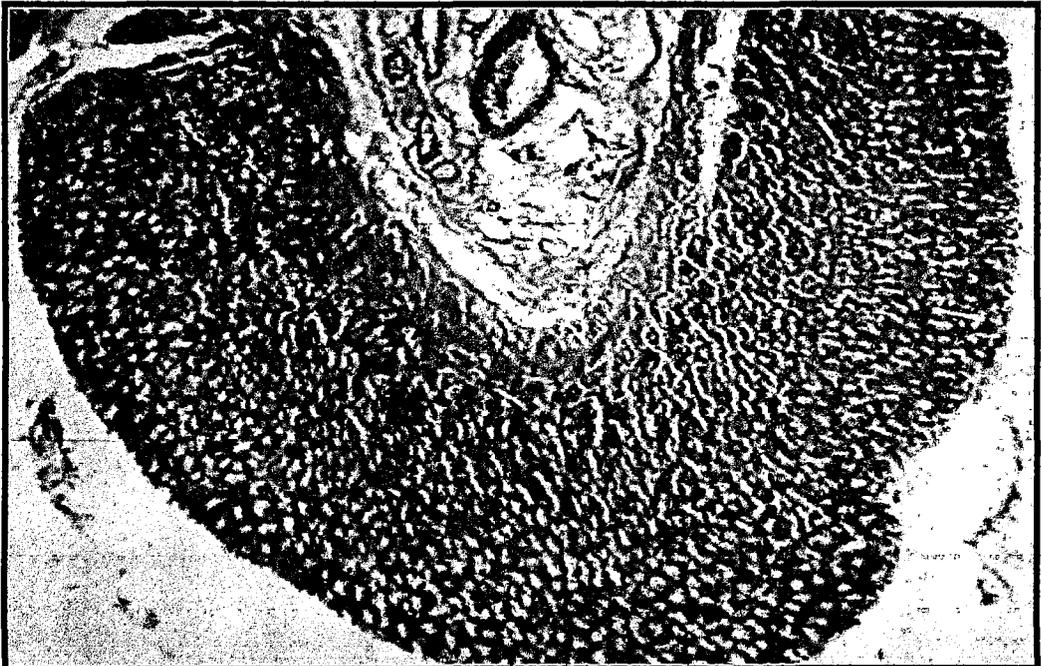


Fig. 12. Mucosa de cuerpo gástrico en grupo con tratamiento de fracción de Éter de petróleo de *Capsella Bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara" a dosis 250 mg/kg, principalmente se observa integridad de la mucosa y congestión de vasos sanguíneos. Coloración hematoxilina eosina (40X)

5. DISCUSIÓN

- La especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara", ha demostrado tener actividad citoprotectora y antisecretora gástrica frente a los diferentes modelos de inducción de úlcera, tal como lo evidencia un estudio realizado sobre el método de tratamiento de las heridas ⁽²⁰⁾, en la cual se hace uso como alternativa fitoterapéutica frente a heridas agudas y crónicas.
- Estudios realizados por Martin y cols., 1993, 1994 y Di Carlo y cols., 1999 en la especie *Hypericum grandifolium* Choisy se identificaron flavonoides como la quercetina, rutina y naringina, que protegen la mucosa gástrica, aumentando el contenido de glicoproteínas y de la viscosidad de la mucosa, frente a una gran variedad de agentes ulcerogénicos; lo cual justifica la efectividad de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara" frente a diferentes modelos de úlcera gástrica, por la presencia de estos flavonoides.
- La ausencia de edema en los estómagos tratados con los extractos de éter de petróleo y acetato de etilo a dosis 250 mg/Kg y 500 mg/Kg por el método de ligazón de píloro, se debe a la presencia de flavonoides, como la quercetina entre otros, aislados a partir de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.)Medik, en un estudio realizado por Ning Song y cols.⁽²¹⁾
- La inducción de úlceras gástricas con etanol y el modelo farmacológico de inmovilización y frío son métodos ampliamente utilizado para la evaluación de actividad gastroprotectora. Se describen como efectos patogénicos las alteraciones en la secreción gástrica, daños en la mucosa gástrica, alteraciones en la permeabilidad, depleción del mucus gástrico y la

producción de radicales libres. Diversos estudios experimentales han demostrado que los radicales libres generadores de oxígeno reactivo y la peroxidación lipídica juegan un importante papel en la patogénesis de las lesiones gástricas agudas inducidas por etanol. ^(11, 14)

- Según estudios realizados por Koruda K., Akao M., Kanisawa M., y Miyaki K. Et al. La especie *Capsella bursa-pastoris* posee un efecto inhibitorio en el crecimiento de tumores realizados en ratas, lo que justifica el uso de esta especie en la prevención de ulcera péptica ya que se relaciona con la formación de agentes tumorales. ⁽²²⁾
- En una comparación con el estudio realizado por Rocío Varas en el año 2009 en la cual el extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (Hierba Mora) presenta una eficacia antsecretora del 66% a dosis de 400 mg/Kg frente al omeprazol, usando el método de Ligadura de Píloro; la fracción acetato de etilo de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik “Chihicara” a una dosis de 500 mg/Kg obtuvo una eficacia de 81, 67% frente al omeprazol. Lo que se interpreta que debido a la presencia de flavonoides en su composición, aumentando la dosis y cambiando la polaridad del extracto se puede incrementar la eficacia antsecretora de una especie. ⁽²³⁾

6. CONCLUSIONES

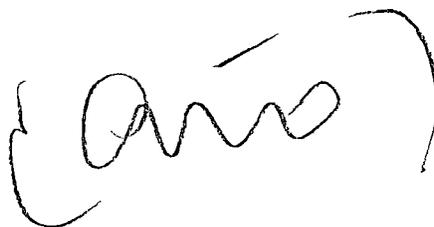
1. La especie *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik "Chichicara" posee actividad citoprotectora, siendo la fracción de Acetato de Etilo a dosis de 500 mg/Kg la de mayor actividad en el modelo de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto en ratones.
2. La especie *Capsella bursa-pastoris* (L.)Medik "Chichicara" posee actividad citoprotectora, siendo la fracción de Éter de Petróleo a dosis de 500 mg/kg la de mayor actividad en el modelo de úlcera gástrica aguda inducida por inmovilización y frío en ratones.
3. La especie *Capsella bursa-pastoris* (L.)Medik "Chichicara" posee actividad antsecretora gástrica, siendo la fracción de Acetato de etilo a dosis de 500 mg/kg la de mayor actividad en el modelo de ligadura de píloro en ratas.
4. El análisis fitoquímico preliminar indicó la presencia de flavonoides, alcaloides, esteroides y/o triterpenos, y catequinas. Así como también se identificó flavonoides, esteroides y/o triterpenos, y catequina en la fracción de acetato de etilo y flavonoides, esteroides y/o triterpenos, y catequinas en la fracción de éter de petróleo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Varas Ponce, RJ. Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill “Hierba mora” en inducción de úlcera gástrica en ratas [Tesis doctoral]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Postgrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009.
- 2.- Ferrer López I, Pérez Pozo JM, Herrerías Gutiérrez JM. Editora: Faus MJ. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Úlcera Péptica. España Disponible en: http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf
- 3.- Albornoz Troncoso, OC. Actividad Gastroprotectora del Diterpeno Aromático Ferruginol [Tesis de Grado]. Valdivia: Facultad de Ciencias, Escuela de Química y Farmacia, Universidad Austral de Chile; 2004.
- 4.- Bertram G. Katzung. Fármacos utilizados en el Tratamiento de las Enfermedades Gastrointestinales. En: Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor, editores. Farmacología Básica y Clínica. 11ª Ed. México: Mc Graw Hill; 2010. p. 1067 – 1102.
- 5.- Pinto Dávalos J, Bustamante García Z. Evaluación de la actividad gastroprotectora de los extractos de llantén (*Plantago major*). [Tesis de grado]. Cochabamba: Facultad de Bioquímica y Farmacia, Universidad Mayor de San Simón; 2008.
- 6.- Las Plantas Medicinales de la Zona de Puquio- Numero de referencia herbario: 00177,00178.
- 7.- Pietrellini F. Chichicara. En: Pietrellini F, editora. Las Plantas Medicinales en un piso alto y Mesoandino. Ayacucho: Huitco; 1997. p. 249 – 251.

- 8.- Davidse, G., M. Sousa Sánchez, S. Knapp & F. Chiang Cabrera. 2013. Saururaceae a Zygophyllaceae. 2(3): ined. In G. Davidse, M. Sousa Sánchez, S. Knapp & F. Chiang Cabrera (eds.) Fl. Mesoamer.. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- 9.- Flora of North America Editorial Committee, et al. 2010. Magnoliophyta: Salicaceae to Brassicaceae. Fl. N. Amer. 7: i–xxii, 1–797.
- 10.- Flórez J, Esplugues JV. Farmacología de la secreción ácida gástrica y de ulceración mucosa digestiva. En: Flórez J, director. Farmacología Humana. 3ª ed. Barcelona: Masson; 1997. p. 757 – 784.
- 11.- Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo CYTED. Úlcera Gástrica Aguda inducida por Etanol Absoluto; 1995. p. 135 – 137.
- 12.- Dae-Kwon Bae, Dongsun Park, Sun Hee Lee, Goeun Yang, Yun-Hui Yang, Tae Kyun Kim, et al. Different Antiulcer Activities of Pantoprazole in Stress, Alcohol and Pylorus Ligation-Induced Ulcer Models. Republic of Korea: Department of Biomedical Laboratory Science, Daejeon University, Daejeon; 2011.
- 13.- Edwin E, Sheeja E, Toppo E, Tiwari V, Dutt KR, et al. Efecto antimicrobiano, antiulceroso y antidiarréico de las hojas de buganvilla (*Bougainvillea glabra Choisy*) [Tesis de grado]. Madhya Pradesh: Department of Herbal Drug Research, B.R. Nahata College Pharmacy & Contract Research Center, Mandsaur; 2006.
- 14.- Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo CYTED. Úlcera Gástrica Aguda inducida por Inmovilización y Frío; 1995. p. 131 -132.

- 15.- Apacechea Coffigny MR, Larionova M, Salazar Rodríguez S, Abín Montalván G. Evaluación de la actividad antiulcerosa del 2'-O-ramnosil-4'-O- metil-vitexina de las hojas de *Piper ossanum*. [Tesis doctoral]. Cuba: Laboratorio de Medicina Herbaria, Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"; 2000.
- 16.- Ibrahim A, Abdulgader A, Jaber S, Mohammed O, Syed R. Aqueous suspension of anise *Pimpinella anisum* protects rats against chemicaly induced gastric ulcers. *World J Gastroenterology*. 2007; 7: 1112- 1118.
- 17.- Arroyo J, Almora Y, Quino M, Martínez J, Condorhuamán M, Flores M, Bonilla P, et al. Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. [Tesis doctoral]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Marcos; 2009.
- 18.- Jainu M, Devi C, Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. *J Ethnopharmacology*. 2006; 104: 156-163.
- 19.- Pardo A. Ética de la experimentación animal. Directrices legales y éticas contemporáneas. *Bioét.* 2005; 393-417.
- 20.- González Tuero JH, Rodríguez Ramírez R, Machado Pineda M, González Quijala J, Cabrera Salazar J. Heridas. Métodos de tratamiento [artículo en línea]. *MEDISAN* 2004;8(1). http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_1_04/san07104.htm
- 21.- Several flavonoids from *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medic. / *Asian Journal of Traditional Medicines*, 2007, 2 (5)
- 22.- Inhibitory Effect of *Capsella bursa-pastoris* Extract on Growth of Ehrlich Solid Tumor in Mice.



23.- Efecto Citoprotector y Antisecretor Gástrico del Extracto Acuoso de *Solanum americanum* Mill (Hierba Mora) en Inducción de Úlcera Gástrica en Ratas. Rocío Varas Ponce. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Ania
¡tesis!

8. ANEXO



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA



MUSEO DE HISTORIA NATURAL

CONSTANCIA N° 121 USM-2011

LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal examinada (tallo y hojas) recibida de **JHONATAN CARLOS DE LA CRUZ PEÑA**, estudiante de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad San Luis Gonzaga de Ica, ha sido estudiada y clasificada como: ***Capsella bursa-pastoris*** (L.) Medik. y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

ORDEN: CAPPARALES

FAMILIA: BRASSICACEAE

GENERO: ***Capsella***

ESPECIE: ***Capsella bursa-pastoris*** (L.) Medik.

Nombre vulgar: "Chichicara"

Determinada por: Mg. Joaquina Albán Castillo

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que considere conveniente.

Lima, 15 de junio del 2011



Haydeé Montoya Terreros
Dra. Haydeé Montoya Terreros
Jefa del Herbario San Marcos - USM

DDB

Av. Arenales 1256, Jesús María
Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú

Telfs.: (511) 471-0117, 470-4471,
470-7918, 619-7000 anexo 5703
Fax: (511) 265-6819

e-mail: museohn@unmsm.edu.pe
http://museohn.unmsm.edu.pe

Constancia de clasificación taxonómica ***Capsella bursa-pastoris*** (L) Medik "Chichicara"

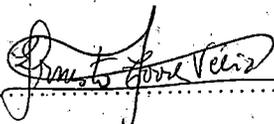
CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los asesores: Dra. Santos Haydee Chávez Orellana, Mg. Ernesto Torres Veliz, Docentes de las Cátedras de Química Orgánica y Farmacología respectivamente.

Certificamos:

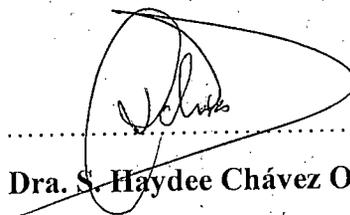
Haber dirigido el trabajo de investigación titulado: **Efecto Citoprotector y Anti secretor Gástrico de las fracciones de éter de petróleo y acetato de etilo obtenidos de la especie *Capsella bursa-pastoris* (L) Medik,** para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Presentado por los Bachilleres: Canales Matta, Félix Manuel Wilbert; y, De la Cruz Peña, Jhonatan Carlos, el mismo que ha sido revisado durante su ejecución, se ajusta a los requisitos legales exigidos por la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por lo tanto autorizamos su presentación.

Ica, Agosto del 2014



Mg. Ernesto Torres Veliz

Asesor de Tesis



Dra. S. Haydee Chávez Orellana

Asesora de Tesis