

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



**Efecto antiulceroso y antisecretor del extracto
hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L.
"retama".**

Ayacucho - 2015

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PRESENTADO POR EL:
Bach. PALACIOS DÍAZ, Saúl**

AYACUCHO - PERÚ

2015

Tesis
Far 427
Pal
ej. 2

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Bach. Saúl Palacios Díaz

RD N° 266 – FC de la S – UNSCH – 2015

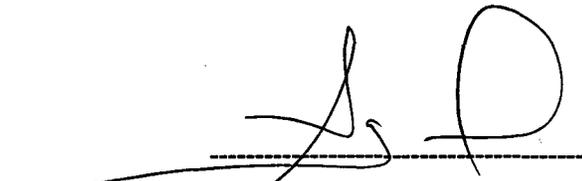
En la ciudad de Ayacucho, siendo las doce y quince del día viernes 11 de diciembre del dos mil quince, en el auditorio de la Escuela de Farmacia y Bioquímica en la ciudad de Huamanga se reunieron los jurados designados por la RD N° 266 – FC de la S – UNSCH – 2015 para recepcionar la tesis del bachiller en Farmacia y Bioquímica Saúl Palacios Díaz, el jurado evaluador está integrado por el Dr. Emilio Germán Ramírez Roca (Presidente), Mg. Enrique Aguilar Felices (Miembro), Q.F. Hugo Luna Molero (Cuarto jurado), Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo (Asesor) y el Mg. Marco Aronés Jara (Miembro), quien también actúa como secretario docente encargado, quienes evaluarán la sustentación de tesis titulada "Efecto Antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho – 2015.

El presidente invita al sustentante exponer su trabajo en el tiempo reglamentario. Concluida la etapa de exposición, el Sr. Presidente del jurado evaluador invita a los miembros del jurado evaluador a formular las preguntas pertinentes al trabajo sustentado. Terminada la etapa de preguntas, el presidente del jurado evaluador solicita al sustentante Saúl Palacios Díaz y al público en general a que abandonen momentáneamente el auditorio para la deliberación y calificación en el siguiente rubro:

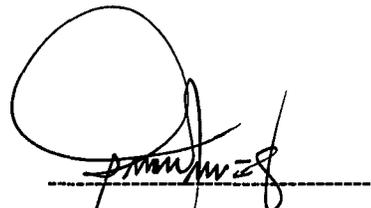
Jurados	Nota de texto	Nota de exposición	Nota de respuesta a preguntas	Promedio
Mg. Enrique Aguilar Felices	17	19	18	18
Mg. Marco Aronés Jara	17	18	18	18
Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo	17	19	18	18
Mg. Hugo Luna Molero	17	17	17	17
Dr. Emilio Germán Ramírez Roca	–	–	–	–
PROMEDIO	17	18	18	18

Concluyéndose en aprobar por unanimidad al bachiller en Farmacia y Bioquímica Saúl Palacios Díaz con la nota de dieciocho (18), así mismo se sugiere levantar las observaciones que se plasman en los formatos de sustentación de tesis y formato de resumen de la hoja de calificación.

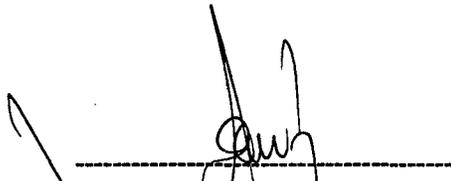
Para dar fe de lo actuado, el jurado evaluador firma al pie del presente documento. Siendo los:



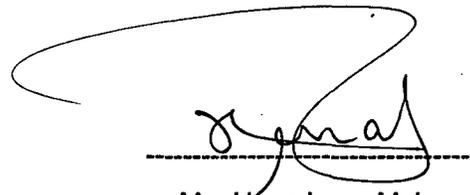
Mg. Enrique Aguilar Felices
(Miembro)



Mg. Marco Aronés Jara
(Miembro, secretario)



Mg. Johnny A. Tinco Jayo
(Asesor)



Mg. Hugo Luna Molero
(Cuarto jurado)



Dr. Emilio G. Ramírez Roca
(Presidente)

A Dios por darme la vida, a mi madre Fermina con mucho cariño, a mi hija Jhoshira, y en especial a mi querida Vilma y a mis hermanos.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadores de profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por acogerme en su aulas.

A mi asesor, Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO, por su apoyo permanente en el desarrollo del presente trabajo de investigación.

A los profesores de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica quienes con sus amplios conocimientos me formaron y guiaron en mi formación profesional.

A todas aquellas personas que me brindaron su apoyo, sugerencias y consejos durante la ejecución del presente trabajo.

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xvii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Spartium junceum</i> L. "retama"	5
2.3. Histamina	11
2.4. Úlcera	15
2.5. Úlcera péptica	15
2.6. Fisiopatología	16
2.7. Citoprotección gástrica	16
2.8. Tratamiento	17
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Ubicación	21
3.2. Materiales	21
3.3. Métodos instrumentales para la recolección de datos	21
3.3.1. Recolección de muestra	21
3.3.2. Preparación del extracto hidroalcohólico	22
3.3.3. Identificación de los metabolitos secundarios	22
3.3.4. Determinación del efecto antiulcerooso y antisecretor	22
3.3.5. Diseño de investigación	23
3.3.6. Análisis de datos	24
IV. RESULTADOS	27
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	43
VII. RECOMENDACIONES	45
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" Ayacucho - 2015.	28
Tabla 2. Índice de ulceración según la escala de Marhuenda en cobayos, por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama", ranitidina, histamina y un basal. Ayacucho - 2015.	29

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Núcleo básico de los flavonoides	9
Figura 2. Estructura química de algunos taninos	11
Figura 3. Estructura química de algunos alcaloides	11
Figura 4. Estructura química de la histamina	13
Figura 5. Estructura química de la ranitidina	18
Figura 6. Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" Ayacucho - 2015.	30
Figura 7. pH del contenido gástrico por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" en cobayos. Ayacucho - 2015	31
Figura 8. Volumen del contenido gástrico por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" en cobayos. Ayacucho - 2015	32

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Certificado de la identificación taxonómica de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama"	52
Anexo 2. Esquema de procedimientos metodológico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama". Ayacucho - 2015.	53
Anexo 3. Protocolo del análisis físico - químico cualitativo en el extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama". Ayacucho - 2015.	54
Anexo 4. Recolección de las hojas de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama". Ayacucho - 2015.	55
Anexo 5. Etapas del proceso de obtención del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama". Ayacucho - 2015.	56
Anexo 6. Secuencia de la evaluación del efecto antiulceroso por ligadura de píloro	57
Anexo 7. Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama". Ayacucho - 2015.	59
Anexo 8. Lesiones gástricas en el extendido de los estómagos solamente tratados con agua destilada (basal). Ayacucho - 2015.	60
Anexo 9. Lesiones gástricas en el extendido del estómago tratados con el control (agua destilada + histamina). Ayacucho - 2015.	61
Anexo 10. Lesiones gástricas en el extendido del estómago tratados con el patrón ranitidina + histamina. Ayacucho - 2015.	62
Anexo 11. Estómagos tratados con 100 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama"+ histamina. Ayacucho - 2015.	63
Anexo 12. Estómagos tratados con 200 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama"+ histamina. Ayacucho - 2015.	64
Anexo 13. Estómagos tratados con 400 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama"+ histamina. Ayacucho - 2015.	65

Anexo 14.	Porcentaje de inhibición de la administración intraduodenal de los extractos hidroalcólicos de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" sobre la secreción gástrica en cobayos. Ayacucho - 2015.	66
Anexo 15.	pH del contenido gástrico en cobayos por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama", ranitidina, histamina y un basal. Ayacucho - 2015.	67
Anexo 16.	Volumen del contenido gástrico en cobayos por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama", ranitidina, histamina y un basal. Ayacucho - 2015.	68
Anexo 17.	Prueba de Kruskal Wallis del índice de ulceración	69
Anexo 18.	Análisis de varianza (ANOVA) del porcentaje de inhibición de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" y la ranitidina; en cobayos. Ayacucho - 2015.	70
Anexo 19.	Comparación de medias mediante la prueba de Dunnett del porcentaje de inhibición de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" y la ranitidina; en cobayos. Ayacucho - 2015.	71
Anexo 20.	Comparación de medias mediante la prueba de Duncan del porcentaje de inhibición de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama"; en cobayos. Ayacucho - 2015.	72
Anexo 21.	Análisis de varianza (ANOVA) del pH del contenido gástrico de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama", ranitidina, histamina y un basal; en cobayos. Ayacucho - 2015.	73
Anexo 22.	Comparación de medias mediante la prueba de Dunnett del pH del contenido gástrico de las tres concentraciones	74

	del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" y la ranitidina; en cobayos. Ayacucho - 2015	
Anexo 23.	Comparación de medias mediante la prueba de Duncan del pH del contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama"; en cobayos. Ayacucho - 2015	75
Anexo 24.	Análisis de varianza (ANOVA) del volumen de contenido gástrico de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama", ranitidina, histamina y un basal; en cobayos. Ayacucho - 2015	76
Anexo 25.	Comparación de medias mediante la prueba de Dunnett del volumen del contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama" y la ranitidina; en cobayos. Ayacucho - 2015.	77
Anexo 26.	Comparación de medias mediante la prueba de Duncan del volumen del contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama"; en cobayos. Ayacucho - 2015.	78
Anexo 27.	Matriz de consistencia	79

RESUMEN

La úlcera péptica es un proceso patológico que se caracteriza por una elevada incidencia, estimándose que afecta a un 6 - 15% de la población en algún periodo de la vida, lo que le convierte en un proceso digestivo con importantes repercusiones sociales y económicas. Por esta razón el objetivo general del estudio fue determinar el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama"; el cual fue desarrollado en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Se usaron 30 cobayos machos de la raza andina adquiridos del Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA) - Ayacucho con un peso promedio de 400 g a 600 g, las flores del *Spartium junceum* L. "retama" fueron recolectados del distrito de Huamanguilla, provincia Huanta, región Ayacucho y la identificación taxonómica se realizó en el *Herbarium Huamangensis* de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. El efecto antiulceroso y antisecretor se determinó mediante el método de ligadura de píloro, inducido por la histamina, la evaluación macroscópica fue mediante la escala de Marhuenda. Los animales fueron distribuidos en 6 grupos: (I) basal con agua; (II) control con histamina 50 µg/kg; (III) patrón con ranitidina 50 mg/kg; (IV) con *Spartium junceum* L. a 100 mg/kg; (V) a 200 mg/kg; (VI) a 400 mg/kg; con 5 animales cada grupo. Los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico fueron cardenólidos, alcaloides, lactonas y/o cumarinas, taninos y/o fenoles, quinonas, flavonoides, resinas y catequinas. A una dosis de 400 mg/kg, muestra un efecto inhibitorio de 81,67%; aumenta el pH gástrico a 3,16 y disminuye el volumen del contenido gástrico a 21,12 mL; en comparación a las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg que muestran efecto inhibitorio de 11,67% y 26,67%; pH 1,97 y 2,04; volumen 24,30 mL y 22,40 mL respectivamente y con la ranitidina se obtuvo un efecto inhibitorio de 88,33%; pH 3,73 y volumen de 20,20 mL. Se demuestra que el extracto a 400 mg/kg y la ranitidina tienen un efecto similar frente a la injuria de la histamina.

Se concluye que el extracto hidroalcohólico de las flores *Spartium junceum* L. "retama" tiene efecto antiulceroso y antisecretor frente a las lesiones producidas por la histamina.

Palabras clave: *Spartium junceum* L., antiulceroso, antisecretor.

I. INTRODUCCIÓN

El uso de la medicina tradicional es muy extendido en los países en vías de desarrollo. En muchos países del mundo, los responsables de las políticas, los profesionales sanitarios y el público se debate con preguntas sobre la seguridad, la eficacia, la calidad, la disponibilidad, la preservación y con el desarrollo de éste tipo de atención sanitaria.¹

Las plantas han sido desde la antigüedad un recurso al alcance del ser humano para su alimentación y la curación de sus enfermedades. Aún en la actualidad cientos de plantas son utilizadas en la medicina, pero la ciencia moderna, analizando y estudiando los efectos terapéuticos de las plantas, quiere precisar, comparar y clasificar las diversas propiedades, no con el fin de disminuir esta confianza en la naturaleza, sino para agrupar a las plantas de efectos similares, para conocer los principios activos responsables de cortar, aliviar o curar enfermedades, separarlos de las plantas que lo contienen, determinar sus estructuras químicas, procurar sus síntesis, proponer modificaciones estructurales en busca de una mayor actividad.²

El Perú se sitúa entre los 12 de mayor diversidad biológica, conocidos como países mega diversos, tanto por el número de especies y de recursos genéticos como por la variedad de ecosistemas. Después de una exhaustiva recopilación de la información existente se ha logrado determinar que cerca de 5 000 plantas son utilizadas para 49 fines distintos, destacando los usos alimenticios (782 especies), medicinales (1 400 especies), tintes y colorantes (134 especies), tóxicas y venenosas (179 especies), entre otros fines.³

Spartium junceum L. "retama" originaria del viejo mundo, especie principalmente mediterránea que crece en climas cálidos y templados. Abundante en los valles y laderas de la sierra peruana. Desde la costa hasta los 3500 m de altura.⁴

Como medicina tradicional se usa las hojas y flores para combatir diversas enfermedades, tales como el reumatismo, ictericia, paludismo, afecciones

crónicas de los riñones, vejiga, gota, corazón, afecciones de la piel, herpes, granos, úlceras, purgante, normalizante de las funciones genitales femeninas.⁵

La úlcera es una lesión en forma de herida más o menos profunda, en la capa más superficial (denominada mucosa) que recubre el tubo digestivo. Cuando esta lesión se localiza en el estómago se denomina úlcera gástrica y cuando lo hace en la primera porción del intestino delgado se llama úlcera duodenal.⁶

La úlcera péptica es una enfermedad heterogénea en la que concurren una serie de factores que, de forma aislada o conjunta, inciden en la producción de un desequilibrio entre los factores lesivos (H^+ , AINE, etanol, tabaco, pepsina, isquemia, ácidos biliares, hipoxia y *H. pylori.*) y protectores de la mucosa gastroduodenal (iones bicarbonato, prostaglandinas, moco, flujo sanguíneo, regeneración celular y factores de crecimiento).⁷

En Latinoamérica, las afecciones gástricas producidas por factores diversos son muy comunes, ante ello, gran parte de la población recurre a tratamientos alternativos como la fitoterapia, por constituir un tratamiento de fácil obtención y bajo costo. Sin embargo, existen pocos trabajos experimentales que corroboren la efectividad que pueden tener estos tratamientos sobre las lesiones gástricas y si sus efectos son comparables o no con los tratamientos convencionales.⁸

Por lo expuesto, anteriormente y rescatando la información tradicional de las plantas medicinales con el fin de hacer posible su integración a la medicina científica. Se busca que el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", sirva como una alternativa medicamentosa para el tratamiento de las úlceras gástricas. Por tal motivo, se planteó el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Determinar el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama".

Objetivos específicos:

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama".
- Determinar la concentración con mejor efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a las dosis ensayadas.
- Comparar el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" con ranitidina.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

En la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga se realizaron varios estudios sobre la actividad antiulcerosa, así tenemos los siguientes:

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico del fruto de *Opuntia soehrensii* Brit. & Rose "ayrampo" mediante el método de ligadura de píloro inducido por histamina y la evaluación macroscópica fue mediante la escala de Marhuenda. Demostró que el extracto a 500 mg/kg con un porcentaje de inhibición 87,5%; pH gástrico 3,26; volumen del contenido gástrico 24,70 mL y la ranitidina con un porcentaje de inhibición de 93,75%; pH 3,78 y volumen de 21,20 mL tienen un efecto similar frente a la injuria de la histamina.⁹

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" a una dosis de 200 mg/kg mostró tener un mejor efecto antiulceroso y antisecretor contra las úlceras gástricas con un porcentaje de inhibición en la inducción de la úlcera gástrica de 68,75%; pH 2,53 y el volumen del contenido gástrico fue de 20 mL diferenciando del patrón.¹⁰

En un estudio realizado sobre el efecto antiulcerosos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy" mediante el método de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto menciona que los porcentajes de inhibición fueron de 61,56% para el extracto de 400mg/kg el cual posee acción similar con la ranitidina con un 65,38%.¹¹

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd "bouganvilia concluye que la dosis que posee mejor efecto antiulceroso es de 400 mg/kg.¹²

De igual modo en otras universidades se realizaron estudios sobre el efecto gastroprotector y antiulceroso como:

En un estudio realizado se evaluó el efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *Lupinus mutabilis* Sweet "tarwi" en ratas. Los extractos acuosos a la dosis de 2,000 mg/kg y metanólico a la dosis de 400 mg/kg, de *Lupinus mutabilis* Sweet "tarwi", administrados por vía oral, presentaron efecto protector de la mucosa gástrica frente a la indometacina, siendo mayor el del extracto acuoso, equiparable al de la ranitidina. Dicha protección puede estar relacionada con una protección de la mucosa a través de modulación del flujo sanguíneo y la producción de mucus.¹³

En un estudio realizado se evaluó el efecto gastroprotector del extracto liofilizado del fruto del *Capsicum annum* L. en ratas, demostrando que con la administración oral de 10 y 100 mg/kg de la solución acuosa del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annum* L. no presenta mayor eficacia gastroprotectora (60,4% y 66,7% respectivamente) comparado con ranitidina (95,8%) en un modelo de inducción de úlcera gástrica por indometacina; mientras que los grupos tratados con 100 y 1000 mg/kg de la solución acuosa del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annum* L. administrado vía intraduodenal presentaron una eficacia del 79,59% y 81,63% respectivamente comparado con ranitidina (71,51%), no existiendo diferencias significativa entre ellos, utilizando el modelo de úlcera gástrica inducidas por ligamento de píloro en ratas.¹⁴

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso de *Bixa orellana* "achiote", mencionan que las lesiones fueron cuantificadas por la escala de Maruenda, existiendo una inhibición significativa de las lesiones gástricas a las dosis de 100 mg/kg ($\alpha < 0,05$) y 200 y 400 mg/kg ($\alpha < 0,01$), comparados con el control. El tratamiento con ranitidina no redujo de manera significativa las lesiones gástricas.¹⁵

En un estudio realizado sobre las propiedades gastroprotectoras de seis plantas medicinales. La protección total provocada por *Solidago chilensis*, *Calendula officinalis*, *Aloysia gratissima* y *Maytenus ilicifolia* se observó en dos de los cinco estómagos examinados, siendo los porcentajes de inhibición de 90,6; 84,5; 71,6; y 56,3% respectivamente. *Artemisia annua*, con una tasa de prevención de úlcera de 1/5, mostró un porcentaje de inhibición de 87,6%. No se obtuvo una protección total al administrar extractos de *Parthenium hysterophorus*, observándose una inhibición de 91,5%. En todos los casos la reducción del daño

gástrico de los ratones tratados fue estadísticamente significativa con respecto a sus controles.¹⁶

En un estudio realizado sobre la evaluación de la actividad gastroprotectora de los extractos de *Plántago major* "llantén" a través de la prueba de inducción de la úlcera gástrica por el etanol absoluto, se observó que a una dosis de 500 mg/kg, los extractos acuosos y etanólicos protegieron significativamente la mucosa gástrica de ratas contra el daño inducido por etanol, frente al omeprazol como medicamento de control.¹⁷

En un estudio realizado sobre la evaluación de la actividad gastroprotectora de *Matricaria ricutita* en ratas Sprague Dawley a través de un modelo experimental de úlcera inducida por indometacina, se observa una inhibición baja de las lesiones ulcerosas a la concentración de 125 mg/kg (58%) sin embargo, ya a la dosis de 250 mg/kg se aprecia un aumento en la inhibición (76%) que se muestra aún mayor con el uso de la dosis de 500 mg/kg del extracto (80%) muy cercano a la ranitidina. Presentó actividad gastroprotectora, a todas las dosis estudiadas, siendo las dosis más efectivas las de 250 y 500 mg/kg.¹⁸

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso de las hojas de *Bougainvillea glabra* Choisy "buganvilla" se determinó la acción antiulcerosa mediante un modelo de úlcera inducida con alcohol y utilizó omeprazol (10 mg/kg) como estándar; en el cual el extracto acetónico mostró una marcada actividad antiulcerosa 70 y 83,4% de protección con dosis de 200 y 400 mg/kg, respectivamente, la cual se puede comparar con el fármaco estándar omeprazol con 90% de protección.¹⁹

Por tanto, se pretende demostrar en la presente investigación el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* L. "retama", debido a la presencia de flavonoides, taninos y alcaloides quinolizidínicos presentes en las flores de dicha planta, metabolitos a las cuales se les atribuye las propiedades antiulcerosas.

2.2. *Spartium junceum* L. "retama"

2.2.1. Clasificación taxonómica de *Spartium junceum* L. "retama"

Clasificación taxonómica según el sistema de clasificación de CRONQUIST A. (1988).

DIVISIÓN	:	Magnoliophyta
CLASE	:	Magnoliopsida
SUBCLASE	:	Rosidae

ORDEN : Fabales
FAMILIA : Papilionaceae
GÉNERO : *Spartium*
ESPECIE : ***Spartium junceum* L.**
N.V : Gayomba, retama de olor, retama

Fuente: Constancia emitida por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga

2.2.2. Características morfológicas

Es un arbusto, de uno a dos metros de altura, aunque pueden doblarla si sobrevive a las nieves y a los vendavales, porque, con tanta rama como cría es muy castigada de unas y otros.²⁰

- **Raíz:** Amorfa o pivotante con raíces secundarias largadas y delgadas.
- **Tallo:** Semileñoso, verde, ramificado, erguido, fotosintético con gran cantidad de fibras corticales resistentes a la tracción.
- **Hojas:** Pecioladas, alternas, aovado, liso con un nervio central definido y cuenta con numerosos pelos simples en el envés.
- **Flores:** Grandes amarillas hermafroditas, papilionadas, heteroclamídeas, zigomorfas y bisexuales. Cáliz membranoso con cinco sépalos soldados en la base, corola compuesto de un pétalo grande superior en forma redondeada, dos pétalos ligeramente fusionados. Androceo con 10 estambres monodelfos, gineceo de ovario súpero unicarpelar, unilocular y contiene numerosos ovarios, un cáliz con un solo labio y un estilo derecho.
- **Inflorescencia:** En racimo simple.
- **Fruto:** Legumbre dehiscente, alargado y negro que se abre a la madures mediante valvas, que al abrirse lanzan semillas a distancias considerables, favoreciendo de esta manera, la propagación de la planta.²¹

2.2.3. Distribución y hábitat. Originaria del viejo mundo, especie principalmente mediterránea que crece en climas cálidos y templados. Abundante en los valles y laderas de la sierra peruana. Desde la costa hasta los 3500 m de altura.⁴

Se cría en las laderas, desmontes, terraplenes, etc., expuesto al sol rehuyendo las sombras; gusta de las tierras removidas, en las que se instala con facilidad.²⁰

2.2.4. Propiedades y usos medicinales.

Las hojas y flores son un excelente remedio para combatir diversos y complicadas enfermedades, tales como el reumatismo, úlceras, purgante, ictericia, paludismo, afecciones crónicas de los riñones, vejiga, gota, del corazón,

afecciones de la piel, herpes, granos, en casos de retrasos menstruales, es un normalizante de las funciones genitales femeninas.⁵

Se utiliza popularmente para tratar úlceras gástricas; algunos estudios encontraron que la retama no sólo cura la úlcera sino que también previene su formación, otro estudio de las flores señaló que tiene acción diurética.²²

La raíz, corteza del tallo, la flor y la semilla como materiales farmacéuticos, que son amargas, laxantes y de las flores, muy aromáticas y un poco eméticas. Las propiedades vomitivas (las flores y los frutos "purgan por arriba"), según se lee en el Dioscórides.²⁰

Antiinflamatorio, edematosis, hidropesía, abscesos y enfermedades hepáticas.⁴

La cataplasma de flores y renuevos tiernos es útil en los abscesos fríos y los tumores escrofulosos.²³

Las flores soasadas se usan contra dolores reumáticos, en las cefalalgias; las flores frescas en fricciones contra las "peças". El cocimiento de las flores como diurético, la tintura como antirreumático y en ictericia.²⁴

Se usa para acelerar el parto, tratar sinusitis, dolores articulares y jaquecas. También se usa como diurético.²⁵

Para el tratamiento de los malestares estomacales, úlceras gástricas. Para el tratamiento de afecciones renales y de las vías urinarias.²⁶

2.2.5. Composición química

Contiene un principio activo: esparteína, que es un excelente tónico del corazón. Contiene además, escoparina y sales de potasio que le confieren una acción diurética enérgica.²³

Contiene, tanto en las flores como en las semillas, y, en general, en todos sus órganos, el alcaloide citisina, cuyas propiedades recuerdan las de la estricnina y de la nicotina.²⁰

En cuanto a la composición química la "retama" posee entre otros: alcaloides (citisina y esparteína principalmente, junto con genesteína e isoesperteína), glucósidos (escoparina), flavonoides (quercetina), ácidos (cafeico, linoleico, caprílico, palmítico), taninos y oxalatos.²⁷

Contiene muchas sustancias activas como anagirina, ácido cafeico, ácido caprílico, crisina, citisina, genisterina, lupeol, ácido mirístico, ácido oleico, quercetina, sitosterol, ácido esteárico y esparteína, los cuales proporcionan buena actividad antiinflamatoria, antibacteriana, principalmente para problemas infecciosos de las vías respiratorias, urinarias y digestivas. Se puede utilizar para

lavar heridas y como desinfectante. La buena cantidad de aceites esenciales permite calmar los nervios y tiene efecto estimulante.²⁸

En el extracto etéreo y acuoso se confirma presencia de metabolitos como: alcaloides, taninos, flavonoides, cumarinas y triterpenos en menor intensidad, los cuales presentan las coloraciones y precipitaciones específicas.²¹

El extracto acuoso de la flor de retama contiene los siguientes principios activos: flavonoides, alcaloides, taninos gálicos, compuestos fenólicos, azúcares reductores y principios amargos.²⁹

Metabolitos secundarios con efecto antiulceroso

a) Flavonoides

Desde el punto de vista químico, los flavonoides son fenoles de tipo diaril - propanona (Ar-C₃-Ar) unidos, la mayoría, a una cadena de azúcar, están constituidos por un anillo bencénico condensado a una Y-pirona (o sus derivados) sustituida en posición 2(3) por un radical fenilo. Los flavonoides están ampliamente extendidos en todo el reino vegetal constituyendo la mayoría de los pigmentos amarillos (flavonas, chalconas, auroras), rojos y azul (antocianos) de flores y algunos frutos. Destacan las familias Asteraceae, Rutaceae, Fabaceae, Umbellifereae, Lamiaceae, entre otras. Muchos flavonoides muestran actividad frente a la úlcera péptica, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosa.³⁰

Son pigmentos casi universales en los vegetales. Casi siempre hidrosolubles, son responsables de la coloración de las flores, frutos y a veces de las hojas. Así ocurre con los flavonoides amarillos (chalconas, auroras, flavonoles amarillos), con los antocianósidos rojos, azules o violetas. Por regla general los flavonoides *in vitro* son inhibidores enzimáticos: inhibición de la histidina descarboxilasa por el quercetol o la naringenina.³¹

Pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas, y ADN; quelar iones metálicos transitorios, tales como Fe²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, catalizar el transporte de electrones, y depurar radicales libres. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal, e inflamaciones. Otras actividades que merecen ser destacadas son sus acciones antivirales y antialérgicas, así como sus propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias.

El flavonoide quercetina es el que mejor reúne los requisitos para ejercer una efectiva función antioxidante. La función antioxidante de la quercetina muestra efectos sinérgicos con la vitamina C. El ácido ascórbico reduce la oxidación de la quercetina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones antioxidantes durante más tiempo.

Por otra parte, la quercetina protege de la oxidación a la vitamina E, con lo cual también presenta efectos sinergizantes. Así, se ha demostrado que el flavonoide inhibe la fotooxidación de la vitamina E en la membrana celular de las células sanguíneas en presencia de hematoporfirina como fotosensibilizador.

Los flavonoides retiran oxígeno reactivo especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, peróxidos lipídicos o hidroperóxidos. De esta manera bloquean la acción deletérea de dichas sustancias sobre las células. Sus efectos citoprotectores son, por ejemplo, bien patentes en fibroblastos de la piel humana, queratinocitos, células endoteliales y ganglios sensoriales cultivados en presencia de sulfoxina-butionina, un inhibidor irreversible de la glutatión sintetasa. Diversos flavonoides han mostrado su eficiencia para eliminar los procesos de peroxidación lipídica del ácido linoleico o de los fosfolípidos de las membranas, la peroxidación de los glóbulos rojos o la autooxidación de los homogeneizados de cerebro. Así mismo, se ha comprobado su potente capacidad de inhibir *in vitro* la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos y reducir la citotoxicidad de las LDL oxidadas. De hecho, las poblaciones que consumen productos ricos en flavonoides estadísticamente presentan menores riesgos de afecciones cardiovasculares.³²

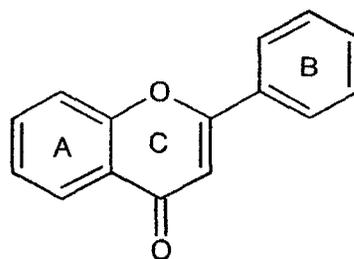


Figura 1. 2-fenilbenzopirona, núcleo básico de los flavonoides.³⁰

b) Taninos

Históricamente, la importancia de las drogas con taninos está ligada a sus propiedades curtientes. El resultado del curtido es el establecimiento de enlaces entre las fibras de colágeno de la piel, lo que confiere a la misma resistencia al

agua, al calor y a la abrasión. Esta capacidad de los taninos de combinarse con las macromoléculas explica que precipiten celulosa, pectinas y proteínas.

Estas propiedades establecen la definición clásica de taninos "compuestos fenólicos hidrosolubles que tiene una masa molecular comprendida entre 500 y 3000 y presenta, junto a las reacciones clásicas de fenoles, la propiedad de precipitar, alcaloides, gelatina y otras proteínas".

La mayor parte de las propiedades biológicas de los taninos se debe al poder que poseen de formar complejos con macromoléculas, especialmente con proteínas. Por vía tópica, impermeabilizan las capas más externas de la piel y mucosas, protegiendo así las capas subyacentes; tiene también un efecto vasoconstrictor sobre pequeños vasos superficiales. Al limitar la pérdida de fluidos e impedir las agresiones externas, favorecen la regeneración de los tejidos en caso de heridas superficiales o de quemaduras. Por vía interna, ejercen un cierto efecto antidiarreico. Sea cual sea la vía de administración, el efecto antiséptico, antibacteriano y antifúngico demostrado claramente por estas moléculas es interesante (diarreas infecciosas, dermatitis)

Actividad antioxidante; numerosos taninos, sobre todo los taninos hidrolizables inhiben la peroxidación lipídica inducida por adenosín difosfato y ácido ascórbico sobre mitocondrias hepáticas de rata.

De forma bastante general, los taninos son inhibidores enzimáticos: bloqueo de la 5-lipoxigenasa; inhiben la enzima convertidora de angiotensina, etc.³¹

Los taninos son conocidos desde antiguo por sus propiedades curtientes y astringentes, por lo que se han utilizado tradicionalmente en la industria del cuero y en terapéutica como cicatrizantes en uso externo y antidiarreicos en uso interno. El término tanino se aplica ahora tanto a un compuesto de estructura química definida como al grupo que pertenecen estos compuestos. Sus propiedades más conocidas y avaladas por la experimentación son debidas a su capacidad para formar complejos con varias sustancias; pero además su actividad antioxidante, basada en la captura de radicales libres, contribuye a sus acciones farmacológicas.³⁰

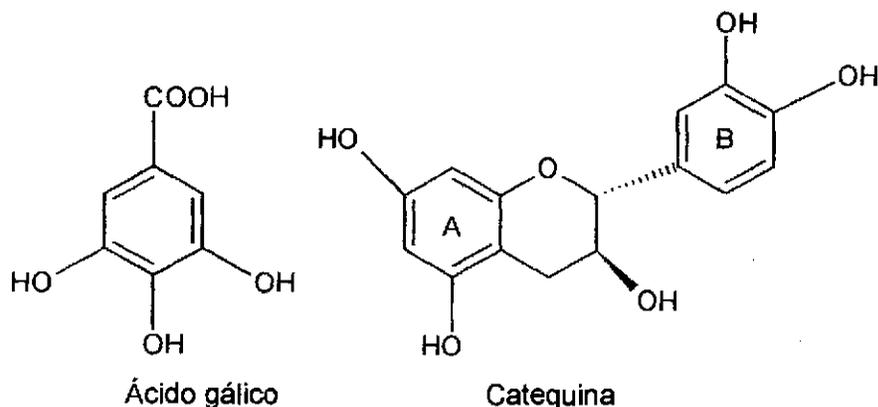


Figura 2. Estructura química de algunos taninos.³⁰

c) Alcaloides quinolizidínicos

La quinolizidina es un heterociclo nitrogenado bicíclico, muy frecuente en las estructuras alcaloides. Es necesario, sin embargo, distinguir entre los compuestos que contienen este motivo estructural como elemento de una estructura compleja como es el caso de las protoberberinas, de la mayoría de los alcaloides indólicos o de los solanidanos y los llamados quinolizidinas simples, que proviene del metabolismo de la lisina.

La esparteína es ligeramente gangliopléjico, bloquea la transmisión e impide la despolarización de la membrana pos sináptica. A nivel cardiaco, después de una fase de excitación ganglionar, aísla al miocardio de la modulación neurovegetativa central, disminuye la excitabilidad, la conductibilidad así como la frecuencia y la amplitud de las contracciones. El alcaloide es así como oxiótico: aumenta moderadamente el tono y la fuerza de las contracciones uterinas.³¹

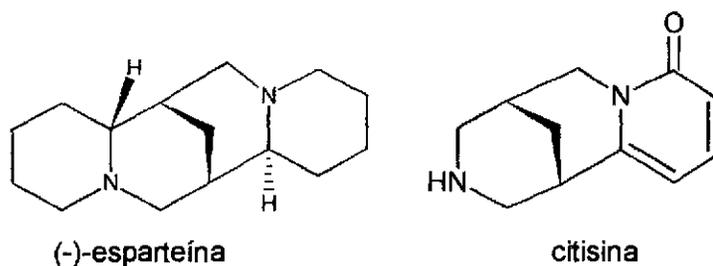


Figura 3. Estructura química de algunos alcaloides.³¹

2.3. Histamina

La histamina es una 2-(4-imidazolil) etilamina. Se encuentra en plantas así como en tejidos animales y es un componente de algunos venenos y secreciones ponzoñosas. Se forma por la descarboxilación de aminoácido L-histidina, catalizada en los tejidos de los mamíferos por la enzima histidina descarboxilasa. La mayor parte de la histamina tisular se encuentra en forma unida dentro de

gránulos en mastocitos (células cebadas) o basófilos; el contenido de histamina de muchos tejidos está relacionado directamente con su contenido de mastocitos.

Hay histamina no procedente de células cebadas en varios tejidos, incluyendo el encéfalo, donde actúa como neurotransmisor. Un segundo sitio no neuronal importante de liberación y depósito de histamina son las células del fondo gástrico; éstas liberan histamina, uno de los ácidos secretagogos primarios, para activar las células de la mucosa parietales productoras de ácido.³³

Estas células son eminentemente secretoras y constituyen un sistema que responde a una gran variedad de estímulos endógenos y exógenos a través de múltiples mecanismos celulares. En los mastocitos se encuentran, además de la histamina, heparina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, proteasas neutras y glucosidasas, pero ciertos estímulos además son capaces de generar de forma inmediata mediadores del tipo de los prostanoideos y el factor activante plaquetario.

En condiciones normales, toda la histamina de los mastocitos se encuentra almacenada en 500 - 1000 gránulos secretores por célula. Los gránulos contienen una matriz de heparina y diversas proteínas. La histamina, junto con varias hidrolasas, se halla asociada débilmente en su mayor parte a la matriz por enlaces iónicos, pero una pequeña parte puede estar en forma libre. Fuera de estos grupos celulares una pequeña fracción de histamina. El ejemplo más significativo es el del cerebro, donde, se entiende a considerar un neurotransmisor central.

La aparición de sustancias análogos de la histamina que mostraban preferencia por unos u otros efectos ha permitido reconocer la existencia de tres tipos fundamentales de receptores histamínicos (H_1 , H_2 , y H_3). Los tipos H_1 y H_2 son los responsables fundamentales de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas, mientras que el H_3 tiene un papel esencialmente modulador de la liberación de histamina y de otros neurotransmisores.

Los receptores H_1 se encuentran en la membrana de células musculares lisas de vasos, bronquios y tracto gastrointestinal, en el tejido de conducción del corazón, en algunas células secretoras y en terminaciones de nervios sensitivos. Los receptores H_2 se hallan principalmente en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, en células musculares lisas de vasos, en

con la estimulación de la adenilciclase, con activación de la vía del adenosín monofosfato cíclico (AMPc). También la gastrina y los estímulos muscarínicos pueden actuar de manera directa en la célula parietal para activar vías sensibles al Ca^{2+} . La activación de la vía dependiente del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), de la dependiente de Ca^{2+} o de ambas, estimula la activación de la H^+ , k^+ - ATPasa en las parietales, con su inserción en la membrana apical y formación de conductillos secretores con secreción de H^+ a tasas que van de 20 a 40 meq/hora. El resultado es la acumulación de H^+ en la luz gástrica a una concentración cercana a 0,1 N.³⁵

2.4. Úlcera

La úlcera es una lesión en forma de herida más o menos profunda, en la capa más superficial (denominada mucosa) que recubre el tubo digestivo.

Cuando esta lesión se localiza en el estómago se denomina úlcera gástrica y cuando lo hace en la primera porción del intestino delgado se llama úlcera duodenal.⁶

Es una lesión cutánea en la que las fases del proceso de cicatrización, coagulación, inflamación, crecimiento celular, epitelización y remodelación, se encuentran, de forma parcial o en su totalidad, alteradas o modificadas con respecto al proceso fisiológico normal.³⁷

2.5. Úlcera péptica

Es una enfermedad que comprende un grupo de afecciones ulcerativas localizadas en el estómago y/o duodeno que requieren ácido y pepsina para su formación.³⁸

La úlcera gástrica suele ser única y su diámetro, no superior a los 3 cm puede aparecer en cualquier zona del estómago, pero su localización más común es en pequeña curvatura gástrica a la altura de la incisura angular. Las úlceras duodenales habitualmente tienen 1 cm de diámetro.³⁹

Úlcera gástrica

Es un efecto de la mucosa gastrointestinal que se extiende a través de la *muscularis mucosae* y que permanece como consecuencia de la actividad de la secreción ácida del jugo gástrico.³⁷

La úlcera gástrica está asociada a un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad, pudiendo dar lugar a hemorragia, perforación u obstrucción.³⁸

Úlcera duodenal

Se caracteriza por la presencia de una úlcera crónica o aguda, de forma redondeada, ovalada o lineal, además es importante considerar la hipersecreción porque, no hay úlcera duodenal sin hipersecreción.⁴⁰

2.6. Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad por ácido péptico puede considerarse como un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido, pepsina, infección por *H. pylori*) y las defensas locales de la mucosa, constituidas por la secreción de bicarbonato, moco y prostaglandinas.³⁵

Se acepta que la aparición de estas lesiones proviene del desequilibrio entre los agentes irritativos locales y los mecanismos protectores. Entre los primeros destaca la propia secreción ácida gástrica, aunque también sobresale la infección por *Helicobáctter pylori*, y otros elementos endógenos como los ácidos biliares y la secreción de enzimas proteolíticas como pepsina. A ellos se debe añadir la frecuente presencia de productos químicos exógenos (antiinflamatorios no esteroideos, cafeína, etanol, etc.).³⁴

La fisiopatología de las úlceras tanto gástricas como duodenales refleja un origen multifactorial, consecuencia de una combinación de anomalías fisiológicas y factores genéticos y medio ambientales. Se trata de un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido y pepsina) y los defensivos presentes en la mucosa gastroduodenal (moco y bicarbonato, microvasculatura, reparación y regeneración celular).³⁸

2.7. Citoprotección gástrica

Entre los mecanismo protectores destaca la secreción de moco por parte de las células mucosas y su interacción con el ión bicarbonato, segregado tanto por las células mucosas del antro como en el duodeno. Junto a estos factores, la integridad mucosa queda asegurada por mecanismos específicos de reparación del epitelio mucoso y por la existencia de una vascularización particularmente rica, que proporciona los elementos metabólicos necesarios para asegurar una buena capacidad de resistencia mucosa frente a la agresión. Por último, mediadores como el óxido nítrico (NO) y ciertos eicosanoides, en particular la prostaglandina (PGE_2 y la PGI_2), se consideran esenciales en la regulación de todos los factores involucrados en la defensa de la integridad mucosa.³⁴

Se denomina así aquellas sustancias que ejercen protección a las células de un órgano contra agentes agresores o como la capacidad de algunas sustancias, de

prevenir la aparición de úlceras experimentales por mecanismos distintos a la inhibición de la secreción ácida gástrica.

Entre los principales citoprotectores gástricos tenemos:

- Prostaglandinas exógenas
- Factores de crecimiento
- Óxido nítrico
- Mucus y bicarbonato como elemento de defensa
- Reparación migración y proliferación epitelial
- Otros sesquiterpenlactonas, hidróxidos de calcio, magnesio, aluminio o de bismuto coloidal, sucralfato, etc.⁴¹

2.8. Tratamiento

El tratamiento va dirigido a la eliminación de los síntomas y a la curación de la úlcera y también, a la prevención de las recurrencias y complicaciones asociadas.

Como medidas previas al tratamiento, el enfermo debe eliminar su estrés diario, suprimir el tabaco y evitar, si es posible, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Evitar el consumo de especias, la cafeína y el alcohol.³⁸

En función de los mecanismos, la acción farmacológica se clasifica de la siguiente manera:

- a) Inhibidores de la secreción ácida: antihistamínicos H₂, inhibidores de la bomba de protones y otros.
- b) Neutralizantes de la secreción ácida: antiácidos
- c) Protectores de la mucosa: sales de bismuto coloidal, dosmalfato, análogos de las prostaglandinas y acexamato de cinc
- d) Tratamiento irradiador de *H. pylori*.³⁴

Inhibidores de receptores H₂

Compiten con la histamina de forma específica y reversible a nivel del receptor H₂, disminuyendo la producción de ácido por la célula parietal en relación estricta con la dosis y el nivel plasmático. Como la histamina ejerce un efecto sinérgico sobre los restantes secretagogos, los antagonistas H₂ también influyen sobre la producción de ácido clorhídrico desencadenada por la acetilcolina y la pentagastrina con lo que muestran un "espectro" inhibitorio amplio. Por eso reducen la secreción ácida basal y la inducida por estímulos fisiológicos como los alimentos, la distensión gástrica, etc., aunque la potencia de esta acción difiere bastante entre diversos fármacos. La cimetidina es el agente con menor

potencia inhibitoria, siendo la famotidina la más potente, mientras que la ranitidina y nizatidina ocupan un lugar intermedio.³⁴

Éstos constituyen un grupo de fármacos molecularmente parecidos a la histamina y a los bloqueadores H₁. En la década de 1970 se diseñaron los primeros antagonistas de los receptores de histamina, lo que revolucionó el tratamiento de la enfermedad ácido péptico, porque anteriormente, en la mayor parte de los casos, la única solución era la cirugía. Este hecho la convirtió en una enfermedad primariamente médica y sólo quirúrgica en estados muy severos o cuando había complicaciones. Los antagonistas de referencia contienen una cadena lateral en lugar del grupo etilamino. Estos compuestos iniciales de este tipo fueron la burinamida y la cimetidina. Después se desarrollaron otros tres fármacos: ranitidina, famotidina y nizatidina. Éstos tienen poca o nula actividad sobre los receptores H₁, y aun cuando existen receptores H₂ en otros órganos, como el músculo liso vascular y bronquial, los únicos efectos clínicos que se aprecian son sobre la secreción gástrica.³⁶

La introducción de los antagonista de los rectores H₂ a mediados de los años sesenta cambió de forma radical la evolución de las enfermedades digestivas relacionadas con el ácido, convirtiéndose en el estándar de referencia para comparar cualquier o nueva sustancia.⁴²

Ranitidina

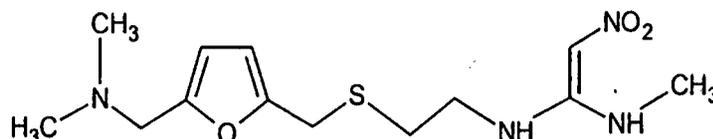


Figura 5: Estructura química de la ranitidina.⁴³

Descripción

La ranitidina, un derivado sustituto del furano, es un antagonista de los receptores H₂ indicado para el tratamiento de corto plazo de la úlcera duodenal y para el manejo de cuadros hipersecretorios como el síndrome de *Zollinger - Ellison* y la mastocitosis sistémica.⁴³

Mecanismo de acción

Es un análogo de la histamina y actúa selectiva y competitivamente bloqueando a los receptores de la histamina H₂ a nivel de la membrana basolateral de las células secretoras parietales del estómago. Este bloqueo inhibe una cascada de reacciones incluyendo la activación de la adenilciclasa, que disminuye las concentraciones de adenosin monofosfato cíclico.

El adenosín monofosfato cíclico (AMPc) a nivel de la célula parietal es esencial para el adecuado funcionamiento de la bomba ATP asa de hidrógeno y potasio, y por tanto, la secreción ácida.⁴⁴

Farmacocinética

El perfil farmacocinético de la ranitidina es similar al de la cimetidina. La absorción oral parece ser variable y disminuye si se administra junto con antiácidos, la biodisponibilidad luego de una dosis oral de 150 mg se aproxima al 50%, el 15% se liga a las proteínas plasmáticas, el volumen de distribución es de 1,4 L/kg; el 30% de la dosis administrada se excreta sin cambios, la vida media de eliminación varía entre 2,5 y 3 h; las concentraciones séricas varían de 36 a 94 mg/mL. La ranitidina interactúa con la warfarina, las benzodiazepinas, el fentanilo, el metoprolol, el nifedipino y el acetaminofeno. Se han observado reacciones adversas como cefaleas, malestar general, mareos, constipación, náuseas, dolor abdominal y erupciones cutáneas.⁴³

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, del departamento de Ayacucho ubicado a 2750 m.s.n.m., durante los meses de abril y setiembre del 2015.

3.2. Materiales

3.2.1. Población

Flores de *Spartium junceum* L. "retama" que crecen en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta de la región Ayacucho; ubicado a 3276 m.s.n.m.

3.2.2. Muestra

1 kg de las flores de *Spartium junceum* L. "retama" fueron muestreadas por conveniencia en horas de la mañana. Se seleccionaron las flores que no estaban dañadas, ni maltratadas y una parte se usó para su identificación botánica.

3.2.3. Animales de experimentación

30 cobayos machos raza nativo de un peso aproximado entre 400 - 600 g, procedente del Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA) - Ayacucho.

3.2.4. Fármaco de referencia

Ranitidina 50 mg/2mL solución inyectable I.M./E.V., importado por Farmaindustria S.A. Fabricado por Pharmayect. S.A. Registro sanitario: EG – 5360, lote: 3031811, vencimiento: diciembre 2015.

3.3. Métodos instrumentales para la recolección de datos

3.3.1. Recolección de muestra

Se recolectaron las flores de *Spartium junceum* L. "retama" durante los meses de mayo y junio en el distrito de Huamanguilla a 3 276 m.s.n.m., en la provincia de Huanta, departamento de Ayacucho en horas de la mañana, para lo cual se

seleccionaron las flores que no se encuentran dañadas ni maltratadas, seguidamente se secó en sombra y a temperatura ambiente, en un lugar con buena ventilación, cambiando el papel de soporte cada 12 horas y removiendo las flores para evitar la proliferación de hongos y oxidación de los mismos, aproximadamente por una semana.

3.3.2. Preparación del extracto hidroalcohólico

Las flores secas fueron molidas con un molino de metal hasta su pulverización, a continuación se pesó 750 g de pulverizado para disolver en 2300 mL de alcohol al 96° más 517,5 mL de agua destilada en un total de 2817,5 mL (2, 8175 litros de solvente hidroalcohólico al 80°), y se dejó macerar en un frasco de color ámbar durante siete días aproximadamente; éste cubrió a la muestra unos 10 cm. Durante el proceso se agitó el frasco periódicamente para que el solvente se distribuya homogéneamente en la muestra. Transcurrido dicho tiempo, el extracto fluido obtenido se filtró y se concentró a presión reducida hasta la eliminación del solvente en un rotavapor, obteniéndose un extracto de consistencia blanda, el mismo que terminará de concentrarse en una estufa a no más de 40°C para obtener un extracto seco. Finalmente dividimos en dos fracciones una para las pruebas de identificación de los principales grupos de metabolitos secundarios y la otra para la preparación de la solución madre al 3% utilizando como vehículo agua destilada del cual se obtuvieron soluciones de diferentes concentraciones.⁴⁵

3.3.3. Identificación de los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* L. "retama"

Se realizó reacciones de coloración y de precipitación para identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* L. "retama".⁴⁵

3.3.4. Determinación del efecto antiulceroso y antisecretor

Metodología

Se utilizó el modelo de ligadura de piloro descrito por Arroyo *et al.*⁴⁶

El método que se usó se basa en el fundamento de úlcera gástrica aguda inducida por concentraciones elevadas de ácido clorhídrico liberado por la histamina al unirse con los receptores H₂.

Procedimiento

- Aclimatación de los animales.

- Al inicio del experimento, se pesó e identificó a cada cobayo. Fueron clasificados aleatoriamente los animales en seis grupos con cinco repeticiones.
- Previo ayuno de 24 horas con agua a libertad, se procedió a anestesiarse los animales con éter.
- Se realizó una laparotomía abdominal.
- Al exponer el píloro se procedió a ligar.
- Se administró las sustancias a ensayar: el blanco, agua destilada para el control, ranitidina y las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* L. "retama" por vía intraduodenal.
- Se suturó el abdomen de los cobayos e inmediatamente se administró una solución de histamina 50 µg/kg por peso de cada animal por vía intraperitoneal a todos los tratamientos a excepción del blanco.
- A las cuatro horas se los eutanizó con pentobarbital sódico a dosis de 100 mg/kg, se apertura la incisión, se liga el cardias y se extrae los estómagos.
- Se tomó los siguientes parámetros:
 - a) Volumen del contenido gástrico: se filtró el contenido gástrico seguidamente se midió en una pipeta volumétrica.
 - b) pH del contenido gástrico: al contenido gástrico filtrado se tomó el pH con un pH-metro.

3.3.5. Diseño de investigación

El diseño es aleatorio, con seis tratamientos y cinco repeticiones para cada tratamiento del modo siguiente:

- GRUPO I (basal): se le administró solamente agua destilada de acuerdo al peso de cada animal, por vía intraduodenal.
- GRUPO II (control): se le administró agua destilada de acuerdo al peso de cada animal, por vía intraduodenal e inmediatamente se les administró por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg.
- GRUPO III (patrón): a este grupo se le administró ranitidina 50 mg/kg de peso de cada animal por vía intraduodenal, e inmediatamente se administró por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg.
- GRUPO IV, GRUPO V, GRUPO VI (extractos): se les administró a estos grupos extracto hidroalcohólico de 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg por vía

intraduodenal e inmediatamente se les administró por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg.

3.3.6. Análisis de datos

Todos los resultados fueron evaluados mediante el programa estadístico SPSS versión 22.0. Las diferencias entre todos los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza (ANOVA).

Los datos obtenidos se presentan en cuadros, gráficos y fueron sometidos a la escala de Marhuenda propuesta por Arroyo *et al.*, 2004.

A) Obtención del índice de ulceración gástrica

Se calculó la puntuación total promedio obtenida para cada grupo según la siguiente escala:

0: Normal

1: Puntos promedio de ulceración menor de 1 mm

2: Úlceras de 1 - 4 mm

3: Úlceras mayores a 4 mm

4: Hemorragia generalizada

Se realiza la prueba de Kruskal Wallis al 95% de nivel confianza para comparar el índice de ulceración y los resultados se presentan en la tabla 2.

B) Porcentaje de inhibición

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

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{\bar{X} \text{ Puntuación control} - \bar{X} \text{ Puntuación tto} \times 100}{\bar{X} \text{ Puntuación Control}}$$

Se realiza la prueba de Dunnet al 95% de nivel de confianza para comparar el porcentaje de inhibición promedio de los tratamientos con el porcentaje de inhibición promedio de la ranitidina y los resultados se presentan en gráficos de barras de error.

Se realiza la prueba de Duncan para comparar el porcentaje de inhibición promedio entre los tratamientos (extractos)

C) pH y volumen del contenido gástrico

Se realiza la prueba de Dunnet para comparar pH promedio de los tratamientos con pH promedio de la ranitidina y el volumen promedio de los tratamientos con volumen promedio de la ranitidina al 95% de nivel de confianza. Los resultados se presentan en gráficos de barras de error.

Se realiza la prueba de Duncan para comparar el pH promedio entre los tratamientos (extractos) de igual manera para comparar el volumen promedio entre los tratamientos (extractos).

IV. RESULTADOS

Tabla 1: Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015.

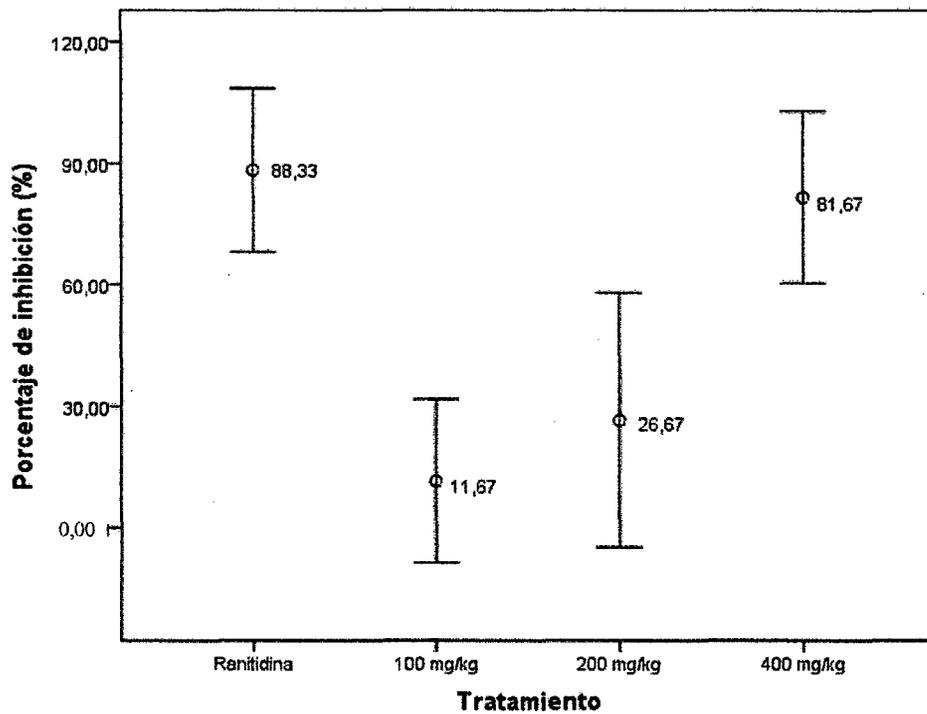
METABOLITOS SECUNDARIOS	ENSAYOS	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Cardenólidos	Kedde	+	Coloración rojo oscuro
	Dragendorff	++	Precipitado anaranjado oscuro
Alcaloides	Hager	++	Precipitado blanco
	Mayer	++	Precipitado blanco
	Wagner	++	Coloración anaranjado medio oscuro
Lactonas cumarinas	y/o Baljet	+++	Coloración rojo oscuro
Taninos fenoles	y/o Cloruro férico	+++	Coloración azul muy oscuro
Quinonas	Bürntrager	+++	Fase acuosa rojo medio oscuro
Flavonoides	Shinoda	+++	Coloración rojo medio oscuro en la fase amfílica
Resinas	Resinas	++	Precipitado blanco
Catequinas	Catequinas	+++	Coloración verde carmelita claro

Leyenda:

(+) : Escasa (++) : Regular (+++) : Abundante

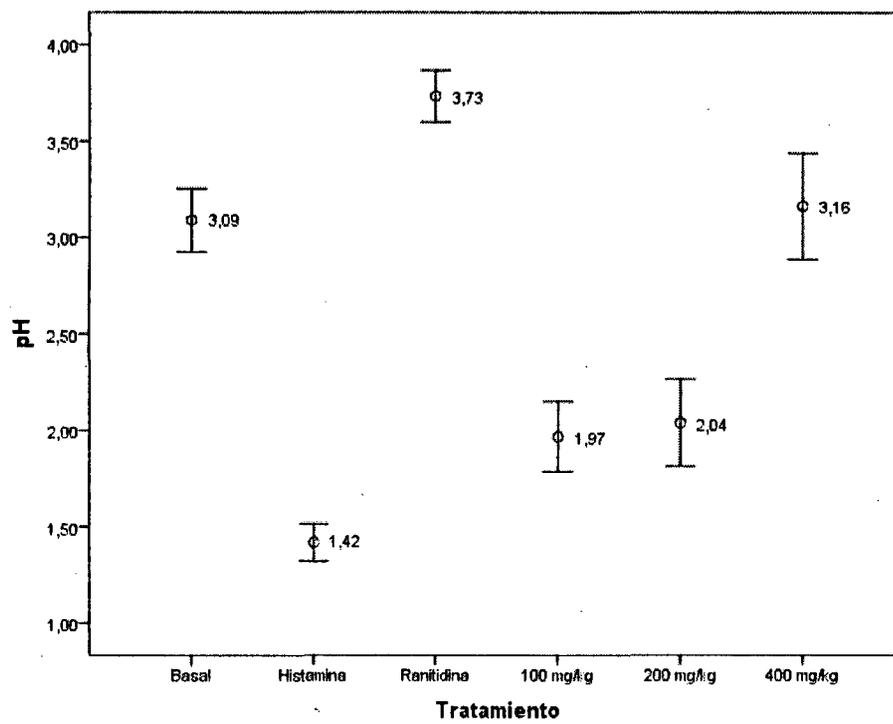
Tabla 2: Índice de ulceración según la escala de Marhuenda en cobayos, por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", ranitidina, histamina y un basal. Ayacucho - 2015.

Repeticiones	Basal	Histamina	Ranitidina	Extracto hidroalcohólico de las flores del <i>Spartium junceum</i> L. "retama"		
				100 mg/kg	200 mg/kg	400 mg/kg
1	0,0	4	0	3	2	0
2	0,0	3	0	2	3	1
3	0,0	4	1	4	2	1
4	0,0	3	1	3	3	1
5	0,0	3	0	3	2	0



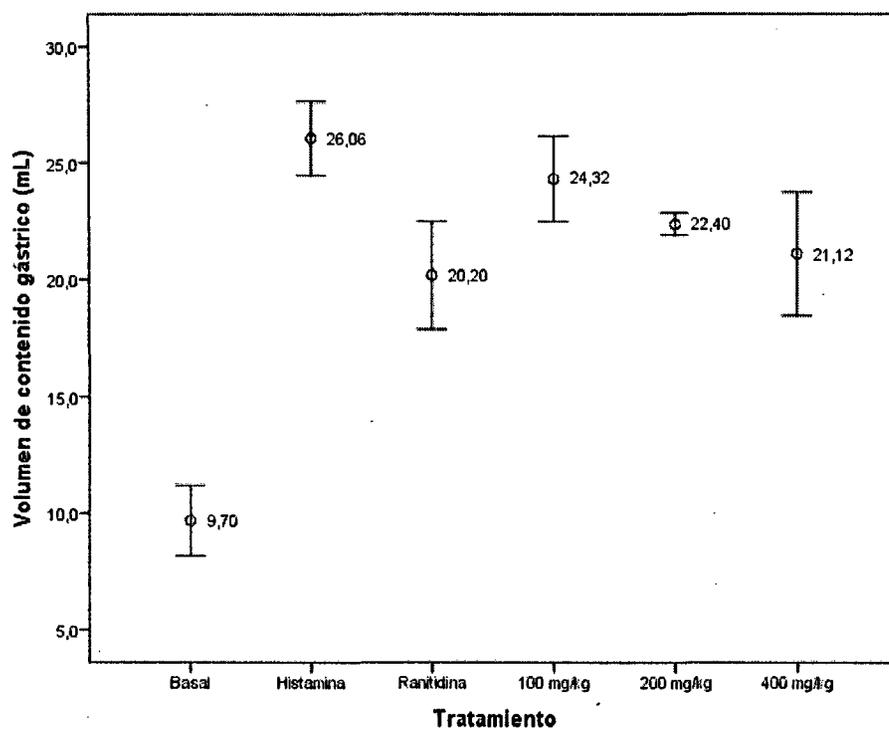
$p < 0,05$

Figura 6: Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. “retama” en cobayos. Ayacucho - 2015.



p<0,05

Figura 7: pH del contenido gástrico por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" en cobayos. Ayacucho - 2015.



$p < 0,05$

Figura 8: Volumen del contenido gástrico por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" en cobayos. Ayacucho - 2015.

V. DISCUSIÓN

Las plantas medicinales han formado parte importante de la historia y la cultura de los pueblos indígenas. El uso y aplicación de remedios para el alivio de enfermedades, constituye un conocimiento que se transmite en forma oral de generación en generación. En la actualidad el estudio científico de las plantas medicinales es ya una preocupación en varias instituciones, ya que consideran que la fitoterapia es una alternativa útil para resolver problemas de salud.⁴⁷

Las plantas mediante el proceso de la fotosíntesis producen las sustancias necesarias para todos los ciclos vitales de la naturaleza. Mediante intrincados y cada vez más conocidos mecanismos bioquímicos se constituyen en verdaderas factorías químicas de carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas y oligoelementos como el hierro y el magnesio; y adicionalmente mantienen la atmósfera rica en oxígeno y deficiente en dióxido de carbono, permitiéndonos respirar. Pero además de producir sustancias como los carbohidratos, las proteínas y las grasas, que los investigadores han denominado metabolitos primarios, existen otras que no se encuentran tan distribuidas y que se hallan restringidas sólo a ciertas especies, géneros o familias como son los alcaloides, las saponinas esteroideas, los aceites esenciales, los terpenoides, etc. A los cuales se les denomina metabolitos secundarios.⁴⁸

Los metabolitos secundarios presentes en las plantas poseen efectos beneficiosos que el hombre hasta la fecha sigue investigando, con la finalidad de darle aplicación farmacológica, con los criterios científicos correspondiente. Muchos de estos compuestos son solubles en soluciones alcohólicas (etanol o metanol), como son los terpenos, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides y taninos, de los cuales se han comprobado su efecto gastroprotector, antisecretor, cicatrizante, antiinflamatorio, inhibidor de la migración de células inflamatorias.³⁰

Los extractos hidroalcohólicos son los que extraen la mayor diversidad de componentes químicos presentes en drogas, en donde la concentración de principios activos es óptima, facilitándose la dosificación de los mismos. Es así que la planta en estudio se llegó a extraer con alcohol de 80°. ⁴⁵

En la Tabla 1, se muestra el tamizaje fitoquímico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" en el cual se observa los metabolitos secundarios, como son los cardenólidos, alcaloides, lactonas y/o cumarinas, taninos y/o fenoles, quinonas, flavonoides, resinas y catequinas (Anexo 7). Aquí podemos resaltar la presencia de los taninos que dieron una coloración azul que indica que es un tipo de taninos gálicos. Los resultados alcanzados también concuerda con Sayas, (2003) quien encontró en las flores del *Spartium junceum* L. la presencia de alcaloides, taninos, flavonoides, cumarinas, y triterpenos en menor intensidad.

Huamán *et al.* ²⁷ reporta la presencia de taninos, compuestos fenólicos, alcaloides, flavonoides y saponinas; la quercetina encontrada en *Spartium junceum* L. presentó actividad candidacida y fungicida. ²⁷

Muchos flavonoides muestran actividad frente a la úlcera péptica reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal. Este efecto puede ser mediado por distintos mecanismos: a) gastroprotector, por activación de los mecanismos fisiológicos de defensa incrementando la cantidad y calidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoprotéico, por estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas, la acción vasoprotectora de los flavonoides implica una mejora en la microcirculación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neoformación de vasos, actividad antirradicalaria y antioxidante en la génesis de las lesiones ulcerosas, pueden estar implicadas los radicales libres; b) antisecretor, disminuyendo el volumen del jugo gástrico, por disminución de la secreción de la pepsina, bloqueando la actividad enzimática de histidina - descarboxilasa, que cataliza la síntesis de la histamina. ³⁰

La quercetina posee un marcado efecto antiinflamatorio, y que es mediada parcialmente por la liberación de la histamina, reduciendo su liberación. También afectan la síntesis de leucotrienos. ⁴⁸

Los taninos poseen efectos farmacológicos que son capaces de reaccionar con las proteínas salivales y glucoproteínas de la boca, por lo que pierde su poder lubricante y tiene la propiedad de regenerar la piel y un poder analgésico cuando son aplicados sobre heridas sangrantes. ⁴⁹ Por lo que puede tener efecto antiulceroso.

En la Tabla 2, se muestra el índice de ulceración según la clasificación de la escala de Marhuenda, en el cual, la histamina alcanza un índice mayor, que significa la presencia de úlceras mayores de 4 mm y de hemorragia. Con este valor se demuestra que se logró inducir experimentalmente daño a la mucosa gástrica. La ranitidina que es un antagonista de los receptores H₂ ubicados en la pared celular de la mucosa gástrica, compite selectivamente frente al daño inducido por la histamina, logrando un índice de ulceración menor, que significa la ausencia de daño gástrico. El extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a la dosis de 400 mg/kg, produce un índice de ulceración muy similar a la ranitidina que también significa casi ausencia de daño gástrico en comparación con las dosis 100 mg/kg y 200 mg/kg, quienes mostraron índice de ulceración similar a la histamina, lo cual no produjeron protección al daño gástrico inducido por la histamina. Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través de la prueba de Kruskal Wallis, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) que nos muestra que los extractos de 100 y 200 mg/kg no protegieron del daño de la mucosa gástrica inducido por histamina; pero los tratamientos con ranitidina y extracto de 400 mg/kg manifestaron parecida protección de la mucosa gástrica (Anexo 17).

De esta manera podemos afirmar que el mejor tratamiento fue el extracto de 400 mg/kg, se deduce que a mayor concentración mejor es la protección de la mucosa gástrica frente al daño inducido por histamina.

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso de *Bixa orellana* "achiote", mencionan que las lesiones fueron cuantificadas por la escala de Maruenda, existiendo una inhibición significativa de las lesiones gástricas a las dosis de 100 mg/kg ($\alpha < 0,05$) y 200 y 400 mg/kg ($\alpha < 0,01$), comparados con el control. El tratamiento con ranitidina no redujo de manera significativa las lesiones gástricas. La escala es el mismo que se utilizó en la presente investigación, en contraste a este autor la ranitidina redujo de manera significativa las lesiones gástricas, esto podría ser debido a la técnica de ligadura de píloro, ya que la administración del fármaco fue intraduodenal, por lo tanto su absorción fue rápida.¹⁵

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd. "bougainvilia", se observó un índice de ulceración de la ranitidina 1,4; por lo que protegió de manera casi

parcial. La administración de los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg mostraron índices de ulceración de 3,60; 2,60 y 2,0 respectivamente; se observó de mejor protección del daño a la mucosa gástrica a la dosis de 400 mg/kg similar a la ranitidina.¹² Lo cual es muy similar con los resultados obtenidos.

En un estudio realizado sobre el efecto del gel de *Aloe vera* "sábila" comparado con una solución de omeprazol en el tratamiento de úlcera péptica inducida en *Rattus rattus var albinus*, se encontró que en los grupos de indometacina, el 60% tuvieron gran cantidad de petequias, mientras en el grupo problema omeprazol 20 mg/kg y grupo problema *Aloe vera* "sábila" 10 mg/kg tuvieron 80% y 40% respectivamente no presentaron petequias; además, el grupo control presenta 40% de lesiones moderadas, se observó que *Aloe vera* "sábila" posee efecto protector de la mucosa.⁵⁰

Los antagonistas H₂ también influyen sobre la producción de ácido clorhídrico desencadenada por la acetilcolina y la pentagastrina con lo que muestran un espectro inhibitorio amplio.³⁴

Además, se reduce el índice ulceroso incrementando la calidad y cantidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoprotéico; estimulando la síntesis de prostaglandinas endógenas; además de tener acción vasoprotectora mejora la microcirculación favoreciendo el proceso de cicatrización y la neofomación de vasos.⁵¹

En la Figura 6 y en el Anexo 14, se muestra el porcentaje de inhibición en el cual la administración intraduodenal del extracto de *Spartium junceum* L. "retama", a una dosis de 400 mg/kg, ejerce un mayor efecto inhibitorio con un 81,67% en la formación de lesiones gástricas, causadas por la injuria de la histamina 50 µg/kg, que es muy similar a la ranitidina con un 88,33%; mientras para los extractos de 100 y 200 mg/kg mostraron porcentaje de inhibición de 11,67 y 26,67% que evidencian que hay poca protección de la mucosa gástrica frente al daño inducido por la histamina.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los tratamientos administrados (Anexo 18).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamientos con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y ranitidina 50 mg/2mL y la prueba de Dunnet determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la ranitidina 50 mg/2mL (Anexo 19).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamiento con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y la prueba de Duncan determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg (Anexo 20).

Por lo tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a la dosis de 400 mg/kg ejerce un mecanismo de antagonismo competitivo por los receptores H₂, casi parecido a la ranitidina.

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd. "bougainvilia", reporta que la ranitidina y el extracto a 400 mg/kg presentaron mejores resultados con un porcentaje de inhibición de 78,79 y 69,69% respectivamente.¹² Lo cual concuerda con los resultados obtenidos.

En un estudio realizado sobre la evaluación de la actividad gastroprotectora de *Matricaria ricutita* L. "manzanilla" en ratas Sprague Dawley, se observó una inhibición baja de las lesiones ulcerosas a la concentración de 125 mg/kg (58%) sin embargo, ya a la dosis de 250 mg/kg se aprecia un aumento en la inhibición (76%) que se muestra aún mayor con el uso de la dosis de 500 mg/kg del extracto (80%) muy cercano a la ranitidina.¹⁸

Según los resultados se observa que el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" con mejores resultados viene hacer el de 400 mg/kg en comparación con los otros tratamientos pues el que más se parece a la ranitidina.

En la Figura 7 y en el Anexo 15, se muestran la variación del pH gástrico en el cual la histamina disminuyó el pH a 1,42 de las condiciones basales que tiene un pH 3,09. Con este valor se demuestra experimentalmente que hubo secreción de ácido clorhídrico, producido por las células parietales de la mucosa gástrica, el cual fue inducido por la unión de la histamina con sus receptores H₂ de las células parietales del estómago y desencadenando de ese modo una cascada de reacciones hasta aumentar la producción del ácido clorhídrico más de lo normal y por tanto disminución del pH y producción de lesiones gástricas.

La ranitidina que es un antagonista de los receptores H₂, compite selectivamente con la histamina por dichos receptores y de esa manera bloquea la cascada de reacciones, por ende, disminuyeron la producción del ácido clorhídrico y aumentaron el pH a 3,73.

El extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a la dosis de 400 mg/kg, aumenta el pH a 3,16; que también significa la disminución del ácido clorhídrico y el aumento del pH en comparación a la dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg, quienes al mostrar un pH de 1,97 y 2,04 respectivamente, no produjeron protección contra el daño gástrico producido por el ácido clorhídrico, inducido por la histamina.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los tratamientos administrados (Anexo 21).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamientos con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y ranitidina 50 mg/2mL y la prueba de Dunnett determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la ranitidina 50 mg/2mL (Anexo 22).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamiento con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y la prueba de Duncan determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg (Anexo 23).

Por lo tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a la dosis de 400 mg/kg ejerce un mecanismo de antagonismo competitivo por los receptores H_2 , casi parecido al de la ranitidina, al aumentar el pH disminuido por la histamina y logrando un pH similar a las condiciones basales a diferencia de la dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg que demostró un pH parecido al producido por la histamina y que está por debajo de las condiciones basales. Además, podemos afirmar que a mayor concentración mayor pH.

En estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex vogel) "mutuy", se observó un incremento de pH en los tratamientos administrados con la ranitidina y el extracto de 400 mg/kg con valores de 4,68 y 4,7; mientras que los tratamientos del blanco, extracto de 100 mg/kg y 200 mg/kg presentaron 3,3; 3,52; 3,84 respectivamente. Concluye que el extracto de 400 mg/kg ejerce mejor protección frente al daño necrosante del etanol, comparado con la ranitidina al incrementar el pH, los tratamientos del extracto de 100 y 200 mg/kg no lograron reducir significativamente los niveles de pH.¹¹

El pH del contenido gástrico del grupo que recibió el tratamiento con ranitidina se elevó significativamente, lo que comprueba el efecto antagonista de los

receptores H_2 , reduciendo la secreción de ácido clorhídrico por la mucosa gástrica y contribuyendo al aumento del pH.⁹

Los mecanismos que favorecerían la regeneración de la mucosa gástrica es el aumento del pH del jugo gástrico, donde en el estudio que realizaron también estimularon la secreción gástrica con la aplicación vía subcutánea de histamina 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Los resultados que se encontraron demostró que el tratamiento a las diferentes dosis del extracto hidroalcohólico liofilizado de *Bixa orellana* "achiote" no modificó significativamente el pH del jugo gástrico, con respecto al control, lo que probablemente significó que los metabolitos secundarios presentes en el extracto no son antagonistas de los receptores H_2 .⁵²

La disminución o carencia de moco así como la disminución del flujo circulatorio, producen un efecto de retrodifusión de H^+ al tejido, provocando irritación y ulceración, cuando hay protección, dilución, taponamiento o eliminación del exceso de acidez, no hay daño tisular.⁵³

En la Figura 8 y en el Anexo 16, se muestran diferentes volúmenes del contenido gástrico, en el cual la histamina alcanza un volumen de 26,06 mL con este valor se demuestra experimentalmente el aumento del contenido gástrico y por tanto mayor producción de ácido clorhídrico y de lesiones gástricas inducida por la histamina.

Como se observa, la ranitidina al ejercer su mecanismo de acción frente a los receptores H_2 , disminuye significativamente el volumen del contenido gástrico a 20,20 mL de igual manera el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a la dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg produce una disminución de volumen del contenido gástrico a 22,40 mL y 21,12 mL; que también significa que ejerce un efecto antagonismo frente a los receptores H_2 , de ese modo disminuye la secreción gástrica y produce un efecto antisecretor en comparación con las dosis de 100 mg/kg, quien al mostrar un volumen de 24,30 mL, no logró disminuir significativamente el volumen del contenido gástrico.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los tratamientos administrados (Anexo 24).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamientos con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y ranitidina 50 mg/2mL y la prueba de

Dunnet determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la ranitidina 50 mg/2mL (Anexo 25).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamiento con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y la prueba de Duncan determinó que la dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la dosis de 100 mg/kg (Anexo 26).

Por lo tanto, se afirma que el extracto que mejor protege frente a los daños de la mucosa gástrica inducida por la histamina es el extracto de 400 mg/kg el cual logra disminuir los valores de volumen de contenido gástrico de manera parecida a la ranitidina.

Los antagonistas H₂ reducen tanto el volumen del jugo gástrico secretado como su concentración de H⁺. Por lo general, la descarga de pepsina, secretada por las células principales de las glándulas gástricas, disminuye proporcionalmente con la reducción del volumen del jugo gástrico.³⁵ Lo cual concuerda con los resultados obtenidos para la ranitidina la cual disminuye el volumen de contenido gástrico.

En un estudio realizado sobre el efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill. "hierba mora" a la dosis de 400 mg/kg de peso, demostró efecto antisecretor disminuyendo el volumen de la secreción gástrica en un 66% y aumentando el pH en un 163%; comparado con omeprazol que disminuyó la secreción gástrica en un 83,6% e incrementó el pH en un 201,5%. Se muestra la relación entre el volumen de jugo gástrico y el pH de la solución, a mayor volumen menor valor de pH; es decir más acidez del jugo gástrico y a menor volumen, mayor valor de pH; es decir menos ácido o más básico y esto estaría relacionado con la inhibición de la bomba de H⁺/K⁺ ATP así y la modificación del pH del jugo gástrico.⁵⁴

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", reporta que la histamina eleva el volumen del contenido gástrico a 48 mL que responde a la sensibilidad de las células de la mucosa gástrica y eleva el volumen en defensa del agente nocivo y baja el valor del pH por que actúa aumentando la secreción ácida y pepsina. Mientras que la ranitidina 50 mg/kg se observa una disminución del volumen del contenido gástrico a 22,8 mL y hay un aumento del pH, con una diferencia de un estómago normal que es de 17 mL. Con el extracto metanólico a la dosis de 200 mg/kg el volumen del contenido gástrico fue de

20 mL, que indica que hay una protección de la barrera mucosa por la presencia de metabolitos secundarios como el flavonoide que tiene un efecto antisecretor ya que actúa disminuyendo el contenido gástrico. Pero a la dosis de 100 mg/kg el volumen del contenido gástrico fue de 24,8 mL, indica que hay una ligera protección hacia la secreción gástrica por ende no aumenta el volumen del contenido gástrico y el de 300 mg/kg el volumen del contenido gástrico fue de 25,2 mL; indica que no se logró una dosis respuesta para explicar mejor se requiere de más estudios.¹⁰

La protección de la mucosa gástrica frente a la secreción de ácido y otros agentes exógenos consiste en distintos mecanismos como: secreción de moco, secreción de bicarbonato, barrera epitelial, flujo sanguíneo de la mucosa y la síntesis de prostaglandinas.⁵³

En un trabajo de investigación demostró la actividad citoprotectora gástrica del extracto etéreo de los órganos aéreos de *Baccharis genistelloides* "kimsa kuchu", considerando que los flavonoides son los responsables del efecto citoprotector.⁴¹ Los flavonoides interfieren en el metabolismo de las prostaglandinas, especialmente PGE₂, que son responsables de la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico producido por el mucocitoprotector.⁹

Los resultados de la investigación demuestran que las flores del *Spartium junceum* L. "retama", poseen principios antiulcerosos que protegen contra el daño de la mucosa gástrica inducido por la histamina, a través de una inhibición de la secreción de ácido y pepsina. También se pudo demostrar la relación dosis efecto de los extractos hidroalcohólicos, ya que a mayor concentración menor es el índice de ulceración, mayor porcentaje de inhibición, mayor el pH (mayor alcalinidad) y menor volumen de contenido gástrico.

Los posibles compuestos implicados en la protección de la mucosa gástrica están atribuidos principalmente a los metabolitos secundarios como son los flavonoides ya que ayudan a la secreción de prostaglandinas endógenas favoreciendo de esta manera la secreción de mucus gástrico en el interior del estómago ejerciendo un mecanismo de defensa, a su vez los taninos por su capacidad de precipitar las proteínas ejercerían un mecanismo de defensa de protección de la pared de la mucosa gástrica.

Con las literaturas anteriores finalmente a partir de nuestras condiciones experimentales podemos afirmar que el presente estudio aporta una evidencia importante del efecto gastroprotector y antisecretor del extracto hidroalcohólico

de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", al inhibir la úlcera gástrica inducida por la histamina, confirmado con el estudio histopatológico y al disminuir la secreción gástrica y disminuir su acidez, estos efectos es debido a que tiene en su composición metabolitos importantes como son los flavonoides, y por ello el extracto tiene efecto gastroprotector y antisecretor a una dosis de 400 mg/kg, que es similar al de la ranitidina y al basal a diferencia del control y las otras concentraciones del extracto; ya que además se observó en los resultados y en los diferentes gráficos que a esa concentración el extracto tuvo un efecto inhibitorio, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal, también se observó que el pH es mayor, esto indica que hubo protección en el estómago del cobayo, del mismo modo en el presente trabajo se observó una disminución significativa del volumen del contenido gástrico a la misma concentración, probablemente por la disminución de la secreción de la pepsina y bloqueando los receptores de la histamina.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" posee efecto antiulceroso y antisecretor.
2. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" fueron los cardenólidos, alcaloides, lactonas y/o cumarinas, taninos y/o fenoles, quinonas, flavonoides, resinas y catequinas.
3. El extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a la dosis de 400 mg/kg demostró tener un mejor efecto antiulceroso y antisecretor.
4. El extracto hidroalcohólico tiene efecto gastroprotector y antisecretor a la dosis de 400 mg/kg que ejerció un efecto inhibitorio con un 81,67%; pH 3,16 y volumen de contenido gástrico 21,12 mL que fue estadísticamente similar a la ranitidina que ejerció un efecto inhibitorio con un 88,33%; pH 3,73 y volumen de contenido gástrico 20,20 mL.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar con el estudio de la especie vegetal *Spartium junceum* L. "retama", para aislar, caracterizar y elucidar sus componentes químicos responsables de la actividad antiulceroso y antisecretor.
2. Determinar la toxicidad de esta especie vegetal, a fin de proponer su adecuado uso a nivel posológico y fitoterapéutico.
3. Continuar con el estudio del presente trabajo, usando como fármaco de referencia el omeprazol, y además, determinar otros parámetros como son el índice de acidez, mucus gástrico, secreción de pepsina, para afianzar al trabajo realizado.
4. Se recomienda utilizar el extracto con diferentes modelos de inducción de úlcera.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quick, J. Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 2002 - 2005, Organización mundial de la Salud Ginebra [revista en Internet] 2002. [acceso 09 de mayo de 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67314/1/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf
2. Lock O. Investigación fitoquímica: Métodos en el estudio de productos naturales. 2ª ed. Perú: Fondo editorial; 1994.
3. Brack A. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. Bartolomé de Las Casas. Cusco - Perú; 1999.
4. Espinoza J, Pumacayo Z. Plantas medicinales más comunes empleadas en el Perú. Perú: El Nocedal; 2005.
5. Yarlequé M, León E, Anaya B, Aucasime L, Magallanes C, De la Cruz J. El medicamento vegetal en la provincia de Huamanga y Lima metropolitana. UNSCH - Ayacucho-Perú; 1990.
6. Moreira V, López A. Información al paciente. Revista Española de Enfermedades Digestivas [revista en Internet] 2004. [acceso 09 de mayo de 2015]; 96(1). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v96n1/paciente.pdf>
7. Del Río J. Farmacología básica. Tercera reimpresión. Madrid - España: Editorial Síntesis; 2003.
8. Arce R, Molina J, Morán F. Efecto protector del *Aloe vera* "sábila" en lesiones gástricas inducidas con etanol en ratas. Cimel [revista en Internet] 2007. [acceso 23 de mayo de 2015]; 12(2). Disponible en http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cimel/v12_n2/pdf/a07v12n2.pdf
9. Aquisé E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico del fruto de *Opuntia soehrensii* Brit. y Rose "ayrampo". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2011.
10. Congacha F. Efecto antiulceroso del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2011.
11. Navarro H. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2012.
12. Martínez R. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd. "bougavilia". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2013.
13. Castañeda C, Manrique M, Ibáñez V, Gamarra C, Galán L. Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *Lupinus mutabilis* Sweet "tarwi", "chocho" en ratas. [Tesis Doctoral]. Facultad de Medicina Humana. USMP; 2005.
14. Delgado R. Evaluación del efecto gastroprotector del extracto liofilizado de *Capsicum annum* L. en ratas. [Tesis de Maestría]. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM; 2009.
15. Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Bejar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* "achiote" en ratas. An Fac med [revista en Internet] 2009. [acceso 09 de mayo de 2015]; 70(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v70n2/a03v70n2>
16. Bucciarelli A, Mancini M, Skliar M. Propiedades gastroprotectoras de plantas medicinales. Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca [revista en Internet] 2007 enero - marzo. [acceso 09 de mayo de 2015]; 17(1). Disponible en: http://www.ambb.com.ar/upload/files/revista_cientifica_datos/1370_RCAMBB_VOL17_1_2007-3_9.pdf
17. Pinto D, Bustamante G. Evaluación de la actividad gastroprotectora de los

- extractos de *Plántago major* "llantén". Biofarbo [revista en Internet] 2008 diciembre. [acceso 09 de mayo de 2015]; 16. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/rnbiofa20081606.pdf>
18. Pizarro A, Valido A, Santiesteban D, Valdés M, Mena Y. Evaluación de la actividad gastroprotectora de *Matricaria ricutita* L. "manzanilla". Revista electrónica de veterinaria [revista en Internet] 2012. [acceso 15 de junio de 2015]; 13(8). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080812/081206.pdf>
 19. Edwin E, Sheeja E, Toppo E, Tiwari V, Dutt K. Efecto antimicrobiano, antiulceroso y antidiarreico de las hojas de *Bougainvillea glabra* Choisy "buganvilla". Ars Pharm [revista en Internet] 2007. [acceso 15 de junio de 2015]; 48(2). Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/384.pdf>
 20. Font Quer. Plantas medicinales. El Dioscórides renovado. 7ª ed. Barcelona: Labor; 1981.
 21. Sayas N. Screening fitoquímico y determinación del efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* L. "retama". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2003.
 22. Teillier. Medicamentos herbarios tradicionales. Santiago - Chile; 2009. [acceso 23 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Libro%20MHT%202010.pdf>
 23. Varvello L. Curación con las hierbas: Plantas medicinales y sus propiedades curativas. 5ª ed. Barcelona: De Vecchi; 1978.
 24. Mostacero J, Mejía F. Taxonomía de fanerógamas. 1ª ed. Perú: Concytec; 1993.
 25. De la Cruz J, Aucasime L, Ramírez A. Plantas medicinales alto - andinas de las zonas de Ayacucho - Huancavelica. UNSCH - Ayacucho; 2006.
 26. MINSA. Vademécum de hierbas medicinales. Arica - Chile; 2013. [acceso 23 de mayo de 2015]. Disponible en: http://www.saludarica.cl/docs/vademecum_de_hierbas_medicinales.pdf
 27. Huamaní M, Ruiz J. Determinación de la actividad antifúngica contra *Cándida albicans* y *Aspergillus niger* de diez plantas medicinales de tres departamentos del Perú. [Tesis de Pregrado]. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM; 2005.
 28. Santos G, Reátegui R. La diversidad biológica en Cajamarca. 1ª ed. Cajamarca - Perú: Visual; 2012. [acceso 12 de mayo de 2015]. Disponible en: [file:///C:/Users/andre/Downloads/La%20Diversidad%20Biologica%20en%20Cajamarca%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/andre/Downloads/La%20Diversidad%20Biologica%20en%20Cajamarca%20(1).pdf)
 29. Cconocc J. Estudio comparativo de la actividad inhibitoria de la flor de *Spartium junceum* "retama" y ampicilina USP frente a *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2001.
 30. Villar del Fresno M. Farmacognosia General. España: Síntesis; 1999.
 31. Bruneton J. Farmacognosia: Fitoquímica plantas medicinales. 2ª ed. Zaragoza: Acribia; 2001.
 32. Martínez J, González J, Culebras M, Tuñón J. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutrición hospitalaria [revista en Internet] 2002. [acceso 17 de octubre de 2015]; 17(6). Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3338.pdf>
 33. Katzung G. Farmacología Básica y Clínica. 7ª ed. México: El manual moderno; 1999.
 34. Flórez J. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona - España: Masson; 2003.
 35. Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. México: Mc.Graw - Hill; 1996.

36. Trejo S. Fundamentos de farmacología. 1ª ed. México: Trillas; 2010.
37. Marinel J. Úlceras de la extremidad inferior. Salamanca: Glosa; 2005.
38. Bravo L. Manual de Farmacoterapia. España: Elsevier; 2005.
39. Rodes J, Guardia J. Medicina interna. Tomo I. Barcelona - España: Masson; 1997.
40. Vélez H. Fundamentos de medicina. 3ª ed. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas; 1990.
41. Castro Y. Evaluación de la actividad citoprotectora gástrica de *Baccharis genistelloides* "kimsa kuchu". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2002.
42. Velasco M. Farmacología de Velásquez. 16ª ed. Madrid: Mc Graw - Hill Interamericana; 1993.
43. Gennaro A. Remington farmacia. 20ª ed. Buenos Aires - Argentina: Médica Panamericana S.A. Vol. 2. 1368 pág.; 2003.
44. Ruza F. Tratado Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. España: Capitel; 2003.
45. Miranda M, Cuellar A. Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad la Habana Cuba; 2000.
46. Arroyo J, Rojas J, Chenguayen J. Manual de modelos experimentales de farmacología. 1ª ed. Perú: Arroyo Acevedo; 2004.
47. Cosme I. El uso de las plantas medicinales. Revista intercultural [revista en Internet] 2008 enero. [acceso 23 de mayo de 2015]. Disponible en: http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/8921/1/tra6_p23-26_2010-0.pdf
48. Martínez A. Flavonoides [revista en Internet] 2005 setiembre [acceso 17 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/flavonoides2001.pdf>
49. Kuklinski C. Farmacognosia: Estudio de las Drogas y Sustancia Medicamentosas de Origen Natural. 1ª ed. España: Omega S.A.; 2000.
50. Gutierrez M. Efecto del gel de *Aloe vera* "sábila" comparado con una solución de omeprazol en el tratamiento de una úlcera péptica inducida en *Rattus rattus var albinus*. [Tesis de Pregrado]. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNT; 2012.
51. Casanova G. Actividad antioxidante y antiulcerosa del extracto acuoso liofilizado de *Calceolaria cuneiformes* "ayapa zapatum". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2004.
52. Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Bejar E. Efecto del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* "achiote", en la secreción gástrica de ratas. An Fac Med [revista en Internet] 2007. [acceso 20 de octubre de 2015]; 68(4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n4/a05v68n4.pdf>
53. Esplugles J, Cuesta M, Moreno L, Calatayud S, Beltran B. Mecanismos defensivos de la mucosa gástrica: Bases funcionales y actuación farmacológica. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. Procesos en Gastroenterología. 20(4): 50 - 61. España; 2007
54. Varas R. Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill "hierba mora" en inducción de úlcera gástrica en ratas. [Tesis de Maestría]. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM; 2009.

ANEXOS

ANEXO 1

Certificado de la identificación taxonómica de las flores del *Spartium junceum* L.
"retama"



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA

C E R T I F I C A

Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica, Sr. Saúl, PALACIOS DÍAZ, ha
solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	ROSIDAE
ORDEN	FABALES
FAMILIA	PAPILIONACEAE
GENERO	<i>Spartium</i>
ESPECIE	<i>Spartium junceum</i> L.
N.V.	"retama"

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

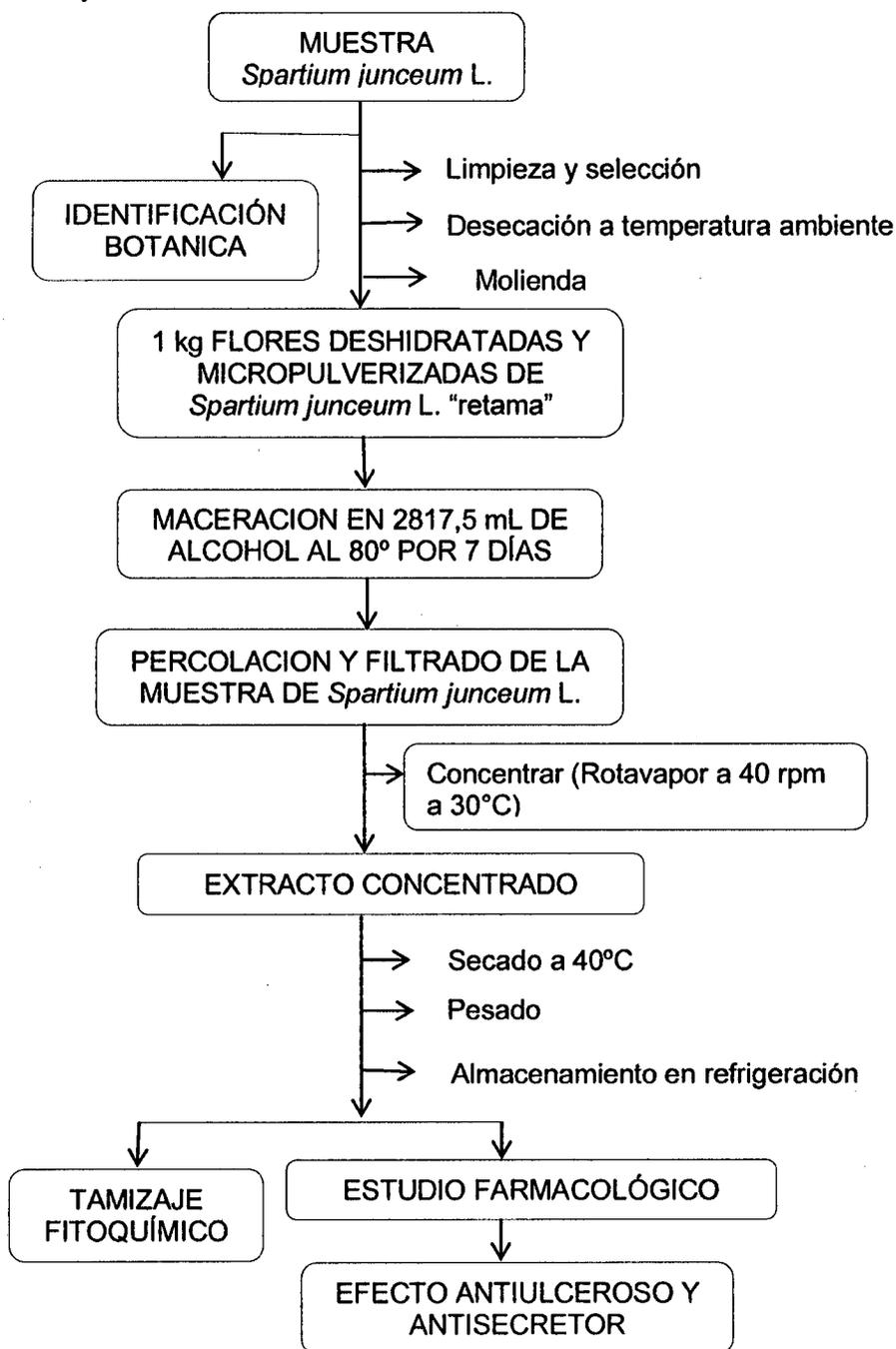
Ayacucho, 26 de Noviembre del 2014

UNIVERSIDAD NACIONAL DE
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
HERBARIUM HUAMANGENSIS

Bigo. Laura Auculimo Medina
JEFE

ANEXO 2

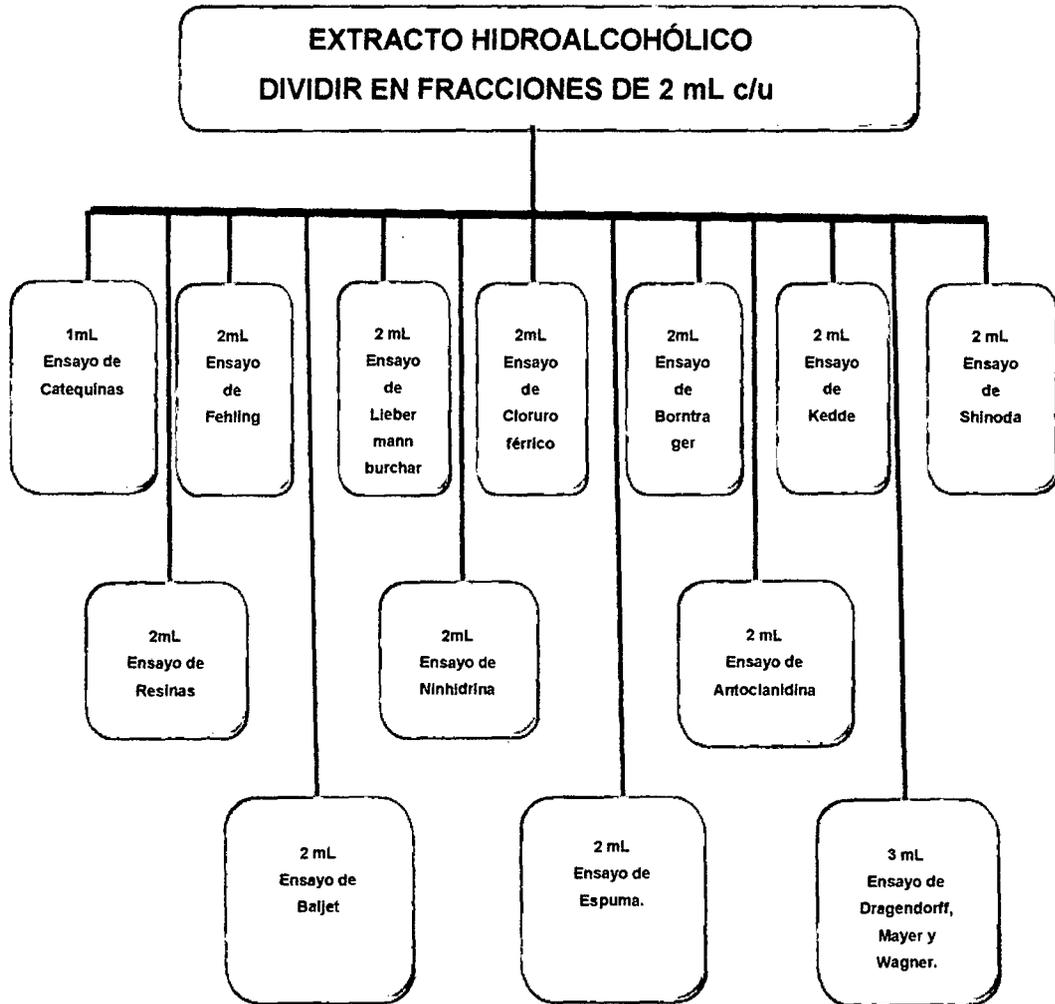
Esquema de procedimientos metodológicos de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015.



Fuente: Lock de Ugaz, (1994)

ANEXO 3

Protocolo del análisis físico - químico cualitativo en el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015.



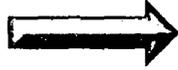
ANEXO 4

Recolección de las flores de *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015.



ANEXO 5

Etapas del proceso de obtención del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015.



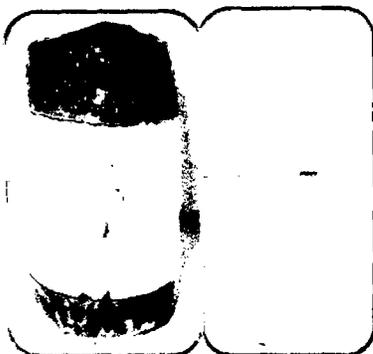
Macerado por 7 días



Concentrado en estufa



Filtrado



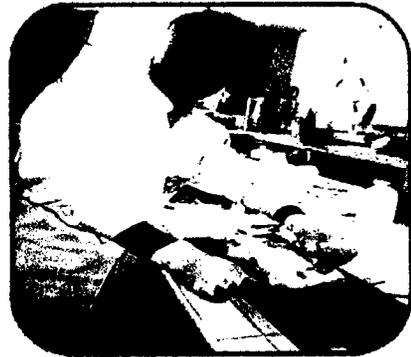
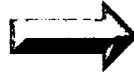
Extracto obtenido

ANEXO 6

Secuencia de la evaluación del efecto antiulceroso por ligadura de píloro



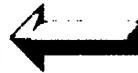
Anestesiarse con éter



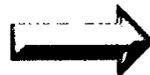
Amarrarse en el cepo de soporte



Buscar el píloro



Incisión en el abdomen



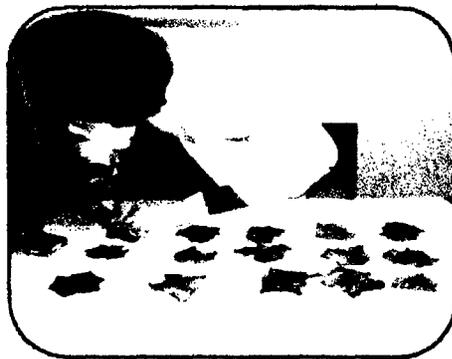
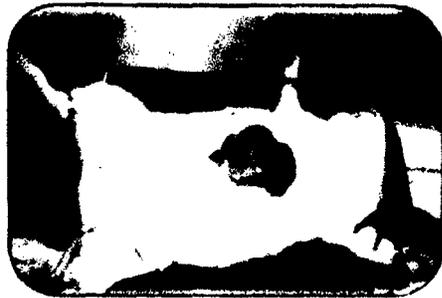
Suturarse del abdomen y la administración intraperitoneal de la histamina



Reposo



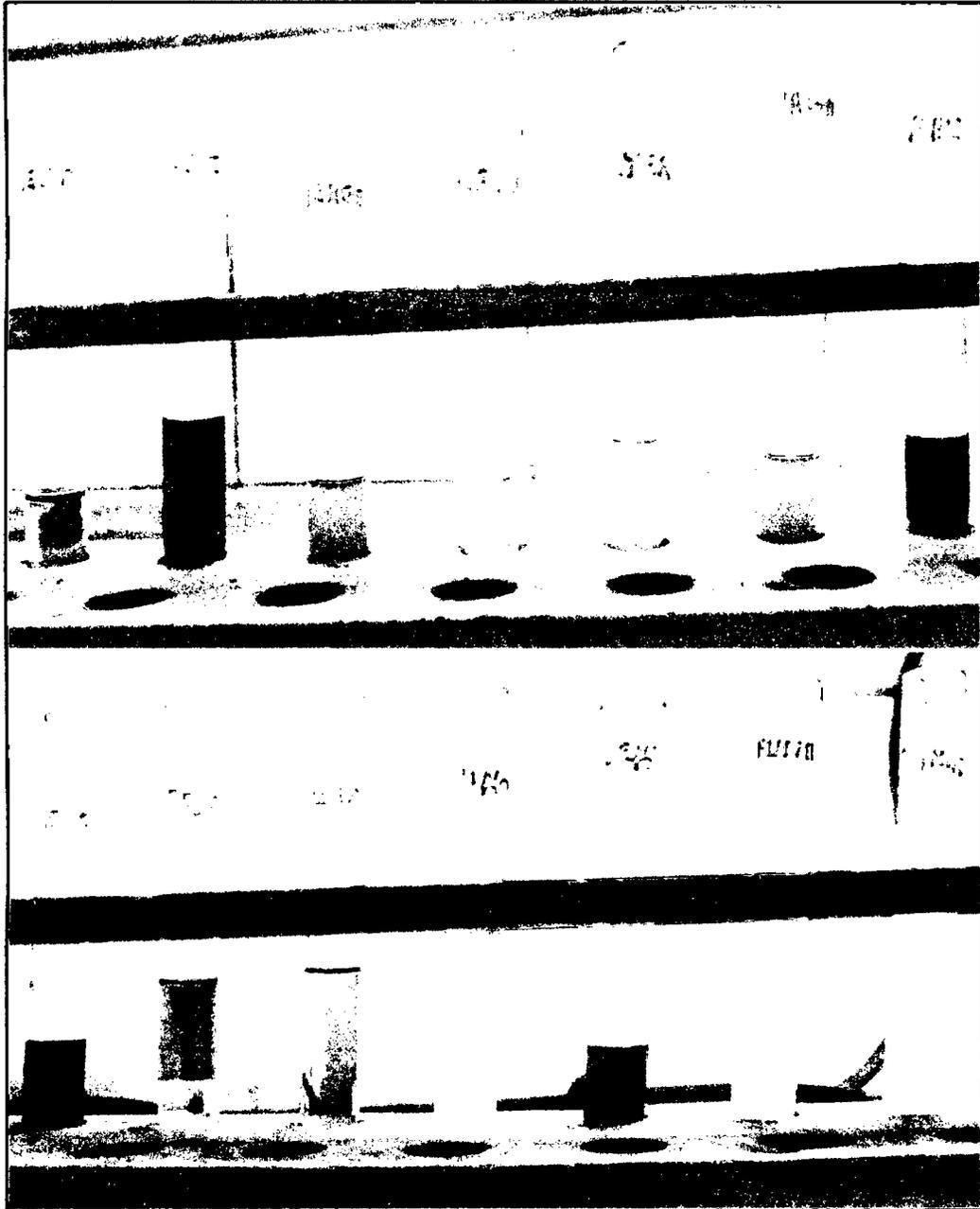
Tomando el pH del contenido



Extendido del estómago

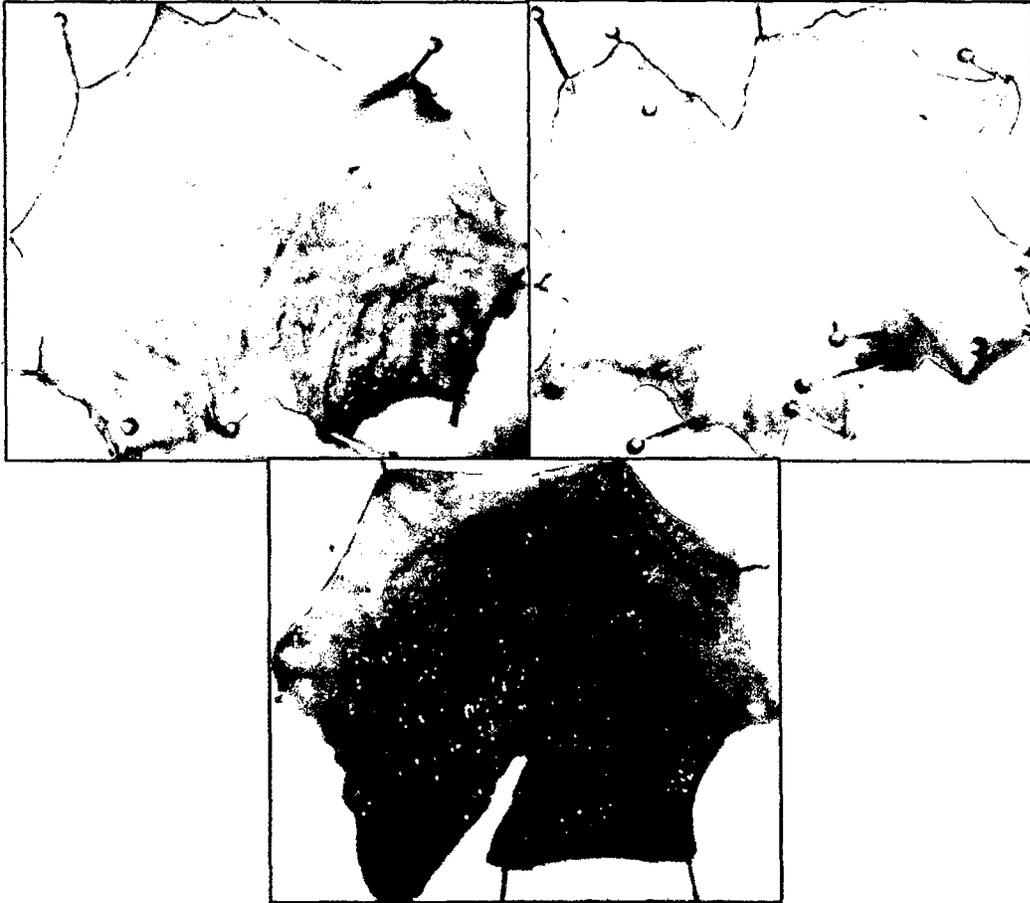
ANEXO 7

Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015.



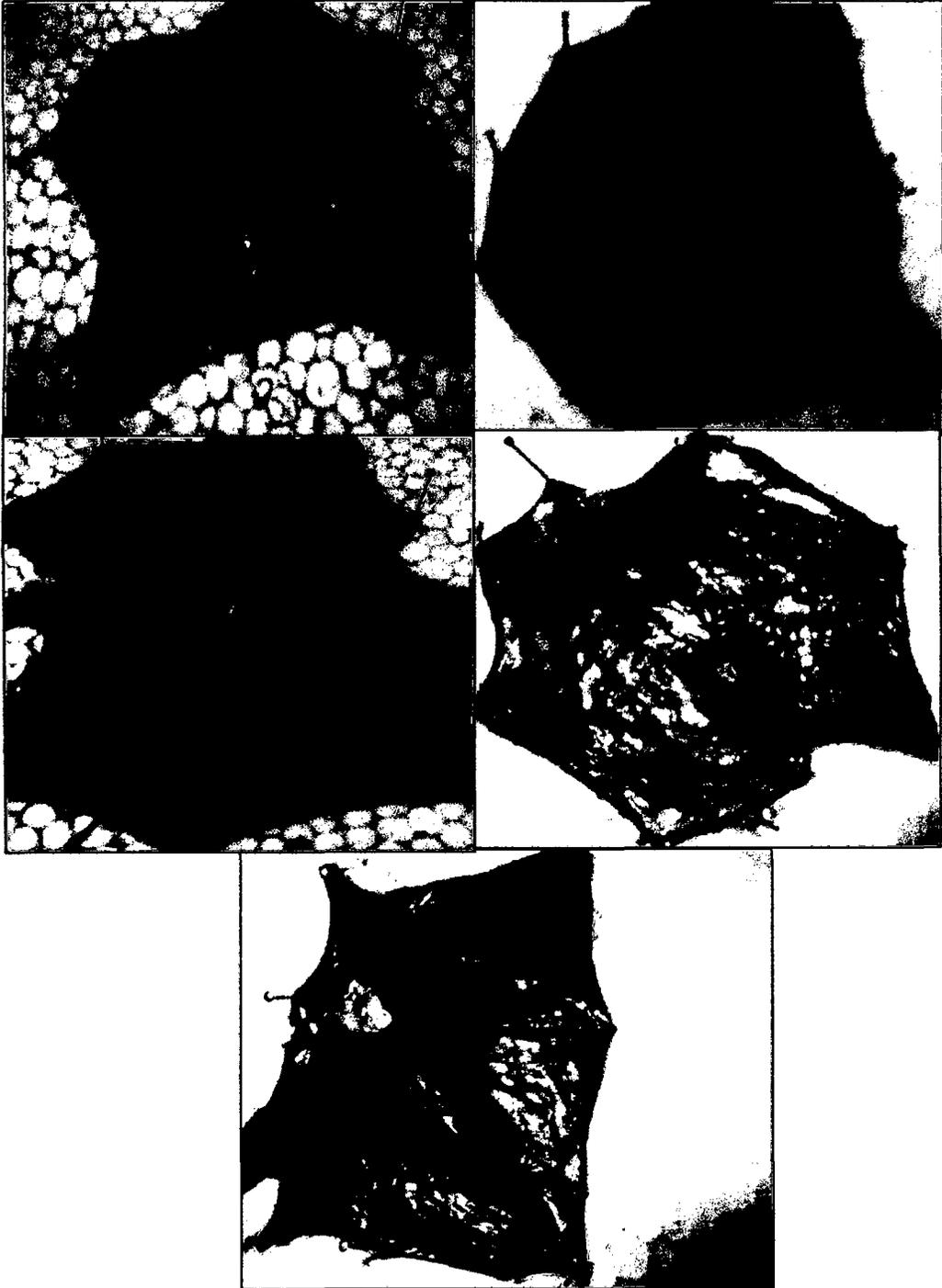
ANEXO 8

Lesiones gástricas en el extendido de los estómagos solamente tratados con agua destilada (basal). Ayacucho - 2015.



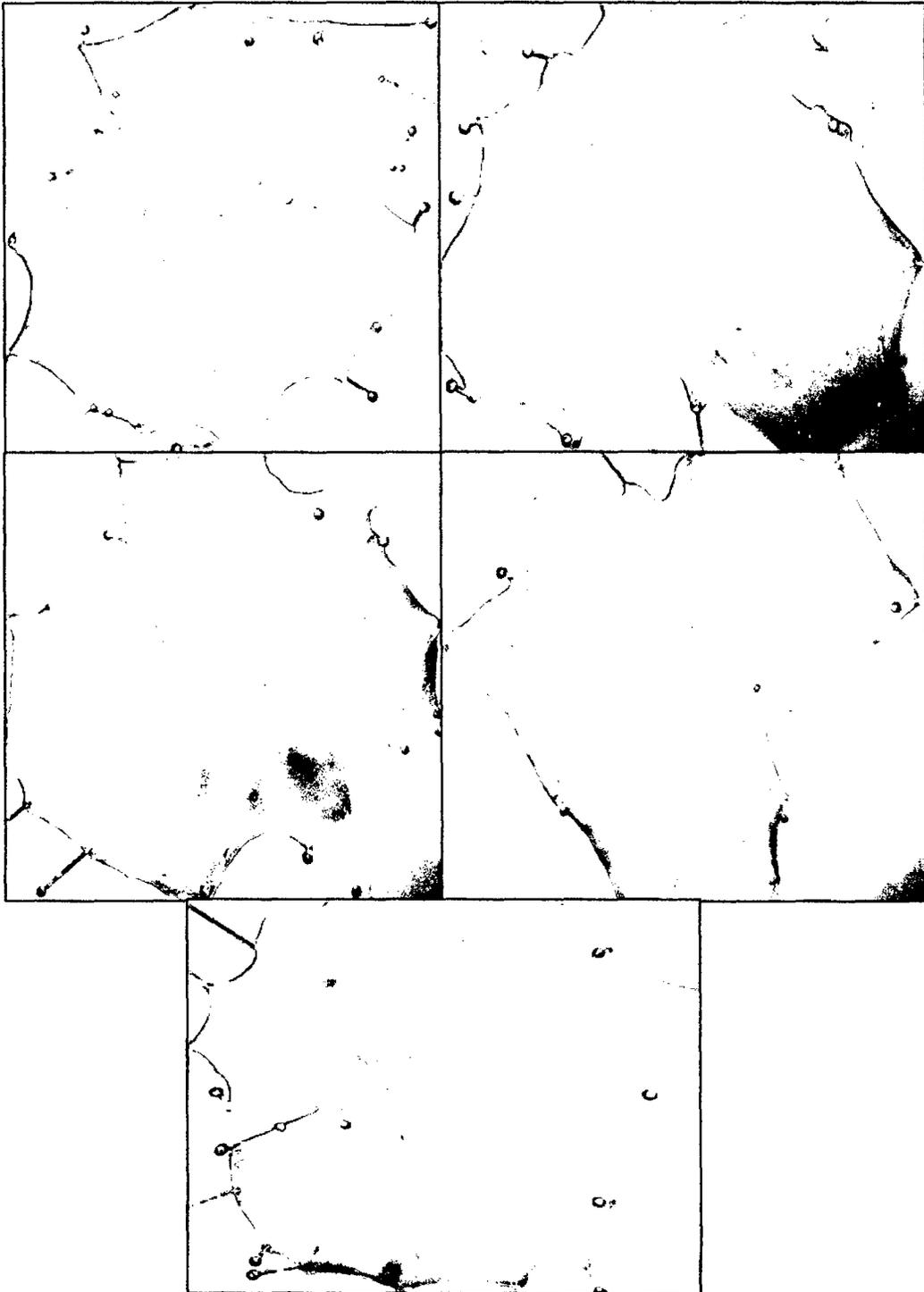
ANEXO 9

Lesiones gástricas en el extendido del estómago tratados con el control (agua destilada + histamina). Ayacucho - 2015.



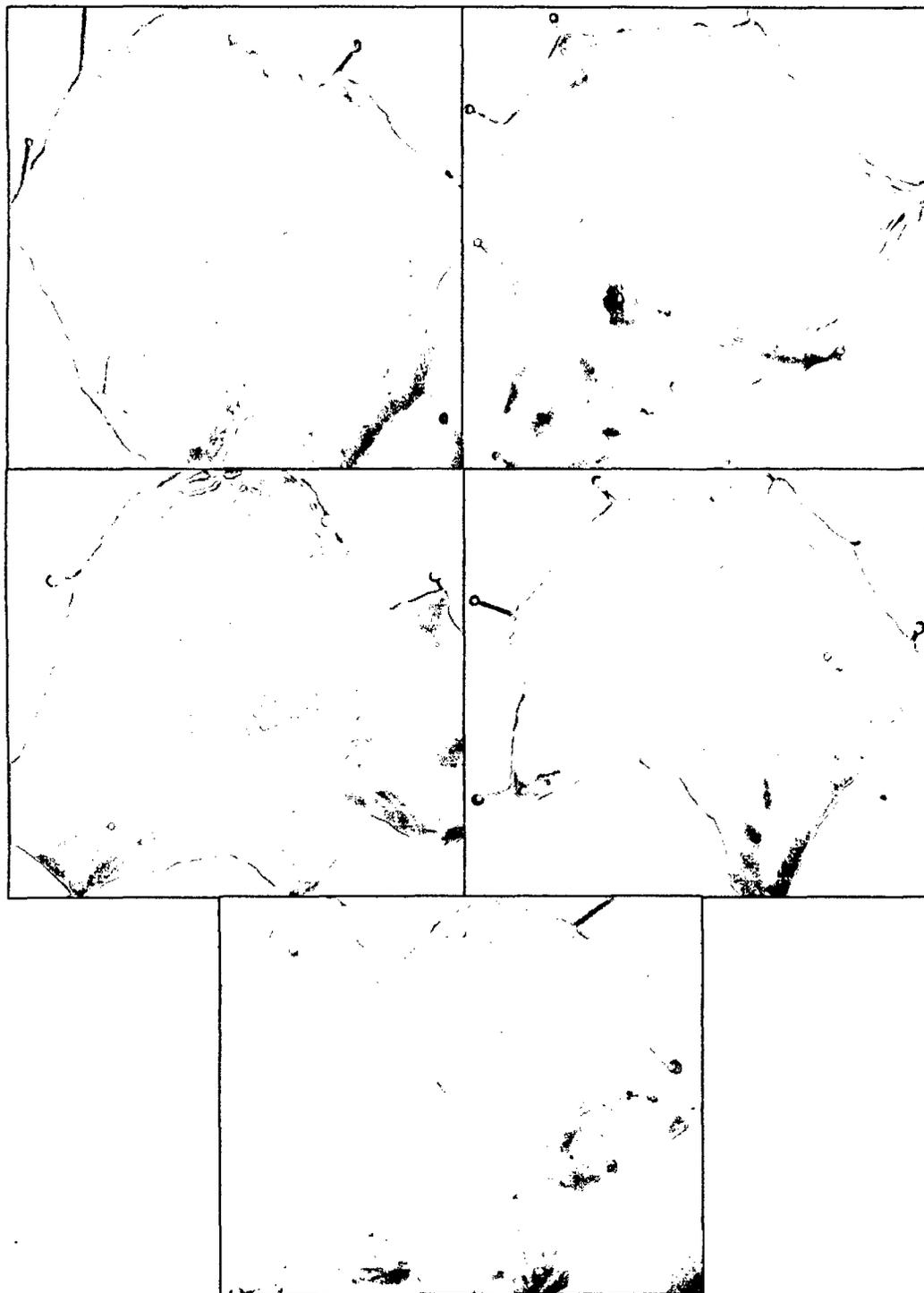
ANEXO 10

Lesiones gástricas en el extendido del estómago tratados con el patrón ranitidina + histamina. Ayacucho - 2015.



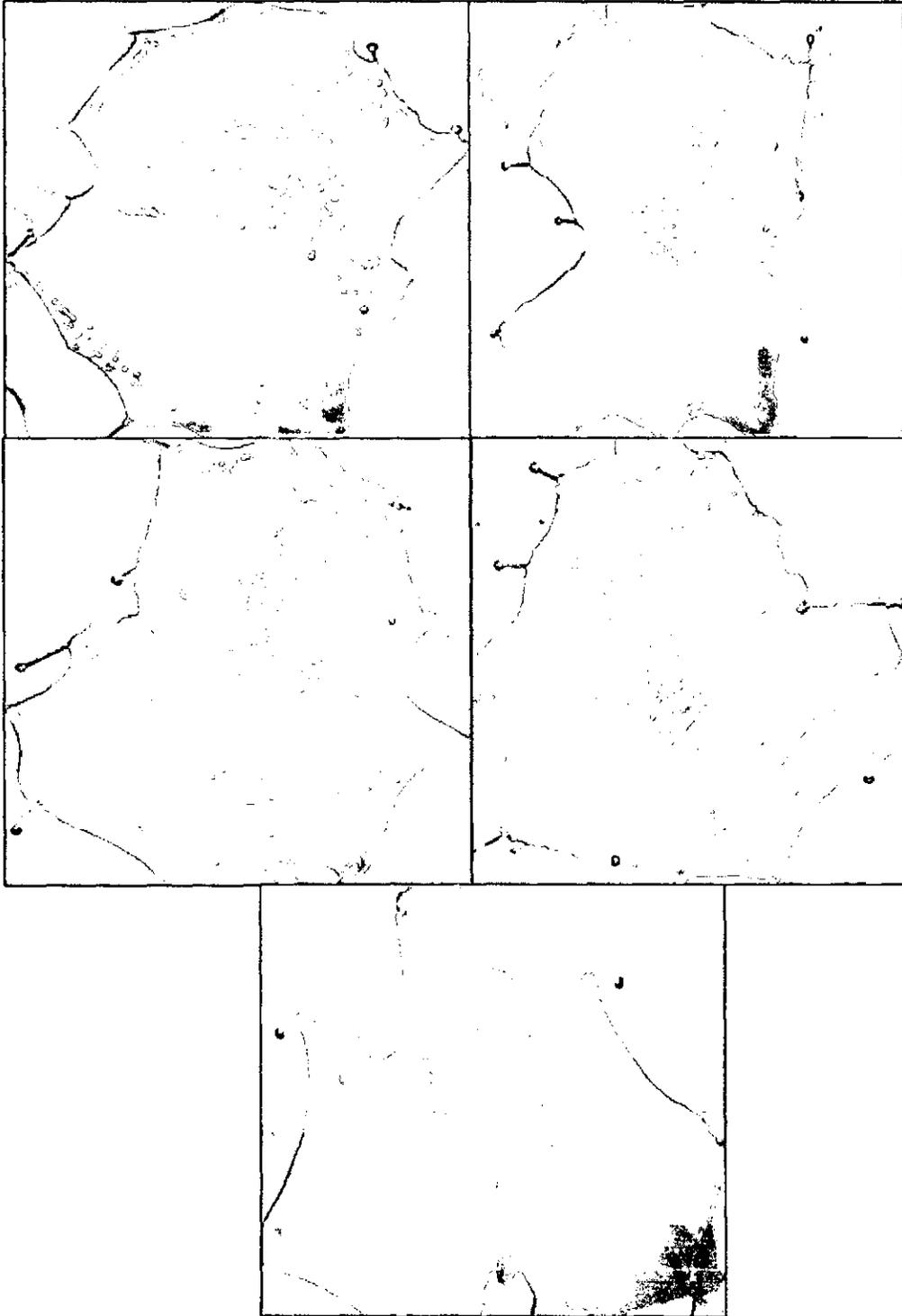
ANEXO 11

Estómagos tratados con 100 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama"+ histamina. Ayacucho - 2014.



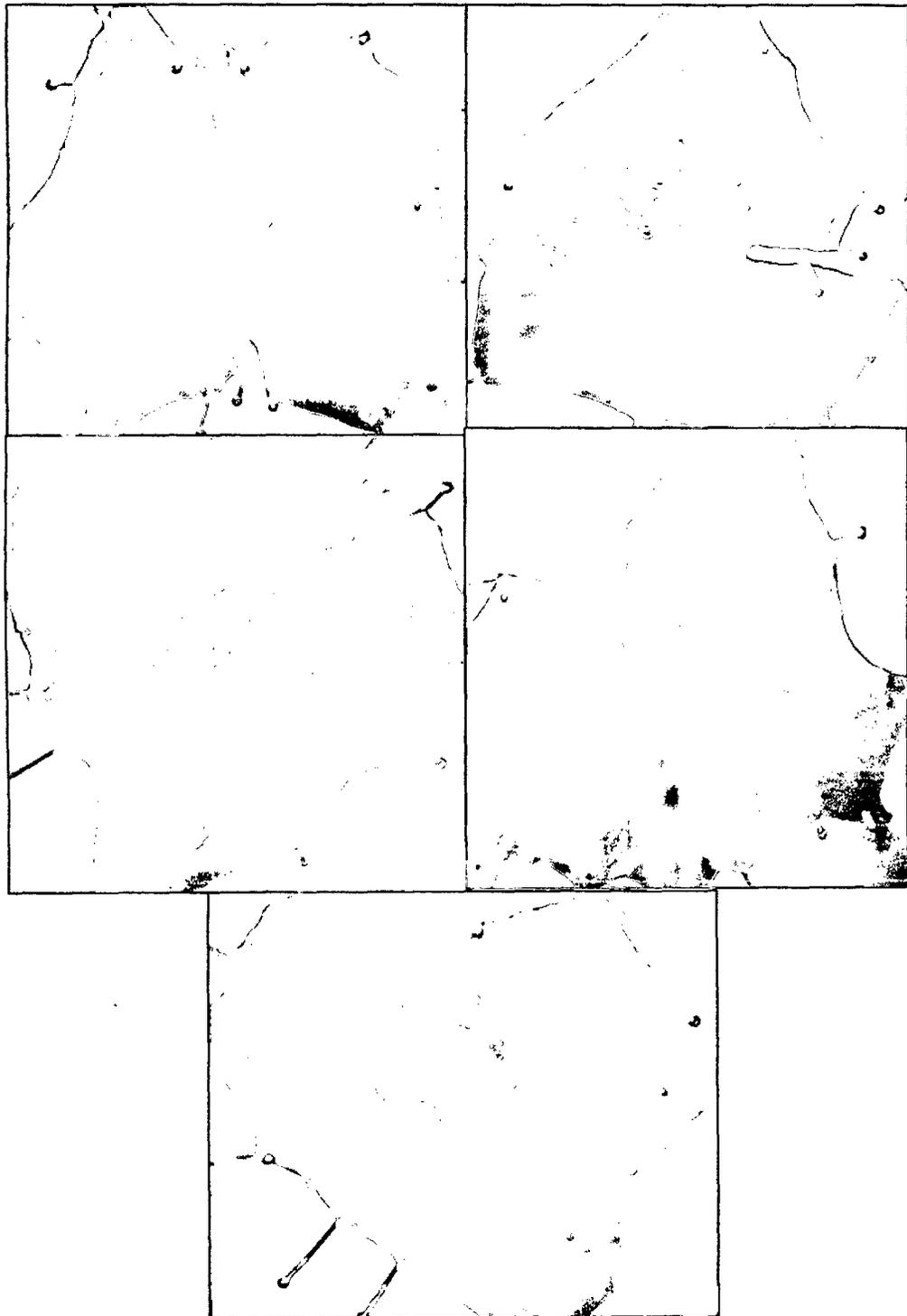
ANEXO 12

Estómagos tratados con 200 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama"+ histamina. Ayacucho - 2015.



ANEXO 13

Estómagos tratados con 400 mg/kg del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama"+ histamina. Ayacucho - 2015.



ANEXO 14

Porcentaje de inhibición de la administración intraduodenal de los extractos hidroalcolicos de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" sobre la secreción gástrica en cobayos. Ayacucho - 2015.

Dosis mg/kg	% inhibición	Desviación estándar (S)	Coefficiente de variación (%C.V.)
Ranitidina 50	88,33	16,24	18,39
Extracto 100	11,67	16,24	139,16
Extracto 200	26,67	25,28	94,79
Extracto 400	81,67	17,08	20,91

ANEXO 15

pH del contenido gástrico en cobayos por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", ranitidina, histamina y un basal. Ayacucho - 2015.

Repeticiones	Basal	Histamina	Ranitidina	100 mg/kg	200 mg/kg	400 mg/kg
1	3,20	1,40	3,60	1,80	2,30	3,30
2	2,90	1,51	3,74	1,97	2,00	3,32
3	3,22	1,43	3,70	2,20	2,10	3,30
4	3,11	1,30	3,73	1,97	2,00	3,10
5	3,02	1,45	3,90	1,90	1,80	2,80
Promedio	3,09	1,42	3,73	1,97	2,04	3,16
D.E.	0,13	0,08	0,11	0,15	0,18	0,22

ANEXO 16

Volumen del contenido gástrico en cobayos por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", ranitidina, histamina y un basal. Ayacucho - 2015.

Repeticiones	Basal	Histamina	Ranitidina	100 mg/kg	200 mg/kg	400 mg/kg
1	10,00	28,00	20,20	22,00	22,00	21,00
2	11,00	25,30	21,30	25,00	23,00	21,30
3	8,00	26,4	21,00	24,30	22,50	18,00
4	9,00	24,60	17,00	26,00	22,30	21,30
5	10,50	26,00	21,50	24,30	22,20	24,00
Promedio	9,70	26,06	20,20	24,30	22,40	21,12
D.E.	1,20	1,55	1,86	1,47	0,38	2,13

ANEXO 17

Prueba de Kruskal Wallis del índice de ulceración

Rangos		
Tratamiento	N	Rango promedio
Basal	5	5,50
Histamina	5	25,70
Ranitidina	5	8,50
Índice de Ulceración 100 mg/kg	5	23,40
200 mg/kg	5	19,90
400 mg/kg	5	10,00
Total	30	

Estadísticos de prueba ^{a,b}

	Índice Ulceración
Chi-cuadrado	25,135
gl	5
Sig. Asintótica	0,000

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamiento

ANEXO 18

Análisis de varianza (ANOVA) del porcentaje de inhibición de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" y la ranitidina; en cobayos. Ayacucho - 2015.

ANOVA

Porcentaje de inhibición (%)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	22344,825	3	7448,275	20,431	0,000
Dentro de grupos	5832,800	16	364,550		
Total	28177,625	19			

ANEXO 19

Comparación de medias mediante la prueba de Dunnett del porcentaje de inhibición de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" y la ranitidina; en cobayos. Ayacucho - 2015.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Porcentaje de inhibición (%)

T de Dunnett (bilateral)^a

(I)	(J)	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
100 mg/kg	Ranitidina	-76,66800*	12,07560	0,000	-107,9721	-45,3639
200 mg/kg	Ranitidina	-61,66800*	12,07560	0,000	-92,9721	-30,3639
400 mg/kg	Ranitidina	-6,66600	12,07560	0,902	-37,9701	24,6381

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

ANEXO 20

Comparación de medias mediante la prueba de Duncan del porcentaje de inhibición de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama"; en cobayos. Ayacucho - 2015.

Duncan ^a		Porcentaje de inhibición (%)	
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
100 mg/kg	5	11,6660	
200 mg/kg	5	26,6660	
400 mg/kg	5		81,6680
Sig.		0,258	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

ANEXO 21

Análisis de varianza (ANOVA) del pH del contenido gástrico de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", ranitidina, histamina y un basal; en cobayos. Ayacucho - 2015.

ANOVA pH

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	19,743	5	3,949	169,951	0,000
Dentro de grupos	0,558	24	0,023		
Total	20,300	29			

ANEXO 22

Comparación de medias mediante la prueba de Dunnett del pH del contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" y la ranitidina; en cobayos. Ayacucho - 2015.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: pH

T de Dunnett (bilateral)^a

(I)	(J)	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Tratamientos	Tratamientos					
100 mg/kg	Ranitidina	-1,76600*	0,10762	0,000	-2,0450	-1,4870
200mg/kg	Ranitidina	-1,69400*	0,10762	0,000	-1,9730	-1,4150
400 mg/kg	Ranitidina	-0,57000*	0,10762	0,000	-0,8490	-0,2910

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

ANEXO 23

Comparación de medias mediante la prueba de Duncan del pH del contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama"; en cobayos. Ayacucho - 2015.

Duncan ^a		pH	
		Subconjunto para alfa = 0.05	
Tratamientos	N	1	2
100 mg/kg	5	1,9680	
200mg/kg	5	2,0400	
400 mg/kg	5		3,1640
Sig.		0,553	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

ANEXO 24

Análisis de varianza (ANOVA) del volumen de contenido gástrico de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", ranitidina, histamina y un basal; en cobayos. Ayacucho - 2015.

ANOVA

Volumen de contenido gástrico (mL)					
	Suma de		Media		
	cuadrados	gl	cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	830,619	5	166,124	74,484	0,000
Dentro de grupos	53,528	24	2,230		
Total	884,147	29			

ANEXO 25

Comparación de medias mediante la prueba de Dunnett del volumen del contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" y la ranitidina; en cobayos. Ayacucho - 2015.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Volumen de contenido gástrico

T de Dunnett (bilateral)^a

(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
100 mg/kg	Ranitidina	4,1200*	1,0141	0,002	1,491	6,749
200 mg/kg	Ranitidina	2,2000	1,0141	0,111	-0,429	4,829
400 mg/kg	Ranitidina	0,9200	1,0141	0,696	-1,709	3,549

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

ANEXO 26

Comparación de medias mediante la prueba de Duncan del volumen del contenido gástrico de las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama"; en cobayos. Ayacucho - 2015.

		Volumen (mL)	
Duncan ^a		Subconjunto para alfa = 0.05	
Tratamiento	N	1	2
400 mg/kg	5	21,120	
200 mg/kg	5	22,400	22,400
100 mg/kg	5		24,320
Sig.		0,205	0,067

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

ANEXO 27
Matriz de consistencia

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
Efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama". Ayacucho - 2015	¿El extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama" a diferentes concentraciones tendrá efecto antiulceroso y antisecretor?	<p>GENERAL Determinar el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama"</p> <p>ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama" Determinar la concentración con mejor efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama" a las dosis ensayadas. Comparar el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama" con ranitidina 	<p><i>Spartium junceum</i> L. "retama"</p> <ul style="list-style-type: none"> Font Quer; 1981. <p>Es un arbusto de 1 a 2 m. de altura, aunque pueden doblarla si sobrevive a las nieves y a los vendavales, porque, con tanta rama como cría es muy castigada de unas y otros.²⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> Yarlequé et al; 1990. <p>Las hojas y flores son un excelente remedio para combatir diversas y complicadas enfermedades, tales como el reumatismo, úlceras, purgante, ictericia, paludismo, afecciones crónicas de los riñones, vejiga, gota, del corazón, afecciones de la piel, herpes, granos, en casos de retrasos menstruales, es un normalizante de las funciones genitales femeninas.⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> Moreira; 2004. <p>La úlcera es una lesión en forma de herida más o menos profunda, en la capa más superficial (denominada mucosa) que recubre el tubo digestivo. Cuando esta lesión se localiza en el estómago se denomina úlcera gástrica y cuando lo hace en la primera porción del intestino delgado se llama úlcera duodenal.⁶</p>	El extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama" a diferentes concentraciones tiene efecto antiulceroso y antisecretor.	<p>Variable independiente: Extracto hidroalcohólico de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama"</p> <p>Indicador: Las diferentes concentraciones del extracto.</p> <ul style="list-style-type: none"> 100 mg/kg 200 mg/kg 400 mg/kg <p>Variable Dependiente: Efecto antiulceroso y antisecretor</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> Número de ulceraciones producidas. pH del contenido gástrico Volumen del contenido gástrico <p>Variable control: Ranitidina 50 mg/2 mL</p>	<p>Tipo de investigación: Básico experimental</p> <p>Nivel: Estimulo creciente.</p> <p>Población: Flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama" que crecen en el distrito de Huamanguilla a 3 276 m.s.n.m. en la provincia de Huanta de la región Ayacucho.</p> <p>Muestra: 1 kg de las flores de <i>Spartium junceum</i> L. "retama".</p> <p>Unidades experimentales: 30 cobayos machos del INIA con peso de 400 - 600 g.</p> <p>Fármacos de referencia: ranitidina 50 mg/2 mL</p> <p>Preparación del extracto hidroalcohólico: Según Miranda M, Cuellar A; 2000.</p> <p>Determinación del efecto antiulceroso. Se utilizará el modelo de ligadura de piloro descrito por Arroyo et al. (2004).</p> <p>Diseño Experimental. Se toman seis grupos de estudio: Grupo I (basal).- se le administrará solamente agua destilada de acuerdo al peso de cada animal, por vía intraduodenal. GRUPO II (control).- se le administrará agua destilada de acuerdo al peso de cada animal, por vía intraduodenal e inmediatamente se les administrará por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg. GRUPO III (patrón).- a este grupo se le administrará ranitidina 50 mg/kg de peso de cada animal por vía intraduodenal, e inmediatamente se administrará por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg. GRUPO IV, GRUPO V, GRUPO VI (extractos).- Se les administrará a estos grupos extracto hidroalcohólico de 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg por vía intraduodenal e inmediatamente se les administrará por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg.</p> <p>Análisis de datos: Los datos se presentaran en cuadros, se elaborará gráficos de acuerdo a los cuadros previamente elaborado. Las diferencias entre las medias de los tratamientos serán analizadas mediante pruebas de Kruskal Wallis, Dunnet y Duncan.</p>

Efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015

Saúl Palacios Díaz¹, Johnny Aldo Tinco Jayo².
¹Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

RESUMEN

La úlcera péptica es un proceso patológico que se caracteriza por una elevada incidencia, estimándose que afecta a un 6 - 15% de la población en algún periodo de la vida, lo que le convierte en un proceso digestivo con importantes repercusiones sociales y económicas. Por esta razón el objetivo general del estudio fue determinar el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama"; el cual fue desarrollado en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Se usaron 30 cobayos machos de la raza andina adquiridos del Instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA) - Ayacucho con un peso promedio de 400 g a 600 g, las flores del *Spartium junceum* L. "retama" fueron recolectados del distrito de Huamanguilla, provincia Huanta, región Ayacucho y la identificación taxonómica se realizó en el *Herbarium Huamangensis* de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. El efecto antiulceroso y antisecretor se determinó mediante el método de ligadura de píloro, inducido por la histamina, la evaluación macroscópica fue mediante la escala de Marhuenda. Los animales fueron distribuidos en 6 grupos: (I) basal con agua; (II) control con histamina 50 µg/kg; (III) patrón con ranitidina 50 mg/kg; (IV) con *Spartium junceum* L. a 100 mg/kg; (V) a 200 mg/kg; (VI) a 400 mg/kg; con 5 animales cada grupo. Los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico fueron cardenólidos, alcaloides, lactonas y/o cumarinas, taninos y/o fenoles, quinonas, flavonoides, resinas y catequinas. A una dosis de 400 mg/kg, muestra un efecto inhibitorio de 81,67%; aumenta el pH gástrico a 3,16 y disminuye el volumen del contenido gástrico a 21,12 mL; en comparación a las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg que muestran efecto inhibitorio de 11,67% y 26,67%; pH 1,97 y 2,04; volumen 24,30 mL y 22,40 mL respectivamente y con la ranitidina se obtuvo un efecto inhibitorio de 88,33%; pH 3,73 y volumen de 20,20 mL. Se demuestra que el extracto a 400 mg/kg y la ranitidina tienen un efecto similar frente a la injuria de la histamina.

Se concluye que el extracto hidroalcohólico de las flores *Spartium junceum* L. "retama" tiene efecto antiulceroso y antisecretor frente a las lesiones producidas por la histamina.

Palabras clave: *Spartium junceum* L., antiulceroso, antisecretor.

SUMMARY

Peptic ulcer is a disease process characterized by a high incidence, estimated that it affects 6 - 15% of the population in some period of life, which makes it into a digestive process with important repercussions social and economic. For this reason the general objective of the study was to determine the antisecretory and antiulcer effects of the hydroalcoholic extract of flowers of the *Spartium junceum* L. "broom"; which was developed in the laboratories of Pharmacology and pharmacognosy of the professional school of Pharmacy and biochemistry of the Faculty of Sciences of the health of the University national of San Cristóbal de Huamanga. The Andean race males acquired from National Research Institute (INIA) - with an average weight Ayacucho agrarian from 400 g to 600 g, the *Spartium junceum* L. flowers were used 30 guinea pigs being. "broom" were collected from the District of Huamanguilla, Huanta province, Ayacucho region and taxonomic identification was carried out in the Herbarium Huamangensis of the National University of San Cristóbal de Huamanga. The antisecretory and antiulcer effect was determined by the method of ligation of pylorus, induced by histamine, macroscopic evaluation was through Marhuenda scale. The animals were divided into 6 groups: (I) baseline with water, (II) control with histamine 50 µg/kg; (III) pattern with ranitidine 50 mg/kg; (IV) with *Spartium junceum* L. at 100 mg/kg; (V) to 200 mg/kg; (VI) to 400 mg/kg; 5 animals with each group. The metabolites present in the hydroalcoholic extract were cardenolides, alkaloids, lactones or coumarins, tannins or phenols, quinones, flavonoids, resins and catechins. At a dose of 400 mg/kg, it shows an inhibitory effect of 81,67%; It increases gastric pH to 3.16 and decreases the volume of the stomach contents to 21,12 mL; in comparison to the dose of 100 mg/kg and 200 mg/kg that show inhibitory 11.67% effect and 26.67%; pH 1.97 and 2.04; Volume 24, 30.mL and 22,40 mL respectively and ranitidine was obtained an inhibitory effect of 88,33%; pH 3.73 and 20,20 mL volume. It has shown that the extract 400 mg/kg and ranitidine have a similar effect against the slander of histamine.

It is concluded that the hydroalcoholic extract of flowers *Spartium junceum* L. "broom" has antisecretory and antiulcer effect against injuries caused by histamine.

Key words: *Spartium junceum* L., antiulcer, antisecretory.

INTRODUCCIÓN

El uso de la medicina tradicional es muy extendido en los países en vías de desarrollo. En muchos países del mundo, los responsables de las políticas, los profesionales sanitarios y el público se debate con preguntas sobre la seguridad, la eficacia, la calidad, la disponibilidad, la preservación y con el desarrollo de éste tipo de atención sanitaria.¹

Las plantas han sido desde la antigüedad un recurso al alcance del ser humano para su alimentación y la curación de sus enfermedades. Aún en la actualidad cientos de plantas son utilizadas en la medicina, pero la ciencia moderna, analizando y estudiando los efectos terapéuticos de las plantas, quiere precisar, comparar y clasificar las diversas propiedades, no con el fin de disminuir esta confianza en la naturaleza, sino para agrupar a las plantas de efectos similares, para conocer los principios activos responsables de cortar, aliviar o curar enfermedades, separarlos de las plantas que lo contienen, determinar sus estructuras químicas, procurar sus síntesis, proponer modificaciones estructurales en busca de una mayor actividad.²

El Perú se sitúa entre los 12 de mayor diversidad biológica, conocidos como países mega diversos, tanto por el número de especies y de recursos genéticos como por la variedad de ecosistemas. Después de una exhaustiva recopilación de la información existente se ha logrado determinar que cerca de 5 000 plantas son utilizadas para 49 fines distintos, destacando los usos alimenticios (782 especies), medicinales (1 400 especies), tintes y colorantes (134 especies), tóxicas y venenosas (179 especies), entre otros fines.³

Spartium junceum L. "retama" originaria del viejo mundo, especie principalmente mediterránea que crece en climas cálidos y templados. Abundante en los valles y laderas de la sierra peruana. Desde la costa hasta los 3500 m de altura.⁴

Como medicina tradicional se usa las hojas y flores para combatir diversas enfermedades, tales como el reumatismo, ictericia, paludismo, afecciones crónicas de los riñones, vejiga, gota, corazón, afecciones de la piel, herpes, granos, úlceras, purgante, normalizante de las funciones genitales femeninas.⁵

La úlcera es una lesión en forma de herida más o menos profunda, en la capa más superficial (denominada mucosa) que recubre el tubo digestivo. Cuando esta lesión se localiza en el estómago se denomina úlcera gástrica y cuando lo hace en la primera porción del intestino delgado se llama úlcera duodenal.⁶

La úlcera péptica es una enfermedad heterogénea en la que concurren una serie de factores que, de forma aislada o conjunta, inciden en la producción de un desequilibrio entre los factores lesivos (H^+ , AINE, etanol, tabaco, pepsina, isquemia, ácidos biliares, hipoxia y *H. pylori*.) y protectores de la mucosa gastroduodenal (iones bicarbonato, prostaglandinas, moco, flujo sanguíneo, regeneración celular y factores de crecimiento).⁷

En Latinoamérica, las afecciones gástricas producidas por factores diversos son muy comunes, ante ello, gran parte de la población recurre a tratamientos alternativos como la fitoterapia, por constituir un tratamiento de fácil obtención y bajo costo. Sin embargo, existen pocos trabajos experimentales que corroboren la efectividad que pueden tener estos tratamientos sobre las lesiones gástricas y si sus efectos son

comparables o no con los tratamientos convencionales.⁸

Por lo expuesto, anteriormente y rescatando la información tradicional de las plantas medicinales con el fin de hacer posible su integración a la medicina científica. Se busca que el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", sirva como una alternativa medicamentosa para el tratamiento de las úlceras gástricas. Por tal motivo, se planteó el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Determinar el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama".

Objetivos específicos:

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama".
- Determinar la concentración con mejor efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a las dosis ensayadas.
- Comparar el efecto antiulceroso y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" con ranitidina.

MATERIALES Y MÉTODOS

UBICACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, del departamento de Ayacucho ubicado a 2750 m.s.n.m., durante los meses de abril y setiembre del 2015.

MATERIALES

Población

Flores de *Spartium junceum* L. "retama" que crecen en el distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta de la región Ayacucho; ubicado a 3276 m.s.n.m.

Muestra

1 kg de las flores de *Spartium junceum* L. "retama" fueron muestreadas por conveniencia en horas de la mañana. Se seleccionaron las flores que no estaban dañadas, ni maltratadas y una parte se usó para su identificación botánica.

Animales de experimentación

30 cobayos machos raza nativo de un peso aproximado entre 400 - 600 g, procedente del Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA) - Ayacucho.

Fármaco de referencia

Ranitidina 50 mg/2mL solución inyectable I.M./E.V, importado por Farmaindustria S.A. Fabricado por Pharmayect. S.A. Registro sanitario: EG - 5360, lote: 3031811, vencimiento: diciembre 2015.

MÉTODOS INSTRUMENTALES PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Recolección de muestra

Se recolectaron las flores de *Spartium junceum* L. "retama" durante los meses de mayo y junio en el distrito de Huamanguilla a 3 276 m.s.n.m., en la provincia de Huanta, departamento de Ayacucho en horas de la mañana, para lo cual se seleccionaron las flores que no se encuentran dañadas ni maltratadas, seguidamente se secó en sombra y a temperatura ambiente, en un lugar con

buena ventilación, cambiando el papel de soporte cada 12 horas y removiendo las flores para evitar la proliferación de hongos y oxidación de los mismos, aproximadamente por una semana.

Preparación del extracto hidroalcohólico

Las flores secas fueron molidas con un molino de metal hasta su pulverización, a continuación se pesó 750 g de pulverizado para disolver en 2300 mL de alcohol al 96° más 517,5 mL de agua destilada en un total de 2817,5 mL (2.8175 litros de solvente hidroalcohólico al 80°), y se dejó macerar en un frasco de color ámbar durante siete días aproximadamente; éste cubrió a la muestra unos 10 cm. Durante el proceso se agitó el frasco periódicamente para que el solvente se distribuya homogéneamente en la muestra. Transcurrido dicho tiempo, el extracto fluido obtenido se filtró y se concentró a presión reducida hasta la eliminación del solvente en un rotavapor, obteniéndose un extracto de consistencia blanda, el mismo que terminará de concentrarse en una estufa a no más de 40°C para obtener un extracto seco. Finalmente dividimos en dos fracciones una para las pruebas de identificación de los principales grupos de metabolitos secundarios y la otra para la preparación de la solución madre al 3% utilizando como vehículo agua destilada del cual se obtuvieron soluciones de diferentes concentraciones.⁹

Identificación de los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* L. "retama"

Se realizó reacciones de coloración y de precipitación para identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* L. "retama".⁹

Determinación del efecto antiulceroso y antisecretor Metodología

Se utilizó el modelo de ligadura de píloro descrito por Arroyo *et al.*¹⁰

El método que se usó se basa en el fundamento de úlcera gástrica aguda inducida por concentraciones elevadas de ácido clorhídrico liberado por la histamina al unirse con los receptores H₂.

Procedimiento

- Aclimatación de los animales.
- Al inicio del experimento, se pesó e identificó a cada cobayo. Fueron clasificados aleatoriamente los animales en seis grupos con cinco repeticiones.
- Previo ayuno de 24 horas con agua a libertad, se procedió a anestésiar los animales con éter.
- Se realizó una laparotomía abdominal.
- Al exponer el píloro se procedió a ligar.
- Se administró las sustancias a ensayar: el blanco, agua destilada para el control, ranitidina y las tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores de *Spartium junceum* L. "retama" por vía intraduodenal.
- Se suturó el abdomen de los cobayos e inmediatamente se administró una solución de histamina 50 µg/kg por peso de cada animal por vía intraperitoneal a todos los tratamientos a excepción del blanco.
- A las cuatro horas se los eutanizó con pentobarbital sódico a dosis de 100 mg/kg,

se apertura la incisión, se liga el cardias y se extrae los estómagos.

- Se tomó los siguientes parámetros:
 - a) Volumen del contenido gástrico: se filtró el contenido gástrico seguidamente se midió en una pipeta volumétrica.
 - b) pH del contenido gástrico: al contenido gástrico filtrado se tomó el pH con un pH metro.

Diseño de investigación

El diseño es aleatorio, con seis tratamientos y cinco repeticiones para cada tratamiento del modo siguiente:

- GRUPO I (basal): se le administró solamente agua destilada de acuerdo al peso de cada animal, por vía intraduodenal.
- GRUPO II (control): se le administró agua destilada de acuerdo al peso de cada animal, por vía intraduodenal e inmediatamente se les administró por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg.
- GRUPO III (patrón): a este grupo se le administró ranitidina 50 mg/kg de peso de cada animal por vía intraduodenal, e inmediatamente se administró por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg.
- GRUPO IV, GRUPO V, GRUPO VI (extractos): se les administró a estos grupos extracto hidroalcohólico de 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg por vía intraduodenal e inmediatamente se les administró por vía intraperitoneal la solución de histamina 50 µg/kg.

Análisis de datos

Todos los resultados fueron evaluados mediante el programa estadístico SPSS versión 22.0. Las diferencias entre todos los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza (ANOVA).

Los datos obtenidos se presentan en cuadros, gráficos y fueron sometidos a la escala de Marhuenda propuesta por Arroyo *et al.*, 2004.

A) Obtención del índice de ulceración gástrica

Se calculó la puntuación total promedio obtenida para cada grupo según la siguiente escala:

0: Normal

1: Puntos promedio de ulceración menor de 1 mm

2: Úlceras de 1 - 4 mm

3: Úlceras mayores a 4 mm

4: Hemorragia generalizada

Se realiza la prueba de Kruskal Wallis al 95% de nivel confianza para comparar el índice de ulceración y los resultados se presentan en la tabla 2.

B) Porcentaje de inhibición (%)

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

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{\bar{X} \text{ Puntuación control} - \bar{X} \text{ Puntuación tto} \times 100}{\bar{X} \text{ Puntuación Control}}$$

Se realiza la prueba de Dunnet al 95% de nivel de confianza para comparar el porcentaje de inhibición promedio de los tratamientos con el porcentaje de inhibición promedio de la ranitidina y resultados se presenta en gráficos de barras de error.

Se realiza la prueba de Duncan para comparar el porcentaje de inhibición promedio entre los tratamientos (extractos)

C) pH y volumen del contenido gástrico

Se realiza la prueba de Dunnet para comparar pH promedio de los tratamientos con pH promedio de la ranitidina y el volumen promedio de los tratamientos con volumen promedio de la ranitidina al 95% de nivel de confianza. Los resultados se presentan en gráficos de barras de error.

Se realiza la prueba de Duncan para comparar el pH promedio entre los tratamientos (extractos) de igual manera para comparar el volumen promedio entre los tratamientos (extractos).

RESULTADOS

Tabla 1: Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015.

METABOLITOS SECUNDARIOS	ENSAYOS	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Cardenólidos	Kedde	+	Coloración rojo oscuro
	Dragendurff	++	Precipitado anaranjado oscuro
Alcaloides	Hager	++	Precipitado blanco
	Mayer	++	Precipitado blanco
	Wagner	++	Coloración anaranjado medio oscuro
Lactonas y/o cumarinas	Baljet	+++	Coloración rojo oscuro
Taninos y/o fenoles	Cloruro férrico	+++	Coloración azul muy oscuro
Quinonas	Bürtrager	+++	Fase acuosa rojo medio oscuro
Flavonoides	Shinoda	+++	Coloración rojo medio en la fase amilíca
Resinas	Resinas	++	Precipitado blanco
Catequinas	Catequinas	+++	Coloración verde carmelita claro

Leyenda:

(+) : Escasa (++) : Regular (+++) : Abundante

Tabla 2: Índice de ulceración según la escala de Marhenda en cobayos, por la administración de tres concentraciones del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", ranitidina, histamina y un basal. Ayacucho - 2015.

Repeticiones	Basal	Hista rina	Ranitidina	100 mg/kg	200 mg/kg	400 mg/kg
1	0,0	4	0	3	2	0
2	0,0	3	0	2	3	1
3	0,0	4	1	4	2	1
4	0,0	3	1	3	3	1
5	0,0	3	0	3	2	0

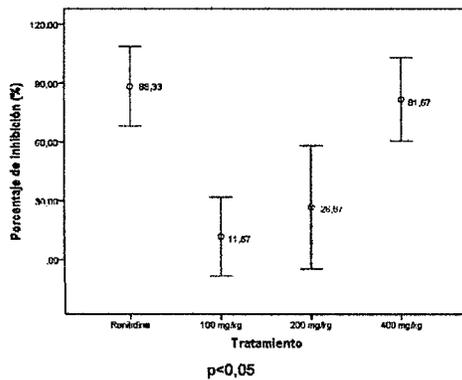


Figura 6: Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" en cobayos. Ayacucho - 2015.

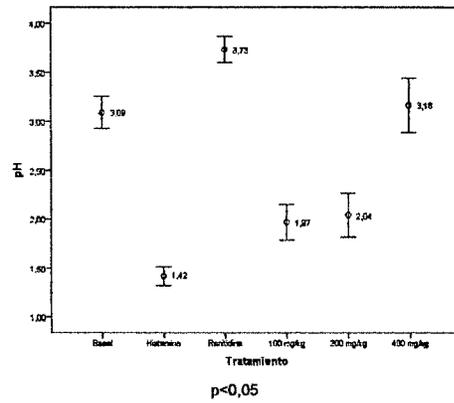


Figura 7: pH del contenido gástrico por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" en cobayos. Ayacucho - 2015.

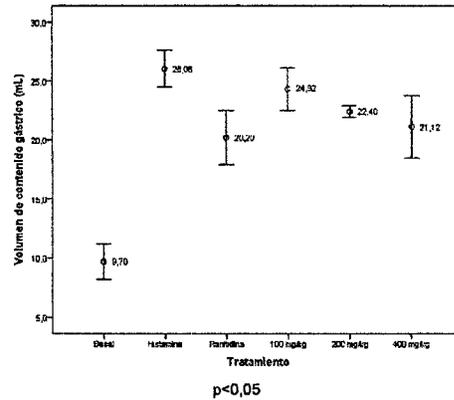


Figura 8: Volumen del contenido gástrico por efecto de la administración del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama". Ayacucho - 2015.

DISCUSIÓN

En la Tabla 1, se muestra el tamizaje fitoquímico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" en el cual se observa los metabolitos secundarios, como son los cardenólidos, alcaloides, lactonas y/o cumarinas, taninos y/o fenoles, quinonas, flavonoides, resinas y catequinas (Anexo 7). Aquí podemos resaltar la presencia de los taninos que dieron una coloración azul que indica que es un tipo de taninos gálicos. Los resultados alcanzados también concuerda con Sayas, (2003) quien encontró en las flores del *Spartium junceum* L. la presencia de alcaloides, taninos, flavonoides, cumarinas, y triterpenos en menor intensidad. Huamán *et al.*¹¹ reporta la presencia de taninos, compuestos fenólicos, alcaloides, flavonoides y saponinas; la quercetina encontrada en *Spartium junceum* L. presentó actividad candidacida y fungicida.

Muchos flavonoides muestran actividad frente a la úlcera péptica reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal. Este efecto puede ser mediado por distintos mecanismos: a) gastroprotector, por activación de los mecanismos fisiológicos de defensa incrementando la cantidad y calidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoprotéico, por estimulación de la

síntesis de prostaglandinas endógenas, la acción vasoprotectora de los flavonoides implica una mejora en la microcirculación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neoformación de vasos, actividad antirradicalaria y antioxidante en la génesis de las lesiones ulcerosas, pueden estar implicadas los radicales libres; b) antisecretor, disminuyendo el volumen del jugo gástrico, por disminución de la secreción de la pepsina, bloqueando la actividad enzimática de histidina -descarboxilasa, que cataliza la síntesis de la histamina.¹²

La quercetina posee un marcado efecto antiinflamatorio, y que es mediada parcialmente por la liberación de la histamina, reduciendo su liberación. También afectan la síntesis de leucotrienos.¹³

Los taninos poseen efectos farmacológicos que son capaces de reaccionar con las proteínas salivales y glucoproteínas de la boca, por lo que pierde su poder lubricante y tiene la propiedad de regenerar la piel y un poder analgésico cuando son aplicados sobre heridas sangrantes.¹⁴ Por lo que puede tener efecto antiulceroso.

En la Tabla 2, se muestra el índice de ulceración según la clasificación de la escala de Marhuenda, en el cual, la histamina alcanza un índice mayor, que significa la presencia de úlceras mayores de 4 mm y de hemorragia. Con este valor se demuestra que se logró inducir experimentalmente daño a la mucosa gástrica. La ranitidina que es un antagonista de los receptores H₂ ubicados en la pared celular de la mucosa gástrica, compete selectivamente frente al daño inducido por la histamina, logrando un índice de ulceración menor, que significa la ausencia de daño gástrico. El extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a la dosis de 400 mg/kg, produce un índice de ulceración muy similar a la ranitidina que también significa casi ausencia de daño gástrico en comparación con las dosis 100 mg/kg y 200 mg/kg, quienes mostraron índice de ulceración similar a la histamina, lo cual no produjeron protección al daño gástrico inducido por la histamina. Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través de la prueba de Kruskal Wallis, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) que nos muestra que los extractos de 100 y 200 mg/kg no protegieron del daño de la mucosa gástrica inducido por histamina; pero los tratamientos con ranitidina y extracto de 400 mg/kg manifestaron parecida protección de la mucosa gástrica (Anexo 17).

De esta manera podemos afirmar que el mejor tratamiento fue el extracto de 400 mg/kg, se deduce que a mayor concentración mejor es la protección de la mucosa gástrica frente al daño inducido por histamina.

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso de *Bixa orellana* "achiote", mencionan que las lesiones fueron cuantificadas por la escala de Marhuenda, existiendo una inhibición significativa de las lesiones gástricas a las dosis de 100 mg/kg ($\alpha < 0,05$) y 200 y 400 mg/kg ($\alpha < 0,01$), comparados con el control. El tratamiento con ranitidina no redujo de manera significativa las lesiones gástricas. La escala es el mismo que se utilizó en la presente investigación, en contraste a este autor la ranitidina redujo de manera significativa las lesiones gástricas, esto podría ser debido a la técnica de ligadura de piloro, ya que la administración del fármaco fue

intraduodenal, por lo tanto su absorción fue rápida.¹⁵

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd. "bougainvillea", se observó un índice de ulceración de la ranitidina 1,4; por lo que protegió de manera casi parcial. La administración de los extractos de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg mostraron índices de ulceración de 3,60; 2,60 y 2,0 respectivamente; se observó de mejor protección del daño a la mucosa gástrica a la dosis de 400 mg/kg similar a la ranitidina.¹⁶ Lo cual es muy similar con los resultados obtenidos.

En un estudio realizado sobre el efecto del gel de *Aloe vera* "sábila" comparado con una solución de omeprazol en el tratamiento de úlcera péptica inducida en *Rattus rattus var albinus*, se encontró que en los grupos de indometacina, el 60% tuvieron gran cantidad de petequias, mientras en el grupo problema omeprazol 20 mg/kg y grupo problema *Aloe vera* "sábila" 10 mg/kg tuvieron 80% y 40% respectivamente no presentaron petequias; además, el grupo control presenta 40% de lesiones moderadas, se observó que *Aloe vera* "sábila" posee efecto protector de la mucosa.¹⁷

Los antagonistas H₂ también influyen sobre la producción de ácido clorhídrico desencadenada por la acetilcolina y la pentagastrina con lo que muestran un espectro inhibitorio amplio.¹⁸

Además, se reduce el índice ulceroso incrementando la calidad y cantidad del mucus gástrico, al aumentar su contenido glicoprotéico; estimulando la síntesis de prostaglandinas endógenas; además de tener acción vasoprotectora mejora la microcirculación favoreciendo el proceso de cicatrización y la neoformación de vasos.¹⁹

En la Figura 6 y en el Anexo 14, se muestra el porcentaje de inhibición en el cual la administración intraduodenal del extracto de *Spartium junceum* L. "retama", a una dosis de 400 mg/kg, ejerce un mayor efecto inhibitorio con un 81,67% en la formación de lesiones gástricas, causadas por la injuria de la histamina 50 µg/kg, que es muy similar a la ranitidina con un 88,33%; mientras para los extractos de 100 y 200 mg/kg mostraron porcentaje de inhibición de 11,67 y 26,67% que evidencian que hay poca protección de la mucosa gástrica frente al daño inducido por la histamina.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los tratamientos administrados (Anexo 18).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamientos con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y ranitidina 50 mg/2mL y la prueba de Dunnet determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la ranitidina 50 mg/2mL (Anexo 19).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamiento con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y la prueba de Duncan determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg (Anexo 20).

Por lo tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a la dosis de 400 mg/kg ejerce un

mecanismo de antagonismo competitivo por los receptores H₂, casi parecido a la ranitidina.

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd. "bougainvillea", reporta que la ranitidina y el extracto a 400 mg/kg presentaron mejores resultados con un porcentaje de inhibición de 78,79 y 69,69% respectivamente.¹⁶ Lo cual concuerda con los resultados obtenidos.

En un estudio realizado sobre la evaluación de la actividad gastroprotectora de *Matricaria ricutita* L. "manzanilla" en ratas Sprague Dawley, se observó una inhibición baja de las lesiones ulcerosas a la concentración de 125 mg/kg (58%) sin embargo, ya a la dosis de 250 mg/kg se aprecia un aumento en la inhibición (76%) que se muestra aún mayor con el uso de la dosis de 500 mg/kg del extracto (80%) muy cercano a la ranitidina.²⁰

Según los resultados se observa que el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" con mejores resultados viene hacer el de 400 mg/kg en comparación con los otros tratamientos pues el que más se parece a la ranitidina.

En la Figura 7 y en el Anexo 15, se muestran la variación del pH gástrico en el cual la histamina disminuyó el pH a 1,42 de las condiciones basales que tiene un pH 3,09. Con este valor se demuestra experimentalmente que hubo secreción de ácido clorhídrico, producido por las células parietales de la mucosa gástrica, el cual fue inducido por la unión de la histamina con sus receptores H₂ de las células parietales del estómago y desencadenando de ese modo una cascada de reacciones hasta aumentar la producción del ácido clorhídrico más de lo normal y por tanto disminución del pH y producción de lesiones gástricas.

La ranitidina que es un antagonista de los receptores H₂, compete selectivamente con la histamina por dichos receptores y de esa manera bloquea la cascada de reacciones, por ende, disminuyeron la producción del ácido clorhídrico y aumentaron el pH a 3,73.

El extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a la dosis de 400 mg/kg, aumenta el pH a 3,16; que también significa la disminución del ácido clorhídrico y el aumento del pH en comparación a la dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg, quienes al mostrar un pH de 1,97 y 2,04 respectivamente, no produjeron protección contra el daño gástrico producido por el ácido clorhídrico, inducido por la histamina.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) entre los tratamientos administrados (Anexo 21).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamientos con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y ranitidina 50 mg/2mL y la prueba de Dunnett determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la ranitidina 50 mg/2mL (Anexo 22).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamiento con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y la prueba de Duncan determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg (Anexo 23).

Por lo tanto, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico a la dosis de 400 mg/kg ejerce un mecanismo de antagonismo competitivo por los receptores H₂, casi parecido al de la ranitidina, al aumentar el pH disminuido por la histamina y logrando un pH similar a las condiciones basales a diferencia de la dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg que demostró un pH parecido al producido por la histamina y que está por debajo de las condiciones basales. Además, podemos afirmar que a mayor concentración mayor pH.

En estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex vogel) "mutuy", se observó un incremento de pH en los tratamientos administrados con la ranitidina y el extracto de 400 mg/kg con valores de 4,68 y 4,7; mientras que los tratamientos del blanco, extracto de 100 mg/kg y 200 mg/kg presentaron 3,3; 3,52; 3,84 respectivamente. Concluye que el extracto de 400 mg/kg ejerce mejor protección frente al daño necrosante del etanol, comparado con la ranitidina al incrementar el pH, los tratamientos del extracto de 100 y 200 mg/kg no lograron reducir significativamente los niveles de pH.²¹

El pH del contenido gástrico del grupo que recibió el tratamiento con ranitidina se elevó significativamente, lo que comprueba el efecto antagonista de los receptores H₂, reduciendo la secreción de ácido clorhídrico por la mucosa gástrica y contribuyendo al aumento del pH.²²

Los mecanismos que favorecerían la regeneración de la mucosa gástrica es el aumento del pH del jugo gástrico, donde en el estudio que realizaron también estimularon la secreción gástrica con la aplicación vía subcutánea de histamina 50 µg/kg. Los resultados que se encontraron demostró que el tratamiento a las diferentes dosis del extracto hidroalcohólico liofilizado de *Bixa orellana* "achiote" no modificó significativamente el pH del jugo gástrico, con respecto al control, lo que probablemente significó que los metabolitos secundarios presentes en el extracto no son antagonistas de los receptores H₂.²³

La disminución o carencia de moco así como la disminución del flujo circulatorio, producen un efecto de retrodifusión de H⁺ al tejido, provocando irritación y ulceración, cuando hay protección, dilución, taponamiento o eliminación del exceso de acidez, no hay daño tisular.²⁴

En la Figura 8 y en el Anexo 16, se muestran diferentes volúmenes del contenido gástrico, en el cual la histamina alcanza un volumen de 26,06 mL con este valor se demuestra experimentalmente el aumento del contenido gástrico y por tanto mayor producción de ácido clorhídrico y de lesiones gástricas inducida por la histamina.

Como se observa, la ranitidina al ejercer su mecanismo de acción frente a los receptores H₂, disminuye significativamente el volumen del contenido gástrico a 20,20 mL de igual manera el extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama" a la dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg produce una disminución de volumen del contenido gástrico a 22,40 mL y 21,12 mL; que también significa que ejerce un efecto antagonismo frente a los receptores H₂, de ese modo disminuye la secreción gástrica y produce un efecto antisecretor en comparación con las dosis de 100 mg/kg, quien al mostrar un volumen de 24,30 mL, no logró disminuir significativamente el volumen del contenido gástrico.

Las diferencias entre los tratamientos fueron confrontados estadísticamente a través del análisis de varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los tratamientos administrados (Anexo 24).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamientos con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y ranitidina 50 mg/2mL y la prueba de Dunnet determinó que la dosis de 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la ranitidina 50 mg/2mL (Anexo 25).

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de tratamiento con *Spartium junceum* L. "retama" a diferentes dosis y la prueba de Duncan determinó que la dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg *Spartium junceum* L. "retama" tiene mejor efecto antiulceroso en comparación a la dosis de 100 mg/kg (Anexo 26).

Por lo tanto, se afirma que el extracto que mejor protege frente a los daños de la mucosa gástrica inducida por la histamina es el extracto de 400 mg/kg el cual logra disminuir los valores de volumen de contenido gástrico de manera parecida a la ranitidina.

Los antagonistas H_2 reducen tanto el volumen del jugo gástrico secretado como su concentración de H^+ . Por lo general, la descarga de pepsina, secretada por las células principales de las glándulas gástricas, disminuye proporcionalmente con la reducción del volumen del jugo gástrico.²⁵ Lo cual concuerda con los resultados obtenidos para la ranitidina la cual disminuye el volumen de contenido gástrico.

En un estudio realizado sobre el efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill. "hierba mora" a la dosis de 400 mg/Kg de peso, demostró efecto antisecretor disminuyendo el volumen de la secreción gástrica en un 66% y aumentando el pH en un 163%; comparado con omeprazol que disminuyó la secreción gástrica en un 83,6% e incrementó el pH en un 201,5%. Se muestra la relación entre el volumen de jugo gástrico y el pH de la solución, a mayor volumen menor valor de pH; es decir más acidez del jugo gástrico y a menor volumen, mayor valor de pH; es decir menos ácido o más básico y esto estaría relacionado con la inhibición de la bomba de H^+/K^+ ATP asa y la modificación del pH del jugo gástrico.²⁶

En un estudio realizado sobre el efecto antiulceroso del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", reporta que la histamina eleva el volumen del contenido gástrico a 48 mL que responde a la sensibilidad de las células de la mucosa gástrica y eleva el volumen en defensa del agente nocivo y baja el valor del pH por que actúa aumentando la secreción ácida y pepsina. Mientras que la ranitidina 50 mg/kg se observa una disminución del volumen del contenido gástrico a 22,8 mL y hay un aumento del pH, con una diferencia de un estómago normal que es de 17 mL. Con el extracto metanólico a la dosis de 200 mg/kg el volumen del contenido gástrico fue de 20 mL, que indica que hay una protección de la barrera mucosa por la presencia de metabolitos secundarios como el flavonoide que tiene un efecto antisecretor ya que actúa disminuyendo el contenido gástrico. Pero a la dosis de 100 mg/kg el volumen del contenido gástrico fue de 24,8 mL, indica que hay una ligera protección hacia la

secreción gástrica por ende no aumenta el volumen del contenido gástrico y el de 300 mg/kg el volumen del contenido gástrico fue de 25,2 mL; indica que no se logró una dosis respuesta para explicar mejor se requiere de más estudios.²⁷

La protección de la mucosa gástrica frente a la secreción de ácido y otros agentes exógenos consiste en distintos mecanismos como: secreción de moco, secreción de bicarbonato, barrera epitelial, flujo sanguíneo de la mucosa y la síntesis de prostaglandinas.²⁴

En un trabajo de investigación demostró la actividad citoprotectora gástrica del extracto etéreo de los órganos aéreos de *Baccharis genistelloides* "kimsa chuchu", considerando que los flavonoides son los responsables del efecto citoprotector.²⁸

Los flavonoides interfieren en el metabolismo de las prostaglandinas, especialmente PGE_2 , que son responsables de la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico producido por el mucocitoprotector.²²

Los resultados de la investigación demuestran que las flores del *Spartium junceum* L. "retama", poseen principios antiulcerosos que protegen contra el daño de la mucosa gástrica inducido por la histamina, a través de una inhibición de la secreción de ácido y pepsina. También se pudo demostrar la relación dosis efecto de los extractos hidroalcohólicos, ya que a mayor concentración menor es el índice de ulceración, mayor porcentaje de inhibición, mayor el pH (mayor alcalinidad) y menor volumen de contenido gástrico.

Los posibles compuestos implicados en la protección de la mucosa gástrica están atribuidos principalmente a los metabolitos secundarios como son los flavonoides ya que ayudan a la secreción de prostaglandinas endógenas favoreciendo de esta manera la secreción de mucus gástrico en el interior del estómago ejerciendo un mecanismo de defensa, a su vez los taninos por su capacidad de precipitar las proteínas ejercerían un mecanismo de defensa de protección de la pared de la mucosa gástrica.

Con las literaturas anteriores finalmente a partir de nuestras condiciones experimentales podemos afirmar que el presente estudio aporta una evidencia importante del efecto gastroprotector y antisecretor del extracto hidroalcohólico de las flores del *Spartium junceum* L. "retama", al inhibir la úlcera gástrica inducida por la histamina, confirmado con el estudio histopatológico y al disminuir la secreción gástrica y disminuir su acidez, estos efectos es debido a que tiene en su composición metabolitos importantes como son los flavonoides, y por ello el extracto tiene efecto gastroprotector y antisecretor a una dosis de 400 mg/kg, que es similar al de la ranitidina y al basal a diferencia del control y las otras concentraciones del extracto; ya que además se observó en los resultados y en los diferentes gráficos que a esa concentración el extracto tuvo un efecto inhibitorio, reduciendo el índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal, también se observó que el pH es mayor, esto indica que hubo protección en el estómago del cobayo, del mismo modo en el presente trabajo se observó una disminución significativa del volumen del contenido gástrico a la misma concentración, probablemente por la disminución de la secreción de la pepsina y bloqueando los receptores de la histamina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Quick, J. Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 2002 - 2005, Organización mundial de la Salud Ginebra [revista en Internet] 2002. [acceso 09 de mayo de 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67314/1/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf
- Lock O. Investigación fitoquímica: Métodos en el estudio de productos naturales. 2ª ed. Perú: Fondo editorial; 1994.
- Brack A. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. Bartolomé de Las Casas. Cusco - Perú; 1999.
- Espinoza J, Pumacayo Z. Plantas medicinales más comunes empleadas en el Perú. Perú: El Nocedal; 2005.
- Yarlequé M, León E, Anaya B, Aucasime L, Magallanes C, De la Cruz J. El medicamento vegetal en la provincia de Huamanga y Lima metropolitana. UNSCH - Ayacucho - Perú; 1990.
- Moreira V, López A. Información al paciente. Revista Española de Enfermedades Digestivas [revista en Internet] 2004. [acceso 09 de mayo de 2015]; 96(1). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v96n1/paciente.pdf>
- Del Río J. Farmacología básica. Tercera reimpresión. Madrid - España: Editorial Síntesis; 2003.
- Arce R, Molina J, Morán F. Efecto protector del *Aloe vera* "sábila" en lesiones gástricas inducidas con etanol en ratas. Cimel [revista en Internet] 2007. [acceso 23 de mayo de 2015]; 12(2). Disponible en http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cimel/v12_n2/pdf/a07v12n2.pdf
- Miranda M, Cuellar A. Manual de Prácticas de Laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad la Habana Cuba; 2000.
- Arroyo J, Rojas J, Chenguayen J. Manual de modelos experimentales de farmacología. 1ª ed. Perú: Arroyo Acevedo; 2004.
- Huamaní M, Ruiz J. Determinación de la actividad antifúngica contra *Cándida albicans* y *Aspergillus niger* de diez plantas medicinales de tres departamentos del Perú. [Tesis de Pregrado]. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM; 2005.
- Villar del Fresno M. Farmacognosia General. España: Síntesis; 1999.
- Martínez A. Flavonoides [revista en Internet] 2005 setiembre [acceso 17 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/flavonoides2001.pdf>
- Kuklinski C. Farmacognosia: Estudio de las Drogas y Sustancia Medicamentosas de Origen Natural. 1ª ed. España: Omega S.A.; 2000.
- Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Bejar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* "achiote" en ratas. An Fac med [revista en Internet] 2009. [acceso 09 de mayo de 2015]; 70(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v70n2/a03v70n2>
- Martínez R. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bougainvillea spectabilis* Willd. "bougainvillea". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2013.
- Gutiérrez M. Efecto del gel *Aloe vera* "sábila" comparado con una solución de omeprazol en el tratamiento de una úlcera péptica inducida en *Rattus rattus* var *albinus*. [Tesis de Pregrado]. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNT; 2012.
- Flórez J. Farmacología humana. 4a ed. Barcelona - España: Masson; 2003.
- Casanova G. Actividad antioxidante y antiulcerosa del extracto acuoso liofilizado de *Calceolaria cuneiformes* "ayapa zapatum". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2004.
- Pizarro A, Valido A, Santiesteban D, Valdés M, Mena Y. Evaluación de la actividad gastroprotectora de *Matricaria ricutita* L. "manzanilla". Revista electrónica de veterinaria [revista en Internet] 2012. [acceso 15 de junio de 2015]; 13(8). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080812/081206.pdf>
- Navarro H. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna birostris* (Dombey ex Vogel) "mutuy". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2012.
- Aquise E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico del fruto de *Opuntia soehrensii* Brit. y Rose "ayrampo". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2011.
- Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Bejar E. Efecto del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* "achiote", en la secreción gástrica de ratas. An Fac Med [revista en Internet] 2007. [acceso 20 de octubre de 2015]; 68(4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n4/a05v68n4.pdf>
- Espugles J, Cuesta M, Moreno L, Calatayud S, Beltran B. Mecanismos defensivos de la mucosa gástrica: Bases funcionales y actuación farmacológica. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. Procesos en Gastroenterología. 20(4): 50 - 61. España; 2007
- Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9a ed. México: Mc.Graw - Hill; 1996.
- Varas R. Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill "hierba mora" en inducción de úlcera gástrica en ratas. [Tesis de Maestría]. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM; 2009.
- Congacha F. Efecto antiulceroso del extracto metanólico de las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2011.
- Castro Y. Evaluación de la actividad citoprotectora gástrica de *Baccharis genistelloides* "kimsauchu". [Tesis de Pregrado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH; 2002.