UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA

TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PREVIO PARA OPTAR AL GRADO DE QUÍMICA Y FARMACÉUTICA

MODALIDAD:

INVESTIGACIÓN

TEMA:

DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.

AUTOR:

DANIELA JOCELYNE SAN LUCAS CASTRO.

TUTOR:

Q.F. PATRICIA JIMÉNEZ GRANIZO. MSc.

CO-TUTOR:

Q.F GLENDA MARCELA SARMIENTO TOMALÀ, MSc.

PERIODO LECTIVO:

2019-2020 CI

GUAYAQUIL – ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN		
AUTOR (ES) (Apellidos/Nombres):	DANIELA JOCELYNE SAN LUCAS CASTRO		
DOCENTE TUTOR Y DOCENTE REVISOR (Apellidos/Nombres):	Q.F. PATRICIA JIMÉNEZ GRANIZO		
INSTITUCIÓN:	UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL		
UNIDAD/FACULTAD:	FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS		
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:	QUÍMICA Y FARMACIA		
GRADO OBTENIDO:	TERCER NIVEL – QUÍMICO Y FARMACÉUTICO		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	2019	**No. DE PÁGINAS:**	74
ÁREAS TEMÁTICAS:	INVESTIGACIÓN		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Gastroprotección, antiulcerante, Malva pseudolavatera, dosis efectiva, inhibición.		

RESUMEN/ABSTRACT

El efecto farmacológico de un medicamento ya sea de origen natural o sintético depende de las características propias del fármaco y del paciente, por ello es imprescindible definir la correlación entre el efecto observado y la dosis empleada, con el fin de evaluar la respuesta del fármaco para determinar su eficacia. Este estudio busca determinar la dosis efectiva de citoprotección gástrica que producen los extractos acuosos de Malva sylvestris y pseudolavatera en animales de experimentación, para ello se procedió a separar a los biomodelos en 13 grupos de cinco miembros cada uno, los cuales tuvieron previamente un periodo de aclimatación. Los tratamientos fueron administrados por seis días y el agente ulcerogénico (alcohol) fue suministrado el último día de prueba, al concluir los tratamientos se sacrificaron todos los grupos de biomodelos teniendo en cuenta las normas de ética sobre la experimentación animal. Se efectuaron análisis microscópicos y macroscópicos, se calculó los porcentajes de inhibición de úlceras gástricas, donde se demostró que el control positivo (sucralfato 1g/kg) alcanzó un 97% de inhibición, mientras que los grupos tratados con Malva sylvestris y pseudolavatera a dosis de 500 mg/kg alcanzaron un 68% de inhibición sin diferencias significativas entre ellas. A dosis inferiores (200, 80 mg/kg) Malva pseudolavatera presento mayor inhibición en comparación a Malva sylvestris. Esta actividad antiulcerosa se debe a la gran cantidad de mucilagos y flavonoides presentes en la planta. Con estos resultados podemos recalcar que el extracto de Malva pseudolavatera posee una eficacia antiulcerosa mayor a los extractos de Malva sylvestris.

ADJUNTO PDF:	X	**SI**	☐	**NO**
CONTACTO CON AUTOR/ES:	**Teléfono: 0968719357/ 2157146**		**E-mail: Daniela.sanl@ug.edu.ec Dj_gra94@hotmail.com**	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	**Nombre: FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**			
	Teléfono: (04) 2293680			
	E-mail: : www.fcq.ug.edu.ec			

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

Guayaquil, 12 de agosto del 2019

Q.F. MARIANITA RENDÓN MARISCAL. Mgs.
VICEDECANO (A)
FACULTAD CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
Ciudad.-

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de titulación:**"Dosis efectiva de citoprotección gástrica de extractos acuosos de Malva en úlceras inducidas por alcohol en animales de experimentación"**. Dela estudiante**Daniela Jocelyne San Lucas Castro, CI. 0940924921,** indicando ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que el (los) estudiante (s) está (n) apto (s) para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

Q.F. Patricia Jiménez Granizo. Mgs.

C.I. No:0906023924

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

Guayaquil, Agosto 28 del 2019

Sra. Q. F
MARIANITA RENDON MARISCAL
VICEDECANA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
Ciudad.-

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la **REVISIÓN FINAL** del Trabajo de Titulación " **DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN"** de la estudiante SAN LUCAS CASTRO DANIELA JOCELYNE. Las gestiones realizadas me permiten indicar que el trabajo fue revisado considerando todos los parámetros establecidos en las normativas vigentes, en el cumplimento de los siguientes aspectos:

Cumplimiento de requisitos de forma:

- El título tiene un máximo de 18 palabras.
- La memoria escrita se ajusta a la estructura establecida.
- El documento se ajusta a las normas de escritura científica seleccionadas por la Facultad.
- La investigación es pertinente con la línea y sublíneas de investigación de la carrera.
- Los soportes teóricos son de máximo 10 años.
- La propuesta presentada es pertinente.

Cumplimiento con el Reglamento de Régimen Académico:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se indica que fue revisado, el certificado de porcentaje de similitud, la valoración del tutor, así como de las páginas preliminares solicitadas, lo cual indica el que el trabajo de investigación cumple con los requisitos exigidos.

Una vez concluida esta revisión, considero que la estudiante, SAN LUCAS CASTRO DANIELA JOCELYNE está apta para continuar el proceso de titulación. Particular que comunicamos a usted para los fines pertinentes.

Atentamente,

DRA. ZORAIDA BURBANO GOMEZ M.Sc

DOCENTE TUTOR REVISOR

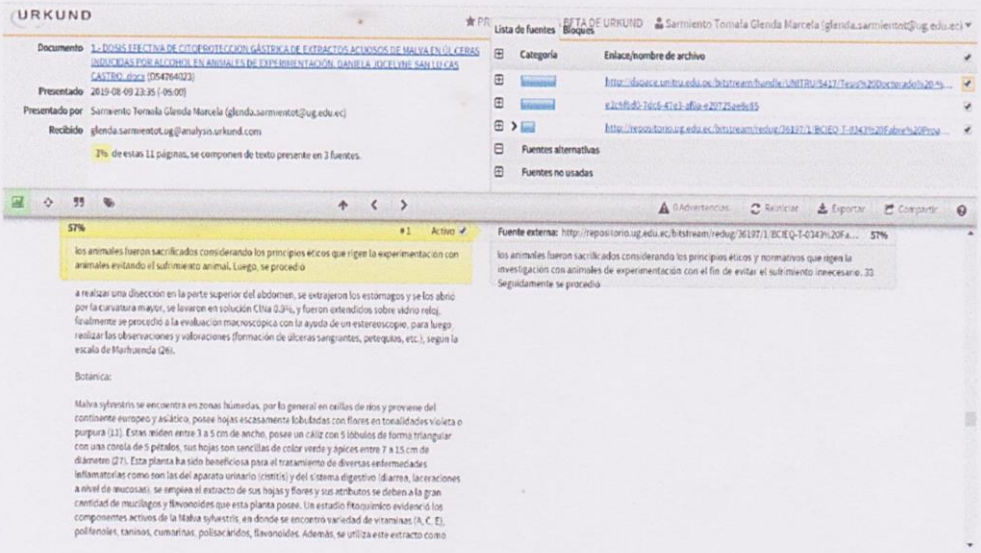
C.I. 0909393274

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombradoQ.F. PATRICIA JIMÉNEZ GRANIZO. Mgs., tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaboradoporDANIELA JOCELYNE SAN LUCAS CASTRO,C.I. No:0940924921, con mi respectivasupervisión como requerimiento parcialparala obtención del título deQuímicos (as) Farmacéuticos (as).

Seinforma que el trabajo de titulación: **"DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN"** hasido orientado durantetodo el periodo de ejecuciónen el programaantiplagioURKUNDquedandoel 3 %de coincidencia.



https://secure.urkund.com/view/53308685-438119-908618#q1bKLVayijbQMdQx0jGO1VEqzkzPy0zLTE7MS05VsjLQMzCyMDM0NDe3NDE3sTAxMDEzqwUA

Q.F. Patricia Jiménez Granizo.

C.I. No.:0906023924

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
Unidad de Titulación
Facultad de Ciencias Químicas

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

URKUND

Urkund Analysis Result

Analysed Document:	1.- DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚL CERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN. DANIELA JOCELYNE SAN LU CAS CASTRO..docx (D54764023)
Submitted:	8/10/2019 6:35:00 AM
Submitted By:	glenda.sarmientot@ug.edu.ec
Significance:	3 %

Sources included in the report:

http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/36197/1/BCIEQ-T-0343%20Fabre%20Proa%C3%B1o%20Arianna%20Liseth%253B%20Narv%C3%A1ez%20Camejo%20Julio%20C%C3%A9sar.pdf
http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/5417/Tesis%20Doctorado%20-%20Ericson%20Castillo%20Saavedra.pdf?sequence=1&isAllowed=y
e2c6f6d0-7dc6-47e3-af9a-e29725ae8e85

Instances where selected sources appear:

4

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
Unidad de Titulación
Facultad de Ciencias Químicas

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

Guayaquil, 14 de agosto 2019.

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutora del Trabajo de Titulación, Certifico: Que he asesorado, guiado y revisado el trabajo de titulación en la modalidad de investigación, cuyo título es: **"DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN"**, presentado por **DANIELA JOCELYNE SAN LUCAS CASTRO**, con C.I. No.**0940924921**,previo a la obtención del título de Químicos (as) Farmacéuticos (as).

Este trabajo ha sido aprobado en su totalidad y se adjunta el informe de Antiplagio del programa URKUND, quedando el _3_% de coincidencia. Lo Certifico:

TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN
Q.F. PATRICIA JIMÉNEZ GRANIZO. Mgs.
C.I. No:0906023924.

Universidad de Guayaquil

FACULTAD: CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

Guayaquil, 28 Agosto del 2019

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR

Habiendo sido nombrado **DRA. ZORAIDA BURBANO GÓMEZ, TUTOR REVISOR**, del trabajo de titulación, " **DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN"** ., certifico que el presente trabajo de titulación, elaborado por SAN LUCAS CASTRO DANIELA JOCELYNE, con C.I. No. 0940924921, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de QUIMICO Y FARMACEUTICO, en la Facultad de Ciencias Químicas, ha sido **REVISADO Y APROBADO** en todas sus partes, encontrándose apto para su sustentación.

DRA. ZORAIDA BURBANO GOMEZ M.Sc
DOCENTE TUTOR REVISOR
C.I. 0909393274

Universidad de Guayaquil

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL

El tribunal de sustentación oral

Acta de Registro de la sustentación Oral **SAN LUCAS CASTRO DANIELA JOCELYNE** con cédula de ciudadanía N.º **0940924921**, después de ser examinados en su presentación, memoria científica y defensa oral, da por aprobado el Trabajo de Titulación.

Q.F. ZORAIDA BURBANO GÓMEZ, MSc
Presidente Miembro 1 del tribunal.

Q.F. PILAR SOLEDISPA CAÑARTE, MSc.
Docente Miembro 2 del tribunal

Q.F. LAURA VALDEZ LÓPEZ, MSc.
Docente Miembro 3 del tribunal

Ab. FRANCISCO PALOMEQUE ROMERO, Mgs.
Secretario General.

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS

Yo, DANIELA JOCELYNE SAN LUCAS CASTRO con C.I. No.: 0940924921, certifico (certificamos) que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es "DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN" son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente.

DANIELA JOCELYNE SAN LUCAS CASTRO

C.I. No.: 0940924921

*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN (Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

Guayaquil 28 de agosto del 2019.

CARTA DE AUTORÍA DEL TRABAJO

"DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN"

Yo, **DANIELA JOCELYNE SAN LUCAS CASTRO**, con cedula de identidad # 0940924921, autora de este trabajo, declaro ante las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil, que la responsabilidad del contenido de este TRABAJO DE TITULACIÒN, me corresponde exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

Declaro también es de mi autoría, todo el material escrito, salvo el que está debidamente referenciado en el texto. Además ratifico que este trabajo no ha sido parcial, ni totalmente presentado para la obtención de un título ni en una universidad nacional ni extranjera.

DANIELA JOCELYNE SAN LUCAS CASTRO.

CI. 0940924921

ÍNDICE

RESUMEN XVI

ABSTRACT XVII

INTRODUCCIÓN 1

CAPITULO I: PROBLEMA: 3

I.1. Planteamiento y formulación del problema 3

I. 2 Justificación e importancia: 4

I.3. Hipótesis 5

I.4. Objetivos 5

I.4.1. Objetivo general: 5

I.4.2. Objetivos específicos: 5

I.5. Operacionalización de variables: 5

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO 7

II.1. Antecedentes 7

II.2. Fundamentación teórica 8

II.2.1. Generalidades: 8

II.2.2. Dosis: 8

II.2.3. Mecanismo de acción de los fármacos: 9

II.2.4. Conceptos básicos sobre la acción de un fármaco: 10

II.2.5. Relación entre concentración y efecto 10

II.2.5.1. Vida media de un fármaco: 11

II.2.5.2. Curva dosis-respuesta: 11

II.2.6. Medicamentos gastro lesivos: 14

II.2.7. Tratamientos farmacológicos empleados frecuentemente: 14

II.2.8. Mecanismo de acción: 14

II.2.8.1. Inhibidores de la bomba de protones: 14

II.2.8.2. Antagonistas H2: 16

II.2.8.3. Antiácidos: 16

II.2.8.4. Protectores de la mucosa gástrica: 17

II.2.9. Modelos de inducción de úlceras gástricas: 18

II.2.10. Malva sylvestris y pseudolavatera: 19

II.2.10.1. Malva sylvestris: 19

II.2.10.2. Malva pseudolavatera Webb y Berthel. 20

II.2.11. Úlceras gástricas: 21

II.2.12. Escalas de evaluación macroscópica de úlceras gástricas: ... 21

CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS: 23

III.1. Tipo de Investigación: 23

III.2. Equipos, Aparatos, Materiales y Reactivos: 23

III.3. Muestra: 24

III.4. Metodología experimental: 24

III.4.1. Adquisición de biomodelos: 26

III.4.2. Fase de adaptación de biomodelos: 26

III.4.3. Pesaje inicial de biomodelos y constitución de los grupos de ensayo: 26

III.4.4. Inicio del tratamiento: 27

III.4.5. Método de inducción de úlceras gástricas en los animales de experimentación: 28

III.4.6. Extracción de estómagos: 28

III.4.7. Análisis macroscópico: 28

III.4.8. Análisis microscópico: 29

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIONES 31

IV.1. Análisis de resultados: 31

IV.2. Evaluación macroscópica: 31

IV.2.1. Valoración del grado de ulceración por la escala de Marhuenda: 31

IV.2.2. Evaluación de filamentos y petequias presentes en la mucosa gástrica: 33

IV.2.3. Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas:..... 34

IV.2.4. Análisis macroscópico de estómagos por la escala de Marhuenda: 36

IV.3. Análisis microscópico: 40

CONCLUSIONES: 47

RECOMENDACIONES: 47

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:..... 48

GLOSARIO 54

ANEXOS 55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. *Operacionalización de las Variables 6*

Tabla II. *Tratamientos recomendados para las úlceras gastroduodenales..... 17*

Tabla III*. Tratamiento de formación de ulceraciones en la mucosa gástrica.... 18*

Tabla IV. *Taxonomía de Malva sylvestris. 19*

Tabla V*. Escala de Johnson 21*

Tabla VI. *Escala de Alada y Otros (modificada)..... 22*

Tabla VII. *Clasificación de Forrest para hemorragia digestiva por úlceras gástricas 22*

Tabla VIII. *Escala de valoración de úlceras gástricas según Lacroix & Guillaume. 22*

Tabla IX*. Equipos, materiales y reactivos. 23*

Tabla XI. *Tratamiento empleado para la determinación de la dosis efectiva de gastro protección de los extractos de Malva. 27*

Tabla XII. *Escala de Marhuenda..... 29*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. *Mapa conceptual sobre la definición de fármaco..... 8*
Figura 2. *Curva dosis-respuesta en escala lineal..... 12*
Figura 3*. Comparación entre dos fármacos en la curva dosis-respuesta en escala lineal, empleando los conceptos de eficacia y potencia..... 12*
Figura 4. *Curva teórica dosis-respuesta en escala lineal(a) y logarítmica (b). se gráfica la EC50 (concentración efectiva 50), equivalente al efecto producido en el 50% de la población. 13*
Figura 5. *Se visualiza el movimiento de la curva dosis-respuesta indicando la sensibilidad del fármaco, señalando si se necesita mayor o menor concentración de droga para alcanzar el efecto deseado. 13*
Figura 6. *En el punto A, se indican los diferentes inhibidores de la bomba de protones. En el punto B, se observa la molécula de omeprazol cuando sufre la transformación a sulfamida en la célula parietal..... 15*
Figura 7. *Estructura química de los antagonistas H2, la cimetidina y ranitidina. 16*
Figura 8. *Coloración del hemalumbre y eosina. 30*
Figura 9*. Control Normal 36*
Figura 10*. Control Negativo..... 36*
Figura 11. *Control Positivo 36*
Figura 12. *Grupo 4 Malva sylvestris dosis 500mg/kg. 37*
Figura 13. *Grupo 5 Malva sylvestris dosis 200mg/kg. 37*
Figura 14*. Grupo 6 Malva sylvestris dosis 80mg/kg. 37*
Figura 15. *Grupo 7 Malva sylvestris 32 mg/kg..... 38*
Figura 16. *Grupo 8 Malva sylvestris 12.8 mg/kg..... 38*
Figura 17. *Grupo 9 Malva pseudolavatera 500mg/kg**.**..... 38*
Figura 18. *Grupo 10 Malva pseudolavatera 200 mg/kg..... 39*
Figura 19. *Grupo 11 Malva pseudolavatera 80mg/kg..... 39*
Figura 20*. Grupo 12 Malva pseudolavatera 32 mg/kg..... 39*
Figura 21. *Grupo 13 Malva pseudolavatera dosis 12.8 mg/kg..... 40*
Figura 22. *Queratinización del epitelio esofágico. 40*
Figura 23. *Congestión de los vasos de la submucosa. 41*

***Figura 24**. Se observa hiperplasia linfoide reactiva. 41*
***Figura 25.** Se muestra en la imagen erosividad superficial de la mucosa. 42*
***Figura 26.** Se observa erosividad de la mucosa gástrica. 42*
***Figura 27**. Erosividad superficial de la mucosa. 43*
***Figura 28.** Se observa vasos submucosos congestivos. 43*
***Figura 29.** se observa hiperplasia linfoide. 44*
***Figura 30**. Erosividad superficial de la mucosa. 44*
***Figura 31.** Queratinización del epitelio esofágico. 45*
***Figura 32.** El corte histológico muestra hemorragia en la mucosa gástrica.... 45*
***Figura 33.** Congestión vascular de la mucosa gástrica. 46*
***Figura 34.** Se observa hiperplasia linfoide reactiva. 46*

ÍNDICE DE GRÁFICOS

***Gráfico 1** . Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas. 35*

ÍNDICE DE ANEXOS

***Anexo: 1** Formación de los diferentes grupos para su tratamiento..... 55*
***Anexo: 2** Preparación de los extractos acuosos de Malva sylvestris en sus diferentes dosis. 55*
***Anexo: 3** Preparación de los extractos acuosos de Malva pseudolavatera en sus diferentes dosis. 56*
***Anexo: 4** Pesaje de extracto liofilizado de Malva pseudolavatera en la balanza analítica. 56*

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA

UNIDAD DE TITULACIÓN

"DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN"

Autor (es): Daniela Jocelyne San Lucas Castro.

Tutor: Q.F. Patricia Jiménez Granizo. MSc.

Co-Tutor: Q.F. Glenda Marcela Sarmiento Tomalá. MSc.

RESUMEN

El efecto farmacológico de un medicamento ya sea de origen natural o sintético depende de las características propias del fármaco y del paciente, por ello es imprescindible definir la correlación entre el efecto observado y la dosis empleada, con el fin de evaluar la respuesta del fármaco para determinar su eficacia. Este estudio busca determinar la dosis efectiva de citoprotección gástrica que producen los extractos acuosos de Malva sylvestris y pseudolavatera en animales de experimentación, para ello se procedió a separar a los biomodelos en 13 grupos de cinco miembros cada uno, los cuales tuvieron previamente un periodo de aclimatación. Los tratamientos fueron administrados por seis días y el agente ulcerogénico (alcohol) fue suministrado el último día de prueba, al concluir los tratamientos se sacrificaron todos los grupos de biomodelos teniendo en cuenta las normas de ética sobre la experimentación animal. Se efectuaron análisis microscópicos y macroscópicos, se calculó los porcentajes de inhibición de úlceras gástricas, donde se demostró que el control positivo (sucralfato 1g/kg) alcanzó un 97% de inhibición, mientras que los grupos tratados con Malva sylvestris y pseudolavatera a dosis de 500 mg/kg alcanzaron un 68% de inhibición sin diferencias significativas entre ellas. A dosis inferiores (200, 80 mg/kg) Malva pseudolavatera presento mayor inhibición en comparación a Malva sylvestris. Esta actividad antiulcerosa se debe a la gran cantidad de mucilagos y flavonoides presentes en la planta. Con estos resultados podemos recalcar que el extracto de Malva pseudolavatera posee una eficacia antiulcerosa mayor a los extractos de Malva sylvestris.

Palabras Claves: Gastroprotección**,** antiulcerante**,** Malva pseudolavatera**,** dosis efectiva**,** inhibición.

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA

UNIDAD DE TITULACIÓN

"DOSIS EFECTIVA DE CITOPROTECCIÓN GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS DE MALVA EN ÚLCERAS INDUCIDAS POR ALCOHOL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN"

Autor (es): Daniela Jocelyne San Lucas Castro.

Tutor: Q.F. Patricia Jiménez Granizo. MSc.

Co-Tutor: Q.F. Glenda Marcela Sarmiento Tomalá. MSc.

ABSTRACT

The pharmacological effect of a drug of either natural or synthetic origin depends on the characteristics of the drug and the patient, therefore it is essential to define the correlation between the observed effect and the dose used, in order to evaluate the response of the drug to Determine its effectiveness. This study seeks to determine the effective dose of gastric cytoprotection produced by the aqueous extracts of Malva sylvestris and pseudolavatera in experimental animals, for which the biomodels were separated into 13 groups of five members each, which previously had a period of acclimatization. The treatments were administered for six days and the ulcerogenic agent (alcohol) was supplied on the last day of testing, at the conclusion of the treatments all groups of biomodels were sacrificed taking into account the ethical standards on animal experimentation. Microscopic and macroscopic analyzes were performed, the percentages of gastric ulcer inhibition were calculated, where it was demonstrated that the positive control (1g / kg sucralfate) reached 97% inhibition, while the groups treated with Malva sylvestris and pseudolavatera at doses of 500 mg / kg reached 68% inhibition without significant differences between them. At lower doses (200, 80 mg / kg) Malva pseudolavatera presented greater inhibition compared to Malva sylvestris. This antiulcer activity is due to the large number of mucilages and flavonoids present in the plant. With these results we can emphasize that the extract of Malva pseudolavatera has an antiulcer efficacy greater than the extracts of Malva sylvestris.

Keywords: Gastroprotection, antiulcer, Mallow pseudolavatera, effective dose, inhibition.

INTRODUCCIÓN

La presencia de un efecto farmacológico depende de su dosis, probablemente en una población un porcentaje de individuos presenten un efecto farmacológico a dosis similares, pero también se encontrará con porcentajes menores que requieran de mayor o menor dosificación para lograr el efecto esperado, por ello es imprescindible definir la correlación entre el efecto observado y la dosis empleada, con el fin de evaluar la respuesta del fármaco y determinando así su eficacia (1).

Existen factores que determinan o modifican la eficacia de un medicamento vinculados a características propias del paciente (morbilidades, estado inmunológico, función renal y hepática, hipersensibilidad, sexo, desarrollo de tolerancias, versatilidad fisiológica, etc.), de la enfermedad a tratar y del fármaco (seguridad, eficacia, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas) (2).

En el momento que se realiza la administración de fármacos sean estos de origen sintético, semisintéticos o naturales es importante conocer la dosificación a emplear, número de veces que puede ser utilizado el fármaco, vías de administración, entre otras. La ciencia dedicada a este análisis es la Farmacología y dentro de ella encontramos la Farmacocinética y Farmacodinamia, encargadas del estudio del desplazamiento de los fármacos en el organismo y su mecanismo de acción, permitiendo conocer su concentración en la biofase en función de la dosis y el tiempo de administración. La biofase es el sitio donde interactúa el fármaco con sus receptores con la finalidad de producir su efecto biológico sea este terapéutico o tóxico (3).

Así tenemos que la dosis efectiva 50 (DE_{50}) es la dosis necesaria para que el 50% de la población presente efecto, con lo cual se determinan las curvas de dosis-respuesta que siguen una distribución normal (curva de Gauss), la cual nos sirve para predecir la probabilidad de que un individuo alcance el efecto

esperado y la frecuencia con la que un efecto se presenta. El 50% de probabilidad corresponde con el promedio de la dosis. El parámetro DE_{50} es conveniente para precisar el comportamiento de un fármaco y para efectuar confrontaciones de potencia terapéutica entre diversos fármacos que provocan el mismo efecto farmacológico (1).

Este estudio busca definir por medio de un bioensayo la dosis mínima y (DE_{50}) en la cual los extractos de hojas de Malva sylvestris y pseudolavatera inhiben la formación de úlceras gástricas inducidas por etanol en ratones de experimentación, debido a que se ha demostrado en estudios anteriores que M. sylvestris posee acción antiulcerosa, antiinflamatoria y antinociceptiva en las membranas mucosas, este efecto se debe presuntamente por la gran proporción de mucilagos que esta posee (4).

CAPITULO I: PROBLEMA:

I.1. Planteamiento y formulación del problema

Planteamiento del problema:

En nuestro medio actual se presentan diversas patologías relacionadas al aparato digestivo, tal es el caso de las úlceras gástricas y duodenales, producidas por distintos factores como el exceso de alcohol, medicamentos (AINES), infección por Helicobacter pylori, entre otras. La población en general hace uso de fármacos de origen sintético, que con el pasar del tiempo si no son administrados de la forma correcta pueden ocasionar efectos adversos, por ello se plantea como opción el uso de plantas medicinales, que además de ser de baja toxicidad, han demostrado mediante estudios tener el poder de servir como tratamiento preventivo o curativo para este tipo de padecimiento (5).

Pero la medicina natural en la mayoría de los casos es de uso arbitrario, sin poseer una dosificación especifica que ayude a los componentes curativos de la planta a cumplir con el efecto farmacológico deseado. Pero es necesario realizar estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que demuestren que esta alternativa natural cumple con los conceptos de seguridad, eficiencia y eficacia en confrontación con los medicamentos de origen sintético, con la finalidad de recomendar su utilización, en este caso los extractos acuosos de Malva sylvestris y pseudolavatera como citoprotectores gástricos (6).

Formulación del problema:

¿Cuál será la dosis mínima ensayada presentan los extractos acuosos de Malva sylvestris y pseudolavatera inhibición de ulceras en los diferentes grupos de animales de experimentación?

I. 2 Justificación e importancia:

Las plantas medicinales ejercen una acción terapéutica por diferentes mecanismos de acción dependiendo de la naturaleza de cada planta, en determinados casos esta acción es provocada por la existencia de una sustancia química definida que se localiza en su estructura química, lo que induce un efecto directo sobre la función fisiológica, también se encuentran plantas que deben su acción terapéutica a dos o más de sus componentes, obteniendo como resultado una disminución o aplacamiento de los síntomas provocados por la enfermedad (7).

Una de las patologías más frecuentes son la formación de úlceras gástricas y duodenales, para este padecimiento existen muchos tratamientos con fármacos convencionales pero con la desventaja de presentar reacciones adversas con efectos negativos para la salud, ya sea por la automedicación del paciente o por su uso continuo y como alternativa están los tratamientos naturales empleados históricamente por nuestros ancestros, donde se utilizan plantas como Manzanilla, Orégano, Malva, entre otras; por ello se han realizado múltiples investigaciones que certifiquen su actividad farmacológica (5).

Malva ha evidenciado tener atributos que mejoran los trastornos gastrointestinales por demostrar acción emoliente, laxante, antiinflamatoria y antiulcerosa. Esta planta en su composición presenta gran cuantía de polisacáridos, mucilagos, antocianinas, cumarinas, taninos, flavonoles, terpenoides y aceite esencial (4).

La medicina natural aprovecha todas las propiedades que estas plantas poseen, pero sin ningún tipo de posología específica, lo que puede ocasionar que no se presente el efecto farmacológico que se busca, por este motivo es necesario establecer concentraciones o dosificaciones adecuadas para cualquier tipo de tratamiento farmacológico, sean estos medicamentos sintéticos o naturales, para decidir si el tratamiento empleado es realmente eficiente y eficaz con el propósito de optimizar este tipo de tratamientos (2).

I.3. Hipótesis

La dosis de 200 mg/kg de los extractos acuosos de Malva sylvestris y pseudolavatera presentan inhibición de úlceras gástricas.

I.4. Objetivos

I.4.1. Objetivo general:

- Determinar la dosis efectiva de citoprotección gástrica que producen los extractos acuosos de Malva sylvestris y pseudolavatera en animales de experimentación.

I.4.2. Objetivos específicos:

- Determinar la dosis mínima a la que los extractos acuosos de las hojas de Malva sylvestris y pseudolavatera presenta actividad gastro protectora.

- Describir hallazgos de los estudios histopatológicos realizados en la mucosa gástrica de los animales estudiados.

I.5. Operacionalización de variables:

Variables dependientes:

- Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas.
- Observaciones histopatológicas.

Variables independientes:

- Dosis (mg/kg).
- Tratamientos (extractos acuosos-sucralfato).

Tabla I. Operacionalización de las Variables

Variable			**Conceptualización**	**Indicadores/ Marcadores**
Dependientes	Porcentaje de inhibición de las ulceras gástricas.		Evaluar mediante una escala la suspensión transitoria de una función o actividad del organismo mediante la acción de un estímulo adecuado (8).	• Número de úlceras. • Tamaño de úlceras.
	Observaciones histológicas		Estudio de los tejidos animales y vegetales a nivel microscópico (9).	Presencia de células histopatológicas.
Independientes	Dosis		Cantidad o porción de medicina que se da al enfermo cada vez (8).	mg/kg
	Tratamiento	Extractos acuosos	Producto sólido o espeso obtenido por evaporación de un zumo o de una disolución de sustancias vegetales o animales (8).	Extracto acuoso de Malva sylvestris y pseudolavatera.
		Fármaco común: Sucralfato	Medicamento de origen sintético.	

Fuente: (Autor).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

II.1. Antecedentes

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 80% de la población mundial hasta 1996 utilizaba las hierbas medicinales en la atención primaria de distintas enfermedades. Se conoce que aproximadamente 7.000 fármacos proceden de conocimientos botánicos y que ahora las industrias farmacéuticas buscan nuevos principios activos provenientes de especies vegetales (10).

Investigaciones realizadas previamente señalan que los extractos de Malva protegen las mucosas del estómago contra laceraciones ulcerativas provocadas por ingesta de etanol (11). Además, los estudios fitoquímicos destacan que esta planta está compuesta en su mayoría por antocianinas, mucilagos, cumarinas, polisacáridos, entre otros componentes en menor cantidad (4).

Diversos estudios han comprobado que la ingesta por vía oral de Malva es segura, se afirma la eficiencia de los extractos acuosos de sus hojas como antioxidante, emoliente, antiulcerante al incrementar la elaboración de moco en el estómago, creando así una barrera defensora (6).

En la literatura se indica que los modelos experimentales farmacocinéticos son adecuados para establecer las dosis de los fármacos, con el fin de obtener el efecto terapeutico óptimo, la intensidad de este efecto dependerá de la concentración máxima que logre alcanzar en la sangre, y que con el pasar del tiempo se mantenga sobre el umbral de la concentración mínima eficaz. La duración del efecto farmacológico varia según su velocidad de eliminación, es decir, mientras más rápido se elimine del organismo, el medicamento tendra menor duración del efecto, y por ende necesitara ser administrado con mayor frecuencia (12).

II.2. Fundamentación teórica

II.2.1. Generalidades:

Se considera como fármaco a diferentes componentes activos que interactúan con el organismo de un individuo, capaces de modificar una respuesta biológica al producirse un efecto farmacológico. Estas sustancias o componentes pueden ser de origen natural, sintético o semisintético. Gran parte de estos fármacos se unen selectivamente a uno o varios receptores celulares y modifican su función más no son capaces de crear funciones nuevas (1).

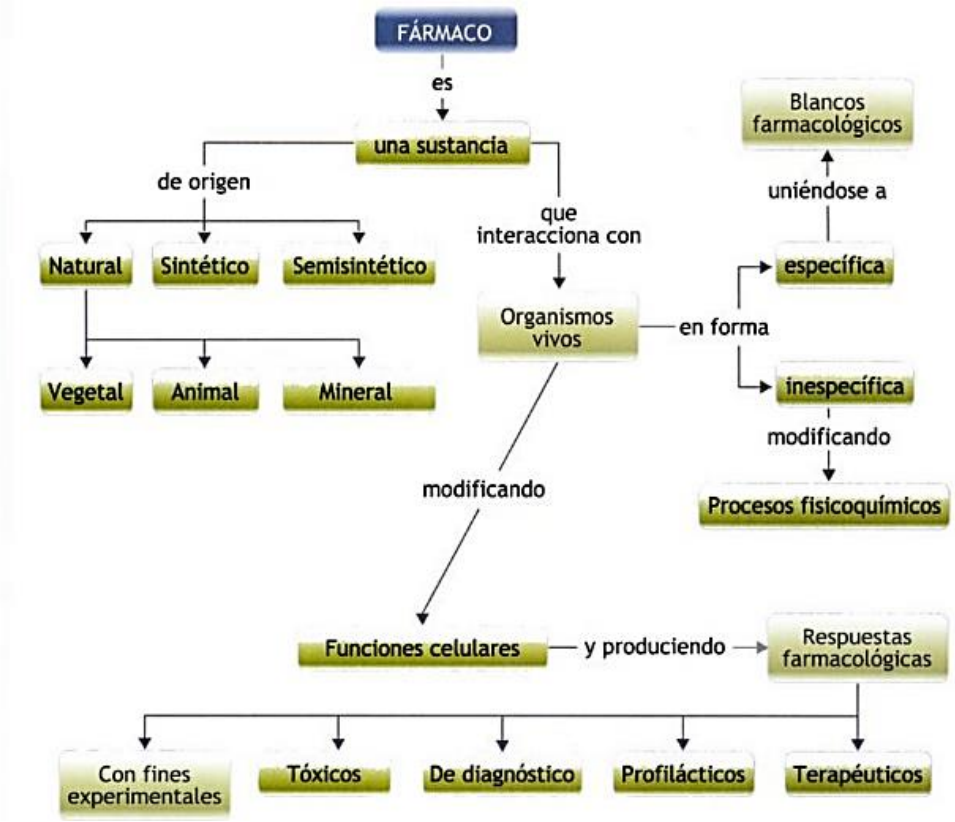


Figura 1. Mapa conceptual sobre la definición de fármaco.

Fuente: (Mendoza, 2008).

II.2.2. Dosis:

Se denomina dosis a la porción de xenobiótico administrada o absorbida por un organismo en proporción a su peso o volumen corporal en un lapso de 24 horas, se expresa como mg/kg de peso (13).

Tipos de dosis:

- **Dosis efectiva mínima:** Es la menor cantidad de sustancia que introducida en el organismo produce un efecto farmacológico (13).

- **Dosis efectiva 50:** Es aquella en la cual el efecto aparece en la mitad de la población ensayada, cualquiera que sea la vía de administración, excepto la inhalatoria (12).

- **Dosis efectiva máxima:** Cantidad máxima de una sustancia que introducida en el organismo produce el efecto farmacológico esperado, pero no causa la muerte en los animales de experimentación (13).

- **Dosis letal 50:** Dosis única en la cual el efecto esperado es la muerte del 50% de la población (12).

- **Dosis umbral:** Es aquella cantidad de sustancia que indica el inicio del efecto farmacológico, y que, por debajo de este, la sustancia no produce efecto alguno (13).

- **Dosis de carga:** Es aquella que se administra en una única toma y en gran cantidad con el fin de incrementar la concentración del fármaco en sangre a nivel terapéutico más rápido en comparación con la administración de pequeñas dosis, se emplea cuando no hay el tiempo suficiente para esperar que el fármaco llegue a su estado estacionario (12).

II.2.3. Mecanismo de acción de los fármacos:

Los fármacos pueden actuar sobre el organismo de diversas formas, entre ellas tenemos:

- **Reacción fisicoquímica directa:** Reacción entre el medicamento y una sustancia propia del organismo sin modificar sus estructuras, ejemplo: antiácidos modificadores de pH estomacal, etc. (14).

- **Enlace fármaco-receptor:** El fármaco actúa selectivamente con un receptor específico del organismo como “una llave con su cerradura”. Es el mecanismo más común que presentan los fármacos. Los receptores suelen ser enzimas o proteínas que intervienen en los diferentes procesos fisiológicos (14).

- **Alteración genética:** Producen una modificación en los genes que intervienen en la producción de sustancias como hormonas, enzimas o proteínas (14).

II.2.4. Conceptos básicos sobre la acción de un fármaco:

- **Eficacia:** Es la respuesta máxima que puede producir un fármaco, produciendo el efecto terapéutico esperado (12).

- **Efectividad:** Condición en la cual el fármaco produce resultados deseados en condiciones reales (no controladas) en comparación a los ensayos experimentales realizados en condiciones controladas (14).

- **Potencia:** Se refiere a la cantidad necesaria de fármaco que se necesita para producir una respuesta. La CE_{50} (concentración eficaz) se empela para cuantificar la potencia, mientras más baja sea esta, el fármaco será más potente (15).

- **Índice terapéutico:** Se utiliza para verificar la seguridad de un fármaco, mientras más alto sea este índice el fármaco será más seguro, se define como: DL_{50}/DE_{50} (12).

II.2.5. Relación entre concentración y efecto

Esta relación se representa como una curva, esta puede ser mediante una curva concentración-efecto, que se emplea en pruebas in vitro, o también se utiliza la curva dosis -respuesta para las pruebas o ensayos in vivo. Estas curvas se realizan con el fin de calcular la respuesta máxima que puede

producir un fármaco ($E_{máx.}$) y la concentración necesaria para generar la mitad de la respuesta máxima (EC_{50} O ED_{50}), estos parámetros son muy útiles para realizar la comparación de diferentes fármacos con efecto similar y establecer su potencia. En el caso de fármacos agonistas, la respuesta fisiológica no es directamente proporcional al grado de ocupación, por lo cual no se puede utilizar la curva de concentración-efecto para establecer su afinidad a receptores (16).

Cuando un fármaco se une a su receptor con un elevado índice de afinidad, esto no siempre indica que este sea activado, es decir que su acción se debe a su eficacia, por tal motivo la afinidad y la eficacia no se vinculan. Los fármacos difieren tanto en eficacia como en potencia (17).

II.2.5.1. Vida media de un fármaco:

Es el lapso en el cual la concentración de un fármaco disminuye a la mitad dentro del plasma. Este limita el intervalo de dosificación, es decir, cuando se obtenga un valor de vida media corta este indicara que el fármaco debe ser administrado con mayor continuidad en comparación con los fármacos de vida media prolongada, se representa como ($t_{1/2}$) (12).

II.2.5.2. Curva dosis-respuesta:

La curva dosis-respuesta se emplea para especificar la magnitud o grado del efecto farmacológico dependiendo de la concentración del fármaco, esta curva posibilita contrastar diversos fármacos y evaluar cual es el mejor tratamiento (17).

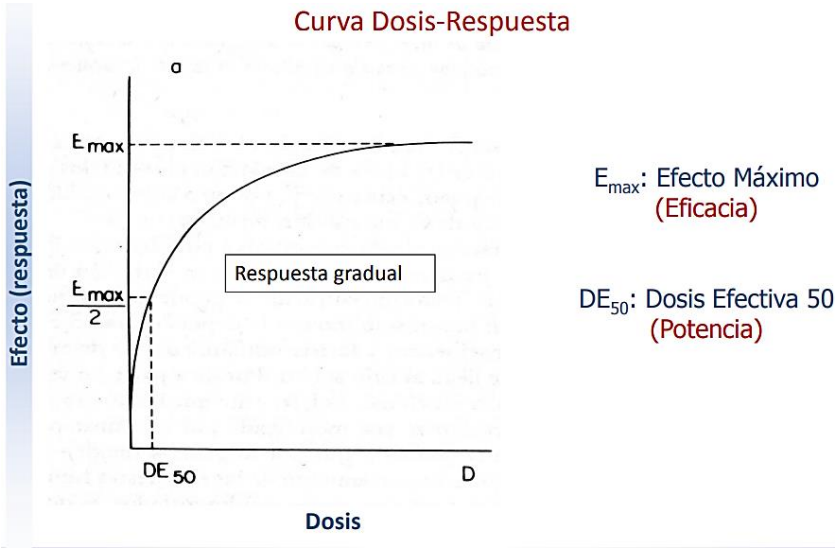


Figura 2. Curva dosis-respuesta en escala lineal.

Fuente: (Sánchez M. , 2011).

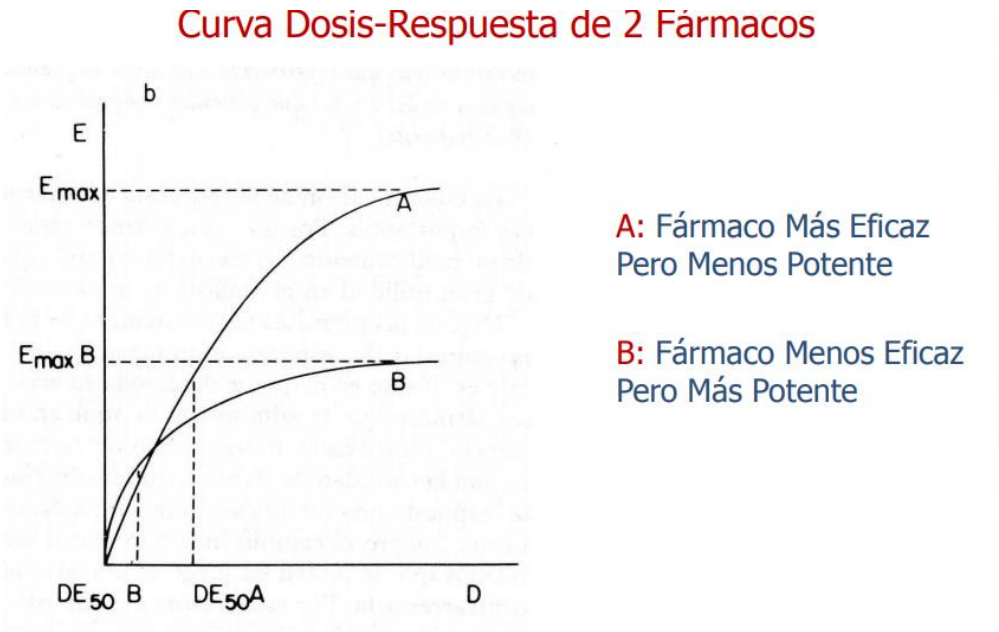


Figura 3. Comparación entre dos fármacos en la curva dosis-respuesta en escala lineal, empleando los conceptos de eficacia y potencia.

Fuente: (Sánchez M. , 2011).

La curva dosis-respuesta comúnmente toma forma sigmoidea “S” cuando se expresa la concentración de la dosis de manera logarítmica, de acuerdo con la teoría de la ocupación, la intensidad de la respuesta biológica producida por el fármaco se relaciona con la cantidad de receptores que se unen a esta sustancia,

es decir, una mayor concentración del medicamento lograra estimular una cantidad mayor de receptores celulares, originando una elevada respuesta. Una vez activados todos los receptores, aunque se administre una mayor concentración de medicamento la respuesta no cambiará (12).

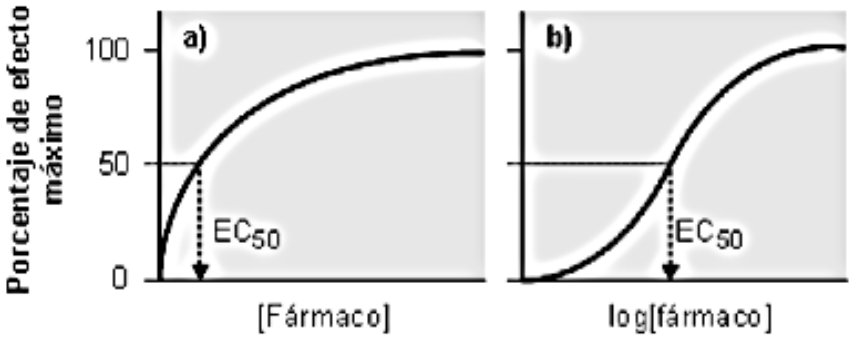


Figura 4. Curva teórica dosis-respuesta en escala lineal(a) y logarítmica (b). se gráfica la EC50 (concentración efectiva 50), equivalente al efecto producido en el 50% de la población.

Fuente: (Balada, F; y Otros. 2012)

En ciertas ocasiones la curva puede tener forma de “U” invertida, lo que señala que el fármaco en altas dosis ha comenzado a actuar en otros sistemas en forma contraria al mecanismo inicial, igualmente esta curva en “U” puede indicar una desensibilización de los receptores a concentraciones elevadas (17).

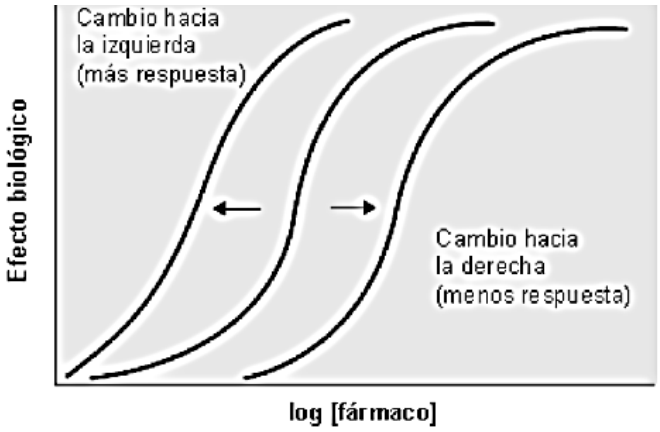


Figura 5. Se visualiza el movimiento de la curva dosis-respuesta indicando la sensibilidad del fármaco, señalando si se necesita mayor o menor concentración de droga para alcanzar el efecto deseado.

Fuente: Balada, F; y Otros (2012).

II.2.6. Medicamentos gastro lesivos:

- Antiinflamatorios no esteroideos (aines)
- Antiagregantes plaquetarios.
- Anticoagulantes.
- Corticoesteroides sistémicos.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (18).

II.2.7. Tratamientos farmacológicos empleados frecuentemente:

❖ Antiulcerosos:

- Inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- Bloqueadores de histamina H2 (antagonistas H2).
- Antiácidos.
- Prostaglandinas (18).

❖ Protectores de la mucosa gástrica.

II.2.8. Mecanismo de acción:

II.2.8.1. Inhibidores de la bomba de protones:

Los inhibidores de la bomba de protones o IBP son profármacos que inhiben la secreción de ácido al reaccionar con la cisteína residual de la bomba H+/K+ ATPasa, esta bomba se encuentra localizada en la célula parietal. Estos inhibidores se activan únicamente en medio ácido, por lo cual no se debe administrar en conjunto con antisecretores como es el caso de los antagonistas de histamina H2. El IBP más empleado es el Omeprazol, su efecto surge en un lapso de 3 horas aproximadamente después de su administración, y su efecto perdura entre 3 y 4 días, el omeprazol posee una vida media en el organismo de 1 hora; el consumo de este profármaco puede originar efectos adversos como poliposis gástricas, insuficiencia de vitamina B12, entre otras afecciones (19).

Los médicos suelen prescribir estos fármacos como tratamiento preventivo contra las ulceras pépticas a los pacientes que se encuentran medicados con AINES; el régimen habitual es de 4 a 8 semanas con dosis estandarizadas, con resultados favorables, además los IBP se aplican para tratar otras enfermedades como la dispepsia no ulcerosa, el reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger Ellison, esófago de Barret, etc. (20).

Los IBP actúan inhibiendo de forma absoluta la secreción de ácido clorhídrico, interviniendo la función de la enzima ATPasa gástrica, estos inhibidores fluyen sin esfuerzo por todo el organismo al hallarse en su forma no ionizada, ya que en esta forma son permeables a la membrana plasmática e impermeables en su forma ionizada. Los IBP al ser bases débiles se acumulan en sectores con un pH menor a 4, pero al llegar a la célula parietal (pH menor a 1) estos se ionizan, por lo cual no pueden atravesar la membrana quedándose atrapados, y aquí es donde se convierten en derivados de sulfonamidos, logrando formar enlaces covalentes con la cisteína residual de la enzima H+/K+ ATPasa, imposibilitando la inhibición normal de protones (21).

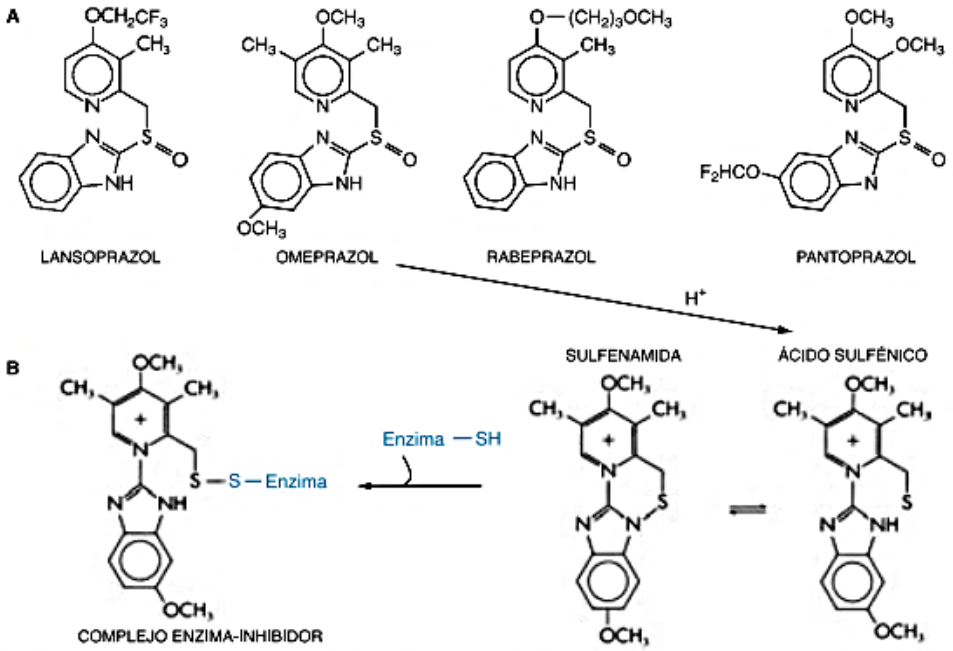


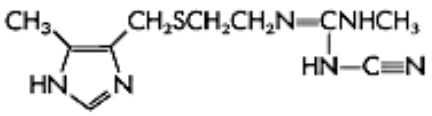
Figura 6. En el punto A, se indican los diferentes inhibidores de la bomba de protones. En el punto B, se observa la molécula de omeprazol cuando sufre la transformación a sulfamida en la célula parietal.

Fuente: Brunton, L; y Otros. (2009).

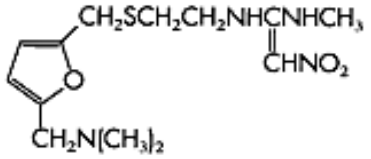
II.2.8.2. Antagonistas H2:

Los antagonistas de histaminas H2 actúan bloqueando la secreción del ácido gástrico al unirse a los receptores de histaminas localizados en la célula parietal, esta unión logra la disminución del volumen gástrico al decrecer la concentración de hidrogeniones (19).

Entre estos antagonistas encontramos la cimetidina y la ranitidina, que actúan de forma eficaz en el bloqueo de la segregación de HCL, estos antagonistas se emplean como tratamiento y profilaxis de ulceras gástricas, su efecto depende de su concentración en el plasma, y actúan reduciendo la acidez en el estómago durante 8 horas aproximadamente en dosis terapéuticas estándar (22).



CIMETIDINA



RANITIDINA

Figura 7. Estructura química de los antagonistas H2, la cimetidina y ranitidina.

Fuente: Brunton, L; y Otros. (2009).

II.2.8.3. Antiácidos:

Estos actúan equilibrando la acidez clorhídrica en el estómago, en este grupo encontramos compuestos o sustancias alcalinas, se aplican frecuentemente el bicarbonato de sodio, el hidróxido de aluminio, carbonato de calcio y el magaldrato, este último se combina con el ácido del estómago y forma Mg (OH)2 y Al (OH)3, estas dos sustancias producen un efecto antiácido continuo al no absorberse de forma rápida en el estómago. los antiácidos también pueden originar efectos adversos, por ejemplo, el aluminio puede ocasionar estreñimiento al relajar el músculo liso del estómago (23).

II.2.8.4. Protectores de la mucosa gástrica:

Entre los protectores de la mucosa encontramos medicamentos como el Sucralfato (sal básica de aluminio), que actúa formando moco y bicarbonato facilitando la liberación de prostaglandinas; el Citrato de bismuto que actúa de la misma manera que el sucralfato al producir moco y bicarbonato, se usa como tratamiento para la gastritis crónica y ulcera en dosis de 240 mg/12h/38 días (24).

Tabla II. Tratamientos recomendados para las úlceras gastroduodenales.

Fármaco		**Úlcera activa**	**Terapéutica de sostén**
Antagonistas del receptor H2	Cimetidina	800 mg al acostarse/ 400 mg dos veces al día.	400 mg al acostarse.
	Famotidina	40 mg al acostarse.	20 mg al acostarse.
	Ranitidina	300 mg después de acostarse/ 150 mg dos veces al día.	150 mg al acostarse.
Inhibidores de la bomba de protones	Lansoprazol	15 mg por día .	
	Omeprazol	20 mg por día .	
	Rabeprazol	20 mg por día.	
Análogos de las prostaglandinas.	Misoprostol	200 ug cuatro veces al día.	

Fuente**:** adaptado de Brunton, L; y Otros. (2009).

II.2.9. Modelos de inducción de úlceras gástricas:

- **Modelo presentado por Robert y colaboradores (1979):**

Este modelo sugiere la utilización de alcohol al 70%, se introduce en las ratas de experimentación por medio de una cánula por vía oral, a una dosis de 10 ml/kg. Las ratas fueron sometidas a un tratamiento previo el cual consiste en ayuno de 24 horas y posteriormente se distribuyen en 6 grupos, compuesto cada uno de 8 ratas, se procede con el siguiente régimen indicado en la tabla (25).

Tabla III. Tratamiento de formación de ulceraciones en la mucosa gástrica.

Grupo	Sustancia	Tratamiento
N°1	Suero fisiológico 10mg/kg	Al cumplirse 1 hora se sacrifica a la rata.
N°2	Etanol 10 mg/kg.	Al cumplirse 1 hora se sacrifica a la rata.
N°3	Etanol 10 mg/kg.	Al cumplirse 1 hora se administra suero fisiológico 10 mg/kg durante 3 días.
N°4	Etanol 10 mg/kg.	Al cumplirse 1 hora se administra el extracto acuoso estudiado durante 3 días.
N°5	Etanol 10 mg/kg.	Al cumplirse 1 hora se administra el extracto acuoso estudiado al medio durante 3 días.
N°6	Etanol 10 mg/kg.	Al cumplirse 1 hora se administra el extracto acuoso estudiado de solución madre durante 3 días.

Fuente: adaptado de Coronel, E. (2016).

- **Inducción de úlceras por ingesta de etanol:**

Fundamento: Se deja en ayunas por 8 horas a los animales de experimentación, se les administraron los diferentes tratamientos. Transcurrida una hora de la administración se procedió al suministro del agente ulcerogénico (etanol puro). Después una hora, los animales fueron sacrificados considerando los principios éticos que rigen la experimentación con animales evitando el sufrimiento animal. Luego, se procedió a realizar una disección en la parte superior del abdomen, se extrajeron los estómagos y se los abrió por la curvatura mayor, se lavaron en solución ClNa 0.9%, y fueron extendidos sobre vidrio reloj, finalmente se procedió a la evaluación macroscópica con la ayuda de un estereoscopio, para luego realizar las observaciones y valoraciones (formación de úlceras sangrantes, petequias, etc.), según la escala de Marhuenda (26).

II.2.10. Malva sylvestris y pseudolavatera:

II.2.10.1. Malva sylvestris:

Tabla IV. Taxonomía de Malva sylvestris.

Clase	Equisetopsida
Subclase	Magnoliidae
Superorden	Rosanae
Orden	Malvales
Familia	Malvaceae
Género	Malva
Especie	sylvestris

Fuente: adaptado de Cleverson, J., Cleverson, A., Sayome, S., Fleith, M., & Pontarolo, R. (febrero de 2012).

Botánica:

Malva sylvestris se encuentra en zonas húmedas, por lo general en orillas de ríos y proviene del continente europeo y asiático, posee hojas escasamente lobuladas con flores en tonalidades violeta o purpura (11).

Estas miden entre 3 a 5 cm de ancho, posee un cáliz con 5 lóbulos de forma triangular con una corola de 5 pétalos, sus hojas son sencillas de color verde y ápices entre 7 a 15 cm de diámetro (27).

Esta planta ha sido beneficiosa para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias como son las del aparato urinario (cistitis) y del sistema digestivo (diarrea, laceraciones a nivel de mucosas), se emplea el extracto de sus hojas y flores y sus atributos se deben a la gran cantidad de mucilagos y flavonoides que esta planta posee. Un estudio fitoquímico evidenció los componentes activos de la Malva sylvestris, en donde se encontró variedad de vitaminas (A, C, E), polifenoles, taninos, cumarinas, polisacáridos, flavonoides. Además, se utiliza este extracto como antioxidante, antiulceroso y para prevenir daños en el hígado por consumo desmesurado de paracetamol y aines (28).

II.2.10.2. Malva pseudolavatera Webb y Berthel.

Malva pseudolavatera se encuentra esencialmente en ciertas islas mediterráneas como Ibiza, Mallorca, Menorca, entre otras, asimismo esta planta se ha naturalizado en otras partes de América y Sudáfrica. Se la conoce también con el nombre de Lavatera cretica L; esta planta corresponde a la familia Malvaceae, género Malva y esta es una planta anual, bienal, con flores de color lila que miden aproximadamente 18 a 20 mm, sus bordes don redondeados y sus tallos son ramificados. En la antigüedad era usada como digestivo, laxante, antitusivo, colerético, colagogo, y antiinflamatorio. En ciertas zonas de España era común su uso en la cocina (tallos cocidos) (29).

II.2.11. Úlceras gástricas:

A lo largo del tracto gastrointestinal se pueden encontrar laceraciones en la mucosa provocadas por el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos, infección por Helicobacter pylori, por consumo excesivo de alcohol o estrés. a estas laceraciones se las denomina ulceras y se pueden localizar por toda la muscularis mucosae hasta la submucosa e incluso llegan a tejidos más profundos, logrando complicaciones graves al producir hemorragias y perforaciones en la mucosa con una tasa de mortalidad del 5 al 12% (30).

II.2.12. Escalas de evaluación macroscópica de úlceras gástricas:

Tabla V. Escala de Johnson

Grado	Descripción
I	Úlcera de localización en la curvatura menor. (Relacionada con un gasto de ácido normal, constituye del 50 al 60% de las úlceras gástricas).
II	Úlcera de localización gástrica y duodenal (Relacionada con un gasto de ácido normal, constituye el 20% de las úlceras gástricas).
III	Úlcera de localización prepilórica (Relacionada con un gasto de ácido normal, constituye el 20% de las úlceras gástricas).
IV	Úlcera en el fondo gástrico o alta de la curvatura menor. (Ulceras con una frecuencia igual o menor al 10%).
V	Úlcera Secundaria al uso prolongado de AINEs. (Úlcera con alto riesgo de perforación y hemorragia, habitualmente asintomática).

Fuente: (AMEG, 2019).

Tabla VI. Escala de Alada y Otros (modificada).

Grado	Descripción
0	Normal
1	Leve (úlceras puntiformes < 1 mm o microhemorragias)
2	Moderada (2 o más úlceras hemorrágicas pequeñas)
3	Severa (úlceras grandes > 2 mm de diámetro)

Fuente: (Hurtado, 2014)

Tabla VII. Clasificación de Forrest para hemorragia digestiva por úlceras gástricas

Clasificación	Hallazgo endoscópico	Porcentaje de recidiva
Hemorragia activa		
Forrest Ia	Hemorragia en chorro	55 (17-100%)
Forrest Ib	Hemorragia en capa	50 (17-100%)
Hemorragia reciente		
Forrest IIa	Vaso visible	43 (35-55%)
Forrest IIb	Coagulo adherido	22 (14-37%)
Forrest IIc	Fondo de hematina	7 (5-10%)
Forrest III	Base de fibrina	2 (0-5%)

Fuente: (SALUD & IMSS, 2015).

Tabla VIII. Escala de valoración de úlceras gástricas según Lacroix & Guillaume.

Valoración	Descripción
0	Sin ulceraciones, o daño en la mucosa.
1	Hasta 15 pequeñas ulceraciones en la mucosa (1 mm de diámetro), observable sólo como ligeras depresiones en luz reflejada.
2	Pequeñas ulceraciones en la mucosa y ulceraciones medias (1-4 mm de diámetro); no ulceraciones >4 mm de diámetro.
3	Ulceraciones pequeñas y medias y ulceraciones >4 mm de diámetro, no adhesiones intestinales.
4	Ulceraciones grandes y medias predominantemente (>5 total); ulceraciones grandes que exhiben signos de perforación y adhesiones las cuales hacen difícil remover el intestino intacto.
5	Necropsia de muerte o animales eutanizados revelan evidencia de peritonitis masiva resultado de perforaciones intestinales.

Fuente: (Delgado, 2009).

CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS:

III.1. Tipo de Investigación:

La determinación de la dosis efectiva a la cual los extractos de malva presentan acción gastroprotectora se fundamenta en la investigación exploratoria, explicativa y de campo.

A través de la investigación de campo se utilizarán biomodelos que permitan identificar la dosis efectiva de un fármaco de origen natural como lo es Malva sylvestris y pseudolavatera en la inhibición de úlceras gástricas.

Desde el punto de vista exploratorio se pretende obtener información suficiente para determinar las propiedades que están presentes en la Malva sylvestris y pseudolavatera para optimizar el uso de esta planta en beneficio del tratamiento de las úlceras gástricas. En el ámbito explicativo se establecerán las causas y efectos del uso de los extractos obtenidos en el proceso, además de definir la relación que hay entre las distintas concentraciones de dosis y su respuesta generada en los biomodelos, lo que ayudará a entender la eficacia y potencia del fármaco.

III.2. Equipos, Aparatos, Materiales y Reactivos:

Tabla IX. Equipos, materiales y reactivos.

Equipos			**Materiales**		**Reactivos**
• Estereoscopio			*Biomodelo:	Ratones.	*Alcohol absoluto
Marca:	Carl Zeiss.		*Tijeras		*Sol. Cloruro de sodio 0.9%
Modelo:	Stemi DV4		*Beaker		*Formaldehido al 10%.
• Balanza analítica:			*Espátula		*Agua destilada.
Marca:	Shimadzu.		*Vidrio reloj		*Sucralfato.
Modelo:	AUX220.		*Matraces aforados		
Rango Pesaje:	Máximo:	220g.	*Agitador		
	Mínimo:	10g.			
• Balanza para ratones:			*Pinzas		
Marca:	Shimadzu.		*Jaulas para ratones		
Modelo:	UW8200S.		Material:	Plástico.	
Rango pesaje:	Máximo:	8200g.	Tapa:	Acero inoxidable.	
	Mínimo:	5g.			

Fuente: Autora.

III.3. Muestra:

- Extractos liofilizados de Malva sylvestris y Malva pseudolavatera.

La recolección de la especie vegetal se realizó en la provincia de Chimborazo. A partir de las hojas de Malva sylvestris y Malva pseudolavatera se obtuvieron los extractos liofilizados. Para esto, la planta fue expuesta al sol (de 3 a 4 días), luego se deseco en la estufa a 45°C por 24 horas, con el propósito de eliminar toda la humedad existente, para finalmente liofilizarla y conservar su extracto.

III.4. Metodología experimental:

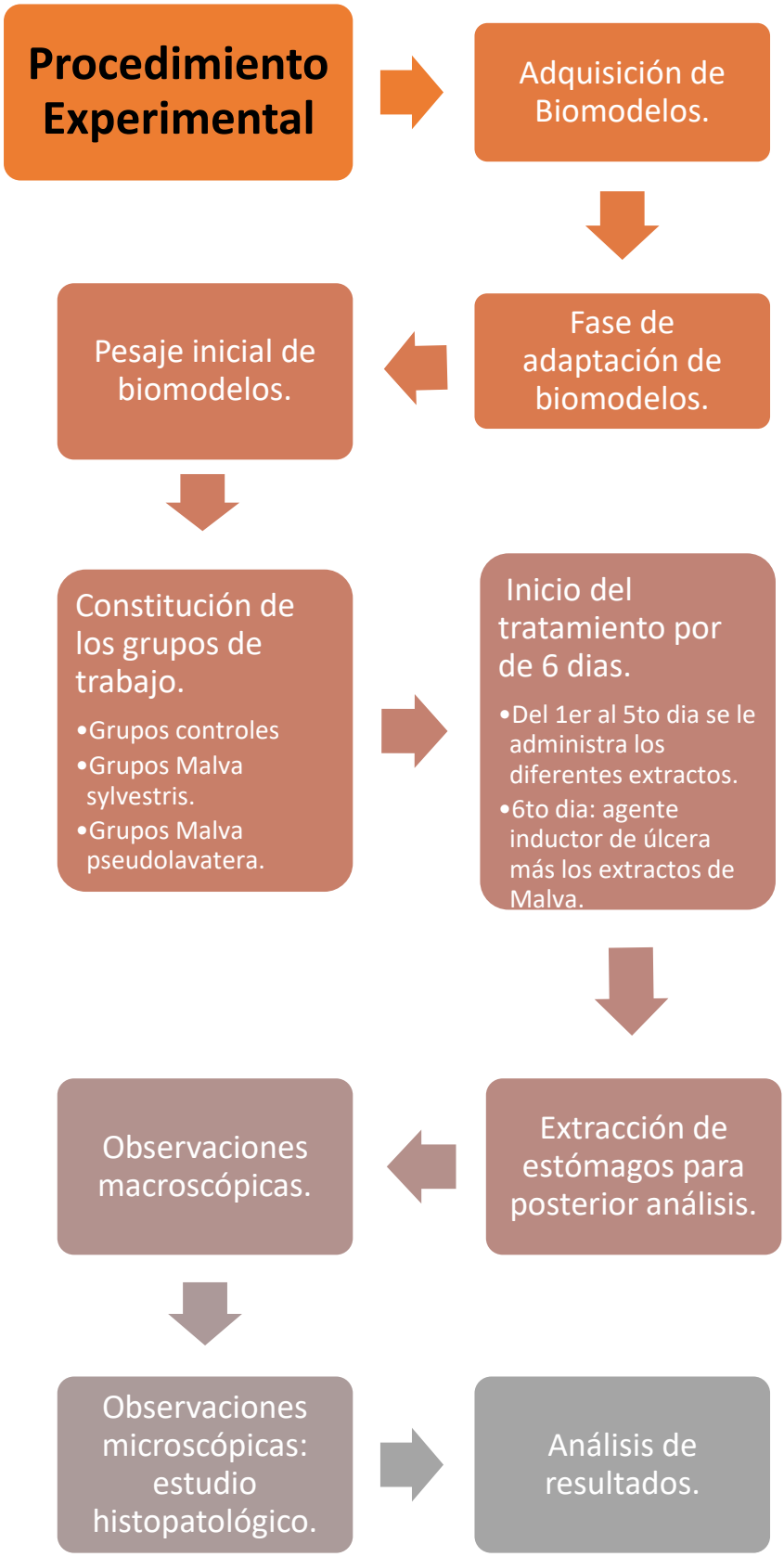
Para este análisis experimental se designaron 65 ratones macho como biomodelo de experimentación. Estos biomodelos fueron solicitados al Instituto Nacional de Investigación y Salud Publica “INSPI” para garantizar el estado de salud de estos y confiabilidad de los resultados.

Se procedió inicialmente a separar a los biomodelos desde su llegada al bioterio en 13 grupos de cinco miembros cada uno, los cuales tuvieron un periodo de aclimatación para acoplarse a las condiciones normales del Bioterio.

Los tratamientos fueron administrados por seis días y el agente inductor de úlceras (alcohol) fue suministrado el último día de prueba, al concluir los tratamientos se sacrificarán todos los grupos de biomodelos teniendo en cuenta las normas de ética que rigen la experimentación animal.

Se efectuaron análisis macroscópicos empleando diferentes escalas de mediciones de úlceras y análisis patológicos que constataron los resultados obtenidos. Se realizó el análisis estadístico (ANOVA) a los datos obtenidos, para establecer las diferencias significativas entre los grupos.

Flujograma: Procedimiento experimental



Elaborado por: Autora.

III.4.1. Adquisición de biomodelos:

Los biomodelos seleccionados para esta investigación fueron los ratones, la especie utilizada fue *Mus musculus.* Estos fueron obtenidos del Bioterio del Instituto Nacional de Investigación y Salud Publica “INSPI, para asegurar la salud de los animales y evitar que porten enfermedades que puedan interferir con los resultados experimentales.

El uso de ratones de laboratorio ofrece ventajas como: Bajo costo de alimentación, son de fácil cuidado, son excelentes para ensayos microbiológicos, toxicológicos, farmacológicos, virología, etc., son de una cepa definida y poseen una gran tasa de reproducción, además de poseer características específicas que sirven como modelo comparativo con el ser humano (31).

III.4.2. Fase de adaptación de biomodelos:

Los ratones a su llegada al Bioterio fueron colocados en sus respectivas jaulas plásticas con alimento, agua ad libitum y preservando su higiene (cambio de cama de cada jaula), las condiciones del bioterio fueron óptimas para preservar la salud y comodidad de la especie, como son la temperatura (23 a 25°C), humedad relativa (30 a 70%) y fotoperiodos de 12 horas.

Es importante que los especímenes mantengan sus patrones metabólicos y de conducta estables y normales para obtener resultados verídicos, entre los factores que pueden perjudicar a los ratones tenemos: Los climáticos (temperatura, humedad, ventilación, etc.), Fisicoquímicos (iluminación, sanitizantes, ruido, etc.), Habitacionales (población de las jaulas, tamaño, tipo y forma de las jaulas), Nutricionales (dieta), Parásitos y microorganismos (31).

III.4.3. Pesaje inicial de biomodelos y constitución de los grupos de ensayo:

Se pesaron todos los ratones y se registró su peso inicial para posteriormente formar los grupos de tratamiento, con un peso promedio de 30 ± 2g. Se establecieron en total 13 grupos de trabajo con cinco miembros cada uno, los ratones fueron marcados en la cola para su respectiva identificación y al final se los colocó en cajas separadas y debidamente identificadas por grupo de ensayo.

Teniendo así 3 grupos controles (normal, positivo y negativo), 5 grupos tratados con Malva sylvestris y 5 grupos con Malva pseudolavatera.

III.4.4. Inicio del tratamiento:

Después del periodo de aclimatación de los ratones (10 días), se comenzó el tratamiento por seis días, en donde se administraron los extractos acuosos de Malva sylvestris y pseudolavatera por canulación orogástrica (vía oral) en dosis de 500 mg/kg, 200mg/kg, 80 mg/kg, 32 mg/kg y 12.8 mg/kg respectivamente y se administró el fármaco protector de mucosa a comparar (Sucralfato) al control positivo. El tratamiento se especificará a continuación en la tabla IX.

Tabla X. Tratamiento empleado para la determinación de la dosis efectiva de gastro protección de los extractos de Malva.

GRUPOS	TRATAMIENTO (1er al 5to día)		TRATAMIENTO 6to día (último)
	Sustancia activa/fármaco	**DOSIS mg/kg**	**Inductor de úlceras + Sustancia activa/fármaco**
1 (Normal)	Solución salina	----------	Solución salina
2 (Negativo)	Solución salina	----------	Alcohol absoluto +Solución salina
3 (Positivo)	Sucralfato	1g/kg	Alcohol absoluto + Sucralfato
4	extracto acuoso de malva sylvestris	500 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. sylvestris
5	extracto acuoso de malva sylvestris	200 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. sylvestris
6	extracto acuoso de malva sylvestris	80 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. sylvestris
7	extracto acuoso de malva sylvestris	32 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. sylvestris
8	extracto acuoso de malva sylvestris	12.8 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. sylvestris
9	extracto acuoso de malva pseudolavatera	500 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. pseudolavatera.
10	extracto acuoso de malva pseudolavatera	200 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. pseudolavatera.
11	extracto acuoso de malva pseudolavatera	80 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. pseudolavatera.
12	extracto acuoso de malva pseudolavatera	32 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. pseudolavatera.
13	extracto acuoso de malva pseudolavatera	12.8 mg/kg	Alcohol absoluto +extracto M. pseudolavatera.

Fuente: Autora.

III.4.5. Método de inducción de úlceras gástricas en los animales de experimentación:

El día anterior a la administración del agente inductor de úlceras a los ratones se les retiró el alimento dejándolos en ayuno.

Para este proceso se empleó como agente inductor el alcohol absoluto, este fue administrado el último día del tratamiento (6to día) en un volumen de 0.2 ml después de haber administrado los tratamientos respectivos. Transcurrido una hora de administración, se procedió a realizar la gastrectomía.

III.4.6. Extracción de estómagos:

Al finalizar los tratamientos, los ratones fueron sacrificados cumpliendo todos los preceptos éticos que conlleva la utilización de animales con fines de experimentación. Se siguió los principios de las 3 R para experimentación animal: Reducir, Refinar y Reemplazar. "La primera condición del científico que trabaja con animales de laboratorio es el respeto por la vida, el dolor o el sufrimiento a que éstos pueden ser sometidos en los trabajos de experimentación bajo su responsabilidad" (31, p.20).

Una vez sacrificados, se los colocó en la mesa de trabajo y se realizó disección por la curvatura mayor y se extrajo el estómago (Gastrectomía). Los estómagos fueron lavados con solución de cloruro de sodio al 0.9% y después colocados en vidrio reloj para poder visualizarlo en el estereoscopio y realizar la evaluación macroscópica.

III.4.7. Análisis macroscópico:

Los estómagos fueron observados y analizados en el estereoscopio, logrando visualizar la mucosa gástrica y la formación de úlceras. Se empleó la escala de Marhuenda para catalogar el grado de lesión presente en el tejido de la mucosa estomacal de acuerdo con su tamaño y número. Al finalizar para su conservación y subsiguiente análisis histológico los estómagos fueron guardados en una solución de formaldehido al 10%.

Tabla XI. Escala de Marhuenda.

Puntaje	Características
0	Sin lesión
1	Úlceras hemorrágicas finas y dispersas y de longitud menor a 2 mm.
2	Una úlcera hemorrágica fina de longitud menor de 2 mm
3	Más de una úlcera grado 2
4	Una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm
5	De una a tres úlceras de grado 4
6	De cuatro a cinco úlceras de grado 4
7	Más de seis úlceras de grado 4
8	Lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia

Fuente: (Hurtado, 2014).

Los resultados del análisis macroscópico fueron manifestados como porcentaje de inhibición de úlceras gástricas, este valor se obtuvo confrontando el puntaje según la escala del grupo control con el puntaje del grupo patrón (32). Se expresa por la siguiente formula:

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

III.4.8. Análisis microscópico:

Para este análisis histológico se utilizó la técnica de coloración de eosina y hematoxilina, ya que esta tinción es de uso frecuente para el estudio de células y tejidos, utilizada desde 1876. Esta se basa en la coloración de los núcleos por hematoxilina que ha sido transformada en hemateina y se une a iones de aluminio formando el complejo hemateina de alumbre, tomando colores que van desde el azul, azul morado, violeta al pardo oscuro o negro. La eosina se encarga de teñir el citoplasma y demás material extracelular en tonos rosados (33).

Las muestras (estómagos) fueron fijadas con formaldehido al 10%, con el fin de mantener los tejidos con su estructura morfológica intacta, para evitar los procesos autolíticos post mortem. Después se obtienen secciones o láminas de tejido con un tamaño que va entre 5 a 10 µm, este proceso se denomina

“inclusión” y se realizó en parafina para obtener láminas homogéneas y consistentes (33).

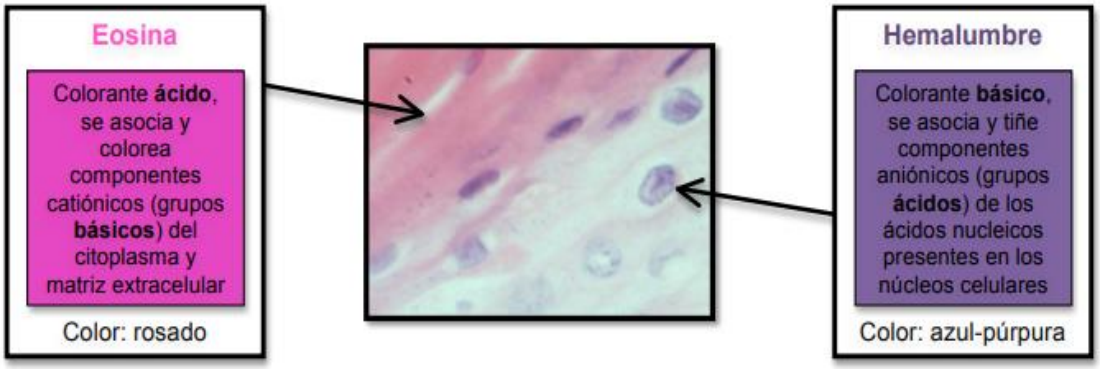


Figura 8. Coloración del hemalumbre y eosina.

Fuente: (Santos, 2017)

Tinción: procedimiento.

1) Desparafinado: se sumerge la muestra en xileno para eliminar la parafina.
2) Hidratación: las placas portaobjetos se hidratan en alcohol (etanol) y agua en concentraciones (100%, 90% y 70%).
3) Tinción de hematoxilina: los portaobjetos con la muestra son colocados en la solución de hemalumbre por 10 minutos, después se retira el exceso de colorante lavando la placa con agua del grifo, posteriormente se sumergen en alcohol acido, se vuelve a lavar y se observa el viraje de color de rojo a azul grisáceo.
4) Tinción con eosina: las placas se colocan en solución de eosina por 2 minutos, se enjuaga con agua para eliminar exceso de colorante.
5) Aclarado: se realiza con xileno, se efectúan dos inmersiones por 3 minutos.
6) Por último, a las placas se le coloca el cubreobjeto y un sellador que previene la contaminación (34).

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIONES

IV.1. Análisis de resultados:

Se presenta a continuación los resultados obtenidos de la evaluación macroscópica y microscópica de los estómagos de cada grupo tratado con los extractos de Malva sylvestris y pseudolavatera con su respectiva interpretación.

IV.2. Evaluación macroscópica:

IV.2.1. Valoración del grado de ulceración por la escala de Marhuenda:

Con el análisis macroscópico se logró observar las diferentes lesiones en la mucosa estomacal de los biomodelos, los resultados se expresan en la siguiente tabla (), donde se valora el grado de ulceración por la escala de Marhuenda.

Tabla XII. Evaluación macroscópica, valoración de úlceras gástricas por la escala de Marhuenda.

NÚMERO GRUPO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	VALORACIÓN: ESCALA DE MARHUENDA
1	NORMAL	0.0
2	NEGATIVO	7.4
3	POSITIVO	0.2
4	M. sylvestris 500mg/kg	2.4
5	M. sylvestris 200mg/kg	7.2
6	M. sylvestris 80mg/kg	7.4
7	M. sylvestris 32mg/kg	7.4
8	M. sylvestris 12.8mg/kg	8.0
9	M. pseudolavatera 500mg/kg	2.2
10	M. pseudolavatera 200mg/kg	4.2
11	M. pseudolavatera 80mg/kg	4.6
12	M. pseudolavatera 32mg/kg	6.8
13	M. pseudolavatera 12.8mg/kg	6.8

Elaborado por Autora.

En esta investigación se empleó alcohol absoluto como inductor, por lo cual se logró establecer lo siguiente:

El grupo control negativo presentó úlceras hemorrágicas, se valoró el grado de ulceración por la escala de Marhuenda, obteniendo un puntaje de 7.2 siendo el máximo 8, esto es debido a la agresividad del alcohol absoluto, lo que confirma que el alcohol es un potente agente productor de úlceras en todos los grupos de tratamiento, alcanzando resultados confiables.

El grupo control positivo no presentó formación de úlceras, por lo que su valoración fue de 0.2 en la escala, lo que corrobora que el Sucralfato es eficaz en la protección de la mucosa gástrica y duodenal al evitar la producción de úlceras por efecto del alcohol absoluto, ya que el sucralfato promueve la segregación de moco y bicarbonato, formando así una barrera protectora en la mucosa, además facilita la liberación de prostaglandinas, disminuyendo así el volumen de ácido gástrico (24).

En cuanto a los grupos tratados con los extractos liofilizados de Malva sylvestris y pseudolavatera, se pudo constatar que todos los grupos presentaron formación de úlceras en diferentes grados, por lo cual la protección del Sucralfato fue mayor a la de los extractos naturales de Malva.

Se comparó el grado de protección gástrica entre Malva sylvestris y pseudolavatera, lo cual indicó que a dosis de 500mg/kg Malva pseudolavatera alcanzó un puntaje de 2.2 en la escala de Marhuenda contra un puntaje de 2.4 por parte de Malva sylvestris, se confrontaron los demás puntajes obtenidos en dosis menores y se concluyó que la Malva pseudolavatera presentó mayor actividad antiulcerosa.

Estudios previos indicaron que Malva sylvestris al poseer saponinas, taninos y flavonoides en su composición, puede ejercer protección gástrica de diferentes maneras, la primera es alterando el metabolismo de glutatión reducido, otra forma es inhibiendo la señalización del influjo de calcio en el proceso de muerte celular por glutamato y disminuyendo los niveles de especies reactivas de oxígeno, ya que los flavonoides pueden atrapar los aniones superóxidos (O2 .), hidroxilos (OH.), peroxilos (ROO.) y radicales alcohoxilos (RO.) originados por etanol en mucosa gástrica (35).

IV.2.2. Evaluación de filamentos y petequias presentes en la mucosa gástrica:

Se realizó el análisis macroscópico en búsqueda de filamentos y petequias que puedan estar presentes en el tejido estomacal. La presencia de filamentos y petequias indican hemorragia y se consideran signos endoscópicos de enfermedad, las petequias se observan como puntos rojos subepiteliales confluyentes o aislados, mientras que los filamentos se observan como coágulos fijos a la erosión en el tejido (36). Los resultados se presentan en la tabla siguiente.

Tabla XIII. Observación y valoración de filamentos y petequias en la mucosa gástrica

NÚMERO GRUPO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	FILAMENTOS	PETEQUIAS
1	NORMAL	--	--
2	NEGATIVO	+++	--
3	POSITIVO	+	--
4	M. sylvestris 500mg/kg	+ +	--
5	M. sylvestris 200mg/kg	++	--
6	M. sylvestris 80mg/kg	--	--
7	M. sylvestris 32mg/kg	+++	--
8	M. sylvestris 12.8mg/kg	+++	--
9	M. pseudolavatera 500mg/k	++	--
10	M. pseudolavatera 200mg/k	--	--
11	M. pseudolavatera 80mg/kg	++	--
12	M. pseudolavatera 32mg/kg	+++	--
13	M. pseudolavatera 12.8mg/kg	--	--

Elaborado por Autora.

* SEVERO = +++, MODERADO= ++; LEVE=+; AUSENCIA= --

Según la tabla de resultados, no se encontró la existencia de petequias o puntos rojos en la mucosa gástrica en ninguno de los grupos de estudio.

El grupo negativo presentó gran cantidad de filamentos, mientras que el grupo positivo tratado con sucralfato solo tuvo leve presencia de filamentos y enrojecimiento de la mucosa, con lo cual podemos decir que, aunque el sucralfato protegió el estómago de la formación de úlceras aun así la mucosa del estómago del grupo positivo se vio afectada por el agente inductor de úlceras (alcohol).

Entre los grupos tratados con Malva sylvestris y pseudolavatera en dosis de 500 mg/kg no hubo diferencias significativas, logrando obtener la misma intensidad de filamentos y cero formaciones de petequias.

A dosis de 200mg/kg Malva pseudolavatera no tuvo existencia de filamentos en comparación con Malva sylvestris que si logro formación de filamentos de intensidad moderada.

En dosis inferiores (80, 32 y 12.8 mg/kg) Malva pseudolavatera logró obtener menor formación de filamentos que Malva sylvestris, por lo cual el extracto liofilizado de hojas de Malva pseudolavatera protegió la mucosa del estómago de manera más efectiva que Malva sylvestris.

Al comparar los resultados tanto de Malva sylvestris y pseudolavatera contra los resultados del grupo negativo, podemos observar que los extractos ejercen una protección moderada contra la formación de filamentos sobre todo a dosis de 500 mg/kg, percibiendo mejoras en el tejido gástrico tratado con los extractos.

IV.2.3. Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas:

Se analizó los porcentajes obtenidos en el cálculo de la inhibición de úlceras gástricas, por lo cual se demostró que el control positivo tratado con sucralfato alcanzó un 97% de inhibición, mientras que los grupos tratados con los extractos de Malva sylvestris y pseudolavatera a dosis de 500 mg/kg alcanzaron un 68% de inhibición, por lo cual no hubo diferencias entre ellos.

A dosis inferiores del extracto de Malva sylvestris (200, 80,32, 12.8 mg/kg) no hubo inhibición de úlceras, obteniendo un 0% en comparación de los extractos de Malva pseudolavatera obteniendo un 40% de inhibición a dosis de 200mg/kg.

Con estos resultados podemos recalcar que el extracto de Malva pseudolavatera posee una eficacia antiulcerosa mayor a los extractos de Malva sylvestris.

Esta actividad antiulcerosa se puede deber a la gran cantidad de mucilagos y flavonoides presentes en la composición de esta planta. Estudios realizados anteriormente afirman que Malva sylvestris posee en su constitución vitaminas (A, C, E), polifenoles, taninos, cumarinas, polisacáridos, flavonoides. Y que a concentraciones mayores posee un gran efecto antiinflamatorio, antiulceroso y antioxidante (28).

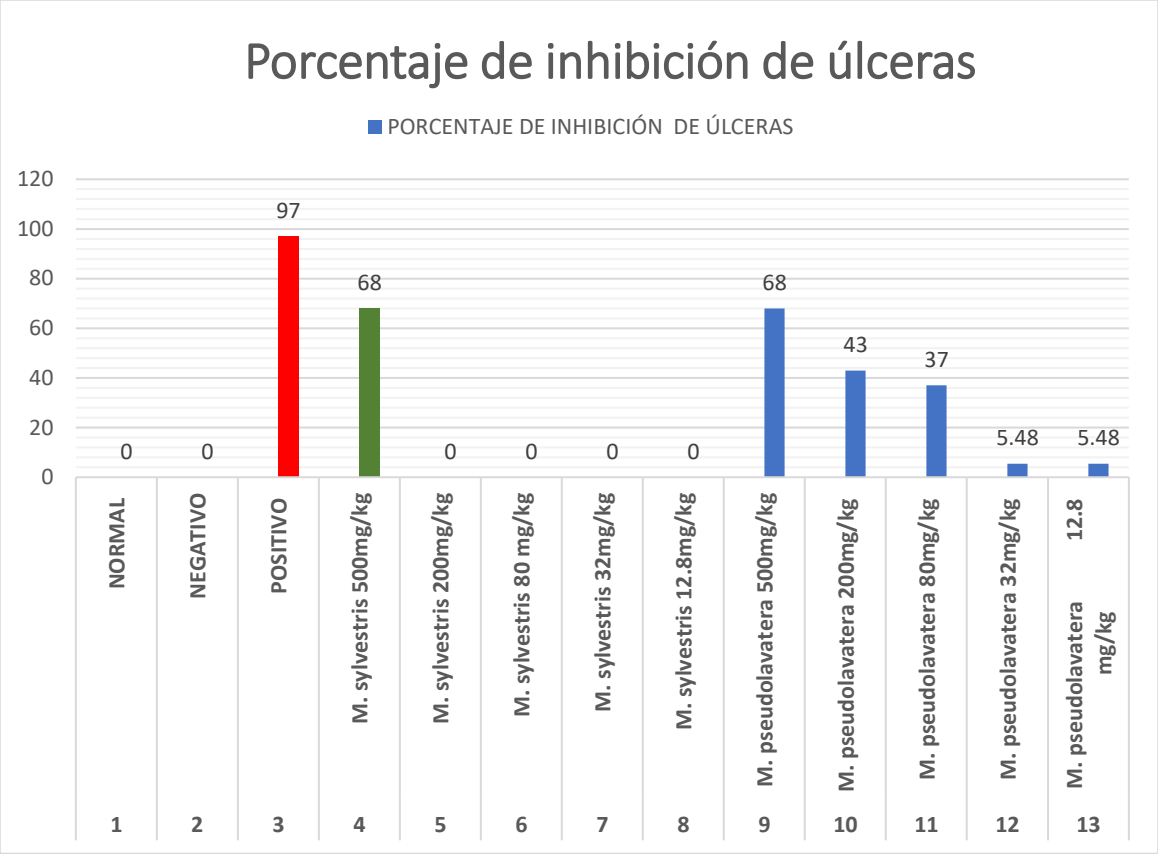


Gráfico 1 . Porcentaje de inhibición de úlceras gástricas.

Elaborado por Autora.

IV.2.4. Análisis macroscópico de estómagos por la escala de Marhuenda:

CONTROLES:

- **Grupo 1 -NORMAL-:** (Solución salina) se visualizó la mucosa gástrica sin lesión en todos los animales pertenecientes a este grupo.

Figura 9. Control Normal

- **Grupo 2 -NEGATIVO-:** (Alcohol absoluto) se visualizó gran cantidad de úlceras hemorrágicas y filamentos en todos los animales del grupo.

Figura 10. Control Negativo

- **Grupo 3 -POSITIVO-:** (Sucralfato) no se observó formación de úlceras, se encontró la presencia de filamentos y enrojecimiento de la mucosa gástrica.

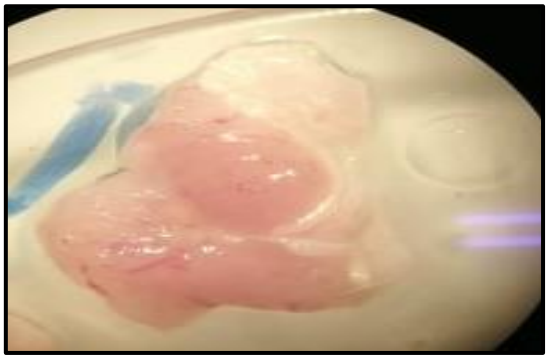


Figura 11. Control Positivo

GRUPOS TRATADOS:

- **Grupo 4 - Malva sylvestris dosis 500 mg/kg-:** se observó 1 úlcera mayor a 4 mm, 3 úlceras menores a 2mm y presencia de filamentos.

Figura 12. Grupo 4 Malva sylvestris dosis 500mg/kg.

- **Grupo 5 - Malva sylvestris dosis 200 mg/kg-:** se observó 8 úlceras mayores a 4 mm de grado 8 y presencia de filamentos en gran cantidad.

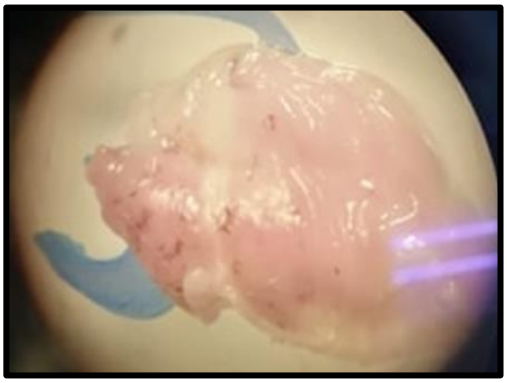


Figura 13. Grupo 5 Malva sylvestris dosis 200mg/kg.

- **Grupo 6 - Malva sylvestris dosis 80 mg/kg-:** se visualizó 5 úlceras mayores a 4 mm de grado 8.

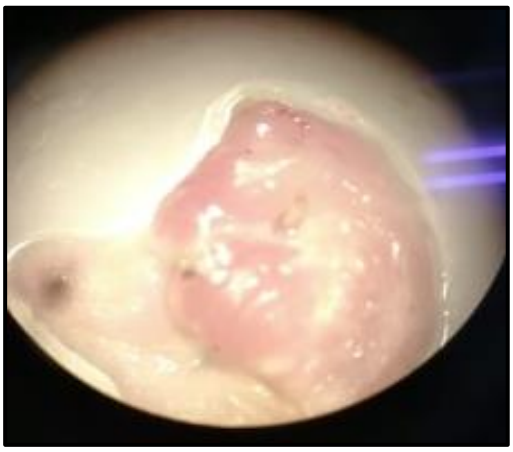


Figura 14. Grupo 6 Malva sylvestris dosis 80mg/kg.

- **Grupo 7 - Malva sylvestris dosis 32 mg/kg-:** se visualizó 5 úlceras mayor a 4 mm de grado 8 con presencia de filamentos.

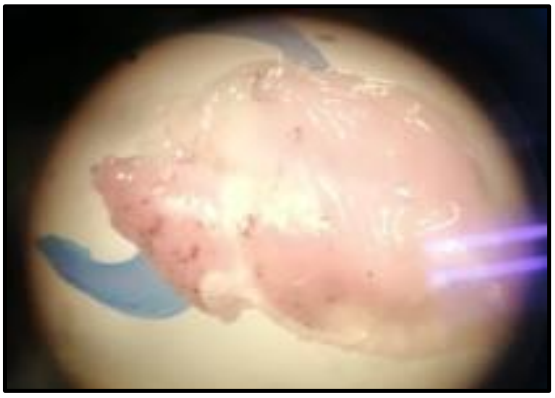


Figura 15. Grupo 7 Malva sylvestris 32 mg/kg.

- **Grupo 8 - Malva sylvestris dosis 12.8 mg/kg-:** se observó 5 úlceras grandes de grado 8 con presencia de filamentos.

Figura 16. Grupo 8 Malva sylvestris 12.8 mg/kg.

- **Grupo 9 - Malva pseudolavatera dosis 500 mg/kg-:** se observó 3 úlceras menores a 2 mm y 1 úlcera mayor a 4 mm con presencia de filamentos.

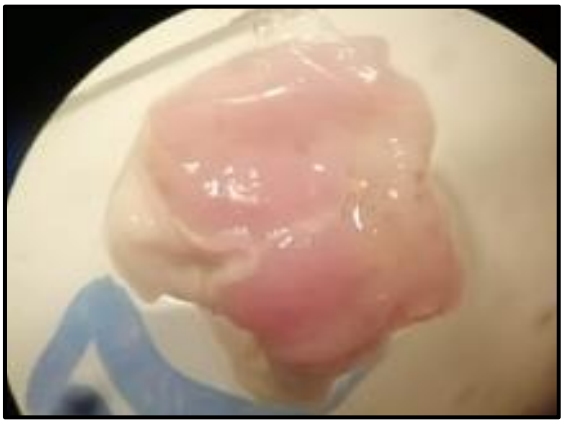


Figura 17. Grupo 9 Malva pseudolavatera 500mg/kg**.**

- **Grupo 10 - Malva pseudolavatera dosis 200 mg/kg-:** se observó 2 úlceras de grado 6, 3 úlceras de grado 2.

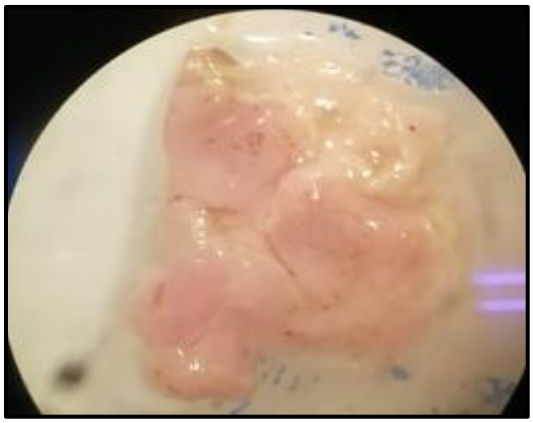


Figura 18. Grupo 10 Malva pseudolavatera 200 mg/kg.

- **Grupo 11 - Malva pseudolavatera dosis 80 mg/kg-:** se visualizó 2 úlceras menor a 4 mm, 2 úlceras de grado 2, 1 úlcera de grado 6 y presencia de filamentos.

Figura 19. Grupo 11 Malva pseudolavatera 80mg/kg.

- **Grupo 12 - Malva pseudolavatera dosis 32 mg/kg-:** se observó 6 úlceras de grado 8 y presencia de filamentos.

Figura 20. Grupo 12 Malva pseudolavatera 32 mg/kg.

- **Grupo 13 - Malva pseudolavatera dosis 12.8 mg/kg-:** se observó 5 úlceras de grado 8 con presencia de filamentos.

Figura 21. Grupo 13 Malva pseudolavatera dosis 12.8 mg/kg.

IV.3. Análisis microscópico:

Se presenta a continuación los resultados obtenidos de la evaluación histopatológica realizada a las mucosas de los estómagos de todos los grupos tratados.

- **Grupo 1: Normal**

Grupo tratado con solución salina, en donde se observó congestión de los vasos de la submucosa y queratinización del epitelio esofágico.

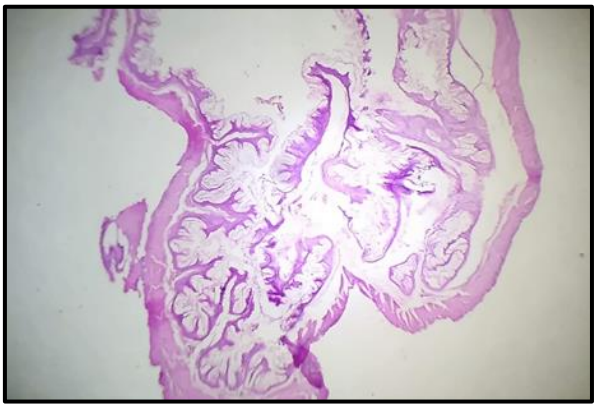


Figura 22. Queratinización del epitelio esofágico.

La queratinización del epitelio es un proceso normal que sufre el tejido después del empleo de la solución de formaldehido (fijador), ya que los fijadores se emplean para detener los procesos autolíticos propios del tejido ya muerto, dependiendo del tiempo que permanezca en fijación los tejidos se pueden endurecer en exceso (33).

- **Grupo 2: Negativo**

Los cortes histológicos muestran hemorragia de la mucosa, congestión de los vasos de la submucosa y queratinización del epitelio esofágico.

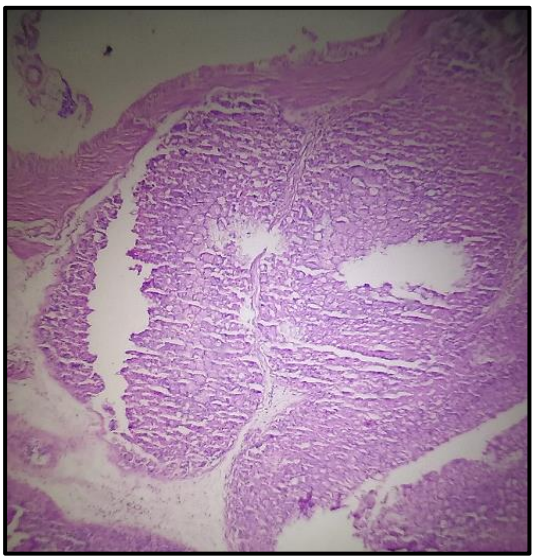


Figura 23. Congestión de los vasos de la submucosa.

- **Grupo 3: Positivo**

El análisis muestra la presencia de vasos congestivos de la submucosa, hiperplasia linfoide reactiva y queratinización del epitelio.

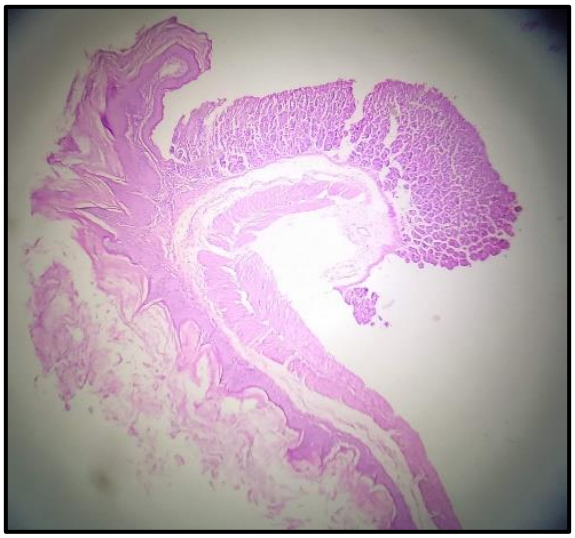


Figura 24. Se observa hiperplasia linfoide reactiva.

- **Grupo 4: Malva sylvestris 500mg/kg.**

Los cortes histológicos muestran la queratinización del epitelio y erosividad superficial de la mucosa.

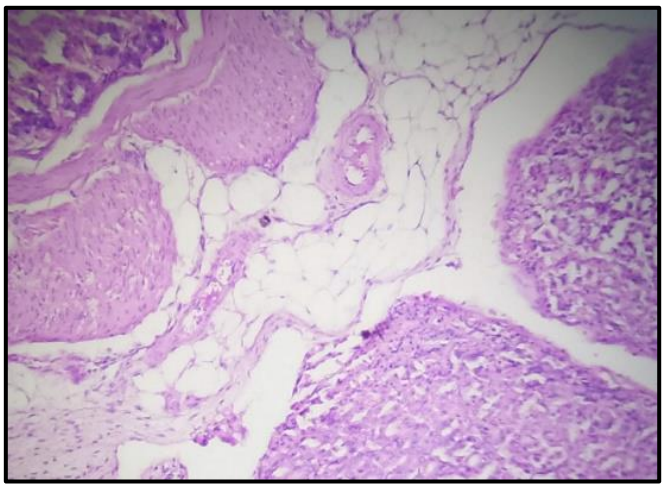


Figura 25. Se muestra en la imagen erosividad superficial de la mucosa.

- **Grupo 5: Malva sylvestris 200mg/kg.**

Se observa erosividad de la mucosa, queratinización del epitelio e hiperplasia linfoide reactiva.

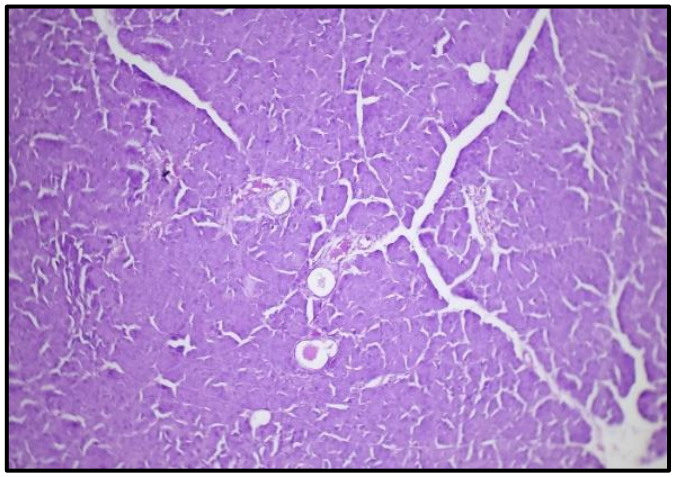


Figura 26. Se observa erosividad de la mucosa gástrica.

- **Grupo 6: Malva sylvestris 80 mg/kg.**

El análisis histopatológico muestra la presencia de queratinización del epitelio, erosividad superficial de la mucosa e hiperplasia linfoide reactiva.

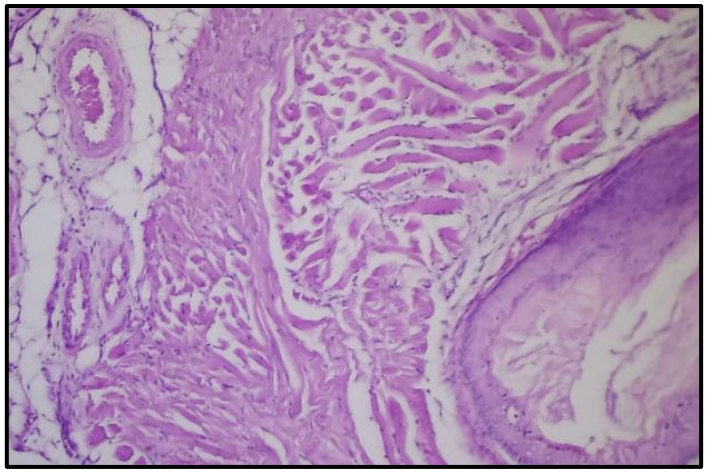


Figura 27. Erosividad superficial de la mucosa.

- **Grupo 7: Malva sylvestris 32 mg/kg.**

Se observa erosividad de la mucosa y vasos submucosos congestivos.

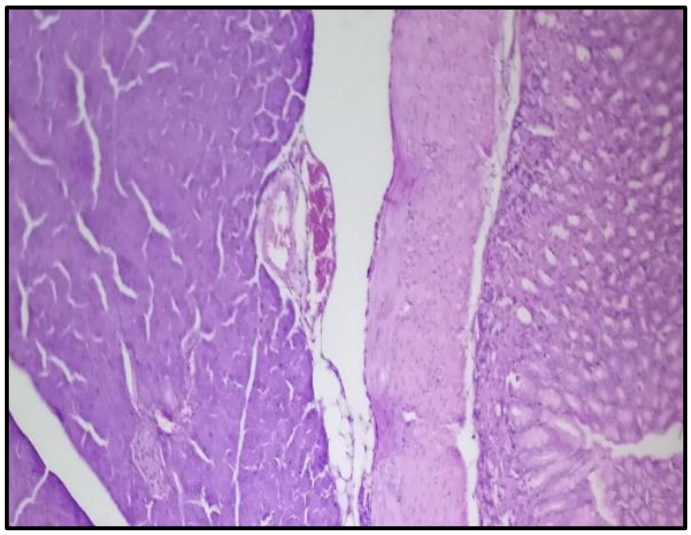


Figura 28. Se observa vasos submucosos congestivos.

- **Grupo 8: Malva sylvestris 12.8 mg/kg.**

El análisis muestra erosividad superficial de la mucosa, congestión vascular de los vasos submucosos e hiperplasia linfoide.

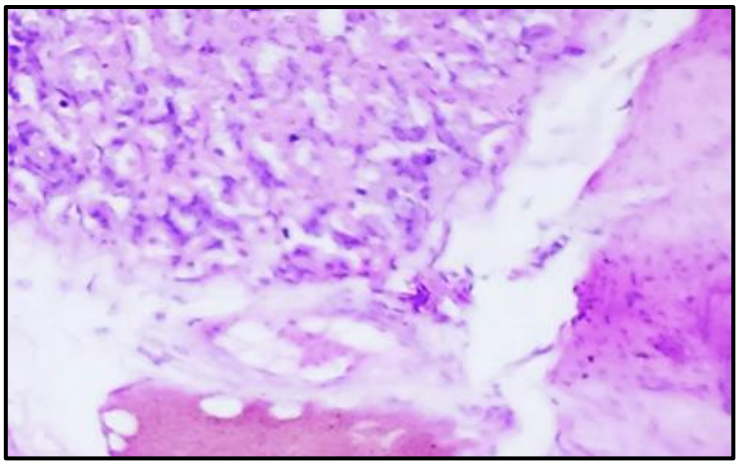


Figura 29. se observa hiperplasia linfoide.

- **Grupo 9: Malva pseudolavatera 500mg/kg**.

Los cortes histológicos de la mucosa gástrica muestran congestión vascular de vasos submucosos, erosividad superficial de la mucosa e hiperplasia linfoide.

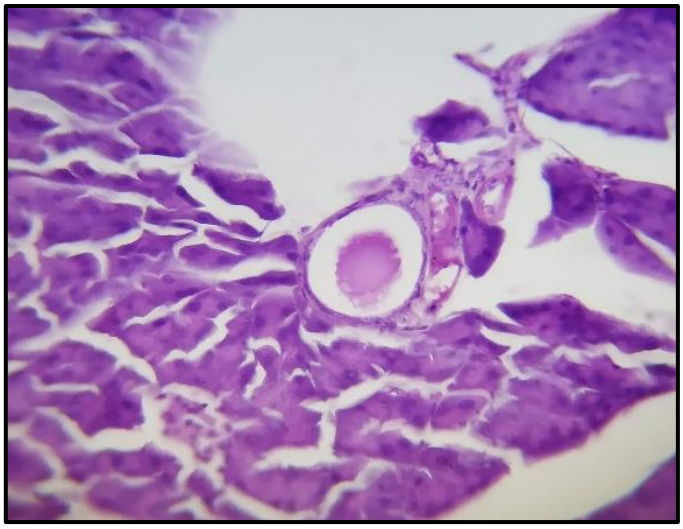


Figura 30. Erosividad superficial de la mucosa.

- **Grupo 10: Malva pseudolavatera 200mg/kg.**

Se observa congestión de vasos submucosos, erosividad de la mucosa y queratinización del epitelio esofágico.

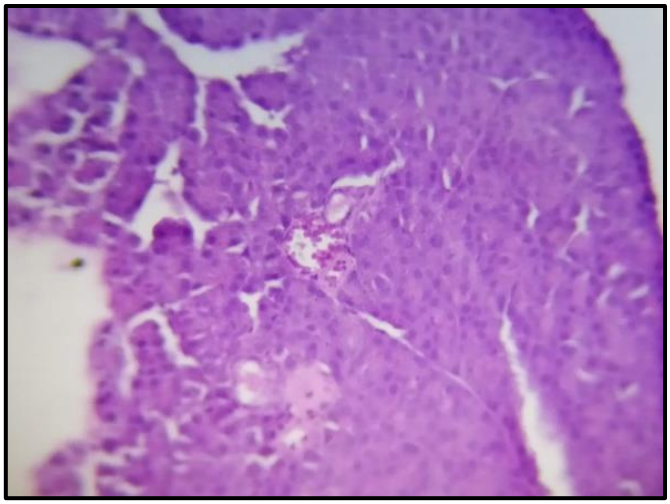


Figura 31. Queratinización del epitelio esofágico.

- **Grupo 11: Malva pseudolavatera 80mg/kg.**

Se muestra hiperplasia linfoide reactiva, hemorragia de la mucosa, congestión vascular y queratinización del esófago.

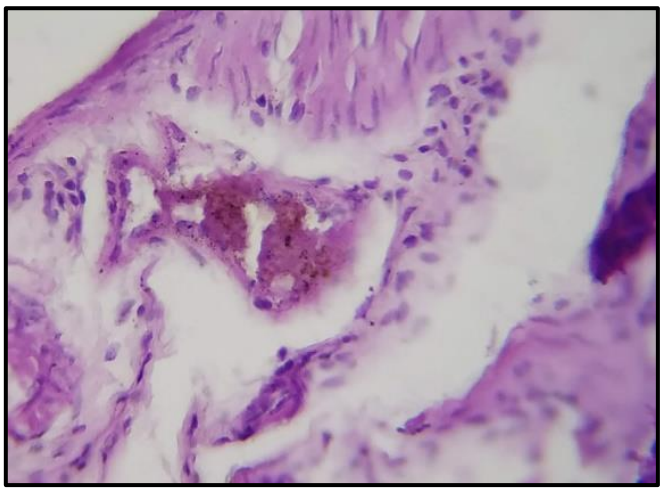


Figura 32. El corte histológico muestra hemorragia en la mucosa gástrica.

- **Grupo 12: Malva pseudolavatera 32 mg/kg.**

El análisis histopatológico muestra congestión vascular, submucoso y seroso e hiperplasia linfoide reactiva.

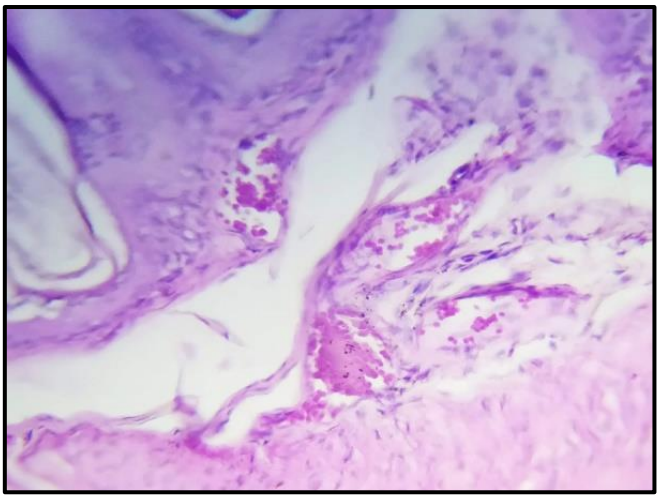


Figura 33. Congestión vascular de la mucosa gástrica.

- **Grupo 13: Malva pseudolavatera 12.8 mg/kg.**

Se observa vasos submucosos congestivos, erosividad de la mucosa e hiperplasia linfoide reactiva.

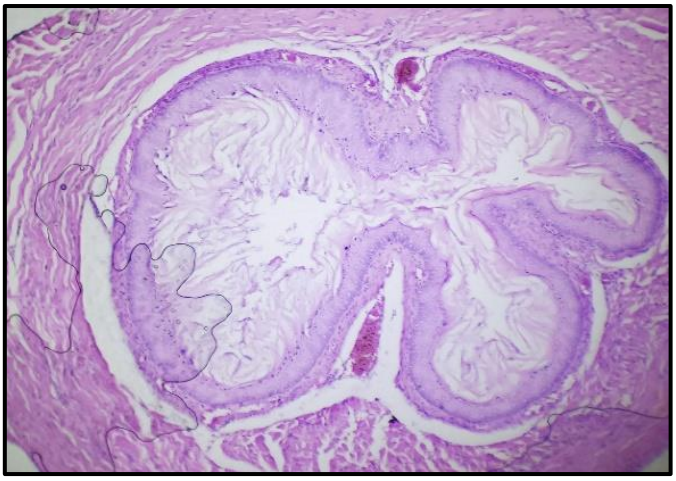


Figura 34. Se observa hiperplasia linfoide reactiva.

CONCLUSIONES:

1) De acuerdo a los resultados, el Sucralfato alcanzó un porcentaje de inhibición de 97% a una dosis de 1g/kg. El porcentaje de inhibición de Malva pseudolavatera y Malva sylvestris en una dosis de 500mg/kg fue de 68%. En tanto que a dosis inferiores de 200 - 80 mg/kg Malva pseudolavatera presentó un porcentaje de inhibición de úlceras gástricas de 43% y 37% respectivamente. Por otro lado, las dosis ensayadas con el extracto de Malva sylvestris a dosis menores de 200 – 80 mg/kg no registraron porcentaje de inhibición de úlceras.

2) Por lo anteriormente expuesto, se puede deducir que Malva pseudolavatera a dosis de 200 - 80 mg/kg presenta mayor porcentaje de inhibición de úlceras. En todo que con Malva sylvestris se obtuvo un porcentaje de inhibición a partir de 500mg/kg. En este modelo ensayado el agente ulcerogénico fue el alcohol.

3) Los estudios histopatológicos evidencian que los tejidos tratados con los extractos de Malva sylvestris y pseudolavatera a dosis de 500 mg/kg presentaron erosividad superficial de la mucosa de igual manera, lo que demuestra la concordancia con la evaluación macroscópica realizada.

RECOMENDACIONES:

1) Realizar estudios de toxicidad subaguda y crónica con la finalidad de obtener la información necesaria sobre el fármaco para garantizar la seguridad de los extractos.

2) Realizar estudios sobre otras actividades terapéuticas que presenta la Malva sylvestris y pseudolavatera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Mendoza N. Farmacología Medica. México: Editorial Medica Panamericana; 2008.
2. Carrillo R, Zavaleta M, Álvarez H, Córdova M, Carrillo C. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. Revista de la Facultad de Medicina. 2013;56(3): 5-11.
3. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. Farmacología Básica y Clínica. 18° ed. España: Editorial Medica Panamericana; 2009.
4. Prudente A, Duarte M, Loddi A, Santos A, Pochapski M, Hayashi S, et al. Pre-clinical anti-inflammatory aspects of a cuisine and medicinal millennial herb: Malva sylvestris L. Food and Chemical Toxicology. 2013; 58: 324-331.
5. Alva D, Ávalos S, Jara M, Palacios E, Quispe A, Ramírez F, et al. Efecto del extracto acuoso del fruto de capsicum pubescens sobre úlceras gástricas inducidas en Rattus rattus var. albinus. Pharmaciencia. 2015; 3(1): 31-38.
6. Azadeh H, Hossein R, Negar A, Mehrnaz J, Fatemeh A. Efectos de Malva sylvestris y su aislado polisacárido en la colitis ulcerosa experimental en ratas. Diario de medicina complementaria y alternativa basada en la evidencia. 2015; 1-9. Disponible en:

   doi:10.1177 / 2156587215589184
7. Pascual D, Pérez Y, Morales I, Castellanos I, González E. Algunas consideraciones sobre el surgimiento y la evolución de la medicina natural y tradicional. MEDISAN. 2014; 1467-1474. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014001000019&lng=es.

8. RAE. DICCIONARIO DE LA REAL LENGUA ESPAÑOLA. 2015; disponible en : http://dle.rae.es/?id=EASwa0D.

9. Gartner L. Texto de Histología: Atlas a color .4° ed. Barcelona : Elsevier; 2017.

10. Jiménez A, Pillco A, Flores N, Gonzáles E, Bermejo P. Evaluación genotóxica del aceite esencial y el extracto etanólico de Piper elongatum Vahl. BIOFARBO. 2011; 19(2): 13-20. Disponible en:

http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1813-53632011000200003&lng=es.

11. Mehdi S, Zarrini G, Molavi G, Ghasemi G. Bioactivity of Malva Sylvestris L., a Medicinal Plant from Iran. Iran J Basic Med Sci.. 2011; 14(6): 574-579.

12. Sánchez Á. Farmacología Clínica . Vol. 6. AUTOEDICIONES TAGUS; 2014.

13. Repetto M, Repetto G. TOXICOLOGÍA FUNDAMENTAL . Sevilla : Ediciones Diaz de Santos ;2010.

14. Betés M, Duran M, Mestres C, Nogués M. Farmacología para fisoterapeutas. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2008.

15. Yassin G, Dawson. Lo esencial de Farmacología. Barcelona: ELSEVIER; 2011.

16. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G. FARMACOLOGÍA. España: ELSEVIER ;2012.

17. Balada F, Márquez C, Nadal R, Redolar D, Silvestre J. Farmacología y Endocrinología del comportamiento . España: Editorial UOC; 2012.

18. Vallejos Á, Maldonado L, Calvache J, Hernandez W, Torres R, Diaz D. Descripción del uso de medicamentos gastroprotectores en pacientes con polifarmacia en una población colombiana, a partir de bases de datos transaccionales. Rev Col Gastroenterol.2016; 31(2): 102-110. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000200003&lng=en.

19. Chaves N, Nivia D. Uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2 de histamina como profilaxis en úlceras por estrés: ¿una práctica justificada?. Revista Colombiana de Enermeria. 2015; 11: 82-92. Disponible en:

https://doi.org/10.18270/rce.v11i10.742

20. Sánchez J, Irineo B, Bernal G, Peraza F. Indicaciones inadecuadas en el consumo crónico de inhibidores de bomba de protones en un hospital de México. Estudio transversal. Revista Española de enfermedades digestivas. 2013; 105(3): 131-137. Disponible en:

doi:http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082013000300003

21. Oscanoa E, Teodoro J. Safety of the proton pump inhibitors. Revista de Gastroenterología del Perú. 2011; 31(1): 49-55. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292011000100009&lng=es&tlng=en.

22. ardona J, Alvarez J, Castaño L. Conceptos generales sobre ulceración gastrica de los caballos. parte 2. diagnóstico y tratamiento. Revista colombiana de ciencias animales. 2013; 5(1): 194-203.

23. Brunton L, Knollmann B, Hilal R. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13° ed. México D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C. V.; 2019.

24. Velasco A, Alsásua A, Dueñas A, García P, Jimeno A, Macías J. Farmacología Clínica y Terapéutica. Madrid: McGrawHill; 2009.

25. Coronel E. Efecto regenerador del extracto acuoso de semilla de linum usitatissimum (linaza) sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas. Lima : Universidad nacional mayor de San Marcos, Facultad de Medicina ; 2016.

26. Romo S, Guillen B. Evaluación citoprotectora gástrica de extracto acuoso e hidroalcoholico. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2018.

27. Cleverson J, Cleverson A, Sayome S, Fleith M, Pontarolo R. Aspectos etnobotánicos y científicos de Malva sylvestris L .: una medicina herbal milenaria. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2012; 64(2): 172-189. Disponible en:

doi:10.1111 / j.2042-7158.2011.01383.x

28. Dipak P. A review on biological activities of common mallow (Malva sylvestris l.). Innovare journal of life science. 2016; 4(5): 1-5.

29. Ben-Nasr S, Aazza S, Mnif W, Miguel M. Antioxidant and anti-lipoxygenase activities of extracts from different parts of Lavatera cretica L. grown in Algarve (Portugal). Pharmacogn Magazine. 2015; 11(41): 48-54. Disponible en:

doi:10.4103/0973-1296.149743

30. Roldán A., et al. Efecto gastroprotector de la miel de abeja en ratas Holtzman con úlceras gástricas inducidas por piroxicam. Revista de Gastroenterología del Perú. 2016; 36(3): 219 - 224.

31. Fuentes M, et al. Guía de manejo y cuidado de animales de experimnetación: ratón. Lima: Instituto Nacional de Salud. 2008. Disponible en:

http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA_ANIMALES_RATON.pdf

32. Hurtado P. Evaluación de la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas de Juglansneotropica Diels “Nogal peruano”. Lima: Universidad Nacional mayor de San Marcos ;2014.

33. Montalvo C. TÉCNICA HISTOLÓGICA. Mexico: Universidad Nacional Autónoma de México; 2010. Disponible en:

http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/PDF/Portal%20de%20Recursos%20en%20Linea/Apuntes/3_tecnica_histologica.pdf

34. Santos S. Tinción hematoxilina-eosina. Universidad Nacional de Educación a distancia ; 2017.

35. Castillo E. Análisis fitoquímico y efecto sinérgico protector de las hojas de Minthostachys mollis Y Malva sylvestris sobre la mucosa gástrica de rattus rattus var. albinus. Trujillo: Universidad nacional de Trujillo; 2010. Disponible en: http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/5417/Tesis%20Doctorado%20-%20Ericson%20Castillo%20Saavedra.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

36. Vázquez J. Endoscopia digestiva diagnostico y tratamiento. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2010.

37. AMEG. Asociación Mexicana de endoscopia gastrointestinal y colegio de profesionales, A.C. (20 de junio de 2019). Disponible en: http://www.amegendoscopia.org.mx/index.php/informacion/medica/clasificaciones-endoscopicas/73-ulcera-gastrica-johnson?fbclid=IwAR0LVWt6-usXZa-2Rebmtsa7kcInVf6gs54OgQwCiw_nNDrtbw4fGfo5MHw

38. Delgado R. Evaluación del efecto gastroprotector del extracto liofilizado de Capsicum annum L en ratas. Lima: Universidad nacional mayor de San Marcos; 2009.

39. SALUD & IMSS. Diagnóstico y Tratamiento de Úlcera Péptica Aguda Complicada. Instituto Mexicano del Seguro Social y secretaria de salud. México: CENETEC. (5 de octubre de 2015). Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/169_GPC_ULCERA_PEPTICA/Gpc_ulcera_peptica.pdf

40. Villanueva L, Zapata J, Alonso A. Evaluación del efecto antinociceptivo de bidents odorata. Verano de la investigación científica. 2016; 2(1): 134. Disponible en:

http://148.214.90.90/index.php/jovenesenlaciencia/article/view/1015/654

41. Ecured.2019. Disponible en: https://www.ecured.cu/Colagogo

42. Lanuza A, López AL, Pinto JC, Rodríguez C, Cortés V. Manejo de las hiperplasias linfoides orbitarias. Arch Soc Esp Oftalmol. 2005; 80(6):353-358. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005000600009&lng=es.

43. Fernández J, Zapata E, Santiesteban X, Lescay O, Rosell L. Uso y abuso de las prostaglandinas. MEDISAN. 2015; 19(1): 113-121. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000100015&lng=es.

GLOSARIO

Anticoagulantes: Adj. Dicho de una sustancia o de un producto que impiden la coagulación de la sangre (8).

Antinociceptivo: Agente que reduce el dolor. El dolor es una percepción donde se generan estímulos nocivos y causan una reacción inmediata de alarma, por lo cual el dolor es una de las salidas del sistema nociceptivo (40).

Cánula: Tubo corto que se emplea en diferentes operaciones de cirugía o que forma parte de aparatos físicos o quirúrgicos (8).

Colagogo: Son fármacos o extractos de plantas que facilitan la expulsión de la bilis retenida en la vesícula biliar, y casi siempre van acompañados de acción purgante intestinal (41).

Colerético: Son los medicamentos que aumentan la producción de bilis. Tienen esta propiedad ciertos ácidos biliares (dehidrocólico, etc.), extractos de plantas (alcachofa, boldo, fumaria) y algunos productos sintéticos (41).

Filamentos: se observan como coágulos fijos a la erosión en el tejido e indican hemorragia y se consideran signos endoscópicos de enfermedad (36).

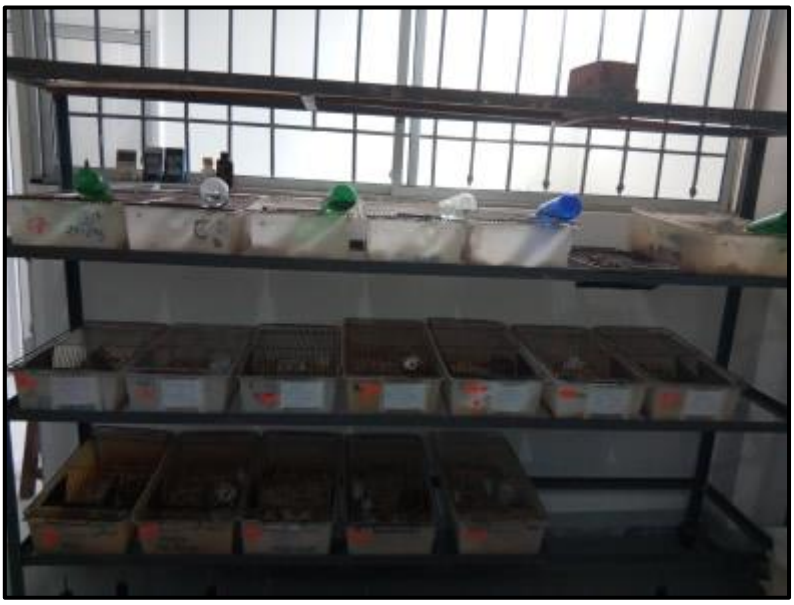
Hiperplasia linfoide: son proliferaciones benignas e hipercelulares, ricas en linfocitos, que morfológicamente pueden simular linfomas (42).

Mucilagos: son fibras solubles que tienen la capacidad de captar agua en un medio acuoso y formar geles. Protegen las membranas y mucosas de agentes químicos y mecánicos y tienen una actividad laxante, ya que aumentan el volumen de la materia fecal y promueven los movimientos intestinales, favoreciendo la evacuación (41).

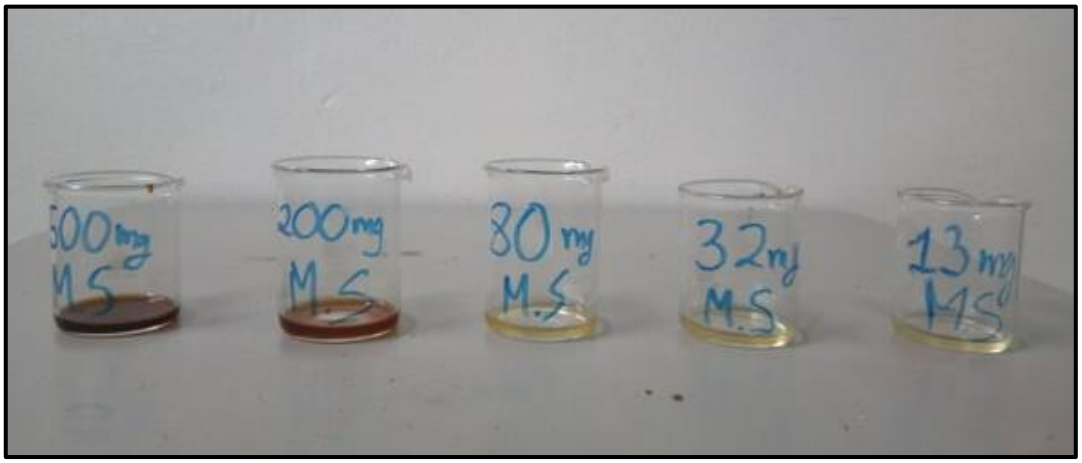
Petequias: Las petequias se observan como puntos rojos subepiteliales confluyentes o aislados que indican lesiones sangrantes en el epitelio (36).

Prostaglandinas: Inhiben la producción de ácido clorhídrico y pepsina por el estómago. Estas prostaglandinas actúan como vasodilatadores en la mucosa, incrementan la producción de moco y bicarbonato, y ejercen efectos protectores ante las acciones lesivas de un elevado número de agentes ulcerativos (43).

ANEXOS

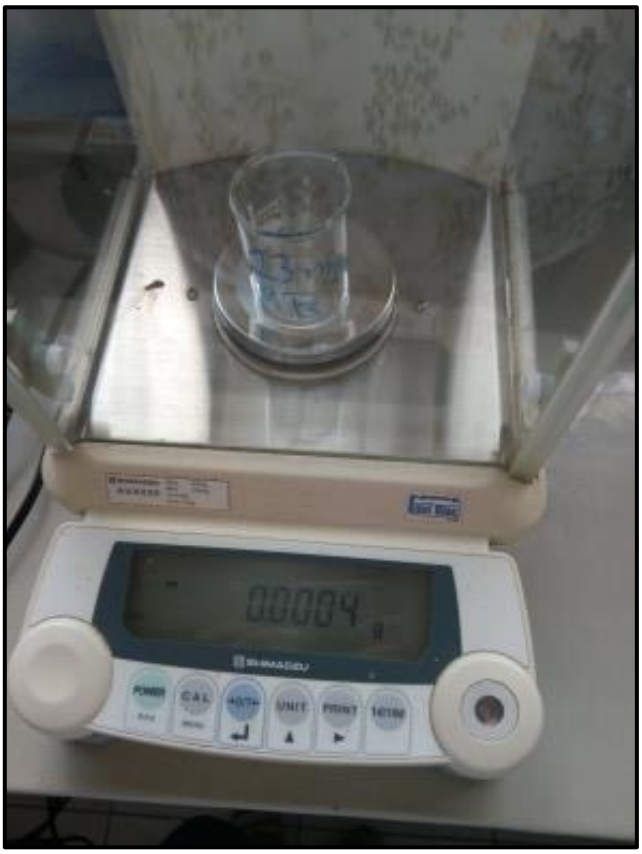


Anexo: 1 Formación de los diferentes grupos para su tratamiento.



Anexo: 2 Preparación de los extractos acuosos de Malva sylvestris en sus diferentes dosis.

Anexo: 3 Preparación de los extractos acuosos de Malva pseudolavatera en sus diferentes dosis.



Anexo: 4 Pesaje de extracto liofilizado de Malva pseudolavatera en la balanza analítica.