

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIDAD DE POSTGRADO

Efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze "Canchalagua" en ratas albinas

TESIS

para optar el grado de Magíster en Farmacología con Mención en
Farmacología Experimental

AUTOR

Francisco Javier María Ramírez Cruz

Lima-Perú

2010

*A **Dios** todopoderoso por su Bendición:
Yo que pensaba que habías olvidado todas las cosas que un día te pedí,
pero me doy cuenta que no las haz olvidado,
ahora se que a su tiempo me das lo que es mejor.
Yo no quiero nada sin tu dirección.*

*A la mujer que me dio la vida, mi madre **Luz María**
A la mujercita que di vida, mi hija **Katherine Fátima**
A la mujer que le entregué mi vida, mi señora **Govanna***

*A mi padre, **Juan José**
A mi hijo, **Javier José Teodoro***

Agradecimientos

A los miembros del Jurado Examinador y Calificador:

Por sus valiosas recomendaciones y tiempo brindado durante la realización de esta tesis.

Presidente: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo

Miembros: Dr. Pedro Cotillo Zegarra

Dr. Manuel Palomino Yamamoto

Dr. Eduardo Flores Juárez

Mg. Martín Condorhuamán Figueroa

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

Dr. Américo Castro Luna

MV. Sandra Bezada Quintana

Mta. José Llahuilla Quea

*Muy en especial a mi señora **Govanna** por su amor, paciencia y comprensión.*

INDICE

RESUMEN

SUMMARY

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. GENERALIDADES	3-7
III. PARTE EXPERIMENTAL	8-16
IV. RESULTADOS	17-26
V. DISCUSIÓN	27-29
VI. CONCLUSIONES	30
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31-35
VIII. ANEXOS	36-46

RESUMEN

Se comprobó los efectos del extracto etanólico de ***Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze “canchalagua”** en dosis de: 100 y 200 mg/kg por vía oral, sobre la diuresis, la motilidad intestinal, y el efecto gastroprotector en ratones y ratas albinas. Para el estudio del efecto gastroprotector se trabajó el método de inducción de úlceras empleando etanol a 96° en los siguientes grupos: Control Negativo Suero fisiológico (2ml/kg) Control Positivo: Omeprazol (20mg/kg). *Schkuhria pinnata* (200mg/kg). *Schkuhria pinnata* (100mg/kg). Para evaluar el efecto diurético se trabajó: Grupo Control Negativo Suero fisiológico (2ml/kg) Control Positivo: Furosemida (10mg/kg). *Schkuhria pinnata* (200mg/kg). *Schkuhria pinnata* (100 mg/kg). Para evaluar el efecto sobre motilidad intestinal se utilizó el modelo de carbón activado en los siguientes grupos: Control Negativo Suero fisiológico (0.1ml/10g) Control Positivo: Loperamida (3 mg/kg). *Schkuhria pinnata* (200 mg/kg). *Schkuhria pinnata* (100 mg/kg). Los resultados muestran un efecto gastroprotector y sobre la motilidad intestinal del extracto a dosis de 100 mg/kg ($p < 0.05$) y un efecto diurético a dosis de 200 mg/kg ($p < 0.05$). En conclusión queda demostrado que el extracto etanólico de ***Schkuhria pinnata* L** tiene efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal, en los modelos experimentales trabajados.

Palabras clave: *Schkuhria pinnata*, úlcera gástrica, efecto diurético, motilidad intestinal, ratas.

SUMMARY

It tested the effects of ethanol extract of *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze "canchalagua" in doses of 100 and 200 mg / kg orally on urine output, intestinal motility, and gastroprotective effect in mice and albino rats. To study the gastroprotective effect worked on the method of induction of ulcers using ethanol at 96 ° in the following groups: negative control saline (2ml/kg) Positive Control: omeprazole (20mg/kg). *Schkuhria pinnata* (200mg/kg). *Schkuhria pinnata* (100mg/kg). To evaluate the diuretic effect worked: Negative control group saline (2ml/kg) Positive Control: Furosemide (10mg/kg). *Schkuhria pinnata* (200mg/kg). *Schkuhria pinnata* (100mg/kg). To assess the effect on intestinal motility model was used activated carbon into the following groups: saline negative control (0.1ml/10g) Positive Control: loperamide (3mg/kg). *Schkuhria pinnata* (200mg/kg). *Schkuhria pinnata* (100mg/kg). The results show a gastroprotective effect on intestinal motility and the extract at doses of 100mg /kg ($p < 0.05$) and a diuretic effect at doses of 200mg/kg ($p < 0.05$). In conclusion it is demonstrated that the ethanol extract of *Schkuhria pinnata* L has gastroprotective effect, diuretic and intestinal motility in experimental models worked.

Keywords: *Schkuhria pinnata*, gastric ulcer, diuretic, intestinal motility, rats.

I. INTRODUCCION

A la fecha el resurgimiento de la medicina natural a base de extractos de plantas medicinales, utilizadas con el propósito de solucionar diferentes enfermedades, nos motiva a estudiar e investigar un sin número de especies nativas presentes en nuestro país, las cuales forman parte de la gran Biodiversidad, favorecida por los diferentes ecosistemas en las diferentes regiones del Perú. Muchas de estas especies vegetales han sido utilizadas por años como parte de la medicina tradicional, sin mayor respaldo científico. Esta realidad nos impulsa a investigar sobre aquellos metabolitos secundarios responsables de las propiedades curativas de estas especies, para lo cual hacemos uso de disciplinas como la Fitoquímica y la Farmacología, de esta manera podemos determinar los principios activos, rutas metabólicas de biosíntesis, degradación y mecanismos de regulación. Obtenidos estos conocimientos queda abierta la posibilidad de industrialización de muchos de nuestros recursos naturales^(1,2).

El progreso de la química orgánica, la biología molecular y otras ciencias aplicadas, unidas a la informática y los diferentes métodos espectroscópicos y espectrofotométricos que actualmente se usan, ha dado lugar al desarrollo de la Investigación Científica Multidisciplinaria, sobre todo para el estudio de los principios activos de las plantas y acción terapéutica⁽²⁾.

Los metabolitos secundarios de las plantas medicinales son responsables de algunas “propiedades curativas” que en la medicina tradicional se les atribuye, y constituyen un gran potencial de reserva inexplorada de gran utilidad al hombre.

La medicina etnobotánica popular ha utilizado tradicionalmente extractos vegetales para el tratamiento de las úlceras y la hipermotilidad gástrica⁽³⁾. Los correspondientes estudios fitoquímicos revelaron la presencia de flavonoides y demás compuestos con actividad citoprotectora y sobre la motilidad intestinal⁽⁴⁾; lo que indicaría que este efecto puede ser resultado de una acción conjunta entre varios principios activos que puede contener una misma planta.

Por todo lo expuesto, para la presente investigación farmacológica se plantearon los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL:

- Realizar el análisis cualitativo y evaluar el efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* “canchalagua”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Identificar los metabolitos secundarios principales presentes en el extracto etanólico de *Schkuhria pinnata*.
- Evaluar el efecto gastroprotector del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratas albinas.
- Evaluar el efecto diurético del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratas albinas.
- Evaluar el efecto sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratones albinos.

II. GENERALIDADES

La “Canchalagua” *Schkuhria pinnata* (Lam.) Kuntze (ex Thell) es una hierba pequeña que crece en nuestro territorio distribuida en los valles y laderas de sierra entre 2000 y 3000 msnm ^(5,6) en las serranías de Ayacucho, Ancash y Piura, principalmente. En la medicina tradicional es muy utilizada para el tratamiento de problemas hepáticos y alérgicos, por su acción depurativa sanguínea, se le atribuye actividad colagoga, actividad diurética, antimicrobiana para ciertos hongos y algunas bacterias, digestiva y antidiabética ⁽⁷⁾. También se emplea para cuadros de acné, dermatitis y otros problemas inflamatorios de la piel ^(7,8).

En la composición química de esta planta se ha detectado la presencia de glicósidos amargos, ácido clorogénico, flavonoides, esteroides, terpenos, compuestos sulfurados, carbohidratos lineales, fructosa, pentosanos, colina, arginina, levulosa, inulina y sales de potasio ⁽⁹⁾.

Se le atribuyen sus propiedades antiinflamatorias a la presencia de sesquiterpenos que inhiben el NF-kappa B (mediador químico involucrado en los procesos inflamatorios en el cuerpo), además de suprimir la producción de óxido nítrico ^(10,11,12).

La canchalagua también es usada en muchos países como un remedio tradicional para la malaria. Se ha demostrado que el extracto etanólico de la planta entera presenta esta propiedad cuando fue evaluado en animales de laboratorio ^(13,14).

En la actualidad la canchalagua es considerada un recurso biológico de la región andina con potencial de valorización mediante tecnologías modernas.

2.1. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Subclase	:	Magnoliidae
Orden	:	Asterales
Familia	:	Asteraceae
Género	:	<i>Schkuhria</i>
Especie	:	<i>Schkuhria pinnata</i> (Lamarck) Kuntze
(Ver Anexo 1)		

Descripción técnica

Basada en Rzedowski y Rzedowski, 2001 ⁽¹⁵⁾.

Hábito y forma de vida: Planta anual, erecta, ramificada por encima de la base.

Tamaño: De hasta 75 cm de alto, pero generalmente alrededor de 30 cm.

Tallo: Cilíndrico o en ocasiones comprimido, estriado, más o menos pubérulo o glabro.

Hojas: Las basales opuestas (frecuentemente faltan cuando la planta esta desarrollada) y las superiores alternas, hasta de 4 cm de largo, pinnada o bipinnadamente divididas en segmentos filiformes, o bien, indivisas y filiformes, los segmentos de hasta 1.5 cm de largo, con numerosas glándulas hundidas pequeñas.

Inflorescencia: Cabezuelas numerosas, dispuestas en panículas foliosas, sobre pedúnculos de hasta 5 cm de largo.

Cabezuela/Flores: **Cabezuelas** con involucre turbinado, de 4 a 5 mm de alto, sus brácteas 4 ó 5, obovadas u oblanceoladas, obtusas o redondeadas en el ápice, generalmente con los márgenes amarillos, rojos o morados, cubiertas de glándulas hundidas, puntiformes, glabras o pubérulas; **flor ligulada** 1 (a veces ausente), amarilla, su lámina inconspicua, obovada, emarginada, de 1 a 2 mm de largo; **flores del disco** 4 a 8, sus corolas amarillas, de ± 2 mm de largo.

Frutos y semillas: **Aquenios** tetragonales, de 3 a 4 mm de largo y 0.7 a 1.0 mm de ancho, pubescentes en los ángulos; **vilano** de 8 escamas, 4 de ellas aristadas, desiguales o iguales.

Plántulas: **Hipocótilo** alargado, de hasta 63 mm; **epicótilo** de hasta 24 mm; **hojas** de 6 a 10 mm de largo y de 4.5 a 8 mm de ancho, pecíolo de 2 a 6 mm de largo.

Hábitat

Pastizales y matorrales, arvense y ruderal.

Distribución por tipo de zonas bioclimáticas

Pastizales, matorrales xerófilos, pastizales.

Biología y ecología

Propagación, dispersión y germinación: Por semilla

Ciclo de vida : Anual

Fenología

Florece de junio a noviembre.

Planta herbácea anual de 0,25 a 0,75 m. de altura. No olorosa y tampoco viscosa. Sin látex. Muy ramificada en los dos tercios superiores y con los ramos patentes. Raíz axonomorfa, robusta.

Pueden describirse dos tipos extremos.

El tipo a. — Paleas subiguales, todas más largas que el tubo de la corola, pero más cortas que la longitud total de ésta ; siendo las angulares un poco mayores que las otras ; todas inermes, con ápice redondeado y limbo con muchos trazos purpúreo-oscuros, rectilíneos, semejando segmentos engrosados de nervios. Una mancha, del mismo color que estos trazos, llena toda la uña, prolongando hacia el ápice su parte central que alcanza escasamente la mitad del limbo de la patea. Este, lacerado-inciso siguiendo la línea de las nervaduras. Paleas casi patentes en la madurez. En la revisión de Heisser⁽¹⁶⁾ fechada en 1945 y en la Flora de Buenos Aires del mismo Cabrera (1953)⁽¹⁷⁾ figura esta variedad como especie tipo, con el mismo taxon *pinnata* (Lamb.) O. Kuntze, que encabeza estas líneas.

El tipo b. — Paleas muy desiguales. Las 4 correspondientes a las caras, un poco más largas que el tubo de la corola e inermes y las 4 angulares, lanceoladas, atenuadas, muy rara vez — y solo una de las paleas — prolongada, pero, en general, aristadas y siempre un poco más largas que toda la corola. Un poco pelosas en el dorso, así como las aristas. Todas las paleas con muy pocos trazos oscuros en el limbo, y con bordes lacerado-incisos. La uña presenta una mancha triangular, alargada, fuertemente coloreada como los trazos antes descritos, que se prolonga casi hasta el borde del limbo en las paleas inermes y se continua por toda la longitud de la arista en las otras. En la madurez, las paleas son casi patentes.

2.2. ASPECTOS GENERALES y ETIOPATOGENIA DE LA ÚLCERA PÉPTICA

La úlcera péptica es una enfermedad multifactorial caracterizada anatomopatológicamente por una lesión localizada en la mucosa del estómago y/o duodeno que se extiende generalmente hasta la capa denominada musculares mucosae pudiendo ser de naturaleza crónica o aguda ^(18,19).

2.2.1 Epidemiología de la Úlcera Péptica

En nuestro país se encontró una prevalencia de úlcera péptica en la población de 83.09 x 1000 endoscopias realizadas en el Hospital Nacional Daniel Carrión (Callao), el tipo de úlcera más común fue la úlcera duodenal y las formas de presentación más frecuentes fueron la hemorragia digestiva alta y dispepsia ⁽²⁰⁾. Por su parte, Ramírez-Ramos obtuvo una prevalencia de úlcera gástrica de 1.62% y para úlcera duodenal de 2% ⁽²¹⁾. En la población infantil se ha descrito una prevalencia total de 48% en niños de entre 6 y 30 meses y que tiende a incrementar con la edad ⁽²²⁾.

2.2.2. Etiopatogenia de la Úlcera Péptica

Esta patología se produce como resultado del desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal. Las células mucosas del cuello de las criptas producen un “moco soluble “ que se mezcla con el quimo y lo lubrica, lo cual reduce la fricción mecánica de la digestión ⁽²³⁾.

El contacto directo de la mucosa con el HCl es el principal mecanismo de agresión de la misma. La producción de HCl depende de la enzima ATP-asa de H⁺ que transporta el H⁺ intracelular fuera de la célula a los canalículos intracelulares y transfiere el ión K⁺ extracelular al interior de la célula ⁽²⁴⁾.

Estudios realizados en animales que son sometidos a situaciones de estrés suelen presentar úlceras sangrantes en pocas horas como un efecto negativo de los mecanismos de defensa desencadenados en ellos ⁽²⁵⁾. Los factores que producen estrés son muy variados, entre ellos podemos mencionar la hipotermia, las competencias, el hacinamiento y el esfuerzo durante entrenamientos ⁽²⁶⁾. Por otro lado, ha quedado demostrado claramente en

trabajos realizados en ratas albinas, la importancia del aumento de la motilidad intestinal en la formación de las úlceras inducidas por estrés al prevenirlas con la administración de atropina ⁽²⁷⁾.

2.3. TRATAMIENTO DE LA ULCERA PÉPTICA

En la actualidad los tratamientos para las úlceras gastroduodenales se basan en el empleo de fármacos que disminuyen la secreción de HCl, como los antihistamínicos H₂ o los inhibidores de la bomba de protones. Estos fármacos promueven la curación de las úlceras en un 70 - 80 % de los casos ⁽²⁸⁾.

Por otro lado trabajos realizados en ratas albinas concluyeron en que la administración de omeprazol no previene las úlceras inducidas por indometacina pero sí lo hace la atropina, lo que resulta claro la presencia de otros mecanismos que no estarían relacionados con la hipercloridia pero sí con la hipermotilidad gástrica⁽²⁹⁾. En la publicación “Guías para la Úlcera Gástrica Basada en Evidencias” se han propuesto políticas para el tratamiento y prevención de las úlceras provocadas por el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs)⁽³⁰⁾. dentro de los cuales continúan siendo los fármacos de elección aquellos que presentan un efecto inhibitorio sobre la bomba de protones. Entre éstos, el rabeprazol ha demostrado ser seguro y eficaz para el tratamiento de úlceras inducidas por AINEs ⁽³¹⁾ y el pantoprazol se ha empleado con éxito en los casos de úlceras pépticas hemorrágicas ⁽³²⁾.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 EQUIPOS Y MATERIALES

3.1.1 Material Biológico

- Ratas adultas cepa Sprague Dawley ,de ambos sexos (2 meses de edad, peso promedio 200-250 g.).
- Ratonos albinos adultos cepa Balb-51
- Muestra seca pulverizada de la planta entera sin raíz de *Schkuhria pinnata* “canchalagua”.

3.1.2 Equipos de Laboratorio

- Molino de cuchillas (Willey Mill St. Modell N°3)
- Balanza analítica Mettler (precisión de 0.01 g.)
- Estufa Memmert GMBH + Co.KG Typ Um200
- pH metro
- Jaulas metálicas para diuresis
- Mesa de disección
- Equipo de disección

3.1.3 Material de Laboratorio

- Pipetas Pasteur.
- Sondas orogástricas para rata y ratón.
- Termómetro ambiental.
- Cronómetro.
- Papel filtro.
- Frascos de color ámbar
- Embudo de vidrio
- Placas petri
- Cepo para ratas
- Matraz aforado
- Gradilla

3.1.4 Material Farmacológico y Reactivos

- Solución salina estéril 0.9% (p/v).
- Loperamida (Donafán – Abeefe Bristol)
- Furosemida (Lasix – Aventis Pharma)
- Omeprazol (Orazol – Pharmalab)
- Etanol 96°
- Agua destilada

3.2 METODOS Y TECNICAS PROCEDIMENTALES

3.2.1 Recolección y desecación del material botánico.

La especie vegetal *Schkuhria pinnata* L. fue recolectada en la ciudad de Lima, en los distritos de Cercado de Lima y La Victoria, en los meses de abril y mayo del 2009. Se recolectó la planta entera (hojas, tallos y flores) sin raíz.

La muestra recolectada se llevó a estufa con aire circulante a una temperatura menor de 40 °C durante 12 días para su secado respectivo. Se realizó la molienda en un molino eléctrico de cuchillas. El producto seco y molido fue almacenado en frascos de vidrio ámbar para su posterior preparación.

3.2.2 Obtención del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* L

Cuatrocientos gramos de polvo de la planta entera de *Schkuhria pinnata* L fueron macerados en 4000 ml de etanol a 96° durante 21 días, al amparo de la luz y el calor. Posteriormente, se realizó una segunda maceración en otros 4000 ml del etanol durante 7 días más⁽³³⁾.

Luego se filtraron las soluciones etanólicas, se juntaron y se concentraron en Rotavapor, obteniéndose una solución parduzca. Posteriormente se llevaron a sequedad a una temperatura de 37° C en estufa, para obtener de esta forma el extracto etanólico que consistió en una masa homogénea de consistencia blanda⁽³³⁾. El extracto etanólico fue conservado a una temperatura de 1-3°C en frasco ámbar herméticamente cerrado y refrigerado evitando su exposición a la luz solar para prevenir su degradación.

El análisis fitoquímico cualitativo se realizó mediante pruebas fisicoquímicas de caracterización según Lock de Ugaz⁽³⁴⁾, mediante cambios de coloración o formación de precipitados. La marcha fitoquímica se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM.

3.2.3 Preparación de los animales

Los animales fueron alojados en jaulas metálicas de crianza para su aclimatación por una semana previa a los experimentos, con libre acceso a agua y alimento. La temperatura ambiental fue de 22-27 °C y 70 -80% de humedad relativa con 12 horas de luz/oscuridad. Toda la manipulación de los animales se realizó de acuerdo con los principios éticos para el uso de animales de experimentación recomendados por Comité de Ética para el Uso de Animales (CIEA) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El CIEA esta registrado en la OLWA (Office of Laboratory Animal Welfare), con el código A5146-01.

3.2.4 DETERMINACION DEL EFECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO ETANOLICO DE *Schkuhria pinnata* (Cyted, 1995)⁽³⁵⁾

3.2.4.1 Modelo de Úlcera Gástrica inducida por etanol 96° CYTED ⁽³⁵⁾.

Se emplearon 32 ratas albinas Sprague-Dawley de 200-250 g de peso. Los animales se alojaron en jaulas metálicas y mantuvieron en ayunas durante 12 horas antes de comenzar el experimento, dejándolos únicamente con agua *ad libitum*. Para la producción de úlceras gástricas se utilizó etanol 96° a la dosis de 1ml /250g de peso del animal, una sola dosis. Como medicamento control se empleó omeprazol a dosis de 20 mg /kg, única dosis.

Los tratamientos se administraron vía oral con la ayuda de una cánula orogástrica de metal, media hora antes de la administración del agente ulcerogénico. (etanol de 96°), según se detalla en la Tabla 1:

Tabla 1. Distribución de grupos para determinar el efecto gastroprotector

Grupo	Tratamiento	Nº de Animales	Dosis	Vía de Administración
Control Negativo	Suero fisiológico	8	1 ml / 250g	Oral
Control Positivo	Omeprazol	8	20 mg/kg	Oral
Grupo experimental 1	<i>Schkuhria pinnata</i> *	8	200 mg/kg	Oral
Grupo experimental 2	<i>Schkuhria pinnata</i> *	8	100 mg/kg	Oral

(*) Extracto etanólico

Transcurrida una hora de la administración del etanol 96°, por vía oral, los animales fueron eutanaziados empleando pentobarbital de sodio vía intraperitoneal (150mg/kg). Inmediatamente se realizó una laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago que fue abierto por la curvatura mayor, lavándose cuidadosamente con suero fisiológico. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de plastoformo. Se examinó el tejido y se realizó la valoración de las úlceras gástricas observando la presencia de moco, edema, congestión del tejido y extensión de las úlceras en la zona mucosa; se midió el tamaño de las lesiones en milímetros; así como se contabilizó el número de los mismos en cada caso; usando las siguientes escalas:

Tabla 2. Evaluación microscópica de lesiones gástricas *post mortem*

Puntaje	Características
0	Sin ulceraciones, o daño en la mucosa
1	Hasta 15 pequeñas ulceraciones en la mucosa (<1mm de diámetro), observable sólo como ligeras depresiones en luz reflejada.
2	Pequeñas ulceraciones en la mucosa y ulceraciones medias (1-4mm de diámetro); no ulceraciones >4mm de diámetro.
3	Ulceraciones pequeñas y medias y ulceraciones >4mm 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

Escala de Lacroix & Guillaume (Current Protocols in Pharmacology) ⁽³⁶⁾.

Tabla 3. Evaluación microscópica de lesiones gástricas *post mortem*

Puntaje	Características
0	Sin lesión
1	Úlceras hemorrágicas finas dispersas y de longitud menor a 2mm.
2	Una úlcera hemorrágica fina de longitud menor de 2mm.
3	Más de una úlcera grado 2.
4	Una úlcera de longitud menor de 5mm y diámetro menor de 2mm.
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

Escala de Marhuenda (Manual de Técnicas de Investigación del CYTED) ⁽³⁵⁾

Obtención del Índice de Ulceración Gástrica

Se calculó la puntuación total (la suma del puntaje total para todas las ratas del mismo grupo) y el promedio de ambas escalas.

El puntaje total se expresó en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, según como sigue:

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

Donde:

P= Puntaje obtenido en la evaluación macroscópica según escala.

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

3.2.5 EFECTO DIURETICO DEL EXTRACTO ETANOLICO DE *Schkuhria pinnata* Método de Lipschitz^(37,38)

Para evaluar la diuresis se utilizaron 32 ratas, de la línea Sprague-Dawley, con un peso corporal entre 200-250 g. Todos los animales fueron aclimatados durante una semana al ambiente de laboratorio y mantenidos en condiciones normales de humedad 80-85%, temperatura (24-26°C) y luz (12 h luz/oscuridad) y alimentados con alimento balanceado para ratones. Fueron privados de alimento 18 h antes de iniciar el experimento, 3 h antes, también se les retiró el agua de bebida. El ayuno se prolongó durante el tiempo de recolección de la orina. Cada una de las ratas fue administrada oralmente mediante cánula orogástrica, con 25 ml/kg de solución fisiológica (NaCl 0,9%) para imponer un nivel salino uniforme. Treinta minutos después los animales fueron separados aleatoriamente en 4 grupos de 8 animales cada uno (n = 8) y tratados oralmente según se detalla en la Tabla 4.

Se colocó a todos los animales en sus respectivas jaulas de diuresis, a razón de 01 rata por jaula, por un lapso de 05 horas, teniendo un total de 08 animales por dosis a fin de asegurar la repetitividad por dosificación. El volumen de

excreción urinaria se midió en un tubo calibrado en mililitros cada hora hasta la culminación del experimento.

Tabla 4. Distribución de grupos para la determinación del efecto diurético

Grupo	Tratamiento	Nº de Animales	Dosis	Vía de Administración
Control Negativo	Suero fisiológico	8	2 ml / kg	Oral
Control Positivo	Furosemida	8	10 mg/kg ⁽³⁸⁾	Oral
Grupo experimental 1	<i>Schkuhria pinnata</i> *	8	200 mg/kg	Oral
Grupo experimental 2	<i>Schkuhria pinnata</i> *	8	100 mg/kg	Oral

(*) Extracto etanólico

Para obtener la acción y actividad diurética de las drogas en cada grupo se utilizaron las siguientes fórmulas⁽³⁹⁾.

$$\text{Excreción urinaria} = \frac{\text{Volumen de orina producida}}{\text{Volumen de solución fisiológica administrada}} \times 100$$

$$\text{Acción diurética} = \frac{\text{Volumen de orina del grupo tratado}}{\text{Volumen de orina del grupo control}}$$

$$\text{Actividad diurética} = \frac{\text{Volumen de orina del grupo tratado}}{\text{Volumen de orina del diurético estándar}}$$

3.2.6 EFECTO SOBRE LA MOTILIDAD INTESTINAL DEL EXTRACTO ETANOLICO DE *Schkuhria pinnata* (Pol & Puig, 1997)⁽⁴⁰⁾ (Arbos et al, 1993)⁽⁴¹⁾

Para evaluar el efecto antiespasmódico del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* “canchalagua” se empleó como modelo *in vivo* el de porcentaje de tránsito intestinal en ratones, utilizando carbón activado como patrón indicador de la motilidad intestinal^(40,41).

Se emplearon ratones de la línea Balb-51 procedentes del Instituto Nacional de Salud (Chorrillos), de sexo macho y con un peso corporal comprendido entre los 25 y 30 g. Se les acondicionó un ambiente higiénico, con temperatura ambiente de 24-26°C con agua y alimento balanceado comercial para roedores *ad libitum*. Los animales fueron privados de alimento y mantenidos solo con agua durante las 6h previas al experimento. Se distribuyeron los animales al azar mediante una tabla de números aleatorios en 4 grupos de 8 ratones para cada dosis en los respectivos tratamientos como se muestra en la Tabla 5.

Los tratamientos fueron por vía oral y se administraron mediante sonda orogástrica y transcurridos 30 min, se administró carbón activado al 10 % (0,1 ml/10 g de peso) por igual vía a cada animal. Pasados 30 min, se sacrificaron los ratones por dislocación cervical e inmediatamente se les extrajo el tubo digestivo desde el cardias hasta la válvula ileocecal. Se midió la distancia recorrida por el carbón activado desde el píloro hasta el lugar más distal donde llegó esta sustancia como marcadora. Se tomó como el 100 % el largo total del intestino desde el píloro hasta la válvula ileocecal de cada ratón para calcular porcentualmente el avance del carbón en cada animal⁽⁴¹⁾.

Tabla 5. Dosis de las sustancias evaluadas

Grupo	Tratamiento	Nº de Animales	Dosis	Vía de Administración
Control Negativo	Suero fisiológico	8	0.1 ml / 10g	Oral
Control Positivo	Loperamida	8	3 mg/kg	Oral
Grupo experimental 1	<i>Schkuhria pinnata</i> *	8	200 mg/kg	Oral
Grupo experimental 2	<i>Schkuhria pinnata</i> *	8	100 mg/kg	Oral

(*) Extracto etanólico

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentaron como media (promedio) +/-, desviación estándar. La diferencia entre los grupos tratados se determinó mediante el análisis de varianza (ANOVA), considerándose significativo $p < 0,05$. Todo el procedimiento se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 15.0 en español.

IV. RESULTADOS

4.1 Ensayo de solubilidad del extracto etanólico

En la tabla 6 se muestran los resultados del ensayo de solubilidad del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata L* (Canchalagua).

Tabla 6. Ensayo de solubilidad del extracto etanólico *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze “Canchalagua”⁽³⁴⁾

SOLVENTES	RESULTADOS
Cloroformo	+++
Etanol 70%	+++
Agua	+++
<u>Leyenda:</u> + : Insoluble ++ : Poco soluble +++ : Soluble	

4.2 Análisis Cualitativo Fitoquímico del extracto etanólico

En la tabla 7 se muestran los resultados del análisis fitoquímica del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata L* (Canchalagua).

Tabla 7. Análisis Cualitativo Fitoquímico del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze “Canchalagua”⁽³⁴⁾

REACTIVO	METABOLITO SECUNDARIO	RESULTADO
Dragendorff	Alcaloides	+ + +
Shinoda	Flavonoides	+ + +
Tricloruro férrico	Compuestos fenólicos	+ + +
Gelatina	Taninos	+ + +
Lieberman-Burchard	Triterpenoides y esteroides	+ +
Molish (alfa naftol)	Azúcares	+ +
Baljet A y B	Lactonas	+ +
Keller-Kiliani	Desoxiazúcares	+ +
Salkowski	Núcleo esteroidal	+ +
Borntragner	Quinonas	-
Ninhidrina	Aminoácidos libres	-
Espuma	Saponinas	-
<u>Leyenda:</u>		
+ + + : Abundante cantidad		
+ + : Regular cantidad		
+ : Poca cantidad		
- : Ausencia		

4.3 DE LA DETERMINACION DEL EFECTO GASTROPROTECTOR

En las Tabla 8 y 9 se detalla el análisis descriptivo de valoración de las úlceras inducidas por etanol 96°, según la escala de Lacroix & Guillaume en CPP y Marhuenda en CYTED. En la Tabla 10 se detalla el porcentaje de inhibición de úlceras según el tratamiento empleado.

Tabla 8. Valoración Media de las Ulceras gástricas en la Escala L&G en CPP en ratas tratadas con extracto etanólico de *Schkuhria pinnata*

TRATAMIENTO	N	Media	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	L. superior		
<i>S. pinnata</i> 200 mg/kg	8	2.13	.295	1.43	2.82	1	3
<i>S. pinnata</i> 100 mg/kg	8	1.00*	.000	1.00	1.00	1	1
Control	8	2.50	.267	1.87	3.13	2	4
Omeprazol 20mg/kg	8	.63*	.183	.19	1.06	0	1
Total	32	1.56	.174	1.21	1.92	0	4

***p<0.05** (*) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto al grupo control.

Tabla 9. Valoración Media de las Ulceras gástricas en la Escala Marhuenda en CYTED en ratas tratadas con extracto etanólico de *Schkuhria pinnata*

TRATAMIENTO	N	Media	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	L. superior		
<i>S. pinnata</i> 200 mg/kg	8	3.00	.707	1.33	4.67	1	6
<i>S. pinnata</i> 100 mg/kg	8	1.13	.125	.83	1.42	1	2
Control	8	3.13	.743	1.37	4.88	2	8
Omeprazol 20mg/kg	8	.63*	.183	.19	1.06	0	1
Total	32	1.97	.319	1.32	2.62	0	8

***p<0.05** (*) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto al grupo control.

Tabla 10. Porcentaje de Inhibición de Úlceras gástricas según escala de L&G en CPP y Marhuenda en CYTED en ratas tratadas con extracto etanólico de *Schkuhria pinnata*

TRATAMIENTO	n	Valoración Media Escala L & G en CPP	Valoración Media Escala de Marhuenda	Promedio	Porcentaje de Inhibición (%)
<i>S. pinnata</i> 200 mg/kg	8	2.13	3.00	2.57	8.88
<i>S. pinnata</i> 100 mg/kg	8	1.00	1.13	1.07	62.17*
Control	8	2.50	3.13	2.82	0.00
Omeprazol 20mg/kg	8	0.63	0.75	0.69	75.49
Total	32				

***p<0.05** (*) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto al grupo control.

INHIBICION DE ULCERAS

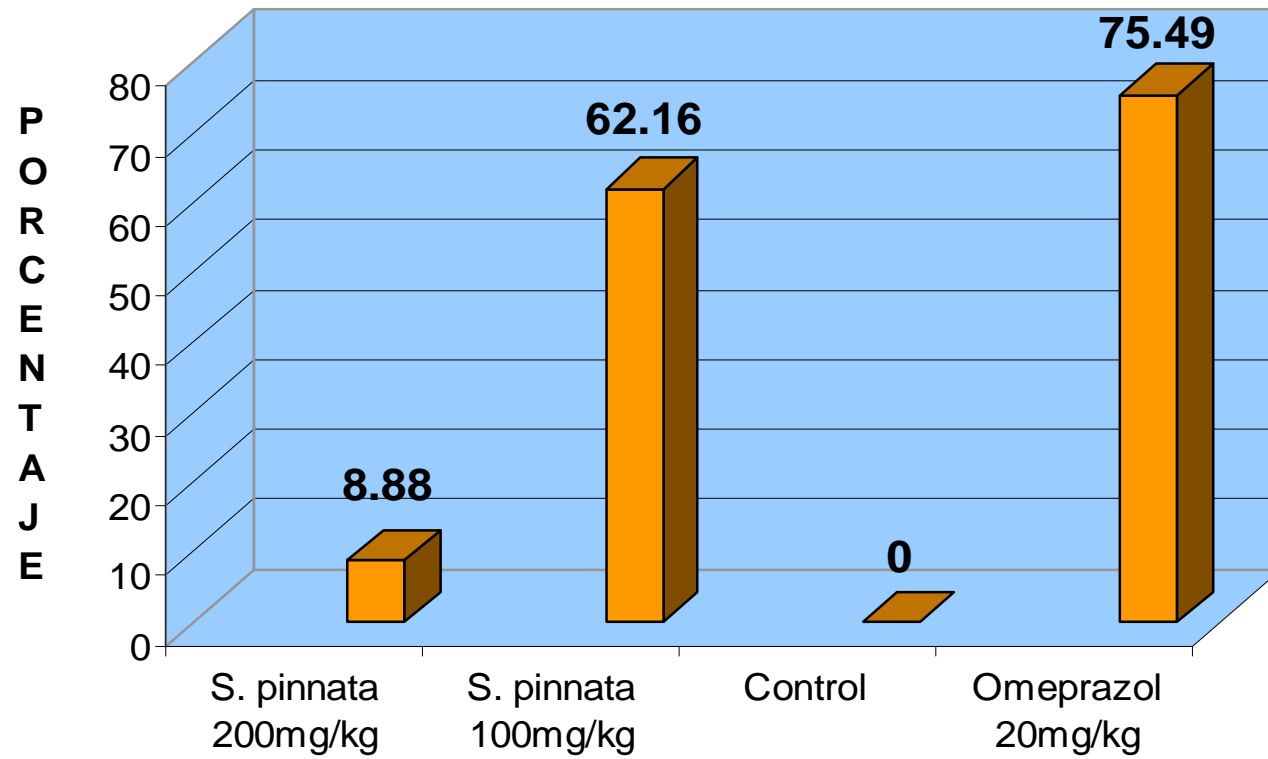


Figura 1. Porcentaje de Inhibición de Ulceras gástricas según escala de L&G en CPP y Marhuenda en CYTED en ratas tratadas con extracto etanólico de *Schkuhria pinnata*

4.4 DE LA DETERMINACION DEL EFECTO DIURETICO

Tabla 11. Efecto diurético del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratas.

TRATAMIENTO	1 hora (mL)	2 hora (mL)	3 hora (mL)	4 hora (mL)	5 hora (mL)
<i>Schkuhria pinnata</i> 200 mg/kg	0.07 ± 0.06	0.25 ± 0.13	0.46 ± 0.23	0.65 ± 0.27	1.03 ± 0.11 [*]
<i>Schkuhria pinnata</i> 100 mg/kg	0.01 ± 0.02	0.07 ± 0.05	0.13 ± 0.08	0.18 ± 0.09	0.25 ± 0.11
Control (suero fisiológico)	0.01 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.12 ± 0.05	0.19 ± 0.06	0.22 ± 0.11
Furosemida 10 mg/kg	2.09 ± 1.18 ^{**}	3.45 ± 2.13 ^{**}	4.18 ± 2.44 ^{**}	4.45 ± 2.39 ^{**}	4.48 ± 2.36 ^{**}

Los valores son expresados como media ± desviación estándar de los volúmenes de orina de cada una de las horas de evaluación. (*) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto al grupo control. (**) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto a todos los grupos. (p<0.05)

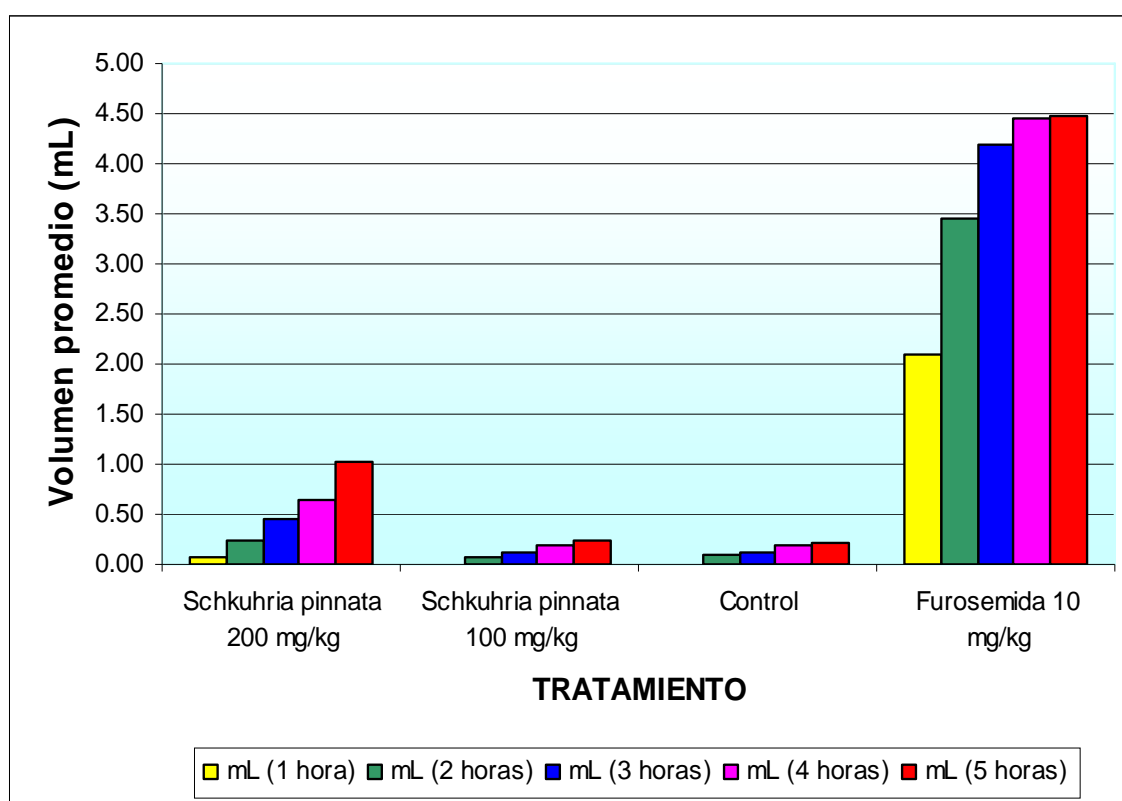


Figura 2. Efecto diurético del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratas.

Tabla 12. Excreción urinaria, acción diurética y actividad diurética del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratas.

TRATAMIENTO	Excreción urinaria (%)	Acción diurética	Actividad diurética
<i>S. pinnata</i> 200 mg/kg	16.46 ± 2.09 *	4.74 *	0.23
<i>S. pinnata</i> 100 mg/kg	4.15 ± 1.98	1.13	0.05
Control (suero fisiológico)	3.70 ± 2.04	1.00	0.05
Furosemida 10 mg/kg	77.65 ± 38.2 **	20.60 **	

Los valores son expresados como media ± desviación estándar del porcentaje de excreción urinaria, acción diurética y actividad diurética de cada grupo tratado. (*) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto al grupo control. (**) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto a todos los grupos. ($p < 0.05$)

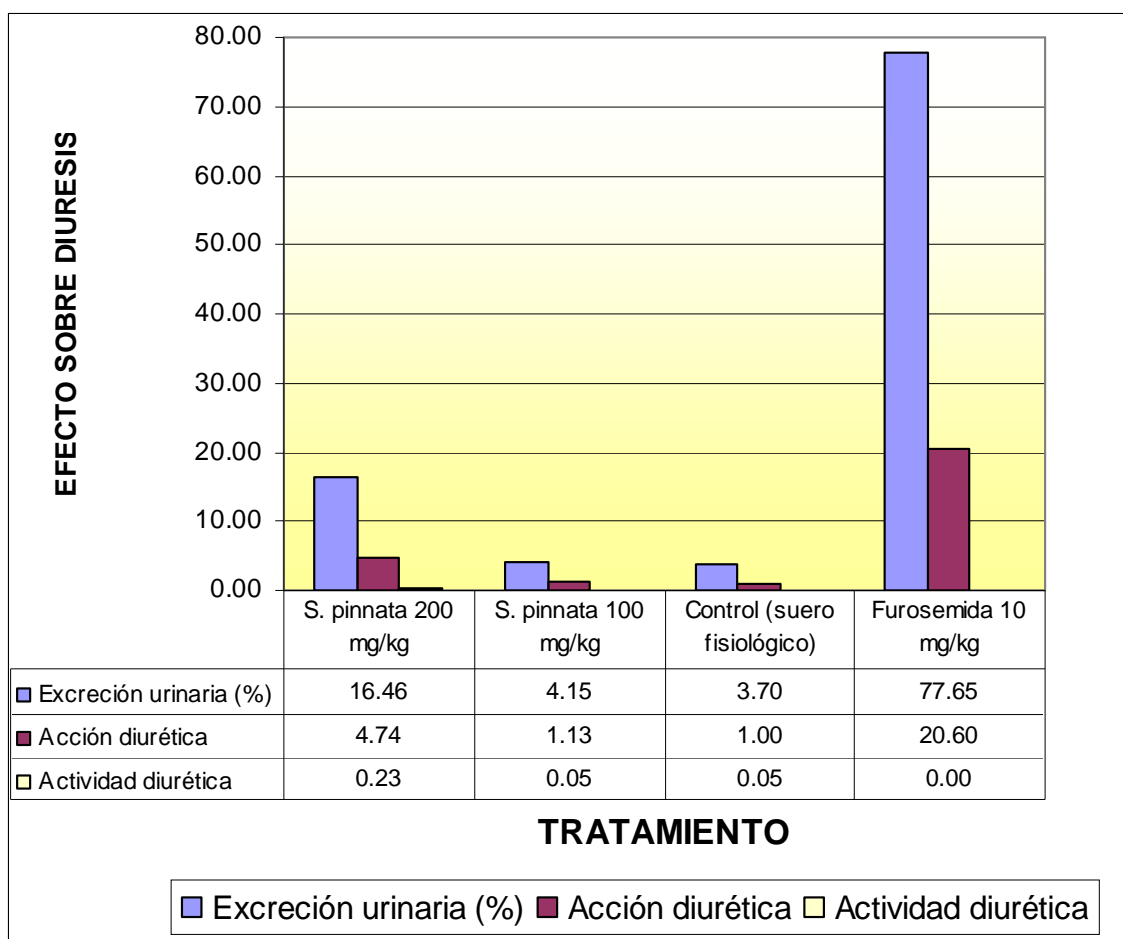


Figura 3. Excreción urinaria, acción diurética y actividad diurética del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratas.

4.5 DE LA DETERMINACION DEL EFECTO SOBRE LA MOTILIDAD INTESTINAL

Tabla 13. Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratones.

TRATAMIENTO	Longitud total del intestino (cm)	Distancia recorrida por el carbón (cm)	% tránsito intestinal
<i>Schkuhria pinnata</i> 200 mg/kg	54.68 ± 4.42	48.74 ± 5.67	89.11 ± 7.44
<i>Schkuhria pinnata</i> 100 mg/kg	64.08 ± 4.85	46.94 ± 7.96	73.15 ± 10.25 *
Control (suero fisiológico)	56.34 ± 2.01	48.51 ± 5.53	86.21 ± 10.16
Loperamida 3 mg/kg	56.06 ± 6.67	17.25 ± 4.26	30.66 ± 5.55**

Los valores son expresados como media ± desviación estándar . ANOVA. (*) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto al grupo control. (**) Existe diferencia significativa entre las medias con respecto a todos los grupos. (p<0.05)

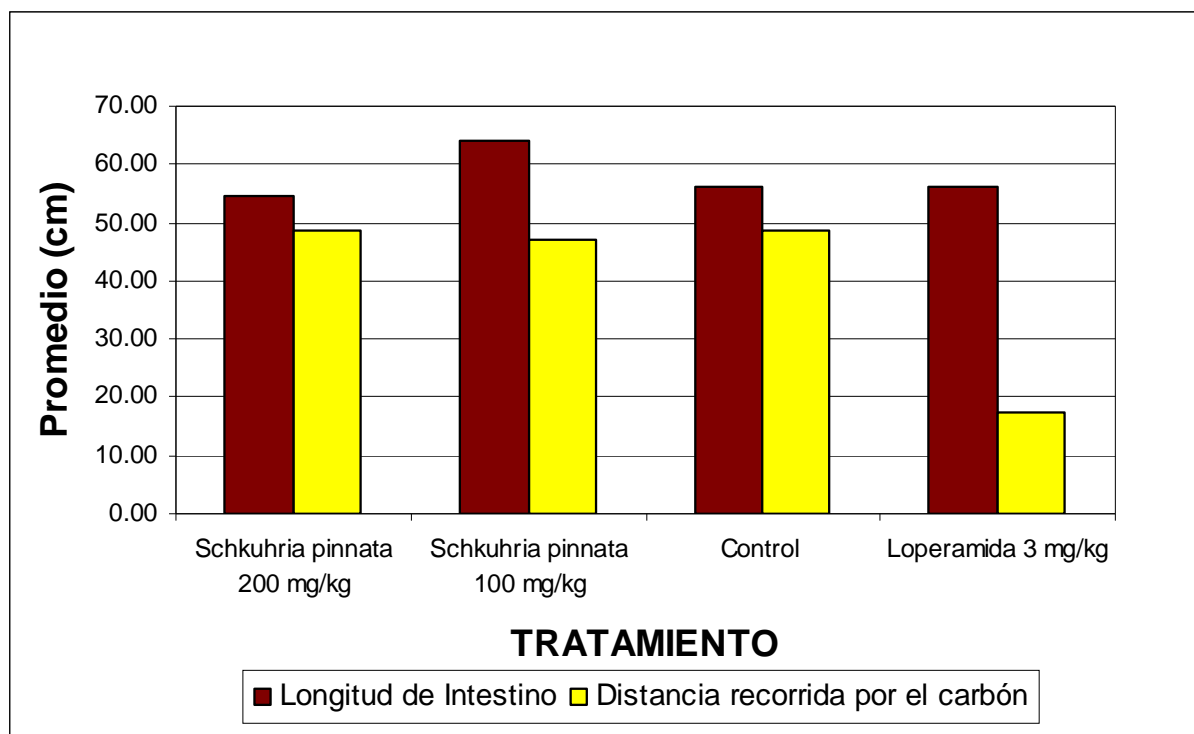


Figura 4. Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratones.

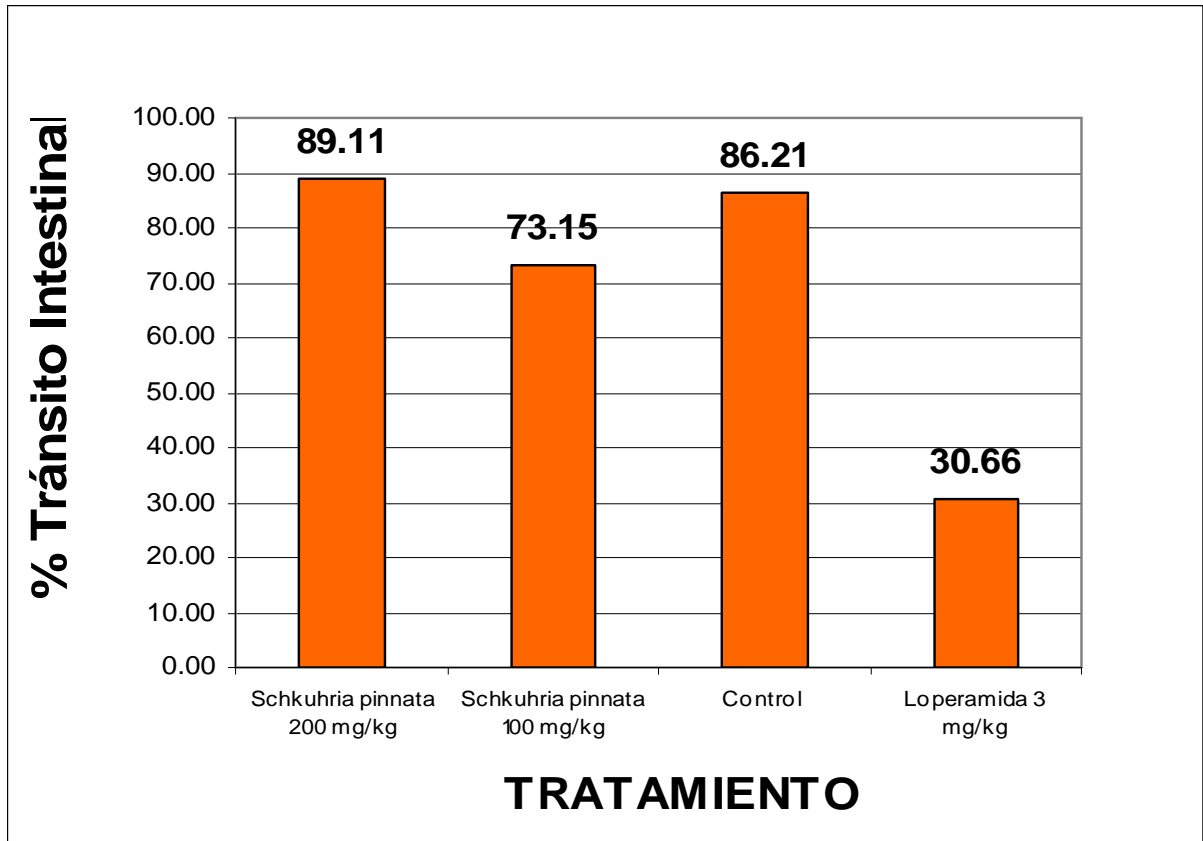


Figura 5. Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* en ratones.

V. DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivos evaluar el efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de la especie vegetal ***Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze “CANCHALAGUA”**. Es necesario mencionar que el aporte científico que se ha obtenido como resultado del presente estudio dará a la población mayor seguridad en el uso de esta especie vegetal como medicina tradicional o folklórica y así mismo queda abierta la posibilidad para la industria de las plantas medicinales de establecer su composición química y elaborar una presentación farmacéutica que garantice su uso terapéutico.

El estudio fitoquímico del extracto etanólico al 96% de toda la planta determinó que posee una mayor proporción de alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos y taninos (tabla N° 7), se debe precisar la existencia de poca bibliografía específica que facilitarían una comparación. Sin embargo, de los pocos estudios realizados con esta especie vegetal los hallazgos son similares en lo que a componentes activos se refiere, así Ganzer y col encontraron cantidad moderada de sesquiterpenos en variedades de *Schkuhria* al igual que Bohlmann^(12, 42,43).

Alguno de los alcaloides presentes en el extracto es probable que presenten el núcleo químico del tropano por lo que se evidencia cierto grado de acción sobre la motilidad gastrointestinal. En nuestro trabajo al igual que su uso popular, no se podría precisar si estos principios activos están en mayor porcentaje en alguna parte específica de la planta dado que se utiliza toda la especie.

Los compuestos fenólicos y taninos están presentes; los taninos son sustancias no nitrogenadas solubles en agua y alcohol, de sabor astringente y que forman precipitados con las sales metálicas, proteínas y alcaloides⁽⁴⁴⁾.

Al determinar el efecto gastroprotector frente a las lesiones producidas por etanol podemos observar un mayor efecto con la dosis de 100 mg/Kg en relación a la de 200 mg/Kg. El efecto gastroprotector que mostró el omeprazol

en ratas concuerda con los resultados hallados por Takeuchi et al trabajando el mismo modelo experimental pero empleando atropina ⁽²⁹⁾. El efecto antes mencionado del extracto estaría producido principalmente por el efecto inhibitorio sobre la motilidad gástrica y en segundo lugar por la disminución del volumen y contenido ácido total⁽⁴⁵⁾; este fenómeno se presenta en animales de experimentación cuando reciben grandes dosis de atropina ⁽⁴⁶⁾.

En la determinación del efecto sobre la motilidad intestinal del extracto de toda la planta, se observó diferencia estadística significativa del extracto a la dosis de 100 mg/Kg, mayor que a 200 mg/Kg, expresada esta por la distancia recorrida del carbón en el intestino. A la dosis de 200 mg/Kg se observó un mayor recorrido del carbón, comprobándose un efecto modulador. Este resultado confirma el efecto inhibitorio sobre la motilidad gástrica que posee el extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* “canchalagua” a menor dosis. Los mismos hallazgos se han obtenido con plantas que poseen similares principios activos entre ellos, sesquiterpenos y lactonas^(47,48). Comparando el porcentaje de tránsito intestinal del extracto de *S. pinnata* frente a una droga de referencia como es la Loperamida, se confirmó su efecto sobre la motilidad intestinal evidenciado por el avance del carbón activado mucho menor que del control con un $p < 0.05$. Similar resultado obtuvieron Sairam y cols. cuando compararon el efecto antidiarreico de la *Mangifera indica* utilizando loperamida como control positivo en ratones ⁽⁴⁹⁾, y Das AK y cols. ⁽⁵⁰⁾ al evaluar la motilidad intestinal del extracto de *Punica granatum* trabajando con el extracto de las semillas de dicha planta. Otro resultado parecido lo obtuvieron E. Qnais y cols. que comprobaron el efecto antidiarreico del extracto acuoso del pericarpio de la granada en ratas ⁽⁵¹⁾.

Utilizando diferentes solventes se pudo establecer su solubilidad, siendo soluble en Agua, Etanol y Cloroformo. Su solubilidad en agua facilitó su reconstitución del extracto en este solvente para su posterior administración orogástrica y la determinación de sus diferentes efectos farmacológicos. Se presume que los efectos farmacológicos de esta especie vegetal se deban a la presencia de flavonoides y alcaloides. El efecto sobre la motilidad gastrointestinal se le atribuye

en su uso popular tanto en Perú como en los Estados Unidos ⁽⁴¹⁾, además de las propiedades digestiva, depurativa de la sangre y diurética, entre las más importantes ⁽⁴¹⁾.

En relación al efecto diurético de *S. pinnata* en dosis de 100 y 200 mg/kg mostró un efecto significativo en comparación con el grupo control de solución salina normal (Tabla 12) en la mayor dosis administrada 200 mg/kg (Figura 3). El efecto diurético se puede atribuir a la presencia de flavonoides y compuestos fenólicos. La furosemida ocasionó un mayor efecto diurético comparada con *S. pinnata* de significación estadística a partir de la primera hora de medición de la orina. A partir de la cuarta hora, el aumento en volumen de orina no fue significativo. (Tabla 11). La furosemida es un diurético de asa que ha sido utilizado ampliamente en este modelo de diuresis, incluidos varios estudios con especies vegetales ^(52,53,54). El inicio del efecto diurético de *Schkuhria pinnata* “canchalagua” es retardado comparado con la furosemida, lo que puede obedecer a factores farmacocinéticas principalmente o farmacodinámicos de los principios activos de la planta ⁽⁵⁵⁾.

Se requieren más estudios con el objetivo de determinar los mecanismos de acción y toxicidad, y aislar los principios activos de *Schkuhria pinnata*.

Además, se deben realizar estudios sobre la interacción de la planta con medicamentos de uso frecuente en la práctica médica de nuestro país, ya que un gran segmento de la población consume fitofármacos con la errónea creencia común de que no presentan efectos adversos ni interacciones medicamentosas. La continuación de estos estudios se justifica por el uso difundido de la planta *Schkuhria pinnata* “canchalagua” entre la población que practica medicina herbolaria y por el desconocimiento de su eficacia sobre los tratamientos convencionales para trastornos gastroentéricos y renales.

VI. CONCLUSIONES

1. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze “CANCHALAGUA” son principalmente alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos y taninos. Seguidos por triterpenoides y esteroides.
2. La administración oral de 100 mg/Kg de la solución acuosa reconstituida del extracto etanólico a 96° ha mostrado un 62.16% de eficacia gastroprotectora ($p < 0.05$) en ratas albinas, con inducción de úlcera gástrica por etanol con respecto a la ulceración del grupo control en base a las escalas de Lacroix & Guillaume y de Marhuenda.
3. La administración oral de 100 y 200 mg/Kg de la solución acuosa reconstituida del extracto etanólico a 96° presentó efecto diurético a mayor dosis en el modelo utilizado, con respecto al grupo control.
4. La administración oral de 100 y 200 mg/Kg de la solución acuosa reconstituida del extracto etanólico a 96° presentó efecto sobre la motilidad intestinal a menor dosis en el modelo por la administración de carbón activado frente al grupo control.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Kvist L, Oré I, Gonzales A, Llapapasca C.** Estudio de plantas medicinales en la amazonía peruana: una evaluación de ocho métodos etnobotánicos. *Folia amazónica*. 2001. Vol. 12 (1-2).
2. **Soler B, Porto M.** Experiencia cubana en el estudio y aplicación de medicamentos herbarios. *Rev Cubana de Plant Med* 1997; 2(1):30-34.
3. **Toso R, Toribio M, Mengelle P, Boeris M.** Plantas de la provincia de La Pampa, Argentina, con actividad gastroprotectora y antiespasmódica.
4. **Isaza J.** Taninos o polifenoles vegetales. *Scientia et Technica*. Año XIII. 2007. N°33.
5. **Brack A.** Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles en el Perú. Cuzco: CBC; 1999.
6. **Calduch M.** *Schuhria pinnata* (Lam) O. Kuntze; adventicia nueva para la Flora Española; 1990.
7. **Flores R.** Atlas de las plantas medicinales y curativas. Ediciones Cultural S.A. Madrid-España. 1997.
8. **Osuna L, Tapia M, Aguilar A.** Plantas medicinales de la Medicina Tradicional Mexicana para tratar afecciones gastrointestinales: estudio etnobotánico, fitoquímico y farmacológico. Primera edición. Barcelona: Editorial Universitat de Barcelona; 2006.
9. **Gadano A, Gurni A, Carballo M.** Screening Genotóxico de Hierbas Medicinales utilizadas en la medicina Tradicional Argentina. *Acta toxicológica argentina* (2004) 12 (1): 2-8.
10. **Nam N.** Naturally occurring NF-KappaB inhibitors. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2006; 6(8): 945-51.
11. **Pacciaroni A, Sosa V, Ariza L, Oberti J.** "Sesquiterpene lactones from *Schkuhria pinnata*." *Phytochemistry*. 1995; 39(1): 127-131.
12. **Ganzer U, Jakupovic J.** "Schkuhripinnatolides, unusual sesquiterpene lactones from *Schkuhria pinnata*." *Phytochemistry*. 1990; 29(2): 535-539.
13. **Muthaura CN, Rukunga GM, Chhabra SC, Omar SA, Guantai AN, Gathirwa JW, Tolo FM, et al.** "Antimalarial activity of some plants

- traditionally used in Meru district of Kenya." *Phytother. Res.* 2007; 21(9):860-7.
14. **Muñoz V, Sauvain M, Bourdy G, Arrazola S, Callapa J, Ruiz G, Choque J, et al.** A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach. Part III. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by Alenos Indians. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 71(1/2): 123-131.
 15. **Rzedowski G, Rzedowski J.** Flora fanerogámica del Valle de México. 2a ed. Instituto de Ecología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México.2001.
 16. **Heisser Ch.** A revisión of the genus *Schkuhria*. *Annals of the Missouri Botanical Garden.* 1945. vol. 32, núm. 3.
 17. **Cabrera A.** Manual de la Flora de los alrededores de Buenos Aires. Buenos Aires, 1953.
 18. **Sainz S, Saperas E, Pique J.** Enfermedades de estómago y del duodeno. En : Farreraz R.. *Medicina Interna.* 15^a ed. Barcelona. Harcourt; 2004: 71-106.
 19. **Velez H , Borrero J, Restrepo J, Rojas W.** Fundamentos de medicina gastroenterología, Hepatología – Nutrición. 3^a ed. Medellín.1995: 121-48.
 20. **Montes P, Salazar S, Monge E.** Cambios en la epidemiología de la Úlcera Péptica y su relación con la infección con *Helicobacter pylori*. Hospital Daniel Carrión 2000-2005. *Rev. Gastroenterol. Perú,* oct./dic. 2007, vol.27, no.4, p.382-388.
 21. **Ramírez-Ramos A, Watanabe-Yamamoto A, Takano-Morón J, Gilman R, Recavarren S .** Decrease in prevalence of peptic ulcer and gastric adenocarcinoma at the Policlínico Peruano Japonés, Lima, Peru, between the years 1985 and 2002. Analysis of 31,446 patients. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36:139-146.
 22. **Klein P, Gilman R, Leon-Barua R, Díaz F, Smith E.** The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. *Am J Gastroenterol.* 1994;89: 2196-2200.
 23. **Phillipson M, Johansson ME, Henriksnäs J, Gendler SJ, Sandler S, Persson AE, Hansson GC, et al.** The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;0295 (4): G806-12.

24. **Gardner L, Hiatt J.** Texto Atlas de Histología. 2^a ed. México: Mc Graw Hill. 2002: 366-78.
25. **Ganong WF.** (ed.). Fisiología Médica. Décimo sexta edición. El Manual Moderno, México D.F., México, 1998.
26. **Begg LM, O'Sullivan CB.** The prevalence and distribution of gastric ulceration in 345 racehorses. *Aust Vet J.* 2003; 81:199-201.
27. **Takeuchi K, Suzuki K, Araki H, Mizoguchi H, Sugamoto S, Umdeda MJ.** Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide in gastroduodenal ulcerogenic responses induced in rats by hypothermic stress. *J Physiol Paris.* 1999; 93:423-431.
28. **Doucet MY, Vrins AA, Dionne R, Alva R, Ericsson G.** Efficacy of a paste formulation of omeprazole for the treatment of naturally occurring gastric ulcers in training standardbred racehorses in Canada. *Can Vet J.* 2003;44(7):581-585.
29. **Takeuchi K, Tanaka A, Hayashi Y, Kubo Y.** Functional mechanism underlying COX-2 expression following administration of indomethacin in rat stomachs: importance of gastric hypermotility. *Dig Dis Sci.* 2004; 49:180-187.
30. **Ota S.** NSAID ulcer. Japanese guideline for the management of gastric ulcer. 2nd ed. Tokyo: Jiho Inc, 2007: 101-106.
31. **Mizokami Y.** Efficacy and safety of rabeprazole in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcer in Japan. *World J Gastroenterol.* 2009 October 28; 15(40): 5097–5102.
32. **Jun Wang, Kehu Yang, Bin Ma, Jinhui Tian, Yali Liu, Zhenggang Bai, Lei Jiang, et al.** Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol.* 2009 April; 23(4): 287–299.
33. **CYTED.** Manual de Técnicas de Investigación. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-1. Búsqueda de Principios Bioactivos en Plantas de la Región. 1995. pág.220.

34. **Lock de Ugaz ,O.** Investigación fitoquímica – Métodos en el Estudio de Productos Naturales. Lima – Perú. Fondo editorial Pontificia Universidad Católica del Perú. 1988.
35. **CYTED.** Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. "Manual de Técnicas de Investigación". 1995.
36. **Lacroix P, Guillaume P.** Gastrointestinal Models. Intestinal Transit and Ulcerogenic activity in the rat. Current Protocols in Pharmacology. Jhon Wiley. 1998. Unit 5.3.1 – 5.3.8.
37. **Arroyo J, Rojas J, Chenguayen J.** Manual de Modelos Experimentales de Farmacología. Primera Edición. Lima-Perú. Publicaciones ASDIMOR. 2004.
38. **León M, Tillán J, Hernández A, Cárdenas J, Calzada S.** Efecto diurético y toxicidad aguda del *Orthosiphon aristatus* Blume (té de riñón). Revista cubana de plantas medicinales. 1996; 1(3): 26-30.
39. **Isea G, Rodríguez I, Gil M, Sánchez E.** Efecto diurético del extracto acuoso de pericarpio de melón (*Cucumis Melo* L variedad reticulatus Naud) en ratas. Rev Cubana Plant Med.2008. (13).2
40. **POL O, PUIG M.** Reversal of tolerance to the antitransit effects of morphine during acute intestinal inflammation in mice. Br. J. Pharmacol., 1997: 122, 1216–1222.
41. **Arbos J, Zegri A, López-Soriano F, Argiles J.** A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. Arch Int Physiol Biochim Biophys 1993;101:10-5.
42. **Bohlmann F, Zdero C.** "Naturally occurring terpene derivatives. 102. New nerol derivatives and a new class of dihydrocinnamyl alcohol derivates from *Schkuhria* species." *Phytochemistry*. 1977: 780-781.
43. **Bohlmann F, Zdero C.** Naturally occurring terpene derivatives. Part 373. A helangiolide from *Schkuhria pinnata*." *Phytochemistry*. 1981: 2431-2432.
44. **Raintree Nutrition, Tropical Base Databank.** Inc Carson City, Nevada 89701. 2006. Database File for.
45. **Bucciarelli A, Skliar M.** Plantas medicinales de Argentina con actividad gastroprotectora. Ars Pharm 2007; 48 (4): 361-369.
46. **Taylor P.** Agonistas colinérgicos. En Goodman Gilman A, Goodman LS. Gilman A. (ed.) - Las bases farmacológicas de la terapéutica. Sexta

- edición. Editorial Médica Panamericana, Madrid, España, 1985, pag. 105-113.
47. **Longanga A, Vercruysse A, Foriers A.** Contribution to the ethnobotanical, phytochemical and pharmacological studies of traditionally used medicinal plants in the treatment of dysentery and diarrhea in Lomela area, Democratic Republic of Congo (DRC). *J Ethnopharmacol* 2000, 71:411-423.
 48. **Pass M, Heath T.** The effect of *Lantana camara* on intestinal motility in sheep. *J Comp Path* 1978, 88:149-156.
 49. **Sairam K, Hemalatha S,** Ashok Kumar, Srinivasan T, Jai Ganesh, M. Shankar, S. Venkataraman Evaluation of anti-diarrhoeal activity in seed extracts of *Mangifera indica* *Journal of Ethnopharmacology*, , Volume 84, Issue 1, January 2003, Pages 11-15.
 50. **Das AK, Mandal SC, Banerjee SK, Sinha S, Das J, Saha BP, Pal M.** Studies on antidiarrhoeal activity of *Punica granatum* seed extract in rats. Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Engineering and Technology, Jadavpur University, Calcutta, India. *J Ethnopharmacol*. 1999 Dec 15;68(1-3):205-8.
 51. **Qnais E, Elokda A, Abu Y, Ghalyun A, Abdulla F.** Anti diarrheal Activity of the Aqueous Extract of *Punica granatum* (Pomegranate) Peels *Pharmaceutical Biology*, Volume 45, Issue 9 November 2007 , pages 715 – 720.
 52. **Camargo M, Berdeja B, Miranda G.** Diuretic effect of the aqueous extract of *Bidens odorata* in the rat. *J Ethnopharmacol* 2004;95:363-6.
 53. **Maghrani M, Zeggwagh N, Haloui M, Eddouks M.** Acute diuretic effect of aqueous extract of *Retama raetam* in normal rats. *J Ethnopharmacol* 2005;99:31-5.
 54. **Colmenares A, Ramírez A.** *Salvia scutellarioides*. Treinta plantas medicinales del Valle del Cauca, fundamentos fitoquímicos y farmacológicos que sustentan sus usos. Cali: Feriva; 2001. p.49-50.
 55. **Piñeros C, García H, Iregui A, Prias E, Perdomo C.** Farmacocinética y farmacodinamia de los preparados naturales. *Plantas medicinales: compendio de farmacología vegetal*. Bogota: Fedicor; 1991. p.42-83.

ANEXOS



La Molina, 26 de setiembre de 2008

CONSTANCIA

Mediante la presente se informa que los ejemplares de "canchalagua" Adquiridos en el mercado de La Victoria, provincia de Lima, Departamento de Lima, Por el Sr, Francisco Ramirez Cruz, han sido remitidos al herbario de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Agraria La Molina (MOL) para su determinación Taxonómica. El examen y reconocimiento de los caracteres morfológicos de orden cualitativo y cuantitativo en dicho espécimen permiten concluir que los mismos corresponden a la entidad *Schkuhria pinnata (Lamarck) Kuntze*.

A continuación se adjunta la sistemática de la especie siguiendo los lineamientos de Cronquist (1) :

Reino Plantae
División Magnoliophyta
Clase Magnoliopsida
Subclase Magnoliidae
Orden Asterales
Familia Asteraceae
Género *Schkuhria*
Especie *Schkuhria pinnata (Lamarck) Kuntze*

(1) Cronquist, A. 1981. An Integrated System of Classification of Flowering Plants. Columbia Univ. Press. Nueva York.




Mg. Sc. Mercedes Flores Pimentel



Figura 6. *S. pinnata* (ejemplar fresco antes del desecado)



Figura 7. *S. pinnata* (ejemplar desecado en estufa)

ESPECIE VEGETAL *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze

ELABORACION DEL EXTRACTO ETANOLICO



Figura 8. Preparación del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* L



Figura 9. Aspecto macroscópico del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* L.

ANÁLISIS CUALITATIVO DEL EXTRACTO ETANOLICO



Figura 10. Reactivos empleados análisis cualitativo (marcha fitoquímica).



Figura 11. Lectura del análisis cualitativo del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* L

EFFECTO GASTROPROTECTOR

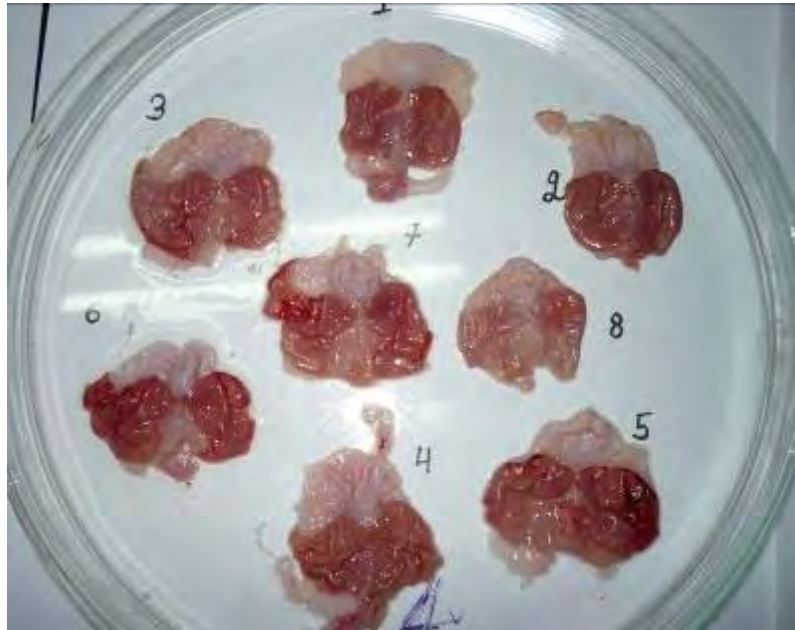


Figura 12. Exposición de estómagos para evaluación macroscópica de úlceras gástricas.



Figura 13. Valoración de ulceración gástrica. Omepr.: Omeprazol 20 mg/kg.

Tto 1: *Schkuhria pinnata* 100 mg/kg. Tto: *Schkuhria pinnata* 200 mg/kg Suero F: Control.

EFFECTO GASTROPROTECTOR



Figura 14. Tratamiento con extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* 100 mg/kg.



Figura 15. Tratamiento con extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* 200 mg/kg.

EFEECTO GASTROPROTECTOR



Figura 16. Tratamiento con omeprazol 20 mg/kg

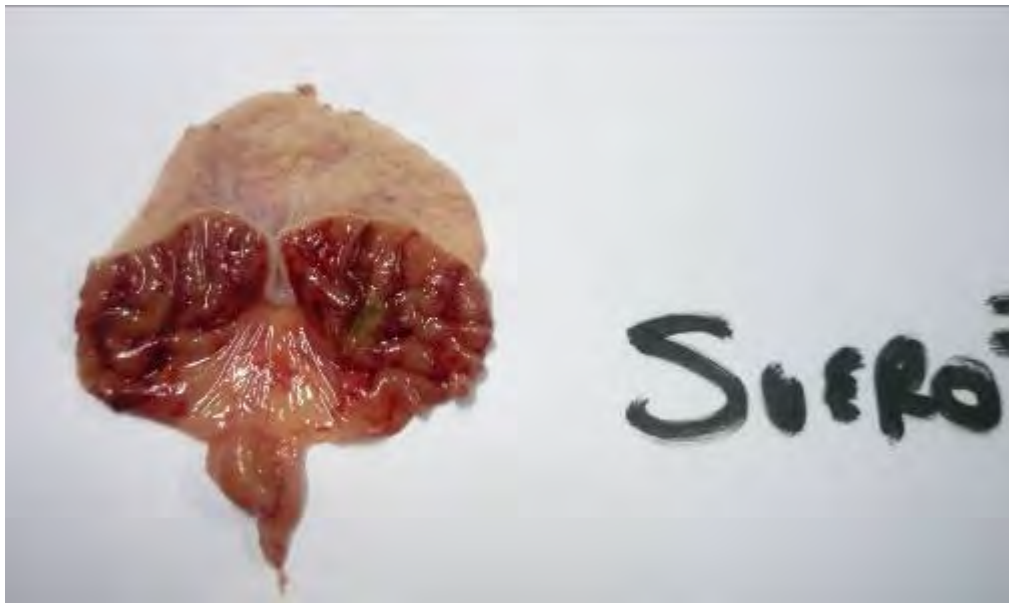


Figura 17. Grupo control (suero fisiológico)

PRUEBA DE DIURESIS



Figura 18. Dosificación oral del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* 200 mg/kg en ratas albinas.

EFFECTO SOBRE MOTILIDAD INTESTINAL



Figura 19. Dosificación oral del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* L.



Figura 20. Medida del avance del carbón activado.

EFFECTO SOBRE MOTILIDAD INTESTINAL



Figura 21. Extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* 100 mg/kg. Avance del carbón activado.



Figura 22. Extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* 200 mg/kg. Avance del carbón activado. Vista panorámica