

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**SEGURIDAD DE LA DOSIS DEL LATÉX DE *Synadenium grantii*
(EUPHORBIACEAE) EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS
INDUCIDAS A *Rattus norvegicus var. albinus*.**

AUTOR: RODRÍGUEZ CARBONELL, JUAN AARÓN

ASESOR: CÁCERES ANDONAIRE, ELENA ADELA

TRUJILLO – PERÚ

2020

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**SEGURIDAD DE LA DOSIS DEL LATÉX DE *Synadenium grantii*
(EUPHORBIACEAE) EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS
INDUCIDAS A *Rattus norvegicus var. albinus*.**

AUTOR: RODRIGUEZ CARBONELL, JUAN AARÓN

ASESOR: CÁCERES ANDONAIRE, ELENA ADELA

TRUJILLO – PERÚ

2020

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi protector y principal guía en cada uno de mis sueños, por su amor incondicional durante mi vida.

A mis padres, por todo el esfuerzo, valores y enseñanzas cimentadas.

Gracias por enseñarme que lo más importante siempre es ayudar a los demás, por todo su apoyo, cariño y amor.

Juan Aarón

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi asesora la Dra. Elena Cáceres Andonaire por aceptar guiarme desde el inicio en este proyecto, por aclarar siempre mis dudas; y además por su enorme paciencia y motivación espiritual.

Agradezco al señor Luis Lujan, por su paciencia, experiencia y enseñanza durante el desarrollo de la tesis.

Agradecimiento especial a mi tío Pool Rodríguez y Antonio Rodríguez, por su apoyo incondicional.

Juan Aarón.

RESUMEN

El propósito de esta investigación fue determinar la seguridad de la dosis de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en el tratamiento de lesiones gástricas de tipo inflamatorias, inducidas a *Rattus norvegicus var. albinus*.

Para este estudio cuasi experimental, longitudinal y prospectivo, se trabajó con una muestra seleccionada de 30 especímenes divididos en 5 subgrupos a los que se administró 3 mL de tres diluciones de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en dosis de V gotas (Grupo 1), IX gotas (Grupo 2) y XVIII gotas (Grupo 3) diluidas en 250 mL de agua destilada; 10 mg/5mL de Omeprazol (Grupo 4), y un grupo control con 4 mL de agua destilada (Grupo 5). Todos los especímenes recibieron las sustancias por vía sonda orogástrica. Las lesiones gástricas se analizaron a través de la evaluación macroscópica del estómago mediante la escala de Marhuenda. Y la seguridad del látex, se evaluó mediante la determinación de los efectos adversos y tasa de mortalidad.

Según el análisis de los resultados, se determinó que la dosis de 3 mL (IX gotas/250 mL) de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) provocó un porcentaje de inhibición de lesiones gástricas inflamatorias del 6.25%; en comparación con Omeprazol, con un 40%. En esta misma dosis, el *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) administrado durante 5 días consecutivos provocó en el 60% de los especímenes (Grupo 2), un aumento en su frecuencia cardiaca. Concluyendo que la dosis de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) ha evidenciado no ser seguro como tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias, inducidas por indometacina a *Rattus norvegicus var. albinus*., con efectos adversos a nivel cardiaco y en mucosa gástrica.

Palabras clave: Dosis, indometacina, lesiones gástricas, seguridad, *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae), toxicidad aguda, úlcera gástrica.

ABSTRACT

The purpose of this investigation was to determine the safety of the latex dose of *Synadenium grantii* (*Euphorbiaceae*) in the treatment of inflammatory gastric lesions induced to *Rattus norvegicus var. albinus*.

For this quasi-experimental, longitudinal and prospective study, we worked with a selected sample of 30 specimens divided into 5 subgroups to which 3 mL of three latex dilutions of *Synadenium grantii* (*Euphorbiaceae*) were administered in doses of V drops (Group 1) , IX drops (Group 2) and XVIII drops (Group 3) diluted in 250 mL of distilled water; 10 mg / 5mL of Omeprazole (Group 4), and a control group with 4 mL of distilled water (Group 5). All the specimens received the substances by orogastric tube. Gastric lesions were analyzed through macroscopic evaluation of the stomach using the Marhuenda scale. And the safety of latex was evaluated by determining the adverse effects and mortality rate.

According to the analysis of the results, it was determined that the dose of 3 mL (IX drops / 250 mL) of *Synadenium grantii* (*Euphorbiaceae*) latex caused a percentage of inhibition of inflammatory gastric lesions of 6.25%; compared to Omeprazole, with 40%. At the same dose, *Synadenium grantii* (*Euphorbiaceae*) administered for 5 consecutive days caused 60% of the specimens (Group 2), an increase in their heart rate. Concluding that the latex dose of *Synadenium grantii* (*Euphorbiaceae*) has not been shown to be safe as a treatment for inflammatory gastric lesions induced by indomethacin to *Rattus norvegicus var. albinus.*, with adverse effects on the heart and gastric mucosa.

Key words: Dose, Indomethacin, gastric lesions, safety, *Synadenium grantii*, toxicidad aguda, gastric ulcer, acute toxicity.

ÍNDICE

DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
ÍNDICE	viii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS	ix
I. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Problema de investigación.....	16
1.2. Objetivos.	16
1.2.1 General:	16
1.2.2 Específicos:	17
1.3. Justificación del estudio.....	17
II. MARCO DE REFERENCIA	18
2.1. Antecedentes del estudio.	18
2.2. Marco teórico.....	21
2.3. Marco conceptual.	30
2.4. Sistema de hipótesis.	31
2.5. Variables e indicadores.: Operacionalización de las variables	32
III. METODOLOGÍA EMPLEADA	33
3.1. Tipo y nivel de investigación.	33
3.2. Población y muestra de estudio.	33
3.2.1 Población de estudio:.....	33
3.2.2 Muestra:	33
3.3. Diseño de investigación.....	36
3.4. Técnicas e instrumentos de investigación.	38
3.5. Procesamiento y análisis de datos.	38
IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	42
4.1. Análisis de resultados:	42
4.2. Docimasia de Hipótesis.	48
V. DISCUSIÓN	50
VI. CONCLUSIONES	55
VII. RECOMENDACIONES	56

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
ANEXOS	61
Anexo 01: Instrumentos de recolección de datos	61
Ficha de Observación 1.....	61
Ficha de observación 2	61
Ficha de observación 3	62
Anexo 02: Evidencia de la ejecución:.....	63
Anexo 03: Resolución que aprueba el proyecto de investigación	78
Anexo 04: Constancia de la Institución u organización donde se ha desarrollado la propuesta de investigación	79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 01: Porcentaje de inhibición de lesiones gástricas inflamatorias inducidas en grupos experimentales (1,2,3,4) y control de *Rattus norvegicus var. albinus*.

Tabla N° 02: Tasa de mortalidad de cada grupos experimentales (1,2,3,4) y control de *Rattus norvegicus var. albinus*.

Tabla N° 03: Resultado de datos cruzados grupos de estudio y su seguridad

Tabla N° 04: Prueba de hipótesis

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 01: Efectos adversos de la administración de 3mL (V gotas de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae)/250 mL de agua destilada) en el GE1, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.

Gráfico N° 02: Efectos adversos de la administración de 3mL (IX gotas de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae)/250 mL de agua destilada) en el GE2, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.

Gráfico N° 03: Efectos adversos de la administración de 3mL (XVIII gotas de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae)/250 mL de agua destilada) en el GE3, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.

Gráfico N° 04: Efectos adversos de la administración de 5mL de 10 mg de Omeprazol/5 mL de agua destilada en el GE4, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.

Gráfico N° 05: Efectos adversos de la administración de 4mL de agua destilada en el GC, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.

Gráfico N° 06: Efecto del látex de *Synadenium grantii* sobre la frecuencia cardiaca con valores previos y al minuto en 25 *Rattus norvegicus var. albinus* versus omeprazol y agua destilada

Gráfico N° 07: Efecto del látex de *Synadenium grantii* sobre la frecuencia cardiaca con valores previos y a los 5 minutos, en 25 *Rattus norvegicus var. albinus* versus omeprazol y agua destilada

I. INTRODUCCIÓN

Dentro de nuestra sociedad, existen diversos factores a lo largo del día que logran ocasionar lesiones gástricas y que paulatinamente progresan en la historia natural de la enfermedad ácido-péptica.

Con una prevalencia estimada del 5-10% de la población en general, diversos autores la consideran como una enfermedad frecuente, ya que es repetitivo encontrarla en la práctica clínica diaria y/o asociada a otras patologías(1,2). Debido a su alta prevalencia silente es común encontrar, que al menos un 25% de esta misma población, puede llegar a presentar complicaciones y/o requerir atención hospitalaria(2).

A pesar de esto, se encontró limitaciones en la revisión bibliográfica nacional, debido a la falta de investigaciones sobre mortalidad respecto a esta enfermedad en los últimos 10 años. Encontrando solo un reporte actualizado, con un mayor porcentaje de mortalidad en varones (67,1%)(3); siendo en ambos géneros, la mortalidad ligeramente alta en Huancavelica (3,8%) y Huánuco (2,3%)(3). Estos departamentos que coinciden con un estado socioeconómico bajo, al poco acceso y desconfianza al tratamiento médico de estas lesiones.

Asimismo, en nuestro país se reporta una baja en su prevalencia, tanto en las úlceras duodenales como gástricas, solo en la población de nivel medio en adelante, capaces de solventar estos productos farmacéuticos(3).

Entre estos fármacos, tenemos como ejemplo a la familia de los inhibidores de bombas de protones; de estas dependen la fabricación del ácido clorhídrico(4). Siendo así un tratamiento usual para lesiones gástricas, de bajo costo y de amplia distribución(5). Sin embargo, la población rural por desconocimiento, desconfianza o tradición, continua empleando y promoviendo el uso de diversas sustancias provenientes de la tierra, para tratar infinidad de enfermedades sin un sustento científico de base.(6)

Generación tras generación se fue inculcando el uso de flora vegetal de cada país. Se estima más de 25 mil plantas entre Brasil y Perú en su Amazonía, y que solo sabemos y/o hacemos uso de sus propiedades, menos del 1%(7). Siendo así, que, durante el último siglo se ha ido revelando la presencia de diversas sustancias implicadas en la medicina tradicional debido al interés en la búsqueda de alternativas a la medicina convencional.

Tal es el caso del género *Synadenium*, conjunto de plantas, siendo asociadas a diversas propiedades, como antitumorales, antiinflamatorias, proteolíticas, acción fibrinolítica e inmunoregulación(7,8), pero pocos estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento de lesiones gástricas(9) y no se ha encontrado estudios con mejores poblaciones que garanticen seguridad a dosis de tratamiento de las lesiones gástricas.

Como es sabido, para el uso y comercialización de una sustancia, es necesario no solo basarse en la experiencia empírica y por tradición; si no, el poder demostrar in vivo sus efectos y probar la seguridad del látex a dosis que tengan efecto sobre las lesiones gástricas.

1.1. Problema de investigación.

¿Cuál es la seguridad de la dosis de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias, inducidas a *Rattus norvegicus var albinus*?

1.2. Objetivos.

1.2.1 General:

Determinar la seguridad de la dosis de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias, inducidas con indometacina en *Rattus norvegicus var. albinus*.

1.2.2 Específicos:

- Determinar la dosis de látex del *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) que presenta actividad protectora en lesiones gástricas inflamatorias, inducidas con indometacina en *Rattus norvegicus var. albinus*.
- Determinar las reacciones adversas de la dosis del látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) que presenta actividad protectora en lesiones gástricas inflamatorias, inducidas con indometacina en *Rattus norvegicus var. albinus*.
- Determinar la tasa de mortalidad de la dosis del látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en *Rattus norvegicus var. albinus*.

1.3. Justificación del estudio.

En la actualidad, existen una infinidad de agentes gastro-lesivos que conlleva a una enfermedad ulcero-péptica, siendo un trastorno silente, que, si bien se podría usar fármacos para mejorar el curso de la enfermedad, presentan un costo moderado y múltiples efectos adversos por la necesaria administración continua; como es el caso del uso de inhibidores de bomba de protones o análogos de las prostaglandinas, por consiguiente, abandono farmacológico.

En nuestro medio y estilo de vida, representa cada vez un problema mayor encontrar fármacos ideales, ya sea por el desarrollo de alergias o falta de adherencia al tratamiento continuo. Por eso, resulta importante e indispensable realizar estudios que permitan aprobar el consumo de productos alternativos de origen natural a bajo costo.

Con este estudio se busca evidenciar, la seguridad del látex de *Synadenium grantii* a dosis de protección en lesiones gástricas inflamatorias inducidas; cuyos componentes se les ha otorgado varias propiedades solo de manera

empírica en los últimos 30 años. Para este fin, se justifica el promover diversos estudios e investigaciones que tengan el objetivo de generar productos a base de la naturaleza, siendo necesario realizar investigaciones en animales de experimentación.

Los beneficios de este estudio apuntan directamente a ser un adyuvante de la industria farmacéutica, complementar a las futuras investigaciones, y principalmente aportar conocimiento sobre la protección gástrica y seguridad del látex, abriendo así la posibilidad de realizar mayores investigaciones que permitan conocer propiedades in vivo del látex del *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae).

Finalmente, existe escasez de estudios del empleo de este látex como alternativa terapéutica para el manejo de úlceras pépticas u otros usos antiinflamatorios, y la evidente falta de información sobre toxicidad dependiente del consumo agudo y/o crónico de estos compuestos.

II. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Antecedentes del estudio.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de antecedentes relacionadas a las variables de estudio, y se evidenció la falta de progresión en las investigaciones, desarrollo o innovación nula de estas mismas; por ejemplo, la investigación realizada por Costa y col. en Brasil, 2012 desarrollaron un estudio experimental, durante el periodo enero 2012 - febrero 2012, exponiendo a 30 *Rattus norvegicus* a Indometacina, un fármaco inductor de lesiones gástricas inflamatorias. Donde a 6 especímenes se les administró solución salina, 6 más con omeprazol, 6 con ranitidina, 6 con el látex puro y 6 con látex disuelto de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae). Cabe resaltar que el método de administración fue por vía oral ad libitum y el uso de indometacina por vía subcutánea. En los resultados, se evidenció que el látex diluido mostró un 6% de reducción de las lesiones gástricas inflamatorias; sin embargo, el concentrado de látex puro demostró un valor de inhibición de lesiones gástrica del 90% a comparación del resto. Costa

y col concluyeron que el látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en contacto con la mucosa gástrica, podría generar una barrera protectora que impediría el daño causado por agentes lesivos a la mucosa gástrica, como lo fue el etanol y/o indometacina(9). Añadiendo que en este estudio solo se logró medir el efecto agudo de la exposición al látex, y no una exposición prolongada, visualización de alteraciones histológicas y/o efectos adversos.

Los investigadores Thais y col. en el año 2013 desarrollaron un estudio sobre la evaluación antitumoral del *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) contra el melanoma; concluyendo que el látex presentó una reducción tumoral en el 40%, en animales de experimentación y demostraron que el *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) a concentraciones dependientes, causaba la muerte de células específicas, en la fase S-G2/M(8) mediante disminución de radicales libres y disminución de la inflamación producto del cáncer. Sin embargo, no especificaron datos de toxicidad a exposición prolongada o signos clínicos en los animales de experimentación que demuestren efectos adversos.

En la investigación de Shamkant B. Badgujar en India 2014, se reporta que *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) está siendo usado de manera empírica por la población indígena, para detener hemorragias. El método que realizó fue extraer el látex a 0-5° C, homogenizada, filtrada y centrifugada a 16,000 c/m por 45 minutos y almacenada a 4°; finalmente se logró concentrar y ser administrado. Según los resultados de la investigación, se comparó el tiempo de coagulación en 12 tubos por preparación con 500 uL de sangre cada uno, teniendo un efecto hemostático. Esto se logra disminuyendo el tiempo de sangrado y aumentando el proceso de coagulación. Badjujar propone que este efecto se debe a proteasas afines a cisteína. Este estudio si logra concluir que, mediante su extracto, no se encontraron riesgos de toxicidad(10).

También, Munhoz y col en el año 2014 en Brasil, en su investigación lograron identificar los componentes químicos del *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en un estudio sobre la inhibición de radicales libres y antiinflamatorios. Mediante el uso de un espectro UV, se logró reconocer a compuestos fenólicos,

hidrocarburos, terpenos, antocianinas, lecitinas, proteasas, flavinoides, compuestos aromáticos, euphol y lanosterol; los cuales tuvieron acción contra la mieloperoxidasa, inhibiendo la producción de radicales libres(11).

Recientemente, Jesuíno y col. en Brasil 2018 desarrollaron un estudio experimental sobre el efecto del látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en dosis de 1, 3, 10, 30 y 100 mg/kg en ratones, a los que se les indujo dolor pélvico con dosis de oxitocina. Demostrando que el efecto analgésico del látex diluido tuvo similitud con el grupo control con ibuprofeno(12). Sin embargo, el compuesto descrito como 3,4,12,13-tetracetylphorbol-20-phenylacetato, un phorbol concentrado del látex, tuvo una reducción significativa mayor del 49-65% que los grupos anteriores, encontrando que la oxitocina reducía el área uterina, y el compuesto la aumentaba en dosis de 10-100 mg/kg sin reducir el peso del útero. Además, se encontró una disminución del edema en lamina propia y una arquitectura histológica preservada sin signos inflamatorios en el endometrio(12)

Con respecto a los efectos adversos del látex, se encontró un caso clínico publicado en Brasil, por Docampo y col. en 2010; quienes reportaron un incidente en su centro de salud; una menor de 4 años, eutrófica que presentó erupción eritematosa, pruriginosa, descamativa, edema bpalpebral, bilateral y secreción seropurulenta que disminuía su campo visual. Como antecedente, su madre refiere que su menor hija ingirió tallos y hojas de una planta. Al momento de la anamnesis, la menor la describió como una planta con flores llamativas, teñidas de rojo y hojas verdes, conocida como “lechero africano”, planta cuyas características morfológicas y taxonómicas describen al *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae). En la analítica se evidenció leucocitosis ($14\ 300\ \text{mm}^3$). Con diagnóstico de eritrodermia, el plan terapéutico requirió hidratación endovenosa, analgésicos tópicos, gotas oftálmicas de eritromicina y vitamina A. Se le otorgó a esta reacción al éster del 4-desoxiforbol, que lesiona queratinocitos e inflamación sin mediador alérgico(13).

2.2. Marco teórico.

Dentro de las lesiones gástricas, de etiología diversa; con mayor frecuencia toma la posta el curso natural de la patogénesis de tipo inflamatorias y úlcera gástrica. Para esto, debemos comprender el funcionamiento fisiológico del estómago para conocer la ubicación exacta del desequilibrio en la homeostasis.

La secreción de ácido clorhídrico, está a cargo principalmente de las células parietales u oxínticas, las cuales segregan un aproximado de 160 ml por cada litro de solución, llegando a un pH de 0,8(14).

Para la formación de este compuesto, el ion cloro, es llevado por canales activos desde las células parietales hacia la luz canalicular; estos canales son voltaje-dependientes, por lo que ante la carga negativa del Cloro, inducen una difusión pasiva del potasio (K^+) con el fin de contrarrestar el voltaje negativo(14). Por otro lado, dentro del citoplasma, el agua se separa en iones hidrogeno e hidroxilo. El ion hidrógeno es segregado a los canalículos, por una bomba de H^+/K^+ ATPasa de transporte activo.

Por lo que los iones potasio que habían ingresado para contrarrestar el voltaje negativo, terminan por ser intercambiados por iones hidrógeno, los cuales finalmente, se unirán al cloro para formar una sustancia ácida, conocida como ácido clorhídrico(14).

Como producto final se tiene, además, el anhídrido carbónico. Esta molécula se encargará de realizar funciones de buffer, difundiendo a la zona extracelular por medio de un intercambiador de ion cloro y aminorando el daño del epitelio ante la exposición del ácido clorhídrico(2,14)

Por el contrario, para contrarrestar esta secreción ácida, se secreta moco en el estómago por las propias glándulas pilóricas, siendo su función principal, proteger la pared gástrica de la digestión enzimática cuando hay estasis en el canal pilórico, antes de iniciar el vaciamiento gástrico(14). Este moco secretado en el píloro, solo es uno de un conjunto de componentes encargados de la

protección gástrica, como lo son el moco, bicarbonato, flujo sanguíneo y prostaglandinas. Especialmente el rol de la prostaglandina PGE2 es fundamental, debido a que se encarga de aumentar la secreción de moco gástrico, reducir la propia secreción gástrica, estabilizar la membrana lisosomal e incrementar el flujo sanguíneo en la superficie de la mucosa gástrica(4,15).

Respecto a la fisiopatología de la úlcera péptica, podemos afirmar, que se debe a un aumento en la secreción gástrica o disminución de la protección mucosa en el trayecto gástrico, en zonas donde se ha perdido la continuidad de la pared del estómago o duodeno hasta la muscularis mucosae sin sobrepasar la serosa(4,14). En su gran mayoría estas lesiones son crónicas y únicas, pero también pueden ser múltiples en un 5-20% de casos(1,2,5).

Se resalta que la secreción gástrica se producirá durante un conjunto de estímulos endocrinos, paracrinos y neural(5). Y ante una desregulación de cualquiera de estos sistemas, se pierde la homeostasis y genera suficiente secreción gástrica que favorece al desarrollo de lesiones gástricas.

Entre los estímulos endocrinos, tenemos la liberación de la gastrina mediante las células G antrales(4,14).

A nivel paracrino, se obtiene una liberación de histamina por las células enterocromafines, las cuales mantienen una posición bivalente; ya que, aumentará la secreción ácida y participa en la liberación de moco, gastrina, bicarbonato. Su receptor específico es H2(4,14).

En el componente neuronal (el núcleo motor dorsal del vago e hipotálamo) mediante liberación de acetilcolina, cumple la función de agonista menor en las células parietales, al producir ácido clorhídrico, mediante un intercambiador activo de ATP-asa H⁺/K⁺. Su receptor específico es el M3, que logra activarse en respuesta a la vista, olor, sabor(4,14).

Teniendo un sistema de secreción ácida, para aminorar el daño propio a las células gástricas, tenemos un sistema de protección, siendo estimulada su

producción, en su mayoría por prostaglandinas y NO(14). Para lograr esta defensa es necesario tener un sistema de flujo sanguíneo integro en la mucosa, además el que se encarga de atrapar el bicarbonato secretado para mantener la mucosa integra, lentificando la difusión de iones, es la secreción de moco(5).

La enfermedad ácido-péptica corresponde entonces a una entidad relacionada con el desequilibrio entre factores protectores y dañinos de la mucosa gastroduodenal. Debido a este desequilibrio en la homeostasis, ocurre una inflamación en la mucosa y en estos procesos, casi siempre se acompañan de infiltración leucocitaria polimorfonuclear, siendo entonces un evento agudo. Progresivamente, sin un control sobre esta pérdida de la homeostasis, ocurre una pérdida de la solución de continuidad desde la submucosa con un diámetro de por lo menos 5 milímetros y con una afección crónica activa(16).

Podemos entonces delimitar dos tipos de úlcera péptica, ya que tienen mecanismos etiológicos totalmente diferentes. En la úlcera duodenal, el factor agresivo que predispone a su formación es la acción inmediata del ácido clorhídrico sobre la mucosa duodenal; por el contrario, el mecanismo patológico de una úlcera gástrica es de carácter multifactorial e incluye una pérdida en la homeostasis entre factores agresivos y defensores(2,15,17).

Esto es debido a que la mucosa duodenal no presenta los mismos factores protectores multifactoriales, que se han descrito anteriormente de la mucosa gástrica. Según Ferrer, la úlcera duodenal es frecuente dentro de las úlceras pépticas, además que existe una predisposición por el género masculino sobre el femenino y tiene una incidencia mayor sobre las personas añosas.(18) Por lo tanto, la úlcera gástrica tiene menor frecuencia, sin predisposición por el género y es más frecuente entre personas adultas(17–19).

Delimitando la etiología multifactorial de la úlcera gástrica. En los de carácter agresivo, tenemos, por ejemplo, gastritis por *Helicobacter pylori*(17,19), consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos, retraso en el vaciamiento gástrico, consumo de alcohol, tabaco, reflujo de ácidos biliares. Y para los factores

defensivos, tenemos una disminución o pérdida de bicarbonato, pérdida en la calidad del moco, disminución de prostaglandinas(20,21).

Con respecto a la úlcera inducida por AINE, señalamos que los antiinflamatorios no esteroideos poseen una inhibición sobre los receptores cox-1 o ciclooxigenasas, ocasionando una baja de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos(21,22). Estas prostaglandinas, como hemos mencionado, desempeñan una función de protección gástrica, aumentando las barreras defensoras del epitelio gástrico. Por lo tanto, al disminuir los factores defensivos, permitirá que el ácido clorhídrico lesione el epitelio gástrico.

A partir de esto, coexistirá una inflamación aguda, originando una adhesión leucocitaria desde el endotelio vascular(23). Y al mantener quimiotaxis en la lámina propia por lesión aguda recidivante, ocasionaría lesión localizada y en profundidad.

Rozman C. y Cardellac F., en la descripción del cuadro clínico de la úlcera gástrica, se constató que la mayoría de pacientes con úlceras pépticas son asintomáticos, aproximadamente ocupan el 70%. Dentro del 30% sintomático, el más frecuente, en un 80% es el dolor epigástrico, teniendo una presentación atípica en cuadrantes superior del hipocondrio, con la posibilidad de irradiarse a región dorsal o lumbar(23).

Además, las úlceras duodenales, presentan un dolor de dos a cinco horas postprandial, con mayor exacerbación en la noche. Correspondiente con el cambio secreción ácida nocturna, por su ritmo circadiano(16,23). Al contrario, pacientes con úlceras gástricas, podrían presentar sintomatología en relación con los alimentos, incluyendo dolor epigástrico que agrava con los alimentos, asociado a eructos, saciedad temprana, poca o nula tolerancia a las comidas con alto contenido en grasa y náuseas ocasionales(24). Estos síntomas se explican por la sensibilidad visceral y desorden del movimiento gastroduodenal(14,22)

Al realizar un examen físico del paciente llega a ser normal; salvo el caso que coexista complicaciones como; sequedad de mucosas y/o palidez cutánea, lo

que reflejaría un cuadro de probable de perforación o penetración de las capas histológicas; palpar un abdomen rígido, asociado a signos de irritación peritoneal indicaría lo mismo. El diagnóstico de la enfermedad de úlcera péptica, se establece con la observación de la úlcera, en la endoscopia digestiva alta(23).

Para guiar un tratamiento definitivo se debe tener en cuenta, aliviar la sintomatología de los pacientes, además de fomentar el cierre histológico de la úlcera y prevenir las secuelas y recidivas(4,5). Alrededor de 1960, no existía un tratamiento médico, por lo que la única alternativa era una cirugía llamada vagotomía truncal no selectiva, la principal complicación posterior a la operación era el síndrome de vaciamiento gástrico(25,26).

Ante un problema repetitivo en la comunidad, se pudo demostrar e investigar la familia de inhibidores de bomba de protones, de la cual dependía la fabricación del ácido clorhídrico. Siendo estos, los inhibidores de la secreción del ácido clorhídrico(21). Ya que pueden disminuir la producción diaria de ácido en un 80-95% debido a la inactivación irreversible de la bomba de H⁺/K⁺ ATPasa. Esto significa una inhibición de aproximadamente 24-48 horas, hasta la producción de nueva H⁺/K⁺ ATPasa por el retículo endoplasmático rugoso(14,15).

Con respecto a los efectos secundarios, por lo regular producen náuseas, dolor abdominal, flatulencia, diarrea; pudiendo incomodar al paciente y, por lo tanto, abandonar el tratamiento. Como interacciones se han reportado por su metabolismo hepático, warfarina, diazepam y ciclosporina(17,21). Además, un tratamiento crónico con estos inhibidores de bombas de protones, disminuye la absorción de vitamina B12, además de un estado de hipergastrinemia que puede predisponer un aumento en la secreción del ácido clorhídrico por rebote ante la suspensión de los fármacos inhibidores de bomba de protones(4).

Años después del descubrimiento de estos fármacos, se descubrió los receptores H₂ histamínicos, con la finalidad de obtener fármacos afines a otros receptores, e inhibir o disminuir la exposición a factores agresivos. Fue en el año 1976, donde se obtuvo la cimetidina, el primer bloqueador antihistamínico(2,18).

Su principal función es durante la inhibición irreversible en los receptores H₂, ubicado en la membrana basolateral de las células parietales, teniendo en la práctica, la cimetidina y ranitidina, estas son menos potentes que los inhibidores de bomba de protones, pero logran reducir la producción de ácido gástrico en un 70% durante las 24 horas, siendo eficaz durante la noche por la supresión en cadena(4,27). Ya que el factor más importante para la cicatrización de úlceras, es la secreción gástrica nocturna, constituye el tratamiento pilar en esta fase(4,27). Para estos fármacos, de un 10-20 % presentan metabolismo hepático, por lo que no requieren ajuste de dosis; caso contrario si hablamos de un metabolismo renal, si se necesita un ajuste de dosis ante una elevación de la creatinina(18). Con respecto a los efectos adversos, son menores y por lo general son bien tolerados. Adicionalmente cruzan la barrera placentaria, pero no se ha demostrado que tenga un factor teratogénico hasta el momento(4).

Con el tiempo, se pensó solo en estos fármacos que inhiben directamente el daño, inhibiendo las bombas activas y de histamina. Pero luego se encontró fármacos que aumentarían la defensa mucosa, como son los análogos de prostaglandinas(4,5).

El misoprostol como análogo de la prostaglandina E₁, receptor de la EP₃ de la célula parietal, reduce el AMP cíclico intracelular y por consiguiente la secreción del ácido gástrico, aumentando además el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica(5). Favoreciendo entonces los factores defensivos, resulta importante en la etiopatogenia de la úlcera gástrica. Las dosis orales de 100-200 ug. inhiben en grado importante la secreción basal de ácido en un 85-95% durante los siguientes 30 minutos y alcanzando un efecto terapéutico a los 60-90 minutos, persistiendo en los siguientes 120 minutos(4,28). Como efecto adverso, la diarrea/cólico abdominal se puede presentar en un 30% de la población, causando también una probable exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal. Además está contraindicado durante el embarazo por aumentar la contractibilidad uterina(2,4,5).

En resumen, se debe clasificar a los pacientes según la etiopatogénesis de su úlcera sea gástrica o duodenal, se debe tener en cuenta además enfermedades asociadas, afectación hepática, renal y probable abandono del tratamiento, para poder dar un tratamiento adecuado. Es por esto que, con la idea de competir con los medicamentos de uso diario, se investigan diversas formas naturales y de fácil obtención, dando un esquema alternativo y con menos efectos adversos.

Las plantas, desde la antigüedad, han sido señaladas como tratamiento empírico para diferentes enfermedades, inclusive siendo alabadas por la cantidad de propiedades que se fueron transmitiendo de población en población. Por lo que, en los últimos años se han realizado infinidad de investigaciones con la idea de dar una base científica a los tratamientos(29).

Una de estas plantas, perteneciente a la familia *Euphorbiaceae*, se ha considerado como alternativa para estas formas farmacéuticas, debido a su látex de aspecto y consistencia viscosa(9). Dentro de esta gran familia, resaltamos a *Synadenium grantii hook* o también llamada *Euphorbia umbellate*(12,30). Esta planta, catalogada como medicinal desde hace más de 23 años(6), puede crecer hasta 5 metros de altura en las condiciones adecuadas, presenta una morfología de tallo verde con hojas laterales, con peciolo cortos y flores rojo oscuras(6).

Con respecto al tallo, presenta una forma cilíndrica, de coloración verde oscura cuando la planta es madura y presenta gran cantidad de nutrientes en el suelo. Sin embargo, es morado cuando la planta es inmadura o no obtiene los suficientes nutrientes. Con el tiempo, irriega látex dentro de sus ramas y presenta abundantes brotes de hojas lateralmente(6). Las hojas son de características ovoides y elípticas de 5-17 centímetros de largo y de 2 a 6 centímetros de ancho, de coloración verde y textura gruesa, que contiene látex y son de difícil desprendimiento.

Autóctona y predominante en el territorio africano y americano, especialmente en climas tropicales y áridos(8). Se describe su uso en la población sur de Brasil, teniendo diferentes nombres como “planta de la vida”, “tiborna”, “cola-nota”,

“garrafada”(9,13,30). En climas templados logra desarrollarse adecuadamente con un ligero retraso; sin embargo, en lugares donde las estaciones del año son notorias, su desarrollo pasa por diversas etapas. Por ejemplo, en verano, se evidencia un mayor crecimiento y en invierno, lo contrario(6).

Descubierta por el científico norteamericano Grant Hook, hace aproximadamente 40 años, encontró un compuesto activo en la marcha fitoquímica, el phorbol, cuyos ésteres presentan gran cantidad de propiedades en protección y regeneración tisular(6).

Según Ortencio, desde los años ochenta, las poblaciones indígenas han estado utilizando el látex como remedio natural para varias enfermedades(6), como es el caso de reflujo, gastritis, úlcera péptica, alergias, obesidad, diabetes(8,9,31). Cuando la rama y la corteza son removidas de la planta, libera un látex blanco abundante(8), el cual, es usado de forma diluida y empíricamente para contrarrestar los efectos de estas enfermedades(6,31,32); la dilución se debe a su consistencia viscosa, de sabor amargo y de rápida solidificación. Además, sin un registro de cantidades claras de cuantificación en la dilución o medidas exactas en su preparación para lograr un efecto preventivo o terapéutico.

La forma de preparación en el este de Panamá, Brasil y pueblos indígenas, es mezclar XVIII gotas de látex en 1 litro de agua, lo ponen en refrigeración y poder consumir todo el litro de agua en un periodo de 2-3 días(6,8,9,33). Además se promueve como efecto preventivo IX gotas en 1 litro de agua y en el mismo periodo de días(6,9).

El metabolito activo aislado identificado ha sido el phorbol, compuesto de la familia de los diterpenos, altamente soluble en agua y en solventes orgánicos debido a su polaridad, por lo que se le asocia a las propiedades antes mencionadas(6,9,31). A partir de esto, han surgido varias investigaciones dirigidas al ámbito inmunológico y efectos antiinflamatorios del látex de *Synadenium grantii*, en el tratamiento antitumoral de Campos(34), el efecto

nematicida de Gomez(33), y el tratamiento de la dismenorrea en ratones de Jesuino(12).

En éste mismo propósito Thais y otros, pudieron identificar un triterpeno adyuvante en su investigación antitumoral(8). Y Gomes, en su investigación antiplagas de nematelmintos, encontró gran cantidad de proteasas(33). Según Costa, de todas estas sustancias, la que tiene mayor porcentaje y probablemente tengan los efectos mencionados, son los terpenos(29); en su investigación, denota la importancia de estos terpenos y además de un raro phorbol; 3,4,12,13-tetracetylphorbol-20-phenylacetato(11,33) este compuesto es reafirmado en el 2018, por Jesuino, durante su investigación en dismenorrea(12).

Con lo que respecta a su toxicología, según Cunha el extracto etanólico, no representa toxicidad a pesar de utilizar dosis elevadas de 1000 ug/ml(7). Sin embargo, el látex puro, si representa altos grados de toxicidad dosis dependiente, en *Artemia salina*, abriendo una diversidad de correlación con sus propiedades antitumorales, insecticidas y posiblemente antitripanosómicas (9, 10).

Además, en la investigación sobre el efecto antitumoral de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae), realizada por Thais y otros, demostraron la presencia de citrostadienol y euphol (triterpenoide) mediante cromatografía y particiones con etanol, metanol, acetato etílico y cloroformo(8). En la misma investigación, el euphol no presentaba ninguna habilidad para disminuir la viabilidad celular, por lo que, en concentraciones investigadas concluían, que no es citotóxico(8). El citrostadienol, por el contrario, demostró poca actividad citotóxica con una pérdida de 8% de viabilidad celular en concentraciones 250ug/ml. Según Costa, toda la familia *Euphorbiaceae*, es bien conocida por presentar un látex rico en sinfín de sustancias no polares, esta propiedad ayudaría en su actividad frente a las células tumorales y procesos inflamatorios(9,10). Sin embargo, se encontró además un grupo de compuestos dentro del análisis bioquímico del látex, los cuales son llamados los bufadienolides; un grupo de sustancias químicas que presentan actividad similar a la digoxina o agentes inotrópicos(6,9,34).

Presentan un efecto inhibitor en la bomba de Sodio-Potasio ATPasa en el músculo cardíaco, ocasionando que el sodio salga y que el calcio entre a las células, por lo que tendrían un efecto inotrópico positivo.

2.3. Marco conceptual.

Synadenium grantii (Euphorbiaceae): Se describe como una planta de 4-5 m de altura en su forma madura, con los tallos cilíndricos, con marcas de las hojas, carnosos al principio y verdes, tornándose algo leñosos con el tiempo, con látex; corteza grisácea, escamosa y peciolo rojo.

Seguridad: Característica de una sustancia de poder usarse con una probabilidad pequeña de causar efectos adversos injustificables.

Látex: Sustancia de aspecto lechoso, acuosa o coloidal, constituida por resinas, alcaloides, grasas, ceras etc. Pudiendo obtenerse de cortes hechos en el tronco de algunos árboles y de ciertas materias primas, como el caucho y la laca.

Úlcera péptica: Zonas en donde se ha perdido la continuidad de la pared del estómago o duodeno hasta la muscularis mucosae sin sobrepasar la serosa.

Bufadienolides: Compuestos químicos, de características similares a los agentes inotrópicos positivos, cuyo lugar de obtención es de origen animal o vegetal.

Anafilaxia: Corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo 1, grave, sistémica, a una molécula que pasaría a ser un alérgeno.

Edema: Se refiere a un incremento de líquido en el extracelular o espacio intersticial, además de las cavidades de un organismo.

Equimosis: Luego de una noxa, ocurre un sangrado interno de la piel o mucosa provocado por la ruptura de algún vaso sanguíneo. Ocasionalmente, miden entre 1-2 cm.

Petequias: Equimosis pequeñas que miden entre 1-2 milímetros.

Toxina: Aquella sustancia de origen microbiano, vegetal o químico que presenta la capacidad de matar células, alterar el crecimiento o desarrollo o destruir el organismo.

Toxicidad Aguda: Aparición de síntomas o signos luego de la administración de una toxina determinada en un tiempo no mayor a 24 horas.

Indometacina: Medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Se utiliza para reducir la inflamación y tratar el dolor. Se ha demostrado que en altas concentraciones producen lesiones gástricas a 75mg/kg.

Omeprazol: Corresponde a un fármaco inhibidor de la secreción ácida del estómago. Se usa frecuentemente para tratamiento de la dispepsia, úlcera péptica y afecciones por reflujo gastroesofágico.

2.4. Sistema de hipótesis.

Hi: La dosis de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae), en comparación con el omeprazol, presenta seguridad en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias inducidas con indometacina en *Rattus norvegicus var. albinus*.

Ho: La dosis de látex *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae), en comparación con el omeprazol, no presenta seguridad en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias inducidas con indometacina en *Rattus norvegicus var. albinus*.

2.5. Variables e indicadores.: Operacionalización de las variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	INDICES	TIPO	ESCALA
Variable dependiente TRATAMIENTO DE LAS LESIONES GÁSTRICAS INFLAMATORIAS INDUCIDAS	Característica de disminuir o eliminar lesiones compatibles con la administración de inductor de lesiones gástricas inflamatorias, mediante compuestos biológicos o sintéticos	Identificar y cuantificar cambios anatomo-macroscópicos del estómago lesionado y evaluación del puntaje obtenido de acuerdo a la escala de Marhuenda.	Cambios anatomo-macroscópicos	Pérdida de Pliegues de Mucosa	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Decoloración de Mucosa	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Edema	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Número de Petequias	Ninguna: 0 De 1-5: 1 De 5-10:2 Más de 10:3	Cuantitativa	Discreta
				Intensidad de Ulceración	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Hemorragia	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
Variable independiente SEGURIDAD DE LA DOSIS DE LÁTEX	Característica de un compuesto para poder utilizarse con la mínima probabilidad de causar efectos adversos.	Identificación de los efectos adversos agudos y seriados con una ingesta de látex respectivamente.	Toxicidad aguda y seriada oral en <i>Rattus norvegicus var. albinus</i>	Movimientos tónico-clónicos	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Pérdida de peso >10%	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Pérdida de apetito	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Taquicardia	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Tremores	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Prurito en oreja	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Aislamiento	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
				Respuesta a la manipulación	Presencia/No presencia	Cualitativa	Nominal
			Tasa de mortalidad	Cantidad de muertes con respecto al total de especímenes	Cuantificación de la tasa de mortalidad por grupos	Cuantitativa	Continua

III. METODOLOGÍA EMPLEADA

3.1. Tipo y nivel de investigación.

Corresponde a una investigación aplicada, prospectiva, longitudinal y de carácter Cuasi-Experimental(35).

1. Prospectiva: Porque se realizó del presente al futuro.
2. Longitudinal: Porque se realizó varias mediciones.
3. Cuasi-Experimental: Porque se manipuló las variables independientes, para comprobar los efectos terapéuticos, además de tener un sistema de muestreo por conveniencia.

3.2. Población y muestra de estudio.

3.2.1 Población de estudio:

La población de estudio estuvo constituida por 25 *Rattus norvegicus var. albinus* provenientes de INS (Lima-Perú), a través de un ambiente anexo de laboratorio de farmacología en la Universidad Privada Antenor Orrego, en aparente buen estado de salud, durante diciembre 2019, en un ambiente de 12 horas de luz, con 12 horas de oscuridad, con temperatura ambiente controlada de 27° C(36).

3.2.2 Muestra:

La muestra estuvo determinada según las características de análisis de cada *Rattus norvegicus var. albinus* a las cuales se le indujo lesiones gástricas inflamatorias con indometacina en el laboratorio de farmacología de UPAO durante el mes de febrero 2020.

Tamaño de muestra:

Por las características de la investigación y los parámetros bioéticos y legales(37) (5 libertades y 3 R's) se ha utilizado una muestra no probabilística o por conveniencia por las razones como: altos costos

para adquirir ratas de laboratorio, alimentación, cuidado y mantenimiento higiénico por personal calificado, contando para éste caso con el apoyo del personal, de un ambiente anexo de laboratorio de farmacología en la Universidad Privada Antenor Orrego.

El número de animales utilizados en cada grupo fueron de 5.

Grupos de estudio	N° de <i>Rattus norvegicus</i> <i>var. albinus</i>
GE ₁	5
GE ₂	5
GE ₃	5
GE ₄	5
GC	5
*Se reservó 5 especímenes más como medida de previsión o contingencia.	5
Total	30

Los criterios de selección utilizados para los grupos experimentales, así como para el grupo control fueron por sus características y exigencias de sanidad de los animales.

Para grupo experimental, *Rattus norvegicus var. albinus*

Con las siguientes características de inclusión(36):

- Certificado de sanidad
- Peso entre 150-240 gramos
- Edad 2 meses a 2 ½ meses.
- Machos
- Hembras
- Lesiones gástricas inflamatorias inducidas por indometacina
- Con 12 horas de ayuno

Con las siguientes características de exclusión(36):

- Signos de letargo.
- Pérdida de apetito.
- Problemas respiratorios.

- Diarrea.
- Malformaciones evidentes.
- En gestación.
- Muerte en algún momento del experimento antes de inducir las lesiones gástricas.

Para grupo control, *Rattus norvegicus var. albinus*

Con las siguientes características de inclusión(36):

- Certificado de sanidad
- Peso entre 150-240 gramos
- Edad 2 meses a 2 ½ meses.
- Machos
- Hembras
- Sin lesiones gástricas inflamatorias inducidas por indometacina
- Con 12 horas de ayuno

Con las siguientes características de exclusión(36):

- Signos de letargo
- Pérdida de apetito
- Problemas respiratorios
- Diarrea
- Malformaciones evidentes
- En gestación
- Muerte en algún momento del experimento antes de inducir las lesiones gástricas.

3.3. Diseño de investigación.

- Esquema del Diseño de investigación

GE ₁	O ₁	X ₁	O ₂
GE ₂	O ₃	X ₂	O ₄
GE ₃	O ₅	X ₃	O ₆
GE ₄	O ₇	X ₄	O ₈
GC	O ₉	-	O ₁₀

Codificación:

GE₁ - GE₄ = Grupos Experimentales

GC = Grupo Control

O₁=Medición y observación de la prueba a ratas expuestas a dosis de 3 mL de látex diluido sensibilizante en concentración de V gotas/ 250 mL de agua salina durante 4 días, antes de la administración de indometacina por SOG.

O₂ = Medición y observación de la prueba a ratas expuestas a dosis de 3 mL de látex diluido en concentración de V gotas/250 mL de agua salina; después de la administración de indometacina por SOG.

O₃= Medición y observación de la prueba a ratas expuestas a dosis de 3 mL de látex diluido sensibilizante en concentración de IX gotas/250 mL de agua salina durante 4 días antes de la administración de indometacina por SOG.

O₄ = Medición y observación de la prueba a ratas expuestas a dosis de 3 mL látex diluido en concentración de IX gotas/250 mL de agua salina, después de la administración de indometacina por SOG.

O₅= Medición y observación de la prueba a ratas expuestas a dosis de 3mL de látex diluido sensibilizante en concentración de XVIII gotas/250 mL de agua salina durante 4 días antes de la administración de indometacina por SOG.

O₆ = Medición y observación de la prueba a ratas expuestas a dosis de 3 mL de látex diluido en concentración de XVIII gotas/250 mL de agua salina, después de la administración de indometacina por SOG.

O₇ = Medición y observación de la prueba a ratas expuestas a dosis sensibilizante de Omeprazol 10 mg durante 4 días antes de la administración de indometacina por SOG.

O₈= Medición y observación de la prueba a ratas expuestas a dosis de Omeprazol 10 mg después de la administración de indometacina por SOG.

O₉, O₁₀ = Medición y observación de la prueba, antes y después, a ratas expuestos a agua destilada de 4 ml

X₁ = Variable dependiente, concentración del látex de V gotas/250 mL

X₂ = Variable dependiente, concentración del látex de IX gotas/250 mL

X₃= Variable dependiente, concentración del látex de XVIII gotas/250 mL

X₄= Uso de omeprazol 10 mg.

- = Uso de agua destilada a 4 ml.

3.4. Técnicas e instrumentos de investigación.

La técnica utilizada para este modelo, fue la observación y como instrumento, fichas de registro de datos (Anexo 1).

3.5. Procesamiento y análisis de datos.

Los procedimientos que guiaron esta investigación fueron:

- 1º. Se solicitó permiso de la comisión de ética por medio de la presentación de documentos(39). (Anexo 6)
- 2º. Adquisición de plantas de Lechero Africano - *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae): En un inicio, fue obtenida de los campos – viveros de Chosica - Lima y cultivada en domicilio por un periodo de 2 años. Luego, por la cantidad requerida de muestra vegetal, se tomó conocimiento de la existencia de plantones de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) identificadas y clasificadas en el Jardín Botánico de Trujillo, ubicado en Av. América Sur Cuadra 38, Trujillo 13 008; solicitando el permiso verbal de los cuidadores se obtuvo una muestra del látex de 300ml; éste se extrajo haciendo pequeños cortes en el tallo del árbol en forma de “V” y al desprender hojas del tallo. Previamente se realizó una limpieza para evitar una contaminación y una vez extraído el producto se guardó en un recipiente, conservándose en un refrigerador hasta su uso.
- 3º. Se solicitó permiso para usar un espacio en un ambiente anexo de laboratorio de farmacología en la Universidad Privada Antenor Orrego para las ratas. (Anexo 4)

- 4°. Se solicitó permiso para usar el laboratorio de farmacología en el pabellón M. (Anexo 4)
- 5°. Se financió la alimentación y cuidados de los 30 especímenes en el ambiente anexo de laboratorio de farmacología en la Universidad Privada Antenor Orrego.
- 6°. Se redactó el informe de progreso a los 3 meses de aprobado el proyecto de investigación.
- 7°. Se supervisó la administró de una dieta con los requerimientos básicos en la dieta de las ratas de laboratorio, con una composición proteica del 17%, grasa mínima 7%, fibra mínima 5%, lo cual permitió el adecuado crecimiento y mantenimiento de las ratas adultas; además de cumplir con sus requerimientos hídricos.
- 8°. Se aclimató a los especímenes, en jaulas de metal con restos de madera y periódico, en condiciones de temperatura e iluminación adecuada, además de alimentos y agua ad libitum. Se observó su comportamiento, para descartar problemas.
- 9°. Para los grupos experimentales y control de 25 ratas, las cuales se pesaron, codificaron y se realizó un muestreo por conveniencia en grupos, mínimo de 5 ratas por grupo.
- 10°. Se administró las sustancias químicas a los respectivos grupos de experimentación con el fin de evitar que las ratas tengan una reacción alérgica secundaria durante la inducción de lesiones gástricas inflamatorias y observar efectos adversos no deseados. Durante 4 días, mediante un sondaje orogástrico con Sonda N° 4 y una Jeringa 3 o 5 mL para poder llevar una cuenta específica de la cantidad a administrar.

- 11°. En la inducción de lesiones gástricas se utilizó el método Djhanguri(40,41), el mismo señala que para administrar la Indometacina se debe diluir en agua y luego introducir vía sonda orogástrica en dosis de 75 mg/kg por un mínimo de 6 horas.
- 12°. Antes de la administración de la indometacina, las ratas estuvieron en ayuno durante 12 horas. Para cada grupo experimental, se tuvo en cuenta que estuvieron previamente sensibilizados (4 días antes del experimento).
- 13°. Para el primer grupo experimental, se diluyó V gotas/250 mL de agua destilada, para administrar 3 mL mediante sondaje orogástrico durante 4 días y en el último día (día 5), fue seguido de una administración de indometacina 15 mg en 3 mL.
- 14°. Para el segundo grupo experimental, se diluyó IX gotas/250 mL de agua destilada, para administrar 3 mL mediante sondaje orogástrico durante 4 días y en el último día, fue seguido de una administración de indometacina 15 mg en 3 mL.
- 15°. Para el tercer grupo experimental, se diluyó XVIII gotas/250 mL de agua destilada, para administrar 3 mL mediante sondaje orogástrico durante 4 días y en el último día, fue seguido de una administración de indometacina 15 mg en 3 mL.
- 16°. Para el cuarto grupo experimental, se diluyó 10 mg de Omeprazol en 5 mL de agua destilada con bicarbonato, para administrar mediante sondaje orogástrico durante 4 días y en el último día, fue seguido de una administración de indometacina 15 mg en 3 mL.
- 17°. Para el quinto grupo, control, solo se le administró agua destilada 4 mL y se le indujo lesiones gástricas con indometacina 15 mg en 3 mL de agua destilada por sondaje orogástrico.

- 18°. Luego del tratamiento, se procedió a sedar a las ratas con éter en un espacio sin entrada de aire en aproximadamente 6 minutos para luego aplicar dislocación cervical aplicando presión en la base del cráneo y la columna cervical; luego se realizó una laparotomía y se extrajo estómago. Mediante una incisión en la curvatura menor fue lavado con agua destilada en una placa petri y fijada en un tecnopor con alfileres para poder observar los cambios en su morfología.
- 19°. Se evaluó coloración y tamaño de las lesiones gástricas inflamatorias del estómago. Se realizó una evaluación macroscópica del estómago de la rata, con el objetivo de analizar la severidad del daño tisular, cuantificar y medir tejido lesionado mediante la escala de Marhuenda(40)
- 20°. Para el análisis estadístico e interpretación de datos se siguieron los siguientes pasos:
- Los datos registrados en cuaderno de campo y en las fichas de observación se sintetizaron y almacenaron en una base de datos EXCEL
 - Los datos luego fueron procesados a través del software estadístico IBM SPSS versión 25.0, contando con el apoyo de un profesional en estadística.
 - Los resultados procesados se presentan en el informe en tablas y gráficos estadísticas y en respuesta a los objetivos de la investigación.
 - Para la prueba de hipótesis se ha utilizado la prueba de FISHER, por el tamaño de la muestra, la cual que nos permitió evaluar el efecto in vivo del látex del *Synadenium grantii* para reducir las lesiones gástricas al inducirlas con indometacina.

IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de resultados:

Para la determinación de la seguridad del látex diluido del *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) administrado durante 5 días, como tratamiento preventivo de lesiones gástricas inflamatorias inducidas con indometacina en dosis de 75 mg/kg vía sondaje orogástrico; se evaluó sus efectos adversos previos y posterior a esta; a los grupos experimentales 1,2,3; encontrándose en la macroscopía lo siguiente:

Tabla N° 01: Porcentaje de inhibición del *Synadenium grantii* y Omeprazol en lesiones gástricas inflamatorias inducidas con indometacina en los grupos experimentales (1,2,3,4) y control de *Rattus norvegicus var. albinus*.

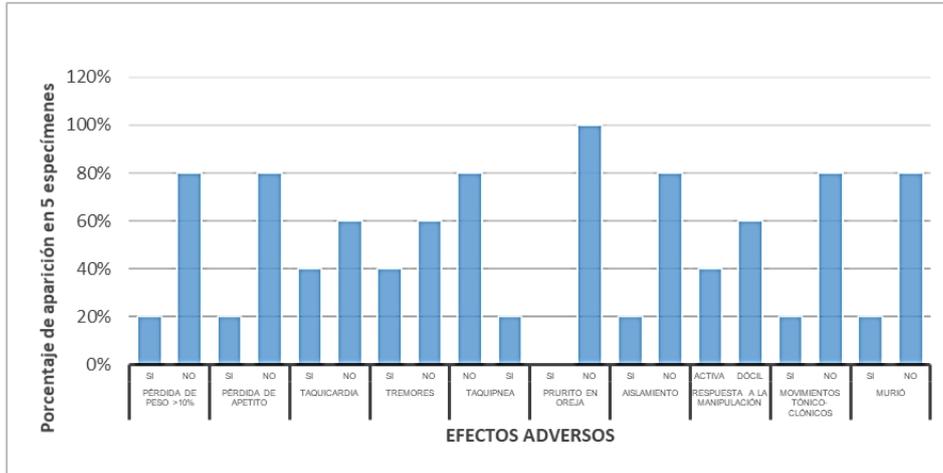
Grupos de estudio	Porcentaje de Inhibición
GE1: 3mL de V gotas de látex de <i>Synadenium grantii</i> (Euphorbiaceae) en 250 mL de agua destilada + Indometacina 75 mg/kg.	-6,25
GE2: 3mL de IX gotas de látex de <i>Synadenium grantii</i> (Euphorbiaceae) en 250 mL de agua destilada + Indometacina 75 mg/kg.	6,25
GE3: 3mL de XVIII gotas de látex de <i>Synadenium grantii</i> (Euphorbiaceae) en 250 mL de agua destilada + Indometacina 75 mg/kg.	3,13
GE4: 5mL de 10 mg de Omeprazol en 10 mL de agua destilada por vía orogástrica + Indometacina 75 mg/kg.	40,63
GC: 4mL de agua destilada + Indometacina 75 mg/kg.	0,00

Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

En la Tabla N°01 se observó que en el grupo 2 de experimentación, en dosis de 3mL de IX gotas de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en 250 mL de agua destilada, presentó un porcentaje de inhibición de lesiones gástricas inflamatorias, del 6,25%; en comparación con Omeprazol que expuso un porcentaje de inhibición de lesiones gástricas inflamatorias del 40,63%.

Se cualificó y cuantificó los efectos adversos, previa y posteriormente a la inducción de lesiones gástricas inflamatorias, verificándose lo siguiente:

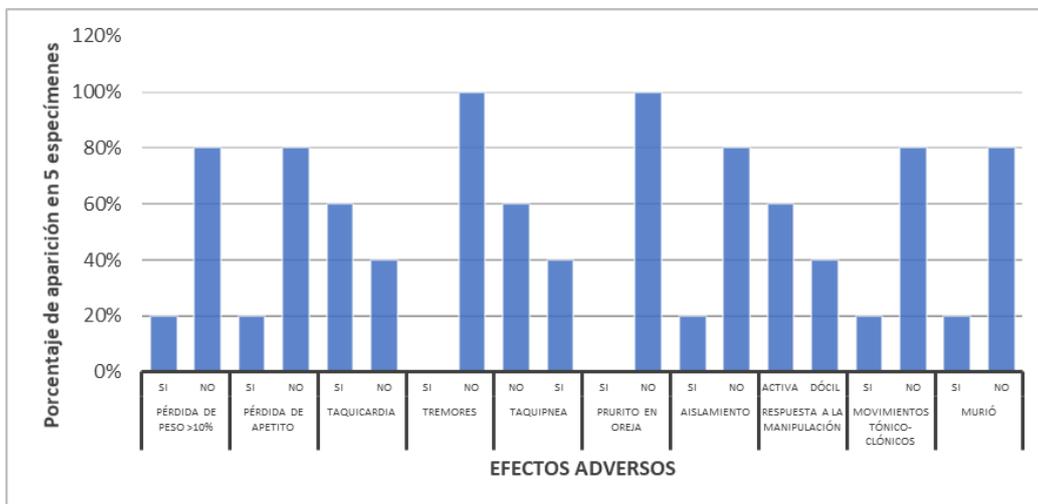
Gráfico N° 01: Efectos adversos de la administración de 3mL (V gotas de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae)/250 mL de agua destilada) en el GE1, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.



Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

Se observó en el Gráfico N° 01, un 20% pérdida de peso y apetito, aislamiento y taquipnea posterior a la administración del látex. Un 40% presentaron un aumento de frecuencia cardiaca y tremores; un 60% resultaron dóciles a la manipulación. Finalmente, un 20% de los especímenes falleció con movimientos tónico clónicos al segundo día de administración posterior a la administración del látex del *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae).

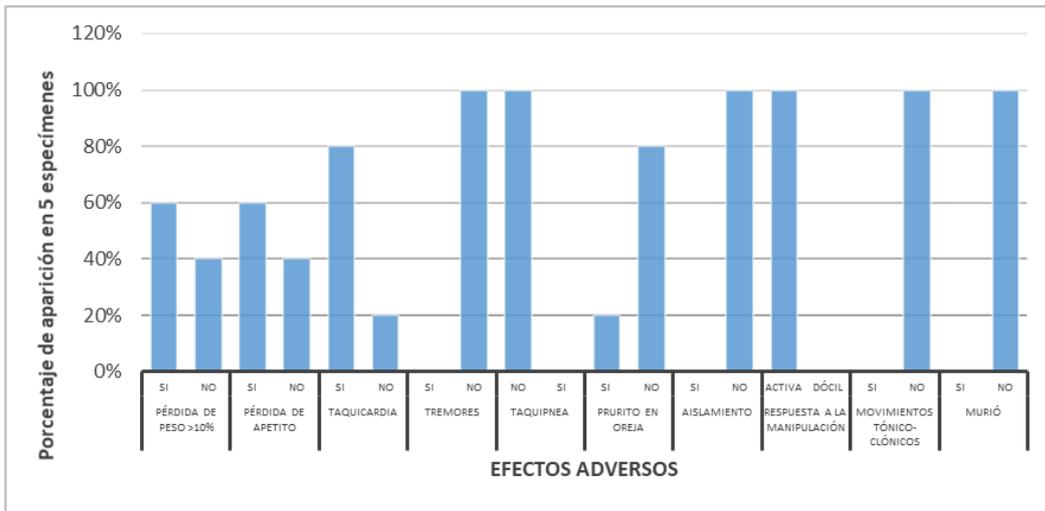
Gráfico N° 02: Efectos adversos de la administración de 3mL (IX gotas de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae)/250 mL de agua destilada) en el GE2, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.



Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

Se observa en el Gráfico N°02, un 20% de especímenes experimentaron pérdida de peso y apetito, aislamiento. Un 40% presentaron taquipnea; un 60% presentó aumento de frecuencia cardiaca. Finalmente, un 20% de los especímenes falleció con movimientos tónico clónicos al quinto día, posterior a la administración del látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae).

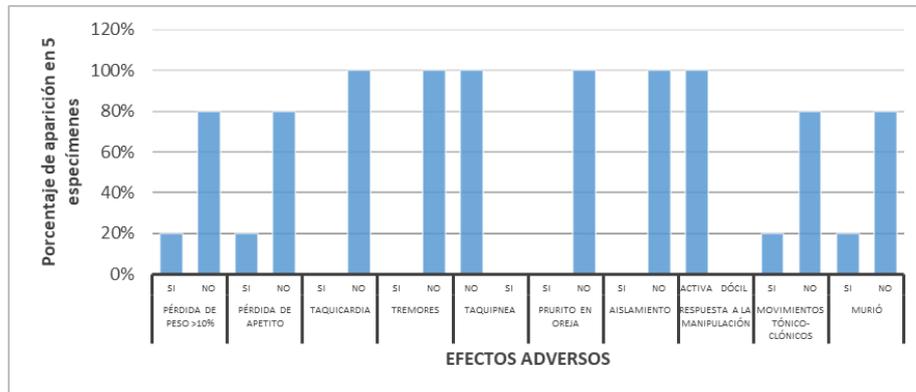
Gráfico N° 03: Efectos adversos de la administración de 3mL (XVIII gotas de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae)/250 mL de agua destilada) en el GE3, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.



Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

En el Gráfico N°03, se observó en un 60% pérdida de peso y apetito. Un 20% presentó prurito en orejas y hemorragia externa en el 3er día de administración y un 80% presentó aumento en la frecuencia cardiaca. No se reportó fallecimientos en este grupo posterior a la administración del látex o indometacina.

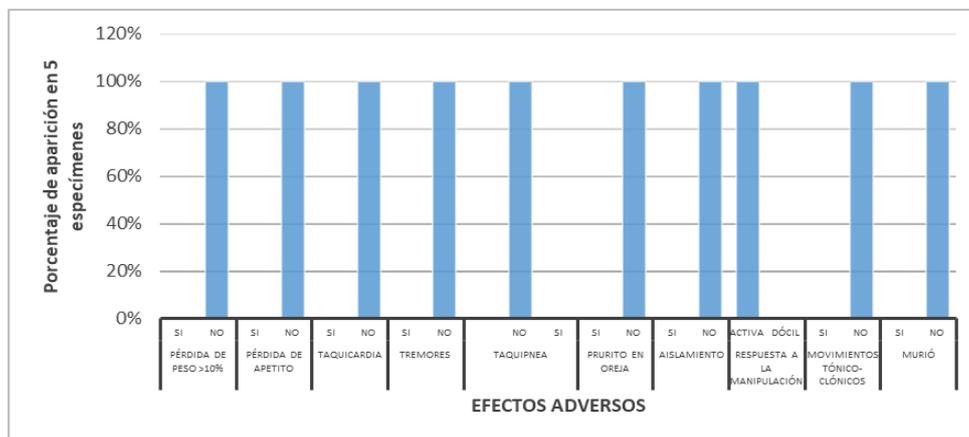
Gráfico N° 04: Efectos adversos de la administración de 5mL de 10 mg de Omeprazol/5 mL de agua destilada en el GE4, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.



Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

En el Gráfico N°04, se observó un 20% de los especímenes perdieron peso con pérdida de apetito. Se reportó un fallecimiento en este grupo durante la noche del 3er día; se reemplazó por la rata 18-b.

Gráfico N° 05: Efectos adversos de la administración de 4mL de agua destilada en el GC, previo a la inducción de las lesiones gástricas inflamatorias.

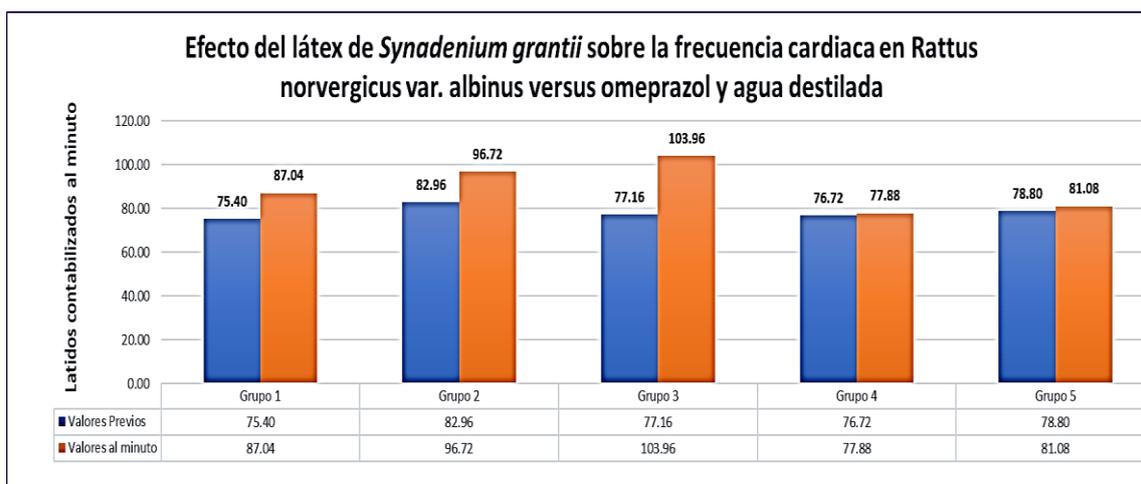


Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

Se observa en el Gráfico N° 05 que en el grupo control no se presentaron efectos adversos en los 5 días de la administración continua de agua destilada por vía orogástrica.

En vista de que el efecto adverso más significativo fue la frecuencia cardiaca en los 3 primeros grupos anteriormente mencionados; se realizó una comparación entre el promedio de los valores previos, al minuto y a los 5 minutos, durante los 5 días, en los 4 grupos experimentales y control.

Gráfico N° 06: Efecto del látex de *Synadenium grantii* sobre la frecuencia cardiaca con valores previos y al minuto en 25 *Rattus norvegicus var. albinus* versus omeprazol y agua destilada

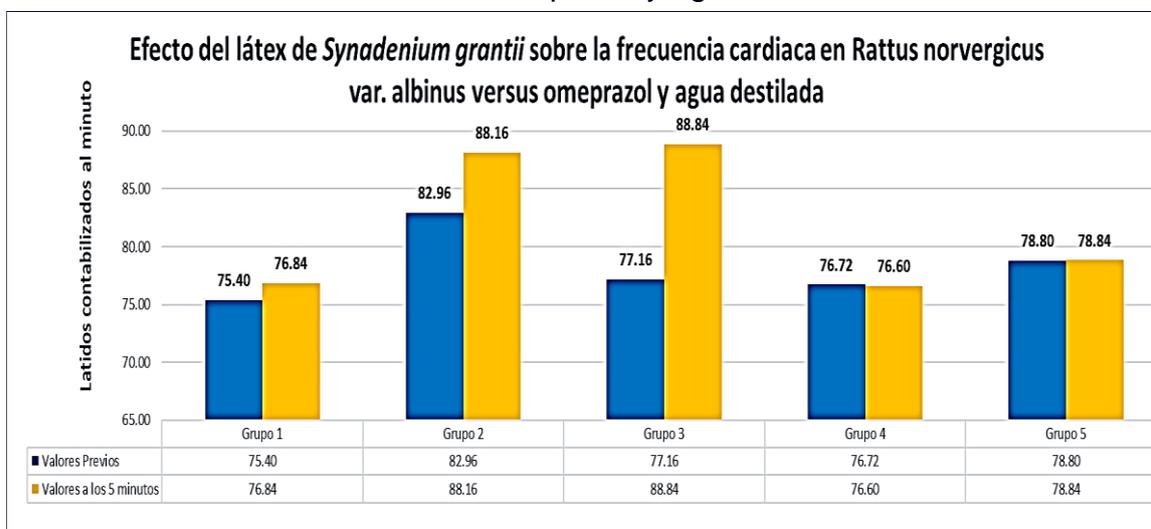


Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

Se observa en el gráfico N°06, que al administrar varias diluciones de látex de *Synadenium grantii* de V gotas (Grupo 1), IX gotas (Grupo 2), XVIII gotas/250 mL de agua destilada (Grupo 3), Omeprazol 10mg/5mL de agua destilada (Grupo 4) y grupo control con solo agua destilada (Grupo 5); se evidenció un aumento en el promedio de la frecuencia cardiaca en los 3 primeros grupos al administrar las sustancias al minuto de la administración, progresivo, dependiente de la dosis; y no se observó este incremento con el omeprazol y el grupo control con agua destilada.

Además, en el control a los 5 minutos en los mismos grupos, se pudo constatar y verificar el aumento en el promedio de la frecuencia cardiaca:

Gráfico N° 07: Efecto del látex de *Synadenium grantii* sobre la frecuencia cardiaca con valores previos y a los 5 minutos, en 5 *Rattus norvegicus var. albinus* versus omeprazol y agua destilada



Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

En el gráfico N° 07, al verificar la frecuencia cardiaca a los 5 minutos en los mismos grupos; se evidencia una persistencia en el aumento del promedio de la frecuencia cardiaca en los 3 primeros grupos, progresivo, dependiente de la dosis; y no se observó este incremento con el omeprazol y el grupo control con agua destilada.

Tabla N° 02: Tasa de mortalidad de cada grupos experimentales (1,2,3,4) y control de *Rattus norvegicus var. albinus*.

Grupos de estudio	N° de fallecidos	Número de ratas	Tasa de Mortalidad
Grupo 1	1	5	20%
Grupo 2	1	5	20%
Grupo 3	0	5	0%
Grupo 4	1	5	20%
Grupo 5	0	5	0%
Total	3	25	12%

Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

Como se puede apreciar, la tasa de mortalidad en el grupo experimental que presentó acción en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias, fue del 20% del total de sus especímenes. El total de fallecidos antes de la acción de la indometacina fue de 3 especímenes, que fueron reemplazados.

4.2. Docimasia de Hipótesis.

Hi: La dosis de látex, por debajo de la concentración del fármaco de control, presenta seguridad en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias, inducidas a *Rattus norvegicus var. Albinus*.

Ho: La dosis de látex, por debajo de la concentración del fármaco de control, no presenta seguridad en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias, inducidas a *Rattus norvegicus var. Albinus*.

Tabla N° 03: Resultado de datos cruzados grupos de estudio y su seguridad

Tabla cruzada Efecto*Grupo

			Grupo de estudio					Total
			GE1	GE2	GE3	GE4	GC	
Seguridad	SI	Recuento	2	2	0	4	5	11
		% dentro de Grupo	40.0%	40.0%	0.0%	80.0%	100.0%	44.0%
	NO	Recuento	3	3	5	1	0	12
		% dentro de Grupo	60.0%	60.0%	100.0%	20.0%	0.0%	48.0%
Total		Recuento	5	5	5	5	5	25
		% dentro de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

.Fuente: Cuadro estadístico (base de datos de las fichas de observación)

Según los resultados de la tabla de doble entrada de las dos variables, se evidencia que del grupo experimental 2, presenta un 60% de efectos adversos evidenciables en total posterior a la administración del látex diluido; comparable con el 80% de seguridad que ofrece el Omeprazol y el grupo control con agua destilada e indometacina. Cabe resaltar que el grupo tratado con IX gotas de látex en 250 mL (siendo un cuádruple de dosis usada normalmente en humanos), presentó solo una seguridad del 20% en total.

Tabla N° 04: Prueba de hipótesis

Pruebas comparadas de significancia				
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,974 ^a	4	,062	,084
Razón de verosimilitud	11,149	4	,025	,084
Prueba exacta de Fisher	8,652			,084
N de casos válidos	25			
a. 10 casillas (100,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,40.				

En la tabla N° 04 se presentan los resultados de pruebas comparadas de significancia; según los resultados de la prueba chi cuadrado, los valores esperados son mayores a 5 en el 100%; por lo tanto la prueba Chi cuadrado pierde consistencia (el máximo permitido es del 30%), por lo que se aplicó la prueba estadística F de Fisher, que tiene un valor de $F = 8.652$ con nivel de significancia mayor al 0,05 ($p = 0,084 > 0.05$), como $p > 0,05$ se decide entonces aprobar la hipótesis nula (H_0), rechazándose la hipótesis alterna (H_1).

V. DISCUSIÓN

Con el objetivo de determinar la dosis de látex del *Synadenium grantii* que presenta actividad protectora en lesiones gástricas inflamatorias, se observa en la Tabla N° 01 que el máximo nivel de inhibición de lesiones gástricas inflamatorias fue de 6,25%, correspondiente al grupo experimental de 3mL de IX gotas de 250 mL de agua destilada, siendo una dosis del doble que se utiliza tradicionalmente; sin embargo no se aprecia un efecto inhibitorio en el grupo tratado con 3 mL de V gotas de látex con 250 mL de agua, teniendo un porcentaje negativo de 6,25%, el cual es el tratamiento que se utiliza y se viene promoviendo para el consumo humano; además no se evidencia que al aumento de concentración se incremente el porcentaje de inhibición de la sustancia en los especímenes. Al respecto Ortencio (1997), describió el uso del látex del *Synadenium grantii* desde los años 80 en las poblaciones indígenas brasileñas(6); de forma diluida a una concentración de XVIII gotas en un litro, para diversas enfermedades de carácter inflamatorio en especial para lesiones gástricas. Por su parte, Latansio de Oliveira (2013) planteó que el mismo modelo de administración se empezó a adoptar en el este de Panamá y se extendió en la población brasileña como medicina tradicional, adicionando que el tratamiento consistía en consumir todo el litro de agua en un periodo de 2-3 días(8). Actualmente se está comercializando en diversas plataformas: propiedades, testimonios, preparación y formas de presentación (cápsulas, bebidas con la concentración de XVIII gotas en un litro o venta de látex puro a costos muy altos). Estos resultados, coinciden en parte con Costa y col (2012), encontraron que el látex del *Synadenium grantii* diluido presentaba una actividad similar del 6% de inhibición con el modelo etanólico(9); resaltando que en este caso solo se utilizó una concentración de XVIII gotas por litro, que realizando un preparado similar con 250 mL se utilizó V gotas en 250mL, siendo para nuestro caso un porcentaje de inhibición negativo de 6.25% con modelo de Indometacina 75 mg/kg. Este resultado además podría deberse al cambio de suelo del país y/o a la concentración de los metabolitos activos en el látex del *Synadenium grantii* cultivado en Perú a comparación de la bibliografía que fue en Brasil.

En la misma tabla, se observa que el porcentaje de inhibición más alto fue del 40,63%, correspondiente al grupo 4 tratado con dosis de 10 mg de Omeprazol; siendo evidenciable su efecto protector frente a las lesiones inducidas por Indometacina a dosis de 75mg/kg. Es decir, el Omeprazol mantiene un alto porcentaje de inhibición frente a las dosis diluidas del látex de *Synadenium grantii*, debido a pertenecer a la familia de los inhibidores de bombas de protones, quienes logran suprimir en gran medida la producción de ácido en un 80-95% por la inactivación de las bombas de Hidrogeno y Potasio ATPasa(14).

Consecuentemente, en relación con el objetivo específico de determinar los efectos adversos del látex de *Synadenium grantii* con actividad frente a lesiones gástricas inflamatorias, inducidas; se elige el Gráfico N°02 debido a que presentó la mayor actividad frente a la inducción de lesiones gástricas de los 3 grupos diluidos del látex. Se evidenció que el mayor efecto adverso fue un 60% especímenes con aumento en la frecuencia cardiaca posterior a la administración del látex; además un 40% presentaron un patrón respiratorio incrementado y el fallecimiento de un espécimen posterior a la inducción de lesiones gástricas inflamatorias. Al respecto Cunha, realizó una investigación toxicológica del látex diluido y puro, concluyendo en su investigación que la dilución no representa toxicidad, en cambio sí lo era el látex puro en un crustáceo denominado *Artemia salina*; además en otras investigaciones poco han sido el reporte de los efectos adversos dependientes del látex como son las investigaciones de Thais, Campos, Gomes y Jesuino (8,12,33,34). Se reportó un efecto adverso dependiente de reacción de hipersensibilidad tipo 1 por Docampo y col en el año 2010, un incidente por ingesta de tallos y hojas con un cuadro clínico de eritrodermia. Para evitar una reacción similar, se le administró a las ratas el compuesto 4 días previos a la inducción de las lesiones gástricas para descartar reacciones de tipo anafilaxia(13).

Con respecto a los Gráficos N° 01, 03 de los grupos tratados con 3 ml de solución diluida de látex al V y XVIII gotas cada uno; al corresponder con su porcentaje de inhibición de la Tabla N° 01 no representan un mayor porcentaje de inhibición a comparación del grupo tratado con IX gotas; sin embargo, es conveniente remarcar el aumento del porcentaje de 40%, 60%, 80% en la presencia de la

frecuencia cardiaca aumentada en los grupos tratados con V gotas, IX gotas, XVIII gotas evidenciado en los Gráficos 01, 02, 03, 06, 07 constatando que este signo observado con frecuencia está en relación directa con la dosis del látex.

Los resultados obtenidos coinciden con diversos estudios que identifican la presencia de sustancias denominadas bufadienolides en el látex de la familia Euphorbiaceae, las cuales presentan una actividad muy similar a la digoxina, logrando inhibir la bomba de Sodio y Potasio ATPasa del corazón ocasionando la salida del ion Sodio y posterior entrada del ion Calcio(6,9,34); produciendo así una contracción miocárdica, un aumento en la frecuencia cardiaca, evidenciado en el 60% de las ratas.

En las mismas tablas, se observa que la pérdida de peso fue una constante en 3 grupos experimentales (Gráficos N° 01, 02, 03) del 20% de los especímenes. Además, la mayor pérdida de peso se observó en el grupo 3, con un 60% en el total del grupo. Esto se podría pensar en dos teorías; la primera que la práctica invasiva orogástrica, con el fin de administrar mililitros y dosis exactas, produce un grado de estrés en los especímenes que producían una pérdida de apetito constante y baja de peso consiguiente. La segunda, corresponde a un efecto de deshidratación o inanición posterior a la administración del látex debido a un efecto secundario al aumento de la frecuencia cardiaca.

Otro efecto adverso fue la agitación respiratoria posterior a la administración de las sustancias en los grupos experimentales tratados con 3mL de látex de V y IX gotas, con un porcentaje de 20 y 40% respectivamente. No se observó estos efectos adversos en los otros grupos experimentales. Esto se corrobora con el uso de sondaje orogástrico y algunos intentos fallidos de colocación de este método invasivo en los mismos especímenes.

Además, se aprecian efectos adversos relacionados con el ayuno que experimentaron más de 12 horas, los especímenes del grupo tratado con 3mL de látex diluido en 250 mL en un 40% de esta población. No se observó estos efectos adversos en los otros grupos experimentales. Esto se corrobora con la aparición de temores luego de un ayuno de más de 12 horas(42), esto se realizó previo al experimento para evitar que exista contenido gástrico que pueda

disminuir la concentración o acción de las sustancias en la mucosa gástrica. Al momento de la administración de las sustancias este grupo tuvo un promedio de ayuno de ± 15 horas.

Con la observación periódica de los 4 grupos experimentales y el grupo control, se evidenció una alteración en la postura y en el comportamiento; con la alteración de la postura en solo los dos primeros grupos experimentales (1 y 2), en el 20% cada uno; resultando en efectos aislados. Luego de la administración, se constató que, en el primero grupo, presentaron un 60% de docilidad a la manipulación; y en el grupo experimental tratado con 3 mL de látex a IX gotas en 250 mL, presentaron 40% de respuesta dócil a la manipulación. No se observó estos efectos adversos en los otros grupos experimentales tratados con látex a XVIII gotas, Omeprazol o agua destilada en el Gráfico N° 05 y 06. Esto se teoriza con introducir una sonda invasiva orogástrica, produciría un leve grado de estrés agudo en los especímenes que producen una alteración del comportamiento inicial, alejamiento de las demás ratas del grupo aleatorio, además que producía desorganización de su ambiente con respecto a sus compañeros de jaula.

Se reportó un efecto de hipersensibilidad tipo 1, evidenciado como prurito en oreja, rascado y posterior sangrado postero-externo en el 20% del grupo tratado con 3mL de látex a concentraciones de XVIII gotas en 250 mL. Al respecto Abbas y Kumar describieron a los alergenos, los cuales necesitan de al menos 2 procesos de exposición para generar un proceso de hipersensibilidad alérgica, dependientes de la liberación de prostaglandinas D2, leucotrienos C4, D4. Estas sustancias producen broncoespasmo, vasodilatación periférica y quimiotácticos con aumento de la permeabilidad vascular dependiente de la exposición al alergeno(22,43). Por su parte, Harrison y Robins describieron un conjunto de reacciones alérgicas características de este proceso como es la urticaria, rinitis alérgica, asma alérgico y shock anafiláctico(43,44). Estos resultados, coinciden con Do Campo y col quienes describieron un caso clínico por ingesta del *Synadenium grantii*, generando eritrodermia y edema bipalpebral(13). Con esto se confirma que este efecto adverso presenciado en el día tres de la administración de la sustancia correspondería a una reacción alérgica.

Con el propósito de explicar el objetivo específico: determinar la tasa de mortalidad del látex de *Synadenium grantii* con actividad frente a lesiones gástricas inflamatorias, inducidas; en la tabla N° 02, se observa que el grupo que tuvo mayor actividad frente a las lesiones gástricas inflamatorias, tuvo una tasa de mortalidad del 20% en el grupo tratado con IX gotas de *Synadenium grantii* en 250 mL, comparable con el grupo tratado con V gotas de *Synadenium grantii*. Al respecto, en ningún artículo revisado se ha evidenciado este porcentaje de toxicidad debido a su administración de tipo ad libitum, como es en los experimentos llevados a cabo por Campos, Thais, Jesuino y Gomes(8,12,33,34) y no por vía orogástrica como la realizada en ésta investigación. La forma de muerte de los especímenes probablemente se debería a una reacción tóxica, producto de la administración del látex diluido, debido a los movimientos espasmódicos tónico-clónicos previos a su muerte, adicionado que en el momento de las necropsias no se encontraron mayores alteraciones que indiquen otras causas.

Finalmente, con el resultado de datos cruzados entre grupo de estudios y su seguridad, en la Tabla N° 03 y 04 se establece una prueba de hipótesis, la cual nos da un valor de 0,084 con la prueba exacta de Fisher para muestras pequeñas. Con esto se sobrepasa en valor a p, decidiendo aprobar la hipótesis nula y determinar que la dosis de látex con un porcentaje de inhibición no representa seguridad frente al tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias inducidas con indometacina en *Rattus norvegicus var. albinus*.

VI. CONCLUSIONES

Después de analizar y discutir los resultados se concluye que:

- El látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) a dosis de 3mL de IX gotas de látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en 250 mL de agua destilada, tiene actividad en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias inducidas por Indometacina. Además, esta actividad está representada por un mínimo porcentaje de inhibición frente al grupo tratado con Omeprazol, siendo un 6,25% frente a un 40.63% respectivamente.
- El grupo con el mayor porcentaje de inhibición de lesiones gástricas inflamatorias (6%) del látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) presenta como mayor efecto adverso el aumento en la frecuencia cardiaca.
- La tasa de mortalidad del grupo con actividad en el tratamiento de lesiones gástricas inflamatorias inducidas fue del 20%.

VII. RECOMENDACIONES

Finalizando con esta investigación se recomienda:

- Profundizar esta investigación con análisis histopatológico de las células miocárdicas posterior a la administración de látex de *Synadenium grantii*.
- No consumir el látex de *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae) en humanos de manera empírica, sin mayores estudios que corroboren o refuten la toxicidad encontrada en este estudio.
- Que las empresas que están comercializando; promuevan y financien investigaciones a raíz de estos resultados antes de vender sus productos de manera empírica sin un control de salud.
- Sensibilizar a la población para evitar el consumo y sin un control médico.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva RA. Úlcera gastroduodenal. Rev Medica Sinerg. el 1 de julio de 2016;1(7):10–3.
2. García Martín S. Revisión Bibliográfica de la actualización del tratamiento farmacoterapéutico de la úlcera péptica. [Madrid]: Facultad de Farmacia Universidad Complutense; 2015.
3. Castillo-Contreras O, Flores-Flores C. Mortalidad por enfermedades digestivas no neoplásicas en la población adulta del Perú, 2010 – 2015. An Fac Med. el 27 de marzo de 2019;80(1):39–44.
4. Goodman LS, Bunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, Gilman AG, Gilman A, et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F. [etc.: McGraw-Hill; 2019.
5. Morillo Verdugo R, Díaz Navarro J. Herramientas para la farmacia clínica [Internet]. Madrid: Ergon; 2014 [citado el 18 de mayo de 2020]. 560 p. Disponible en: <https://ergon.es/producto/herramientas-para-la-farmacia-clinica/>
6. Ortêncio WB. Medicina popular do Centro-Oeste. Brasília: Thesaurus. 1997;
7. Cunha LC, et al. Avaliação da toxicidade aguda e subaguda, em ratos, do extrato etanólico das folhas e do látex de *Synadenium umbellatum* Pax. Rev Bras Farmacogn [Internet]. junio de 2009 [citado el 18 de mayo de 2020];19(2a). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2009000300012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
8. Latansio de Oliveira T, et al. Antitumoural effect of *Synadenium grantii* Hook f. (Euphorbiaceae) latex. J Ethnopharmacol. octubre de 2013;150(1):263–9.
9. Costa LLG, et al. Anti-ulcer activity of *Synadenium grantii* latex. Rev Bras Farmacogn. octubre de 2012;22(5):1070–8.
10. Badgujar SB. Evaluation of hemostatic activity of latex from three Euphorbiaceae species. J Ethnopharmacol. enero de 2014;151(1):733–9.
11. Munhoz A, et al. Chemical and Pharmacological Investigation of the Stem Bark of *Synadenium grantii*. Planta Med. el 31 de marzo de 2014;80(06):458–64.
12. Jesuíno FW da R, et al. Effect of *Synadenium grantii* and its isolated compound on dysmenorrhea behavior model in mice. Inflammopharmacology. junio de 2019;27(3):613–20.
13. Docampo DPC. Erythroderma secondary to latex-producing plants (*Synadenium grantii*). Arch Argent Pediatr. 2010;108(6).
14. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 13a ed. Vol. 2. España: ELSEVIER; 2016.

15. Ross MH, Pawlina W. Histología: Texto Y Atlas. 8a ed. Vol. 1. Ed. Médica Panamericana; 2020. 1036 p.
16. Gómez Avala JA, et al. Medicina clínica integral | Editorial Médica Distribuna [Internet]. 1a ed. Vol. 1. Colombia: Distribuna; 2020 [citado el 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://libreriamedica.com/medicina-interna/1498-medicina-clinica-integral.html>
17. Frisancho Velarde O. Helicobacter pylori y la fisiopatogenia de la úlcera péptica. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet]. 1996 [citado el 18 de mayo de 2020];9. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bvrevistas/spmi/v09n1/Helic_Pylo_fisi.htm
18. Ferrer López I, et al. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. Granada: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica; 2004.
19. Ruiz-Narváez CE, et al. Helicobacter pylori, úlcera péptica y cáncer gástrico. Rev Fac Med. el 1 de enero de 2018;66(1):103–6.
20. Teves PM, et al. Cambios en la Epidemiología de la Úlcera Péptica y su Relación con la Infección con Helicobacter Pylori. Hospital Daniel Carrion 2000-2005. Rev Gastroenterol Perú. 2007;27(4):382-388.:7.
21. Veloz AIR. Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. Rev Cuba Farm. 2012;46(1):127-137.
22. Abbas AK, et al. Inmunología celular y molecular. 9a ed. ELSEVIER; 2018.
23. Rozman C, Cardellach F. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Enfermedades del aparato digestivo. Gastroenterología y hepatología - [Internet]. 18a ed. ELSEVIER; 2016 [citado el 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/farreras-rozman-medicina-interna-enfermedades-del-aparato-digestivo-gastroenterologia-y-hepatologia/rozman-borstnar/978-84-9022-509-7>
24. Bonzano Diaz L. Factores clínicos asociados a úlcera péptica en pacientes atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Vitarte en el año 2015. [Lima]: Universidad Ricardo Palma; 2017.
25. Feinman M, Haut ER. Upper gastrointestinal bleeding. Surg Clin North Am. febrero de 2014;94(1):43–53.
26. Lafferty HD, Morris J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage. Medicine (Baltimore). marzo de 2015;43(3):161–6.
27. García YAS, et al. Prescripción de los Inhibidores de la Bomba de Protones en pacientes hospitalizados. Med Interna (Caracas). 2018;34 (3): 154-160.

28. Araújo MB, et al. ETIOPATHOGENESIS OF PEPTIC ULCER: back to the past? *Arq Gastroenterol.* junio de 2014;51(2):155–61.
29. Cabezas Sánchez C, Bartolo Marchena MA. LAS PLANTAS MEDICINALES Y EL DESARROLLO NACIONAL. *Bol – Inst Nac Salud* [Internet]. 2012 [citado el 18 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/372/BOLETIN-2012-sep-oct-editorial.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Bagalkotkar G, et al. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. *J Pharm Pharmacol.* diciembre de 2006;58(12):1559–70.
31. Rogerio AP, et al. Anti-asthmatic potential of a d-galactose-binding lectin from *Synadenium carinatum* latex. *Glycobiology.* el 1 de agosto de 2007;17(8):795–804.
32. Yazdanpanah K, et al. Efficacy of Zinc Sulfate in Peptic Ulcer Disease: A Randomized Double-Blind Clinical Trial Study. *J Clin Diagn Res JCDR.* agosto de 2016;10(8):OC11-15.
33. Gomes EH, et al. Role of *Synadenium grantii* latex proteases in nematocidal activity on *Meloidogyne incognita* and *Panagrellus redivivus*. *Braz J Biol.* el 29 de octubre de 2018;79(4):665–8.
34. Campos A, et al. Antiproliferative Effect of *Synadenium grantii* Hook f. stems (Euphorbiaceae) and a Rare Phorbol Diterpene Ester. *Int J Toxicol.* noviembre de 2016;35(6):666–71.
35. Hernández Sampieri R, et al. Metodología de la investigación. México, D.F.: McGraw-Hill Education; 2014.
36. Fuentes Paredes F de M, et al. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2010.
37. Fentener van Vlissingen JM, Borrens M, Girod A, Lelovas P, Morrison F, Torres YS. The reporting of clinical signs in laboratory animals: FELASA Working Group Report. *Lab Anim.* octubre de 2015;49(4):267–83.
38. Guevara A., Marín C: Manual de Prácticas Fisiopatología. En: Manual de Prácticas Fisiopatología. Universidad Nacional de Trujillo. Perú; 2011. p. 12–4.
39. Lolas, Fernando, Quezada A. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. 2003.
40. Arroyo Acevedo JL. Manual de modelos experimentales de farmacología [Internet]. Lima-Perú: ASDIMOR; 2012 [citado el 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://isbn.cloud/9789972964411/manual-de-modelos-experimentales-de-farmacologia/>

41. Arroyo J, et al. Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. *An Fac Med.* el 10 de diciembre de 2012;70(2):89.
42. *Harpers Illustrated Biochemistry.* 31a ed. McGraw-Hill Education; 2018.
43. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Patología Estructural y Funcional - Robbins y Cotran.* 9a ed. Vol. 1. Barcelona, España; 2015.
44. Kasper D, et al. *Principios de Medicina Interna - Harrison.* 19a ed. Vol. 2. McGraw-Hill Education; 2015.

ANEXOS

Anexo 01: Instrumentos de recolección de datos

Ficha de Observación 1

Registro de variación de peso luego de la administración de tratadas con 3 mL de V gotas de látex (0,225mL) en 250 mL de agua destilada (por SOG).

Grupo Experimental 1	DIA 1: 3mL	DIA 2: 3mL	DIA 3: 3mL	DIA 4: 3mL	DIA 5: 3mL	SEXO
RATA 1	210gr	210gr	210gr	205gr	200gr	Femenino
RATA 2	200gr	200gr	200gr	200gr	200gr	Femenino
RATA 3	200gr	210gr	200gr	200gr	200gr	Femenino
RATA 4	180gr	180gr	Fallecida	Fallecida	Fallecida	Femenino
RATA 5	200gr	200gr	200gr	200gr	200gr	Femenino

Ficha de observación 2

Registro de reacciones adversas luego de la administración de 3 mL de V gotas de látex (0,225mL) en 250 mL de agua destilada (por SOG).

Grupo Experimental 1	DIA 1: 3mL			DIA 2: 3mL			DIA 3: 3mL			DIA 4: 3mL			DIA 5: 3mL		
	1 minuto	5 minutos	10 minutos	1 minuto	5 minutos	10 minutos	1 minuto	5 minutos	10 minutos	1 minuto	5 minutos	10 minutos	1 minuto	5 minutos	10 minutos
RATA 1	Ninguna			Ninguna			Hiporexia			Ninguna			Ninguna		
RATA 2	Ninguna			Ninguna			Ninguna			Ninguna			Tremores		
RATA 3	Ninguna			Ninguna			Ninguna			Ninguna			Ninguna		
RATA 4	Ninguna			Taquicárdica, Agitada, Inotropismo indirecto (+),			Aislamiento espontaneo, dócil, decaimiento, hiporexia. Fallecida luego de 4 horas de administración del 2do día:			Fallecida			Fallecida		
				123	110	82									
RATA 5	Ninguna			Ninguna			Ninguna			Ninguna			Tremores		

Ficha de observación 3
Registro de resultado histopatológicos después de inducir lesiones gástricas
con Indometacina 75mg/kg + tratadas con 3 mL de V gotas de látex (0,225mL)
en 250 mL de agua destilada (por SOG).

G R U P O	Número de lámina	Peso de la rata	Resultados histopatológicos después de inducir lesiones gástricas												
			Macroscopia			Lesiones Gástricas									
			Decoloración de mucosa	Edema	Pérdida de pliegues de mucosa	Número de Equimosis	Petequias	Número de eritemas	Puntos hemorrágicos	Número de filas de petequias	Lesión Petequial <1mm	Lesión Petequial ≥1mm	Lesiones Ulcerativas > 5mm	Total	Puntaje
Grupo Experimental 01															
1	Muestra 4	200gr	(+/+++)	++	++	3	42	0	0	4	39	4	0	42	6
2	Muestra 1	200gr	(++/+++)	+	+	2	18	0	0	1	10	8	1	18	7
3	Muestra 3	200gr	(+++ /+++)	-	-	0	38	1	0	0	28	10	0	38	5
4	Muestra 5	180 gr	(+++ /+++)	+++	+++	0	6	1	1	0	6	0	1	7	8
5	Muestra 2	200gr	(+/+++)	++	++	2	25	0	3	0	24	1	0	28	8

Anexo 02: Evidencia de la ejecución:

Anexo 02: Evidencias de la ejecución



Especímenes en Bioterio con agua y alimento durante su periodo de adaptación de 20 días



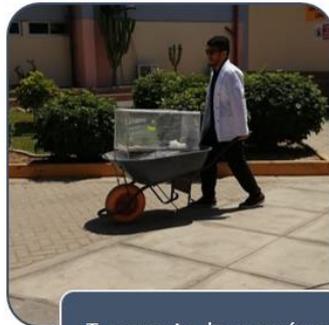
Plantación y cultivo domestico de *Synadenium grantii*



Plantón de *Synadenium grantii* en Jardin Botánico - Trujillo



Especímenes en Bioterio con agua y alimento durante su periodo de adaptación de 20 días



Transporte de especímenes del bioterio al laboratorio de farmacología



Llegada al Laboratorio de Farmacología



Paquetes de indometacina y Omeprazol para la administración en el día 5



Jeringas, Indometacina, Sondas Orogástricas N° 04



Materiales usados durante cada día de administración de sustancias



Equipo de trabajo en el laboratorio de farmacología



Preparación del látex diluido en 3 concentraciones (4,5, 9, 18 gotas en 250 mL)



El peso de cada espécimen fue cuantificado diariamente con una balanza de resorte y una bolsa que contenía la rata para evitar que se movilizara durante el procedimiento



Preparación para intubar por vía orogastrica



Se inserta la sonda con cuidado



Se administra el tratamiento-Látex



Se termina lavando la sonda con 1 mL mas de agua destilada



Observación posterior a la administración



Fallecimiento de algunos especímenes



Uso de éter para adormecer cada rata



Se apertura cavidad peritoneal posterior a técnica de dislocamiento cervical, secciona estómago y se apertura por la curvatura menor



Se visualiza por macroscopia y microscopia cada muestra, apuntándose cada resultado en los instrumentos de recolección

Muestra 1 – Rata #02



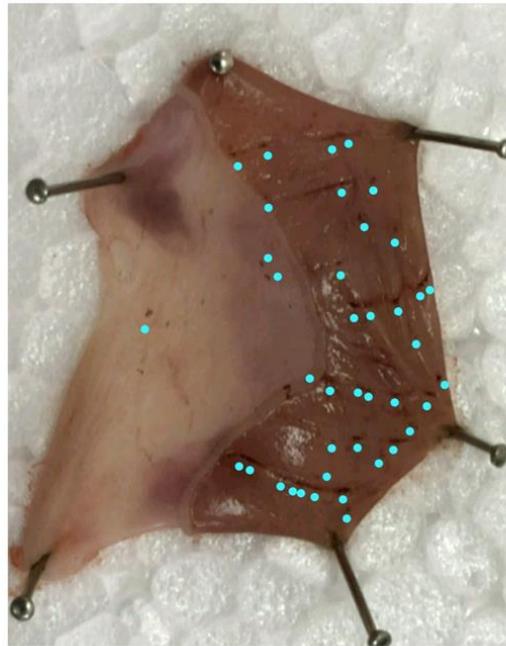
Muestra 2 – Rata #05



Muestra 3 – Rata #03



Muestra 4 – Rata #01



Muestra 5 – Rata #04



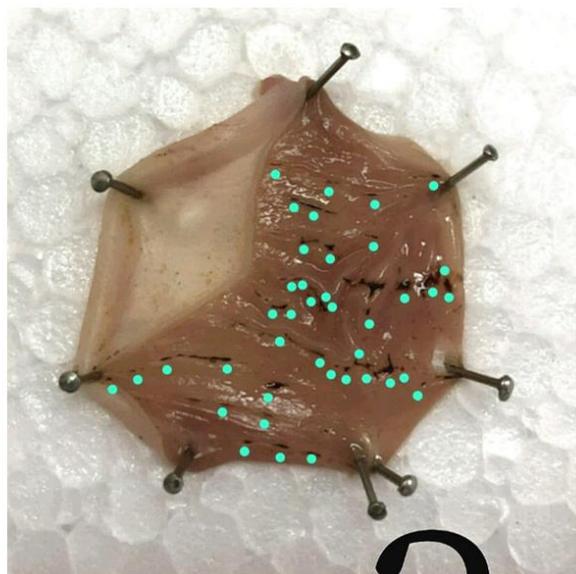
Muestra 1 – Rata #10



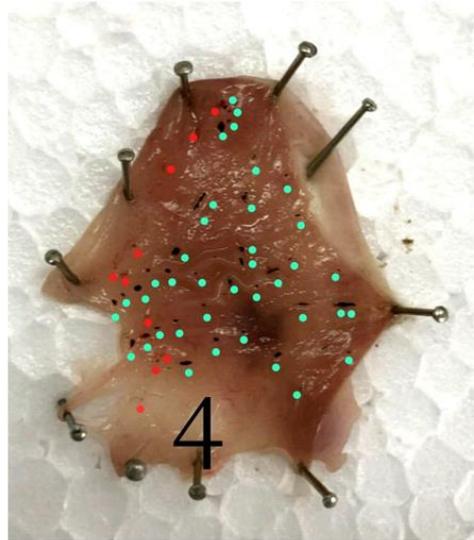
Muestra 2 – Rata #9



Muestra 3 – Rata #06



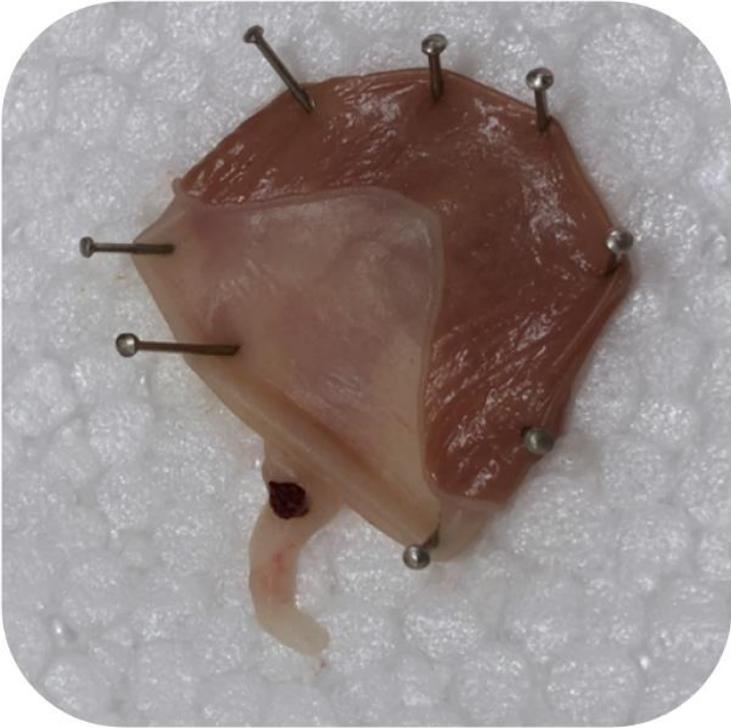
Muestra 4 – Rata #07



Muestra 5 – Rata #08



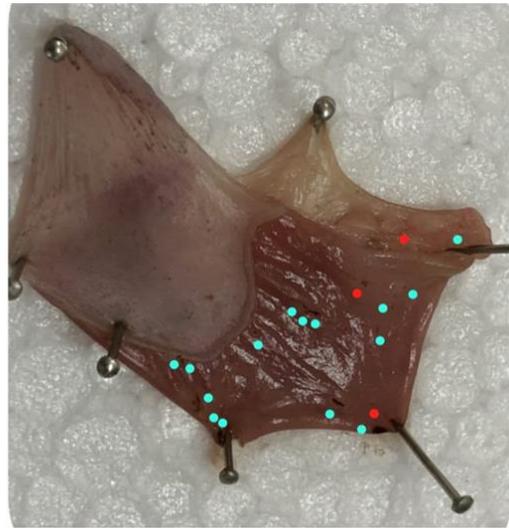
Muestra 1 – Rata #13



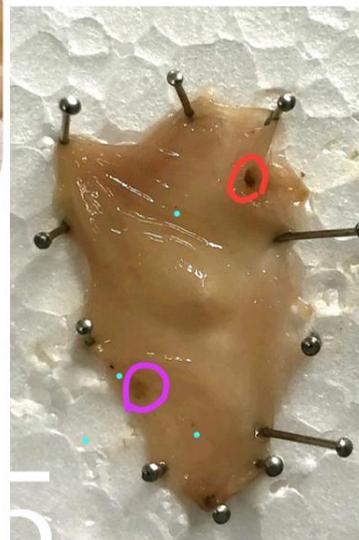
Muestra 2 – Rata #11



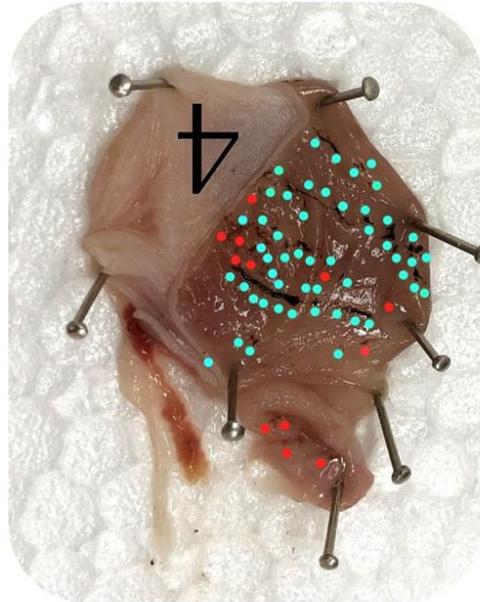
Muestra 3 – Rata #12



Muestra 5 – Rata #14



Muestra 4 – Rata #15



Muestra 1 – Rata #16



Muestra 2 – Rata #20



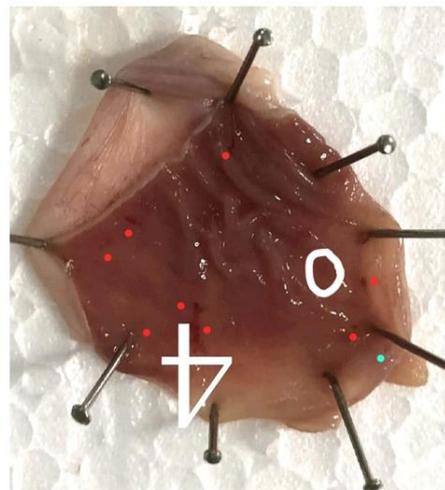
Muestra 3 – Rata #17



Muestra + – Rata #18b



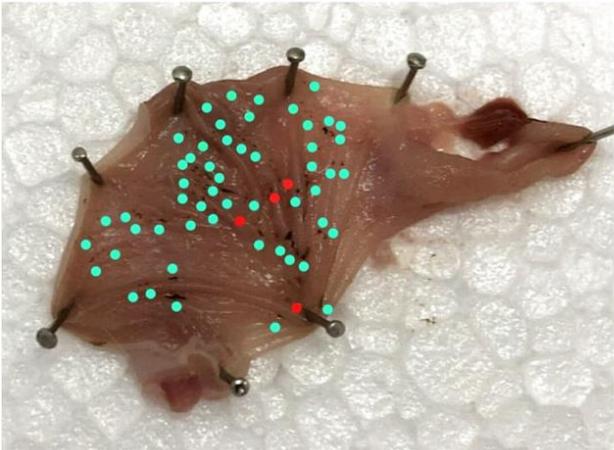
Muestra 4 – Rata #19



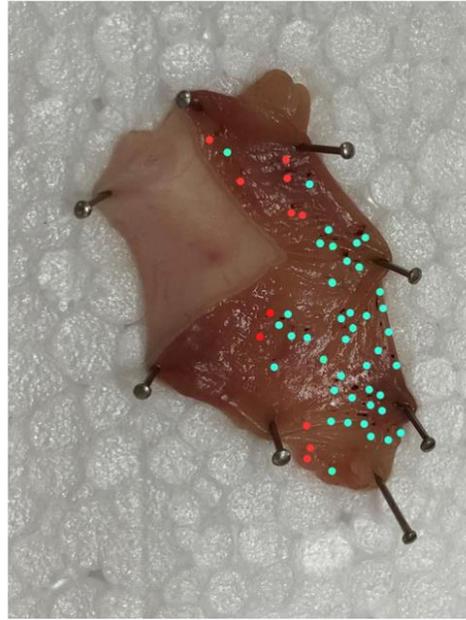
Muestra 1 – Rata #24



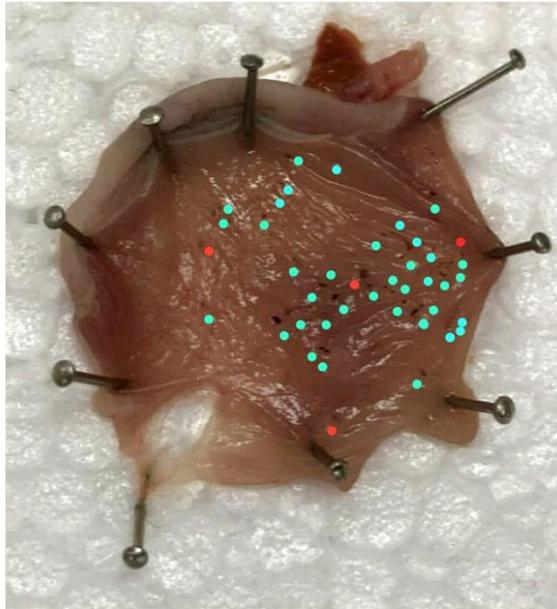
Muestra 2 – Rata #23



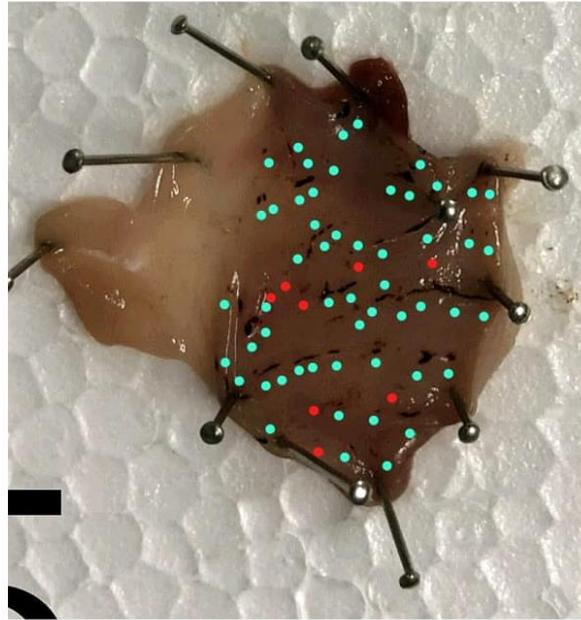
Muestra 3 – Rata #25



Muestra 4 – Rata #21



Muestra 5 – Rata #22



Observación continua

- Posterior a la administración de las sustancias
- Ambiente separado



Ratas rechazadas

- Bajo de peso

Anexo 03: Resolución que aprueba el proyecto de investigación



UPAO | Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 29 de agosto del 2019.

RESOLUCION N° 1723-2019-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **RODRIGUEZ CARBONELL JUAN AARON** alumno (a) de la Escuela Profesional de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Títulado **"SEGURIDAD DE LA DOSIS DEL LATEX DE SYNADENIUM GRANTII EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GASTRICAS INDUCIDAS A RATTUS NORVEGICUS VAR. ALBINUS"**, para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **RODRIGUEZ CARBONELL JUAN AARON** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° 0266-2019-CI-FMEHU-UPAO;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

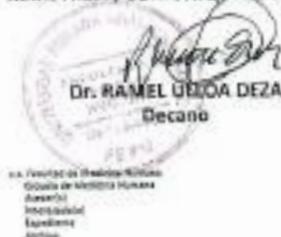
Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

- Primero.-** **AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Títulado **"SEGURIDAD DE LA DOSIS DEL LATEX DE SYNADENIUM GRANTII EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GASTRICAS INDUCIDAS A RATTUS NORVEGICUS VAR. ALBINUS"**, presentado por el (la) alumno (a) **RODRIGUEZ CARBONELL JUAN AARON** en el registro de Proyectos con el N° 3311 por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.-** **REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **29.08.19** manteniendo la vigencia de registro hasta el **29.08.21**.
- Tercero.-** **NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **CACERES ANDONAIRE ELENA**.
- Cuarto.-** **DERIVAR** al Señor Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.-** **PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Anexo 04: Constancia de la Institución u organización donde se ha desarrollado la propuesta de investigación

SOLICITO: PERMISO PARA USO DE LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA

Doctora:

Elena Adela Cáceres Andonaire

Secretaría Académica.

PRESENTE:

Yo **RODRÍGUEZ CARBONELL, JUAN AARÓN**, identificado con DNI: 73824206, domiciliado en Mz. E Lote 10 Dpto 301 – Hortencias de California – Trujillo, alumno de la Escuela Profesional de Medicina – Universidad Privada Antenor Orrego, ante usted con el debido respeto me presento y expongo lo siguiente.

Solicito permiso para uso de laboratorios de farmacología, el día sábado 29 de febrero de 2020 de 7 am-11 am y de 4 pm-10 pm, contando con el apoyo técnico y supervisión del señor Luis Luján, encargado del laboratorio de farmacología, con el fin de ejecutar la última etapa del proceso de Investigación de tesis titulado "SEGURIDAD DE LA DOSIS DEL LATÉX DE SYNADENIUM GRANTII EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS A RATTUS NORVEGICUS VAR. ALBINUS".

Sin otro particular, ruego a usted acceder a mi petición anteriormente expuesta.

Trujillo, 27 de febrero del 2020.


Rodríguez Carbonell, Juan Aarón
DNI: 73824206


Dra. Elena Cáceres Andonaire

SOLICITO: PERMISO PARA USO DE LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA Y BIOTERIO

Doctora:

Elena Adela Cáceres Andonaire

Secretaría Académica.

PRESENTE:

Yo **RODRÍGUEZ CARBONELL, JUAN AARÓN**, identificado con DNI: 73824206, domiciliado en Mz. E Lote 10 Dpto 301 – Hortencias de California – Trujillo, alumno de la Escuela Profesional de Medicina – Universidad Privada Antenor Orrego, ante usted con el debido respeto me presento y expongo lo siguiente.

Solicito permiso para uso de laboratorios de farmacología y bioterio, contando con el apoyo técnico y supervisión del señor Luis Luján, encargado del laboratorio de farmacología y del señor Eduardo Paredes, encargado del Bioterio, con el fin de dar inicio al proceso experimental de tesis titulado "SEGURIDAD DE LA DOSIS DEL LATÉX DE SYNADENIUM GRANTII EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS A RATTUS NORVEGICUS VAR. ALBINUS".

Sin otro particular, ruego a usted acceder a mi petición anteriormente expuesta.

Trujillo, 11 de febrero del 2020.


Rodríguez Carbonell, Juan Aarón
DNI: 73824206


Dra. Elena Cáceres Andonaire

Anexo 05: Constancia del asesor(a)

"Año de la lucha contra la corrupción y la impunidad"

INFORME N° 001-2019-EACA.

ASUNTO : Constancia de Asesoría

FECHA : 26 de Julio de 2019

Tengo a bien dirigirme a usted para informarle, que la que suscribe **Dra. CÁCERES ANDONAIRE, Elena Adela**; Docente de la escuela profesional de Medicina Humana. Hace constatar que se compromete a brindar el asesoramiento correspondiente para el desarrollo del proyecto de tesis titulado: "SEGURIDAD Y ACTIVIDAD ANTIULCEROSA DEL LATÉX DE SYNADENIUM GRANTII EN LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS A RATTUS NORVEGICUS VAR. ALBINUS" del alumno Juan Aarón Rodríguez Carbonell de la escuela de Medicina.

Se expide el presente para los fines que estime conveniente

Trujillo, 26 de julio de 2019

Atentamente:



Dra. CÁCERES ANDONAIRE, Elena Adela

Anexo 06: Resolución del comité de ética



UPAO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION

COMITÉ DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N° 005-2020-UPAO

Trujillo, 08 de Enero del 2020

VISTO, el oficio de fecha 08 de Enero del 2020 presentado por el Sr. Alumno RODRÍGUEZ CARBONELL, JUAN AARÓN, quien solicita autorización para realización de investigación.

CONSIDERANDO

Que por oficio, el alumno RODRÍGUEZ CARBONELL, JUAN AARÓN, solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N° 3335-2016-R-UPAO de 7 de julio de 2016, se aprueban el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan en seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuelas de Postgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por la alumna, el Comité considera que el mencionado proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de Investigación:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación "SEGURIDAD DE LA DOSIS DEL LÁTEX DE SYNADENIUM GRANTII EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS A RATTUS NORVEGICUS VAR. ALBINUS".

SEGUNDO: dar cuenta al Vice Rectorado de Investigación.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

Dr. José González Cabeza
Presidente

