



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Evaluación preclínica del posible efecto antiulceroso de los cálices de *Physalis peruviana* L. en pequeños roedores de laboratorio.**

**Diane Andrea Martínez Rodríguez**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá, Colombia  
2020



**Evaluación preclínica del posible efecto antiulceroso de  
los cálices de *Physalis peruviana* L. en pequeños  
roedores de laboratorio.**

**Diane Andrea Martínez Rodríguez**

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Ciencias-Farmacología**

Director:

PhD, Luis Fernando Ospina Giraldo

Grupo de Investigación:

Principios Bioactivos en Plantas Medicinales

COL0014832

Línea de Investigación:

Plantas con actividad antiinflamatoria

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2020



**«Nada en la vida es para ser temido,  
es sólo para ser comprendido.  
Ahora es el momento de entender más,  
de modo que podamos temer menos»**

**Marie Curie.**



## Agradecimientos

Esta tesis es el resultado del esfuerzo y dedicación de todos los que hicieron parte de este grupo de trabajo; en primer lugar, mis sinceros agradecimientos están dirigidos a Dios por haberme acompañado y guiado en todo un camino de aprendizaje y experiencia a lo largo de la carrera.

A mi director de Tesis el **Dr. Luis Fernando Ospina**, quien me ha apoyado, enseñado y me ha brindado todo su conocimiento durante mi proceso de formación académica, guiándome no solo en el desarrollo de esta investigación sino durante los últimos 2 años contribuyendo en mi crecimiento como estudiante investigadora y aportando grandes valores a mi vida.

Agradezco también a mis padres, pareja e hijo quienes me brindaron su apoyo y confianza incondicional para ser la profesional íntegra que soy hoy en día, puesto que sin ellos no hubiera podido iniciar ni finalizar este ciclo de mi vida. A mi hermana que me da fortaleza, conocimiento, apoyo, amor y es mi ejemplo a seguir para ser mejor día a día.

Finalmente agradezco a mis compañeros y amigos **Dra. Eliana Patricia Ortiz Durán, Dra. Stefany Rocio Umaña Bautista, Dr. Milton Josué Crosby Granados, Dra. Yoshie Adriana Hata, Jesús Ricardo Arias Cubaque** quienes hicieron parte del inicio de esta investigación en la recolección de la información y además me acompañaron durante todo el proceso, porque gracias a ellos entendí lo que no lograba comprender en momentos de desconocimiento y con quienes a su vez forjamos grandes lazos de amistad.





## Resumen

Por medio de 3 modelos agudos de inducción de úlcera, se evaluó en ratas Wistar y ratones CD1, machos y hembras entre 7 y 10 semanas de edad, el potencial antiulceroso de la fracción butanólica del extracto de los cálices de *Physalis peruviana* (100 mg/Kg), cada modelo estuvo organizado por cuatro sub grupos para un total de 24 animales por estudio. La actividad se evaluó a dosis únicas; la inducción de las úlceras se realizó con Etanol al 50%, Indometacina a 60 mg/Kg y por método quirúrgico de ligadura Pilórica, se utilizó como patrón Omeprazol a 80 mg/Kg. Los datos fueron analizados mediante el Software Mini Tab 19 con una prueba de análisis de varianza ANOVA de una vía, seguido de una prueba de comparaciones múltiples (Tukey). Al finalizar el experimento, la fracción butanólica de los cálices de *Physalis peruviana* mostró un potencial antiulceroso y citoprotector en los modelos estudiados.

**Palabras clave:** *Physalis peruviana*, Biomodelos, Úlcera Gástrica.

## Abstract

By means of 3 acute ulcer induction models, the antiulcer potential of the Butanol fraction of the calyces extract of *Physalis peruviana* (100 mg/Kg) was evaluated in Wistar rats and CD1 mice, male and female between 7 and 10 weeks old, each model was organized by four subgroups for a total of 24 animals per study. Activity was evaluated at single doses; the induction of the ulcer was performed with 50% Ethanol, Indomethacin at 60 mg/Kg and by surgical method of Pyloric ligation, Omeprazole at 80 mg/Kg was used as the standard. The data was analyzed using the Mini Tab 19 Software with a one-way ANOVA analysis of variance test, followed by a multiple comparison test (Tukey). At the end of the experiment, the butanol fraction of the *Physalis peruviana* calices showed an antiulcer and cytoprotective potential in the models studied.

**Keywords:** *Physalis peruviana*, Biomodels, Gastric Ulcer.

# Contenido

	Pág.
Contenido .....	XI
Lista de figuras.....	XIV
Lista de tablas .....	XV
Lista de gráficas .....	XVII
Lista de símbolos y abreviaturas .....	XVIII
Lista de materiales y reactivos.....	XIX
Introducción .....	20
<b>1. Marco teórico.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1 Enfermedad ácido péptica .....</b>	<b>21</b>
<b>Etiología.....</b>	<b>21</b>
<b>Fisiopatología de la úlcera gástrica.....</b>	<b>22</b>
Mecanismo de protección de la mucosa gástrica .....	23
Epidemiología .....	23
Evolución natural de la enfermedad ácido péptica .....	24
<b>1.2 Tratamiento de la enfermedad ulcero péptica .....</b>	<b>24</b>
Tratamiento farmacológico.....	24
<b>1.3 Fitoterapia de la enfermedad ácido péptica.....</b>	<b>26</b>
Antecedentes del uso de plantas medicinales.....	26
<i>Physalis peruviana</i> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>1.4 Anatomía gástrica de roedores .....</b>	<b>30</b>
Anatomía gástrica .....	30
pH y volumen gástrico de roedores.....	31
<b>1.5 Modelo de úlceras en roedores .....</b>	<b>31</b>
Modelo de inducción de úlcera gástrica inducida por etanol.....	32
Modelo de inducción de úlcera gástrica inducida por indometacina .....	33
Lesión gástrica inducida por ligadura pilórica.....	33
<b>2. Aspectos generales .....</b>	<b>34</b>
<b>2.1 Justificación.....</b>	<b>34</b>
<b>2.2 Hipótesis .....</b>	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

2.3	Objetivo general.....	35
2.4	Objetivos específicos .....	35
2.5	Aspectos éticos, legales y ambientales .....	36
3.	Metodología .....	37
3.1	Obtención del extracto .....	37
	Análisis de plaguicidas en material vegetal .....	43
3.2	Animales.....	43
3.3	Estandarización de modelos y pruebas analíticas .....	43
3.4	Diseño experimental.....	45
	Lesión gástrica inducida por etanol .....	46
	Lesión gástrica inducida por Indometacina.....	47
	Lesión gástrica inducida por ligadura pilórica .....	48
	Análisis estadístico.....	50
3.5	Evaluación de úlcera gástrica.....	50
	Método de evaluación macroscópica .....	50
	Determinación de moco en la mucosa gástrica .....	51
	Evaluación de parámetros de secreción ácida gástrica .....	52
	Histopatología .....	52
4.	Resultados.....	54
4.1	Rendimiento del extracto .....	54
4.2	Modelo Inducción de úlcera por Etanol.....	54
	Resultados macroscópicos.....	54
	Determinación de moco por técnica “Alcian Blue” .....	57
	Resultados histopatológicos.....	59
4.3	Modelo inducción de úlcera por indometacina.....	60
	Resultados macroscópicos.....	60
	Resultados histopatológicos.....	62
4.4	Modelo inducción de úlcera por ligadura pilórica .....	62
	Resultados macroscópicos.....	63
	Evaluación de parámetros de secreción ácida gástrica .....	65
	Resultados Histopatológicos .....	69
5.	Discusión de resultados .....	70
5.1	Análisis de plaguicidas en material vegetal.....	70
5.2	Modelo de inducción de úlcera por etanol.....	71
5.3	Modelo de inducción de úlcera por Indometacina.....	73
5.4	Modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica .....	75
6.	Conclusiones y recomendaciones .....	77
6.1	Conclusiones .....	77
6.2	Recomendaciones .....	78
7.	Bibliografía.....	79
8.	ANEXOS .....	85
8.1	Cartas comité de ética.....	85
8.2	Resultados análisis de plaguicidas de <i>Physalis peruviana</i> .....	88
8.3	Datos Modelo Etanólico .....	93
	Imágenes del estudio .....	93

---

Datos evaluación ImageJ .....	94
Datos prueba Alcian Blue.....	95
Histopatología .....	96
<b>8.4 Datos Modelo Indometacina .....</b>	<b>97</b>
Imágenes del estudio .....	97
Histopatología .....	98
<b>8.5 Datos Modelo Ligadura Pilórica .....</b>	<b>99</b>
Imágenes del estudio .....	99
Titulación acidez y volumen de líquido gástrico.....	101
Histopatología .....	102
<b>8.6 Imágenes Histopatología .....</b>	<b>103</b>
<b>8.7 Datos estadísticos MiniTab.....</b>	<b>106</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b> Cáliz y fruto <i>Physalis peruviana</i> .....	28
<b>Figura 2</b> Anatomía gástrica de roedores.....	30
<b>Figura 3</b> Modelos en animales .....	32
<b>Figura 4</b> Selección y secado en malla de Cálices.....	37
<b>Figura 5</b> Secado en Horno .....	38
<b>Figura 6</b> Molienda material seco .....	38
<b>Figura 7</b> Proceso percolación.....	39
<b>Figura 8</b> Proceso Rotavapor.....	39
<b>Figura 9</b> Baño maría.....	40
<b>Figura 10</b> Esquema de fraccionamiento .....	42
<b>Figura 11</b> Administración Vía oro gástrica .....	45
<b>Figura 12</b> Esquema de administración Modelo inducción de úlcera por Etanol .....	46
<b>Figura 13</b> Esquema de administración modelo inducción de úlcera por Indometacina ...	48
<b>Figura 14</b> Esquema administración modelo inducción de úlcera por Ligadura pilórica ...	49
<b>Figura 15</b> Análisis de imagen obtenido por ImageJ, de estómagos lesionados por etanol. .....	55
<b>Figura 16</b> Estómagos disectados en modelo de inducción de úlcera por Etanol.....	93
<b>Figura 17</b> Estómagos disectados en modelo de inducción de úlcera por Indometacina .	97
<b>Figura 18</b> Procedimiento quirúrgico en modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica .....	99
<b>Figura 19</b> Estómagos disectados en modelo de inducción de úlcera por Ligadura pilórica .....	100
<b>Figura 20</b> Descripción histológica de estómago de raton .....	103
<b>Figura 21</b> Descamación severa de epitelio en estomago de rata, vista 10x.....	103
<b>Figura 22</b> Focos severos de queratina adheridos al epitelio, vista 10x .....	104
<b>Figura 23</b> Focos severos de congestión en la mucosa .....	104
<b>Figura 24</b> Hemorragia severa en la mucosa gástrica, estomago de Rata, vista 20x.....	105
<b>Figura 25</b> Disminución de células parietales gástricas, estomago de ratón, vista 10x ..	105
<b>Figura 26</b> Moderada infiltración de mononucleares en la mucosa gástrica, estomago de ratón, vista 20x.....	106
<b>Figura 27</b> Severa infiltración de polimorfonucleares en porción serosa gástrica, estomago de ratón, Vista 20x .....	106

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b> Tratamiento Farmacológico de la enfermedad ácido péptica.....	25
<b>Tabla 2</b> Eficacia de la terapia farmacológica en la patología ulcerosa.....	26
<b>Tabla 3</b> Clasificación Physalis peruviana .....	28
<b>Tabla 4</b> Estandarización de Modelos para inducción de úlcera gástrica.....	44
<b>Tabla 5</b> Modelo inducción de úlcera por Etanol.....	46
<b>Tabla 6</b> Modelo Indometacina .....	47
<b>Tabla 7</b> Modelo ligadura pilórica .....	49
<b>Tabla 8</b> Parámetros de puntuación de evaluación macroscópica.....	51
<b>Tabla 9</b> Resultados rendimiento de la extracción .....	54
<b>Tabla 10</b> Resumen de datos de análisis de porcentaje de inhibición de úlcera en ImageJ, en modelo de inducción de úlcera por etanol .....	55
<b>Tabla 11</b> Promedio de datos de absorbancia por grupos con la tecnica Alcian Blue, en modelo de induccion de úlcera por etanol .....	57
<b>Tabla 12</b> Agrupación de tratamientos método Tukey para Etanol .....	58
<b>Tabla 13</b> Puntuación ImageJ, lesiones gástricas modelo indometacina .....	60
<b>Tabla 14</b> Agrupación de tratamientos método Tukey para Indometacina .....	61
<b>Tabla 15</b> Puntuación ImageJ, lesiones gástricas modelo Ligadura pilórica .....	63
<b>Tabla 16</b> Agrupación de tratamientos método Tukey para Ligadura pilórica .....	64
<b>Tabla 17</b> Promedio de volumen gástrico para modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica.....	65
<b>Tabla 18</b> Agrupación de tratamientos método Tukey para Volumen de líquido gástrico. 66	66
<b>Tabla 19</b> Resultados pH, medición con papel reactivo para modelo de inducción de úlcera con ligadura pilórica.....	67
<b>Tabla 20</b> Acidez promedio, en modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica .....	68
<b>Tabla 21</b> Agrupación de tratamientos método Tukey para acidez de líquido gástrico.....	68
<b>Tabla 22</b> Datos puntuación de ImageJ, lesiones con Etanol .....	94
<b>Tabla 23</b> Datos lectura absorbancia, espectrofotómetro, prueba Alcian Blue.....	95
<b>Tabla 24</b> Datos absorbancia, curva de calibración Alcian blue.....	95
<b>Tabla 25</b> Resultados de análisis histopatológico, modelo de inducción de úlcera por Etanol.....	96
<b>Tabla 26</b> Resultados histopatológicos para modelo de inducción de úlcera por Indometacina.....	98
<b>Tabla 27</b> Datos de evaluación de líquido gástrico en Modelo de ligadura pilórica .....	101

<b>Tabla 28</b> Datos obtenidos de medición del pH en el liquidogástrico de los estómagos de ratón .....	101
<b>Tabla 29</b> Datos obtenidos de medición de titulación de acidez en el líquido gástrico de los estómagos de Ratón con ligadura pilórica.....	102
<b>Tabla 30</b> Resultados histopatológicos para modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica .....	102
<b>Tabla 31</b> Definición de hipótesis para supuestos estadísticos .....	107
<b>Tabla 32</b> Pruebas supuesto de normalidad.....	107
<b>Tabla 33</b> Pruebas supuestos de Homocedasticidad .....	112
<b>Tabla 34</b> Pruebas supuestos de independencia .....	113



## Lista de gráficas

<b>Gráfica 1</b> Promedio vs Varianza, Análisis de Imagen Modelo Etanol .....	56
<b>Gráfica 2</b> Porcentaje de inhibición de úlcera.....	56
<b>Gráfica 3</b> Promedio vs Varianza, Determinación de moco Modelo Etanol.....	58
<b>Gráfica 4</b> Análisis de barras para resultados histopatológicos de modelo de úlcera inducido por Etanol.....	59
<b>Gráfica 5</b> Promedio vs Varianza, Análisis puntuación daño en la mucosa Modelo Indometacina.....	61
<b>Gráfica 6</b> Análisis de barras para resultados histopatológicos de modelo de úlcera inducido por Indometacina .....	62
<b>Gráfica 7</b> Promedio vs Varianza, Análisis puntuación daño mucosa Modelo Ligadura pilórica.....	64
<b>Gráfica 8</b> Promedio vs Varianza, Análisis Volumen .....	66
<b>Gráfica 9</b> Análisis de pH, para modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica.....	67
<b>Gráfica 10</b> Promedio vs Varianza, análisis acidez del líquido gástrico .....	68
<b>Gráfica 11</b> Análisis de barras para resultados histopatológicos de modelo de úlcera inducido por Ligadura pilórica.....	69
<b>Gráfica 12</b> Curva de calibración Alcian blue .....	96

## Lista de símbolos y abreviaturas

### Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>AB</i>	Alcian Blue
<i>AINES</i>	Analgésicos no esteroideos
<i>CYTED</i>	Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo
<i>Eq</i>	Equivalente
<i>EET</i>	Extracto Etanólico Total
<i>FAE</i>	Fracción en acetato de etilo
<i>FB</i>	Fracción butanólica
<i>FD</i>	Fracción en diclorometano
<i>FH</i>	Fracción en hexano
<i>g.p.c</i>	Gramos de peso corporal
<i>MNs</i>	Mononucleares
<i>MVS</i>	Material vegetal seco
<i>PGs</i>	Prostaglandinas
<i>PMNs</i>	Polimorfonucleares
<i>t/ha</i>	Tonelada x hectarea
<i>UG</i>	Úlcera Gástrica
<i>VO</i>	Vía oral
<i>VPO</i>	Vía Peroral

## Lista de materiales y reactivos

- Etanol absoluto marca Merck
- Indometacina marca Sigma
- Bicarbonato de Sodio Marca Mallinckrodt
- Diclorometano marca Merck
- Hexano marca Mallinckrodt
- Acetato de etilo marca Baker
- Butanol marca Mallinckrodt
- Glicerina marca Panreac
- Propilenglicol marca
- Omeprazol marca La Sante
- Ketamina, Ketafin marca Brouwer
- Xilacina, Xilacyn 2 marca Virbac
- Éter dietílico marca Baker
- Alcian blue
- Cloruro de Magnesio marca Merck
- NaOH
- Fenolftaldeína
- Solución salina 0.9% marca Baxter
- Placas multipozos de 96 pozos
- Micropipetas
- Tubos eppendorf
- Rotavapor Buchi B-100
- Baño María
- Trituradora marca Oster
- Vortex Lab Scient V8
- Balanza OHAUS 5 lb
- Licuadora Vitamix
- Centrifuga Hettich micro 220R
- Espectrofotómetro
- Balanza Quimis liquids

## Introducción

La enfermedad ácido péptica es el resultado del desbalance entre la secreción excesiva de ácido y la disminución de las barreras defensivas de la mucosa. Al ser una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, genera costos sanitarios elevados. Buscar alternativas terapéuticas que ayuden a disminuir la presentación y síntomas de ésta es el reto para la creación de nuevos medicamentos. Los extractos vegetales actualmente son sustancias muy influyentes para la creación de nuevos medicamentos. Se ha demostrado que producen resultados prometedores en el tratamiento de úlceras gástricas (Flórez, 2013). Varias plantas se han utilizado para tratar trastornos gastrointestinales, incluidas las úlceras gástricas (Perry, 1980). La uchuva (*Physalis peruviana* L.) es una fruta de origen americano, oriunda de los Andes. Colombia es el primer productor y exportador de uchuva en el mundo, seguida de Sudáfrica (Cortes, *et al.*, 2015). Pertenece a la familia de las Solanáceas, del género *Physalis* y diferentes publicaciones le atribuyen a la especie propiedades beneficiosas a nivel medicinal y nutricional. Es una de las especies más conocidas de este género y sus efectos más reportados en la literatura científica son anticancerígeno, antimicrobial, antipirético, diurético, inmunomodulador y para el tratamiento de enfermedades como malaria, asma, hepatitis, dermatitis y artritis reumatoide. Los extractos de las hojas de esta planta han mostrado importantes actividades antibióticas, antioxidantes y antiinflamatorias (Franco, *et al.*, 2007). En el presente trabajo evaluamos las posibles propiedades antiulcerosas de los cálices de *Physalis peruviana*, utilizamos la fracción Butanólica del extracto etanólico de los cálices en pequeños roedores de laboratorio a los cuales se les indujo, por 3 diferentes modelos, úlcera gástrica. Cada modelo presenta diferentes formas de inducción de úlcera, buscando así diferentes modos de acción del extracto. Al finalizar el experimento, los datos fueron analizados mediante el Software Mini Tab 19 con una prueba de análisis de varianza ANOVA de una vía, seguido de una prueba de comparaciones múltiples (Tukey).

# 1.Marco teórico

## 1.1 Enfermedad ácido péptica

### Etiología

La enfermedad ácido péptica es producida por diferentes mecanismos patogénicos que involucran un desbalance entre los agentes protectores y los agentes irritativos locales de la mucosa gástrica generando lesiones sobre ella. La úlcera péptica es definida histológicamente como un defecto de la mucosa que se extiende más allá de la capa muscular, debido a la secreción de pepsina y ácido gástrico (Domínguez, *et al.*, 2010). Entre los agentes agresivos más importantes están la secreción de ácido gástrico por las células parietales, infecciones por *Helicobacter pylori* y tratamientos con antiinflamatorios no esteroidales (AINES), también se ha asociado con la enfermedad de Zollinger Ellison, hiperplasia de células G entre otras (Puente, *et al.*, 2011). Los factores protectores incluyen la producción de moco y bicarbonato, la llegada de flujo sanguíneo adecuado a la mucosa gástrica, los mecanismos naturales de reparación de la mucosa y la producción de PGD (García, *et al.*, 2011).

La secreción ácida es controlada por un conjunto de mediadores endógenos capaces de activar o frenar la célula parietal, encargada de la producción de ácido clorhídrico, entre ellos destacan como agentes secretagogos la acetilcolina liberada por las terminales nerviosas vagales posgangliónicas intramurales (actuación neurocrina), la gastrina producida por las células G antrales y liberada en el torrente circulatorio (actuación hormonal) y la histamina, almacenada por los mastocitos y las células enterocromafines, que es liberada en el fluido intersticial (actuación paracrina). Concentraciones elevadas de ácido pueden producir por sí mismas lesiones agudas en la mucosa del tubo digestivo alto. Sin embargo, existen pocas entidades clínicas en que una hipersecreción ácida sea el principal mecanismo patógeno de las lesiones agudas de la mucosa gástrica (Flórez, 2013).

La UG usualmente es menor a 1 cm de diámetro, pero puede alcanzar de 3 a 6 cm. Sus límites están bruscamente demarcados, con una base de necrosis eosinofílica rodeada de fibrosis. Factores agresivos exógenos tales como *H. pylori*, AINES, alcohol y factores

endógenos tales como bilis, ácido y pepsina, pueden alterar las líneas de defensa, seguido de difusión retrógrada de hidrogeniones y con el subsecuente daño de la mucosa (García, *et al.*, 2011).

La correcta perfusión sanguínea, junto con un adecuado equilibrio ácido-base plasmático, facilita la rápida eliminación de los diversos agentes nocivos para la mucosa la capacidad de algunas sustancias de prevenir la aparición de úlceras experimentales por mecanismos distintos a los de inhibición de la secreción ácida ha sido definida como capacidad citoprotector siendo las PGDs el principal ejemplo de este tipo de actuación (Flórez, 2013).

## Fisiopatología de la úlcera gástrica

La fisiopatología de la úlcera gástrica, no está clara, pero hay evidencia que sugiere que la lesión resulta de un desbalance focal entre la secreción ácido péptica y un área de mucosa gástrica dañada.

Las úlceras pépticas se desarrollan cuando existe una alteración de los mecanismos defensivos de barrera mucosa por factores exógenos agresivos, como el alcohol, café, tabaco, estrés, dietas irregulares, tratamientos prolongados con AINES y presencia de *Helicobacter pylori*. La importancia de la actividad péptica del jugo gástrico y la secreción ácida es primordial, ya que, en ausencia de ácido no se presenta úlcera (Henríquez *et al.* 2011).

El epitelio que recubre al estómago está constituido por pliegues que contienen agujeros gástricos microscópicos, cada uno ramificado en cuatro o cinco glándulas gástricas formadas por células epiteliales muy especializadas. La composición de las glándulas gástricas varía con su loCÁLIZación anatómica. Las que se encuentran en el cardias comprenden <5% del área glandular gástrica total y contienen células mucosas y endocrinas. Hasta 75% de las glándulas gástricas se encuentra dentro de la mucosa oxíntica y contiene células del cuello mucoso, parietales, principales, endocrinas, enterocromafines y semejantes a las enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like*). Las glándulas pilóricas poseen células mucosas y endocrinas (incluidas las células de gastrina) y se encuentran en el antro. El principal mecanismo de agresión de la mucosa es mediante el contacto directo con el HCl, cuya producción depende de la enzima ATPasa de H<sup>+</sup>, quien transporta el H<sup>+</sup> intracelular fuera de la célula a los canalículos intracelulares y

transfiere el ion  $K^+$  extracelular hacia el interior de la célula. Las proteínas transportadoras llevan ion  $K^+$  y el ion cloruro  $Cl^-$  al exterior de la célula, hacia los canalículos extracelulares; en consecuencia, se secreta  $Cl^-$  y  $H^+$  separados en la luz de los canalículos intracelulares para combinarse en HCl (Delgado, 2009).

## **Mecanismo de protección de la mucosa gástrica**

Uno de los factores de defensa más importantes lo constituye el moco gástrico que es producido por las células cilíndricas que recubren la superficie de las criptas del estómago; esta glicoproteína conocida como “moco visible” es similar a un gel que se adhiere como un revestimiento del estómago y lo protege de su autodigestión; además los iones bicarbonatos atrapados en esta capa de moco neutralizan el pH ácido del contenido luminal (Gardner y Hiatt, 2002).

El flujo sanguíneo constituye un importante mecanismo protector del estímulo ácido, ya que transporta la sangre rica en oxígeno y las sustancias, como las prostaglandinas, que impiden la perpetuación de la secreción ácida. Igualmente, impiden la hipoxia local que podría favorecer el mal funcionamiento de mecanismos defensores locales como, por ejemplo, la renovación celular (Ángel y Narduli, 2010).

## **Epidemiología**

La úlcera péptica es una enfermedad frecuente en los países desarrollados, de forma que del 5% al 10% de sus habitantes la presentan en algún momento de su vida (Cuffi, 2000). La relación de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica es en hombres de 6:1 y en mujeres de 2,5:1. La edad de presentación de la úlcera se ha establecido para la duodenal entre los 25 y 75 años y para la gástrica entre los 55 y 65 años. En el estudio Nacional de Salud de Colombia no se contempló la enfermedad ácido péptica en forma aislada, para el cálculo de la prevalencia solamente se hace referencia a la morbilidad general de enfermedades digestivas con una tasa del 9.9% en Instituto de Seguros Sociales. En lo que tiene que ver con mortalidad, tenemos una tasa de 43 por millón y una prevalencia del 0.7% para ambos sexos en Colombia, y de un 0.9% con una tasa de 46 por millón en Bogotá (Colombiana de Salud S.A., 2007).

Datos de diferentes estudios avalan que la prevalencia de la úlcera péptica durante la vida es cerca al 10% y la incidencia anual es de 15 a 30 casos por cada 1000 habitantes. La frecuencia máxima de úlcera se observa en la sexta década de la vida, aproximadamente 10 años más respecto de la úlcera duodenal, con incidencia similar en ambos sexos (Juárez, *et al.*, 1998).

## **Evolución natural de la enfermedad ácido péptica**

La úlcera péptica es una enfermedad crónica con exacerbaciones y remisiones. Existe gran tendencia a la recidiva sobre todo en la localización duodenal. En la úlcera gástrica el número de pacientes que permanece libre de recidivas es algo mayor. Factores que favorecen la recidiva son la infección persistente por *H. pylori*, la ingesta de aspirina o AINES, el tabaquismo y las úlceras refractarias (Truyols *et al.*, 2019).

Después del diagnóstico de una úlcera gástrica existe un riesgo mayor de cáncer gástrico y hay un paralelismo epidemiológico entre las áreas geográficas con alta incidencia de ambas patologías (Sandler, *et al.*, 2008). Ello sugiere que ambas entidades comparten factores etiológicos comunes, probablemente la gastritis atrófica multifocal asociada a *H. pylori* y factores dietéticos no bien identificados (Henriquez, *et al.*, 2011).

## **1.2 Tratamiento de la enfermedad ulcero péptica**

### **Tratamiento farmacológico**

El tratamiento de esta patología está orientado a conseguir un alivio de los síntomas; en caso de existir úlcera, se busca cicatrización de ella y además la prevención de aparición de recidivas y complicaciones a causa de la enfermedad. Sin embargo, no solo debe tener manejo farmacológico, es importante orientar a los pacientes a evitar los factores externos que pueden influir negativamente en el manejo de la enfermedad, entre ellos, el tabaco, el estrés, ayunos prolongados, tratamientos mal llevados con AINES o dietas desequilibradas (Vecina, 2002).

Desde el punto de vista farmacológico, y teniendo en cuenta su mecanismo de acción, hay cuatro grupos en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica, descritos a continuación:

1. Antiácidos neutralizantes



2. Inhibidores de la secreción gástrica
3. Anti secretores
4. Protectores de la mucosa gástrica

La duración del tratamiento depende de cada paciente, criterio médico y gravedad de la enfermedad. Además, se ha observado una buena correlación entre la eficacia del tratamiento anti secretor en la cicatrización de la úlcera y la supresión de la acidez gástrica (Vecina, 2002). A continuación, se describen algunos medicamentos usados farmacológicamente.

**Tabla 1** Tratamiento Farmacológico de la enfermedad ácido péptica

MECANISMO DE ACCION	FAMILIA	FARMACOS
Neutralizan la acidez gástrica	Carbonatos, Hidróxidos	Hidróxido de aluminio
		Bicarbonato de sodio
		Carbonato cálcico
Bloquean el efecto de la histamina endógena sobre los receptores de H <sup>2</sup> , impidiendo que se forme AMPc	Anti H <sup>2</sup>	Ranitidina
		Famotidina
		Cimetidina
Inhibidores de la secreción gástrica	Antimuscarínicos	Pirenzipina, Atropina
	Antigastrina	Proglumina
Bloquean de manera irreversible la enzima ATPasa dependiente de K <sup>+</sup> , H <sup>+</sup>	Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
		Lanzoprazol
		Pantoprazol
		Rabeprazol
Antisecretores y protectores de la mucosa gástrica	Prostaglandina	PGE <sup>1</sup> , PGE <sup>2</sup>
	Análogos de PGD	Arbaprostil
		Misoprostol
Protectores de la mucosa gastroduodenal	Citoprotectores	Sucralfato
		Carbenoxolona
		Sales de bismuto

Adaptado de: Vecina S. 2002

**Tabla 2** Eficacia de la terapia farmacológica en la patología ulcerosa

Fármacos		% de Curación a las 4 semanas
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	70-80% Úlcera gástrica 85-95% Úlcera duodenal
	Lansoprazol	
	Pantoprazol	
Antihistamínicos H <sup>2</sup>	Cimetidina	60-70% Úlcera gástrica 85-95% Úlcera duodenal
	Ranitidina	
	Famotidina	
	Nizatidina	
	Roxatidina	
Protectores de la mucosa	Sucralfato	Similar Grupo AntiH <sub>2</sub>
Prostaglandinas	Misoprostol	50-70% Úlcera gástrica 60-80% Úlcera duodenal
Sales de Bismuto	Como Anti H <sup>2</sup> , acción inmediata	
Acexamato de Cinc		

Tomado de: Vecina S. 2002

## 1.3 Fitoterapia de la enfermedad ácido péptica

### Antecedentes del uso de plantas medicinales

El uso de plantas con fines medicinales es una práctica común desde tiempos inmemorables. Durante mucho tiempo los remedios naturales y sobre todo las plantas, fueron los únicos recursos que poseían los médicos antiguos y actualmente diferentes comunidades indígenas para el tratamiento de varias enfermedades. Esto hizo que se profundizará en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales, y ampliar su experiencia en el empleo de productos extraídos de las mismas (Henríquez, *et al.*, 2011).

Las plantas no solo tienen un potencial terapéutico como fuente de principios activos puros químicamente definidos. El uso de extractos es adecuado para plantas que presentan actividades farmacológicas más débiles o menos específicas y cuando los principios activos no se conocen todavía (Hostettman, *et al.*, 2008).

En Latinoamérica, las afecciones gástricas son muy comunes y son producidas por diversos factores, ante ello, gran parte de la población recurre a tratamientos alternativos como la fitoterapia, por constituir un tratamiento de fácil obtención y bajo costo. (Arce, *et al.*, 2007) Plantas como *Aloysia gratissima*, *Artemisia annua*, *Calendula officinalis*, *Gaillardia megapotamica*, *Maytenus ilicifolia*, *Parthenium hysterophorus*, *Portulaca oleracea*, *Rumex obtusifolius*, *Solidago chilensis*, *Solanum eleagnifolium* y *Spartium junceum* entre otras, son frecuentemente usadas y estudiadas por sus propiedades gastroprotectoras (Bucciarelli, *et al.*, 2007).

El uso de plantas medicinales cada día representa una mejor alternativa para el tratamiento de diferentes patologías. Sin embargo, la limitada evidencia científica con respecto a la eficacia de estos derivados naturales, conjuntamente con la poca comprensión de los mecanismos de acción involucrados, ha limitado su incorporación a la práctica clínica (Maity, *et al.*, 2003).

## ***Physalis peruviana***

- **Generalidades de la planta**

La *Physalis peruviana*, también conocida como uchuva, golden berry, uvilla, entre otros, es una planta herbácea perteneciente a la familia *Solanaceae*. Es una fruta originaria de América del Sur, donde se conocen más de 50 especies en estado silvestre, puede llegar a alcanzar 1 metro con 20 cm de altura. (Rehm y Espig, 1991).

La clasificación taxonómica de *Physalis peruviana* L., según la Nacional Plant Center USDA (2000) es:

**Tabla 3** Clasificación *Physalis peruviana*

REINO	Plantae
SUBREINO	Tracheobionta
DIVISION	Angiospermae
CLASE	Magnoliopsida
SUBCLASE	Asteridae
ORDEN	Solanales
FAMILIA	Solanaceae
GENERO	Physalis
ESPECIE	Physalis peruviana L.
Nombres comunes	Uchuva, Uvilla, Tomatillo, Aguaymanto, Capuli.

La especie *Physalis peruviana* se desarrolla bien en suelos con pH ácido, neutro, alcalino o muy alcalino, pudiendo llegar a soportar terrenos pobres en nutrientes (Pérez, 2013).

El fruto necesita entre 60 y 80 días para madurar, tiene extraordinarias propiedades nutricionales y medicinales y su exquisito sabor y aroma atraen los consumidores favoreciendo la conquista de nuevos mercados (Asif, *et al.*, 2015). El cáliz (o capacho) encierra el fruto totalmente hasta su madurez y pierde su clorofila a partir de unos 40-45 días de su desarrollo, es formado por cinco sépalos persistentes y muestra una estructura similar a una vejiga de unos 5 cm. El cáliz protege el fruto contra insectos, pájaros, patógenos y condiciones climáticas extremas y, además, sirve como empaque natural (Fischer, *et al.*, 2014).



**Figura 1** Cáliz y fruto *Physalis peruviana*

Tomada de: Pérez. (2013)

El cultivo de uchuva es una alternativa de producción para la economía de muchos países, debido a que presenta buenas perspectivas e interés en los mercados internacionales, lo cual se deriva de las características nutricionales y propiedades medicinales que posee el fruto. Los principales productores de *Physalis* a nivel mundial son Colombia, Kenia, Zimbabwe, Australia, Nueva Zelanda, India y Ecuador. En Colombia, el desarrollo de la tecnología se ha hecho, fundamentalmente, sobre el conocimiento empírico de los agricultores y trabajos de investigación en las universidades y Corpoica. En el año 2011 el área de producción fue de 743 Ha, con una producción total de 10.771 toneladas y un promedio de 14,5 toneladas/Ha, y sus mayores áreas en los departamentos de Boyacá (388 Ha), Antioquia (154 Ha) y Cundinamarca (75 Ha) (Fischer, *et al.*, 2014).

### **Aspectos fitoquímicos**

Los estudios fitoquímicos de este género han demostrado la presencia de witanólidos, esteroides, alcaloides, glicósidos y flavonoides (Wu, *et al.*, 2005). Posee un alto contenido de provitamina A y ácido ascórbico, y algunas vitaminas del complejo B (tiamina, niacina y vitamina B12); además se destaca por sus altos contenidos de proteína cruda, fósforo y hierro, pero con un bajo nivel de calcio (Fischer, *et al.*, 2014).

A la uchuva se le han atribuido propiedades anticancerígenas, antimaláricas, antidiabéticas, antiinflamatorias, antipiréticas y antitumorales (Wu, *et al.*, 2005). Los extractos de las hojas de esta planta han mostrado importantes actividades antibióticas, antioxidantes y antiinflamatorias (Ahmad, *et al.*, 1999).

## 1.4 Anatomía gástrica de roedores

### Anatomía gástrica

#### SISTEMA DIGESTIVO ROEDORES



**Figura 2** Anatomía gástrica de roedores

Tomado de: Riso, *et al.*, 2009

El tracto gastrointestinal de un roedor puede medir de la siguiente manera: esófago 4 cm; duodeno, yeyuno e íleon 34 cm; colon y recto 14 cm. El estómago se divide en dos grandes regiones: cardiaca, que es la que se encuentra relacionada al esófago, y la región pilórica está relacionada con el duodeno, ambas claramente diferenciables, por una línea blanquecina que las divide, y cambios macroscópicos visibles en la mucosa de ambas porciones (Cook, 2008).

El estómago está localizado transversalmente en la parte craneal izquierda de la cavidad abdominal. La mayor parte de la superficie parietal y parte de la superficie visceral están cubiertas por el hígado. El esófago entra en el centro de la curvatura menor. El estómago se subdivide en porción no glandular (cardias, fundus, cuerpo) y porción glandular (antro pilórico, conducto pilórico, píloro). El estómago está equipado con una membrana mucosa cutánea (epitelio escamoso estratificado), el estómago glandular tiene una membrana mucosa glandular que forma glándulas (gástricas) fundamentales. La membrana mucosa cutánea está separada de la membrana mucosa glandular por una línea de transición (cresta limitante). Los tipos de células de la mucosa glandular incluyen: células columnares simples, que forman las llamadas picaduras gástricas, las células zimógeno / péptico,

parietales oxínticas, que producen ácido clorhídrico, mucosas y enteroendocrinas: G productoras de gastrina, ECL tipo enterocromafin, que produce histamina y otros péptidos, A que produce glucagón y D que produce somatostatina. Las células parietales contienen glándulas mucosas cortas y enrolladas, estas no se producen en el área pilórica (Brown y Hardisty, 1990). La túnica muscular está compuesta por capas musculares lisas longitudinales internas, circulares intermedias y externas (Krinke, 2000).

## **pH y volumen gástrico de roedores**

El pH del contenido gástrico de un ratón sin ayuno es aproximadamente de 3.0 y en estado de ayuno es de 4.0. Los valores en la rata sin ayuno son de 3.2 aproximadamente y de 3.9 en estado de ayuno. La capacidad de volumen del estómago en ratones es aproximadamente de 0.4 mL y en ratas de 3.4 mL (McConnell, et al. 2007).

## **1.5 Modelo de úlceras en roedores**

La utilización de modelos animales en la inducción de úlceras gástricas ha permitido ampliar los conocimientos en la complejidad y multifactorialidad de las úlceras gástricas. Se han desarrollado diferentes modelos, los cuales se enfocan en el daño agudo en la mucosa gástrica; para este objetivo se utilizan sustancias necrotizantes como el etanol, ácidos o bases fuertes, AINES, isquemia o estímulos estresantes (Weiner, 1996). El efecto de las sustancias necrotizantes es a nivel de la mucosa gástrica, provocando ruptura y desprendimiento del epitelio además de una congestión vascular marcada. Por esta razón las sustancias de dichos modelos son administradas por vía orogástrica, por medio de una cánula (Henríquez, *et al.*, 2011).

Teniendo en cuenta todos estos factores, la elección de un modelo adecuado no es sencilla, pues cada uno cuenta con ventajas y desventajas considerables, y, además, la variedad de modelos que existen y el fundamento de cada modelo para la investigación de nuevas sustancias, hace necesario la estandarización y elección de un modelo acorde a lo que se quiere estudiar.

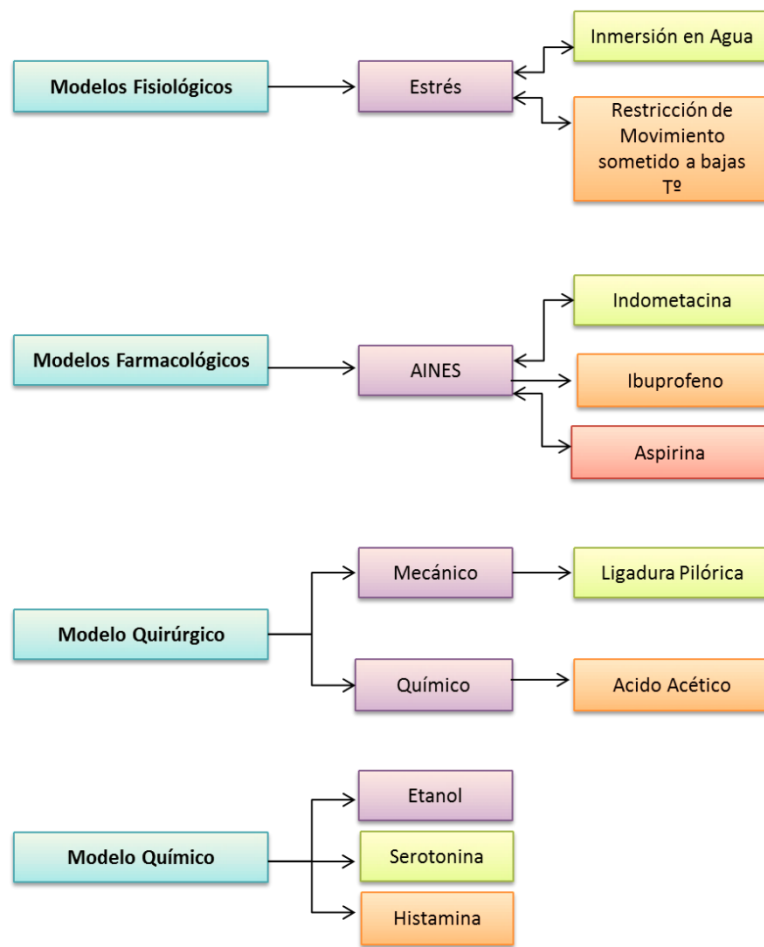


Figura 2

Figura 3 Modelos en animales

Adaptado de: Adirnorrey, et al. 2013

Las características fisiológicas de la secreción gástrica tanto para humanos, como para roedores, son similares, presentando inclusive valores para pepsinógeno sérico muy similares (Ader, 1962), es de hacer notar que de la misma forma que sucede en los humanos, la formación de úlceras se encuentra determinada por factores propios de cada individuo (Weiner, 1996).

### Modelo de inducción de úlcera gástrica inducida por etanol

El consumo de alcohol es uno de los factores predisponentes para el daño gastrointestinal agudo en el hombre. El alcohol penetra rápidamente la mucosa gástrica causando daño,



exfoliación de células y erosión, todo esto lleva a un aumento en la permeabilidad de la mucosa y liberación de productos vasoactivos desde mastocitos, macrófagos, neutrófilos y otras células sanguíneas que llevan a un daño vascular, necrosis y formación de úlceras gástricas (Melchiorri *et al.*, 1997).

La lesión de la mucosa gástrica ocurre independientemente de cualquier efecto en la secreción ácido gástrica. La lesión se caracteriza por presencia de focos hiperémicos y hemorrágicos indicando compromiso de flujo sanguíneo por el agente lesivo (Lapa y Souccar, 2002).

### **Modelo de inducción de úlcera gástrica inducida por indometacina**

La Indometacina ha sido el AINES de elección utilizado en los modelos de inducción ya que provoca úlceras gástricas por mecanismos sistémicos, por medio de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, cuya función fisiológica es estimular la secreción de moco e inhibir la secreción ácida, perjudicando la microcirculación a nivel de la mucosa gástrica, promoviendo así la adhesión de neutrófilos a la células endoteliales (Lapa y Souccar, 2002).

### **Lesión gástrica inducida por ligadura pilórica**

La úlcera gástrica podría resultar de una obstrucción pilórica parcial, llevando esto a un aumento de la liberación de gastrina y a un elevado nivel de secreción de ácido (Dragstedt, *et al.*, 1970). Esta hipótesis ha sido apoyada parcialmente por la observación clínica de aparición de UG en enfermos con estenosis pilórica y experimentalmente por ulcerogénesis secundaria a manipulación de la presión intragástrica junto con infusión de ácido y pepsina (Dragstedt, 1970).

Este modelo es frecuentemente empleado ya que permite estudiar el efecto de las sustancias en la secreción gástrica y en los eventos involucrados en la gastroprotección, como la secreción de ácido y evaluación de la actividad antisecretora (Lapa y Souccar, 2002).

## 2. Aspectos generales

### 2.1 Justificación

Las personas que presentan úlcera gástrica tienen como objetivo encontrar un tratamiento que alivie los síntomas y molestias que esta genera. Las alternativas farmacéuticas que se tienen actualmente buscan solucionar estos inconvenientes, sin embargo, manejarlo sintomáticamente no es suficiente, ya que buscar un tratamiento para la úlcera gástrica debe tener en cuenta el manejo de la cicatrización y prevención de recidivas que esta pueda ocasionar.

En diferentes estudios se han demostrado las propiedades cicatrizantes y antiinflamatorias de los cálices de *Physalis peruviana* L. aplicables a diferentes patologías. Queremos correlacionar estas propiedades ya estudiadas, buscando un nuevo potencial de efecto frente a la úlcera gástrica en diferentes modelos de animales de laboratorio.

Evaluar el potencial antiulceroso de la *Physalis peruviana* L. aumentaría las opciones para nuevas investigaciones en formas de tratamiento alopáticas, disminuyendo los efectos adversos de las medicinas actuales y ayudando en la mejoría de muchos pacientes que padecen esta enfermedad.

La actividad antiulcerosa de una sustancia desconocida puede ser determinada en animales de experimentación en diferentes modelos de inducción de úlcera, buscando representar los agentes etiológicos más comunes que envuelvan la patología de úlcera gástrica en humanos (Lapa y Souccar, 2002). El número de animales es acorde con las exigencias estadísticas de muestreo, es recomendable trabajar con mínimo 6 animales por grupo, siendo la respuesta más confiable cuanto mayor sea el número de estos. El método empleado está estandarizado y se siguieron las normas éticas, garantizando el bienestar de los animales usados durante el experimento (López y Risco, 2001).

## 2.2 Hipótesis

La administración del extracto de los cálices de *Physalis peruviana* L. tiene efecto antiulceroso sobre la mucosa gástrica en úlcera inducida en diferentes modelos de experimentación en ratas y ratones de laboratorio.

## 2.3 Objetivo general

Contribuir al conocimiento del perfil farmacológico de los cálices de *Physalis peruviana* como fuente de principios activos de aplicación en la úlcera gástrica.

## 2.4 Objetivos específicos

1. Por medio de 3 modelos agudos de inducción de úlcera, evaluar el potencial antiulceroso de la fracción Butanólica del extracto de los cálices de *Physalis peruviana*.
2. Proponer los diferentes modos de acción del extracto de los cálices de *Physalis peruviana* L.

## 2.5 Aspectos éticos, legales y ambientales

Este proyecto fue sometido a evaluación por parte del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia.

Se recibió un entrenamiento adecuado en el cuidado y uso de animales de laboratorio, reconocimiento y control de riesgo Biológico (aspectos de Bioseguridad que hacen parte del sistema de gestión ambiental UN). Los animales se mantuvieron en condiciones adecuadas garantizando su bienestar guiados por la Resolución 008430 de 1993 (MSP). En las técnicas invasivas como procedimientos quirúrgicos se empleó la anestesia general con un anestésico inyectable. En caso de observar que los animales presentaban manifestaciones importantes de sufrimiento y dolor se aplicó el protocolo de “punto final anticipado”, aplicando métodos de eutanasia adecuados (dislocamiento cervical).

El manejo de los residuos químicos y biológicos se dispuso de acuerdo a los sistemas de gestión ambiental propuestos por la Universidad Nacional de Colombia.

## 3. Metodología

### 3.1 Obtención del extracto

Los cálices de uchuva fueron obtenidos a través de un proveedor ubicado en Granada, municipio del Departamento de Cundinamarca (Colombia), ubicado en la Provincia del Sumapaz, a 18 km al Sur Occidente de Bogotá, con una altitud mínima de 1800 msnm y máxima de 3000 msnm., Finca los Pinos, Vereda Santafé, producto para exportación. Se adquirieron 5 bultos aproximadamente.

Los cálices fueron sometidos a proceso de selección (Figura 4), teniendo en cuenta forma, color, libres de humedad, hongos y patógenos externos visibles, se extendieron en mallas al aire libre durante 24 horas (Figura 4) para someterlos posteriormente a secado en horno de aire circulante (Figura 5) a temperaturas entre 38-40 °C durante 72 horas.



**Figura 4** Selección y secado en malla de Cálices

Tomado de: Autor



**Figura 5** Secado en Horno

Tomada de: Autor

Una vez secos los cálices, se trituraron en licuadora industrial (Figura 6) y se obtuvieron 1.208 g de material triturado (Polvo) para someterlos a proceso de percolación (Figura 9).



**Figura 6** Molienda material seco

Tomada de: Autor

### **Extracto Etanólico**

Para la percolación, se utilizaron 2 percoladores marca Siliser® (Figura 7) con capacidad de 5 L cada uno, el material vegetal se sometió a 3 extracciones sucesivas con etanol para obtener la primera extracción, llamada extracto etanólico de *Physalis peruviana*.

En los percoladores se pusieron 1.208 g de material vegetal seco (MVS) (polvo de cálices) y se humectó con 8 L de etanol, este se dejó por 8 horas, pasado el tiempo se sometió a goteo lento, este proceso se repitió 3 veces.



**Figura 7** Proceso percolación

Tomada de: Autor

Se obtuvieron 16 L de extracto etanólico, este se sometió a concentración en rotavapor con baño de calentamiento con temperatura y presión controlada de 50°C, con generación de vacío de 175 mbar (Figura 8). El extracto etanólico concentrado se colocó en cápsulas de porcelana y se sometió a secado final en baño maría (Figura 9) durante 24 horas para luego iniciar su fraccionamiento.



**Figura 8** Proceso Rotavapor

Tomada de: Autor



**Figura 9** Baño maría

Tomada de: Autor

Una vez se evaporó todo el etanol, se obtuvieron 118 gr en total del extracto Etanólico.

#### **Extracto Etanólico, Fracción en Hexano (FH)**

Para eliminar compuestos de baja polaridad, se utilizó Hexano en relación 1:5 material-solvente, se realizaron 2 extracciones sólido-líquido con maceración en cápsula de porcelana, cada uno durante 2 horas.

Se obtuvieron en total 95.04 gr de Fracción en Hexano.

#### **Extracto Etanólico Fracción en Diclorometano (FD)**

Para el fraccionamiento en Diclorometano se utilizó una relación 1:3 material-solvente, se realizaron 3 lavados por proceso de maceración dinámica en cápsula de porcelana, cada uno durante 1 hora.

Se obtuvieron en total 8.81 gr de Fracción en Diclorometano.

#### **Extracto Etanólico Fracción en Acetato de Etilo (FAE)**

Para el fraccionamiento en Acetato de Etilo se utilizó una relación 1:3 material-solvente, se realizaron 2 lavados por proceso de maceración dinámica en cápsula de porcelana, cada uno durante 1 hora.

Se obtuvieron un total de 6.61 gr de Fracción en Acetato de Etilo.



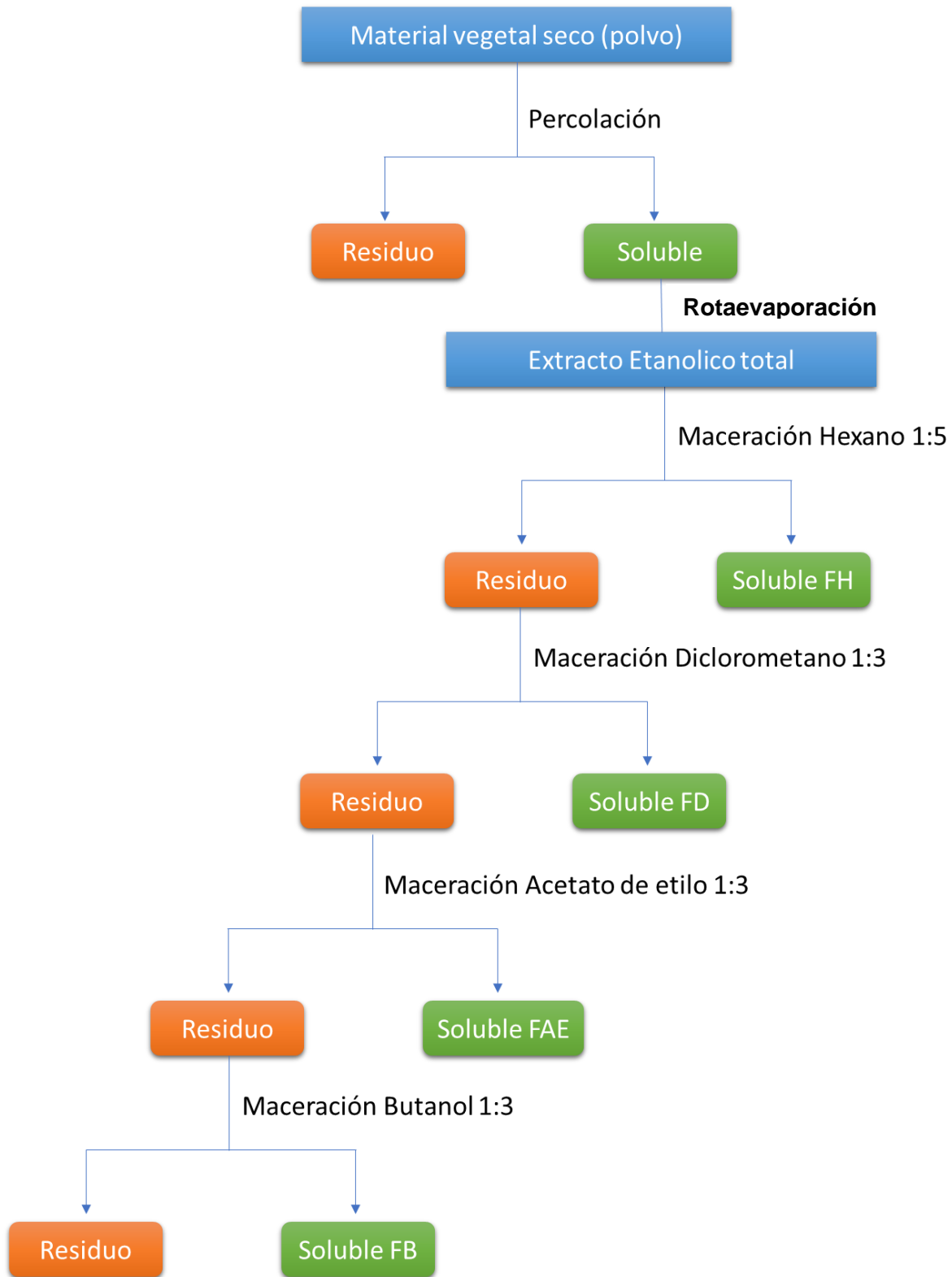
**Extracto Etanólico Fracción en Butanol (FB)**

Para el fraccionamiento en Butanol se utilizó una relación 1:3 material-solvente, se realizaron 5 lavados por proceso de maceración dinámica en cápsula de porcelana, cada uno durante 30 minutos. Una vez realizada la filtración del solvente, fueron sometidos a Rotavapor BUCHI R-100®, con baño de calentamiento con temperatura y presión controlada de 50°C, con generación de vacío de 25 mbar.

Se obtuvieron en total 1.77 gr de Fracción Butanólica

**Dilución de la fracción Butanólica para administración Orogástrica**

Para la administración de la fracción Butanólica, se preparó una suspensión en el vehículo glicerina, propilenglicol y agua destilada, en relación 1:1:8, con la dosis específica para cada individuo de la fracción Butanólica.

**Figura 10** Esquema de fraccionamiento

## **Análisis de plaguicidas en material vegetal**

Dado que los cálices son un producto de desecho, no apto para consumo humano, vimos pertinente evaluar la presencia y contenido de diferentes plaguicidas que pueden estar presentes en el material al ser rutina de uso en el cultivo de la planta. Se le realizaron análisis de plaguicidas al material seco de los cálices ya molidos, y a la fracción Butanólica del extracto Etanólico de los cálices, esperando observar la residualidad de estos al realizar el fraccionamiento, ya que esta es la fracción a estudiar.

Estos análisis se realizaron en el Laboratorio de Análisis de Residuos de Plaguicidas LARP, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia.

Para el material vegetal seco molido de los cálices de *Physalis peruviana* se utilizó el método de análisis por Extracción de fase solida dispersiva, QuEChERS, y el método de Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución, LC-HRMS. Se adjunta el informe del laboratorio en ANEXO 8.2.

Para la fracción Butanólica del extracto Etanólico de cálices de *Physalis peruviana* se utilizó el método de análisis QuEChERS y análisis por LC-HRMS. Se adjunta informe del laboratorio en ANEXO 8.2.

## **3.2 Animales**

Ratas WISTAR y ratones CD1 de laboratorio exocriados, con edades entre 7-10 semanas de edad al comienzo del experimento, adultos jóvenes, machos y hembras, suministrados por el Bioterio de Experimentación del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Los animales se mantuvieron en un ambiente controlado (temperatura  $21\pm 3^{\circ}\text{C}$ , humedad  $50\pm 5\%$ , Fotoperiodo 12 horas luz/12 horas oscuridad, con agua y alimento *ad libitum* (Concentrado, LabDiet®). Esquema de sanitización con cambios de camas 2 veces por semana.

## **3.3 Estandarización de modelos y pruebas analíticas**

Se realizaron pruebas preliminares para estandarizar las condiciones adecuadas de trabajo con los animales, se estudiaron en los modelos de inducción de úlcera por Etanol, Indometacina y Ligadura pilórica (Souccar y Lapa, 2002). Se realizó el acondicionamiento

de cada modelo a las condiciones de nuestro laboratorio, teniendo en cuenta variables como edad, tiempo de exposición, dosificación, volumen a administrar, tiempo de ayuno, refinamiento de técnica, manejo anestésico y manejo quirúrgico evaluando las ventajas y desventajas en cada especie, optimizando así la manipulación y la realización de todos los procedimientos aplicados a los animales.

Para la anestesia durante el procedimiento quirúrgico se utilizó bolo intraperitoneal de Ketamina 80 mg/Kg y Xilacina 15 mg/Kg diluidos en NaCl 0.9%.

Se evaluaron uno a uno los componentes del vehículo (glicerina, propilenglicol y agua destilada), anestesia y patrones (medicamento genérico de venta libre al público, con actividad comprobada), evaluando si podría o no haber interferencia de algunos de los componentes en la producción de úlceras gástricas. Se determinaron los métodos más adecuados y prácticos para la evaluación macroscópica de los estómagos y se ajustaron los parámetros a cada modelo.

**Tabla 4** Estandarización de modelos para inducción de úlcera gástrica

ESTANDARIZACION DE MODELOS						
MODELO	ESPECIE	TIEMPO AYUNO	DOSIS Vol/admin	DOSIS PATRON Omeprazol	TIEMPO ACCIÓN/PATRÓN	TIEMPO EXPOSICIÓN/INDUCCIÓN
Inducción Úlcera por Etanol	Rata	16 horas	1 mL/100 g	80 mg/Kg	4 horas	1/2 hora
Inducción de Úlcera por Indometacina	Ratón	16 horas	0,1 mL/10 g	80 mg/Kg	4 horas	4 horas
Inducción Úlcera por Ligadura Pilórica	Ratón	16 horas	0,1 mL/10 g	80 mg/Kg	2 horas	6 horas



**Figura 11** Administración Vía oro gástrica

Tomada por: Autor

### 3.4 Diseño experimental

- **Tamaño de Muestra:** 4 grupos por modelo, 3 hembras, 3 machos para un  $n=6$  en cada grupo.
- **Criterios de Inclusión:**
  - Machos y hembras, con edades entre 8 y 12 semanas de edad al comienzo del experimento (adultos jóvenes)
  - Ratas entre 200 y 360 g de peso corporal
  - Ratones entre 30 y 50 g de peso corporal
  - Ayuno de sólidos por 16 horas, con agua *ad libitum* antes del experimento
  - En los tres modelos ejecutados se administró **Vehículo** de la siguiente manera:
    - Grupo control: Vehículo (Agua destilada + Glicerina + Propilenglicol en relación 8:1:1)
    - Grupo Patrón: Vehículo + Omeprazol
    - Grupo Extracto: Vehículo + Fracción Butanólica del EET
- **Criterios de exclusión:**
  - Estado de preñez

- Signos de enfermedad
- Anormalidades físicas o comportamiento extraño

## Lesión gástrica inducida por etanol

En este modelo seguimos el método de Robert (1979), adaptado por CYTED 2002 sumando la estandarización del modelo que realizamos en nuestro laboratorio.

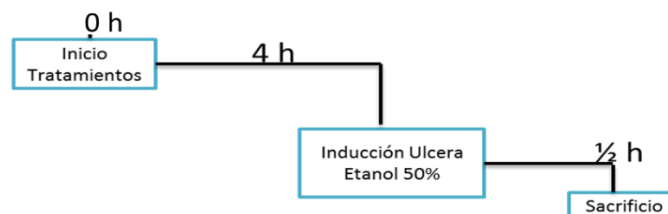
### Procedimiento experimental

Se utilizaron ratas macho de 8 a 12 semanas de edad, con pesos de  $246 \pm 41$  g, en ayuno de 16 horas con libre acceso a fuente de agua. Se realizó la administración peroral de las sustancias con sonda de administración de la siguiente manera:

**Tabla 5** Modelo inducción de úlcera por Etanol

GRUPOS		TRATAMIENTOS v.o	n
1	Blanco	Vehículo 1 mL/100 g.p.c	6
2	Control positivo	Vehículo 1 mL/100 g.p.c	6
3	Patrón	Omeprazol 80 mg/Kg	6
4	Tratamiento	100 mg/Kg extracto	6
<b>TOTAL</b>			24

Cuatro horas después de haber administrado las sustancias; se les administró 1 mL/100 g/VO de Etanol al 50% a todos los individuos, excepto al grupo 1 Blanco, a los cuales se les administró vehículo de nuevo para que tuvieran la misma manipulación que todos los demás individuos.



**Figura 12** Esquema de administración modelo inducción de úlcera por Etanol

Transcurridos 30 minutos de la administración de Etanol, se sacrificaron los animales por dislocación cervical, inmediatamente se realizó laparotomía abdominal en el tercio anterior

de la línea media abdominal. Se extrajeron los estómagos, se disectaron por la curvatura mayor, se realizó un suave lavado gástrico con solución salina, se tomaron fotografías de cada estómago para posteriormente analizar el daño con el programa ImageJ®. Seguido de esto se realizó corte medial de la porción glandular del estómago para la determinación del moco en la mucosa gástrica por medio de la prueba Alcian Blue (Método descrito en el subtítulo 3.5). Se enviaron a histopatología 2 estómagos elegidos aleatoriamente de cada grupo.

## Lesión gástrica inducida por Indometacina

En este modelo seguimos el método de Lee (1979) adaptado por CYTED (2002) sumando la estandarización del modelo que realizamos en nuestro laboratorio.

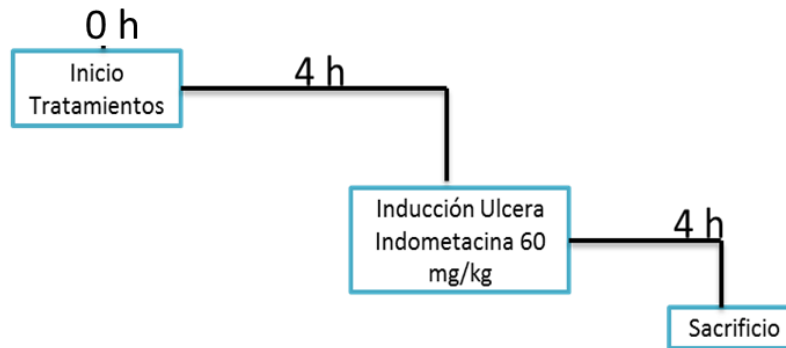
### Procedimiento experimental

Se utilizaron ratones machos ( $40 \pm 1.7$  g) hembras ( $31 \pm 1.3$  g) de 8 a 11 semanas de edad, con ayuno de 16 horas y libre acceso a fuente de agua. Se realizó la administración peroral de las sustancias con sonda de administración de la siguiente manera:

GRUPOS		TRATAMIENTOS v.o	n
1	Blanco	Vehículo 0.1 mL/10 g.p.c	6
2	Control positivo	Vehículo 0.1 mL/10 g.p.c	6
3	Patrón	Omeprazol 80 mg/Kg	6
4	Tratamiento	100 mg/Kg extracto	6
<b>TOTAL</b>			24

**Tabla 6** Modelo Indometacina

Cuatro horas después de la administración de las sustancias se realizó la inducción de úlcera con Indometacina a 60 mg/Kg/VPO a una dosis 0.1 mL/10 g de peso corporal a todos los grupos menos el grupo Blanco al cual se le administro vehículo, para someterlo a la misma manipulación que los demás individuos. La preparación de este se disolvió en Bicarbonato de Sodio al 5% para facilitar la dilución del medicamento.



**Figura 13** Esquema de administración modelo inducción de úlcera por Indometacina

Transcurridas 4 horas de la administración de Indometacina, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical, inmediatamente se realizó laparotomía abdominal en el tercio anterior de la línea media abdominal. Se extrajeron los estómagos se disectaron por la curvatura mayor, se realizó un suave lavado gástrico con solución salina, se tomaron fotografías de todos los estómagos para su posterior análisis en el programa ImageJ®. Se enviaron a histopatología 2 estómagos elegidos aleatoriamente de cada grupo.

## Lesión gástrica inducida por ligadura pilórica

En este modelo seguimos el Método descrito por Vissher (1954), adaptado por CYTED (2002) sumando la estandarización del modelo que realizamos en nuestro laboratorio,

### Procedimiento experimental

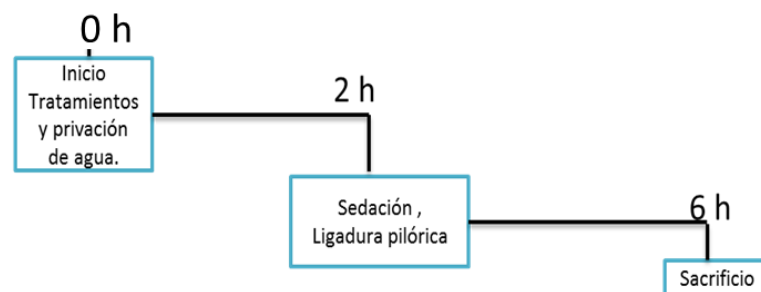
Se utilizaron ratones machos ( $41 \pm 1.8$  g) y hembras ( $30 \pm 1.5$  g) de 8 a 11 semanas de edad, con ayuno de 16 horas con libre acceso a fuente de agua, se realizó la administración de las sustancias por v.o de la siguiente manera:



**Tabla 7** Modelo ligadura pilórica

GRUPOS		TRATAMIENTOS VIA INTRADUODENAL	n
1	Blanco -	Vehículo 0.1 mL/10 g	6
2	Blanco +	Vehículo 0.1 mL/10 g	6
3	Patrón	Omeprazol 80 mg/v.o	6
4	Tratamiento	100 mg/Kg extracto	6
<b>TOTAL</b>			<b>24</b>

Dos horas después de la administración inicial, los animales fueron sometidos a anestesia por administración intraperitoneal de Ketamina 80 mg/Kg y Xilacina 15 mg/Kg en suero fisiológico (vol. 0.1 mL/10 g), se realizó depilación y desinfección de la zona abdominal, se trasladaron a la zona quirúrgica en donde se posicionaron sobre manta acolchada y se les fijaron los cuatro miembros con cinta adhesiva de enmascarar para tener mejor acceso a la zona abdominal, se les practicó una incisión en la región epigástrica de aproximadamente 1 cm de longitud, se incidieron los planos abdominales, se ubicó el estómago por laparotomía, se ubicó la zona pilórica y se realizó la ligadura pilórica con sutura absorbible Vicryl® 4.0. Posterior a esto se reubicó el estómago en la cavidad, se realizó lavado intraabdominal con suero fisiológico, se realizó cierre de la pared abdominal con puntos en X y se realizó limpieza de la herida con una solución antiséptica.

**Figura 14** Esquema administración modelo inducción de úlcera por ligadura pilórica

Pasadas 6 horas post cirugía, los animales se sometieron a sacrificio por dislocación cervical, se colocaron en una plataforma con un grado de inclinación vertical de 30°, se realizó corte de la pared abdominal y se expusieron los estómagos, se pinzó el esófago,

para evitar la pérdida del líquido gástrico, y se sacaron los estómagos. Se recolectó el líquido acumulado en tubos eppendorf de manera individual y se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 minutos para determinar el volumen total, tanto líquido como sólido. El jugo gástrico se usó para determinar el volumen, acidez libre y acidez total descritos en el capítulo de evaluación de úlcera gástrica (ANEXO 2). El estómago fue disectado por la curvatura mayor, se realizó un lavado con suero fisiológico y posteriormente se tomaron fotografías de los estómagos para ser analizadas por el programa ImageJ® y se enviaron a Histopatología muestras escogidas aleatoriamente de cada grupo.

### **Análisis estadístico**

Con los datos obtenidos durante la investigación se realizó el cálculo de medias y desviación estándar para cada uno de los grupos de tratamiento, con estos valores se generaron las gráficas presentadas más adelante de tal forma que se pueda visualizar si hay diferencia entre los grupos. Se ingresaron los datos obtenidos al Software Minitab 19 para realizar un análisis estadístico de la varianza por medio de ANOVA, teniendo en cuenta que se da cumplimiento a los supuestos estadísticos como se muestra en el ANEXO 8.6. Para definir qué medias son significativamente diferentes se realizó el test de comparaciones múltiples de Tukey con un nivel de confianza del 95%.

## **3.5 Evaluación de úlcera gástrica**

### **Método de evaluación macroscópica**

- **Parámetros a evaluar:**
  - **Índice de úlcera:**
    - Con este análisis se busca estimar el daño de la mucosa gástrica. Para esto se utilizó un programa de procesamiento de imagen digital de dominio público **ImageJ** (ImageJ bundled with 64-bit Java 1.8.0\_112), y se sometieron una a una las fotos tomadas en cada modelo para su respectivo análisis.
    - Para el modelo de inducción de úlcera por Etanol, el daño fue evaluado por extensión en relación con el área glandular gástrica en mm, con respecto al área total del estómago.

- Para los modelos de inducción de úlcera por Indometacina y ligadura pilórica, se asignaron parámetros de evaluación modificados de la tabla de evaluación de lesiones gástricas (Lapa y Souccar, 2002), junto con el programa, en donde cada lesión fue evaluada individualmente para saber el número de píxeles que el programa reconocía y así darle un puntaje a cada lesión para obtener un puntaje total por cada estómago de la siguiente manera:

**Tabla 8** Parámetros de puntuación de evaluación macroscópica

PARAMETROS		PUNTAJE
<b>Coloración Mucosa</b>	<b>Normal</b>	0
	<b>Hiperémica</b>	1
	<b>Decolorada</b>	1
<b>Pérdida de pliegues</b>		1
<b>Petequias (Píxeles)</b>	<b>0-100</b>	1
	<b>100-200</b>	2
	<b>&gt;200</b>	3

### Determinación de moco en la mucosa gástrica

Método modificado de Corner, 1974, adaptado por CYTED 2002. Este método consiste en la determinación de mucopolisacáridos solubles utilizando Alcian Blue, un colorante específico para mucinas ácidas (Souccar, 2002).

Para la determinación del moco gástrico se empleó el método de Corner (1974) adaptado por CYTED (2002), en el cual se consideró el siguiente protocolo:

Se realizó un corte longitudinal a la zona glandular de cada estómago, obteniendo dos mitades de cada estómago, se pesó una parte y se colocó en un frasco de vidrio, se le agregaron 3 mL de solución de Alcian Blue al 0,1%, y se agitó suavemente, se dejó reposar por una hora. Posteriormente, el colorante se eliminó del frasco y el tejido se resuspendió en 3 mL de sacarosa 0.25 Molar/L, realizando 3 lavados en intervalos de 15 minutos cada uno y eliminando el contenido de sacarosa en cada lavado. Seguido de esto, se agregaron 5 mL de Cloruro de Magnesio 0.5 mL/L y se agitaron en vórtex durante 30 segundos cada 30 minutos en un periodo de 2 horas. De la suspensión obtenida, se tomaron ml y se colocaron en otro tubo de ensayo, se les añadió 1 mL de éter dietílico a cada tubo, se

agitaron en Vórtex y se colocaron en centrifuga a 3600 rpm, 4°C durante 10 minutos. De cada tubo se obtuvieron dos fases claramente identificables una fase líquida azul y una fase espesa transparente. Con micropipeta se extrajo cuidadosamente 1 mL de la fase líquida azul, teniendo cuidado de no mezclarlas y se colocaron en un tubo eppendorf de 1.5 mL. De este líquido se tomaron 3 réplicas de 100 µL cada una y se depositaron en pozos en una placa de 96 pocillos, así con cada muestra de estómago.

Adicionalmente, se llenaron pozos en triplicado con 100 µL de diferentes diluciones de Alcian blue 6.25; 12.5; 25; 50 y 100 µg/mL para hacer curva de calibración.

La lectura de la placa se realizó en espectrofotómetro a 598 nm. Los resultados se expresaron en microgramos de Alcian blue por mililitro por gramo de tejido (µgAB x mL/g). Los resultados serán expresados en promedio del grupo, desviación estándar y porcentaje de incremento respecto al grupo Patrón.

## **Evaluación de parámetros de secreción ácida gástrica**

Adaptado por CYTED 2002. Se tomó el contenido gástrico colectado en tubos eppendorf de los estómagos del modelo de ligadura pilórica explicado en el capítulo 3 numeral 3.4, el análisis se hizo de manera individual en cada estómago. Se colocaron los tubos en centrifuga a 3500 rpm, 4°C durante 15 minutos para determinar el volumen de cada muestra expresado en mL. Al líquido colectado de cada muestra se le determinó el pH con papel indicador.

Para determinar la acidez se utilizó la prueba de valoración con NaOH 0.082 N (0.082 Eq/L) y se utilizó como indicador Fenolftaleína.

Se tomaron 100 µL del líquido colectado de cada muestra de los estómagos, se colocaron en tubos de ensayo y se les agregó 100 µL de agua destilada más 10 µL de Fenolftaleína. Posteriormente a cada tubo se le fueron agregando 10 µL de soda (NaOH) hasta lograr un cambio de coloración de rosado a casi transparente, expresando la acidez en equivalentes de ácido clorhídrico por litro en 6 horas (mEq H<sup>+</sup>/L/6h).

## **Histopatología**

Una vez los estómagos se digitalizaron para el análisis macroscópico, se les realizó el siguiente proceso:

- Modelo Etanólico e Indometacina: Se realizó corte longitudinal de cada estómago obteniendo dos mitades de tejido.
- Modelo Ligadura Pilórica: Se envió el estómago completo, no se realizó ningún corte.

Los cortes de cada estómago en cada modelo se colocaron en formalina y se dejaron reposar durante 24 horas en recipientes independientes y posteriormente se enviaron al laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional sede Bogotá, cada muestra iba debidamente identificada con una marcación en color, para que al momento del análisis del laboratorio se hiciera un análisis simple-ciego.

## 4. Resultados

### 4.1 Rendimiento del extracto

El proceso de extracción se resume a continuación, basándonos en el material inicial seco que corresponde a 1208 g de material molido.

**Tabla 9** Resultados rendimiento de la extracción

<b>EET</b>	118 g (9.7%) * <sup>1</sup>
<b>FH</b>	95 g (80.54%) * <sup>2</sup>
<b>FDM</b>	8.81 g (7.47%) * <sup>2</sup>
<b>FAE</b>	6.61 g (6.61%) * <sup>2</sup>
<b>FB</b>	1.77 g (1.5%) * <sup>2</sup>

\*<sup>1</sup> % Respecto al material seco inicial

\*<sup>2</sup> Porcentaje respecto al EET

### 4.2 Modelo Inducción de úlcera por Etanol

Los datos obtenidos durante el estudio del modelo de Etanol se pueden observar en el ANEXO 8.3.

#### Resultados macroscópicos

Las fotografías de los estómagos se analizaron con el programa ImageJ, permitiendo calcular el índice de lesión considerando el porcentaje de daño de la mucosa gástrica. A continuación, se muestra un ejemplo del estómago con máximo daño, y su análisis de lesión con ImageJ (Figura 15), además se muestra un resumen de los datos obtenidos en el análisis de porcentaje de inhibición de úlcera dado por el programa ImageJ, en donde se muestran los promedios de los datos de cada grupo en el modelo de inducción de úlcera por Etanol (Tabla 10).



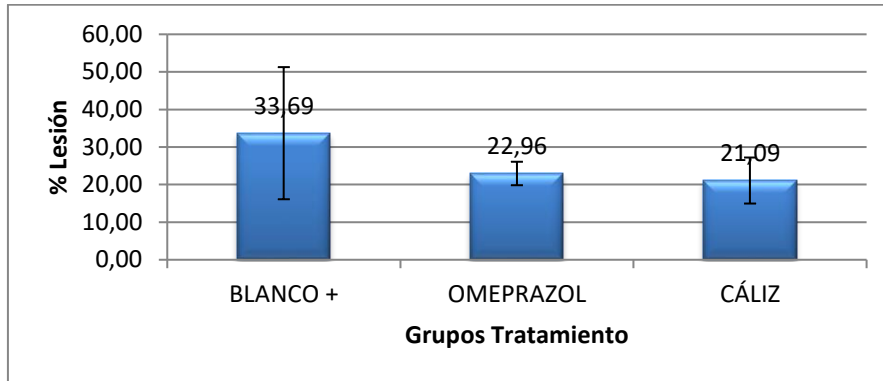
**Figura 15** Análisis de imagen obtenido por ImageJ, de estómagos lesionados por etanol.

**A:** Imagen real de estómago con lesiones hemorrágicas, **B:** Señalización de lesiones dada por el programa ImageJ, **C:** Análisis de imagen de zonas lesionadas dado por ImageJ

**Tabla 10** Resumen de datos de análisis de porcentaje de inhibición de úlcera en ImageJ, en modelo de inducción de úlcera por etanol

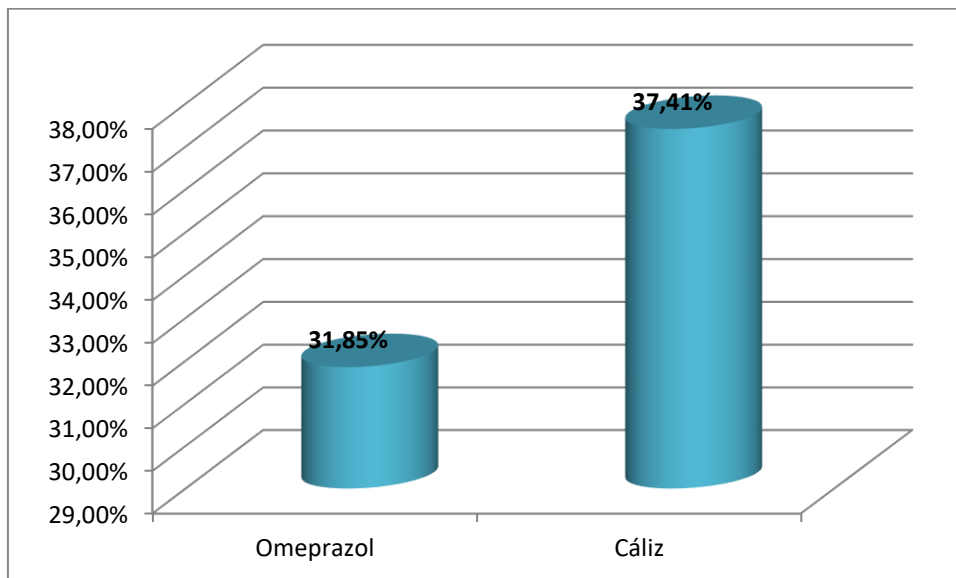
n=6	Área Total(mm <sup>2</sup> )	Área Lesionada (mm <sup>2</sup> )	% de lesión	D.E	% de inhibición
MÁXIMO DAÑO	508,15	169,59	33,69	17,58	
OMEPRAZOL 80 mg/Kg	516,07	118,02	22,96	3,12	31,85
FB 100 mg/Kg	546,50	113,92	21,09	6,12	37,41

En consideración al análisis del índice de lesión en la mucosa gástrica en el modelo de etanol se estableció como hipótesis nula que todas las medias del porcentaje de lesión de los tratamientos son iguales y como hipótesis alternativa que no todas las medias son iguales a un nivel de significancia del 0.05.



**Gráfica 1** Ocurrencia de lesión de úlcera por etanol, Análisis de Imagen programa ImageJ  
n= 6, Blanco += Máximo daño, Omeprazol 80 mg/Kg, Cáliz FB 100 mg/Kg

El valor p resultante del ANOVA fue de 0.185, por tanto, no se rechaza la hipótesis nula y se infiere que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los porcentajes de lesión en los tratamientos. Se observa en la gráfica 1 que hubo mayor varianza en las medias de porcentajes de lesión observados para el tratamiento realizado con cáliz en comparación con el Omeprazol y se presentó una diferencia de 1.87% entre las medias de los porcentajes de lesión.



**Gráfica 2** Efecto antiulceroso en modelo de inducción de úlcera por etanol  
Omeprazol 80 mg/Kg, Cáliz FB 100 mg/Kg



Se realizó el cálculo del porcentaje de inhibición de úlcera de los tratamientos sobre la media del porcentaje de lesión en los tratamientos realizados con cáliz y omeprazol en comparación con la media del porcentaje de lesión del Blanco+ teniendo como base que el daño del Blanco + es el 100%. Como se observa en la gráfica 2, se obtuvo un porcentaje de inhibición mayor con el tratamiento realizado con cáliz en comparación con el omeprazol, con una diferencia de 5.56% de inhibición, se puede inferir gráficamente que el cáliz presentó mejores resultados sobre el índice de lesión en la mucosa gástrica.

### Determinación de moco por técnica “Alcian Blue”

La curva de calibración de Alcian blue nos dio linealidad en el rango de concentraciones de 12.5 a 100 mcg/mL, permitiéndonos calcular la captación de este colorante, la cual está expresada en mcg de colorante/g de tejido, los datos obtenidos por espectrofotometría nos arrojaron los valores de absorbancia para cada grupo del estudio (ANEXO 8.3). A continuación, se muestra un resumen de los datos con los promedios por grupo de estudio para la técnica de Alcian Blue (Tabla 11).

**Tabla 11** Promedio de datos de absorbancia por grupos con la técnica Alcian Blue, en modelo de inducción de úlcera por etanol

	Absorbancia promedio	D.S	Concentración (mcg/mL)	g de Tejido	D.E	Equivalente mcg AB/mL * g de tejido
BLANCO-	0,131	0,028	16,31	0,484	0,078	33,7
BLANCO +	0,618	0,025	0,73	0,772	0,179	0,9
OMEPRAZOL	0,137	0,006	0,16	0,159	0,106	1,0
CÁLIZ	0,133	0,017	0,15	0,151	0,147	1,0

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

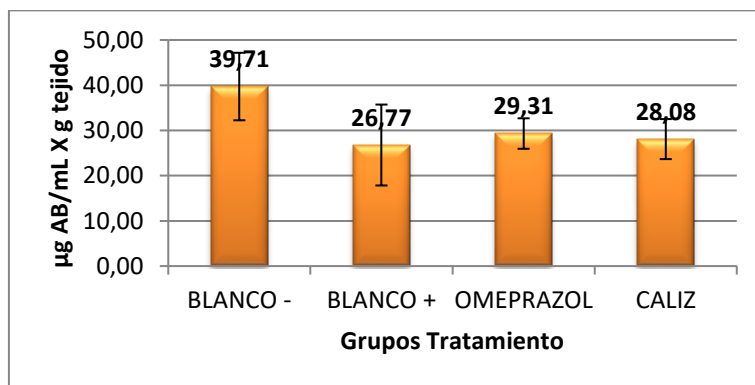
Respecto al análisis de moco en la mucosa gástrica se definió como hipótesis nula que todas las medias de la cantidad de moco en los diferentes tratamientos son iguales y como hipótesis alternativa que no todas las medias son iguales a un nivel de significancia del 0.05.

**Tabla 12** Agrupación de tratamientos método Tukey para Etanol

<b>Factor</b>	<b>Agrupación</b>
Blanco -	A
Blanco +	A
Cáliz	A
Omeprazol	A

Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

Se obtuvo un valor p igual a 0.055, por tanto, se infiere que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de cantidad de moco generada en los tratamientos. Como se observa en la tabla 12, por medio de la prueba Tukey se realizó solo una agrupación para todos los tratamientos, por tanto, se corroboran los resultados obtenidos por medio de ANOVA.

**Gráfica 3** Producción de moco en modelo de inducción de úlcera por Etanol. Técnica Alcian Blue

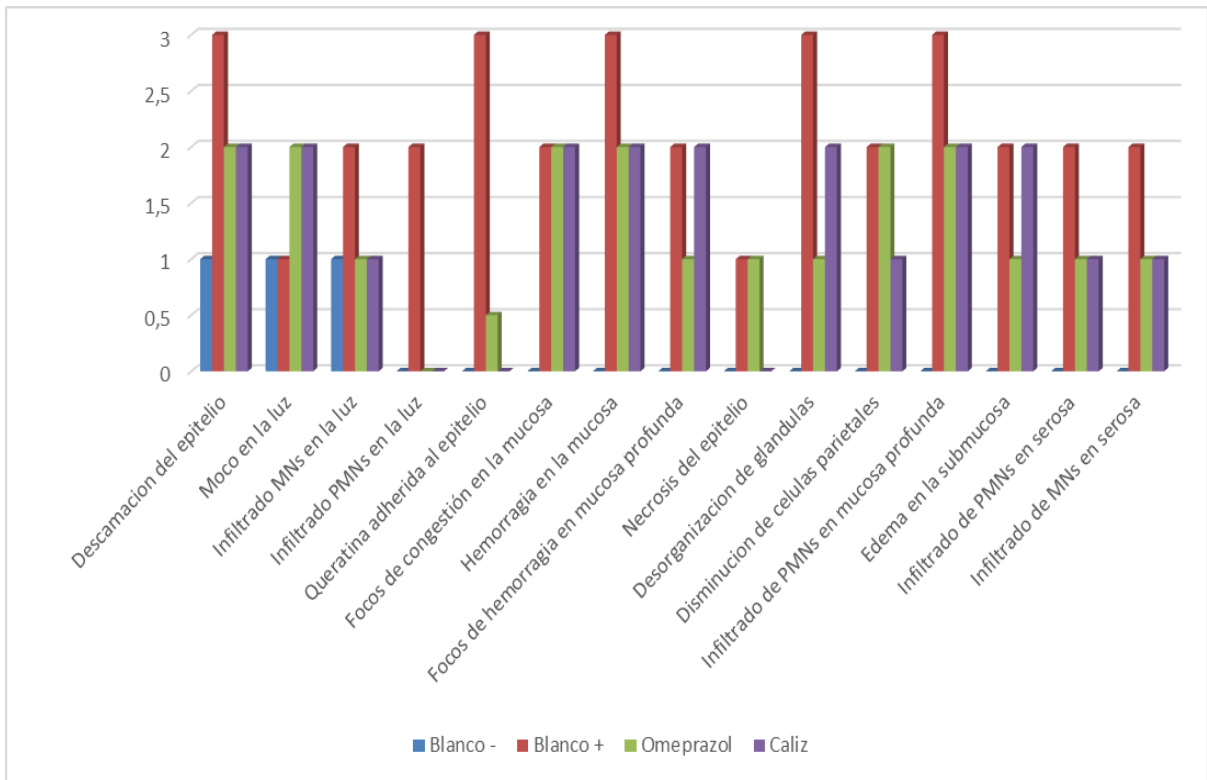
n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

Teniendo en cuenta la gráfica 3 solo hubo una diferencia en la cantidad media de moco de 2.54 µg AB x mL/g tejido entre el tratamiento con omeprazol y Blanco+ y de 1.31 µg AB x mL/g tejido entre el tratamiento con cáliz y Blanco+. Considerando que el promedio de la cantidad de moco para el Blanco- es superior a 35 µg AB x mL/g tejido se esperaría tener una diferencia menor entre el promedio de moco en la mucosa gástrica con omeprazol y

cáliz en comparación con Blanco- dado que tiene una diferencia de 10.4 µg AB x mL/g de tejido 11.63 µg AB/MI x g respectivamente.

### Resultados histopatológicos

El laboratorio de Patología de la Universidad Nacional de Colombia, entregó un análisis de las muestras con los hallazgos histopatológicos valorados con un puntaje donde 0 no presenta, 0,5 muy leve, 1 leve, 2 moderado, 3 severo (ANEXO 8.3). Se evidenciaron las siguientes lesiones:



**Gráfica 4** Resultados histopatológicos de modelo de úlcera inducido por Etanol n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

### 4.3 Modelo inducción de úlcera por indometacina

Los datos obtenidos durante el estudio del modelo de Indometacina se pueden observar en el ANEXO 8.4.

#### Resultados macroscópicos

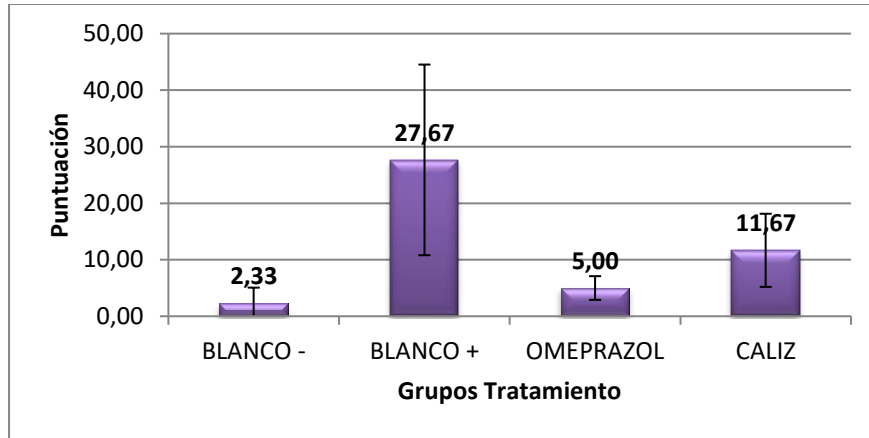
El análisis de los estómagos con el programa ImageJ otorgó una medida en pixeles para cada lesión encontrada durante el análisis, esta medida nos permitió clasificar el daño de la mucosa en diferentes categorías, dependiendo la presentación de estas. A continuación, Tabla 13, se muestra la puntuación para clasificar las lesiones gástricas en el modelo de inducción de úlcera por indometacina.

**Tabla 13** Puntuación ImageJ, lesiones gástricas modelo indometacina

MODELO INDOMETACINA																									
PARAMETROS		BLANCO -						BLANCO +						OMEPRAZOL						CÁLIZ					
Animal #		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Coloración Mucosa	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hiperemica	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	Decolorada	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0
Pérdida de pliegues		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
Petequias (Pixeles)	0-100 (1)	5	1	0	2	0	3	3	11	8	8	18	21	6	3	3	3	1	4	2	3	8	11	8	6
	100-200 (2)	2	0	0	0	0	0	0	4	4	1	4	8	2	0	0	0	2	0	0	0	4	0	2	4
	200 < (3)	0	0	0	0	0	0	6	3	6	9	9	27	0	0	0	0	0	0	0	3	9	0	0	3
TOTAL		7	1	0	2	0	4	11	21	21	21	33	59	9	3	4	5	4	5	3	7	22	12	12	14
PROMEDIO		2,33						27,67						5,00						11,67					
DESVIACIÓN		2,73						16,86						2,10						6,47					

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

Para el estudio se tomó como hipótesis nula que todas las medias de la puntuación de evaluación macroscópica obtenida son iguales y como hipótesis alternativa que no todas las medias son iguales a un nivel de significancia del 0.05.



**Gráfica 5** Puntuación daño en la mucosa modelo Indometacina

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

**Tabla 14** Agrupación de tratamientos test de Tukey para Indometacina

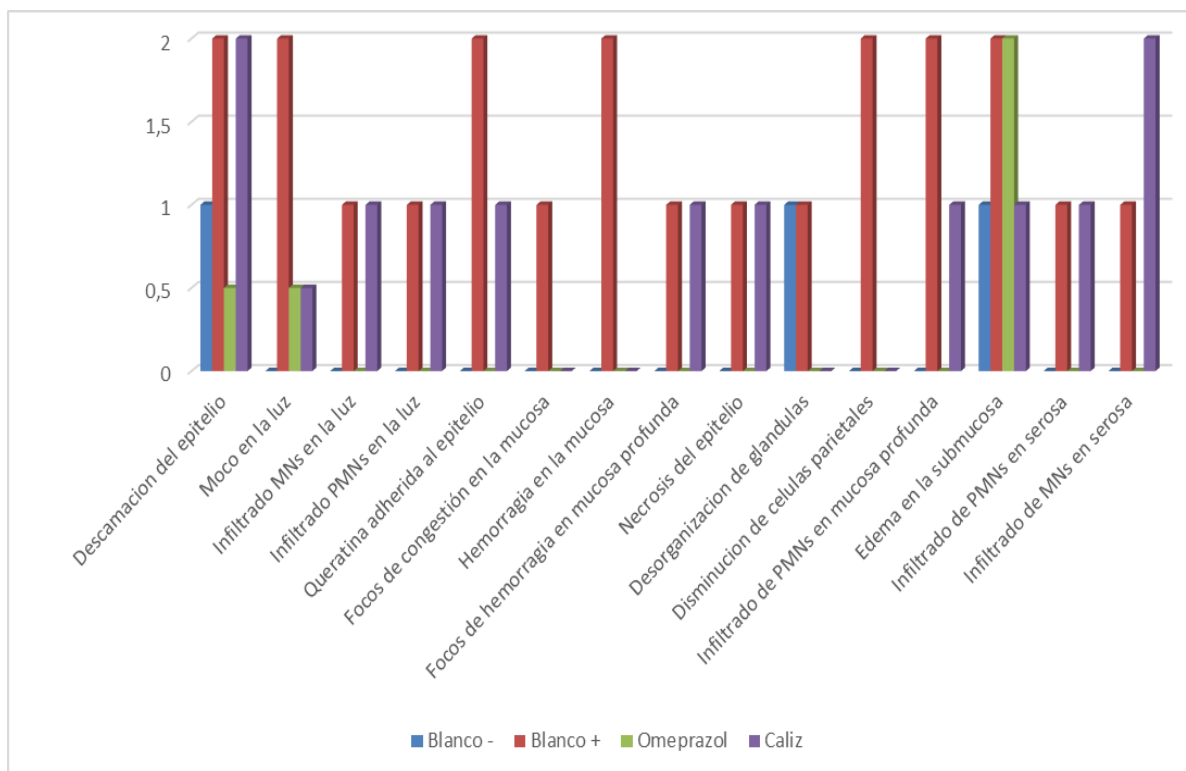
Factor	Agrupación
BLANCO +	A
CÁLIZ	B
OMEPRAZOL	B
BLANCO -	B

Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

El ANOVA generado para el estudio arrojó un valor  $p=0.001$ , por tanto, se rechaza la hipótesis nula, por medio de Tukey (Tabla 14) se identifican las letras A y B que muestran una diferencia significativa entre la puntuación del blanco positivo vs Cáliz, Omeprazol, Blanco-. En la gráfica 5 se observa que se obtuvo un promedio en la puntuación de evaluación macroscópica para Blanco-, Blanco +, Omeprazol y Cáliz, con una diferencia de 6.67 entre el tratamiento realizado por omeprazol y cáliz, presentando mayor dispersión en la puntuación obtenida para el tratamiento con el cáliz.

## Resultados histopatológicos

El laboratorio de Patología de la Universidad Nacional de Colombia entregó un análisis de las muestras con los hallazgos histopatológicos valorados con un puntaje donde 0 no presenta, 0,5 muy leve, 1 leve, 2 moderado, 3 severo (ANEXO 8.4). Se evidenciaron las siguientes lesiones:



**Gráfica 6** Análisis de barras para resultados histopatológicos de modelo de úlcera inducido por Indometacina

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

## 4.4 Modelo inducción de úlcera por ligadura pilórica

Los datos obtenidos durante el estudio del modelo de ligadura pilórica se pueden observar en el ANEXO 8.5.

## Resultados macroscópicos

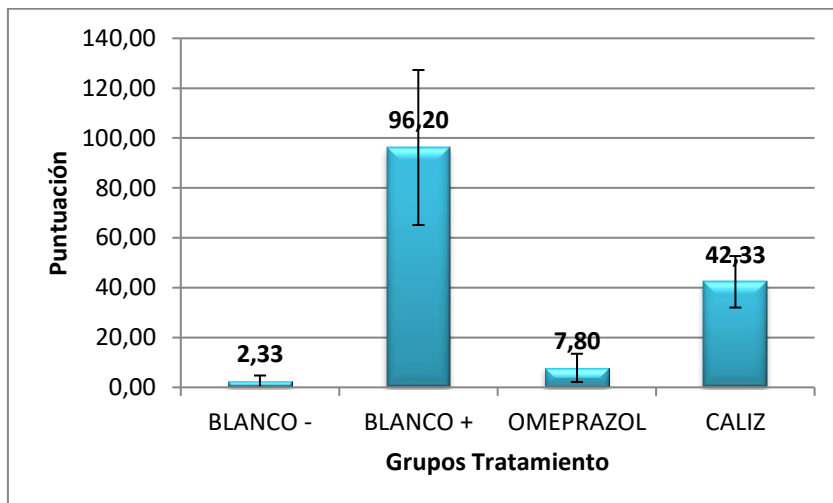
El análisis de los estómagos con el programa ImageJ otorgó una medida en pixeles para cada lesión encontrada durante el análisis, esta medida nos permitió clasificar el daño de la mucosa en diferentes categorías, dependiendo la presentación de estas. A continuación (Tabla 15) se muestra la puntuación para clasificar las lesiones gástricas en el modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica.

**Tabla 15** Puntuación ImageJ, lesiones gástricas modelo Ligadura pilórica

PARAMETROS		MODELO LIGADURA PILORICA																							
		BLANCO -						BLANCO +						OMEPRAZOL						CALIZ					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Coloracion Mucosa	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hiperemica	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1
	Decolorada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Perdida de pliegues		0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
Petequias (Pixeles)	0-100 (1)	0	3	0	4	6	1	80	90	69	58	80	2	6	10	3	12	12	30	22	38	45	32	0	0
	100-200 (2)	0	0	0	0	0	0	4	26	6	2	8	0	0	0	0	2	2	4	8	2	0	2	0	0
	200 < (3)	0	0	0	0	0	0	0	28	0	6	15	0	0	0	0	0	18	0	15	0	15	3	0	0
TOTAL		0	3	0	4	6	1	86	146	76	68	105	0	2	6	11	4	16	0	34	34	47	40	61	38
PROMEDIO		2,33						96,20						7,80						42,33					
DESVIACION		2,42						31,08						5,67						10,33					

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

Se tomó como hipótesis nula que todas las medias de la puntuación obtenida por ligadura pilórica son iguales y como hipótesis alternativa que no todas las medias son iguales a un nivel de significancia de 0.05.



**Gráfica 7** Puntuación daño mucosa modelo Ligadura pilórica

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

**Tabla 16** Agrupación de tratamientos método Tukey para Ligadura pilórica

Factor	Agrupación
BLANCO +	A
CÁLIZ	B
OMEPAZOL	C
BLANCO -	C

Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

El ANOVA para los resultados del modelo de ligadura pilórica generó un valor  $P=0,00$ , por tanto, estadísticamente se rechaza la hipótesis nula. La prueba de comparaciones múltiples Tukey (Tabla 16) realiza una clasificación de las medias de los tratamientos por letras, aquellos tratamientos que comparten una letra no tienen una diferencia significativa. Dado que ninguno de los tratamientos comparte una agrupación se determina que existen diferencias significativas entre las medias de los tratamientos de la siguiente manera: Blanco+ vs Omeprazol, Blanco+ vs Blanco-, Blanco+ vs cáliz, cáliz vs omeprazol, cáliz vs Blanco-. Como se observa en la gráfica 7, se obtuvo una puntuación de evaluación



macroscópica promedio de 96.2 para el tratamiento Blanco+, para el tratamiento con Cáliz, para el tratamiento con omeprazol y para el Blanco-; lo cual indica que se presentó mayor efecto positivo del tratamiento con omeprazol sobre los estómagos con daño en la mucosa gástrica que el tratamiento realizado con el cáliz, con una diferencia de 34.53 puntos promedio entre los dos tratamientos.

## Evaluación de parámetros de secreción ácida gástrica

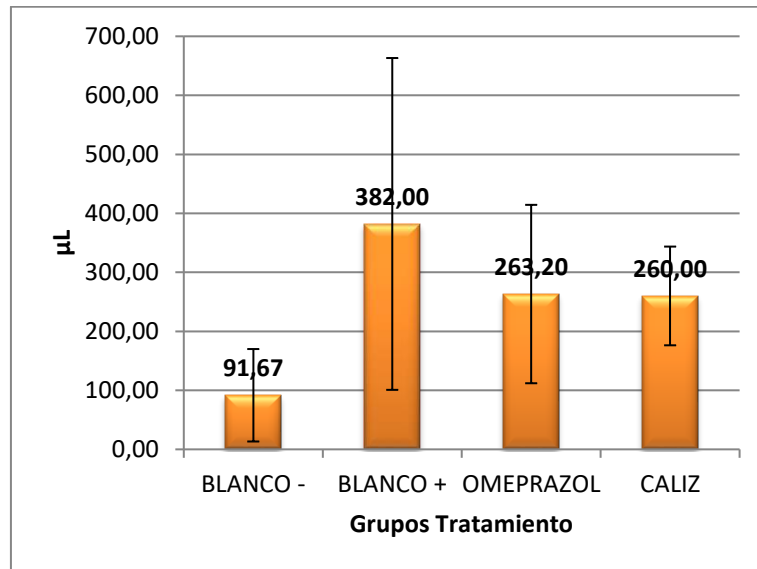
- **Volumen**

El volumen gástrico se tomó por cada individuo en cada grupo antes de realizar la disección del estómago, obteniendo cantidades en  $\mu\text{L}$  como se muestra a continuación:

**Tabla 17** Promedio de volumen gástrico para modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica

VOLUMEN $\mu\text{L}$								
	BLANCO	D.E	MÁXIMO DAÑO	D.E	OMEPRAZOL	D.E	CÁLIZ	D.E
<b>PROM</b>	92	78,34	382	281,19	263	151,17	260	53,57

El análisis estadístico se determinó por medio de ANOVA para el volumen de líquido gástrico la hipótesis nula indica que las medias de volumen son iguales y como hipótesis alternativa que no todas las medias son iguales con un nivel de significancia del 0.05.



**Gráfica 8** Volumen de secreción gástrica en ratones con ligadura pilórica

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

**Tabla 18** Agrupación de tratamientos método Tukey para Volumen de líquido gástrico

<u>Factor</u>	<u>Agrupación</u>	
BLANCO +	A	
OMEPRAZOL	A	B
CÁLIZ	A	B
BLANCO -		B

Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

Se obtuvo un valor  $p=0.057$ , por tanto, estadísticamente no se rechaza la hipótesis nula y se infiere que no existe una diferencia significativa entre los tratamientos, teniendo en cuenta que el valor  $p$  es cercano a 0.05 se realizó la clasificación por método Tukey para identificar si existen diferencias, obteniendo la tabla 18 donde se realizó una clasificación en dos grupos y solo se identifica una diferencia entre el tratamiento por Blanco+ y Blanco-. En la gráfica 8 se visualizan las varianzas de los tratamientos, de las cuales solo la varianza del Blanco- está por fuera del rango del límite inferior de varianzas en comparación de los tratamientos que se encuentran dentro de un rango aproximado entre 100 y 700  $\mu\text{L}$ , así pues, se corrobora gráficamente que no existe una diferencia entre las

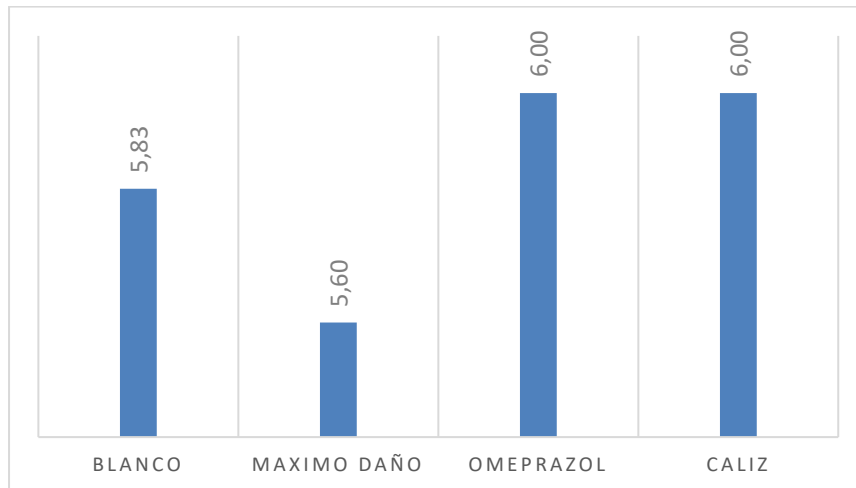
medias de volumen de líquido gástrico entre los tratamientos. En cuanto a las medias solo se ve una diferencia de 3.2  $\mu$ L de líquido gástrico entre el tratamiento realizado con omeprazol y cáliz.

- **pH**

El resultado de pH para las muestras de cada estómago tuvo tendencia a permanecer entre 5-6, no tuvo una variación amplia entre los grupos estudiados, sin embargo, se encontró más alcalino en el grupo de omeprazol y cáliz con respecto al grupo blanco y máximo daño. A continuación, se muestran los resultados promedio de la medición de pH para cada grupo de estudio:

**Tabla 19** Resultados pH, medición con papel reactivo para modelo de inducción de úlcera con ligadura pilórica

pH				
	BLANCO	MÁXIMO DAÑO	OMEPRAZOL	CÁLIZ
<b>PROM</b>	5	5	6	6



**Gráfica 9** Rango de pH para modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

- **Acidez**

Se realizó la valoración con NaOH 0.1 N en presencia del indicador Fenolftaldeína hasta su viraje de rosa a transparente, buscando el valor en mE/L bajo, indicador de mejor

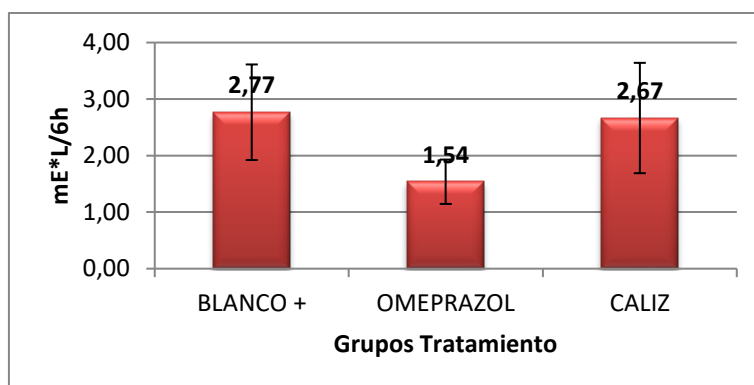
respuesta al daño. En la tabla 20, se muestran los promedios de resultados para los estómagos de cada grupo, los datos completos se encuentran en el ANEXO 8.5.

**Tabla 20** Ácidez promedio, en modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica

mEq de HCl/L						
	MÁXIMO DAÑO	D.E	OMEPRAZOL	D.E	CÁLIZ	D.E
<b>PROM</b>	2,77	0,84	1,64	0,41	2,73	0,92

Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

Para los resultados de acidez, la hipótesis nula indica que las medias de acidez son iguales y como hipótesis alternativa que no todas las medias son iguales con un nivel de significancia del 0.05.



**Gráfica 10** Ácidez del líquido gástrico en ratones

n=6, Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

**Tabla 21** Agrupación de tratamientos método Tukey para acidez de líquido gástrico

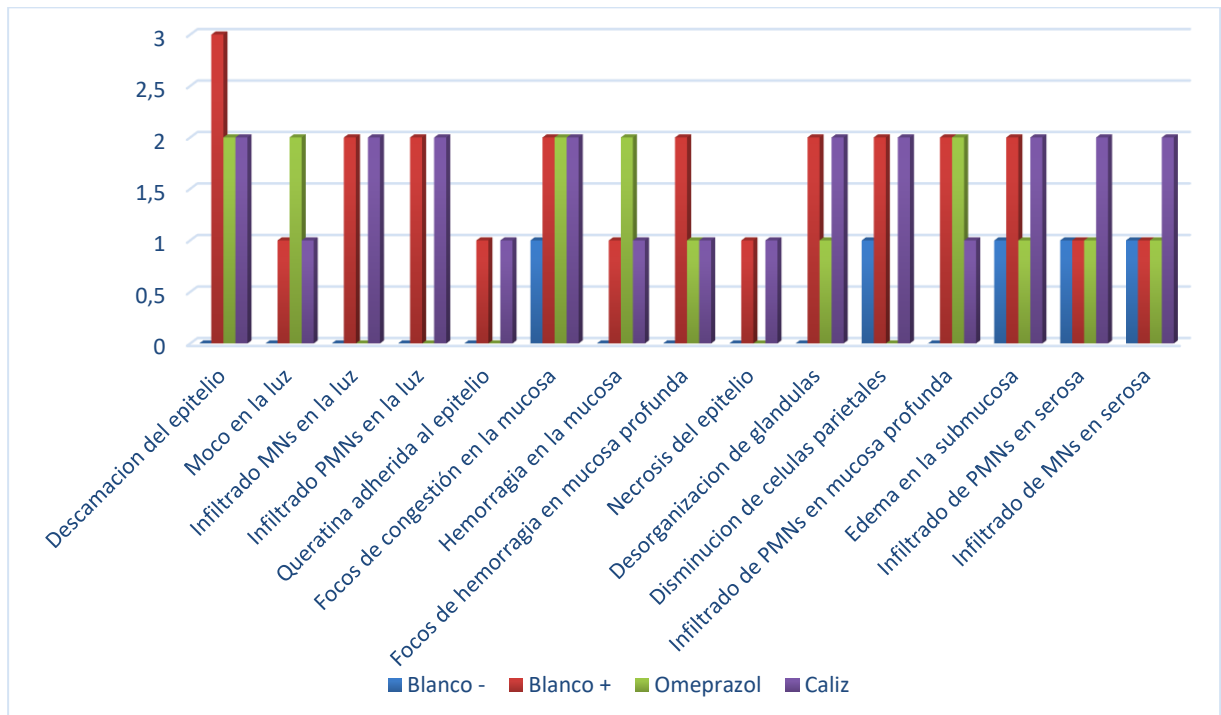
<b>Factor</b>	<b>Agrupación</b>
BLANCO +	A
CÁLIZ	A
OMEPRAZOL	A

Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

El ANOVA realizado arrojó un valor  $p=0.065$ , por tanto, no se rechaza la hipótesis nula y se infiere que no existe una diferencia significativa entre la acidez gástrica de los tratamientos Blanco+, Omeprazol y Cáliz. Como se visualiza en la gráfica 10, podría haber una diferencia entre el Blanco+ y Cáliz en comparación con el Omeprazol, dado que la media del Omeprazol está por debajo de las medias de los tratamientos Blanco+ y Cáliz, con una diferencia de medias de 1.23 y 1.03 respectivamente. Se procedió a realizar la prueba Tukey obteniendo la tabla 21 que corrobora estadísticamente que no existe una diferencia significativa entre las medias de los tratamientos dado que agrupa los tres tratamientos en una única letra.

## Resultados Histopatológicos

El laboratorio de Patología de la Universidad Nacional de Colombia entregó un análisis de las muestras con los hallazgos histopatológicos valorados con un puntaje donde 0 no presenta, 0,5 muy leve, 1 leve, 2 moderado, 3 severo (ANEXO 8.5). Se evidenciaron las siguientes lesiones:



**Gráfica 11** Resultados histopatológicos de modelo de úlcera inducido por Ligadura pilórica

Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

## 5. Discusión de resultados

### 5.1 Análisis de plaguicidas en material vegetal

Es sabido que, durante el cultivo de las frutas se realiza aspersión de diferentes productos químicos para prevenir la aparición de enfermedades y plagas en los cultivos, además de esto, las tierras en las que se cultiva tienen residualidad química. Es de esperarse que al ser el cáliz la estructura que recubre el fruto y está a la intemperie, su exposición a estos agentes sea directa, al no ser un producto apto para consumo humano, si no ser un producto de desecho, el interés en que este no reciba contaminantes es mínimo en los productores, al productor le interesa proteger el fruto, quien debe cumplir con las normas para su venta, exportación y consumo humano.

Los cálices no tienen un control de exposición a ningún agente, esto explica los componentes encontrados en el análisis de plaguicidas que se le realizó al EET de los cálices de *Physalis peruviana*, sin embargo, quisimos mirar la residualidad de estos, una vez fraccionado, por esto se realizaron las mismas pruebas a la FB, sin embargo, no se logró disminuir o eliminar ninguno de los componentes encontrados en el EET.

Dentro del análisis de pesticidas realizado a los cálices y a la FB, se encontraron dos compuestos principalmente que sobrepasaban de manera muy elevada los límites máximos de residuos (informe detallado de compuestos en ANEXO 8.2), estos son el Difenconazol y el Propamocarb. La base de datos de la comisión europea de pesticidas para Plantas (Comisión Europea, 2019), da valores de referencia para diferentes compuestos, en este caso, para estos dos compuestos, el LMR está en 0,10 mg/Kg y en 0,01 mg/Kg respectivamente. A continuación, se muestran los valores arrojados para estos dos compuestos:

Compuesto	LMR (mg/Kg)	Cálices de uchuva molidos (mg/Kg)	FB del extracto etanólico de cálices (mg/Kg)
Difenoconazol	0,10	12,40	158,98
Propamocarb	0,01	2,60	14,76

Haciendo un análisis, buscando observar cuánta sería la cantidad ingerida de este tóxico en nuestros animales, y haciendo la conversión de medidas a cada valor, hablamos que nuestro extracto se administra a 100 mg/Kg, nuestros ratones en promedio pesan alrededor de 30 g, para el caso del Difenconazol se encontraron 158,98 mg/Kg en nuestra FB, lo que equivale a

0,477 µg/animal de Difenoconazol en nuestra FB a la dosis administrada, y para el caso de Propamocarb, se encontraron 14,76 mg/Kg en nuestra FB, lo que equivale a 0,0042 µg/animal de Propamocarb en nuestra FB a la dosis administrada. Para tener una idea del daño que esto podría generar en los animales es necesario que se realicen estudios de la FB, evaluando su biodisponibilidad, para así conocer de qué manera estos compuestos encontrados en los cálices podrían acumularse en el organismo y generar un daño.

En los modelos agudos no presentamos ningún cuadro de toxicidad aguda con nuestra FB, sin embargo, es necesario purificar el extracto si se quisiera usar para futuros análisis, y es pertinente evaluar su uso en modelos crónicos.

## 5.2 Modelo de inducción de úlcera por etanol

El etanol absoluto produce lesiones necrosantes en la mucosa gástrica, como consecuencia de un efecto tóxico directo; aún más si el estómago ha sido vaciado completamente, la administración de una sola dosis de etanol absoluto produce una serie de lesiones que ocupan un 30-40% de la superficie total de la mucosa, con bandas hemorrágicas necróticas localizadas fundamentalmente en la zona del cuerpo del estómago (Robert, *et al.*, 1979). Lapa y Souccar, sugieren realizar una administración de etanol al 75%, en una sola dosis dejando actuar por 1 hora, para posteriormente administrar los tratamientos, sin embargo, al momento de realizar la estandarización del modelo en nuestro laboratorio, el etanol en esa concentración generó un daño de más del 80% del estómago de las ratas, siendo las hembras mayormente afectadas en comparación con los machos. En ensayos preliminares en ambos sexos, evaluamos diferentes concentraciones de etanol y logramos estandarizar la administración para nuestros animales con etanol al 50%, utilizando solo ratas machos y con un tiempo de exposición de 30 minutos. Al momento de realizar la disección de los estómagos se observaron lesiones hemorrágicas en diferentes zonas del cuerpo del estómago, no se observaron úlceras, se observó pérdida de pliegues de la mucosa y desprendimiento de la pared del estómago, el daño causado por el etanol fue evidente en todos los animales sometidos a esta sustancia, sin embargo al observar el resultado de los tratamientos, la fracción Butanólica del extracto Etanólico de los cálices de *Physalis peruviana* mostró una relación curativa en comparación con los grupos de control de úlceras. En presencia del patrón Omeprazol se logra un porcentaje de inhibición de úlcera del 31.85%, esto es de esperarse, dado que el omeprazol es uno de los medicamentos más usados en el mercado

para tratar la enfermedad ácido péptica. En presencia de la fracción Butanólica, se logra una protección frente al desarrollo de úlcera, que corresponde a un porcentaje de inhibición de úlcera de 37,41% a dosis de 1 mL/100 g.p.c., esta protección parecería moderada, pero finalmente frente al daño causado inicialmente, tenemos protección, a pesar de que no tenemos diferencia significativa entre estos dos tratamientos, nuestro FB se comporta de manera similar a nuestro fármaco patrón Omeprazol. En diferentes estudios fitoquímicos se han caracterizado algunos de los componentes del extracto Etanólico de las hojas de *Physalis peruviana*, se han descubierto flavonoides, fenoles y saponinas entre otros, estos compuestos son bien conocidos por su actividad antioxidante, antiulcerosa y antisecretora en diferentes modelos experimentales de úlcera gástrica y duodenal (Middleton, *et al.*, 2000). Se sugiere, además, que estos compuestos estimulan la secreción de moco, bicarbonato y PGDs fortaleciendo más la protección de la mucosa (Pandian, *et al.*, 2002). Nuestro estudio nos permite establecer una importante propiedad antiulcerosa de la FB de los cálices de *Physalis peruviana*, sin embargo, se requieren más estudios para establecer su modo de acción, además de esto aislar y caracterizar los componentes responsables de esta acción, para así tener un panorama más amplio del mecanismo de acción de la FB.

Nuestros resultados de la determinación de moco gástrico indican que tanto el omeprazol como los cálices de *Physalis peruviana*, no tienen capacidad estimulante sobre la mucosa para inducir la formación de moco. Nuestro grupo Blanco – (animales sanos) mostro 39,70  $\mu\text{g AB}^*\text{mL/g}$  de tejido, nuestro grupo con máximo daño obtuvo 26,80  $\mu\text{g AB}^*\text{mL/tejido}$ , en presencia del patrón Omeprazol obtuvimos 29,30  $\mu\text{g AB}^*\text{mL/g}$  de tejido y en presencia de la FB obtuvimos 28,10  $\mu\text{g AB}^*\text{mL/g}$  de tejido. Los resultados arrojados, no presentan estadísticamente una diferencia significativa, sin embargo, nuestro FB estuvo muy cerca de los resultados arrojados en el grupo tratado con Omeprazol.

En diferentes estudios se ha estudiado la actividad cicatrizante de los cálices de *Physalis peruviana*, así como el efecto de sus componentes fitoquímicos sobre la migración celular y la capacidad antiinflamatoria (Ramírez, 2015), sin embargo, para el tratamiento de la gastritis y úlceras gástricas, se debe contar con una protección local a factores irritantes o úlceras en el estómago, esto explicaría la función del moco frente a diferentes agresiones en la mucosa gástrica. La disminución de moco y flujo circulatorio provocan irritación, acidez y puede llegar a la producción de úlceras gástricas. La acción farmacológica de la inducción de formación de moco gástrico es un mecanismo que favorece la regeneración



del tejido irritado o ulcerado, la cual ha sido documentada en diferentes estudios; la acción mucoprotectora ha sido demostrada con el uso de antiácidos. Tienen un papel importante las PGDs, sobre todo el aumento luminal de PGE<sup>2</sup> que estimula las células de la mucosa, además de esto la formación de una barrera protectora y el aumento de la actividad mitótica en la pared gástrica (Sandoval, *et al.*, 2002). A partir de nuestras condiciones experimentales, no encontramos inducción de formación de moco gástrico tras la administración de la FB de los cálices de *Physalis peruviana*, sin embargo, es pertinente evaluar, en futuros estudios, los diferentes modos de acción de la FB, en modelos de inducción de úlcera gástrica, para así poder conocer, cómo participa la FB, como protector en lesiones gástricas ya que en otros estudios se ha demostrado su eficacia.

Al ser el etanol una sustancia altamente irritante a nivel gástrico, es de esperarse que las lesiones en la mucosa gástrica sean sobre todo hemorrágicas el tiempo de acción (30 minutos) del etanol al 50% en nuestros modelos, permite observar histológicamente lesiones que no superan más allá la pared submucosa del estómago. Generar una úlcera implica una exposición crónica de esta sustancia en la mucosa gástrica, en los resultados histopatológicos, sin embargo se encuentran infiltrados mononucleares y polimorfonucleares en la luz gástrica, y en la mucosa profunda de los estómagos, estos son dicentes de cambios inflamatorios, histológicamente los grupos de omeprazol y FB de cálices de *Physalis peruviana*, no presentan diferencias notables.

### 5.3 Modelo de inducción de úlcera por Indometacina

La indometacina pertenece al grupo de los AINES, estos son inhibidores de la ciclooxigenasa 1, evitando que se metabolicen tanto PGD, como tromboxanos, quienes están encargados de los procesos de inflamación y dolor entre otros, la administración de AINES por vía oral o parenteral produce frecuentemente lesiones en la mucosa gástrica caracterizadas por hemorragia en la submucosa y erosiones (Melgar y Méndez, 2013), estos daños son causados por diferentes mecanismos, incluyendo un efecto irritante en el epitelio, supresión de la síntesis de prostaglandinas, interferencia en la hemostasia e inactividad de los factores de crecimiento, los cuales son esenciales para la defensa y reparación del epitelio gástrico (Varas, 2009).

El modelo de inducción de úlceras por indometacina en ratones se encuentra descrito en la literatura con una dosis de 20-40 mg/Kg de peso, con resultados óptimos de úlceras en la mucosa gástrica, sin embargo, en la estandarización de nuestro modelo, esta dosis no mostró lesiones ni daño en los estómagos. La inducción de úlcera con Indometacina a 60 mg/Kg/v.p.o, gracias a que tiene un potencial mayor de ulcerogénesis, mostro en nuestros animales lesiones erosivas, edema y hemorragia de la mucosa gástrica, no ocasiono úlceras en la pared gástrica como muchos estudios lo reportan, pero el daño superficial se evidencio en los análisis de histopatología. En nuestros resultados obtuvimos una diferencia significativa entre el grupo omeprazol 5,00 y cáliz 22,67 puntos, con una diferencia de 6,67 puntos, los valores encontrados en los estómagos con máximo daño fueron de 27,67 puntos. Esto demuestra que la FB de los cálices de *Physalis peruviana*, tiene un efecto citoprotector moderado al actuar sobre la lesión gástrica inducida con indometacina, disminuyendo los indicadores de congestión, edema y hemorragia, pero en menor grado que el omeprazol. El efecto gastroprotector y antiulceroso podría explicarse por la presencia de flavonoides y saponinas encontrados en la especie *Physalis peruviana*. Dado que los flavonoides interfieren en el metabolismo de las prostaglandinas especialmente en PGE2 (Asif, *et al.*, 2015), se podría relacionar con el efecto que ejerce frente al daño ocasionado por la indometacina, es pertinente realizar otros estudios para buscar la ruta de acción de la FB frente a la enfermedad gástrica.

En cuanto al análisis histopatológico, no se observó diferencia entre los estómagos con máximo daño y los estómagos de animales tratados con la FB, el daño causado en la capa mucosa, submucosa, muscular y serosa, fue muy similar para los estómagos tratados con la FB, y los estómagos con máximo daño, encontrando severa Infiltrado de MNs en serosa, descamación de epitelio y moderada necrosis de tejido, Infiltrado de MNs y PMNs en la luz gástrica y focos de hemorragia en la mucosa profunda para ambos casos. Todos estos cambios son dicientes de inflamación a nivel de las diferentes capas del estómago. Se puede decir que la acción del extracto no fue buena, para llegar a regenerar los daños causados por la administración de Indometacina. Es necesario para futuros estudios analizar el comportamiento de la FB a nivel sistémico, para así definir de qué manera esta protege frente al daño causado por los tratamientos con AINES.

## 5.4 Modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica

La hipótesis sobre el mecanismo de producción de úlceras causadas por ligadura pilórica señala el ataque péptico provocado por la retención en el estómago de una abundante secreción gástrica sumado a los trastornos circulatorios ocasionados directamente por el trauma generado al ligar el píloro (Delgado, *et al.*, 2015).

El análisis realizado por el programa ImageJ nos dio un resultado para el grupo de máximo daño de 96.20 puntos, nuestro grupo tratado con Omeprazol tuvo una puntuación frente al daño ocasionado por la ligadura de 7,8 puntos, mientras que nuestro grupo tratado con FB obtuvo un total de 42,33 puntos de daño en la mucosa gástrica. Dentro de esta puntuación evaluamos características hemorrágicas, cambios de coloración y de pérdida de pliegues de la pared del estómago. La úlcera causada por ligadura pilórica, en solo su manipulación para realizar el procedimiento, genera un daño a nivel de la pared abdominal; tanto así, que uno de los reportes de histopatología fue compatible con cambios aparentemente visualizados en casos de peritonitis. La protección que genera el Omeprazol frente al daño fue la esperada, y a pesar de que nuestra FB obtuvo una puntuación alta, tuvo una moderada acción frente al daño ocasionado en este modelo con respecto a la protección generada con el Omeprazol. Sin embargo, su protección, y teniendo en cuenta las condiciones nombradas anteriormente frente a la manipulación de los estómagos, se puede decir que la FB a dosis de 100 mg/Kg de peso, posee un efecto citoprotector con respecto al daño causado en la pared gástrica.

El volumen de líquido gástrico obtenido del grupo de máximo daño fue de 382  $\mu\text{L}$ , para el grupo patrón Omeprazol fue 263  $\mu\text{L}$ , y para el grupo tratado con la FB fue de 260  $\mu\text{L}$ , un volumen muy cercano al obtenido con el Omeprazol, lo que nos muestra que nuestra FB es efectiva frente a la reducción de la cantidad de líquido acumulada en el estómago en los animales sometidos a ligadura pilórica disminuyendo la distensión gástrica y favoreciendo la recuperación de la pared gástrica, esto podría atribuirse a los efectos que se han encontrado en los compuestos que posee *Physalis peruviana* actuando sobre los receptores histaminérgicos y sobre la bomba de protones (Martins J. *et al.*, 2014) . No se encontraron cambios significativos en el pH gástrico en los grupos evaluados, manteniéndose todos en estado menos ácido frente al daño ocasionado. El pH del grupo patrón Omeprazol y el grupo de la FB tuvo un valor de medición de 6.0, mayor que los grupos blanco y máximo daño, verificándose así la acción del fármaco Omeprazol y de la

FB frente a la reducción de la acidez. El pH de los grupos Patrón Omeprazol y FB, tuvo valores ácidos dentro del rango normal, es decir no mostraron variación.

La evaluación de la acidez gástrica en el grupo de máximo daño tuvo un valor de 2,77 mEq/L, el grupo patrón Omeprazol tuvo un valor de 1,64 mEq/L, mostrando su efecto esperado como reductor de la acidez al inhibir la bomba sodio/potasio, mientras que el grupo tratado con la FB tuvo un valor de 2,73 mEq/L, con lo cual se deduce que nuestra FB no tiene un efecto reductor de la acidez generada en el modelo de ligadura pilórica disminuyendo así el efecto causado por la pepsina como mecanismo reparador de la mucosa. Para el tratamiento antiinflamatorio y antiulceroso de la mucosa gástrica se suelen incluir medicamentos que tienden a reducir la acidez, bloqueando los receptores H<sup>2</sup> o la bomba de protones, estos medicamentos suelen cambiar el pH gástrico, desfavoreciendo la actividad de la pepsina (Henriquez, 2011).

En diferentes estudios en los que se ha evaluado la capacidad antiulcerosa en modelos con ligadura pilórica de plantas que poseen compuestos similares a los de *Physalis peruviana* se han encontrado resultados favorables frente a la disminución de las lesiones causadas por la ligadura pilórica en roedores de laboratorio. Los flavonoides, taninos y saponinas, poseen capacidad antiinflamatoria, muestran actividad sobre el sistema vascular como aumento de la permeabilidad, favoreciendo la reacción protectora frente a la mucosa gástrica (Varas R. 2009).

El análisis histológico no mostró diferencia entre los hallazgos encontrados en el grupo de máximo daño y el grupo tratado con la FB, se encontró descamación del epitelio, infiltrados de MNs y PMNs en la luz gástrica, desorganización de las glándulas y disminución de las células parietales, focos hemorrágicos en la mucosa profunda, y edema en la sub mucosa, estos cambios se pueden ocasionar con toda la manipulación que se le realiza al estómago para realizar el procedimiento más el daño severo que se ocasiona ligando el píloro.

## 6. Conclusiones y recomendaciones

### 6.1 Conclusiones

- Se dejó estandarizada la técnica adecuada de los modelos para generación de úlcera gástrica en roedores por medio de Etanol al 50%, Indometacina 60 mg/Kg y ligadura pilórica.
- La fracción Butanólica del extracto de los cálices de *Physalis peruviana*, administrada vía peroral, presentó efectividad gastroprotectora y capacidad estimulante sobre la mucosa para inducir la formación de moco en ratas Wistar con lesiones gástricas inducidas por Etanol al 50%.
- La fracción butanólica de los cálices de *Physalis peruviana*, tiene un efecto antiulceroso moderado al actuar sobre la lesión gástrica inducida con indometacina.
- La fracción butanólica de los cálices de *Physalis peruviana* en el modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica tiene una moderada acción antiulcerosa, correlacionada con una disminución de ácido y no modifica el pH gástrico frente al daño ocasionado en este modelo.

## 6.2 Recomendaciones

- Es necesario obtener un extracto purificado de los cálices de *Physalis peruviana*, para poder cuantificar dosis por kilogramo de peso, verificando los rangos de efectividad y además descartar posibles interacciones con respecto al análisis toxicológico que se realizó al Material vegetal.
- Se debe obtener una caracterización de la fracción Butanólica del extracto Etanólico de los cálices de *Physalis peruviana*
- Es necesario identificar otro método de análisis digital más sensible a lesiones gástricas, sin sesgo secundario de pigmentos naturales en el órgano a estudiar.
- Para evaluar un posible efecto cicatrizante de los cálices de *Physalis peruviana*, es necesario realizar un modelo de exposición crónica a la fracción Butanólica del extracto Etanólico de los cálices de *Physalis peruviana*.
- Realizar un estudio fitoquímico buscando conocer las diferentes sustancias que se encuentran en la fracción Butanólica de los cálices de *Physalis peruviana*.

## 7. Bibliografía

Ader R, (1963). Plasma pepsinogen level in rat and man. Institute of Mental Health, United States, *Psychosomatic Medicine*, 25(3).

Adinortey M, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. (2013). In vivo models used for evaluation of potential Antigastroduodenal Ulcer Agents. *Ulcers*, Vol. 2013, Article ID 796405, 12 pg.

Ahmad S, Malik A, Yasmin R, Ullah N, Gula W, Khan P, Nawaza R, Afzac N. (1999). Whitanolides from *Physalis peruviana*. *Phytochemistry*; 50:647-651.

Ángel L, Narduli G. (2010). Lesiones gastrointestinales por AINE: lesiones y medidas de prevención. Universidad de Zaragoza. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Hospital Clínico Universitario.

Arce R, Ordoñez J, Moran F, Lozano J. (2007). Efecto protector del *Aloe vera* (sábila) en lesiones gástricas inducidas con etanol en rata. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, CIMEL, 12 (2) Perú.

Asif R, Varma R, Khan M, Javed A. (2015). Evaluation of antisecretory and antiulcer potentials of *Physalis peruviana* leaves. *Adv. Pharmacol. Toxicol.* 1 (3).

Brown H, Hardisty J. (1990). Oral cavity, esophagus and stomach. Pathology of the Fisher rat. Academic Press San Diego, p. 9-30.

Bucciarelli A, Skliar M. (2007). Plantas medicinales de Argentina con actividad gastroprotectora. Laboratorio de Farmacognosia, Universidad Nacional del Sur, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Bahía Blanca, Argentina, *Ars Pharm* 2007; 48 (4): 361-369.

Comisión Europea. (2019). Límite de residuos máximo permitido *Physalis peruviana*. recuperado el 10 de diciembre de 2019, <http://ec.europa.eu/foof/plant/pesticides/eu-pesticides-database>

Cappell MS. (2005). Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am*; 89:243-291.

Cook MJ. (2008). The Anatomy of the Laboratory Mouse. M.R.C Animals Centre. Carshalton, Surrey, England.

Cortés G, Prieto A, Rozo W. (2015). Caracterización bromatológica y fisicoquímica de la uchuva (*Physalis peruviana* L.) y su posible aplicación como alimento nutracéutico. *Rev. Ciencia en Desarrollo*, 6 (1):87-97.

Cuffi M, Izquierdo S. (2000). Enfermedad ulcerosa péptica: Etiopatogenia, clasificación, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Institut Clinic de Malalties Digestives, Hospital Clinic Barcelona, *Rev. Medicina*, 8: 121-127.

Delgado R. (2009). Evaluación del efecto gastroprotector del extracto liofilizado de *Capsicum annum* L en ratas. Tesis de posgrado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de farmacia y Bioquímica, Lima, Perú.

Delgado R, Flores D, Villalobos E. (2015). Efecto del *Capsicum annum* L (pucunucho, ají mono) en úlcera gástrica experimental inducida en ratas. Laboratorio de Investigación de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú, *Rev Gastroenterol Perú*. 35(2):141-150.

Dragstedt L, Woodward E. (1970). Gastric stasis, a cause of gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol*. 5: 243–252.

Fischer G, Almanza P, Miranda D. (2014). Importancia y cultivo de la Uchuva (*Physalis peruviana* L.). *Rev. Bras. Frutic., Jaboticabal - SP*, 36 (1): 001-015.

Flórez J. (2013). Farmacología Humana. 6° Edición, Sección VII, Editorial Masson, Barcelona, España, 733-757.



Franco L, Matiz G, Calle J, Pinzon R, Ospina L. (2007). Actividad antiinflamatoria de extractos y fracciones obtenidas de cálices de *Physalis peruviana*, *Rev. Biomédica*, 27: 110-115.

García A, Landaeta N, Pinto N. (2011). Seminario de Fisiopatología: úlcera péptica, Universidad Finis Terrae. Facultad de Medicina, Escuela de Enfermería, España.

Gardner L, Hiatt J. (2002). Texto Atlas de Histología. 2ª ed. México: Mc Graw Hill. p 366-378.

González C, Cardona D, Murcia P, Matiz G. (2014). Prevalencia de úlceras por presión en Colombia: informe preliminar, *Rev. Fac. Med.*, 62 (3):369-377.

Guía de atención en medicina general. (2007). Enfermedad ácido péptica, Colombiana de Salud S.A.

Henríquez J, Santamaría M. (2011). Efecto citoprotector del extracto acuoso de hojas de *Bixa orellana* (achiote) en úlceras gástricas inducidas por Indometacina en un modelo de ratones. Tesis de Doctorado, Universidad Dr. José Matías Delgado, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina.

Juárez J, Dehesa M. (1998). Úlcera gástrica. Gastroenterología. Guía de diagnóstico clínico. 2.ª edición, México D. F.; 93-97.

Krinke G. (2000). The laboratory rat. Academic Press, Scotland, UK, 310-311.

Lapa A, Souccar C. (2002). II Curso Iberoamericano de Validação de Plantas Mediciniais com Actividade Gastrintestinal. Escola Paulista de Medicina, Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

Lopez A, Risco M. (2001). Manual de Fitoterapia. ES Salud, OPS, Capitulo 6.

Maity S, Ukil A, Karmakar S, Datta N, Chaudhuri T, Vedasiromoni J. (2003). Thearubigin, the major polyphenol of black tea, ameliorates mucosal injury in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Eur J Pharmacol*, 470:103-112.

Martins J.L.R, Sousa F.B, Fajemiroye J.O, Ghedini P.C, Ferreira P.M, Costa E.A. (2014). Anti-ulcerogenic and antisecretory effects of *Celtis iguanaea* (Jacq.) Sargent hexane leaf extract. *Rev. Plantas Med*; 16 (2).

McConnell E, Basit A, Murdan S. (2008). Measurements of rat and mouse gastrointestinal pH, fluid and lymphoid tissue, and implications for in-vivo experiments. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*;60 (1):63–70.

Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter R, Ortiz G, Poeggeler B, Nisticò G. (1997). Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *British Journal of Pharmacology*; 121(2):264-270.

Melgar L, Méndez L. (2013). Efecto protector de un extracto acuoso de hojas de *Bixa orellana* vs misoprostol en un modelo de úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratones. Tesis de Doctorado, Universidad Dr. José Matías Delgado, Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez, Escuela de Medicina, El Salvador.

Middleton E, Kandaswami C, Theoharides T. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.* 52, 673–751.

Pandian S, Anuradha C, Viswanathan C. (2002). Gastroprotective effect of fenugreek seeds on experimental gastric lesions in rats. *J. Ethnopharmacol.* 81 (3):393-397.

Pérez M. (2013). *Physalis peruviana*, Botánica y Jardines. Recuperado el 28 de septiembre de 2019, <http://www.botanicayjardines.com/physalis-peruviana/>

Perry L., (1980). Medicinal plants of east and southeast Asia: Attributed properties and uses. The MITPress, Massachusetts. 65-78.

Puente L, Pinto S, Castro E, Cortes M. (2011). *Physalis peruviana* Linnaeus, the multiple properties of a highly functional fruit: A review. *Food Research International*, 44: 1733-1740.

Ramírez W. (2015). Características y propiedades funcionales de *Physalis peruviana* “Aguaymanto”. Tesis de posgrado, Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Trujillo, Perú.

Rehm S, Espig G. (1991). The cultivated plants of the tropics and subtropics. Verlag Margraf. Weikersheim, Alemania. 552.

Risso V, Ureña A, Mendoza M, Zalazar A. Arona L. (2009). Atlas anatomía bioterio. <http://atlasanatomiabioterio.blogspot.com/> Fecha consulta 15 de Julio 2019.

Robert A, Nizanis J, Lancaster C, Huchar A. (1979). Cytoprotection by prostaglandins in rats, prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertoxic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*, 77: 433-443.

Sandoval M, Ayala S, Ore R., Arroyo J. (2002). Inducción de la formación de moco gástrico por sangre de drado (*Croton palanostigma*). Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. *Anales* 63 (4):251 – 256.

Sandler S, Everhart J, Donowitz M. (2002). The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*, 122:1500-1511.

Sandler S, Persson A, Hansson G, Holm L. (2008). The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 295(4): 806-812.

Truyols J, Martínez A. (2019). Úlcera gástrica y duodenal. Guía de actuación clínica en A.P, Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, Universal i Salut Publica.

Varas R. (2009). Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (*hierba mora*) en inducción de úlcera gástrica en ratas. Tesis de posgrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Lima, Perú.

Vecina S. (2002). Farmacología de los antiulcerosos. Servicio de urgencias, Hospital Mutua de Terrasa, Barcelona. *Rev. Emergencias* 14: 2-13.

Weiner H. (1996). Use of animal models in peptic ulcer disease. *Psychosom Med.* 58 (6): 524– 545.

Wu S, Ng L, Huang Y, Lin D, Wang S, Huang S., Lin C. (2005). Antioxidant activities of *Physalis peruviana*. *Biol Pharm Bull*, 28:963-966.

## 8. ANEXOS

### 8.1 Cartas comité de ética



COMITÉ DE ÉTICA FACULTAD DE CIENCIAS

Bogotá, septiembre 03 de 2018

Estudiante  
**Diane Andrea Martínez Rodríguez**  
 Departamento de Farmacia

Respetada Estudiante:

Atentamente le comunico que el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias, en reunión realizada el día 03 de septiembre de 2018 (Acta 06-2018), evaluó aspectos éticos del proyecto presentado por usted. Como resultado de esta revisión, el Comité considera que el proyecto **cumple** con los aspectos éticos básicos. Para los fines pertinentes, se transcriben las observaciones y el concepto final.

**P5: Proyecto / Investigadores – Grupos – Dependencias / Observaciones.**

**Proyecto:** Evaluación preclínica del posible efecto antituberculoso de los cálices de *Physalis peruviana* L. en pequeños roedores de laboratorio.

**Responsables:** **Diane Andrea Martínez Rodríguez** (Tesis de Maestría en Ciencias – Farmacología) y **Luis Fernando Ospina Giraldo** (Director de Tesis, Grupo Principios Bioactivos en Plantas Medicinales, COL00148329).

**Observaciones:**

**Tipo de estudio.** Evaluación preclínica in vivo de posibles propiedades antiulcerosas de fracciones de los cálices de uchuva.

**Modelos animales.** Ratas y/o ratones que desarrollan úlceras inducidas por: ácido acético, etanol, ligadura pilórica, o AINE en sobredosis (indometacina).

Los principales aspectos **éticos, legales y ambientales** a tener en cuenta por los investigadores están relacionados con:

1. **Protocolos adecuados de cuidado y uso de animales de laboratorio.**
2. **Protocolos de bioseguridad, BPL y sistema institucional de gestión ambiental.**
3. **Guías y pautas normativas.**
4. **Protección de los desarrollos y cumplimiento de normativas sobre propiedad intelectual.** Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional de Colombia.

**Concepto:** Proyecto Avalado.

  
**NIVEA CRISTINA GARZÓN GÓMEZ**  
 Secretaria ad-hoc Comité de Ética



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
SEDE BOGOTÁ  
FACULTAD DE CIENCIAS

SECRETARÍA FACULTAD DE CIENCIAS  
RESOLUCIÓN No. 021  
19 de abril de 2018

"Por la cual se modifica la Resolución No. 022 de 2016 y se actualiza la acreditación y de los miembros que conforman el Comité Permanente de Ética de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia Sede de Bogotá, para el período institucional restante comprendido hasta el 10 de marzo de 2018"

LA SECRETARIA DE FACULTAD  
En uso de sus atribuciones legales y

**CONSIDERANDO:**

1. Que el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Sede Bogotá, en sesión de julio 31 de 2008 - Acta 24, atendiendo la normatividad vigente, estudió y definió la conformación del Comité Permanente de Ética de la Facultad de Ciencias, para un periodo institucional de dos (2) años.
2. Que mediante Acta 09 del 19 de abril de 2018 el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Sede Bogotá aprobó la modificación de la Resolución No. 022 de 2016 de la Secretaría de la Facultad de Ciencias y la actualización de la acreditación de los Miembros que conforman el Comité Permanente de Ética de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, para el periodo comprendido entre el 19 de abril de 2018 y el 19 de abril de 2020.

En mérito de lo anterior

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO 1°. CONFORMACIÓN.** Actualizar la acreditación de los miembros que conforman el COMITÉ PERMANENTE DE ÉTICA de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, para el periodo comprendido entre el 19 de abril de 2018 y el 19 de abril de 2020, así:

Prof. Nubia Estela Matta Camacho	Departamento de Biología
Prof. Martha Patricia Bohórquez Castañeda	Departamento de Estadística
Prof. Yuly Edith Sánchez Mendoza	Departamento de Física
Prof. Nivea Cristina Garzón Gómez	Departamento de Geociencias
Prof. Agustín Moreno Cañadas	Departamento de Matemáticas
Prof. Yazmín Yaneth Agámez Pertuz	Departamento de Química
Prof. Clara Inés Orozco Pardo	Instituto de Ciencias Naturales
Prof. Santiago Vargas Domínguez	Observatorio Astronómico Nacional
Prof. Luis Fernando Ospina Giraldo - Coordinador	Departamento de Farmacia

**ARTÍCULO 2°. CALIDADES.** Los miembros del Comité Permanente de Ética de la Facultad de Ciencias deberán ser profesores de planta, con trayectoria académica reconocida, con experiencia y/o participación en reflexiones permanentes sobre el tema de la Ética. Podrán participar profesores pensionados de la Universidad.

**ARTÍCULO 3. FUNCIONES.** Las funciones y calidades de los miembros del Comité Permanente de Ética de la Facultad de Ciencias de la Sede Bogotá, fueron reglamentadas originalmente en la Resolución No. 074 de 2010 del Consejo de la Facultad de Ciencias - Acta 07, así:



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
SEDE BOGOTÁ  
FACULTAD DE CIENCIAS

- Formular criterios éticos institucionales, a partir de los principios y de los normas de nivel nacional e internacional.
- Pronunciarse sobre la viabilidad y los demás aspectos éticos de proyectos de investigación sometidos a consideración, especialmente con seres vivos o materiales procedentes de los mismos, cuando sea consultado por las diferentes instancias de la Facultad de Ciencias de la Sede Bogotá.
- Asesorar la toma de decisiones relacionadas con aspectos éticos de la investigación.
- Rendir informes de actividades solicitados por la Dirección de la Facultad de Ciencias.
- Las demás que señalen la Ley, los Estatutos, los Reglamentos y Disposiciones especiales de los órganos competentes nacionales y de la Universidad Nacional de Colombia.
- Liderar en la Facultad de Ciencias la reflexión sobre la ética como parte de las buenas prácticas en la investigación.

**ARTÍCULO 4°. REUNIONES.** El Comité Permanente de Ética de la Facultad de Ciencias se reunirá periódicamente, por convocatoria del Secretario, nombrado entre los mismos miembros del Comité, o por solicitud formulada y motivada por parte de cualquiera de los miembros del Comité.

**PARÁGRAFO 1°.** La fecha, hora y sitio de las reuniones serán fijadas por el Secretario del Comité.

**PARÁGRAFO 2°.** De todas las sesiones quedará constancia escrita en acta numerada que elaborará el Secretario del Comité para ser enviada a la Secretaría de la Facultad de Ciencias.

**PARÁGRAFO 3°.** Las decisiones del Comité serán de carácter consensual.

**ARTÍCULO 4°: VIGENCIA.** La presente resolución entrará en vigencia a partir de la fecha de su expedición

**COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá, D. C., a los diecinueve (19) días del mes de abril de dos mil dieciséis (2016)

  
HELBER DE JESÚS BARBOSA BARBOSA  
Secretario

## 8.2 Resultados análisis de plaguicidas de *Physalis peruviana*



LABORATORIO DE ANÁLISIS DE RESIDUOS DE  
PLAGUICIDAS LARP  
Departamento de Química - Ciudad Universitaria Cr 30 No. 45 -03  
Bogotá D.C.  
Edificio 451 Oficina 205 tel. 3 16 5000 ext. 14412  
[www.unal.edu.co/larp](http://www.unal.edu.co/larp)  
Código Documento: RA -A Versión 6 Fecha Efectiva: 2019-06-04



### REPORTE DE ANÁLISIS

Solicitante	Luis Fernando Ospina		
Departamento:	Bogotá D.C.		
Cuidad/Municipio:	Bogotá D.C.		
Dirección:	Universidad Nacional de Colombia Departamento de Farmacia sede Bogotá		
Teléfono:	3165000 Ext 14666		
<b>Muestra Código LARP:</b>	<b>Tipo y descripción:</b>	<b>Lugar de muestreo</b>	<b>Fecha de recepción</b>
m2013	Capachos de uchuva	N.R	2019-06-14
Método de análisis:	Análisis de plaguicidas en frutas tropicales por método QuEChERS		
POE:	M-54 Análisis de plaguicidas en frutas tropicales por método QuEChERS Versión 5.		
Número de muestras:	1		
Fecha de análisis:	2019-06-19		
Reporte LARP:	509		
Fecha de emisión:	2019-06-28		
Fecha de aprobación por UGC:	2019-06-28		

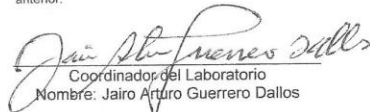
#### Resultados:

Tabla 1. Límite de cuantificación del método (LC), resultados obtenidos para la muestra m2013 y límite máximo de residuos (LMR) para compuestos que presentan una concentración mayor al límite de cuantificación del método.

Compuesto	LC (mg/kg)	Resultado (mg/kg)	LMR (mg/kg)	Fuente
Iprodion	0,010	1,42	20,00	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
L-Cihalotrina	0,030	0,28	0,20	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Azoxistrobin	0,010	0,83	5,00	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>

#### Notas:

- Los resultados de este informe son exclusivos para la muestra analizada que corresponden a m2013(Capachos de uchuva), y el alcance de los compuestos analizados se describe en la cotización 766
- El laboratorio no presta servicio de muestreo. Por lo tanto la información de la casilla Lugar de muestreo, es de carácter informativo y es proporcionada por el cliente.
- Este documento es de carácter confidencial para el uso de Luis Fernando Ospina
- No puede reproducirse total ni parcialmente sin autorización del laboratorio.
- La muestra a la que se refiere este reporte se mantendrá en custodia por un mes luego de la fecha de emisión de este informe. Concluido este período se desechará.
- Los datos asociados con este estudio (evidencias del análisis: cromatogramas, curvas de calibración, etc.) se mantendrán en custodia durante 7 años después de emitido el reporte. Posterior a este período serán enviados al interesado o descartados.
- Los reportes generados a partir de modificaciones del reporte inicial, serán un remplazo total a este o al directamente anterior.

  
Coordinador del Laboratorio  
Nombre: Jairo Arturo Guerrero Dallos

  
Analista  
Nombre: Iván Mauricio Huérfano Barco

FIN DE DOCUMENTO

Reporte número: 509

Página 1 de 1



**LABORATORIO DE ANÁLISIS DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS LARP**

Departamento de Química-Ciudad Universitaria Cr 30 No. 45-03 Bogotá D.C.

Edificio 451 Oficina 205 tel. 3 16 5000 ext. 14412

[www.unal.edu.co/larp](http://www.unal.edu.co/larp)

Código Documento: RA Versión 5 Fecha Efectiva: 2019-06-04

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA**REPORTE DE ANÁLISIS**

Solicitante	Luis Fernando Ospina		
Departamento:	Bogotá D.C.		
Ciudad/Municipio:	Bogotá D.C.		
Dirección:	Universidad Nacional de Colombia Departamento de Farmacia sede Bogotá		
Teléfono:	3165000 Ext 14666		
<b>Muestra Código LARP:</b>	<b>Tipo y descripción:</b>	<b>Lugar de muestreo</b>	<b>Fecha de recepción</b>
m2013	Capachos de uchuva	N.R	2019-06-14
Método de análisis:	Determinación de plaguicidas en material vegetal productos de cosecha cereales y matrices grasa por el método QuEChERS y análisis por LC-HRMS		
POE:	M-64 Determinación de plaguicidas en material vegetal productos de cosecha cereales y matrices grasa por el método QuEChERS y análisis por LC-HRMS Versión 0.		
Número de muestras:	1		
Fecha de análisis:	2019-06-19		
Reporte LARP:	510		
Fecha de emisión:	2019-06-28		
Fecha de aprobación por UGC:	2019-06-28		

**Resultados:**

Tabla 1. Límite de cuantificación del método (LC), resultados obtenidos para la muestra m2013 y límite máximo de residuos (LMR) en Goosberry para compuestos que presentan una concentración mayor al límite de cuantificación del método.

Compuesto	LC (mg/kg)	Resultado (mg/kg)	LMR (mg/kg)	Fuente
Acephate	0,01	0,25	0,01	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Propamocarb	0,01	2,60	0,01	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Carbendazim	0,01	1,20	0,10	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Metalaxyl-M	0,01	0,45	0,30	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Pyrimethanil	0,01	1,20	5,00	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Dimethomorph	0,01	0,91	0,01	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Difenoconazole	0,01	12,40	0,10	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>

## LABORATORIO DE ANÁLISIS DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS LARP

Departamento de Química-Ciudad Universitaria Cr 30 No. 45-03 Bogotá D.C.

Edificio 451 Oficina 205 tel. 3 16 5000 ext. 14412

[www.unal.edu.co/larp](http://www.unal.edu.co/larp)

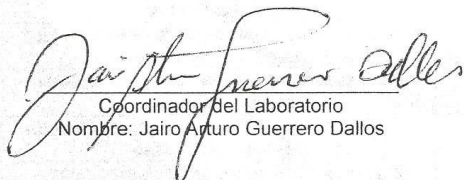
Código Documento: RA Versión 5 Fecha Efectiva: 2019-06-04

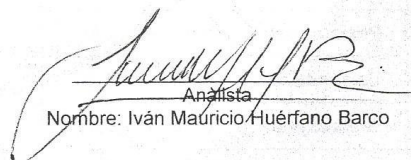
UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA

Profenofos	0,01	0,04	0,01	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Chlorpyrifos-ethyl	0,01	0,06	0,01	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Fenbuconazol	0,01	0,02	0,05	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Tebuconazole	0,01	0,15	1,50	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Malation	0,01	0,02	0,02	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Metamidofos	0,01	0,21	0,01	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Procloraz	0,01	0,04	0,05	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Piraclostrobin	0,01	0,02	3,00	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>
Tiacloprid	0,01	0,05	1,00	<a href="http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database">http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database</a>

## Notas:

1. Los resultados de este informe son exclusivos para la muestra analizada que corresponden a m2013, capachos de uchuva, y el alcance de los compuestos analizados se describe en la cotización 767
2. El laboratorio no presta servicio de muestreo. Por lo tanto la información de la casilla Lugar de muestreo, es de carácter informativo y es proporcionada por el cliente.
3. Este documento es de carácter confidencial para el uso de Luis Fernando Ospina)
4. No puede reproducirse total ni parcialmente sin autorización del laboratorio.
5. La muestra a la que se refiere este reporte se mantendrá en custodia por un mes luego de la fecha de emisión de este informe. Concluido este período se desechará.
6. Los datos asociados con este estudio (evidencias del análisis: cromatogramas, curvas de calibración, etc.) se mantendrán en custodia durante 7 años después de emitido el reporte. Posterior a este periodo serán enviados al interesado o descartados.
7. Los reportes generados a partir de modificaciones del reporte inicial, serán un remplazo total a este o al directamente anterior.

  
 Coordinador del Laboratorio  
 Nombre: Jairo Arturo Guerrero Dallos

  
 Analista  
 Nombre: Iván Mauricio Huérfano Barco

-----  
FIN DE DOCUMENTO

**LABORATORIO DE ANÁLISIS DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS LARP**

Departamento de Química-Ciudad Universitaria Cr 30 No 45-03 Bogotá D.C.

Edificio 451 Oficina 205 tel 3 16 5000 ext. 14412

www.unat.edu.co/larp

Código Documento: RA Versión 7 Fecha Efectiva: 2019-09-30

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA**REPORTE DE ANÁLISIS**

Solicitante	Luis Fernando Ospina			
Departamento:	Bogotá D.C.			
Cuidad/Municipio:	Bogotá D.C.			
Dirección:	Universidad Nacional de Colombia Departamento de Farmacia sede Bogotá			
Teléfono:	3165000 Ext 14666			
Muestra Código LARP:	Tipo	Descripción	Lugar de muestreo	Fecha de recepción
m2037	Extracto vegetal	Extracto etanolico fruto physalis peruviana	N.R	2019-09-23
m2038	Extracto vegetal	Fracción butanolica fruto physalis peruviana	N.R	2019-09-23
m2039	Extracto vegetal	Fracción butanolica calices physalis peruviana	N.R	2019-09-23
<b>Método de análisis:</b>				
Determinación de plaguicidas en material vegetal productos de cosecha cereales y matrices grasa por el método QuEChERS y análisis por LC-HRMS				
POE				
M-64 Determinación de plaguicidas en material vegetal productos de cosecha cereales y matrices grasa por el método QuEChERS y análisis por LC-HRMS Versión 0.				
Número de muestras:	3			
Fecha de análisis:	2019-09-24			
Reporte LARP:	524			
Fecha de emisión:	2019-10-10			
Fecha de aprobación por UGC:	2019-10-11			

**Resultados:**

Tabla 1. Limite de cuantificación del método (LC) y resultados obtenidos para la muestra m2037.

Compuesto	LC (mg/kg)	Resultado (mg/kg)
Difenoconazol	0.01	0.57
Pirimetanil	0.01	0.20
Clorpirifos	0.01	0.08
Benalaxil	0.01	0.02

Tabla 2. Limite de cuantificación del método (LC) y resultados obtenidos para la muestra m2038.

Compuesto	LC (mg/kg)	Resultado (mg/kg)
Pirimetanil	0.01	0.74
Difenoconazol	0.01	0.26

## LABORATORIO DE ANÁLISIS DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS LARP

Departamento de Química-Ciudad Universitaria Cr 30 No. 45-03 Bogotá D.C.  
Edificio 451 Oficina 205 tel. 3 16 5000 ext. 14412[www.unal.edu.co/larp](http://www.unal.edu.co/larp)

Código Documento: RA Versión 7 Fecha Efectiva: 2019-09-30

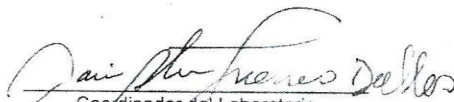
UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA

Tabla 3. Límite de cuantificación del método (LC) y resultados obtenidos para la muestra m2039.

Compuesto	LC (mg/kg)	Resultado (mg/kg)
Difenoconazol	0,01	158,98
Propamocarb	0,01	14,76
Carbendazim	0,01	35,05
Dimetomorph	0,01	16,08
Pirimetanil	0,01	10,46
Metalaxil	0,01	5,84
Pyraclostrobin	0,01	4,70
Tebuconazol	0,01	2,66
Thiacloprid	0,01	2,27
Cyromazine	0,01	0,65
Clorpirifos	0,01	0,32
Benalaxil	0,01	0,28
Triadimenol	0,01	0,32
Clothianidin	0,01	0,57
Profenofos	0,01	0,52
Acefato	0,01	0,12
Fenbuconazole	0,01	0,49
Imidacloprid	0,01	0,47
Ciproconazol	0,01	0,37
Myclobutanil	0,01	0,35
Prochloraz	0,01	0,25
Propiconazol	0,01	0,05
Trichlorfon	0,01	0,20
Malation	0,01	0,17

## Notas:

- Los resultados de este informe son exclusivos para las muestras analizadas que corresponden a m2037, m2038 y m2039 (extractos vegetales), y el alcance de los compuestos analizados se describe en la cotización 787
- El laboratorio no presta servicio de muestreo. Por lo tanto la información de la casilla Lugar de muestreo, es de carácter informativo y es proporcionada por el cliente.
- Este documento es de carácter confidencial para el uso de Luis Fernando Ospina)
- No puede reproducirse total ni parcialmente sin autorización del laboratorio
- La muestra a la que se refiere este reporte se mantendrá en custodia por un mes luego de la fecha de emisión de este informe. Concluido este periodo se desechará
- Los datos asociados con este estudio (evidencias del análisis: cromatogramas, curvas de calibración, etc.) se mantendrán en custodia durante 7 años después de emitido el reporte. Posterior a este periodo serán enviados al interesado o descartados.
- Los reportes generados a partir de modificaciones del reporte inicial, serán un remplazo total a este o al directamente anterior.
- El laboratorio no hace declaraciones de conformidad con ningún requisito especificado.

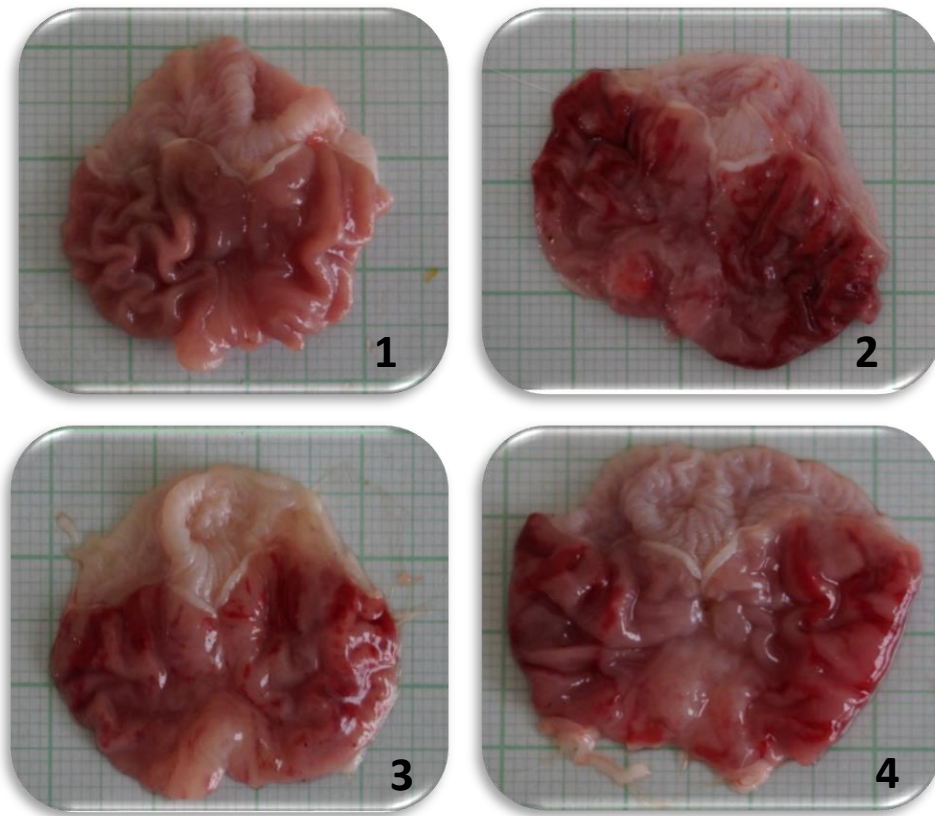
  
 Coordinador del Laboratorio  
 Nombre: Jairo Arturo Guerrero Dallos

  
 Analista  
 Nombre: Carlos Felipe Agudelo Mayorga

FIN DE DOCUMENTO

### 8.3 Datos Modelo Etanólico

#### Imágenes del estudio



**Figura 16** Estómagos disectados en modelo de inducción de úlcera por Etanol

1. Estomago de Rata sano
2. Estomago de Rata con máximo daño causado por Etanol al 50%
3. Estomago de rata tratado con Omeprazol en daño causado por Etanol al 50%
4. Estomago de Rata tratado con Fracción Butanólica del extracto Etanólico de cálices de *Physalis peruviana* en daño causado por Etanol al 50%

Tomada por: Autor

## Datos evaluación ImageJ

**Tabla 22** Datos puntuación de ImageJ, lesiones con Etanol

	Área Total(mm2)	Área Lesionada (mm2)	% de lesión	MEDIA% lesión	D.E	CV(%)
<b>BLANCO +</b>						
1	542,22	132,05	24,35	<b>33,69</b>	17,58	52,19
2	435,42	266,29	61,16			
3	579,83	186,12	32,10			
4	431,81	60,92	14,11			
5	551,47	202,56	36,73			
<b>OMEPRAZOL</b>						
1	598,18	138,01	23,07	<b>22,96</b>	3,12	13,61
2	455,73	116,74	25,62			
3	484,40	123,85	25,57			
4	525,56	118,74	22,59			
5	516,50	92,73	17,95			
<b>FBC</b>						
1	599,68	144,91	24,16	<b>21,09</b>	6,12	29,04
2	530,12	69,19	13,05			
3	642,68	137,01	21,32			
4	538,24	95,61	17,76			
5	421,78	122,90	29,14			

n=5, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, FBC: 100 mg/Kg

## Datos prueba Alcian Blue

**Tabla 23** Datos lectura absorbancia, espectrofotómetro, prueba Alcian Blue

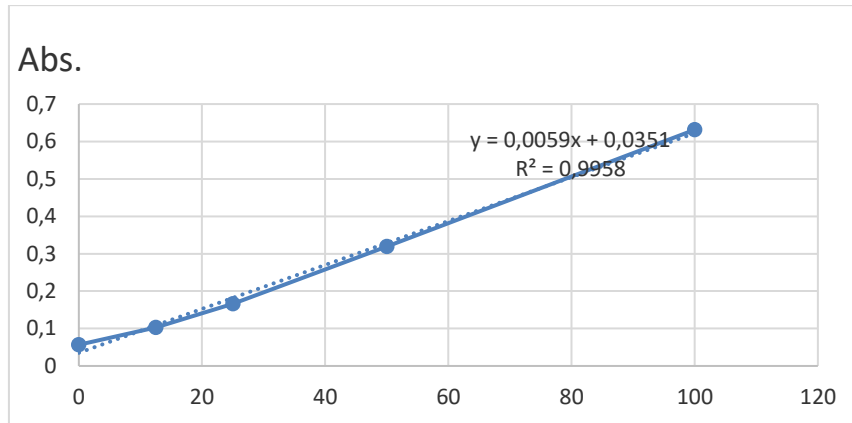
				Absorbancia p	Conc. (mcg/mL)	g de Tejido	Equivalente mcg de alcian/ml/g de tejido	Promedio
<b>CONTROL -</b>								
2	0,09	0,094	0,099	0,094	10,040	0,62	16,193	tubo roto
3	0,123	0,122	0,134	0,126	15,463	0,47	32,901	
4	0,132	0,149	0,143	0,141	18,006	0,44	40,922	39,7
5	0,111	0,129	0,134	0,125	15,181	0,43	35,304	
6	0,147	0,178	0,185	0,170	22,864	0,46	49,705	
<b>CONTROL +</b>								
1	0,131	0,157	0,167	0,152	19,757	0,74	26,699	26,8
2	0,154	0,175	0,185	0,171	23,090	0,63	36,651	
4	0,108	0,136	0,136	0,127	15,520	0,54	28,740	
5	0,1	0,108	0,115	0,108	12,299	0,82	14,999	
6	0,125	0,156	0,169	0,150	19,475	0,36	54,096	
<b>PATRON</b>								
1	0,137	0,157	0,158	0,151	19,588	0,71	27,588	29,3
2	0,145	0,165	0,176	0,162	18,828	0,55	34,233	
3	0,124	0,152	0,159	0,145	18,627	0,65	28,657	
4	0,135	0,17	0,151	0,152	19,814	0,74	26,775	
6	0,142	0,154	0,149	0,148	19,192	0,49	39,168	
<b>CALIZ</b>								
1	0,124	0,148	0,145	0,139	17,610	0,65	27,093	28,1
2	0,119	0,128	0,138	0,128	15,802	0,69	22,902	
3	0,15	0,169	0,161	0,160	21,169	0,63	33,602	
4	0,152	0,174	0,171	0,166	22,130	0,77	28,740	
6	0,121	0,136	0,14	0,132	16,480	0,38	43,369	

n=6, Control -: Control, Control +: Máximo daño, Patrón: Omeprazol 80 mg/Kg, Cáliz: FBC 100 mg/Kg

## Curva de calibración Alcian Blue

**Tabla 24** Datos absorbancia, curva de calibración Alcian Blue

Conc. (mcg/mL)	1	2	3	Abs. prom
0	0,055	0,057	0,06	0,06
12,5	0,106	0,099	0,10	0,10
25	0,165	0,161	0,17	0,17
50	0,33	0,309	0,32	0,32
100	0,66	0,609	0,63	0,63



Gráfica 12 Curva de calibración Alcian Blue

## Histopatología

Tabla 25 Resultados de análisis histopatológico, modelo de inducción de úlcera por Etanol

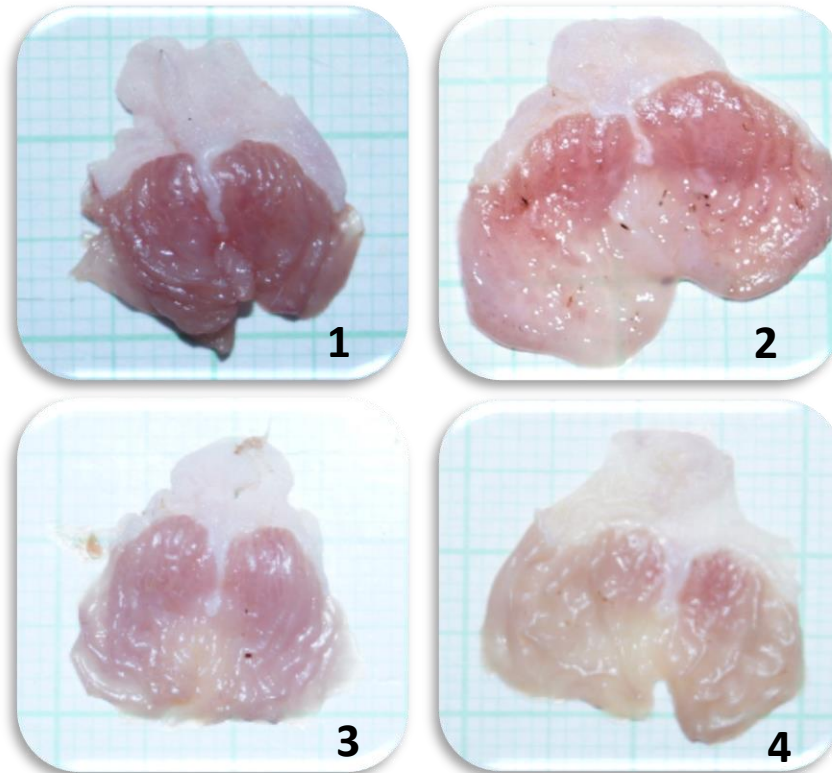
Modelo úlcera inducida por Etanol				
	Blanco (-)	Blanco (+)	Omeprazol	Cáliz
Descamación del epitelio	1	3	2	2
Moco en la luz	1	1	2	2
Infiltrado MNs en la luz	1	2	1	1
Infiltrado PMNs en la luz	0	2	0	0
Queratina adherida al epitelio	0	3	0,5	0
Focos de congestión en la mucosa	0	2	2	2
Hemorragia en la mucosa	0	3	2	2
Focos de hemorragia en mucosa profunda	0	2	1	2
Necrosis del epitelio	0	1	1	0
Desorganización de glándulas	0	3	1	2
Disminución de células parietales	0	2	2	1
Infiltrado de PMNs en mucosa profunda	0	3	2	2
Edema en la submucosa	0	2	1	2
Infiltrado de PMNs en serosa	0	2	1	1
Infiltrado de MNs en serosa	0	2	1	1

Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz FB: 100 mg/Kg



## 8.4 Datos Modelo Indometacina

### Imágenes del estudio



**Figura 17** Estómagos disectados en modelo de inducción de úlcera por Indometacina

1. Estomago sano de ratón

2. Estomago de ratón con máximo daño causado por Indometacina

3. Estomago de ratón tratado con Omeprazol en modelo de Indometacina

4. Estomago de Ratón tratado con fracción Butanólica del extracto Etanólico de *Physalis peruviana* en modelo de Indometacina

Tomada por: Autor

## Histopatología

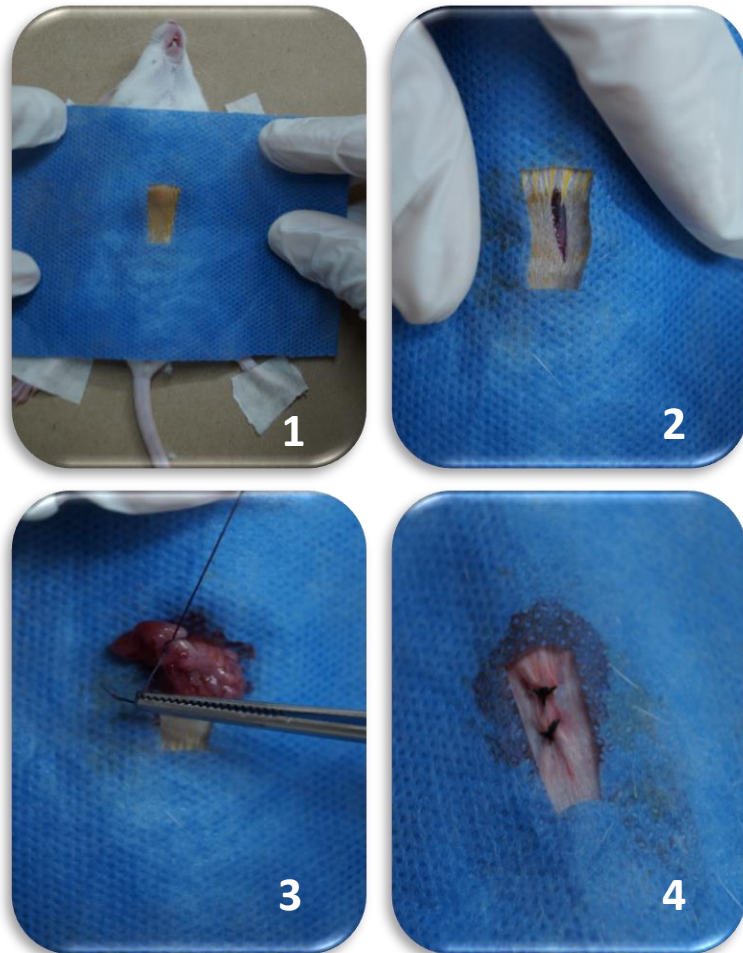
**Tabla 26** Resultados histopatológicos para modelo de inducción de úlcera por Indometacina

<b>Modelo úlcera inducida por Indometacina</b>				
	<b>Blanco -</b>	<b>Blanco +</b>	<b>Omeprazol</b>	<b>Cáliz</b>
<b>Descamación del epitelio</b>	1	2	0,5	2
<b>Moco en la luz</b>	0	2	0,5	0,5
<b>Infiltrado MNs en la luz</b>	0	1	0	1
<b>Infiltrado PMNs en la luz</b>	0	1	0	1
<b>Queratina adherida al epitelio</b>	0	2	0	1
<b>Focos de congestión en la mucosa</b>	0	1	0	0
<b>Hemorragia en la mucosa</b>	0	2	0	0
<b>Focos de hemorragia en mucosa profunda</b>	0	1	0	1
<b>Necrosis del epitelio</b>	0	1	0	1
<b>Desorganización de glándulas</b>	1	1	0	0
<b>Disminución de células parietales</b>	0	2	0	0
<b>Infiltrado de PMNs en mucosa profunda</b>	0	2	0	1
<b>Edema en la submucosa</b>	1	2	2	1
<b>Infiltrado de PMNs en serosa</b>	0	1	0	1
<b>Infiltrado de MNs en serosa</b>	0	1	0	2

Blanco -: Control, Blanco +: Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

## 8.5 Datos Modelo Ligadura Pilórica

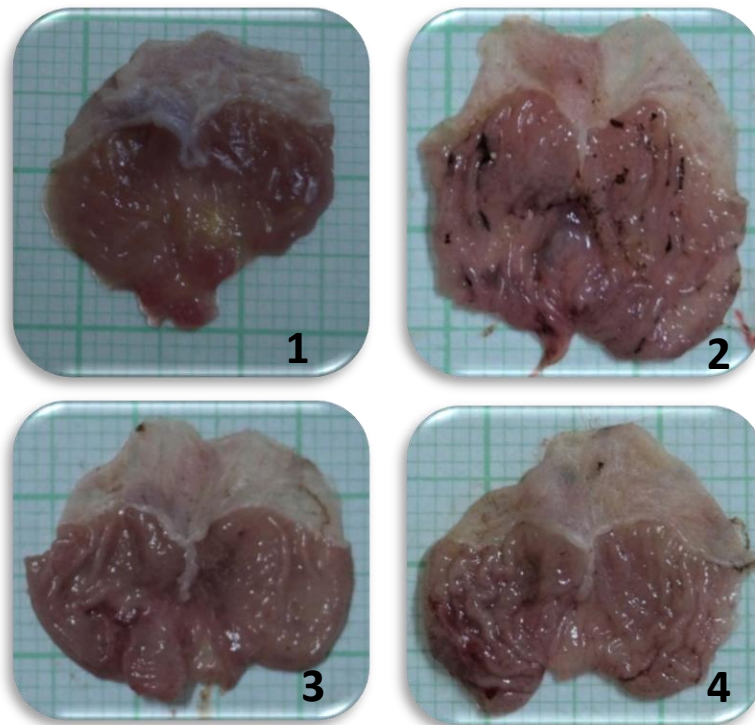
### Imágenes del estudio



**Figura 18** Procedimiento quirúrgico en modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica

1. Incisión quirúrgica en zona abdominal de Ratón
2. Exposición de estómago y zona pilórica para ligadura
3. Exposición de estómago y zona pilórica para ligadura
4. Cierre de pared abdominal con puntos en cruz

Tomada por: Autor



**Figura 19** Estómagos disectados en modelo de inducción de úlcera por Ligadura pilórica

1. Estomago sano Ratón
2. Estomago de Ratón con máximo daño causado por ligadura pilórica
3. Estomago de Ratón con tratamiento con Omeprazol, modelo ligadura pilórica
4. Estomago de Ratón, con tratamiento con fracción Butanólica de extracto Etanólico de cálices de *Physalis peruviana*

Tomada por: Autor

## Titulación acidez y volumen de líquido gástrico

**Tabla 27** Datos de evaluación de líquido gástrico en modelo de ligadura pilórica

NaOH	0,082	N
Fenolftaldeína	20	μL
Muestra	100	μL
Agua destilada	100	μL

VOLUMEN (μL)				
	BLANCO	MÁXIMO DAÑO	OMEPRAZOL	CÁLIZ
1	180	650	350	310
2	200	700	226	200
3	30	310	30	340
4	50	180	430	310
5	20	70	280	280
6	70			120
PROM	91,67	382,00	263,20	260,00

Blanco: Control, Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

**Tabla 28** Datos obtenidos de medición del pH en el líquido gástrico de los estómagos de ratón

pH				
	BLANCO	MAXIMO DAÑO	OMEPRAZOL	CÁLIZ
1	6	5,5	6,5	6
2	5,5	5	6	6,5
3	6	6	6,5	6
4	6	6	6,5	6,5
5	6	6	6	6
6	6	/	/	6,5
PROM	5,92	5,70	6,30	6,25

Blanco: Control, Máximo daño, Omeprazol: 80 mg/Kg, Cáliz F: 100 mg/Kg

**Tabla 29** Datos obtenidos de medición de titulación de acidez en el líquido gástrico de los estómagos de ratón con ligadura pilórica

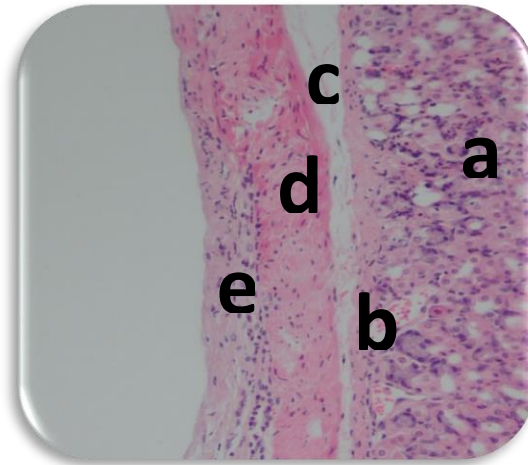
mEq/L ÁCIDEZ			
	MÁXIMO DAÑO	OMEPRAZOL	CÁLIZ
1	2,87	1,64	1,64
2	1,64	2,05	3,69
3	2,87	1,23	2,05
4	3,69	1,23	3,28
5	/	2,05	2,05
6	/	/	3,69
PROM	2,77	1,64	2,73

## Histopatología

**Tabla 30** Resultados histopatológicos para modelo de inducción de úlcera por ligadura pilórica

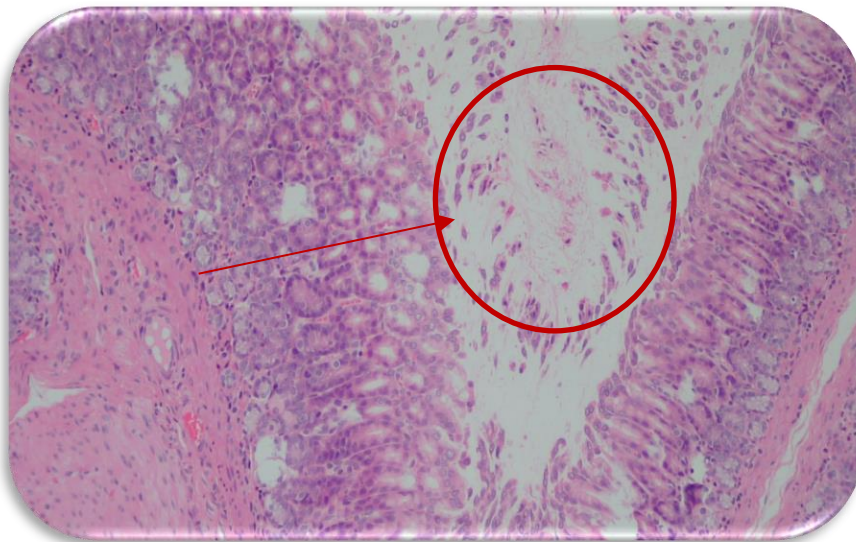
Modelo úlcera inducida por Ligadura pilórica				
	Blanco -	Blanco +	Omeprazol	Cáliz
Descamación del epitelio	0	3	2	2
Moco en la luz	0	1	2	1
Infiltrado MNs en la luz	0	2	0	2
Infiltrado PMNs en la luz	0	2	0	2
Queratina adherida al epitelio	0	1	0	1
Focos de congestión en la mucosa	1	2	2	2
Hemorragia en la mucosa	0	1	2	1
Focos de hemorragia en mucosa profunda	0	2	1	1
Necrosis del epitelio	0	1	0	1
Desorganización de glándulas	0	2	1	2
Disminución de células parietales	1	2	0	2
Infiltrado de PMNs en mucosa profunda	0	2	2	1
Edema en la submucosa	1	2	1	2
Infiltrado de PMNs en serosa	1	1	1	2
Infiltrado de MNs en serosa	1	1	1	2

## 8.6 Imágenes Histopatología

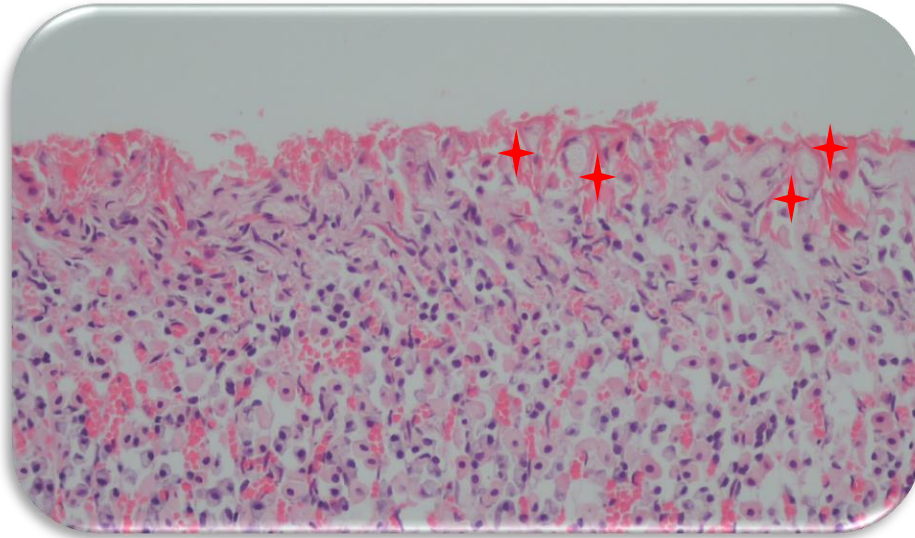


**Figura 20** Descripción histológica de estómago de ratón

**a** Porción mucosa, **b** Porción muscular de la mucosa, **c** Porción submucosa, **d** Porción muscular de la pared gástrica, **e** Porción serosa

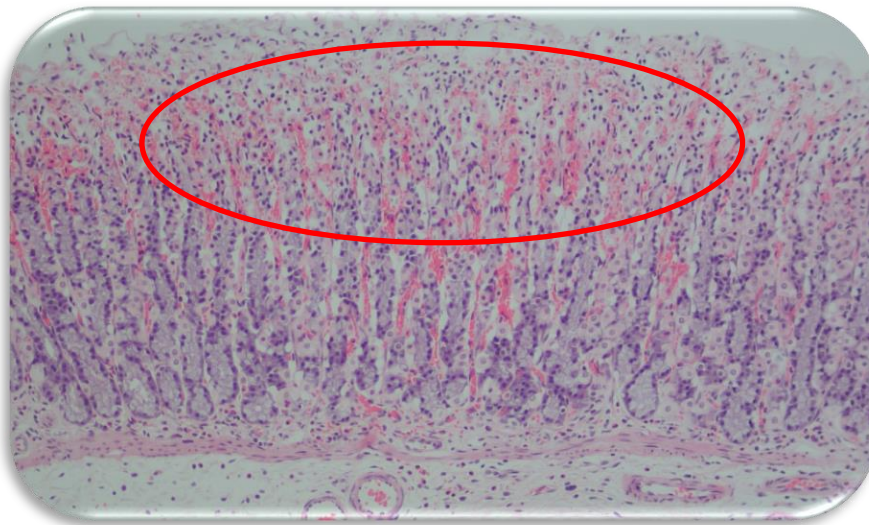


**Figura 21** Descamación severa de epitelio en estómago de rata, vista 10x



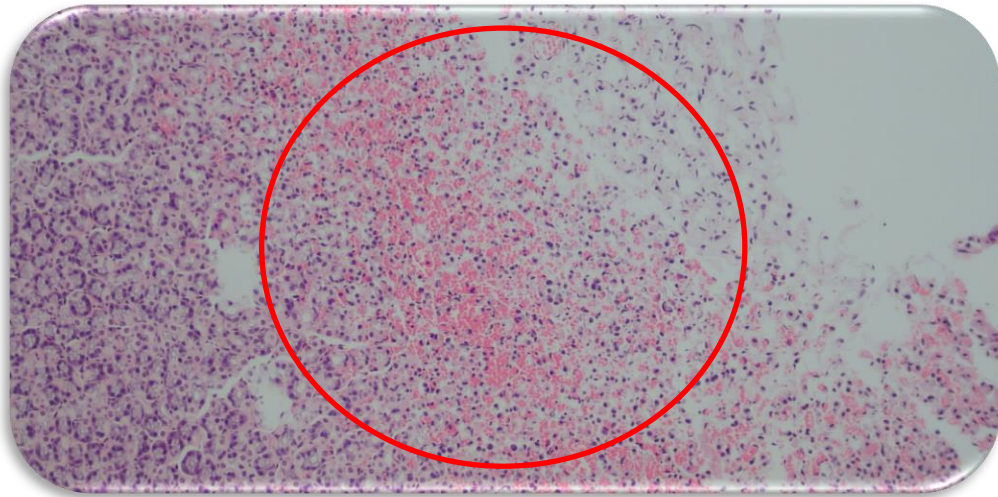
**Figura 22** Focos severos de queratina adheridos al epitelio, vista 10x

★ Queratina adherida al epitelio de la mucosa

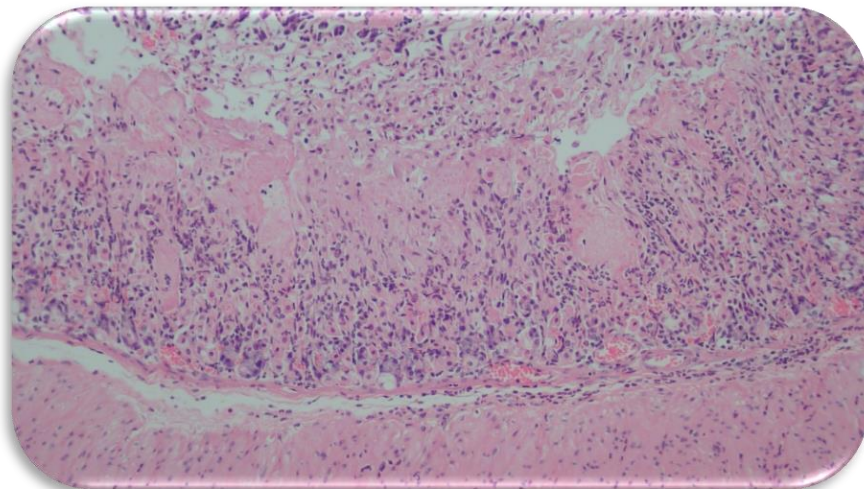


**Figura 23** Focos severos de congestión en la mucosa gástrica, estómago de rata, vista 10x

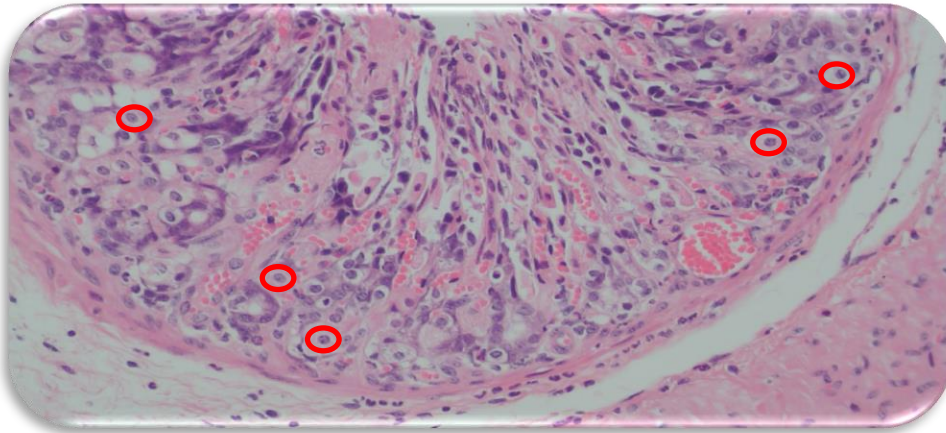




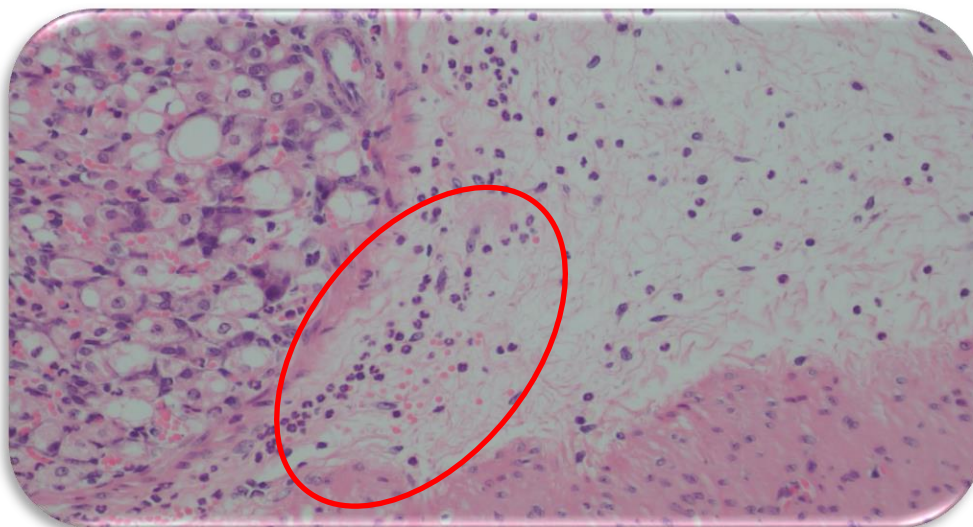
**Figura 24** Hemorragia severa en la mucosa gástrica, estómago de rata, vista 20x



**Figura 25** Disminución de células parietales gástricas, estómago de ratón, vista 10x



**Figura 26** Moderada infiltración de mononucleares en la mucosa gástrica, estómago de ratón, vista 20x



**Figura 27** Severa infiltración de polimorfonucleares en porción serosa gástrica, estómago de ratón, Vista 20x

## 8.7 Datos estadísticos MiniTab

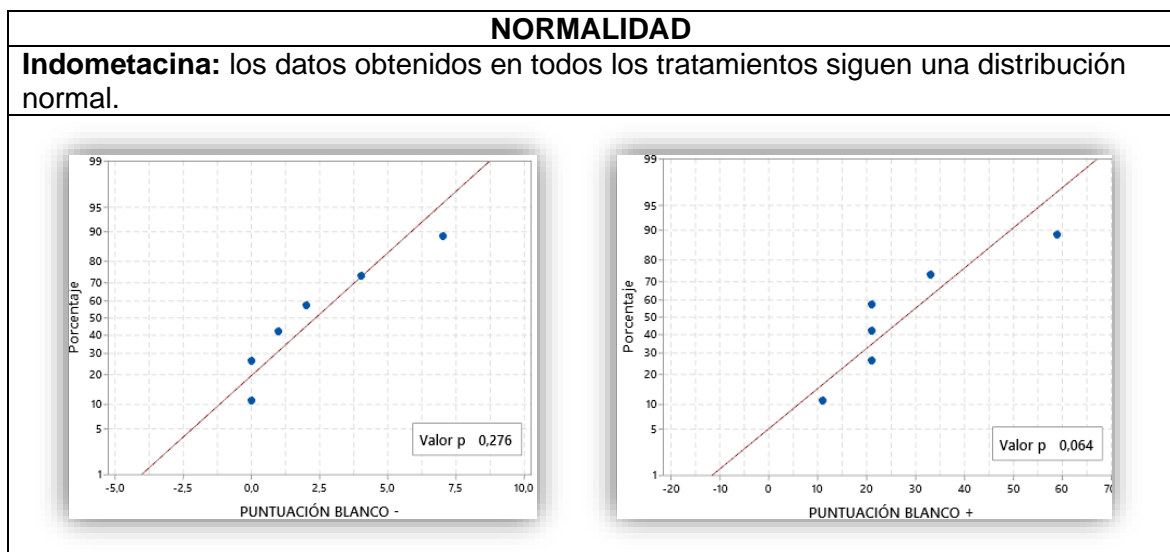
Para realizar las pruebas paramétricas de ANOVA y Tukey se debe dar cumplimiento a los supuestos estadísticos, los cuales fueron definidos bajo las hipótesis de prueba presentadas en la tabla 20.

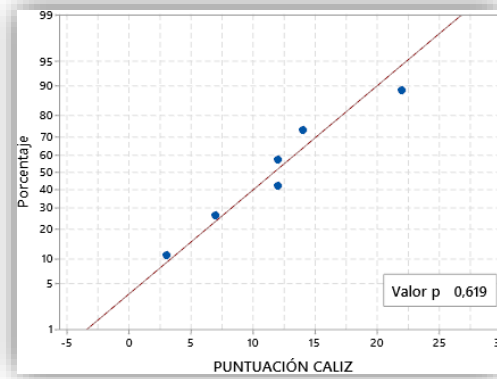
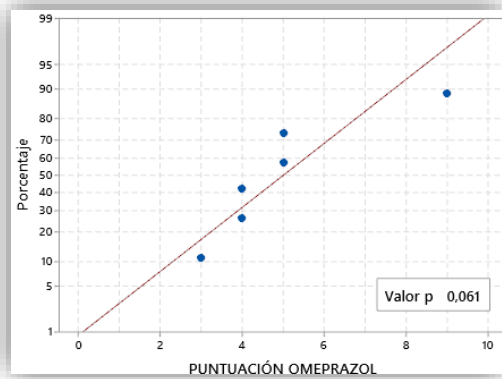
Tabla 31 Definición de hipótesis para supuestos estadísticos

SUPUESTO ESTADÍSTICO	HIPÓTESIS
NORMALIDAD	$H_0 =$ Los datos siguen una distribución normal.
	$H_a =$ Los datos no siguen una distribución normal.
HOMOCEDEASTISIDAD	$H_0 =$ Todas las varianzas son iguales.
	$H_a =$ Por lo menos una varianza es diferente.
INDEPENDENCIA	$H_0 =$ El orden de los datos es aleatorio.
	$H_a =$ El orden de los datos no es aleatorio.

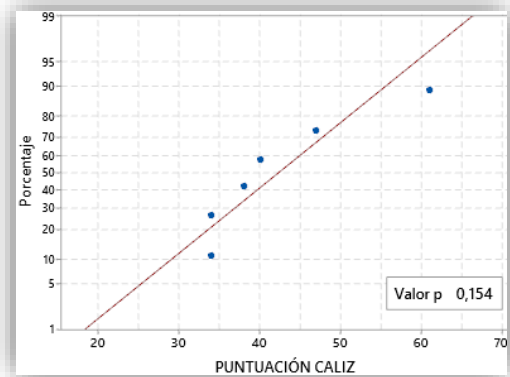
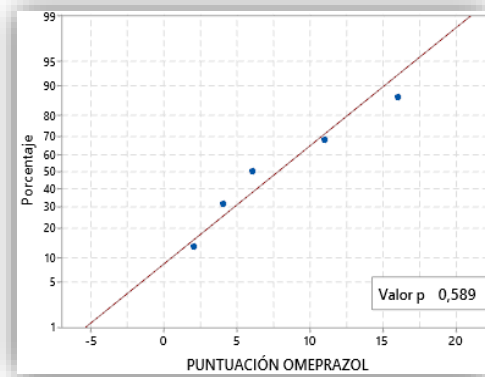
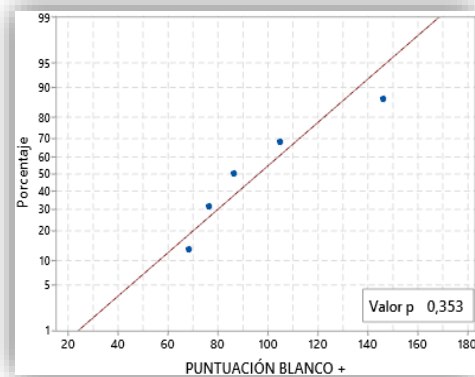
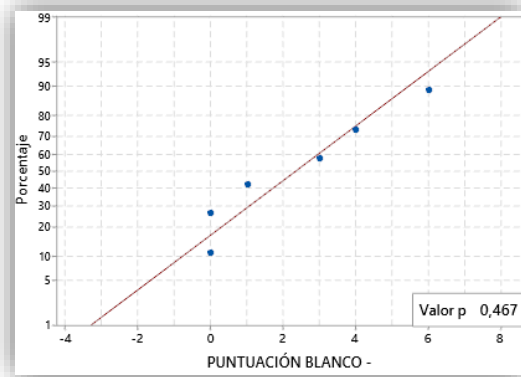
Con un nivel de significancia  $\alpha=0.05$ , se rechaza la hipótesis nula cuando el valor p es menor al nivel de significancia (Valor  $p < 0.05$ ) para cada uno de los supuestos, por tanto, se acepta la hipótesis nula cuando el valor p es mayor o igual a 0.05 (Valor  $p \geq 0.05$ ). A continuación, se presentan los resultados de los supuestos estadísticos para cada uno de los tratamientos en los diferentes análisis realizados. En caso de que no se cumpla alguno de los supuestos para alguno de los tratamientos dentro de cada uno de los estudios se deben realizar pruebas no paramétricas.

Tabla 32 Pruebas supuesto de normalidad

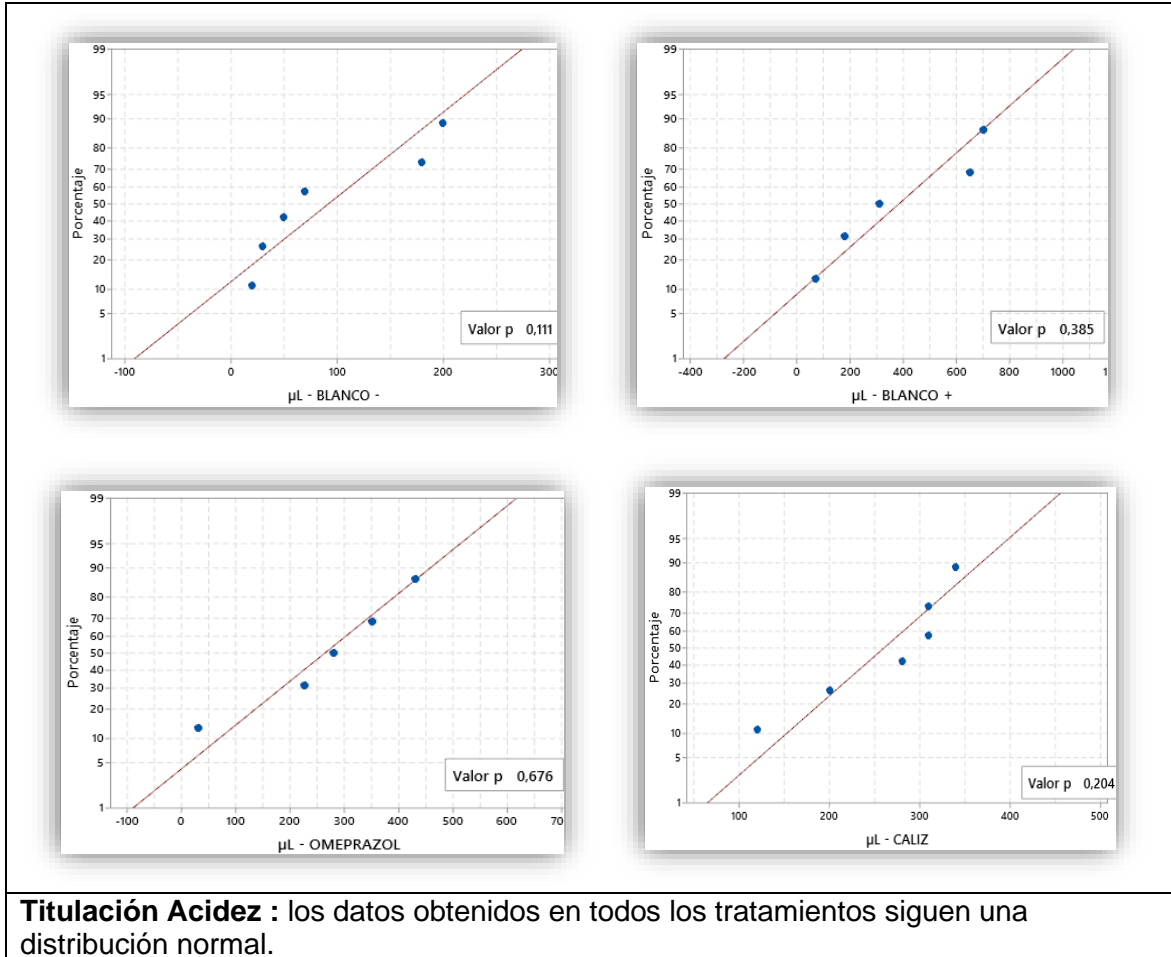


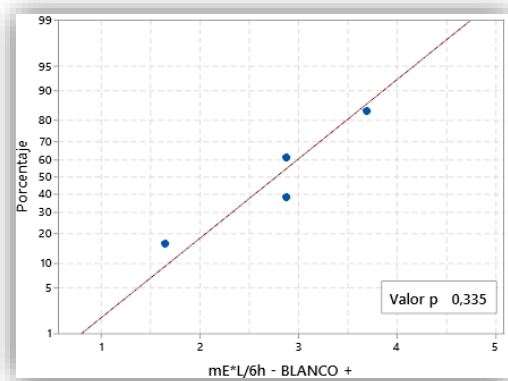
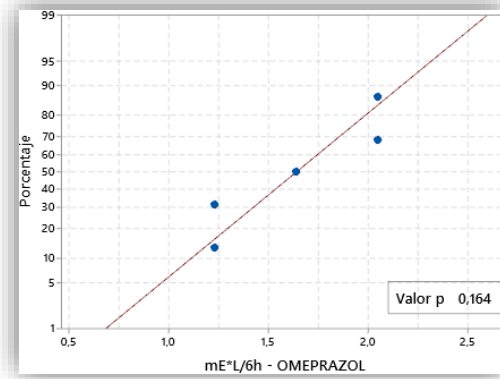
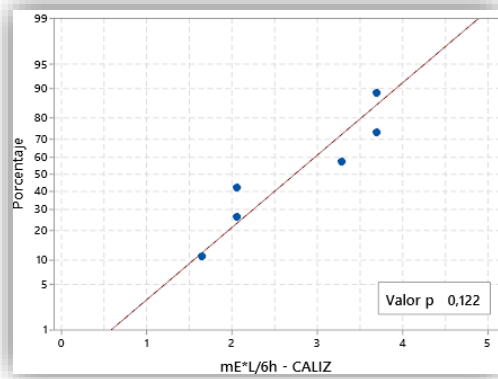


**Ligadura Pilórica:** los datos obtenidos en todos los tratamientos siguen una distribución normal.

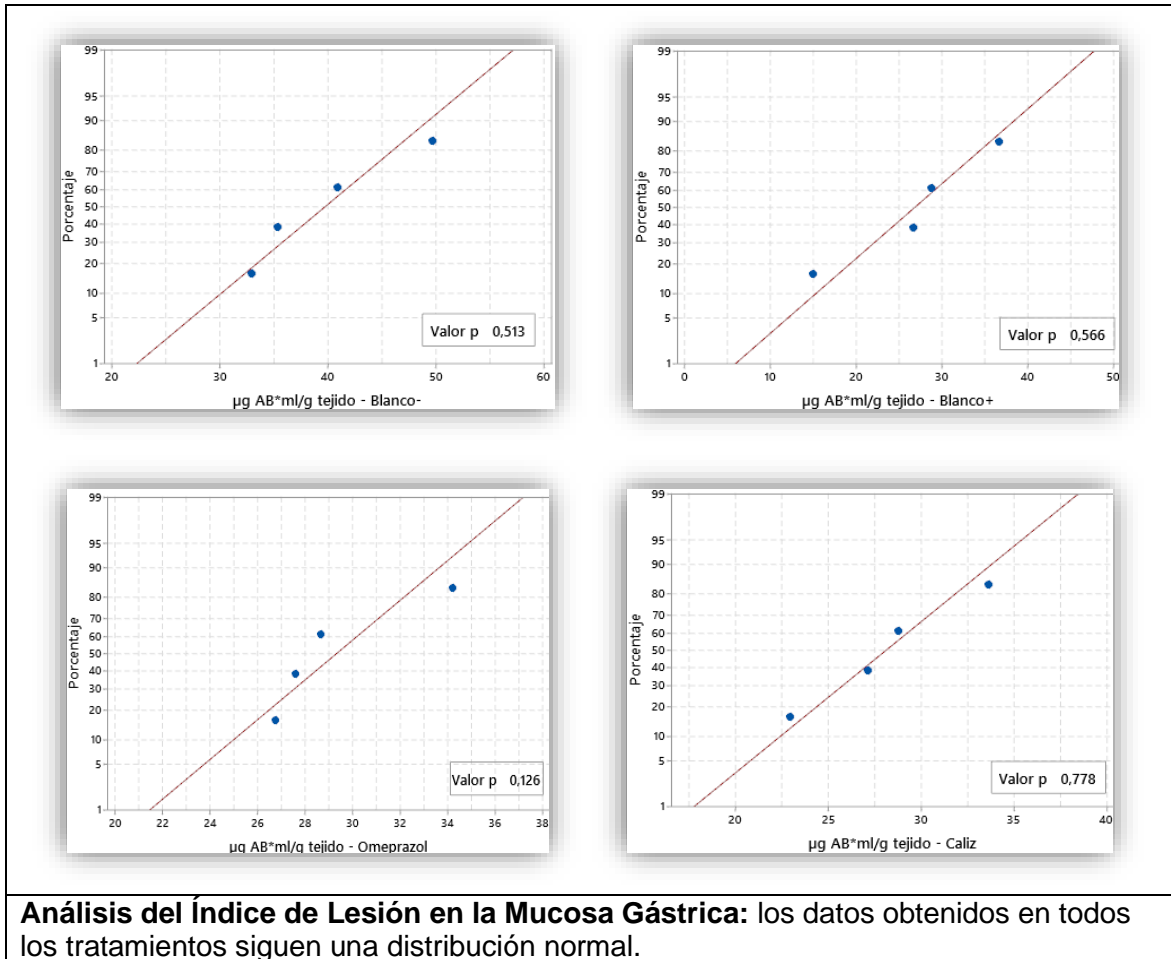


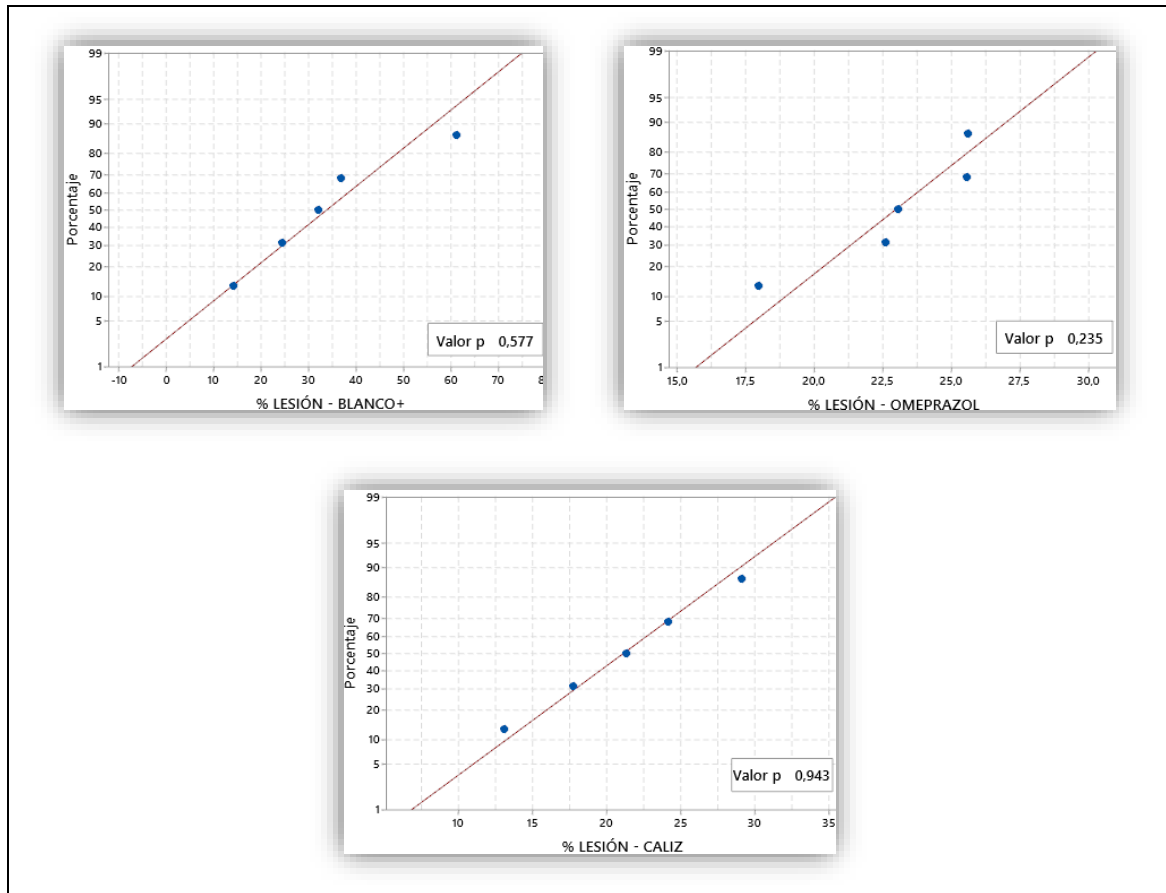
**Titulación Acidez – Volumen:** los datos obtenidos en todos los tratamientos siguen una distribución normal.





**Análisis de Moco en la Mucosa Gástrica:** los datos obtenidos en todos los tratamientos siguen una distribución normal.





**Tabla 33** Pruebas supuestos de Homocedasticidad

<b>HOMOCEASTICIDAD</b>		
<b>Estudio</b>	<b>Valor p</b>	<b>Cumplimiento</b>
Indometacina	0.237	Cumple
Ligadura Pilórica	0.063	Cumple
Titulación Ácidez – Volumen	0.051	Cumple
Titulación Ácidez	0.109	Cumple
Análisis de Moco en la Mucosa Gástrica	0.494	Cumple
Análisis del Índice de Lesión en la Mucosa Gástrica	0.119	Cumple



Tabla 34 Pruebas supuestos de independencia

INDEPENDENCIA			
Estudio	Valor p		Cumplimiento
Indometacina	Blanco-	0.480	Cumple
	Blanco+	0.077	Cumple
	Omeprazol	0.157	Cumple
	Cáliz	0.077	Cumple
Ligadura Pilórica	Blanco-	0.361	Cumple
	Blanco+	0.513	Cumple
	Omeprazol	0.513	Cumple
	Cáliz	0.157	Cumple
Titulación Acidez - Volumen	Blanco-	0.077	Cumple
	Blanco+	0.127	Cumple
	Omeprazol	0.663	Cumple
	Cáliz	0.724	Cumple
Titulación Acidez – Acidez:	Blanco+	0.317	Cumple
	Omeprazol	0.513	Cumple
	Cáliz	0.068	Cumple
Análisis de Moco en la Mucosa Gástrica	Blanco-	0.221	Cumple
	Blanco+	1.000	Cumple
	Omeprazol	0.317	Cumple
	Cáliz	0.221	Cumple
Análisis del Índice de Lesión en la Mucosa Gástrica	Blanco+	0.513	Cumple
	Omeprazol	0.127	Cumple
	Cáliz	0.081	Cumple