

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO

FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**



EFFECTO PROFILÁCTICO DEL EXTRACTO ACUOSO DE *Brassica oleracea* var. *capitata* SOBRE ÚLCERAS GÁSTRICAS EN *Rattus rattus* var. *albinus*

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

CÉSAR YORDANO VILLALOBOS MANTILLA

TRUJILLO, PERÚ

2017

La presente tesis ha sido revisada y aprobada por el siguiente jurado

Ing. Dr. Wilson Castillo Soto
PRESIDENTE

Med. Vet. José Villena Suárez
SECRETARIO

Med. Vet. Luis Ortiz Tenorio
VOCAL

Med. Vet. Mg. César Lombardi Pérez
ASESOR

DEDICATORIA

A Dios, el hacedor de todas las cosas,
que me ha creado y que ha puesto
don en mí para llevar su palabra a
las familias.

A mi madre, por creer en mí y
apoyarme durante todo este
camino.

AGRADECIMIENTO

A mi madre Sonia Mantilla por llevarme a los caminos de Dios.

A mi asesor el Med. Vet. Mg. César Lombardi Pérez por darme este tema de tesis que ha enriquecido mis conocimientos de inicio a fin. A la Dra. Carmen Marín Tello por su experiencia y guía en la ejecución de la misma.

A los investigadores Dunja Samec, Irina Amorim y Marco Rojas por su valioso aporte en la revisión de referencias y análisis de los resultados.

ÍNDICE

	Página
CARÁTULA	i
APROBACIÓN POR EL JURADO DE TESIS	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
INDICE	v
INDICE DE CUADROS	vii
INDICE DE FIGURAS	viii
INDICE DE ANEXOS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II.- REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA.....	3
2.1. Úlcera gástrica.....	3
2.2. Incidencia y etiología.....	6
2.3. Fisiopatología de la úlcera gástrica.....	7
2.4. Tratamiento.....	11
2.5. Etnoveterinaria.....	13
2.6. <i>Brassica Oleracea</i> var. <i>capitata</i>	13
2.7. Alimentos expuestos a calentamiento por microondas.....	17
2.8. Eutanasia en ratones.....	18
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
3.1. Lugar de ejecución.....	20
3.2. Preparación del extracto.....	20
3.3. Animales en estudio	20

3.4. Variable Independiente.....	20
3.5. Tratamientos.....	21
3.6. Metodología.....	21
3.7. Variable Dependiente.....	21
3.8. Evaluación de efecto sobre lesiones gástricas.....	21
3.9. Análisis estadístico.....	22
IV. RESULTADOS.....	23
V. DISCUSIÓN.....	33
VI. CONCLUSIONES.....	38
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	40
IX. ANEXOS.....	48

ÍNDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1: Descripción de los tratamientos.....	21
Cuadro 2. Promedios de índices de lesiones de evaluación macroscópica en mucosa gástrica.....	24
Cuadro 3. Parámetros ulcerógenicos en mucosa gástrica.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Página

Figura 1. Índices de lesiones de evaluación macroscópica en mucosa gástrica.....	23
Figura 2. Promedio de índices de lesiones de evaluación macroscópica en mucosa gástrica	25
Figura 3. Puntaje de la úlcera en mucosa gástrica.....	27
Figura 4. Índice preventivo en mucosa gástrica.....	28
Figura 5. Porcentaje de ulceración en mucosa gástrica.....	29
Figura 6. Microfotografía de estómago de Rata del Grupo Brassica (BR1), H&E 100X.....	30
Figura 7. Microfotografía de estómago de Rata del Grupo Ranitidina (RA1), H&E 100X.....	31
Figura 8. Microfotografía de Estómago de Rata del Grupo Ranitidina (RA2), H&E 100X.....	32

ÍNDICE DE ANEXOS

Página

Anexo 1. AINEs usados en la clínica equina.....	49
Anexo 2. AINEs aprobados para su uso en perros en Norteamérica.....	50
Anexo 3. AINEs licenciados para uso sistémico en gatos.....	51
Anexo 4. Efectos adversos de los AINEs en perros y gatos por cada 1'000 000 de administraciones de la droga.....	52
Anexo 5. Componentes vegetales de productos presentes en un consultorio veterinario y los usos correspondientes de acuerdo con rótulos y prospectos.....	53
Anexo 6. Constancia del museo natural de la muestra de la planta.....	54
Anexo 7. Categorización de la lesión gástrica según parámetros de evaluación macroscópica.....	55
Anexo 8. Parámetros ulcerogénicos.....	57
Anexo 9. Evaluación de las lesiones gástricas agudas del Grupo Control...	58
Anexo 10. Evaluación de las lesiones gástricas agudas del Grupo SF.....	59
Anexo 11. Evaluación de las lesiones gástricas agudas del Grupo BR.....	60
Anexo 12. Evaluación de las lesiones gástricas agudas del Grupo RA.....	61

RESUMEN

La presente investigación muestra el efecto profiláctico del extracto acuoso del repollo *Brassica oleracea* var. *Capitata* (400mg/kg) sobre úlcera gástrica inducida al quinto día con indometacina (75mg/kg) en 20 *Rattus rattus* var. *albinus* sometidos a una dieta balanceada calentada en microondas. Por eutanasia se extrajeron los estómagos para evaluar los índices de lesiones promedio y parámetros ulcerogénicos. El promedio de lesiones necro-hemorágicas correspondió a 20.2 puntos en animales que recibieron ranitidina versus 14.2 y 13.2 de animales que recibieron solución salina fisiológica y repollo respectivamente. El promedio de puntaje de úlcera fue de 29.8 en el grupo que recibió ranitidina y 25.4 y 23.2 para animales que recibieron solución salina fisiológica y repollo respectivamente. Ratas que recibieron *Brassica* tuvo efecto preventivo de 8.66 comparado con -17.32 del grupo sometidos al efecto de ranitidina.

Se concluye que el extracto acuoso de *Brassica oleracea* var. *capitata* sobre úlceras gástricas inducidas en *Rattus rattus* var. *albinus* tiene un efecto profiláctico moderado y está relacionado con la capacidad antioxidante de los compuestos fitoquímicos que posee el repollo.

ABSTRACT

The present research shows the prophylactic effect of the aqueous extract of *Brassica oleracea* var. *Capitata* (400mg / kg) on gastric ulcer induced on day 5 with indomethacin (75mg / kg) in 20 *Rattus rattus* var. *Albinus* fed with a balanced diet heated in microwave. By euthanasia the stomachs were extracted to evaluate the indices of average lesions and ulcerogenic parameters. The mean of necrohemorrhagic lesions corresponded to 20.2 points in animals receiving ranitidine versus 14.2 and 13.2 in animals receiving saline and cabbage respectively. The mean ulcer score was 29.8 in the ranitidine group and 25.4 and 23.2 in animals receiving saline and cabbage respectively. Rats given *Brassica* had a preventive effect of 8.66 compared to -17.32 of the group under ranitidine.

It is concluded that the aqueous extract of *Brassica oleracea* var. *Capitata* on gastric ulcers induced in *Rattus rattus* var. *Albinus* has a moderate prophylactic effect and is related to the antioxidant capacity of the phytochemical compounds possessed by the cabbage.

I. INTRODUCCIÓN

Las úlceras gástricas se han descrito en muchas especies de animales domésticos, éstas ocurren frecuentemente en caballos, perros y gatos; son medianamente frecuentes en cerdos y menos frecuentes en el ganado (Jankowski y otros, 2015). El mecanismo fisiopatológico común para el desarrollo de una úlcera es la estimulación de la secreción de ácido gástrico y la inhibición de las propiedades de la barrera de la mucosa gástrica (Parrah y otros, 2013).

El uso indiscriminado de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) causan lesión directa de la mucosa e interfieren con la síntesis de prostaglandinas (Hall y otros, 2009). Los AINEs son cruciales en el tratamiento de dolor agudo, como en el periodo perioperativo, y son la piedra angular en el tratamiento de la osteoartritis (OA) y otras condiciones dolorosas crónicas (Monteiro-Steagall y otros, 2013). Hunt y otros, 2015 en un estudio de farmacovigilancia en perros y gatos sostienen que el Meloxicam inyectable, Ketoprofeno inyectable, cimicoxib oral, mavacoxib oral y robenacoxib oral son las drogas que presentan la mayor frecuencia de efectos adversos como vómitos, diarrea hemorrágica, melena y hematemesis (Hunt y otros, 2015).

Los agentes antiulcerosos están asociados con varios efectos secundarios no deseados ello ha conllevado a la búsqueda de nuevos y seguros agentes gastroprotectivos no antibióticos y de fuentes naturales, particularmente vegetales (Zakaria y otros, 2015)

La terapéutica etnoveterinaria con el propósito de mantener o restaurar la salud animal juega un significativo rol en varias regiones del mundo (Ali-Shtayeh y otros, 2016), el alto costo de la atención veterinaria y la dificultad de adquirir drogas sintéticas han contribuido al desarrollo de

esta ciencia (Ritter y otros, 2012). En sudamérica la fitoterapia veterinaria es utilizada en Aguaruna, Perú; Isla Colares, Brasil y Sierras de Córdoba, Argentina, (Jernigan, 2009; Martínez y Luján, 2011; Ritter y otros, 2012), así mismo en Sao Paulo, Brasil y Ciudad de la Plata, Argentina, (Antonio y otros, 2015; Bartl y Pérez, 2015).

Brassica oleracea var. *capitata* (repollo) es una verdura crucífera utilizada en todo el mundo como un alimento y en medicina tradicional, se distingue fácilmente por sus flores y su corola en forma de cruz (Samec y otros, 2016). En la parte aérea del repollo se ha encontrado: ácido lisofosfatídico, glucosinolatos alifáticos, glucosinolatos índoles, glucosinolatos aromáticos, polifenoles como kaempferol, quercetina y rutina (Ahmed, 2012; Groenbaek, 2014; Tripathy y Afrin, 2016, Samec y otros, 2016). Estudios recientes sobre el extracto y jugo de repollo muestran sus bondades antiinflamatoria, antioxidante, cicatrizante de heridas y antimicrobiano (Ogbede y otros, 2014), razón que motivó evaluar el efecto profiláctico del extracto acuoso de *Brassica oleracea* var. *capitata* sobre úlceras gástricas en *Rattus rattus* var. *albinus*.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Úlcera gástrica

La fisiopatología de la ulceración gástrica es multifactorial e incluye daño físico a la mucosa gástrica, daño a la defensa de la mucosa y cambios químicos en la mucosa y en su proceso de reparación. Ninguna predilección por raza, edad o sexo se ha reportado para la enfermedad de la úlcera gástrica canina (Amorim y otros, 2016). Los factores agresivos incluyen ácido clorhídrico, pepsina, tripsina, estimulantes de secreción ácida, radicales libres de oxígeno, drogas (AINEs), factores activadores de plaquetas y ácidos biliares. Por otro lado, protectores de la mucosa gástrica incluyen moco gástrico, rápida regeneración epitelial, secreción de bicarbonato, producción de prostaglandinas, presencia de péptidos gastrointestinales y pancreáticos, la producción de factor de crecimiento epitelial y un adecuado flujo de sangre a la mucosa gástrica (Jankoswki y otros, 2015).

2.1.1. Úlcera gástrica en caballos

El síndrome de úlcera gástrica (SUGE) describe ulceración en la parte terminal del esófago, porciones no-glandulares y glandulares del estómago, y la parte proximal del duodeno. El síndrome de úlcera gástrica en equinos es complicado y tiene varias causas.

Prevalencias de 25% a 51% en jóvenes y 60% a 90% en adultos ha sido reportada. La prevalencia de úlcera gástrica es alta en caballos jóvenes en performance (<10 años de edad) y en pura sangre y caballos trotones en activo entrenamiento y carreras. Baja prevalencia se encontró en caballos de cuarto de milla altamente activos (Sprayberry y Robinson, 2015).

La mucosa glandular tiene más factores de protección que la

mucosa no glandular (Pagan, 1997). Las úlceras en la mucosa no glandular son causadas por exposición prolongada a ácido clorhídrico (HCL) y ácidos orgánicos como ácidos grasos volátiles (AGVs). El stress resultante del parto en caballos jóvenes o el stress de entrenamiento y confinamiento en caballos adultos puede llevar a la liberación en exceso de corticosteroides endógenos, que puede inhibir la síntesis de prostaglandinas. Caballos envueltos en entrenamientos y carreras tienen de 60% a 93% de prevalencia de úlceras gástricas. El ejercicio es probable que cause ulceración por retardar el vaciado gástrico, incrementar la secreción de ácido gástrico o ambos. Caballos corriendo en una cinta de alta velocidad incrementaron la presión abdominal y disminuyeron el volumen estomacal. La compresión del estómago durante el ejercicio intenso permite al ácido de la mucosa glandular refluir hacia la mucosa no glandular, llevando un daño por el ácido. La pobre performance en caballos de carrera ha sido correlacionada con incremento en severidad de la úlcera (Sprayberry y Robinson, 2015).

Los AINEs son más probables de causar úlceras cuando los caballos reciben dosis que son más grandes o administradas más frecuente de lo que es recomendado en las instrucciones del fármaco (Anexo 1). Sin embargo, dosis terapéuticas también se conoce que causan úlceras en caballos. Debería tenerse precaución al prescribir conjuntamente tanto AINEs como fenilbutazona y meglumina flunixinina porque potencia la aparición de úlceras. Un AINEs relativamente, firocoxib, es un inhibidor selectivo de la COX-2 y puede ser menos probable que cause úlceras gástricas. Esta droga puede ser una alternativa para tratar caballos con cojeras. Úlceras no fueron detectadas en caballos administrados con esta droga a 0.1 mg/kg dado oralmente cada 24 horas por 30 días (Sprayberry y Robinson, 2015).

Cuando un caballo es alimentado con una pequeña dieta de granos bajos en carbohidratos, el estómago se vacía significativamente más rápido que cuando el caballo es alimentado con una dieta grande y alta en carbohidratos. Esta última se mantiene en el estómago más tiempo y posiblemente se fermenta en AGVs y ácido láctico que reduce el pH gástrico y promueve la formación de úlcera gástrica. La alfalfa que contiene niveles altos de calcio y proteína sirve de buffer a los contenidos del estómago conllevando a que caballos alimentados con alfalfa tengan pocas úlceras y alto ph del jugo gástrico (Sprayberry y Robinson, 2015).

El síndrome más común en caballos jóvenes es la ulceración gástrica silenciosa o clínicamente inaparente. Los signos clínicos aparecen cuando las úlceras llegan a ser más grandes y se juntan. La diarrea y pobre apetito son los signos más frecuentes (Sprayberry y Robinson, 2015).

2.1.2. Úlcera gástrica en bovinos

Diferentes grupos de rumiantes pueden ser afectados por úlceras abomasales. Se ha dividido a las úlceras abomasales en 4 tipos, cada tipo produciendo distintos signos clínicos. Sin embargo, las úlceras Tipo 1: erosiones no perforantes en la mucosa abomasal, tienen leves o indetectables signos clínicos y no son usualmente diagnosticados hasta el sacrificio. En un reporte el 20.5% de vacas sacrificadas tuvieron úlceras abomasales de tipo I. La etiología y patogenia de las úlceras abomasales no son completamente conocidas. El estado clínico de los animales, nutrición, enfermedades concurrentes y factores de estrés han sido propuestos como los probables factores causantes (Tajik y otros, 2012). Las úlceras en terneros han sido reportadas debido a la ingestión

de largos volúmenes de leche y fuerte peristalsis en la parte pilórica. Esto puede llevar a isquemia y subsecuente necrosis de la mucosa. En terneros alimentarlos con fibra gruesa o con leche dos a veces al día, les predispone a ulceración abomasal (Hund y otros, 2016). Se cree que los animales clínicamente normales tienen úlceras Tipo I y los animales con signos clínicos de enfermedad a veces tienen úlceras Tipo 2, 3 y 4, pérdida severa de sangre, peritonitis local y peritonitis difusa respectivamente (Tajik y otros, 2012). Los signos clínicos de la enfermedad incluyen letargo, distensión abdominal con timpanismo, cólicos, bruxismo, distensión fluida del abomaso, diarrea, y muerte. La laparotomía exploratoria es la forma definitiva para diagnosticar úlceras antemortem (Steiner y Baumgartner, 2009). El efecto económico de las erosiones abomasaes en rumiantes aún no han sido investigadas, sin embargo, el desconfort físico que resulta en una reducción del consumo de alimento y de ganancia de peso, han sido propuestas como probables causas de pérdidas (Tajik y otros, 2012).

2.2. Incidencia y etiología

En perros, la úlcera gástrica ha sido encontrada en animales jóvenes y adultos, pero la mayor prevalencia es encontrada en animales maduros. De igual modo, los animales atletas sufren más de úlcera gástrica comparada con toda la población canina. Estudios con endoscopia han revelado úlceras gástricas en un 48.5% dentro de atletas caninos. A diferencia de humanos con falla renal en cuales la úlcera gástrica predomina, necrosis gástrica y ulceración parece ser poco frecuentes en perros con falla renal, pues la incidencia fue de 3.6% (Parrah y otros, 2013).

La úlcera gástrica puede ser causada por diversos factores y estos factores pueden variar de condiciones inflamatorias causadas por

fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y esteroideos, como glucocorticoides, para el tratamiento de diversas enfermedades, además de los tumores primarios y secundarios de estómago, enfermedad sistémica, la ingestión de veneno y otras sustancias nocivas. Las úlceras se han reportado en perros, roedores, caballos y humanos, secundarias a las administraciones de una variedad de fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyendo a piroxicam, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, indometacina y ketorolaco. Los antiinflamatorios no esteroideos también están incriminados como causa de ulceración gástrica por el tratamiento de otras enfermedades primarias como enfermedad del disco intervertebral, carcinoma de estómago, linfoma gástrico intestinal. El gastrinoma y la enfermedad diseminada de mastocitos son también responsables de la úlcera gástrica. Las úlceras gástricas se han notificado después de que los perros han sufrido enfermedades sistémicas como enfermedad hepática, renal, enfermedad de Addison y síndrome de choque circulatorio. Una gama de toxinas exógenas puede causar ulceración gástrica. La ingestión de químicos para limpieza del hogar, plomo y diversas plantas pueden dañar directamente la mucosa gástrica. Tres perros siguiendo administración de fenol (dosis total de 2.430 mg de fenol) experimentaron ulceración oral y gástrica severa. La ulceración gástrica, como una complicación quirúrgica, se ha registrado después del autotrasplante de ovario al drenaje de la vena porta como un posible método de prevención de la obesidad en perras ovariectomizadas (Parrah y otros, 2013).

2.3. Fisiopatología de la Úlcera gástrica

Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos para la evolución de la úlcera gástrica. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico común subyacente es la estimulación de la secreción de ácido gástrico e inhibición de las propiedades de la barrera de la mucosa gástrica. Los trastornos de

secreción de ácido son infrecuentes en animales de compañía, pero los trastornos de la barrera mucosa son bastante comunes. (Parrah y otros, 2013).

En perros, el mecanismo fisiopatológico de ulceración gástrica es multifactorial, por lo tanto, deriva de cualquier proceso, incluyendo daño físico a la mucosa gástrica, deterioro de la defensa de la mucosa y alteración química de la mucosa y de su proceso de reparación. La alteración física de la mucosa que se produce normalmente con el paso de los restos de partículas de comida se corrige rápidamente. Las úlceras se desarrollan a partir de una única ruptura física con trauma sostenida o significativa (cuerpos extraños gástricos e implantes quirúrgicos). La mucosa gástrica tiene una variedad de mecanismos de defensa que protegen y mantienen la integridad epitelial. La capa epitelial gástrica está en un estado continuo de renovación, las células mucosas de la superficie se renuevan en 3 días, mientras que las profundas células mucosas del cuello se renuevan en 7 días. La mucosa recibe 70% o más el flujo sanguíneo gástrico para mantener la protección y funciones digestivas. Los niveles fisiológicos de los corticosteroides pueden ser críticos en mantener el flujo sanguíneo adecuado. Además, el flujo sanguíneo es apoyado por la prostaglandina, que también aumenta la producción de bicarbonato en la mucosa. La mucosa tiene una alta viscosidad, adhesión, y forma fácilmente una película de revestimiento al epitelio que puede ser evaluado en la radiografía. Esta capa mucosa no es digerida por la pepsina. Esta tiene permeabilidad selectiva y atrapa el fluido alcalino, creando una zona de amortiguamiento contra el ambiente nocivo o ácido. El ion bicarbonato, producida por las células parietales y secretado activamente en la superficie luminal también actúa como un tampón químico (Parrah y otros, 2013).

El mecanismo de defensa de la mucosa puede verse afectada por muchos medios. Las drogas antiinflamatorias no esteroideas en

general inhiben la vía de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) a través del cual se forman las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico (Anexo 2 y 3). Las prostaglandinas (PG) que son beneficiosas para el estómago se crean a través de la vía de la COX 1. Sin el flujo de sangre de estas PG beneficiosas, la producción de moco y bicarbonato gástrica se reducen (Anexo 4). Los corticosteroides aumentan la producción de ácido gástrico y reducen la formación de PG promoviendo así el desarrollo o persistencia de las úlceras gástricas. La injuria espinal puede contribuir al desarrollo de úlceras gástricas a través de la alteración de la circulación gástrica y la motilidad (Parrah y otros, 2013).

El síndrome de shock circulatorio reduce el suministro de sangre al estómago y éste resulta en acidosis debido a la mala perfusión, ambas reducen la entrega de ion bicarbonato para las células superficiales. En los animales con insuficiencia renal, la uremia ha sido postulada que resulta en una lesión vascular difusa de la mucosa de la lámina propia con subsiguiente daño epitelial de la anoxia (Parrah y otros, 2013).

La injuria química a la mucosa gástrica proviene de compuestos endógenos (HCl, ácidos biliares, y mucosa, deterioro de la defensa de la mucosa y las enzimas pancreáticas) o HCl exógeno. En los perros, *Helicobacter pylori* aumenta de forma experimental la producción de gastrina por las células G endocrinas, lo que aumenta la producción de HCl por las células oxínticas. Si, la infección por *Helicobacter pylori* es clínicamente significativa en perros y gatos, aún es discutible. Tanto la histamina como la gastrina son mensajeros principales que estimula la producción de HCl por las células parietales a través de un proceso de adenosina monofosfato cíclico mediada por un proceso secretorio. Los animales con tumores de mastocitos y mastocitosis han incrementado la concentración de histamina en circulación y están predispuestos a la

formación de úlceras gástricas. Los procesos de enfermedad que disminuyen la eliminación de circulación de gastrina o la histamina tales como la insuficiencia renal o hepática, o que patológicamente aumentan los niveles circulantes de gastrina, como gastrinomas, aumentan la producción de HCl. Varios mecanismos de retroalimentación positiva también pueden aumentar la producción de ácido gástrico. Cuando la barrera epitelial es interrumpida por cualquier medio, el HCl es absorbido a través de la mucosa (ácido retrodifusión) y a través de la estimulación del sistema nervioso intrínseco; que desencadena la liberación de más de HCl y pepsina. El HCl también estimula directamente las células cebadas del tejido para liberar histamina, lo que resulta en más secreción de HCL. El duodeno juega un papel en la supresión de la gastrina patológica y la liberación de HCl en animales normales. Si la salida gástrica está alterada quirúrgicamente, por ejemplo, (gastoyeyunostomia), las úlceras son más propensas a desarrollarse. Los contenidos duodenales (ácidos biliares y enzimas pancreáticas) pueden irritar la mucosa gástrica, aunque la evidencia sugiere que estos compuestos sin la alteración del metabolismo celular en la mucosa no inducen ulceración. Las toxinas exógenas como el plomo pueden dañar directamente la mucosa gástrica (Parrah y otros, 2013).

Las enfermedades sistémicas como la disfunción hepática pueden resultar en la disminución de la excreción de diversos xenobióticos y resultando en sus efectos secundarios que producen. El Ketorolaco se conjuga por el hígado a un metabolito inactivo y se excreta por el riñón, las enfermedades hepáticas concurrentes pueden prolongar su duración de su actividad y de ese modo aumentar la gravedad de los efectos secundarios que incluyen gastroulceración intestinal presente.

2.3.1. Dosis ulcerogénica de Indometacina

En las ratas, los AINEs tales como indometacina inducen ulceraciones gastrointestinales. Una única alta dosis oral de indometacina produce lesiones erosivas en la mucosa gástrica en 4 a 6 horas. En ratas la administración de AINEs por varios días induce úlceras profundas, erosivas perforando el intestino delgado (Montero, 2009).

Adinortey y otros, reportan que la dosis de indometacina para causar lesiones úlcero-génicas es de 40 a 100mg/kg (Adinortey y otros, 2013).

Akpamu y otros, compararon dosis ulcerogénicas de indometacina administrando 20, 30 y 50 mg/kg a ratones en donde la última fue acompañada de lesiones severas e importantes cambios en el comportamiento. Esto puede ser explicado por el hecho que usualmente las lesiones son dosis-dependiente (Akpamu, 2013).

Seguí el modelo de inducción química de úlcera gástrica con indometacina realizada por Montero y otros. En el cual al quinto día del experimento se administra a los ratones una única dosis alta de 75mg/kg de indometacina vía oral (Montero y otros, 2015).

2.4. Tratamiento

1. Fluidoterapia, si el animal esta deshidratado.
2. Restricción de consumo oral de alimentos y fluidos.
3. Antiácidos orales conteniendo hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio dado por cuatro o seis veces diarias pueden ayudar (Nelson y Couto, 2014).

4. Antagonistas de los receptores de la H₂: cimetidina, vía oral 2 a 3 veces diariamente; ranitidina, dos veces diarias.
5. Omeprazol: vía oral una vez diaria.
6. Sucralfato (carafato): Vía oral de 2 a 4 veces diariamente; se une al sitio de la úlcera, protegiéndola del daño, está también puede unirse a otras drogas y no debería darse al mismo tiempo que otros medicamentos.
7. Misoprostol: Vía oral 2 a 3 veces diarias, esta droga protege en contra del daño a la mucosa gástrica y decrece la secreción acida (Summers, 2014).

Pocos efectos secundarios, con la excepción de diarrea transitoria y alteración de la microbiota gastrointestinal (Garcia-Mazcorro y otros, 2012), han sido descritos con supresión de ácido a corto plazo en perros y gatos. Esomeprazol, omeprazol y cimetidina son inhibidores del citocromo 450 (CYP) y por eso pueden interferir con otras drogas metabolizadas por CYP. Sin embargo, ningún estudio publicado ha evaluado los efectos de administración prolongada de dosis terapéuticas de supresores de ácido en perros y gatos. La terapia crónica supresora de ácido ha sido asociada con efectos adversos en humanos incluyendo neumonía, diarrea asociada a *Clostridium difficile* (Freedberg y otros, 2014), sobrecimiento bacterial o de hongos, trombocitopenia, deficiencias de electrolitos y vitaminas, metabolismo óseo alterado (Ament y otros, 2012). Una investigación está en proceso en el laboratorio del autor para evaluar los efectos de una terapia prolongada con omeprazol en gatos saludables. Actualmente, un uso judicioso de terapia el omeprazol está contraindicado para el tratamiento crónico lo que obliga a gran porcentaje de la población el empleo de productos naturales para tratar su enfermedad, ya sea exclusivamente con plantas o complementándolos con medicamentos de síntesis (Tolbert, 2016).

2.5. Etnoveterinaria

La terapéutica etnoveterinaria preparada por humanos para el propósito de mantener o restaurar la salud animal juega un significativo rol en varias regiones del mundo (Ali-Shtayeh y otros, 2016). Algunos factores como el alto costo de los servicios veterinarios y la dificultad de adquirir drogas sintéticas han contribuido al desarrollo de esta ciencia (Ritter y otros, 2012). En Sudamérica existen estudios de fitoterapia veterinaria rural usada en Aguaruna, Perú; Isla Colares, Brasil y Sierras de Córdoba, Argentina, (Jernigan, 2009; Martínez y Luján, 2011; Ritter y otros, 2012). Y de veterinaria urbana en Sao Paulo, Brasil y Ciudad de la Plata, Argentina, (Antonio y otros, 2015; Bartl y Pérez, 2015). En el estudio de Bartl y Pérez se encontró que un médico veterinario de Mar de Plata usaba la Sangre de grado (*croton lecheri*) como tratamiento para la úlcera gástrica (Bartl y Pérez, 2015). En el mismo estudio se analizó los productos de uso cotidiano, corroborándose la presencia de 21 productos con componentes vegetales declarados en los rótulos de envases y prospectos, pero desconocidos por el profesional (Anexo 5). Existiendo un gran interés por el uso de plantas locales (Ali-Shtayeh y otros, 2016).

2.6. *Brassica Oleracea var. capitata*

El repollo blanco (*Brassica oleracea var. capitata f. alba*) se encuentra entre los vegetales más cultivados en el mundo (Anexo 6). Pertenece al género *Brassica* y la familia de la mostaza, *Brassicaceae (Cruciferae)*. *Brassicaceae* es un grupo monofilético de 338 géneros conocidos y aproximadamente 3700 especies distribuidas por todo el mundo excepto en la Antártida. Se trata de una familia natural, fácilmente distinguible por las flores (Corola en forma de cruz, y estambres tetradinamos) y frutos (silicuas

características). La mayor especie vegetal de la familia es *B. oleracea*, que incluye variedades como el brócoli y la coliflor (var. *botrytis*), col o repollo blanco (var. *capitata*), la col rizada (var. *acephala*), col rábano (var. *gongylus*) y otros de Bruselas (var. *gemmifera*). La col blanca pertenece al grupo *capitata*, que debe su nombre a la palabra latina 'cápita'. Como dice la palabra, las hojas son formadas en características cabezas de la col, los cuales pueden variar en forma, color y textura de la hoja, lo que resulta en un gran número de variedades de col con potencial de cultivo en diversas condiciones climáticas (Šamec y otros, 2016).

La col blanca es barata, aunque muy nutritiva fuente de alimentación que proporciona nutrientes y fitoquímicos que promueven la salud. Los fitoquímicos han llamado mucho la atención científica reciente y es bien conocido que la col es una significativa fuente de glucosinolatos, compuestos fenólicos, carotenoides y varias vitaminas (Šamec y otros, 2016).

2.6.1. Constituyentes fitoquímicos

Ácido lisofosfatídico, glutamina, glucosinolatos alifáticos como glucoiberin, progoitrin, glucorafanina, sinigrina, gluconapina; glucosinolatos indoles como 4-OH-glucobrasicina, glucobrasicina, 4-Me- glucobrasicina, neoglucobrasicina; glucosinolatos aromáticos como gluconasturtina; glucosinolatos desdoblados como nitrilos, isotiocianatos, tiocianatos; polifenoles como kaempferol, quercetina y rutina (Ahmad, 2012; Groenbaek, 2014; Tripathy y Afrin, 2016, Samec y otros, 2016).

2.6.2. Usos medicinales y beneficios del repollo

Los efectos beneficiosos de la salud del repollo han sido asociados con la presencia de compuestos bioactivos con probada actividad antioxidante. El extracto acuoso de repollo fue encontrado de ser capaz de inhibir la peroxidación lipídica. En la medicina tradicional eso conocido el común uso del repollo para prevenir o tratar varias inflamaciones. Se indicó que los polisacáridos extraídos del repollo, por agua caliente, tenían actividad fijadora de complemento y puede jugar un rol importante en la actividad antiinflamatoria del repollo (Šamec y otros, 2016).

El repollo tiene una larga historia en el tratamiento de diferentes problemas gastrointestinales. Carvalho y otros, evaluaron la actividad antiulcerogénica de extracto acuoso del repollo en modelos animales. El extracto de repollo inhibió significativamente la formación de úlceras inducidas por agente químico, y los resultados justifican el beneficio en la salud por esta planta en el manejo de los desórdenes gástricos (Šamec y otros, 2016).

2.6.3. Sustentación de la actividad antiulcerosa del repollo

El repollo presenta el ácido lisofosfatídico (ALF o LPA en inglés). Este es un mediador de lípidos que está envuelto en una variedad de respuestas fisiológicas, como la cicatrización de heridas. Este fosfolípido muestra una actividad antiulcerogénica (Lee, 2016; Tripathy y Afrin, 2016).

Se reportó que la ingestión de col fresca reduce el periodo de cicatrización de las úlceras del estómago. Sin embargo, no se sabía qué ingredientes de la col eran los responsables de aliviar los efectos de la úlcera gástrica. Tanaka y otros, mostraron que el ácido lisofosfatídico

de la hoja de col indujo la proliferación y migración de fibroblastos 3T3 y también mostró que esta célula expresa ALF1 endógeno, ALF2 y ALF4. Además, los ácidos lisofosfatídicos de la col aumentaron la migración de la línea celular similar al epitelio gástrico, HGC-27. Curiosamente, masticando hojas de col en la boca se produce ALF a partir de fosfolípidos como el ácido fosfatídico y la ingestión de hojas de col puede ayudar a curar daños gástricos derivados de varias causas. Recientemente, Tanaka y otros, mostraron que la administración oral de ALF, así como de ácido fosfatídico atenúa la lesión de la mucosa del estómago inducida por aspirina, apoyando a la idea de que el ALF se podría utilizar para atenuar los efectos secundarios de la aspirina en el estómago (Lee y otros, 2016).

En los estudios del mecanismo antiúlcerosa gástrica del ALF, Tanaka y otros. (2014) mostraron que el tratamiento con el ALF estimuló la producción de prostaglandina E2 (PGE2) en ratones. El ALF incrementó el nivel de ARN mensajero (ARNm) de ciclooxigenasa COX-2 pero no de COX-1. Además, análisis de inmunofluorescencia usando un anticuerpo en contra de receptor de ALF2 mostró que las foveas gástricas de ratón expresaron el receptor ALF2 en el lado apical de la membrana plasmática. Estos resultados muestran que los ALFs derivados de plantas pueden contribuir a la integridad epitelial de la mucosa estomacal por estimulación de la producción de PGE2 vía la activación del receptor ALF2 (Lee y otros, 2016).

2.6.4. Dosis anti-ulcerogénica del repollo en ratones

Dawud hizo estudios de toxicidad de extracto acuoso de *Brassica oleracea* var. *capitata* en ratas indicando que no existe un efecto letal al menos en dosis oral de 5000mg/kg/día. En el estudio demostró que

los extractos en concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg tienen un efecto profiláctico dosis-dependiente y que el pretratamiento con cimetidina (50mg/kg) se comparó en eficacia a la concentración de 200mg/kg. La histopatología del tejido gástrico de ratas de tratamientos con 100 y 200 mg/kg de extracto acuoso indicaron que fueron menos protectivos en las células de la mucosa gástrica comparados con el tratamiento de 400mg/kg (Dawud, 2008).

2.7. Alimentos expuestos a microondas

La calidad de vida en términos de ingreso, gasto y estilo de vida ha mejorado con el desarrollo económico. Cada método de cocción puede destruir las vitaminas y otros nutrientes en los alimentos. Los factores que determinan el alcance son cuánto tiempo se cocina la comida, la cantidad de líquido que se utiliza y la temperatura de cocción. Los hornos de microondas calientan los alimentos a través de un proceso de creación de fricción molecular, pero esta misma fricción molecular destruye rápidamente las delicadas moléculas de vitaminas y fitonutrientes que se encuentran naturalmente en los alimentos (Raghuvanshi y Mathur, 2013).

Los estudios histológicos con brócolis calentados y zanahorias han revelado que las estructuras moleculares de los nutrientes se deforman por la inversión de alta frecuencia de la polaridad. La inversión de la polaridad inducida por microondas hace que las células en los nutrientes lleguen a convertirse en destructivamente polarizadas, posiblemente permitiendo la creación de radicales libres (Raghuvanshi y Mathur, 2013).

Se informó que el calentamiento por microondas causó pérdida apreciable (30-40%) de vitamina B12 debido a la degradación de la molécula de vitamina B12 por calentamiento por microondas. la conversión de la

vitamina B12 a los productos de degradación de vitamina B12 inactivos se produce en los alimentos durante el calentamiento por microondas. Un estudio escandinavo de la cocción de los espárragos encontró que el microondas causó una reducción en vitamina C. También se demostró que las microondas causan un mayor grado de "proteína desdoblamiento" que la calefacción convencional (Raghuvanshi y Mathur, 2013).

2.7.1. Especies Reactivas de oxígeno

El tracto gastrointestinal es una fuente fundamental de especies reactivas de oxígeno (EROs). EROs incluyen compuestos radicales como superóxido, radicales de hidroxilo, lípidos hidroperóxidos, malon-di-aldehído y componentes radicales no reactivos que incluyen oxígeno atómico, peróxido de hidrógeno, ácido hipoclorhídrico, cloraminas y ozono. Estas pequeñas moléculas centradas en oxígeno contienen electrones capa-valentes dañados que son inestables y altamente reactivos con proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos dentro de las células. Los principales antioxidantes enzimáticos son superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, catalasa y superóxido reductasas. SOD y Catalasa proveen las principales defensas antioxidantes en contra de EROs. Alteraciones del balance entre EROs y la capacidad de detoxificar rápidamente productos intermedios conllevan a estrés oxidativo.

2.8. Eutanasia en ratones

Según la Asociación Médica Americana de Veterinaria (AVMA) y sus directrices para eutanasia en ratones, una inyección de un fármaco barbitúrico esta entre los métodos aceptables. En este caso por el peso y tamaño del ratón la vía intravenosa se considera impráctica, por eso la vía ideal es la intraperitoneal, pero en el caso de que el animal

responda de manera inadecuada a la sujeción se puede optar por la vía intracardiaca. En vertebrados puede ser lenta el pasaje a través de la fase 1 y 2 de anestesia por eso se debe colocar a los ratones en pequeños recintos en áreas calmadas para minimizar la excitación y trauma. La dosis de eutanasia es típicamente tres veces la dosis anestésica (Leary y otros, 2013).

Para la confirmación de la muerte del animal se sigue algunos criterios que incluye falta de pulso, falta de respiración, falta de reflejo corneal, falta de reflejo a un pinchazo en un dedo, inhabilidad para escuchar sonidos respiratorios y cardiacos, palidez de las membranas mucosas y rigor mortis (Leary y otros, 2013).

Entre los barbitúricos aceptados está el Pentobarbital. Se utilizará la presentación comercial para perros, Penta-hypnol que contiene 6.50g de Pentobarbital sódico en 100 ml de solución (Agrovvetmarket, 2016). La dosis de anestesia para el ratón es de 30 – 40 mg/kg (S.E.A. Animalario OMG, 2005).

La sobredosis para eutanasia es de 90mg/kg. Si los ratones pesan 250mg. Se necesita 22.5 mg de pentobarbital. Es decir, se necesita 0.34ml para inducir una sobredosis de pentobarbital en el animal y lograr eutanasiarlo.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Farmacología de la Universidad Privada Antenor Orrego y en el bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo. Los análisis histopatológicos se realizaron en el laboratorio de histopatología veterinaria de la Universidad Privada Antenor Orrego.

3.2. Preparación del extracto (Dawud, 2008).

- Aproximadamente 100g de Brassica Oleracea fueron machacados y cortados en pequeños pedazos que se mezcló con 100 ml de agua destilada en una licuadora.
- La mezcla obtenida se colocó en una agitadora mecánica y se macero exhaustivamente.
- El extracto fue concentrado en baño maría a 40°C y el filtrado se evaporó en vacío.
- El residuo posteriormente se preservó como extracto.

3.3. Animales en estudio

- Fueron utilizados 20 ratones adquiridos del Bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, con un peso promedio de 250 g, alimentados con dieta balanceada expuesta a calentamiento por microondas y agua *ad libitum*.

3.4. Variable Independiente

Brassica oleracea var. *Capitata* en extracto acuoso.

3.5. Tratamientos

Los tratamientos se detallan en el cuadro 1.

Cuadro 1: Descripción de los tratamientos.

Tratamiento	Dosis del tratamiento
Agua (Control)	1ml/100 g de peso vivo
Solución Salina Fisiológica	1ml/100g de peso vivo + AINES
Ranitidina	50mg/kg/día + AINES
Repollo	400mg/kg/día + AINES

3.6. Metodología

Después de la adquisición, las ratas fueron sometidas a un proceso de ambientación al nuevo alojamiento. Las ratas estuvieron en ayunas de sólidos por un día, con libre acceso de agua y distribuidas en forma aleatoria en cuatro grupos (5 ratas cada uno). Luego de este tiempo, por tres días, se aplicaron los tratamientos.

Por último, la inducción de úlceras gástricas se realizó administrando indometacina 75 mg/día, administrada por vía oral, durante 1 día.

3.7. Variable Dependiente

- Índices de úlcera a nivel macroscópico.
- Análisis de úlcera a nivel microscópico.

3.8. Evaluación de efecto sobre lesiones gástricas

3.8.1. Evaluación macroscópica: Luego del tratamiento se procedió a eutanasiar a las ratas con una dosis de 1mL/kg de Pentobarbital, para luego realizar laparotomía y extraer el estómago. Los estómagos fueron abiertos por la curvatura menor y fijados en una plancha porosa con alfileres, observando la presencia de moco, edema, congestión del tejido y extensión de las úlceras en la zona mucosa.

3.8.2. Evaluación microscópica: El tejido se conservó en formol al 10%, y se realizó el estudio histopatológico con tinción Hematoxilina-Eosina. Esta tinción consistió en un proceso de desparafinado, hidratación, enjuague, tinción con hematoxilina, enjuague, tinción con eosina, deshidratación y montaje (UAM, 2017). Los índices a evaluar serán: Edema, hemorragia y deformación de la arquitectura celular.

3.9. Análisis Estadístico

Con cuatro tratamientos y repeticiones, cada animal fue considerado una unidad experimental. Los resultados del índice de la úlcera a nivel macroscópico fueron analizados a través de análisis de variancia.

IV. RESULTADOS

Evaluación macroscópica de mucosa gástrica

De 20 ratones que comenzaron el estudio en 17 se midieron los índices de evaluación macroscópica; 3 ratas del grupo control fallecieron. Del grupo control dos tipos de índices tuvieron valores mayores que 0 pues fue el grupo que recibió una alimentación normal y no se le administró AINEs. El índice de lesiones necrohemorrágicas fue el que presentó mayor variación en todas las ratas del estudio (Figura 1).

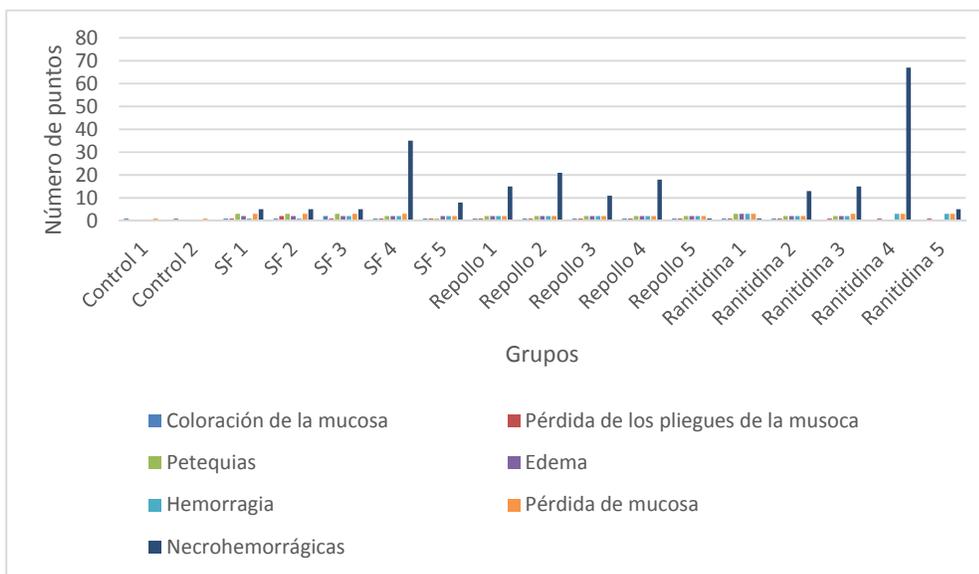


Figura 1: Índices de lesiones de evaluación macroscópica en mucosa gástrica

La mucosa gástrica con úlceras inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var. *albinus* fue evaluada basado en índices de lesiones de evaluación macroscópica, según Marín, 2014. Los promedios de índices de lesiones son mostrados en el cuadro 2 y los anexos 7, 9, 10, 11 y 12.

Cuadro 2: Promedios de índices de lesiones de evaluación macroscópica en mucosa gástrica.

Índices	Control	Solución fisiológica	Repollo	Ranitidina
Coloración de la mucosa	1	1.2	1	1
Perdida de los pliegues de la mucosa	0	1.2	1	1
Petequias	0	2.4	2	2.3
Edema	0	2	2	2.3
Hemorragia	0	1.6	2	2.6
Pérdida de Mucosa	1	2.8	2	2.8
Necrohemorrágicas	0	14.2	13.2	20.2

El índice de lesiones de evaluación macroscópica expresa el estado fisiopatológico en la membrana mucosa. El pre-tratamiento de la mucosa gástrica con administración oral de EBO en la concentración de 400mg/kg de peso vivo por 3 días mostró una disminución poco significativa en el promedio de las lesiones necro-hemorrágicas, inducidas por Indometacina (70mg/kg de peso vivo) en el quinto día del experimento (Figura 2). Pre-tratamiento con una droga de referencia como ranitidina a (50mg/kg por pesos vivo), no redujo el promedio de las lesiones necro-hemorrágicas y obtuvo una media de puntaje de úlcera de 20.2 (Cuadro 2); cuál es más alta que la media de puntaje de úlcera del grupo SF y Repollo, 14.2 y 13.2 respectivamente. En otros tipos de lesiones los índices se mantienen en el mismo nivel en los tres grupos.

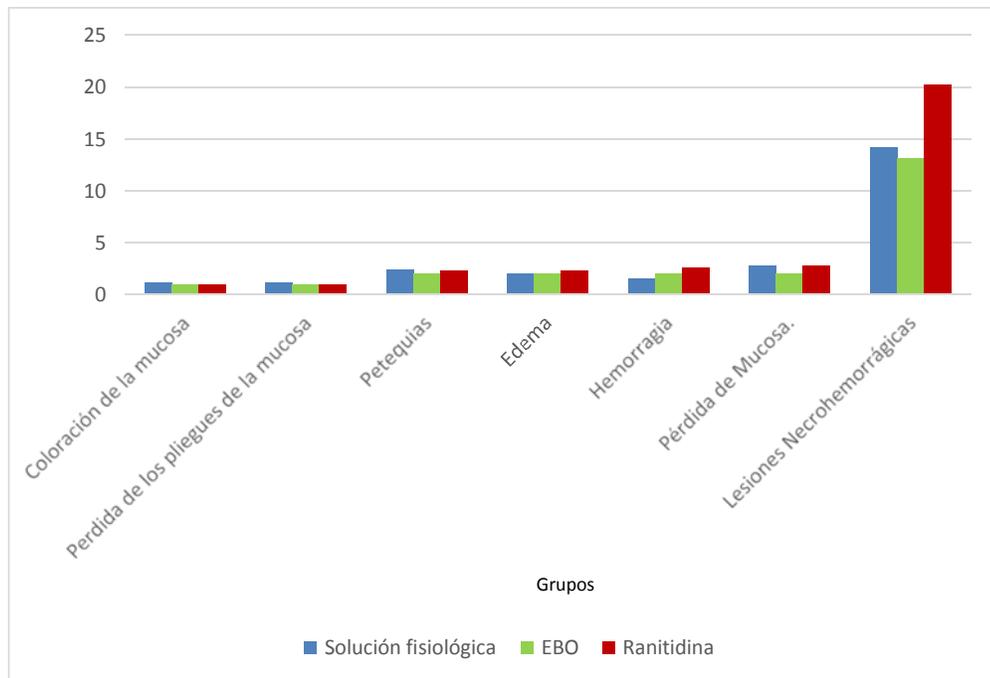


Figura 2: Promedio de índices de lesiones de evaluación macroscópica en mucosa gástrica

Evaluación de lesión ulcerosa

Las úlceras gástricas inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var. *albinus* fue evaluada basado en parámetros ulcerogénicos (Cuadro 3).

Cuadro 3: Parámetros ulcerogénicos en mucosa gástrica

Parámetros	SF	Brassica	Ranitidina
Puntaje de la úlcera	25.8 ^a	23.2 ^a	29.8 ^a
Índice de la úlcera	2540	2320	2980
% de ulceración	100	100	100
Índice Preventivo (%)	-	8.66	-17.32

^a = medias con igual letra en el cuadro no difieren estadísticamente ($p > 0,05$)

El puntaje de la úlcera expresa el grado de ulceración en la membrana mucosa. El pre-tratamiento de la mucosa gástrica con administración oral del extracto de repollo en la concentración de 400mg/kg de peso vivo por 3 días mostró una disminución poco significativa en la media del puntaje de la úlcera, inducida por Indometacina (70mg/kg de peso vivo) en el quinto día del experimento (Figura 3). Pre-tratamiento con una droga de referencia como Ranitidina, un antagonista del receptor 2 de histamina, a (50mg/kg por peso vivo), no redujo las úlceras gástricas y obtuvo una media de puntaje de úlcera de 29.8 (Cuadro 2); cuál es más alta que la media de puntaje de úlcera del grupo SF y Repollo, 25.8 y 23.2 respectivamente.

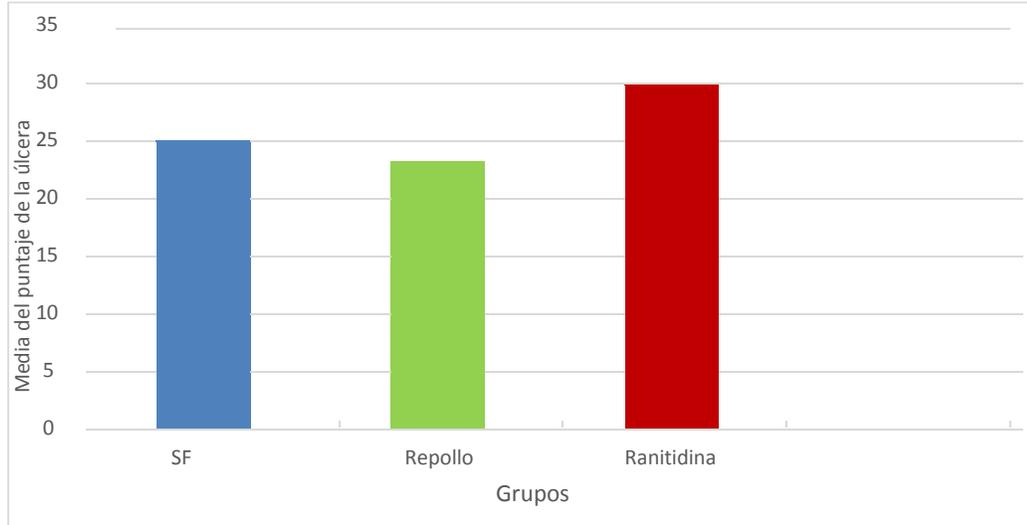


Figura 3: Puntaje de la úlcera en mucosa gástrica

El índice preventivo fue calculado del índice de la úlcera del grupo de SF y del grupo ranitidina. Pre-tratamiento con repollo en la concentración de 400mg/kg por peso vivo, produjo un efecto profiláctico en contra de las úlceras gástricas inducida por Indometacina (70mg/kg de peso vivo) en el quinto día del experimento (Figura 4). Pre-tratamiento con Ranitidina (50mg/kg por peso vivo) produjo un índice preventivo de - 17.32% que es más bajo que el índice preventivo a 400mg/kg de peso vivo de repollo (Cuadro 2).

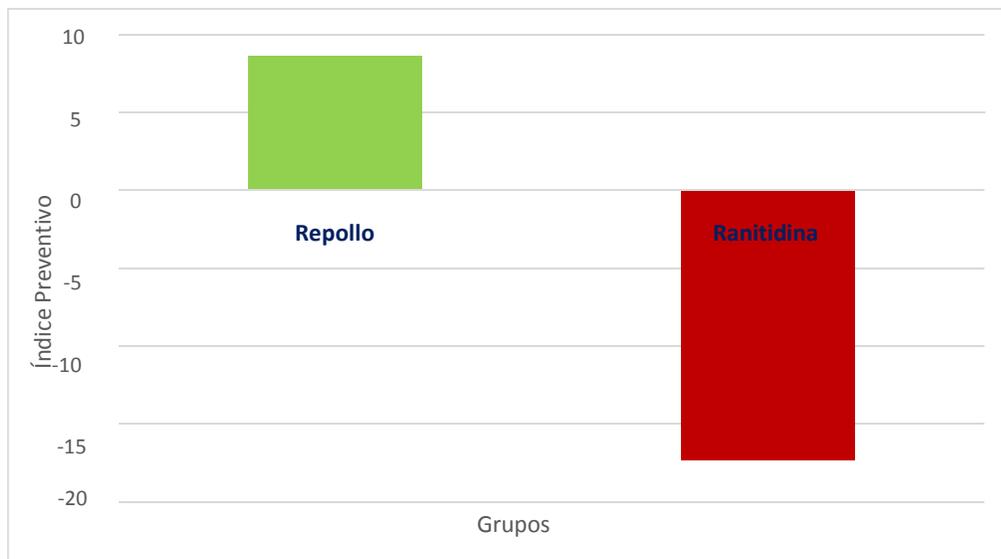


Figura 4. Índice preventivo en mucosa gástrica

El porcentaje de ulceración del grupo SF inducida por Indometacina (70 mg/kg de peso vivo) fue de 100% (Cuadro 2) Pre-tratamiento con repollo en 400 mg/kg de peso vivo no provoco una reducción en la ocurrencia de la ulceración mientras que la Ranitidina, una droga estándar a 50mg/kg de peso vivo permitió una incidencia de úlcera de 100% que es comparable con la de los otros dos grupos (Figura 5).

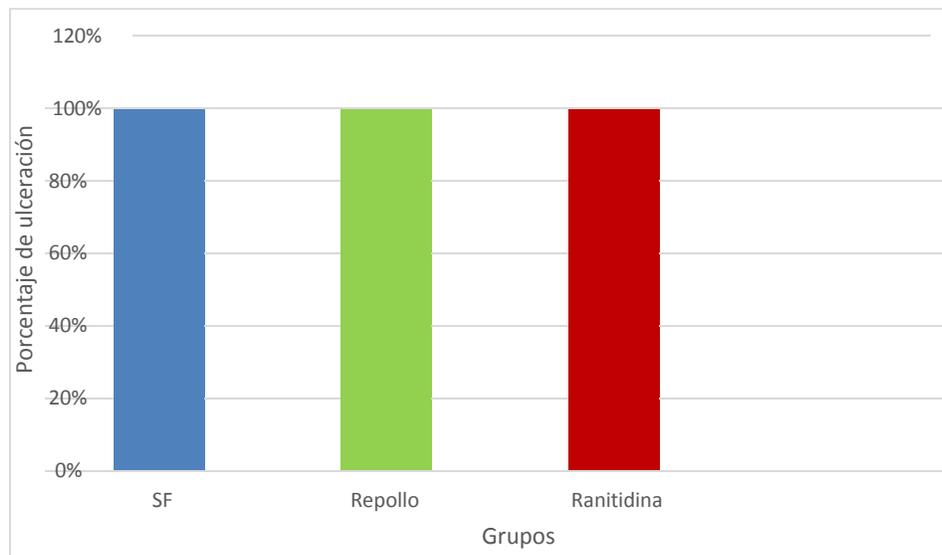


Figura 5. Porcentaje de ulceración en mucosa gástrica

Evaluación microscópica de mucosa gástrica

Las evaluaciones histológicas en respuesta a los tratamientos repollo y ranitidina en lesiones gástricas inducidas con indometacina en ratas (hematoxilina y eosina, 100x). La sección del cuerpo de la rata pre-tratada con repollo (400 mg/kg por peso vivo) tenía una congestión del fundus gástrico (*) en la región que corresponde a las glándulas gástricas en actividad y recuperación muy probable a la acción protectora del preventivo. Las flechas muestran la estimulación del sistema inmune (linfocitos) por efecto probable del preventivo. H&E 100X (César Lombardi

–Lab. Pat. Vet. UPAO 2016)

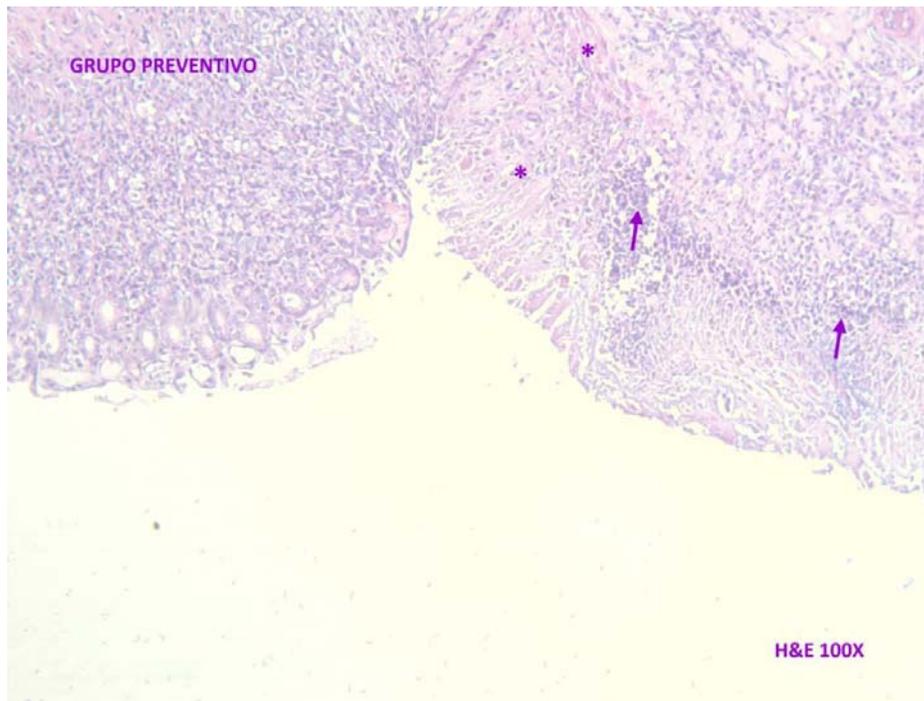


Figura 6. Microfotografía de estómago de Rata del Grupo Brassica (BR1), H&E 100X

El grupo pre-tratado con ranitidina (50 mg/kg por peso vivo) en el área demarcada se presentó una recuperación de la zona desnudada. Intenso proceso inflamatorio (*) y congestión de la muscular mucosae. Efectos atribuidos al fármaco. H&E 100X (césar lombardi –Lab. Pat. Vet. UPAO 2016)

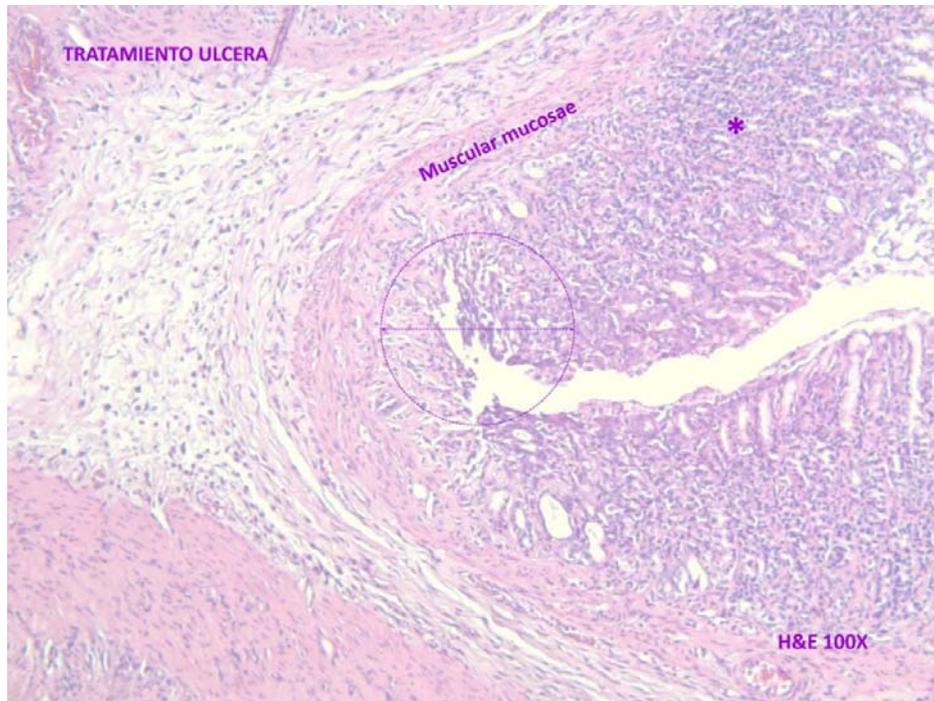


Figura 7: Microfotografía de estómago de Rata del Grupo Ranitidina (RA1), H&E 100X

En el área demarcada con notable recuperación de la destrucción celular.
Dilatación de las glándulas gástricas, efectos atribuidos al fármaco. H&E
100X (César Lombardi –Lab. Pat. Vet. UPAO 2016)



Figura 8: Microfotografía de Estómago de Rata del Grupo Ranitidina (RA2),
H&E 100X

V. DISCUSIÓN

El presente estudio demostró un efecto profiláctico moderado del extracto acuoso de *Brassica Oleracea* var. *capitata* (EBO) en el modelo de úlceras gástricas inducidas con indometacina.

El pre-tratamiento con extracto acuoso de *Brassica oleracea* var. *capitata* (EBO) en concentraciones de 400mg/kg de peso vivo mostró un efecto preventivo moderado en contra de las úlceras gástricas inducidas por indometacina (75mg/kg), mientras que el pre-tratamiento con una droga de referencia como ranitidina (50mg/kg) no mostró un efecto protector. La histopatología del tejido del estómago del ratón del grupo tratado con 400mg/kg por peso de EBO le confirió un efecto beneficiario moderado de las células mucosas gástricas. El pre-tratamiento con ranitidina no fue protector, produjo intenso proceso inflamatorio, destrucción celular y congestión de la mucosa gástrica del estómago. Esto se podría explicar porque el repollo contiene dos tipos de agentes antiulcerogénicos: el ácido lisofosfatídico y los flavonoides; mientras que la Ranitidina sólo cuenta con un mecanismo de acción.

El ácido lisofosfatídico actúa a nivel de mucosa gástrica uniéndose a los receptores de prostaglandinas e incrementando su producción (Lee y otros, 2016) mientras que los flavonoides actúan a nivel celular y extracelular como antioxidante de las especies reactivas de oxígeno producidas por la acción de fármacos, acción bacteriana y el contenido de la dieta (Bhattacharyya y otros, 2014). La Ranitidina sólo actúa con un solo mecanismo de acción y en sólo tipo de célula: se une como antagonista a los receptores H₂ de histamina, impidiendo su liberación, todo esto sucede en las células parietales (Steiner, 2010). El ácido lisofosfatídico al incrementar la producción de prostaglandina alfa 2 incrementa el moco gástrico que

cubrirá la mucosa impidiendo cualquier agente nocivo, además de aumentar el flujo sanguíneo para los procesos de re-epitelización después de un daño a la mucosa (Lee y otros, 2016).

Este experimento se caracterizó por la alimentación a los ratones con una dieta balanceada expuesta a calentamiento por microondas. Cuando el alimento es expuesto a la radiación no ionizante del microondas se produce una fricción acelerada de las moléculas con la finalidad de calentar el alimento. Pero esta fricción produce radicales libres (Raghuvanshi y Mathur, 2013). Esta dieta también conocida comercialmente como “Conejina” contiene nutrientes básicos como vitaminas y minerales que pierden sus nutrientes con este tipo de cocción. Además, contienen conservantes y otros tipos de químicos que le dan sabor y estructura a la dieta (Alfredo, 2011). Todos estos componentes al ser friccionados por el horno microondas producen otros tipos de moléculas, muchas de ellas especies reactivas de oxígeno que seguirán reaccionando entre ellas (Raghuvanshi y otros, 2013).

El mundo físico que nuestros ojos observan no esta tan delimitado como parece. Cuando nos sentamos en una silla no estamos exactamente encima de una silla. Nuestras moléculas están interactuando a cierto nivel e intercambiando moléculas a cierto nivel (Sundermier, 2016). Esta misma asociación podemos reflejarla cuando los alimentos pasar por nuestra boca y caen por decirlo de cierta manera en la mucosa de nuestro estómago. No caen y chocan en el estricto sentido de la palabra. Los nutrientes en nuestros alimentos compuestos de diferentes tipos de moléculas y en diferentes asociaciones interactúan con la capa lipídica hidrofóbica de nuestras células mucosas estomacales y comienza la digestión en forma propia (Steiner, 2010). En nuestro experimento el

alimento contenía radicales libres y al interactuar con la mucosa gástrica dependía mucho de la capacidad de los sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, además de la cantidad de estos ingeridos en la dieta (Bhattacharyya y otros, 2014). Los radicales libres cuando se ponen en contacto con la capa lipídica producen una peroxidación lipídica que va permitir que cualquier noxa haga más daño de lo normal a la mucosa (Sabiú y otros, 2015). En previas investigaciones (Young-Min Han y otros, 2016) mostraron que la indometacina fue responsable de la producción de EROs que provocaron ya sea apoptosis o estrés oxidativo en el estómago. La indometacina crea radicales libres que a su vez incrementan la peroxidación lipídica, esta produce mutaciones en las células de la mucosa que van alterar el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis conllevando daño de la mucosa (daño epitelial, daño endotelial e inflamación) y por último procesos mórbidos como ulceración (Bhattacharyya y otros, 2014).

El hecho que el repollo haya reducido moderadamente las lesiones necrohemorrágicas en comparación con el grupo SF y a pesar de la dieta pro-oxidante nos dice que su acción como antioxidante es muy poderosa, aunque sea necesaria complementarla con otro tipo de fármaco antiulceroso. Lo que llama la atención de la investigación es que el grupo experimental o ranitidina no produjo un efecto profiláctico e inclusive fue más ulcerogénico que los otros grupos. Esto se podría explicar ya que la dieta pro-oxidante no solo reacciona con la mucosa gástrica sino con todo órgano en su camino desde la digestión hasta eliminación del nutriente (Eke y otros, 2015; Raghuvanshi y otros, 2015). Estamos hablando de un estrés oxidativo a nivel hepático por nombrar uno de ellos (Cutler, 2009; Deng y otros, 2009; Li y otros, 2015). Como mencioné al inicio la ranitidina

sólo tiene un mecanismo de acción a nivel de células parietales, si hay una destrucción a nivel de estas células por las lesiones necro-hemorrágicas la Ranitidina tendrá una acción mínima. Inclusive si la destrucción de la mucosa es marcada, no existirá un lugar donde actué el fármaco. Más aún si este un estrés oxidativo a nivel hepático por la dieta pro-oxidante el nivel de metabolismo del fármaco va a ser pobre o Ranitidina activará metabolitos que son pro-inflamatorios (Deng y otros, 2009).

Akinbo y Eze en 2016 publicaron un efecto profiláctico del repollo superior en la mucosa gástrica que en la mucosa intestinal. Chandrasenan y otros en 2016 encontraron que la fracción poli-fenólica de Brassica oleracea atenuó la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo in vitro en colonocitos y en dosis de 200mg/kg redujo la colitis ulcerativa inducida experimentalmente con ácido acético, además se encontró que este extracto incremento el contenido de mucina. Shoaib y otros en 2016 encontraron que el extracto acetónico de Brassica oleracea en dosis de 300mg/kg mostro efecto similar en actividad anti úlcera comparada con ranitidina a 100mg/kg y omeprazol a 20mg/kg. Patel en 2015 estudio el jugo de Brassica oleracea en úlceras gástricas inducidas por ligación de píloro y por etanol. En las ratas ligadas por píloro el pre-tratamiento con dosis de 8ml/kg tuvo un índice de ulcera de 3.452 comparado con el grupo control de 2.2843. El grupo Ranitidina tuvo un índice de ulcera de 1.564. En las ratas que se le administró etanol la extensión de la erosión de la mucosa fue de 4.7 mientras que con el jugo de Brassica a 7ml/kg fue de 0.67.

Oguwike y otros, 2014 encontraron que el extracto de repollo redujo el tiempo de recuperación de úlceras gástricas inducidas por ligación de píloro, paso de 42 días del grupo cimetidina a 15 días en el

grupo repollo. Enye y otros, 2013 encontraron que la co-administración acuosa de *musa paradisiaca* y *brassica oleracea* (50 mg/kg + 50 mg/kg) mostraron actividad anti-ulerosa en úlceras inducidas con indometacina a 30mg/kg. También se encontró que las dosis separadas de los dos extractos (100mg/kg cada una) tuvieron efecto un efecto curativo mejor que co-administradas. Lemos y otros en 2011 encontraron que el extracto de col crepsa en dosis de 100mg/kg y en úlceras inducidas con etanol, obtuvo un índice curativo de 86% comparado con el grupo omeprazol que obtuvo 42.8%. En úlceras inducidas con indometacina el porcentaje de inhibición de úlcera fue 66.4 en dosis de 100mg/kg comparado con 81.2mg/kg del grupo cimetidina. Carvalho y otros, 2011 encontraron en úlceras gástricas inducidas con ácido acetil-salicílico, el extracto acuoso de repollo a 250mg/kg alcanzo un máximo de 99.44% de curación. Dawud en 2008 encontró que el extracto acuoso a 400mg/kg produjo un índice preventivo de 83% superior a los otros tratamientos, mientras que la cimetidina sólo un 35% de índice preventivo. Zalantari y otros en 2007 citados por Jivad y Bahmani. (2016) encontraron que el extracto a 200mg/kg fue el más efectivo en prevenir ulceras gástricas inducidas por aspirina.

Entonces, el efecto profiláctico del extracto acuoso de *Brassica oleracea* var. *capitata* en contra de las úlceras inducidas con indometacina como mostrado en la información estadística puede ser atribuido a la actividad antioxidante de sus compuestos entre muchas otras propiedades.

VI. CONCLUSIÓN

- La administración oral de extracto acuoso de *Brassica oleracea* var. *capitata* (EBO) exhibió un moderado efecto profiláctico en la mucosa gástrica en contra de las úlceras gástricas inducidas con indometacina.

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar trabajos similares considerando mayor número de especímenes homogenizados en todas las variables fisiológicas y de experimentación.
- Analizar los componentes activos de *Brassica oleracea* var. *capitata* con propiedades anti-ulcerosas.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Agrovetmarket. 2016. Penta-Hypnol. Recuperado de <http://www.agrovetmarket.com/productos-veterinarios/documento/penta-hypnol-pentobarbital-sodico-anestesico/>
- Ahmed, M; Rao, A; Ahemad, S; Ibrahim, M. 2012. Phytochemical studies and antioxidant activities of Brassica Oleracea L. Var. Capitata. International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 4(3), 374-378.
- Akinbo, F; Eze, G. 2016. Anti-ulcer activity of Brassica oleracea on induced gastrointestinaltract injury in albino wistar rats. Annals of Biomedical Sciences, 15(2), 84-98.
- Akpamu, U; Owoyele, V; Ozor, M; Osifo, U. 2013. Indomethacin-Induced Gastric Ulcer: Model in Female Wistar Rats. International Journal of Basic, Applied and Innovative Research, 2(4), 78-84.
- Alfredo, J. 2011. Conejina. Recuperado de <http://www.cuniculturaperu.com/2011/05/el-alimento-balanceado-o-conejina.html>
- Ali-Shtayeh, M; Jamous, R; Jamous, R. 2016. Traditional Arabic Palestinian ethnoveterinary practices in animal health care: A field survey in the West Bank. (Palestine). J. Ethnopharmacol. Apr 22; 182:35-49.
- Ament, P; Dicola, D; & James, M. 2012. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. American family physician, 86(1), 66-70.
- Amorim, I; Taulescu, M; Day, M; Catoi, C; Reis, C; Carneiro, F; Gärtner, F. 2016. Canine Gastric Pathology: A Review. Journal of comparative pathology. J. Comp. Pathol. 154(1):9-37.
- Antonio, R; Souza, R; Furlan, M; Pedro, C; Cassas, F; Honda, S; Rodrigues, E. 2015. Investigation of urban ethnoveterinary in three veterinary clinics at east zone of São Paulo city, Brazil. Journal of ethnopharmacology, 173, 183-190.

- Bartl, B; Pérez, M. 2015. Modelos médicos y plantas medicinales de uso veterinario: repensando saberes locales-urbanos. *Gaia Scientia*, 9(3).
- Bhattacharyya, A; Chattopadhyay, R; Mitra, S; Crowe, S. 2014. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2), 329-354
- Adinortey, M; Ansah, C; Galyuon, I; Nyarko, A. 2013. In vivo models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents. *Ulcers*, 2013.
- Carvalho, C; Fernandes, K; Matta, S; Silva, M; Oliveira, L; Fonseca, C. 2011. Evaluation of antiulcerogenic activity of aqueous extract of *Brassica oleracea* var. *capitata* (cabbage) on Wistar rat gastric ulceration. *Arquivos de gastroenterologia*, 48(4), 276-282.
- Chandrasenan, P; Anjumol, V; Neethu, M; Selvaraj, R; Anandan, V; Jacob, G. M. 2016. Cytoprotective and antiinflammatory effect of polyphenolic fraction from Red cabbage (*Brassica oleracea* Linn var. *capitata* f *rubra*) in experimentally induced ulcerative colitis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol, 6(01), 137-146.
- Cutler, N. 2009. The Liver Disease Guide for Microwaving With Plastic. Recuperado de <http://www.liversupport.com/the-liver-disease-guide-for-microwaving-with-plastic>
- Dal Práa, V; Jardim, N; Dolwitscha, C; Mazuttib, M; Viana, C; Bohrer, D; Da Silva, M. 2013. A review of influence of environment and process parameters on glucosinolate-myrosinase system from *Brassica*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol, 3(08), 121-128.
- Dawud, F. 2008. Effect of aqueous extract of *brassica oleracea* leaves (cruciferae) on ethanol induced gastric ulcer in albino rats. Msc. Thesis. Zaria, Nigeria. Ahmadu Bello University Zaria. 119 p.
- Deng, X; Luyendyk, J; Ganey, P; Roth, A. 2009. Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: hints from animal models. *Pharmacological reviews*, 61(3), 262-282.

- Enye, J; Chineke, H; Onubeze, D; Nweke, I. 2013. Evaluation of the healing effects of aqueous extracts of *Musa Paradisiaca* (unripe plantain) and *Brassica oleracea* (cabbage) on peptic ulcer. *IOSR J Dental Med Sci*, 8, 40-46.
- Eke, B; Jibiri, N; Anusionwu, C; Orji, E; Mbamala, C. 2015. Effects of the Ingestion of Microwaved Food Items on Some Haematological Parameters in Albino Wistar Rats. *British Journal of Applied Science & Technology*, 5(1), 99.
- Freedberg, D; Lebwohl, B; Abrams, J. 2014. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clinics in laboratory medicine*, 34(4), 771-785.
- Garcia-Mazcorro, J; Suchodolski, J; Jones, K; Clark-Price, S; Dowd, S; Minamoto, Y; Dossin, O. 2012. Effect of the proton pump inhibitor omeprazole on the gastrointestinal bacterial microbiota of healthy dogs. *FEMS microbiology ecology*. 80(3), 624-636.
- Grønbæk, M. 2014. Effects of cultivation strategies on phytochemicals and sensory properties of cabbage (*Brassica oleracea* L. var. *capitata* L.) and curly kale (*Brassica oleracea* L. var. *sabellica* L.). Ph.D. Thesis. Årslev, Denmark. Aarhus University, Department of Food Science.
- Hall, E; Simpson, J; Williams, D. 2009. Enfermedades del estómago. En: *Manual de gastroenterología en pequeños animales*. 2 ed. Barcelona, España, Ediciones S. p. 221 – 222.
- Han, Y; Park, J; Kang, J; Cha, J; Lee, H; Jeong, M; Hahm, K. 2016. Mitigation of indomethacin-induced gastrointestinal damages in fat-1 transgenic mice via gate-keeper action of ω -3-polyunsaturated fatty acids. *Scientific Reports*, 6.
- Hund, A; Beer, T; Wittek, T. 2016. Abomasal ulcers in slaughtered cattle in Austria. *Tierärztliche Praxis Großtiere*, 4 (2016).
- Hunt, J; Dean, R; Davis, G; Murrell, J. 2015. An analysis of the relative frequencies of reported adverse events associated with NSAID administration in dogs

- and cats in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*, 206(2), 183-190.
- Jankowski, M; Spuzak, J; Kubiak, K; Glińska-Suchocka, K; Biernat, M; Kielbowicz, Z. 2015. Risk factors of gastric ulcers in dogs. *Pat. Vet. J*; 35(1): 93-97.
- Jernigan, K, 2009. Barking up the same tree: a comparison of ethnomedicine and canine ethnoveterinary medicine among the Aguaruna. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 5, 33.
- Jivad, N; Bahmani, M. 2016. A review of important medicinal plants native to Iran effective on recovery from peptic ulcer. *Der Pharm Lett*, 8, 347-52.
- Lascelles, B; McFarland, J; Swann, H. 2005. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Veterinary Therapeutics*, 6(3), 237.
- Leary, S; Underwood, W; Anthony, R; Cartner, S; Corey, D; Grandin, T; Miller, D. 2013. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2013 edition. Recuperado de <https://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia.pdf>
- Lee, B; Choi, S; Kim, H; Jung, S; Kim, H; Nah, S. 2016. Plant Lysophosphatidic Acids: A Rich Source for Bioactive Lysophosphatidic Acids and Their Pharmacological Applications. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39(2), 156-162.
- Lemos, M; Santin, J; Júnior, L; Niero, R; de Andrade, S. 2011. Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleracea* var. *acephala* DC in different animal models. *Journal of ethnopharmacology*, 138(2), 503-507.
- Li, S; Tan, H; Wang, N; Zhang, Z; Lao, L; Wong, C; Feng, Y. 2015. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(11), 26087-26124.
- Marín, C. 2014. Manual de prácticas e investigación formativa de farmacología general y especializada. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú. P. 12-14.

- Martínez, G; Luján, M. 2011. Medicinal plants used for traditional veterinary in the Sierras de Córdoba (Argentina): an ethnobotanical comparison with human medicinal uses. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* Aug 4;7(1):23.
- Montero, R. 2009. Evaluación del efecto gastroprotector del extracto liofilizado de *Capsicum annum* L en ratas. Tesis de grado. Lima, Peru. UNMSM, Facultad de Farmacia y Bioquímica.
- Montero, R; Flores, D; Villalobos, E. 2015. Efecto del *Capsicum annum* L (pucuncho, ají mono) en úlcera gástrica experimental inducida en ratas. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 35(2), 141-146.
- Monteiro-Steagall, B; Steagall, P; Lascelles, B. 2013. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1011-1019.
- Nelson, R; Couto, C. 2014. General Therapeutics Principles. In: *Small animal internal medicine*. Elsevier Health Sciences. p. 417 – 418.
- Ogbede, S; Saidu, A; Kabiru, A. 2014. Phytochemical Compositions, Antihyperlipidemic And Hepatoprotective Effects Of *Brassica Oleracea* Var. *Capitata* L. Leaf Extracts On Triton-Induced Hyperlipidemic Rats. *International Journal of Medical Science and Clinical Inventions*. 1 (06): 345- 351.
- Oguwike, F. 2014. Evaluation of Efficacy of Cabbage Juice (*Brassica Oleracea* Linne) As Potential Antiulcer Agent and Its Effect on the Haemostatic Mechanism of Male Albino Wistar Rats. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 1(13), 92-97.
- Parrah, J; Moulvi, B; Gazi, M; Makhdoomi, D; Athar, H; Dar, S; Mir, A. 2013. Gastric ulceration in dog: A review. *Vet. World* 6(7):449-454.
- Pagan, J. 1997. Gastric ulcers in horses: a widespread but manageable disease. *World Eq. Vet. Rev*, 2(4), 28-30.
- Patel, K. 2015. Phytochemical and pharmacological studies of *brassica oleracea*

- with special reference to antiulcer activity. Ph.D. Thesis. Gujarat, India. Gujarat University, Department of Pharmacology.
- Raghuvanshi, P; Mathur, P; Bhatnagar, P; Verma, B. 2013. Changes in the levels of LPO and GSH in Swiss albino mice liver after continuous intake of food exposed to microwave radiations. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 4(1), 273- 278.
- Raghuvanshi, P; Mathur, P. 2013. The anti-androgenic effect of continuous intake of microwave exposed food on swiss albino mice. *Asian J. Pharm. Clin Res.* 6(1):106-108
- Raghuvanshi, P; Mathur, P; Sethi, R. 2015. Histological changes in testis of swiss albino mice fed continuously with food exposed to microwave radiations. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Volume 4, Issue 04, 1848-1855
- Ritter, R; Monteiro, M; Monteiro, F; Rodrigues, S; Soares, M; Silva, J; Palha, M; Biondi, G; Rahal, S; Tourinho, M. 2012. Ethnoveterinary knowledge and practices at Colares island, Pará state, eastern Amazon, Brazil. *J. Ethnopharmacol.* 2012 Nov 21;144(2):346-52.
- Sabiu, S; Garuba, T; Sunmonu, T; Ajani, E; Sulyman, A; Nurain, I; Balogun, A. 2015. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. *Toxicology Reports*, 2, 261-267.
- Šamec, D; Pavlović, I; Salopek-Sondi, B. 2016. White cabbage (*Brassica oleracea* var. *capitata* f. *alba*): botanical, phytochemical and pharmacological overview. *Phytochemistry Reviews*, 1-19.
- S.E.A. Animalario OMG. 2005. Anestesia en Roedores. Recuperado de [http://pendientedemigracion.ucm.es/info/secivema/docs%20anestesia%200 pdf/GUIAS-ANESTESIA-PDF/26-guias-anestesia-anim-experimentacion- NR.pdf](http://pendientedemigracion.ucm.es/info/secivema/docs%20anestesia%200%20pdf/GUIAS-ANESTESIA-PDF/26-guias-anestesia-anim-experimentacion- NR.pdf)
- Shoab, P; Mounika, J; Wahid, R; Vandana, S; Chakrapani, B; Sowmya, S. 2016.

- Evaluation of anti ulcer activity of acetone extract of brassica oleracea in albino rats. *Evaluation*, 2(3), 923-932.
- Sparkes, A; Heiene, R; Lascelles, B; Malik, R; Real, L; Robertson, S; Taylor, P. 2010. ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(7), 521-538.
- Sprayberry, K; Robinson, N. 2015. Equine Gastric Ulcer Syndrome. In: Robinson's Current Therapy in Equine Medicine. Missouri, EEUU, Elsevier Health Sciences. p. 280-284.
- Steiner, J. M. (Ed.). (2010). Small animal gastroenterology. Schlütersche. Pag. 158
- Steiner, S; Baumgartner, W. 2010. Abomasal diseases in calves. *Біологія тварин*, 12(1): 220-223.
- Summers, A. 2014. Diseases of the Digestive System. In: Common diseases of companion animals. Elsevier Health Sciences. Pennsylvania, EEUU, Elsevier Health Sciences. p. 280-284. P. 32-33.
- Sundermier, A. 2016. 99.9999999% of your body is empty space. Recuperado de <http://www.sciencealert.com/99-9999999-of-your-body-is-empty-space>
- Tajik, J; Nazifi, S; Heidari, M; Babazadeh, M. 2012. Evaluation of Serum Proteins in Water Buffaloes (*Bubalus bubalis*) with Abomasal Ulcer. *Asian J. An. Vet. Adv.* 7:277–282.
- Tolbert, K. 2016. Acid suppressants: evidence for their use in organ failure and inflammation. Recuperado de <http://vetfolio.s3.amazonaws.com/7e/50/dd4373cd476ea3a10aab79700c98/99-tolbertacid-suppressants.Acid%20Suppressants.pdf>
- Tripathy, S; Afrin, R. 2016. Herbal treatment alternatives for peptic ulcer disease. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6(3), 27-33.
- UAM. 2017. Tinción de Hematoxilina-eosina. Recuperado de <http://www.uam.es/departamentos/medicina/patologia/hematoxilina.htm>

Zakaria, Z; Balan, T; Mamat, S; Mohtarrudin, N; Kek, T; Salleh, M.
2015. Mechanisms of gastroprotection of methanol extract of
Melastoma malabathricum leaves. *BMC Complementary and
Alternative Medicine*, 15, 135.

IX. ANEXOS

ANEXO 1: AINEs usados en la clínica equina (Sprayberry y Robinson, 2015)

Antiinflammatory/Analgesic Drugs			
Flunixin meglumine	Antiinflammatory	0.5-1 mg/kg q 12 hr	Intravenous
Phenylbutazone	Antiinflammatory	2-4 mg/kg q 12 hr	Intravenous
Ketoprofen	Antiinflammatory	2.2 mg/kg q 12 hr	Intravenous
Firocoxib	Antiinflammatory	0.27 mg/kg loading dose, then 0.09 mg/kg q 24 hr	Intravenous

ANEXO 2: AINEs aprobados para su uso en perros en Norteamérica. (Lascelles y otros, 2005).

<i>Drug</i>	<i>Dosage Form</i>	<i>Approved Indications</i>	<i>Dose</i>	<i>Precautions and Comments^a</i>
Carprofen (Rimadyl, Pfizer Animal Health)	Caplets (25, 75, and 100 mg), chewable tablets (25, 75, and 100 mg), and injectable (50 mg/ml)	Pain and inflammation associated with osteoarthritis and pain associated with soft tissue or orthopedic surgery	4.4 mg/kg PO sid, 2.2 mg/kg PO bid, or 4.4 mg/kg SC	Safety not evaluated in dogs ≤ 6 wk, dogs used for breeding, or pregnant or lactating bitches
Deracoxib (Deramaxx, Novartis Animal Health)	Chewable tablets (25 and 100 mg)	Pain and inflammation associated with osteoarthritis and postoperative pain and inflammation associated with orthopedic surgery	Osteoarthritis: 1–2 mg/kg PO sid Postoperative: 3–4 mg/kg PO sid (7-day limit)	Safety not evaluated in dogs < 4 mo, dogs used for breeding, or pregnant or lactating bitches
Etodolac (EtoGesic, Fort Dodge Animal Health)	Tablets (150 and 300 mg)	Pain and inflammation associated with osteoarthritis	10–15 mg/kg PO sid	Safety not evaluated in dogs ≤ 12 mo, dogs used for breeding, or pregnant or lactating bitches
Firocoxib (Previcox, Merial)	Chewable tablets (57 and 227 mg)	Pain and inflammation associated with osteoarthritis	5 mg/kg PO sid	Safety not evaluated in dogs < 10 wk, dogs used for breeding, or pregnant or lactating bitches
Meloxicam (Metacam, Boehringer Ingelheim Vetmedica)	Oral suspension (1.5 mg/ml) and injectable (5 mg/ml)	Pain and inflammation associated with osteoarthritis	0.2 mg/kg PO on day 1, then 0.1 mg/kg PO sid; or 0.2 mg/kg IV or SC of injectable preparation on day 1, followed by 0.1 mg/kg PO sid	Loading dose can be administered SC or IV; not evaluated in dogs ≤ 6 mo, dogs used for breeding, or pregnant or lactating bitches
Tepoxalin (Zubrin, Schering-Plough Animal Health)	Tablets (50, 100, and 200 mg)	Pain and inflammation associated with osteoarthritis	10 or 20 mg/kg on day 1, then 10 mg/kg/d PO	Not evaluated in dogs ≤ 6 mo, dogs used for breeding, or pregnant or lactating bitches

^aGeneral precautions for NSAIDs: Do not use in patients with GI or renal disease; discontinue use if vomiting or diarrhea occurs; not recommended in hypovolemic or dehydrated patients or those with bleeding disorders; not for concurrent use with other NSAIDs or corticosteroids.

ANEXO 3: AINEs licenciados para uso sistémico en gatos. (Sparker y otros, 2010).

TABLE 1 NSAIDs licensed for systemic use in cats (NB not all drugs are licensed in all regions and veterinarians should refer to local information and regulations)							
NSAID	COX selectivity*	Formulation	Dose	Route	Frequency	Licensing indications	Duration
Carprofen	COX-2 preferential	Injection, 50 mg/ml	4 mg/kg (= 0.08 ml/kg)	SC, IV	Once	Postsurgical pain	Once only
Ketoprofen	None	Injection, 10 mg/ml	2 mg/kg (= 0.2 ml/kg)	SC	q24h	Relief of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal and other painful disorders	Up to 3 days
		Tablets, 5 mg	1 mg/kg (= 1 tablet/5 kg)	PO	q24h		Up to 5 days, ± can use injection instead on day 1
Meloxicam	COX-2 preferential	Injection, 5 mg/ml	0.3 mg/kg (= 0.06 ml/kg)	SC	Once	Postoperative analgesia following ovariohysterectomy and minor soft tissue surgery	Once only
		Injection, 2 mg/ml	0.2 mg/kg (= 0.1 ml/kg)	SC	Once	Mild to moderate postsurgical pain	Can be followed by 0.05 mg/kg q24h PO for 4 days
		Oral suspension, 0.5 mg/ml	0.1 mg/kg (= 0.2 ml/kg) day 1, then 0.05 mg/kg (= 0.1 ml/kg)	PO	q24h	Inflammation and pain in chronic musculoskeletal conditions	Indefinite
Robenacoxib	COX-2 selective	Tablets, 6 mg	1 mg/kg (= 1 tablet/6 kg)	PO	q24h	Pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders	Up to 6 days
		Injection, 20 mg/ml	2 mg/kg (= 1 ml/10 kg)	SC	Once	Pain and inflammation associated with soft tissue surgery	Once only
Tolfenamic acid	None?	Tablets, 6 mg	4 mg/kg (= 1 tablet/1.5 kg)	PO	q24h	Treatment of febrile syndromes	3 days
		Injection, 40 mg/ml	4 mg/kg (= 0.1 ml/kg)	SC	q24h	Adjuvant treatment of upper respiratory tract disease	2 days, or once, followed by tablets (above)
Acetylsalicylic acid†	None	Tablets/caplets	1–25 mg/kg	PO	q72h	n/a	Indefinite

†Aspirin is NOT licensed for use in cats, but is included here as it has commonly been recommended for use in cats as an antithrombotic agent to help prevent thromboembolism, particularly associated with cardiomyopathy. Wide ranging doses have been recommended (usually in the region of 5–75 mg/cat every 3 days) and its efficacy remains unproven

*COX-2 preferential = greater suppression of COX-2 than COX-1; COX-2 selective = virtually no COX-1 suppression at therapeutic doses

A variety of other (off-licence) dose regimens have been advocated for a number of NSAIDs in cats, in addition to dose regimens for other analgesic agents – for recent overviews see references 10,11 and 57

ANEXO 4: Efectos adversos de los AINEs en perros y gatos por cada 1'000 000 de administraciones de la droga. (Hunt y otros, 2015).

Product	Emesis	Death	Anorexia	Lethargy	Diarrhoea	Hepatopathy	Renal insufficiency	Haemorrhagic diarrhoea	Melaena	Haematemesis	Polydipsia	Convulsions	Dehydration
Carprofen oral	91	51	36	43	40	42	31	13	12	8	8	7	4
Carprofen injection	476	552	319	421	153	136	259	76	64	64	76	42	85
Crimcoxib	1971	282	751	469	845	NR	469	751	657	188	188	NR	NR
Cinchophen	12	6	5	3	5	1	NR	1	2	1	NR	1	NR
Firocoxib	170	113	74	83	65	65	52	52	39	30	9	13	17
Ketoprofen oral	48	60	24	36	NR	NR	12	NR	24	24	NR	24	12
Ketoprofen injection	458	595	183	183	NR	NR	320	NR	137	137	137	NR	92
Mavacoxib	51,849 (1728)	14,233 (474)	18,808 (627)	16,775 (559)	18,808 (627)	14,233 (474)	17,791 (593)	12,708 (424)	4575 (153)	4575 (153)	3558 (119)	1525 (51)	1017 (33.9)
Meloxicam oral cat	107	61	93	76	34	24	110	2	7	3	17	5	25
Meloxicam oral dog	109	67	48	54	43	22	36	38	19	24	7	10	9
Meloxicam injection	943	684	606	679	303	107	870	235	73	93	166	44	186
Paracetamol	18	18	18	NR	NR	18	NR	NR	18	NR	NR	NR	NR
Robenacoxib oral cat	400	267	267	267	NR	NR	133	NR	NR	NR	NR	NR	133
Robenacoxib oral dog	515	157	358	314	269	448	90	67	22	22	381	22	NR
Robenacoxib injection	884	1325	442	442	884	NR	442	NR	NR	442	NR	1325	NR
Topoxalin	421	349	102	87	334	15	NR	160	203	116	NR	NR	NR

NR, not reported.

ANEXO 5: Componentes vegetales de productos presentes en un consultorio veterinario y los usos correspondientes de acuerdo con rótulos y prospectos (Bart y Pérez, 2015).

Nombre científico	Componentes vegetales declarados en	Usos	Nombre
<i>Azadirachta indica</i>	Neem	para baños antipulgas y garrapatas	Shampoo con Neem
<i>Silybum marianum</i>	silimarina	protector	Trihepat
<i>Sinapis alba</i>	aceite de mostaza	repelente para gatos ambiental	No va
<i>Salix spp.</i>	ácido salicílico	crema cicatrizante-antiinflamatoria	Cicitrine AM
<i>Aloe vera</i>	aloe vera	crema cicatrizante, analgésica, desinflamatoria	Crema de ...
<i>Arnica montana</i>	Arnica montana	tintura para fricciones analgésica,	Fluido Spineda
<i>Allium sativum / Sinapis alba</i>	ajo y mostaza	repelente para gatos ambiental	Stop animal
<i>Hordeum vulgare</i>	extracto de malta (planta procesada)	laxante para gatos y perros	Laxavet
<i>Linum usitatissimum</i>	aceites w3 de vegetales	revitalizante, antioxidante crema; antimiasmico, repelente,	Gerioox
<i>Pinus spp.</i>	aceite de pino	bactericida, antifúngico, cicatrizante, hemostático,	Bactrovet plata pasta
<i>Cocos nucifera</i>	con aceite de coco	baños en pieles sensibles	Shampoo coco
<i>Aloe vera</i>	con aloe vera	baños para problemas dérmicos pelaje blanco	Shampoo ...
<i>Aloe vera</i>	con aloe vera	baños para problemas dérmicos	Shampoo aloe vera
<i>Salix spp.</i>	con ácido salicílico	baños desinflamatorio, analgésico	Shampoo
<i>Glycine max / Linum usitatissimum / Zea</i>	aceite de soja, maíz, girasol, lino y canola	suplemento nutricional	Vitaltone
<i>Pausinystalia johimbe</i>	yohimbina clorhidrato	antagonista de anestésicos	Yohimbine vet
<i>Panax ginseng</i>	con ginseng	gerontológico estimulante y	Dynamide
<i>Salix spp.</i>	con ácido salicílico	para perros con seborrea, problemas dérmicos	Shampoo
<i>Coffea arabica</i>	carbón de café	cápsulas, bacteriostático intestinal	Enteroplus
<i>Salix spp.</i>	ácido salicílico	loción antiseborreica	Dermapet
<u><i>Cynara cardunculus</i></u>	<u>con extracto de alcachofa</u>	<u>protector hepático, colerético,</u>	<u>Proteliv</u>

ANEXO 6: Constancia del museo natural de la muestra vegetal



UPAO

Museo de Historia Natural y Cultural

HERBARIO ANTENOR ORREGO (HAO)

Constancia N° 23-2016-HAO-UPAO

El que suscribe, Director del Herbario Antenor Orrego (HAO), del Museo de Historia Natural y Cultural de la Universidad Privada Antenor Orrego, deja:

CONSTANCIA

Que César Yordano Villalobos Mantilla, bachiller en Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Privada Antenor Orrego, ha solicitado la determinación de material vegetal, el cual corresponde a la siguiente especie:

Brassica oleracea var. capitata L.

Clase: Equisetopsida C. Agardh

Sub clase: Magnoliidae Novák ex Takht.

Super orden: Rosanae Takht.

Orden: Brassicales Bromhead

Familia: Brassicaceae Burnett

Género: *Brassica* L.

Especie: *B. oleracea* L.

El mismo que será utilizado para la tesis titulada: "Efecto profiláctico del extracto acuoso de *Brassica oleracea var. capitata* sobre úlceras gástricas en *Rattus rattus var. albinus*".

Se expide la presente constancia a solicitud del interesado para los fines correspondientes.

Trujillo, 7 de octubre de 2016



Leida
 Segundo Keiva González
 DIRECTOR
 MUSEO DE HISTORIA NATURAL Y CULTURAL

ANEXO 7: Categorización de la lesión gástrica según parámetros de evaluación macroscópica

Se consideró el número total de úlceras y el promedio de los índices de lesión que serán determinados de acuerdo con el grado de lesión (Marín, 2014).

a. Coloración de la mucosa

- Normal..... 1 punto
- Hiperémica..... 1 punto
- Descolorida..... 1 punto

b. Pérdida de los pliegues de la mucosa.

- Leve..... 1 punto
- Moderado..... 1 punto
- Fuerte..... 1 punto

c. Petequias.

- Leve..... 1 punto
- Moderado..... 2 puntos
- Fuerte..... 3 puntos

d. Edema

- Leve..... 1 punto
- Moderado..... 2 puntos
- Fuerte..... 3 puntos

e. Hemorragia.

- Leve..... 1 punto
- Moderado..... 2 puntos
- Fuerte..... 3 puntos

f. Pérdida de Mucosa.

- Leve..... 1 punto
- Moderado..... 2 puntos
- Fuerte..... 3 puntos

g. Lesiones Necrohemorrágicas

- Hasta 1mm..... 1 punto
- Mayor 1mm..... 2 puntos x mm
- Perforados..... 5 puntos x mm

ANEXO 8: Parámetros ulcerogénicos

Cada parámetro de evaluación macroscópica dio un puntaje, la suma de estos será el puntaje de úlcera de cada ratón del grupo.

El puntaje de la úlcera (P.U.) del grupo fue calculado al dividir la suma de los puntajes de cada rata de un grupo entre la cantidad de ratas de ese grupo. El índice de la úlcera (I.U.) es el puntaje de a úlcera de cada grupo por 100.

El índice preventivo (I.P.). El efecto preventivo en la severidad de la ulceración fue calculado acorde el método de (Dawud, 2008).

$$\text{Índice Preventivo} = \frac{\text{I.U control} - \text{I.U. tratamiento}}{\text{I.U. control}} \times 100$$

El porcentaje de ulceración (% U) fue calculado dividiendo el número de animales con úlcera en el grupo entre el total de animales con úlcera X 100.

Anexo 9: Evaluación de las lesiones gástricas agudas del Grupo Control.

Evaluación macroscópica de la mucosa gástrica de <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> del Grupo Control.								
N° DE RATAS	COLORACION DE LA MUCOSA	PERDIDA DE PLIEGUES	PETEQUIAS	EDEMA	HEMORRAGIA	PERDIDA DE LA MUCOSA	LESIONES NECROHEMORRAGICA	TOTAL
1	1	0	0	0	0	1	0	2
2	1	0	0	0	0	1	0	2
Promedios	1	0	0	0	0	1	0	2

El puntaje de la úlcera (P.U.) del grupo C es 2

El índice de la úlcera (I.U.) del grupo C es 200

El porcentaje de ulceración (% U) del grupo C

Anexo 10: Evaluación de las lesiones gástricas agudas del Grupo SF.

Evaluación macroscópica de la mucosa gástrica de <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> del Grupo SF.									
N° DE RATAS	COLORACION DE LA MUCOSA	PERDIDA DE PLIEGUES	PETEQUIAS	EDEMA	HEMORRAGIA	PERDIDA DE LA MUCOSA	LESIONES NECROHEMORRAGICA	TOTAL	
1	1	1	3	2	1	3	5	16	
2	1	2	3	2	1	3	5	17	
3	2	1	3	2	2	3	18	31	
4	1	1	2	2	2	3	35	46	
5	1	1	1	2	2	2	8	19	
Promedios	1.2	1.2	2.4	2	1.6	2.8	14.2	25.8	

El puntaje de la úlcera (P.U.) del grupo SF es 25.8

El índice de la úlcera (I.U.) del grupo SF es 2500.8

El porcentaje de ulceración (% U) del grupo SF es 40%

Anexo 11: Evaluación de las lesiones gástricas agudas del Grupo BR.

Evaluación macroscópica de la mucosa gástrica de <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> del Grupo BR.									
Nº DE RATAS	COLORACION DE LA MUCOSA	PERDIDA DE PLIEGUES	PETEQUIAS	EDEMA	HEMORRAGIA	PERDIDA DE LA MUCOSA	LESIONES NECROHEMORRAGICA	TOTAL	
1	1	1	2	2	2	2	15	25	
2	1	1	2	2	2	2	21	31	
3	1	1	2	2	2	2	11	21	
4	1	1	2	2	2	2	18	28	
5	1	1	2	2	2	2	1	11	
Promedios	1	1	2	2	2	2	13.2	23.2	

El puntaje de la úlcera (P.U.) del grupo BR es 23.2

El índice de la úlcera (I.U.) del grupo BR es 2320

El porcentaje de ulceración (% U) del grupo BR es 80%

El índice preventivo del grupo BR es 8.66%

Anexo 12: Evaluación de las lesiones gástricas agudas del Grupo RA.

Evaluación macroscópica de la mucosa gástrica de <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> del Grupo RA.									
Nº DE RATAS	COLORACION DE LA MUCOSA	PERDIDA DE PLIEGUES	PETEQUIAS	EDEMA	HEMORRAGIA	PERDIDA DE LA MUCOSA	LESIONES NECROHEMORRAGICAS	TOTAL	
1	1	1	3	3	3	3	1	15	
2	1	1	2	2	2	2	13	23	
3	0	1	2	2	2	3	15	25	
4	0	1	0	0	3	3	67	74	
5	0	1	0	0	3	3	5	12	
Promedios	1	1	2.3	2.3	2.6	2.8	20.2	29.8	

El puntaje de la úlcera (P.U.) del grupo RA es 29.8

El índice de la úlcera (I.U.) del grupo RA es 2980

El porcentaje de ulceración (% U) del grupo BR es 60%

El índice preventivo del grupo RA es -17.32%