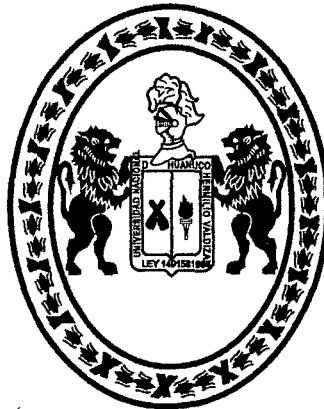


UNIVERSIDAD NACIONAL “HERMILIO VALDIZÁN”

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

E.A.P. DE MEDICINA VETERINARIA



TESIS

**EFECTO DE LA RESINA DE COPAIBA (*Copaifera officinalis*) EN
EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS CON
KETOPROFENO EN RATAS DE LABORATORIO**

PRESENTADO POR:

NILTON ALEXANDER, TUCTO SANTIAGO

**PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO VETERINARIO**

**HUÁNUCO – PERÚ
2015**

DEDICATORIA:

A **Dios**, por haberme dado la vida y permitirme hacer realidad mis metas.

A mi esposa Mirella Castillo Gibaja quien es mi apoyo y fortaleza en esta vida.

A mis **maestros** quienes nunca desistieron al enseñarme, aun sin importar que muchas veces no ponía atención en clase.

AGRADECIMIENTO

- Expreso mi profundo agradecimiento en primer lugar a Dios por permitirme terminar esta tesis y por estar conmigo en cada momento de mi vida.
- Al Mg. Wilder Javier Martel Tolentino quien tuvo a bien dedicarme largas horas de su tiempo en el asesoramiento de la presente investigación.
- A los profesores de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia por los conocimientos que me impartieron durante mi formación profesional en las aulas de estudio.

EFECTO DE LA RESINA DE COPAIBA (Copaifera officinalis) EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS CON KETOPROFENO EN RATAS DE LABORATORIO

Nilton Alexander, TUCTO SANTIAGO

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, cuyo objetivo fue determinar la efectividad de la resina de copaiba (**Copaifera officinalis**) en el tratamiento de lesiones gástricas inducida por ketoprofeno en ratas de laboratorio. Se diseñó un estudio experimental, con 60 ratas de laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, durante el período de Noviembre del 2015. Se dividió a los animales en 3 grupos de 20 ratas cada uno, dos grupos experimentales y un control. Los datos se obtuvieron mediante una guía de observación. Se utilizaron las Pruebas Chi cuadrada y Z de proporciones. En los Resultados. No se encontraron diferencias significativas entre grupo experimental 1 (57,1%); grupo experimental 2 (57,1%) y grupo control (28,6%) con tratamiento de cada 8 horas en la curación de la gastritis ($P \leq 0,368$). En cambio, se encontró diferencias significativas entre grupo experimental 1 (41,7%); grupo experimental 2 (66,7%) y grupo control (25,0%) con tratamiento de cada 16 horas en la curación de la gastritis ($P \leq 0,050$). Conclusiones. La resina de copaiba (**Copaifera officinalis**) a dosis 1,0 ul es eficaz en la curación de la gastritis en ratas de laboratorio sobre todo con tratamiento de cada 16 horas.

Palabras claves: *Copaifera officinalis, gastritis, ratas de laboratorio.*

EFFECT OF THE RESIN FROM COPAIBA (*Copaifera officinalis*) IN THE TREATMENT OF INJURY GASTRIC INDUCED WITH KETOPROFEN IN RATS IN LABORATORY

Nilton Alexander, TUCTO SANTIAGO

ABSTRACT

The present research work was carried out at the Faculty of veterinary medicine and animal husbandry of the University national Hermilio Valdizan de Huanuco, whose objective was to determine the effectiveness of the resin from copaiba (*Copaifera officinalis*) in the treatment of gastritis induced by ketoprofen in laboratory rats. We designed a pilot study, with 60 laboratory rats from the Faculty of veterinary medicine and animal husbandry of the University national Hermilio Valdizan de Huanuco, during November of 2015. You were divided into 3 groups of 20 rats animals each, two experimental groups and control. The data were obtained by an observation guide. Chi-square tests and Z's proportions were used. In the results. Significant difference between group experimental 1 (57.1%); group experimental 2 (57.1%) and group was no control (28.6%) with treatment of every 8 hours in the cure of gastritis ($P \leq 0.368$). On the other hand, met significant differences between experimental 1 group (41.7%); group experimental 2 (66.7%) and group control (25.0%) treatment of every 16 hours in the cure of gastritis ($P \leq 0.050$). Conclusions. The resin from copaiba (*Copaifera officinalis*) dose 1.0 ul is effective in healing of gastritis in laboratory rats mostly with treatment of every 16 hours.

Key words: *Copaifera officinalis*, gastritis, laboratory rats

ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
I. INTRODUCCIÓN	01
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	03
2.1. Antecedentes	03
2.2. Bases teóricas	05
2.2.1. Tratamiento de gastritis	05
2.2.2. Mecanismos defensivos de la mucosa gástrica	05
2.2.3. Fisiopatología del daño mucoso gastroduodenal	10
2.2.4. <i>Copaifera officinalis</i>	12
2.2.5. Gastropatías por AINES	13
2.3. Definición de términos conceptuales	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Lugar de investigación	17
3.2. Materiales	18
3.2.1. Material biológico	18
3.2.2. Recursos materiales	18
3.3. Metodología	19
3.4. Técnicas de recolección de datos y tratamiento de datos	20
3.5. Procesamiento de datos y presentación de datos	21
3.5.1. Análisis descriptivo	21
3.5.2. Análisis inferencial	21
IV. RESULTADOS	22
4.1. Análisis descriptivo	22

4.2. Análisis inferencial	42
V. DISCUSIÓN	48
VI. CONCLUSIONES	51
VII. RECOMENDACIONES	52
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	56

I. INTRODUCCIÓN

Las lesiones gástricas como la gastritis es una enfermedad inflamatoria aguda o crónica de la mucosa gástrica producida por factores exógenos y endógenos que produce síntomas dispépticos atribuibles a la enfermedad y cuya existencia se sospecha clínicamente, se observa endoscópicamente y que requiere confirmación histológica ⁽¹⁾.

Los últimos avances en ciencia molecular han mejorado nuestro entendimiento del tratamiento de las gastritis y han facilitado la aparición de nuevas técnicas terapéuticas ⁽²⁾.

Actualmente el uso de plantas medicinales es promovido como estrategia para reducir el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer ⁽³⁾.

También se están identificando nuevas modalidades terapéuticas, como lo que proponemos el uso de la resina del copaiba (***Copaifera officinalis***), usualmente conocido en nuestro ámbito como aceite de copaiba ⁽⁴⁾.

La ***Copaifera officinalis***, el árbol del diesel, es conocida por la producción masiva de oleoresina, principalmente compuesta por hidratos de carbono sesquiterpenos. El aceite de copaiba, producido por exudación del tronco de los árboles pertenecientes

al género *Copaifera*, ha sido utilizado por sus propiedades medicinales como antiinflamatorio, balsámico, antiséptico urinario, enfermedades de la piel, úlceras y cicatrizantes de heridas ⁽⁵⁾.

El mecanismo de acción de la actividad de la resina del copaiba (**Copaifera officinalis**) no ha sido dilucidado, pero si consideramos su valor antiséptico podemos relacionarlos con los mecanismos de acción de los antisépticos utilizados comúnmente, éstos mayormente favorecen la precipitación de proteínas en las bacterias, mientras que los antibióticos presentan desde inhibición de la síntesis de la pared celular hasta errores de transcripción de proteínas, con la consiguiente lisis celular ⁽⁶⁾.

Finalmente, nos proponemos conocer el manejo adecuado que debe darse a las lesiones gástricas provocadas por ketoprofeno utilizando la resina del copaiba (**Copaifera officinalis**), la cual contribuye al tratamiento rápido y sin complicaciones.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANTECEDENTES

Arroyo A, Jorge et al ⁽⁷⁾, Determinaron la eficacia cicatrizante de la resina de copaiba obtenido de la corteza de *Copaifera officinalis*, comparado con omeprazol 20 mg, en pacientes con diagnóstico definitivo de úlcera péptica.

El diagnóstico fue tanto por exploración física como complementaria, siendo la endoscopia la técnica de elección, con evaluación pre y postratamiento con aceite de copaiba, formulada en cápsulas de 80 mg y 120 mg. El ensayo clínico incluyó 60 pacientes que voluntariamente ingresaron al programa de estudio, previa firma del consentimiento informado aprobado por el Comité institucional de Ética en Investigación. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos, de 20 casos cada uno, según orden de llegada; los primeros grupos recibieron cápsulas de aceite de copaiba, en dosis de 80 y 120 mg, respectivamente; y un tercer grupo recibió omeprazol 20 mg. Los tratamientos fueron administrados en ayunas, una vez por la mañana, 30 minutos antes de la ingesta del primer alimento. Los datos fueron evaluados mediante técnicas multivariadas, considerando estadísticamente significativo $p < 0,05$. Se tuvo en cuenta el consentimiento informado aprobado por el

Comité de Bioética en Investigación del Centro Asistencial. Se logró 65% y 75% de cicatrización de la úlcera péptica con aceite de copaiba, respectivamente, contra 100% en el grupo de omeprazol, sin efectos adversos significativos; dos presentaron náuseas y tres epigastralgia.

Por otro lado, **Francia L.** ⁽⁸⁾, Determinó "in vitro" la actividad antimicrobiana del aceite de Copaiba (*Copaifera paupera*) obtenido del árbol del mismo nombre, frente a las bacterias patógenas: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). La actividad antimicrobiana in vitro del aceite de copaiba se determinó usando la metodología de difusión en disco de Kirby-Bauer, método recomendado por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la determinación de la sensibilidad bacteriana a los antibióticos y estandarizado para el estudio. Se logró establecer el volumen óptimo (5 microlitos) de aceite de Copaiba a impregnarse en los discos problemas para un adecuado efecto antimicrobiano y estandarización del método. La actividad antimicrobiana fue comparada utilizando los siguientes discos patrones: Ceftriaxona (30ug), Ciprofloxacina (5ug) y Gentamicina (10ug). Se logró obtener un efecto antimicrobiano adecuado con la cepa de *P. aeuroginosa*.

Del mismo modo **García, R** ⁽⁹⁾, Determinó el efecto antimicrobiano de la óleo-resina de *Copaifera officinalis* sobre las principales cepas bacterianas periodontopatógenas (ATCC) *Porphyromona gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* a diversas concentraciones. Se empleó la técnica de dilución en agar que permite hallar la concentración inhibitoria mínima. Se emplearon cepas ATCC de *Porphyromona*

gingivalis y *Fusobacterium nucleatum* y la óleo-resina de *Copaifera officinalis* a 10 concentraciones: 100%, 50%, 25%, 12.5%, 6.25%, 3.12%, 1.56%, 0.78%, 0.39%, 0.19%. Se empleó la clorhexidina al 0.12% como control positivo, al agar schaedler puro y Tween 80 como controles negativos. Se emplearon 13 placas y se duplicó el ensayo. La concentración inhibitoria mínima para *Porphyromona gingivalis* corresponde a 1.56%. Asimismo, la concentración inhibitoria mínima para el *Fusobacterium nucleatum* corresponde a 50% de óleo-resina. La clorhexidina mostró mayor efectividad al tener efecto a una menor concentración.

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. TRATAMIENTO DE GASTRITIS

La mucosa gastrointestinal está expuesta a numerosas sustancias producidas tanto por el propio organismo (Ej. HCL, Pepsina), así como muchos agentes exógenos (AINES, alcohol, etc.), que dañan la mucosa. Los principales tipos celulares que participan en la remisión de gastritis incluyen: plaquetas, leucocitos, células progenitoras, células parietales, células principales y neuronas ⁽¹⁰⁾.

2.2.2. MECANISMOS DEFENSIVOS DE LA MUCOSA GÁSTRICA

La habilidad protectora de la mucosa gástrica normal contra factores agresivos endógenos y exógenos es debida a un número de procesos defensivos que operan dentro y alrededor de la mucosa ⁽¹¹⁾. Los mecanismos defensivos de la mucosa gástrica son los siguientes:

2.2.2.1. Capa estable de Moco y Bicarbonato

La primera línea de defensa de la mucosa es la capa estable formada por el gel mucoso y el bicarbonato que cubren la superficie luminal mucosa y así mantienen un microambiente neutro en las células superficiales epiteliales. Además de ser parte de la capa estable, el moco sirve como lubricante, retarda la difusión de hidrogeniones y pepsina, inhibe la activación del pepsinógeno y ejerce una acción antibacteriana. Un grupo de hormonas gastrointestinales como la gastrina y secretina; la prostaglandina E2 y agentes colinérgicos estimulan la secreción de moco. También algunos medicamentos activos tópicamente (tal como los antiácidos) estimulan la secreción de moco. El bicarbonato es secretado al lumen por células epiteliales superficiales y parcialmente por células parietales estimuladas ("marea alcalina"). El gel mucoso minimiza la pérdida luminal de bicarbonato manteniendo así un microclima neutro en la superficie mucosa ⁽¹²⁾.

2.2.2.2. Células Epiteliales superficiales

La segunda línea de defensa mucosa está formada por la capa continua de células epiteliales superficiales que segregan moco y bicarbonato (contribuyendo a la capa estable) y generan prostaglandinas. Debido a la presencia de fosfolípidos en su superficie, estas células son hidrofóbicas, repeliendo el ácido y agentes dañinos hidrosolubles. Interconectados por uniones firmes (o rígidas), las células superficiales epiteliales forman una "barrera" que previene la retrodifusión de ácido y pepsina ⁽¹³⁾.

2.2.2.3. Renovación Celular

La continua renovación celular, desde células progenitoras en la zona proliferativa mucosa, produce el reemplazo de células superficiales dañadas o viejas. Estas células progenitoras en la zona del cuello de la glándula, expresan receptores para el factor de crecimientos epidérmicos y péptidos relacionados, como el factor de crecimiento transformante alfa que son los principales factores de crecimiento responsables de esta proliferación celular. Usualmente lleva de 3 a 5 días reemplazar completamente el epitelio superficial. Más tiempo (meses) toma reemplazar las células glandulares. La injuria superficial al epitelio mucoso es restituida en algunas horas por medio de la migración de células del área del cuello ⁽¹⁴⁾.

2.2.2.4. Marca Alcalina

Las células parietales secretantes de HCl al lumen gástrico en forma simultánea secretando bicarbonato dentro del lumen de la microvascularidad adyacente. De allí el bicarbonato es transportado hacia la porción superior de la foveola contribuyendo al microclima neutro en la superficie luminal ⁽¹²⁾.

2.2.2.5. Microcirculación

La microcirculación mucosa libera oxígeno y nutrientes a la mucosa completa y remueve sustancias tóxicas. El endotelio microvascular genera vasodilatadores tales como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), que protegen a la mucosa gástrica

contra la injuria y se oponen a la acción dañina de la mucosa de los vasoconstrictores, como leucotrieno C4' tromboxano A2 y endotelina. Cuando la microvasculatura está dañada, las células endoteliales de la microvascularidad periférica a las áreas lesionadas inician la reparación y reconstrucción de la trama microvascular a través de la angiogénesis ⁽¹⁵⁾.

2.2.2.6. Prostaglandinas

La generación permanente de prostaglandinas E2 (PGE2) y prostaciclina (PGI2) por la mucosa es crucial para mantener la integridad de la mucosa. Casi todos los mecanismos defensivos de la mucosa son estimulados o facilitados por prostaglandinas exógenas o endógenas. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por agentes antiinflamatorios no esteroideos o la neutralización de las prostaglandinas endógenas por anticuerpos específicos resultan en la formación de úlceras gástricas e intestinales ⁽¹²⁾.

2.2.2.7. Nervios Sensoriales

La estimulación de nervios sensoriales gástricos conduce a la liberación de neurotransmisores como el péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC) y la sustancia P en las terminaciones nerviosas, localizados dentro o cerca de los grandes vasos submucosos. PRGC ejerce una acción protectora de la mucosa más

probablemente a través de la vasodilatación de los vasos submucosos vía la generación de óxido nítrico.

Además, macrófagos de la mucosa, leucocitos y células endoteliales secretan una gama de citoquinas que afectan el crecimiento celular y su proliferación ⁽¹⁶⁾.

2.2.2.8. Matrix Extracelular

La matrix extracelular y sus componentes específicos tales como fibronectina, laminina, y colágeno proporcionan un soporte estructural para las células epiteliales y endoteliales, y juegan un importante rol en la adherencia, migración, proliferación y diferenciación celular.

La matrix extracelular está compuesta por células (fibroblastos, miofibroblastos), glucosaminoglicanos (proteoglicanos unidos a proteínas ácido hialurónico no ligado a proteínas y heparina), proteína fibrilares tales como colágenos y elastina y glicoproteínas no filamentosas (fibronectina, laminina, entactina, ondulina y otros).

Hasta hace poco la matrix extracelular se consideraba como meramente una trama extracelular para sostener las células epiteliales. Trabajos recientes indican que la matrix extracelular juega un rol activo en las funciones de la mucosa. Se ha reconocido que los componentes de la matrix extracelular están unidos a través de integrinas con el citoesqueleto celular permitiendo la transferencia bidireccional de información respecto a la forma de la célula y su crecimiento. Fijación celular, migración, proliferación y diferenciación. La matrix extracelular está compuesta de

componentes que conducen comunicación a las células respecto a cambios en su ambiente. Estos componentes permiten la interacción de la matrix extracelular con el epitelio gástrico mucoso y las células endoteliales ⁽¹⁷⁾.

2.2.3. FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO MUCOSO GASTRODUODENAL.

2.2.3.1. INJURÍA AGUDA DE LA MUCOSA GÁSTRICA

Cuando la mucosa gástrica se expone a agentes lesivos como el ketoprofeno, la aspirina, indometacina, ácidos biliares, toxinas del *Helicobacter pylori* o a factores necrotizantes como alcohol, isquemia o agentes corrosivos, la mucosa desarrolla modificaciones morfológicas, ultra estructurales y funcionales ante la injuria. El desarrollo y extensión de la injuria mucosa depende de la naturaleza y concentración del agente gastrolesivo ⁽¹⁸⁾.

La injuria aguda de la mucosa gástrica consiste:

1. Disrupción de la capa estable y la superficie hidrofóbica.
2. Injuria y exfoliación de la superficie epitelial con pérdida de su barrera y función eléctrica.
3. Injuria de capas más profundas de la mucosa gástrica incluyendo: células endoteliales microvasculares, zona de células progenitoras y células parietales y principales.

El daño del endotelio microvascular conduce al estasis microvascular, cesación del suministro de oxígeno, del transporte de nutrientes y de ahí a una necrosis por isquemia. El daño microvascular ocurre tempranamente durante la injuria mucosa,

precede a la necrosis de las células glandulares y añade un componente isquémico a la injuria tóxica directa de estas células. Los cambios vasculares (por ej. constricción de las venas) producidos por la liberación de mediadores vasoactivos pro inflamatorios de las células dañadas (mastocitos, macrófagos y células endoteliales) comprometen adicionalmente la microcirculación y finalmente resulta en necrosis mucosa.

La interrupción de la capa estable, la superficie hidrofóbica y la exfoliación del epitelio superficial con pérdida de su función de barrera permite a agentes ulcerogénicos y a factores agresivos penetrar la mucosa para liberar mediadores vasoactivos y proinflamatorios y exagerar la estasis microvascular posterior y/o el daño celular directo y los componentes de tejido conectivo de la mucosa. Todos estos eventos resultan en la formación de erosiones o ulceraciones de la mucosa. La diferencia entre una erosión y una úlcera es que la primera está confinada a la mucosa mientras una úlcera penetra a la muscularis mucoide ⁽¹⁹⁾.

2.2.3.2. REPARACIÓN DE LA INJURÍA AGUDA DE LA MUCOSA

2.2.3.2.1. ROL DE LA ANGIOGÉNESIS

Luego de una injuria aguda a la mucosa, células epiteliales de una mucosa sana migran hacia la zona de la injuria y proliferan en ella, para restaurar el defecto de la mucosa, mientras que la microvascularidad mucosa (crucial para el soporte de oxígeno y nutrientes hacia la mucosa regenerante) es restaurada por medio del proceso de angiogénesis.

Angiogénesis es la formación de la nueva microvascularidad (capilares y vénulas colectoras)- juega un rol importante en la curación de heridas y la regeneración tisular. Los pasos específicos de la angiogénesis gástrica son: disolución de la membrana basal capilar, brote endotelial, migración y proliferación hacia el espacio extravascular, formación de anastomosis y finalmente reconstrucción de la microvascularidad capilar ⁽¹²⁾.

2.2.4. *Copaifera officinalis*. (COPAIBA)

2.2.4.1. Botánica El canime o copaiba (*Copaifera officinalis* L), es un árbol de tronco recto con superficie rugosa que puede alcanzar entre 20 y 30 metros de altura, sus flores son blancas, pequeñas, bisexuales y olorosas, su fruto es dehiscente en dos valvas de color marrón; las semillas son ovoides y pequeñas, de color negro, se encuentran de 1 a 2 envueltas en un arilo de color amarillo; este árbol es originario de Sur América pero también se encuentra en Puerto Rico y Hawaii, es propio de climas tropicales húmedos y secos, de cuya madera se construyen embarcaciones. El *Copaifera officinalis* L, es un árbol que pertenece a la familia Caesalpiniaceae y al género *Copaifera*; existen cerca de 70 especies de este género, las cuales han sido utilizadas ampliamente como árbol maderable y como productor de aceite extraído de la resina del tronco que ha sido utilizado como fijador de aromas en perfumes, jabones y en la medicina tradicional como antiinflamatorio y analgésico, antiséptico y cicatrizante de heridas ⁽²⁰⁾.

2.2.4.2. Composición química

La composición química del *Copaifera officinalis* es compleja y varía en función del órgano o parte de la planta. Los frutos contienen aceite esencial (3 a 5%) donde predominan componentes como α - y β -felandreno, bespatuleno, D-limoneno, silvestreno, α - y β -pineno, perillaldehído, carvacrol, mirceno, canfeno, o-etil-fenol, p-cimeno y p-cimol como componentes mayoritarios. La corteza contiene aproximadamente un 23% de taninos y gomoresina (55% de resina y 40% de goma). Las hojas contienen entre 0,2 y 1% de aceite esencial (con predominio de felandreno y carvacrol), flavonoides (miricetina, quercetina, kaempferol), proantocianidinas, ácidos grasos y esteroides. Las semillas secas contienen aproximadamente un 8% de proteínas y un 10% de lípidos ⁽²¹⁾.

Los frutos contienen una oleoresina de la que se han aislado diversos triterpenos. Estos son mayoritariamente tetracíclicos, derivados del eufano (20R) y tirucallano (20S), y en general poseen funciones alcohol o ceto en C-3, aldehído en C-21 y ácido ó éster en C-27.

2.2.5. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son fármacos muy efectivos con efecto antiinflamatorio, antipirético y analgésico, ampliamente utilizados en todo el mundo. Su empleo se asocia muy frecuentemente a una amplia gama de reacciones colaterales en: hígado, riñones, piel, plaquetas, aparatos cardiovascular y digestivo. El más comúnmente afectado es este último, en particular estómago y duodeno. Los AINE inhiben la actividad de la

ciclooxigenasa 1 (cox-1) presente en diversos tejidos y que media las reacciones fisiológicas, y la ciclooxigenasa 2 (cox-2) presente en el tejido lesionado. La inhibición de cox-2 media los efectos no deseados de la inflamación, pero la simultánea inhibición de cox-1 ocasiona efectos colaterales que son consecuencia de la disminución en la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. ⁽²¹⁾

Las propiedades fisicoquímicas y el mecanismo de acción de estos fármacos, están directamente implicados en la patogenia de las lesiones gastrointestinales, es decir, el efecto tóxico de los AINE es doble, por una parte tienen un efecto tóxico local dependiente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, y por otra tienen un efecto tóxico sistémico tras la absorción y activación hepática del fármaco, mediado este por el mecanismo de acción farmacológico que es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas tienen un efecto citoprotector de la mucosa gástrica, ya que aumentan la secreción de mocos, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo y la restauración epitelial; por lo tanto su inhibición altera los mecanismos de protección y permite que los ácidos biliares, la pepsina y el ácido clorhídrico ataquen la mucosa. ⁽²²⁾

El uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se ha incrementado en los últimos años ⁽²³⁾. La relación entre AINES e injuria gastroduodenal está bien establecida. La prevalencia de úlcera gástrica y duodenal relacionada a AINES es de 15-20%; más del 50% cursan asintomáticas complicándose con hemorragia o perforación 1-3% ⁽²⁴⁾. Las lesiones en el intestino delgado y el colon se están reconociendo con los nuevos métodos diagnósticos. Los factores de riesgo

ulcerogénico son edad avanzada, uso simultáneo de tabaco, alcohol, esteroides o anticoagulantes ⁽²⁵⁾. Los AINES dañan al tracto digestivo por efecto tópico y sistémico. El efecto tópico depende del grado de solubilidad del AINES en un medio ácido, lo que significa un estado molecular más liposoluble, facilidad para atravesar membranas y mayor daño local; en cambio el efecto sistémico depende de la inhibición de la Ciclooxygenasa-1, responsable de la síntesis de las prostaglandinas protectoras de la mucosa digestiva.

Se revisan aspectos de profilaxis y tratamiento de las complicaciones, planteándose como alternativa profiláctica en pacientes con alto riesgo ulcerogénico y que inevitablemente necesiten AINES, el uso de los inhibidores de la bomba de protones o de los análogos sintéticos de las prostaglandinas.

La gastropatía por AINE, es el efecto secundario farmacológico más frecuente en todo el mundo, no tanto por los porcentajes en los que se presentan, que realmente son bajos, sino por la cantidad de pacientes que los consumen diariamente ⁽²⁶⁾.

Las propiedades físico químicas de los AINE y su mecanismo de acción están directamente implicados en la patogenia de las lesiones gastroduodenales ⁽²⁶⁾.

2.2.5.1. Influencia de la dosis

Todos los AINE son dosis-dependientes: a mayor dosis, mayor posibilidad de ocasionar gastropatía ⁽²⁷⁾.

DEFINICIONES CONCEPTUALES

1. **Gastritis.** es una enfermedad inflamatoria de la mucosa gástrica producida por factores exógenos y endógenos que produce síntomas dispépticos atribuibles a la enfermedad, cuya existencia se sospecha clínicamente y requiere confirmación histológica ⁽¹⁸⁾.
2. **ketoprofeno,** es un antiinflamatorio no esteroidal, elaborado para el tratamiento de enfermedades de origen inflamatorio, aunque se le emplea como perteneciente al grupo de los derivados del ácido arilpropiónico. Tiene menos efectos indeseables que la aspirina ⁽²⁴⁾.
3. **Copaifera officinalis:** es una especie vegetal muy difundida siendo su desarrollo óptimo en los climas tropicales, se conoce en el Perú como copaiba ⁽⁵⁾.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El presente trabajo de investigación se realizó en el Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán ubicado en Cayhuayna alta Distrito de Pillco Marka, Departamento de Huánuco en el mes de noviembre del 2015.

3.1.1. UBICACIÓN POLÍTICA Y GEOGRÁFICA

Región	:	Huánuco
Provincia	:	Huánuco
Distrito	:	Pillco Makca
Lugar	:	Cayhuayna alta
Clima	:	Templado Cálido
Latitud Sur	:	09° 54' 28''
Latitud Oeste	:	75° 14' 24''
Temperatura	:	17 a 25°C (variación anual)
Precipitación anual	:	500 a 1200/año

3.2. MATERIALES

3.2.1. MATERIAL BIOLÓGICO

La población muestral de estudio estuvo compuesta por un total de 60 ratas de laboratorio.

3.2.1.1. Características de la Población.

a. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: Se incluyeron en el estudio:

- Ratas experimentales de laboratorio.
- Ratas de ambos sexos.
- Ratas de edad adulta.

Criterios de exclusión: Se excluyeron del estudio:

- Ratas que presenten problemas de salud.
- Ratas domésticas

b. Delimitación geográfico-temporal y temática.

La investigación se realizó en el bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, durante el periodo noviembre del 2015.

3.2.1.2. Muestra

El tamaño de la muestra del estudio estuvo representado por el total de la población muestral de 60 ratas de laboratorio seleccionados por conveniencia.

Sin embargo, las ratas fueron asignadas aleatoriamente a los tres grupos de investigación, como se indica a continuación:

Grupos de Estudio	Número de animales
Tratamiento con resina de copaiba (0,5 ul)	20 animales entre machos y hembras
Tratamiento con resina de copaiba (1,0 ul)	20 animales entre machos y hembras
Tratamiento con omeprazol 20 mg	20 animales entre machos y hembras

Dichos grupos de estudio fueron subdivididos en subgrupos de acuerdo al tiempo de tratamiento es decir un grupo fue tratado cada 8 horas y otro grupo cada 16 horas de tratamiento oral, cada subgrupo estará conformado por 10 animales respectivamente.

Grupos de Estudio	Tratamiento cada 8 horas	Tratamiento cada 16 horas
Tratamiento con resina de copaiba (0,5 ul)	10 animales	10 animales
Tratamiento con resina de copaiba (1,0 ul)	10 animales	10 animales
Tratamiento con omeprazol 20 mg	10 animales	10 animales

3.2.2. FUENTES, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

La técnica a utilizar fue:

- ✓ Observación

El instrumento fue:

- ✓ **Guía de observación**; con el fin de recolectar datos relacionados a las características generales y el seguimiento de proceso de tratamiento de las lesiones gástricas (Anexo 01).

3.2.3. Procedimiento

Los procedimientos en el desarrollo del trabajo de investigación fueron:

- Una vez que se determinó nuestras unidades de estudio y repartidos en sus respectivos grupos se procedió a ocasionar gastritis a través del suministro de ketoprofeno a dosis de 30 mg/k.p.v por vía oral durante siete días de nuestras unidades experimentales, posteriormente dichas gastritis fueron tratadas oralmente con resina de copaiba en dosis de 0,5 ul; 1,0 ul y omeprazol 20 mg respectivamente.
- Luego de ese primer tratamiento, se tuvo en cuenta el tiempo entre cada tratamiento es decir cada 8 horas y 16 horas para cada grupo respectivamente.

- Durante el estudio se tomó muestras de estómago de nuestras unidades experimentales con la finalidad de realizar cortes histológicos y determinar histológicamente el progreso del tratamiento de la gastritis.

3.3. ANÁLISIS DE DATOS

En el análisis descriptivo de los datos se utilizó estadísticas de tendencia central y de dispersión como la media, desviación estándar y los porcentajes.

En la comprobación de la hipótesis, en primer lugar se realizó un análisis univariado mediante la Prueba de Chi cuadrada para las variables cualitativas. Además se tuvo en cuenta el uso de la Prueba Z de comparación de proporciones. En el procesamiento de los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 20,0.

IV. RESULTADOS

4.1. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS

4.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES:

Tabla 01. Sexo de las ratas de laboratorio según grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Sexo	Total	Grupo Experimental 1		Grupo Experimental 2		Grupo Control	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Macho	30	10	50,0	10	50,0	10	50,0
Hembra	30	10	50,0	10	50,0	10	50,0
Total	60	20	100,0	20	100,0	20	100,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

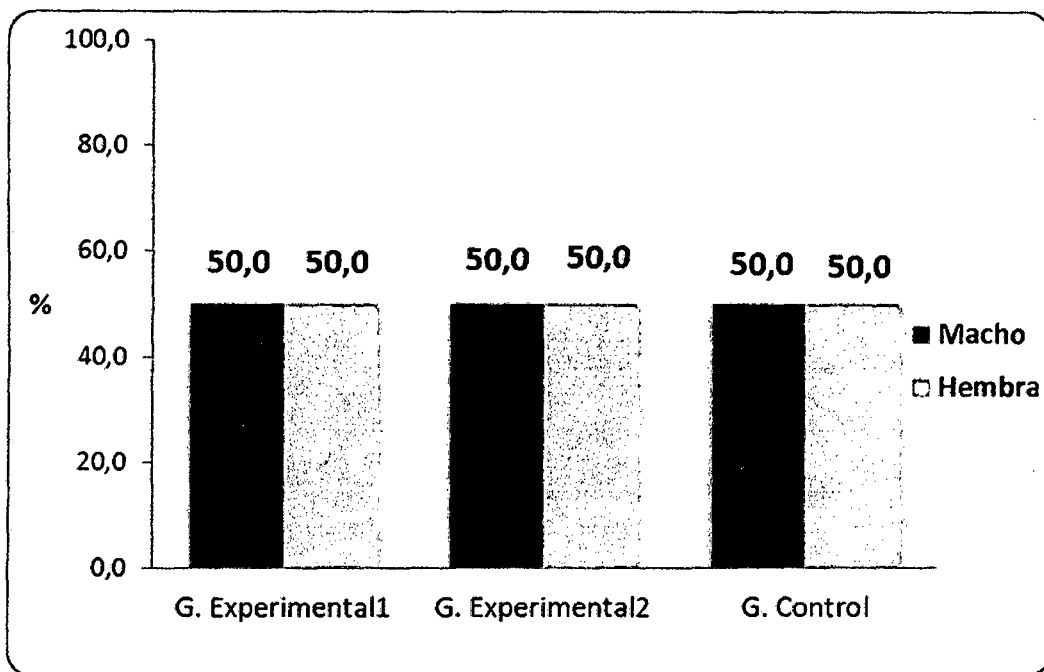


Gráfico 01. Porcentaje de ratas de laboratorio según sexo y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

En cuanto al sexo de las ratas de laboratorio en estudio, se encontró que del total de la muestra de 60 ratas, estas fueron distribuidos en 30 ratas machos y 30 ratas hembras, y que por cada grupo de estudio tanto experimental 1, experimental 2 y control correspondieron 10 machos y también 10 hembras, cada una; representando el 50,0% de las ratas por cada grupo y sexo.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL EXAMEN MACROSCÓPICO:

Tabla 02. Color del estómago de las ratas de laboratorio según grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Color	Total	Grupo Experimental 1		Grupo Experimental 2		Grupo Control	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Enrojecida	15	0	0,0	9	45,0	6	30,0
Marrón rojizo	45	20	100,0	11	55,0	14	70,0
Total	60	20	100,0	20	100,0	20	100,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

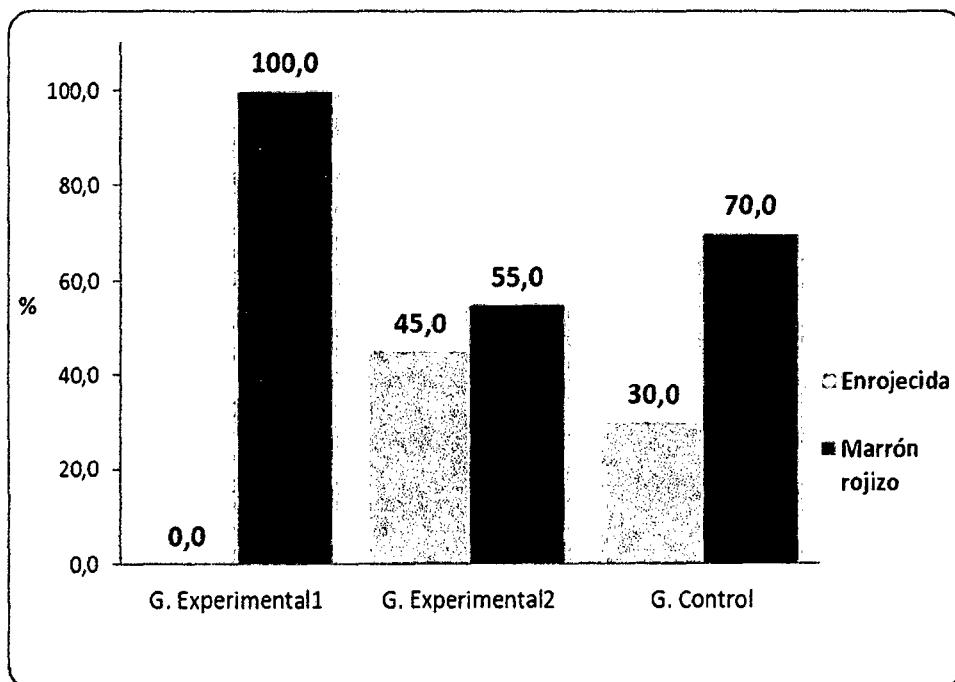


Gráfico 02. Porcentaje de ratas de laboratorio según color del estómago y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Respecto al color del estómago de las ratas de laboratorio en estudio, se encontró que en el grupo experimental 1, el 100,0% (20 ratas) fueron de color marrón rojizo; en cambio, en el grupo experimental 2, el 55,0% (11 ratas) fueron de color marrón rojizo y el 45,0% (9 ratas) tuvieron color enrojecida. Y, en el grupo control, el 70,0% (14 ratas) se encontraban con color marrón rojizo y el 30,0% (6 ratas) con color enrojecida.

Tabla 03. Color del estómago de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento y grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Color	Total	Grupo Experimental 1				Grupo Experimental 2				Grupo Control			
		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Enrojecida	15	0	0,0	0	0,0	5	25,0	4	20,0	1	5,0	5	25,0
Marrón rojizo	45	10	50,0	10	50,0	5	25,0	6	30,0	9	45,0	5	25,0
Total	60	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

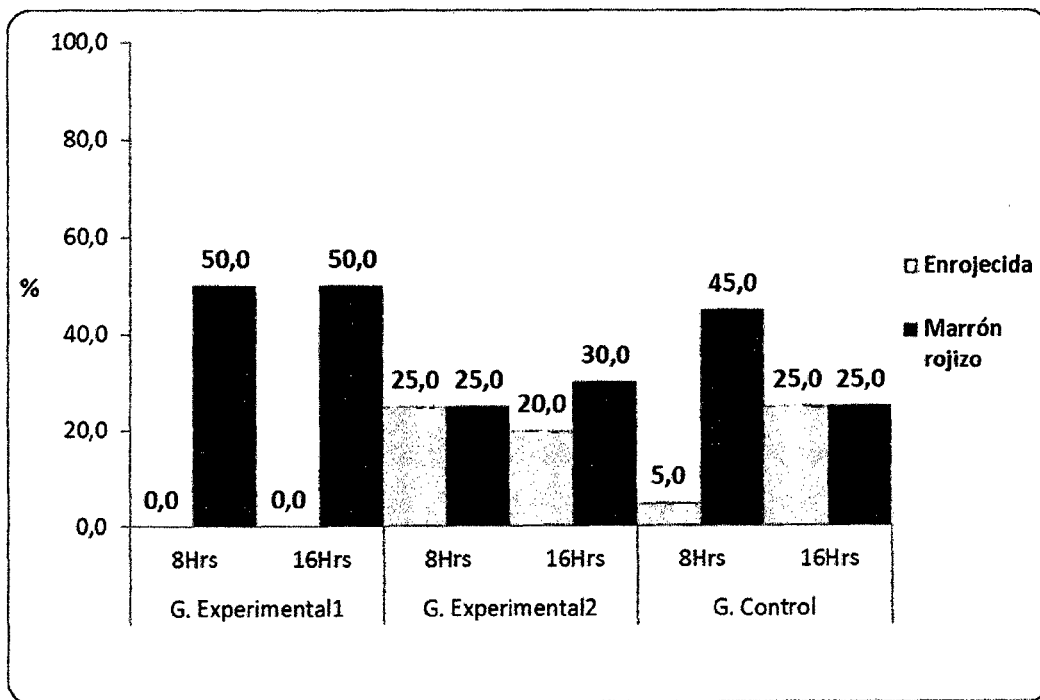


Gráfico 03. Porcentaje de ratas de laboratorio por color del estómago y según tiempo de tratamiento y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Con respecto al color del estómago de las ratas de laboratorio en estudio, observamos en el grupo experimental 1, el 50,0% (10 ratas) fueron de color marrón rojizo con tratamiento de 8 horas y de 16 horas, cada una. En el grupo experimental 2, tuvieron color marrón rojizo en el 25,0% (5 ratas) con tratamiento de 8 horas y en el 30,0% (6 ratas) con el tratamiento de 16 horas. Y, en el grupo control, también tuvieron color marrón rojizo en el 45,0% (9 ratas) con tratamiento de 8 horas y en el 25,0% (5 ratas) con el tratamiento de 16 horas.

Tabla 04. Aspecto del estómago de las ratas de laboratorio según grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Aspecto	Total	Grupo Experimental 1		Grupo Experimental 2		Grupo Control	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hemorrágico	5	0	0,0	4	20,0	1	5,0
Normal	55	20	100,0	16	80,0	19	95,0
Total	60	20	100,0	20	100,0	20	100,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

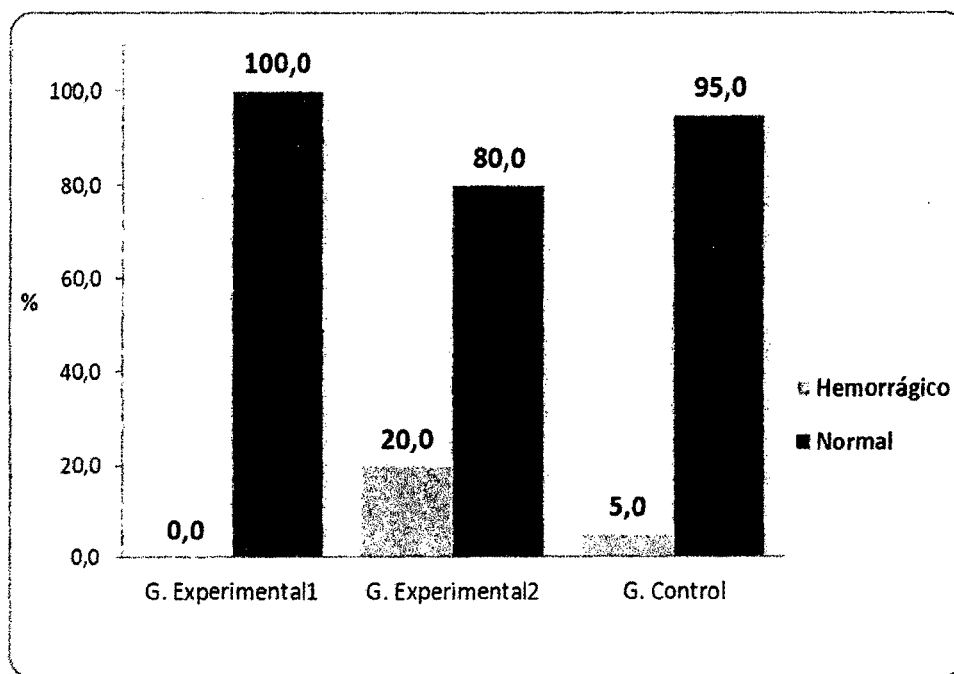


Gráfico 04. Porcentaje de ratas de laboratorio según aspecto del estómago y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

En lo referente al aspecto del estómago de las ratas de laboratorio en estudio, se encontró que en el grupo experimental 1, el 100,0% (20 ratas) fueron de aspecto normal; en cambio, en el grupo experimental 2, el 80,0% (16 ratas) fueron de aspecto normal y el 20,0% (4 ratas) de aspecto hemorrágico. Y, en el grupo control, el 95,0% (19 ratas) se encontraban con aspecto normal y el 5,0% (1 rata) con aspecto hemorrágico.

Tabla 05. Aspecto del estómago de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento y grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Aspecto	Total	Grupo Experimental 1				Grupo Experimental 2				Grupo Control			
		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hemorrágico	5	0	0,0	0	0,0	2	10,0	2	10,0	0	0,0	1	5,0
Normal	55	10	50,0	10	50,0	8	40,0	8	40,0	10	50,0	9	45,0
Total	60	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

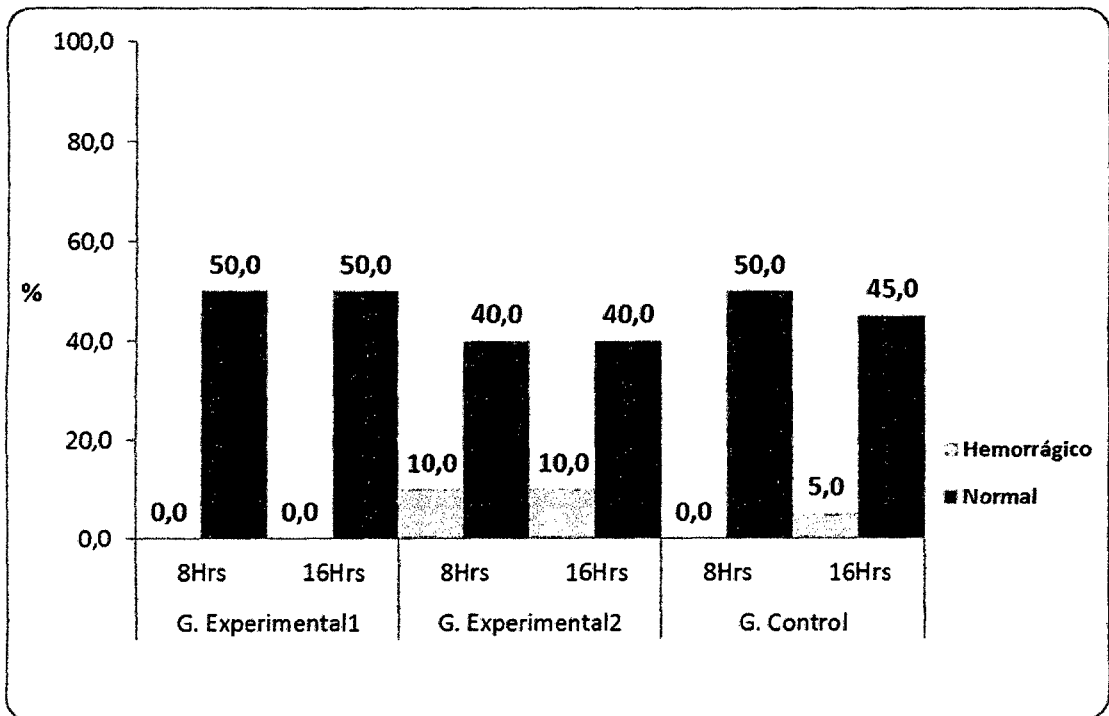


Gráfico 05. Porcentaje de ratas de laboratorio por aspecto del estómago y según tiempo de tratamiento y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Con lo que respecta al aspecto del estómago de las ratas de laboratorio en estudio, observamos en el grupo experimental 1, el 50,0% (10 ratas) fueron de aspecto normal con tratamiento de 8 horas y de 16 horas, cada una. En el grupo experimental 2, tuvieron aspecto normal en el 40,0% (8 ratas) con tratamiento de 8 horas y de 16 horas, cada una. Y, en el grupo control, tuvieron aspecto normal en el 50,0% (10 ratas) con tratamiento de 8 horas y en el 45,0% (9 ratas) con el tratamiento de 16 horas.

4.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL EXAMEN MICROSCÓPICO:

Tabla 06. Descamación de células epiteliales del estómago de las ratas de laboratorio según grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Descamación de células epiteliales	Total	Grupo Experimental 1		Grupo Experimental 2		Grupo Control	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Severo	4	1	5,0	0	0,0	3	15,0
Moderado	30	9	45,0	12	60,0	9	45,0
Discreta	26	10	50,0	8	40,0	8	40,0
Total	60	20	100,0	20	100,0	20	100,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

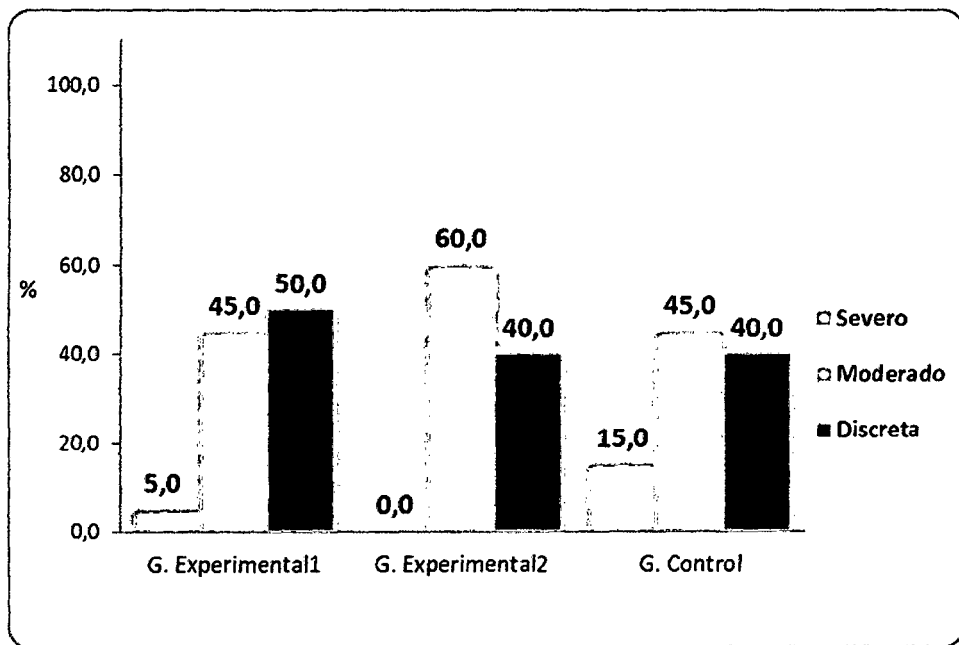


Gráfico 06. Porcentaje de ratas de laboratorio según descamación de células epiteliales del estómago y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

En relación a la descamación de células epiteliales del estómago de las ratas de laboratorio en estudio, se encontró que en el grupo experimental 1, el 50,0% (10 ratas) presentaban descamación de células epiteliales discreta; en cambio, en el grupo experimental 2, el 60,0% (12 ratas) presentaban descamación de células epiteliales moderado. Y, en el grupo control, el 45,0% (09 ratas) mostraban descamación de células epiteliales moderado.

Tabla 07. Descamación de células epiteliales del estómago de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento y grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Descamación de células epiteliales	Total	Grupo Experimental 1				Grupo Experimental 2				Grupo Control			
		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Severo	4	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	15,0	0	0,0
Moderado	30	8	40,0	1	5,0	5	25,0	7	35,0	5	25,0	4	20,0
Discreta	26	1	5,0	9	45,0	5	25,0	3	15,0	2	10,0	6	30,0
Total	60	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

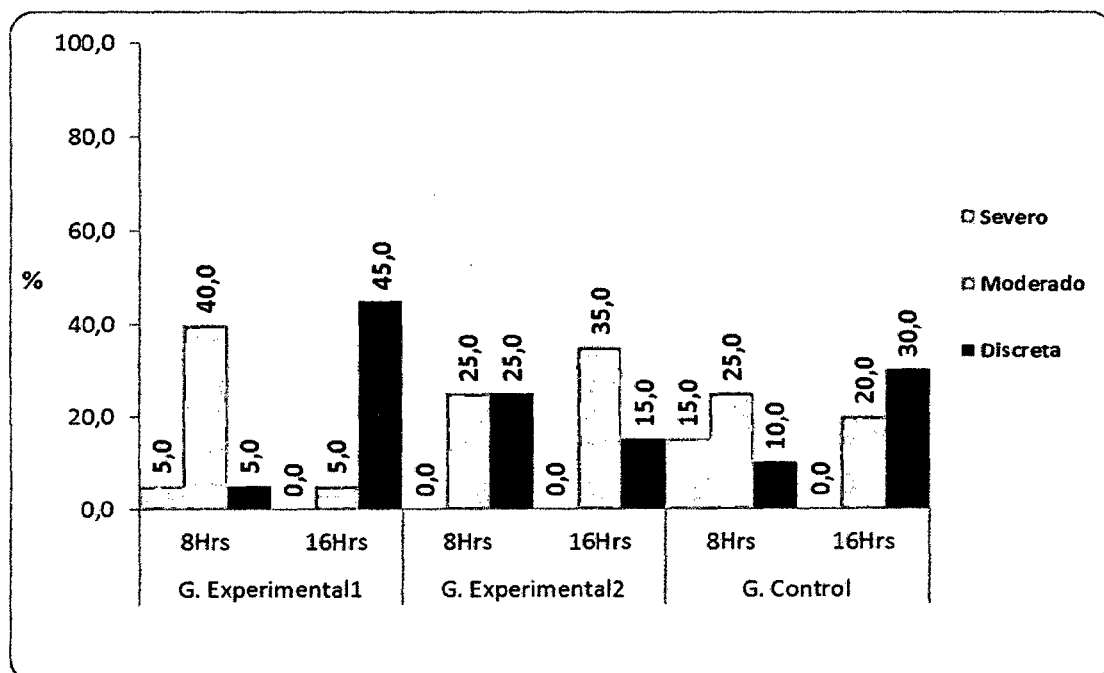


Gráfico 07. Porcentaje de ratas de laboratorio por descamación de células epiteliales del estómago y según tiempo de tratamiento y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Con referencia a la descamación de células epiteliales del estómago de las ratas de laboratorio en estudio, observamos en el grupo experimental 1, el 05,0% (1 rata) presentaban descamación de células epiteliales discreta con tratamiento de 8 horas y el 45,0% (9 ratas) con el tratamiento de 16 horas. En el grupo experimental 2, presentaban descamación de células epiteliales moderado en el 25,0% (5 ratas) con tratamiento de 8 horas y 35,0% (7 ratas) con tratamiento de 16 horas. Y, en el grupo control, presentaban descamación de células epiteliales moderado en el 25,0% (5 ratas) con tratamiento de 8 horas y en el 20,0% (4 ratas) con el tratamiento de 16 horas.

Tabla 08. Tipo de células inflamatorias presentes en la mucosa gástrica de las ratas de laboratorio según grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Tipo de células inflamatorias presentes en la mucosa gástrica	Total	Grupo Experimental 1		Grupo Experimental 2		Grupo Control	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
		Linfocitos	0	0	0,0	0	0,0
Eosinófilos	24	9	45,0	10	50,0	5	25,0
Ninguna	36	11	55,0	10	50,0	15	75,0
Total	60	20	100,0	20	100,0	20	100,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

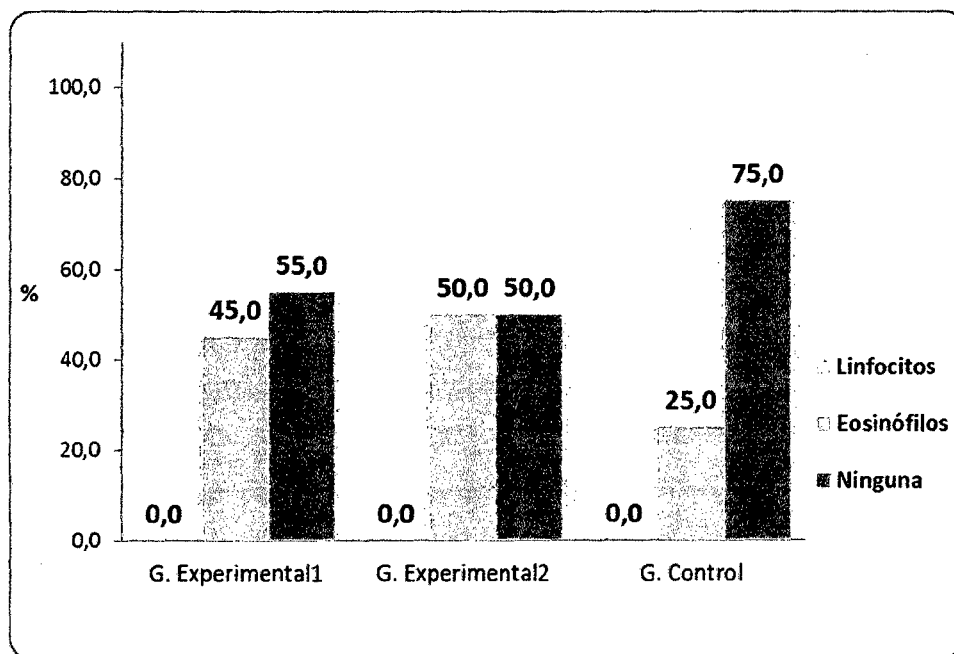


Gráfico 08. Porcentaje de ratas de laboratorio según tipo de células inflamatorias presentes en la mucosa gástrica y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

En lo que respecta al tipo de células inflamatorias presentes en la mucosa gástrica de las ratas de laboratorio en estudio, se encontró que en el grupo experimental 1, el 55,0% (11 ratas) no tuvieron células inflamatorias en la mucosa gástrica; en cambio, en el grupo experimental 2, el 50,0% (10 ratas) presentaban células inflamatorias eosinófilos en la mucosa gástrica. Y, en el grupo control, el 25,0% (05 ratas) presentaban eosinófilos en la mucosa gástrica.

Tabla 09. Tipo de células inflamatorias presentes en la mucosa gástrica de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento y grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Tipo de células inflamatorias presentes en la mucosa gástrica	Total	Grupo Experimental 1				Grupo Experimental 2				Grupo Control			
		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Linfocitos	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Eosinófilos	24	5	25,0	4	20,0	8	40,0	2	10,0	3	15,0	2	10,0
Ninguna	36	5	25,0	6	30,0	2	10,0	8	40,0	7	35,0	8	40,0
Total	60	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

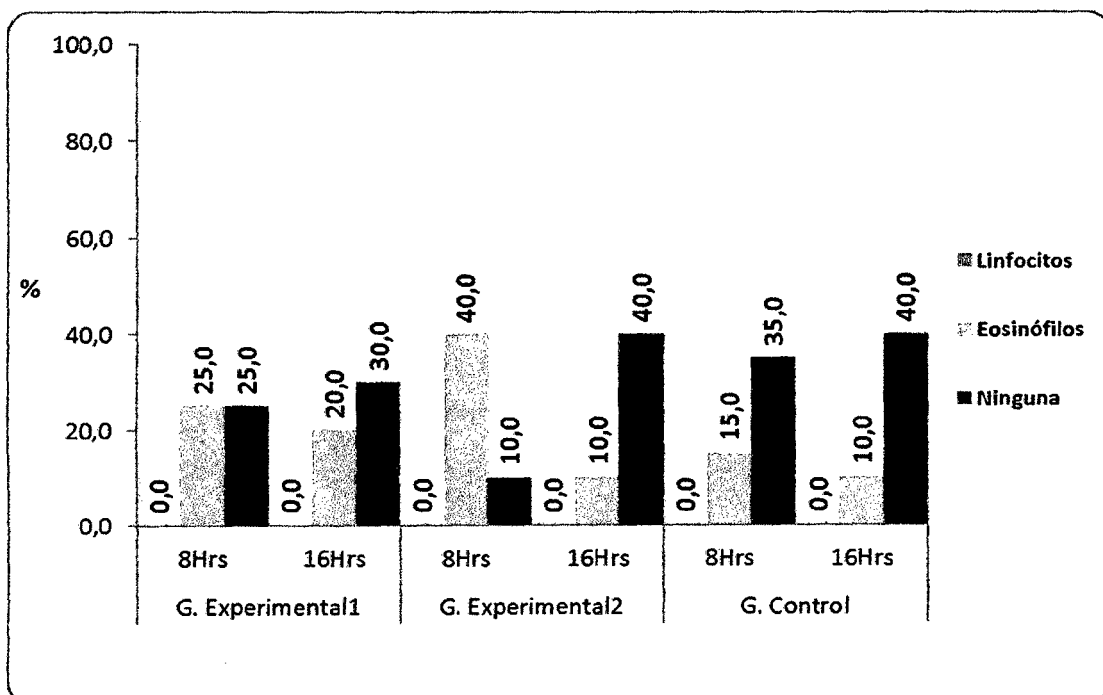


Gráfico 09. Porcentaje de ratas de laboratorio por tipo de células inflamatorias presentes en la mucosa gástrica y según tiempo de tratamiento y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Respecto al tipo de células inflamatorias en la mucosa gástrica de las ratas de laboratorio en estudio, observamos en el grupo experimental 1, el 25,0% (5 ratas) no presentaban ninguna células inflamatorias en la mucosa gástrica con tratamiento de 8 horas y el 30,0% (6 ratas) con el tratamiento de 16 horas. En el grupo experimental 2, presentaron células inflamatorias de tipo eosinófilos en el 40,0% (8 ratas) con tratamiento de 8 horas y en el 10,0% (2 ratas) con el tratamiento de 16 horas. Y, en el grupo control, también presentaron células inflamatorias de tipo eosinófilos en el 15,0% (3 ratas) con tratamiento de 8 horas y en el 10,0% (2 ratas) con el tratamiento de 16 horas.

4.1.4. TRATAMIENTO DE GASTRITIS INDUCIDA POR KETOPROFENO:

Tabla 10. Gastritis inducida por ketoprofeno de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento y grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Gastritis inducida por ketoprofeno	Total	Grupo Experimental 1				Grupo Experimental 2				Grupo Control			
		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs		8 hrs		16 hrs	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Sin gastritis	26	4	20,0	5	25,0	4	20,0	8	40,0	2	10,0	3	15,0
Con gastritis	34	6	30,0	5	25,0	6	30,0	2	10,0	8	40,0	7	35,0
Total	60	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0	10	50,0

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

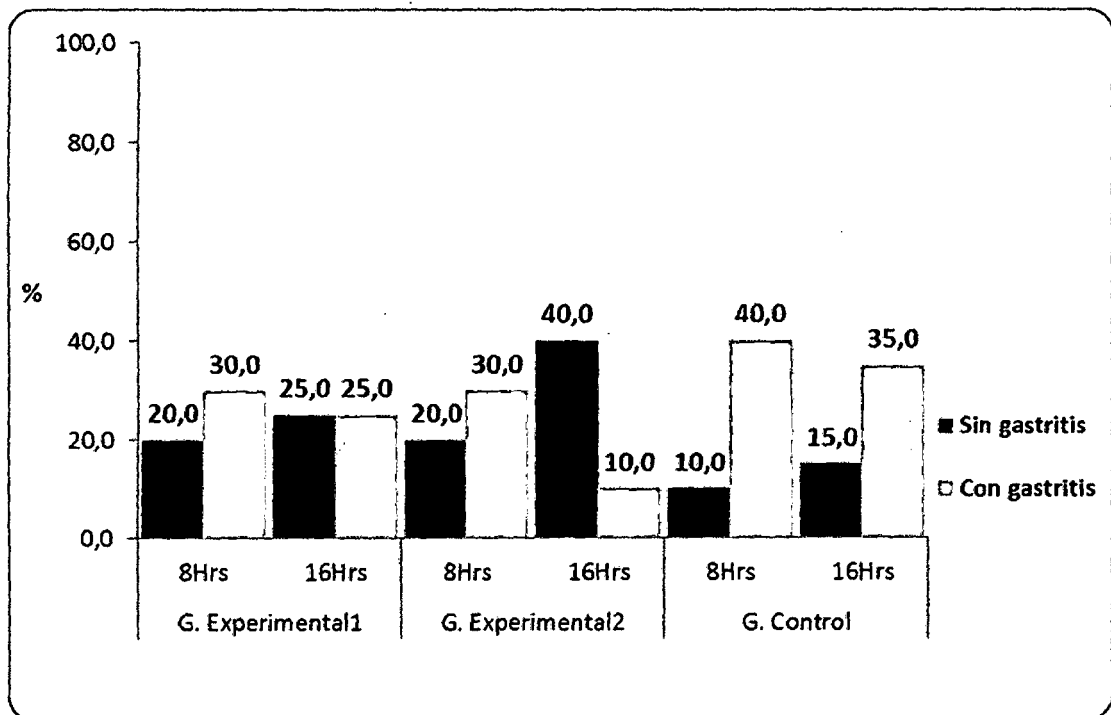


Gráfico 10. Porcentaje de ratas de laboratorio por gastritis inducida por ketoprofeno y según tiempo de tratamiento y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

En relación a la gastritis inducida por ketoprofeno de las ratas de laboratorio en estudio, observamos en el grupo experimental 1, el 20,0% (4 ratas) no presentaban gastritis con tratamiento de 8 horas y el 25,0% (5 ratas) con el tratamiento de 16 horas. En contraste, en el grupo experimental 2, tuvieron gastritis en el 30,0% (6 ratas) con tratamiento de 8 horas y el 10,0% (2 ratas) con tratamiento de 16 horas. Y, en el grupo control, también tuvieron gastritis en el 40,0% (8 ratas) con tratamiento de 8 horas y en el 35,0% (7 ratas) con el tratamiento de 16 horas.

4.2. ANÁLISIS INFERENCIAL DE LOS RESULTADOS

Tabla 11. Prueba Chi-cuadrada de la gastritis inducida por ketoprofeno de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento de 8 horas y grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Gastritis inducida por ketoprofeno	Total (n=60)	G. E.1		G. E.2		G.C.		Prueba Chi-cuadrado	Significancia
		Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sin gastritis	10	4	57,1	4	57,1	2	28,6	2,0	0,368
Con gastritis	20	6	26,1	6	26,1	8	34,8		

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

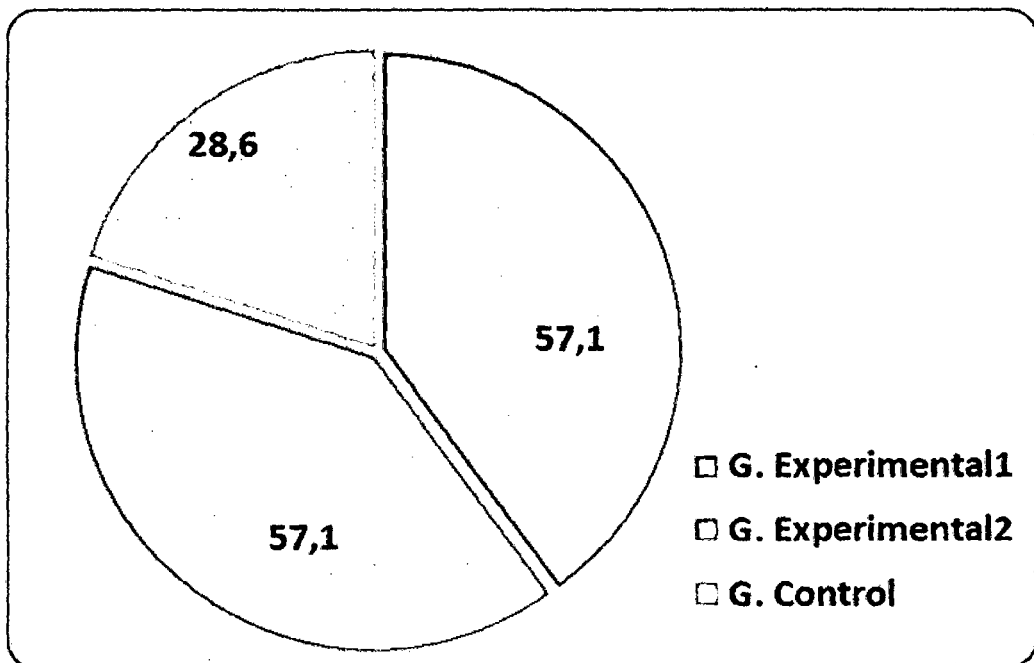


Gráfico 11. Porcentaje de ratas de laboratorio por gastritis inducida por ketoprofeno y según tiempo de tratamiento de 8 horas y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

De acuerdo a la presencia de la gastritis inducida por ketoprofeno de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento de 8 horas, se evidenció que 57,1%; 57,1% y 28,6% se encontraban sin gastritis en el grupo experimental 1, grupo experimental 2 y grupo control, respectivamente. Al aplicar la prueba Chi cuadrada de comparación de frecuencias no se halló diferencias significativas estadísticamente entre estas frecuencias ($P \leq 0,368$); observando que ningún tratamiento predomina en la curación de la gastritis inducida por ketoprofeno.

Tabla 12. Prueba Chi-cuadrada de la gastritis inducida por ketoprofeno de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento de 16 horas y grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Gastritis inducida por ketoprofeno	Total (n=60)	G. E.1		G. E.2		G.C.		Prueba Chi-cuadrado	Significancia
		Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sin gastritis	16	5	41,7	8	66,7	3	25,0	6,4	0,049
Con gastritis	14	5	27,8	2	11,1	7	38,9		

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

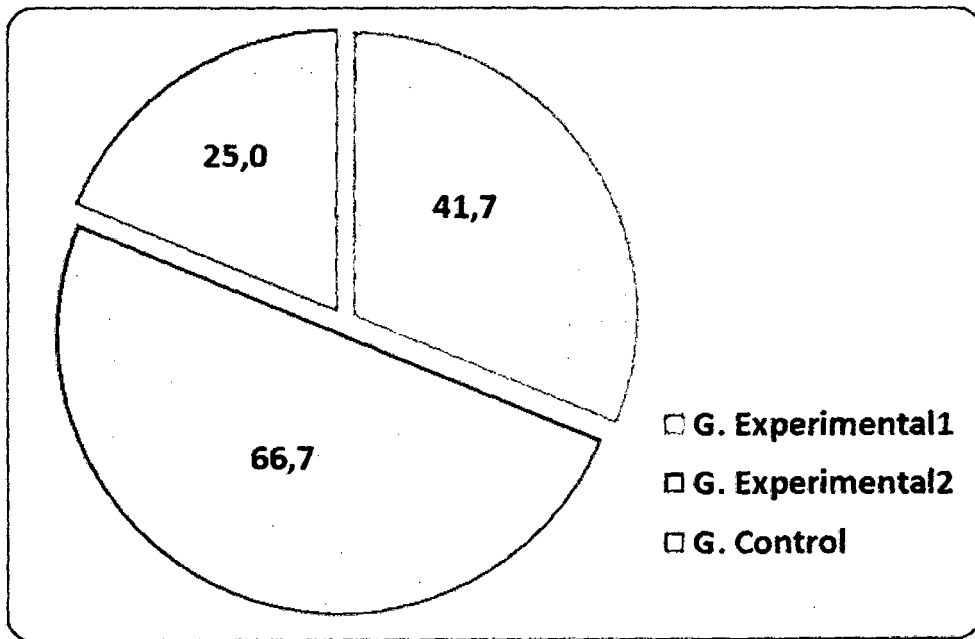


Gráfico 12. Porcentaje de ratas de laboratorio por gastritis inducida por ketoprofeno y según tiempo de tratamiento de 16 horas y grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

En relación a la presencia de la gastritis inducida por ketoprofeno de las ratas de laboratorio según tiempo de tratamiento de 16 horas, se evidenció que 41,7%; 66,7% y 25,7% se encontraban sin gastritis en el grupo experimental 1, grupo experimental

2 y grupo control, respectivamente. Al aplicar la prueba Chi cuadrada de comparación de frecuencias se halló diferencias significativas estadísticamente entre estas frecuencias ($P \leq 0,049$); observando que el tratamiento con resina de copaiba en dosis de 1,0 ul disminuye significativamente la gastritis inducida por ketoprofeno en las ratas de laboratorio.

Tabla 13. Prueba de comparación de proporciones del tiempo de tratamiento de la gastritis inducida por ketoprofeno de las ratas de laboratorio según grupos de estudio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Tiempo de tratamiento	Total	G. E.1		G. E.2		G.C.	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cada 8 horas	10	4	57,1	4	57,1	2	28,6
Cada 16 horas	16	5	41,7	8	66,7	3	25,0
Prueba de comparación de proporciones		0,0		2,7		0,6	
Significancia		1,000		0,038		0,519	

Fuente: Guía de observación (Anexo 01).

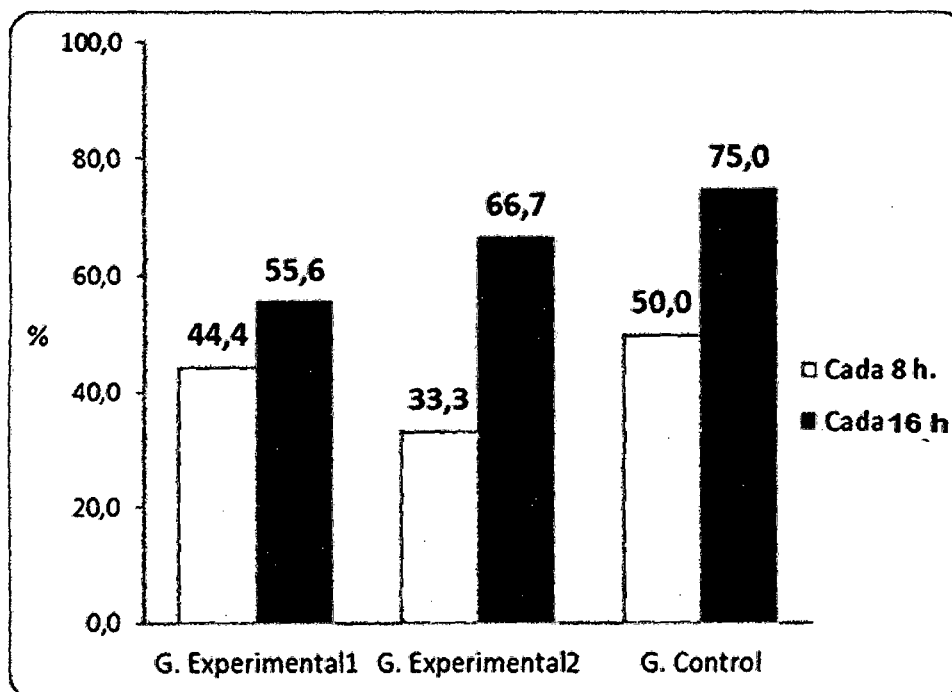


Gráfico 13. Porcentaje de ratas de laboratorio por tiempo de tratamiento de la gastritis inducida por ketoprofeno y según grupos de estudio. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Hermilio Valdizán - Huánuco 2015.

Y, en cuanto a la comparación del tiempo de tratamiento de la gastritis inducida por ketoprofeno de las ratas de laboratorio, se encontró que en el grupo experimental 2, con cada 8 horas de tratamiento el 33,3% no tuvieron gastritis y con cada 16 horas de tratamiento el 66,7% no presentaron gastritis; fue evidente que los ratones con cada 16 horas de tratamiento mostró mayor proporción de mejoría que los del grupo con cada 8 horas de tratamiento. Para comprobar si estos valores son significativos, se utilizó la Prueba Z de comparación de proporciones alcanzando el valor de $Z = 2,2$; $p \leq 0,038$, existiendo diferencias significativas estadísticamente en la presencia de la gastritis inducida por ketoprofeno, o lo que es equivalente, que la aplicación de cada 16 horas con resina de copaiba en dosis de 1,0 ul disminuye significativamente la gastritis inducida por ketoprofeno, respecto al grupo con cada 8 horas de tratamiento. Los resultados anteriores no fueron similares para los grupos experimental 1 y grupo control.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La gastritis constituye la patología más prevalente en la gastroenterología. Sin embargo, el tratamiento de elección para los pacientes con gastritis crónica con lesión de la mucosa no se ha determinado. Por lo tanto, es necesario considerar la mejor manera de abordar el tratamiento de pacientes con gastritis crónica con lesión de la mucosa y los síntomas gastrointestinales asociados o no con dispepsia funcional ⁽²⁾.

Por otro lado, la importancia del uso de las plantas medicinales en la medicina tradicional ha sido reconocida por la **Organización Panamericana de la Salud** ⁽²⁸⁾ refiriéndose a muchos países en vías de desarrollo, instando a los estados y miembros a hacer estudios (preclínicos y clínicos) de las plantas medicinales utilizadas por los curanderos tradicionales y la población, para determinar aquellos que tengan una relación eficacia-efecto satisfactorio, de manera de incluirlas en la farmacopea nacional. Entre estas plantas medicinales encontramos el copaiba (**Copaifera officinalis**)

En nuestra investigación se comprobó que el tratamiento con resina de copaiba (***Copaifera officinalis***) (1,0 ul) cada 16 horas tuvo efecto en la curación de la gastritis inducida por ketoprofeno en ratas de laboratorio, siendo significativo estadísticamente ($P \leq 0,049$).

A pesar de que el estudio no evidencia muchos antecedentes, sin embargo se encontraron los siguientes, como por ejemplo, de acuerdo con el estudio de **Tambe y col. (1996)** ⁽²⁹⁾, En los ensayos fitoquímicos realizados con resina de copaiba, se identificaron la presencia de terpenos que han mostrado efecto citoprotector gástrico. Asimismo, **Arroyo y col. (2009)** ⁽³⁰⁾, Demostraron que el copaiba es un potente inhibidor selectivo de la bomba de protones de las células parietales del estómago, por lo que reduce la secreción del ácido gástrico, por inhibición de la enzima H⁺/K⁺ ATPasa, uniéndose a la bomba de protones localizada en la membrana de las células parietales gástricas. Además, bloquea el transporte activo de los iones hidrógeno e incrementa el pH gástrico., lo que explica los hallazgos expresados en la tabla 13, donde se observa que la resina de copaiba ha mostrado un efecto en el tratamiento de la gastritis inducida por el ketoprofeno, sin descartar el mejor efecto del omeprazol.

Del mismo modo, Paiva y col. (2002) ⁽³¹⁾, Mencionan que las propiedades farmacológicas del ácido kaurénico presente en el copaiba, según sus estudios, es un compuesto diterpenoide que estimula la secreción gástrica.

Asimismo, Tincusi BM. (2002) ⁽³²⁾ Mencionan que las propiedades farmacológicas del ácido kaurénico presente en el aceite de copaiba, según sus estudios, es un compuesto diterpenoide que estimula la secreción gástrica.

Finalmente, nuestros resultados indican que el tratamiento con resina de copaiba (*Copaifera officinalis*) en dosis (1,0 ul) cada 16 horas puede ser de valor clínico en el tratamiento de la gastritis, no menos eficiente que el omeprazol y los beneficios de ser una fito-medicamento, bajo costo, de fácil acceso y se puede utilizar para un período más largo, sin presentar complicaciones conocidas de los tratamientos propuestos actualmente.

VI. CONCLUSIONES

Bajo las condiciones en las que se realizó esta investigación, se llegó a las siguientes conclusiones:

- El 57,1% de las ratas en el grupo experimental 1 y 2, cada una y el 28,6% en el grupo control con tratamiento de cada 8 horas, presentaron curación de la gastritis inducida por ketoprofeno, sin embargo no se encontró diferencias significativas estadísticamente ($P \leq 0,368$).
- En cambio, el 41,7%; 66,7% y 25,0% se encontraban sin gastritis en el grupo experimental 1, grupo experimental 2 y grupo control, respectivamente, con tratamiento de cada 16 horas, hallando diferencias significativas estadísticamente entre estas frecuencias ($P \leq 0,049$).

VII. RECOMENDACIONES

Luego de concluido el estudio nos permitimos recomendar lo siguiente:

- Se debe realizar estudios sobre los principios activos de la resina de copaiba (*Copaifera officinalis*), profundizando el estudio fito-químico para aislar y realizar la elucidación de estructuras químicas responsables del efecto antiinflamatorio de la gastritis.
- Realizar más investigaciones con la resina de copaiba (*Copaifera officinalis*) ya que poseen varias propiedades, y existe escasa información sobre dicha planta.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Stephen J. Mcphee, Maxine A. Papadakis, Lawrence M, Tierney, JR.** Current Medical Diagnosis & treatment.2008, 47 Edition. Gastritis & Gastropathy. Pag 514 – 518.
2. **Wershil B. K.** Immune mediators and cytokines in gastrointestinal inflammation. Curr Opin Gastroenterol 1992; 8: 975-982.8. elves P., Roitt I. The Immune System. N Engl J Med 2000; 343(1): 37-48.
3. **Farreras.Rozman.** Medicina Interna. Decimosexta Edición 2009.Gastritis y gastropatía Cap 17 pp 144 – 147.
4. **Fauchen N, Meaume S, Salvatore R, Senet P.** Nutritional status and infections, factor of the delay of cicatrisation. Soins 2000;(642 Suppl):5-8.
5. **Osmoz C.** (Copaifera officinalis). Disponible en: <http://www.osmoz.com/Encyclopedia/Raw-materials/Balsamic/Copahu-Balm-Copaifera-Officinalis>. Obtenido el 28 de junio de 2009.
6. **Achauer B, Eriksson E.** Plastic Surgery: indications, operations and outcomes, 2000.
7. **Arroyo A, Jorge et al.** Efecto cicatrizante del aceite de *Copaifera officinalis* (copaiba), en pacientes con úlcera péptica. *An. Fac. med.* [online]. 2011, vol.72, n.2 [citado 2014-11-03], pp. 113-117.
8. **Francia Francia, José L.** Actividad antimicrobiana *-in vitro-* del aceite de Copaiba frente a bacterias patógenas, Instituto de Medicina Tropical Daniel Alcides Carrión -Facultad de Medicina. [Tesis magistral]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013.
9. **García arroyo, Raúl L.** Efecto antimicrobiano de la Óleo-resina de *Copaifera officinalis* sobre principales cepas bacterianas periodontópatógenas de la cavidad bucal. Facultad de Odontología. [Tesis magistral]. Lima. Universidad Nacional

Mayor de San Marcos; 2013.

10. **Bartkova J, Gron B, Dabelsteen E, and Bartek J.** Cell-cycle regulatory proteins in human wound healing. *Archives of Oral Biology*, 48(2):125-132. 2003.
11. **Carpenter HA, Talley NJ.** Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology*, 1995; 108: 917 – 924.
12. **Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al.** Clasificación and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Internacional Workshop on the histopathology of gastritis*, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996. 20:1161
13. **Rubín/Farber.** Patología. Editorial Médica Panamericana SA. 1988 Gastritis pag. 579 -584.
14. **Eichler MJ and Carlson MA.** Modeling dermal granulation tissue with the linear fibroblast-populated collagen matrix: A comparison with the round matrix model. *Journal of Dermatological Science*, 41(2): 97-108. 2005.
15. **Greenhalgh DG .** The role of apoptosis in wound healing. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology* 30(9):1019-1030.1998.
16. **Martin P and Leibovich .** Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in cell Biology* 15(11):599-607.2005.
17. **Midwood KS, Williams LV, and Schwarzbauer JE .** Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 36(6):1031-1037.2004.
18. **Santero MM & Gaudino G .** Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Experimental Cell Research* 304(1): 274-286.2005.
19. **Son HJ Bae HC, Kim HJ, Lee DH, Han DW, and Park JC .** Effects of β -glucan on proliferation and migration of fibroblasts. *Current Applied Physics*, 5(5):468-471.200
20. **Santos, A.O.** *Effect of Brazilian copaiba oils on Leishmania amazonensis*, *Journal of Ethnopharmacology*.: 120, 204-208 (2008).

21. **Valenzuela RS.** Gastropatía por AINE. Rev Médica del Hospital General de México, SS. 2001;64:28-34.
22. **Pérez Ruiz AA, López Mantecón AM, Grau León I.** Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Consideraciones para su uso estomatológico. Rev Cubana Estomatol. 2002;39(2):119-38.
23. **Gibson T.** Nonsteroidal-antiinflammatory drugs. Another look. J Rheumatol 1990; 27: 87- 90.
24. **Barrier CH, Hirschowitz BS.** Lesiones Gastroduodenales por AINES. Boletín de información terapéutica de Baleares 1996; 1: 85-88.
25. **Insel P.** Agentes Analgésicos, Antipiréticos y Antinflamatorios, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 8^{va} edición, Mcgraw Hill-Interamericana, 26-250.
26. **Graham DY.** The relation between Nonsteroidal antiinflammatory drug and ulcer disease. Use Gastroenterol Clin Irth Am 140.p.9 (1): 171-182.
27. **Ubilluz Dhaga del Castillo R.** Antiinflamatorios no esteroideos y lesiones gastroduodenales. Revista Médica Peruana 1993; 65: 20-24.
28. **Organizacion Panamerica de Salud.** Situación de la Medicina Tradicional en América. Bolivia. 1998.
29. **Tambe Y, Tsujiuchi H, Honda G, Ikeshiro Y, Tanaka S.** Gastric cytoprotection of the non-steroidal anti-inflammatory sesquiterpene, β -caryophyllene. Planta médica. 1996; 62(5):469-70.
30. **Arroyo J, Almora Y, Quino M, Martínez J, Condorhuamán M, Flores M, Bonilla P.** Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. An Fac med. 2009;70(2):89-96.
31. **Paiva LA, Gurgel LA, Silva RM, Tome AR, Gramosa NV, Silveira ER, Santos FA, Rao VSN.** Antiinflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorfii* on acetic acid-induced colitis in rats. Vascular Pharmacol. 2002;39:303.
32. **Tincusi BM, Jimenez IA, Bazzocchi IL, Moujir LM, Mamani ZA, Barroso JP, et al.** Antimicrobial terpenoids from the oleoresin of the Peruvian medicinal plant *Copaifera paupera*. Planta Médica. 2002;68: 808–12.

ANEXOS

ANEXO 01

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZÁN HUÁNUCO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

ESCUELA ACDÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

GUÍA DE OBSERVACIÓN

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN: “EFECTO DE LA RESINA DE COPAIBA (*Copaifera officinalis*) EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS CON KETOPROFENO EN RATAS DE LABORATORIO”

INSTRUCCIONES. A continuación usted encontrará algunas preguntas generales y relacionadas con el tratamiento de gastritis provocadas por ketoprofeno en ratas. Por favor, responda todas las preguntas de acuerdo a su juicio, para ello marque con una (X), como también complete en aquellos espacios que encuentre.

Muchas gracias.

I. DATOS GENERALES:

Fecha:.....

Sexo:

Macho ()

Hembra ()

Aplicación de resina de copaiba:

SI ()

NO ()

Tratamiento:

Cada 8 horas ()

Cada 16 horas ()

II. EXAMEN HISTOPATOLÓGICO DEL ESTOMAGO A RATONES:

2.1. EXAMEN MACROSCÓPICO:

Color: _____

2.2. EXAMEN MICROSCÓPICO: CORTES HISTOLOGICOS

2.2.1. Tipo de células inflamatorias presentes en la mucosa gástrica:

Linfocitos ()

Eosinófilos ()

Ninguna ()

NOTA BIOGRAFICA



NILTON ALEXANDER TUCTO SANTIAGO

- **LUGAR Y FECHA DE NACIMIENTO.**

DISTRITO : HUANUCO

PROVINCIA : HUANUCO

DEPARTAMENTO : HUANUCO

28 D MAYO DE 1982

- **CENTRO EDUCATIVO NIVEL SECUNDARIO**

COLEGIO NACIONAL HUANUCO

- **UNIVERSIDAD**

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMIIO VALDIZAN

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

ESCUELA ACADEMICO PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA.



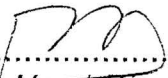
ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO VETERINARIO

En la ciudad de Huánuco, Cayhuayna - Distrito de Pillco Marca, a los veintetres días del mes de diciembre del 2015, siendo las 05:30 pm horas, de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos se reunieron en el Auditorio de la Facultad, los Miembros integrantes del Jurado examinador para proceder a la Evaluación de Sustentación de la Tesis Titulada: **"EFECTO DE LA RESINA DE COPAIBA (Copaifera officinalis) EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS CON KETOPROFENO EN RATAS DE LABORATORIO"**, del Bachiller **Nilton Alexander, TUCTO SANTIAGO** para **OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO**, estando integrado por los siguientes miembros:

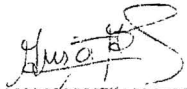
- Mg. Marcé Pérez Saavedra (PRESIDENTE)
- Mg. Christian Escobedo Bailón (SECRETARIO)
- Mg. Ernestina Ariza Avila (VOCAL)
- MV. Anselmo Canches Gonzales (ACCESITARIO)

Finalizado el acto de sustentación, los miembros del Jurado procedieron a la calificación, cuyo resultado fue aprobado, con la nota de Dieciséis (16), con el calificativo de: Bueno.

Con lo que se dio por finalizado el proceso de Evaluación de Sustentación de Tesis. Siendo a horas 06:30 pm, en fe de la cual firmamos.


.....
Mg. Marcé Pérez Saavedra
PRESIDENTE


.....
Mg. Christian Escobedo Bailón
SECRETARIO


.....
Mg. Ernestina Ariza Avila
VOCAL


.....
MV. Anselmo Canches Gonzales
ACCESITARIO