UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
"Dr. WILMAN RUÍZ VIGO"

CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Efecto Antioxidante del extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.

Betty Noemí Cueva Quispe
María Esther Urbina Velásquez.

Asesor:
Q.F. Walter Nelson Gutiérrez Zerpa.

Cajamarca – Perú

Diciembre - 2018

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
"Dr. WILMAN RUÍZ VIGO"

CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Efecto Antioxidante del extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.

Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

Bach. Betty Noemí Cueva Quispe
Bach. María Esther Urbina Velásquez

Asesor: Q.F. Walter Nelson Gutiérrez Zerpa.

Cajamarca – Perú

Diciembre - 2018

COPYRIGHT 2018 © by

Betty Noemí Cueva Quispe

María Esther Urbina Velásquez

Todos los derechos reservados

PRESENTACIÓN

Señores Miembros del Jurado Dictaminador:

Dando cumplimiento a lo dispuesto por el Reglamento Interno de Grados y Títulos Profesionales de la Universidad Privada "Antonio Guillermo Urrelo", sometemos a vuestro elevado criterio el presente trabajo de investigación intitulado: **"Efecto Antioxidante del extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina,** con el propósito de obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico, si vuestro dictamen es favorable**.**

Es propicia esta oportunidad para manifestar nuestro sincero reconocimiento a nuestra Alma Mater y a toda su plana docente, que con su capacidad y buena voluntad contribuyeron a nuestra formación profesional.

Señores miembros del jurado, dejamos a su disposición la presente tesis para su evaluación y sugerencias.

Cajamarca, diciembre de 2018**.**

Betty Noemí Cueva Quispe. Bachiller en Farmacia y Bioquímica	María Esther Urbina Velásquez Bachiller en Farmacia y Bioquímica

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

"DR. WILMAN RUÍZ VIGO"

CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

APROBACIÓN DE TESIS PARA OPTAR TÍTULO PROFESIONAL

Efecto Antioxidante del extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.

JURADO EVALUADOR

Mg. Q.F. Patricia Ivonne Minchán Herrera
PRESIDENTE

Mg. Blgo. Héctor Emilio Garay Montañez
MIEMBRO

Q.F. Walter Nelson Gutiérrez Zerpa
MIEMBRO

DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mi madre, María Eufemia Quispe Cortéz (QEPD), por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaste. Mamá gracias por darme una carrera para mi futuro, todo esto te lo debo a ti. A mis hermanos, en especial a María Socorro, Luz Elena, y Manuel, por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

A mis profesores, amigos y compañeros, gracias por su tiempo, por su apoyo, así como por su paciencia y enseñanzas que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

Betty Noemí

DEDICATORIA

A Dios por haberme dado la vida por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo y creer cada día más en su amor y bendiciones por permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A Mi madre, Ángela Velásquez Salazar que desde el cielo me cuida en cada paso que doy; mis queridos hijos y esposo por estar siempre a mi lado animándome a seguir adelante pese a las dificultades.

A mis familiares, profesores y amigos, gracias por su tiempo, por su apoyo, así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

María Esther

AGRADECIMIENTOS

A Dios por protegernos durante todo nuestro camino y darnos fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de nuestra vida, por bendecirnos para llegar hasta donde hemos llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A nuestras madres, que con su demostración de una madre ejemplar nos enseñaron a no desfallecer, ni rendirnos ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos.

A nuestro asesor de tesis, Q.F. Walter Gutiérrez Zerpa, por su esfuerzo y dedicación. A nuestros profesores y compañeros y a todas las personas que ayudaron directa e indirectamente con la realización de este proyecto. A la Universidad Privada "Antonio Guillermo Urrelo", por darnos la oportunidad de estudiar y ser profesionales y siempre será nuestra Alma Mater.

También agradecer a los profesores Dra. Q.F. Adriana Sánchez Uceda y Mg. Bglo. Héctor Garay Montañez, gracias por sus consejos y sus enseñanzas. Son muchas las personas que han formado parte de nuestra vida profesional a las que nos encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de nuestra vida.

Betty y María

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo principal determinar el efecto antioxidante del extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina. Se utilizaron especímenes de *Cavia porcellus* "Cobayo", de tres meses de edad con pesos entre 375,18g – 381,30g, distribuidos al azar en cuatro grupos; blanco, al que se le administró NaCl (cloruro de sodio) 0,9%; control, al que se le administró fluoxetina a dosis de 20 mg/Kg de peso corporal; problema 1 y problema 2 a los que se les administró fluoxetina más extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni" en concentraciones del 10% y 25%, respectivamente. La lipoperoxidación en homogenizado de mucosa gástrica se determinó a través del ensayo TBARs (especies reactivas al ácido tiobarbitúrico).

Los resultados mostraron que, los estómagos de los especímenes del grupo control presentaron lesiones gástricas como inflamación (4 especímenes), úlceras (3 especímenes) y petequias (2 especímenes); en los grupos problema tratados con el extracto acuoso de *Morinda citrifolia* L. "Noni" no se encontraron lesiones gástricas. Además, después de evaluar los niveles de malondialdehído en la membrana estomacal de *Cavia porcellus* "Cobayo" se observó que el extracto acuoso de *Morinda citrifolia* L. "Noni" al 10% y 25% logró reducir el estrés oxidativo, resultados confirmados con la prueba estadística ANOVA, cuyo valor de p fue 0,001 ($p < 0,05$) demostrando diferencia estadísticamente significativa.

Se concluyó que el extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni" a concentraciones del 10% y 25%, presentó efecto antioxidante expresado en la disminución de los niveles de malondialdehído.

Palabras Clave: Fluoxetina, malondialdehído, gastroprotector, antioxidante.

ABSTRACT

The present investigation had as main objective to determine the antioxidant effect of the aqueous extract of the fruit of *Morinda citrifolia* L. "Noni" on concentrations of malondialdehyde in the stomach of *Cavia porcellus* "Cobayo", induced by fluoxetine. We used specimens of *Cavia porcellus* "Cobayo", three months old with a weight between 375,18g - 381,30g, which were distributed randomly in four groups; white, which was given NaCl (sodium chloride) 0,9%; control, to which fluoxetine was administered at a dose of 20 mg/Kg of body weight and two problem groups: problem 1 and problem 2 to which fluoxetine plus aqueous extract of the fruit of *Morinda citrifolia* L. "Noni" was administered in concentrations of 10 % and 25% respectively. Lipoperoxidation in homogenate of gastric mucosa was determined through the TBARs assay.

The results showed that, the stomachs of the control group specimens presented gastric lesions such as inflammation (4 specimens), ulcers (3 specimens) and petechiae (2 specimens); and in those treated with the aqueous extract of *Morinda citrifolia* L. "Noni" no were found gastric lesions. In addition, after evaluating the levels of malondialdehyde in the stomach membrane of *Cavia porcellus* "Cobayo" it was observed that the aqueous extract of *Morinda citrifolia* L. "Noni" at 10% and 25% manages to reduce oxidative stress, confirmed results with the ANOVA statistical test ($p < 0,05$). demonstrating statistically significant difference.

It was concluded that the aqueous extract of the fruit of *Morinda citrifolia* L. "Noni" at 10% and 25% concentrations has an antioxidant effect expressed in the decrease of malondialdehyde levels.

Keywords: Fluoxetine, malondialdehyde, gastroprotective, antioxidant.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN ..... **I**

JURADO EVALUADOR ..... **II**

DEDICATORIAS ..... **III**

AGRADECIMIENTOS ..... **V**

RESUMEN ..... **VI**

ABSTRACT ..... **VIII**

ÍNDICE ..... **X**

LISTA DE TABLAS ..... **XII**

LISTA DE GRÁFICOS ..... **XIII**

I. INTRODUCCIÓN **1**

II. MARCO TEÓRICO **5**

2.1. Antecedentes 5

2.2. Bases teóricas 8

2.2.1. Estrés oxidativo y defensa antioxidante 8

2.2.2. Antioxidantes 14

2.2.3. Fluoxetina 17

2.2.4. *Morinda citrifolia* L. "Noni" 25

2.3. Definición de términos básicos 32

III. MÉTODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN **33**

3.1. Unidad de análisis, universo y muestra 33

3.2. Métodos de investigación 35

3.3. Técnicas de investigación 36

3.4. Instrumentos, Equipos, Material y Reactivos 41

3.5 Análisis de datos 42

3.6. Aspectos éticos de la investigación 43

IV. RESULTADOS 44

V. DISCUSIÓN 48

VI. CONCLUSIONES 53

VII. RECOMENDACIONES 54

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 55

ANEXOS 65

LISTA DE TABLAS

Tabla Nº 01: Fuente y función fisiológica de antioxidantes exógenos 15

Tabla Nº 02: Localización y función fisiológica de antioxidantes endógenos 16

Tabla Nº 03: Peso en gramos de los especímenes de *Cavia porcellus* "Cobayo." 44

Tabla Nº 04: Evaluación macroscópica de lesiones en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo" 45

Tabla Nº 05: Niveles de malondialdehído en mucosa estomacal de *Cavia porcellus* "Cobayo" de los diferentes grupos de estudio. 47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico Nº 01: Tipos de lesiones macroscópicas más prevalentes en el estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo" 46

Gráfico Nº 02: Niveles de malondialdehído en mucosa estomacal de *Cavia porcellus* "Cobayo", de los diferentes grupos de estudio. 47

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos se han acumulado evidencias que permiten afirmar que los radicales libres y el conjunto de especies reactivas que se les asocian juegan un papel fundamental en el equilibrio homeostático. Las reacciones químicas de estos radicales se dan constantemente en las células del cuerpo y son fundamentales para el buen funcionamiento de éstas, pero el proceso debe ser controlado con una adecuada protección antioxidante. Entre los antioxidantes que se ingieren en la dieta destacan las vitaminas y los compuestos fenólicos que por diversos mecanismos neutralizan especies radicalarias. Estas sustancias pueden estabilizar especies reactivas de oxígeno, previniendo reacciones que pueden generar radicales aún más nocivos. Es de especial importancia su consumo moderado a través de la dieta y evitar los factores de riesgo que inducen reacciones oxidativas en el organismo.[23]

Por otro lado, en el organismo humano, el sistema digestivo tiene funciones especializadas como motilidad, secreción, digestión y absorción los cuales son fundamentales en la función global de este sistema junto a los mecanismos que lo controlan.[12]

Hoy en día existen factores capaces de inducir la formación de radicales libres y por ende estrés oxidativo sobre las membranas celulares de la mucosa del estómago, contribuyendo al aumento de la secreción de jugo gástrico y la aparición de enfermedades como la gastritis y úlcera gástrica. Un agente xenobiótico que

produce la formación de radicales libres son los fármacos como la fluoxetina quien es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina indicado para el tratamiento de los síntomas de depresión. La administración de dosis elevadas generaría una acumulación de fluoxetina y su metabolito activo, la norfluoxetina. Este posee una eliminación relativamente lenta (días), es dosis-dependiente, es reactiva al oxígeno y el daño que causa a la membrana es dosis dependiente. Existe evidencia acerca de los efectos de la fluoxetina sobre el sistema gastrointestinal basándose en estudios de ensayos, referentes a la acción de la fluoxetina y su interrelación con mecanismo de estrés oxidativo.[12]

Asimismo, las células cuentan con mecanismos de protección enzimática (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, etc.) y adicional a esto, existen también mecanismos de protección no enzimática (Vitaminas E y C, betacarotenos, flavonoides y los licopenos), los cuales se incorporan al organismo mediante la dieta. La vitamina E está constituida por varios tipos de compuestos naturales, de los cuales el α-tocoferol tiene la mayor actividad biológica. En conjunto estas sustancias representan la principal defensa contra el daño oxidativo de la membrana celulares de los tejidos humanos.[12]

Morinda citrifolia L. "Noni" es una especie vegetal con potencial como antioxidante y que posee además en su fruto un amplio rango de propiedades medicinales entre las que se pueden mencionar: Antihipertensivo, analgésico, antiinflamatorio, antiulceroso y antidiabético, entre otras afecciones.

Por tal motivo como estudiantes de la carrera profesional de Farmacia y Bioquímica enfocadas al área de investigación se evaluó el efecto antioxidante del extracto acuoso del fruto *Morinda citrifolia* L. "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.

Por lo que, se planteó la siguiente interrogante:

¿Posee efecto antioxidante el extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo" inducidas por fluoxetina?

Por lo tanto, dada la importancia del presente trabajo de investigación se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Evaluar el efecto antioxidante del extracto acuoso del fruto *Morinda citrifolia* L. "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.

Objetivos específicos:

- ✓ Producir lesiones gástricas en estómagos de los especímenes de *Cavia porcellus* "Cobayo" con fluoxetina.

- ✓ Determinar el efecto antioxidante del extracto acuoso del fruto *Morinda citrifolia* L. "Noni" en concentraciones de 10% y 25% sobre los niveles de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.
- ✓ Evaluar el efecto gastroprotector del extracto acuoso del fruto *Morinda citrifolia* L. "Noni" en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.

Con el propósito de dar respuesta al problema de investigación planteado, se formuló la siguiente hipótesis:

El extracto acuoso del fruto *Morinda citrifolia* L. "Noni" posee efecto antioxidante en la disminución de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes teóricos.

Arroyo A, Jhompier F, Anampa B, Alcides S (Perú - 2017)[3], en su investigación titulada "Efecto del extracto crudo del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni", sobre los niveles de malondialdehído en membranas cerebrales de *Rattus rattus* var. norvegicus con hiperglicemia inducida" se determinó el efecto del extracto crudo del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni" sobre los niveles de malondialdehído en membrana cerebral de *Rattus rattus* var. norvegicus con hiperglicemia inducida. Se utilizaron 24 especímenes machos, de 3 meses de edad, cuyos pesos estuvieron comprendidos entre 200g - 250g y distribuidos aleatoriamente en 3 grupos experimentales; control, problema 1 y problema 2. Al grupo control se le administró por vía oral 2 mL de NaCl 0,9%, a los grupos problema 1 y 2 se les administró extracto crudo de *Morinda citrifolia* L. a dosis de 5mL/kg y 10mL/kg respectivamente, por un periodo de 21 días; luego se les indujo hiperglicemia con estreptozotocina (45mg/kg vía i.p), pasados 8 días, se procedió a sacrificarlas y extraer las muestras de cerebro que sirvieron para la determinación del efecto antioxidante según niveles de malondialdehído, mediante el método colorimétrico de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) a 532 nm de longitud de onda. Los resultados mostraron que el extracto de *Morinda citrifolia* L. a dosis de 5mL/kg y

10mL/kg lograron reducir significativamente los niveles de malondialdehído en membranas cerebrales de *Rattus rattus* var norvegicus evidenciando mejor efecto antioxidante la dosis de 10mL/Kg ($p \leq 0,05$).

Quezada S, Noelly M (Perú - 2016)[26], en su investigación "Efecto del extracto acuoso del fruto *de Morinda citrifolia* (noni), sobre los niveles de malondialdehído sérico en *Rattus norvegicus* var. albinus hiperglicémicas", se tuvo por objetivo determinar el efecto de *Morinda citrifolia* en *Rattus norvegicus* var. albinus hiperglicémicas. Se trabajó con 30 especímenes, a los cuales se les administró extracto acuoso de *Morinda citrifolia*, a dosis de 5 y 10mL/kg durante 28 días. Luego se les administró estreptozotocina (45mg/Kg). Se tomaron las glicemias basales, post tratamiento y a las 24 y 48 horas después de estreptozotocina. Las concentraciones de Malondialdehído (MDA) se determinaron mediante el método de reacción con ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) caracterizado por la formación de aductos cromógenos MDA-TBA, los cuales se cuantificaron por espectrofotometría. Los niveles de glicemia disminuyeron en los grupos problema, respecto al grupo control ($p < 0,05$). *Morinda citrifolia* a dosis de 5mL/kg, redujo los niveles de MDA, a diferencia de la dosis de 10 mL/kg. Los niveles de MDA obtenidos fueron: 2,280 nmol/mL, 1,684 nmol/mL 2,477 nmol/mL en los grupos control, problema 1 y problema 2 respectivamente. Se concluyó que el extracto acuoso de *Morinda citrifolia* L, a dosis de 5mL/kg tuvo efecto protector ($p < 0,005$), sobre los niveles de malondialdehído sérico.

Villacorta G, Pérez A (Perú - 2011)[37], en su estudio titulado "Actividad Antioxidante in Vitro de las Hojas y Frutos de *Morinda citrifolia* Linn. mediante el método de secuestro de radicales libres 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH), se tuvo como objetivo evaluar la actividad antioxidante a través del estudio de los polifenoles y DPPH de los extractos metanólicos, acuoso y clorofórmico de las hojas y frutos de *Morinda citrifolia* Linn. En los resultados obtenidos los frutos de Noni fueron los que más concentración de polifenoles totales obtuvieron con 26 434,94 mg de CTQ/100g. Las hojas solo tuvieron 14 286,99 mg de CTQ/100g. En la determinación de vitaminas los frutos obtuvieron 46,58 µg de vitamina C, 20,45µg de vitamina A y 8,35µg de vitamina E; mientras que las hojas presentaron 1,36 de vitamina C, 0,92µg de vitamina A, 0,71µg de vitamina E. Tanto los frutos como las hojas presentaron una gran actividad antioxidante en sus extractos acuosos y metanólicos. El extracto metanólico del fruto de Noni, presentó un IC50 de 0,239 ± 0,003 mg/mL, siendo el de mayor actividad antioxidante que el extracto metanólico de las hojas, que tuvieron 0,265 ± 0,008 mg/mL.

El extracto acuoso del fruto de Noni, presentó un IC50 de 0,586 ± 0,023 mg/mL, presentando mayor actividad antioxidante que el extracto acuoso de las hojas, que tuvieron 0,723 ± 0,006 mg/mL.

2.2. Bases teóricas:

2.2.1. Estrés oxidativo y defensa antioxidante.

Existen muchas evidencias de que la oxidación de moléculas biológicas, membranas y tejidos, inducida por el oxígeno reactivo y mediada por radicales libres, se relaciona con un aumento en la incidencia de las principales enfermedades degenerativas de los seres humanos. Por otro lado, también se ha acumulado abundante información sobre la capacidad de algunos componentes de los alimentos para disminuir o prevenir los procesos de oxidación celular. El metabolismo oxidativo, proceso biológico normal, es capaz de generar radicales libres oxigenados, altamente reactivos. Esas especies con oxígeno reactivo incluyen el radical superóxido (O_2•), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical óxido nítrico (NO•) y el oxígeno singlete ($1O_2$). Además, permanentemente se está expuesto a radiaciones electromagnéticas que rompen el agua generando radicales hidroxilos (OH•).[22, 24]

En los tejidos sanos, la fuente principal de radicales libres son las mitocondrias. Esto se debe a que estos organelos son responsables de más del 90% del consumo del oxígeno celular. Otras fuentes son los peroxisomas, organelos del citosol muy ricas en oxidasas y que generan peróxido de hidrógeno el cual es depurado por enzimas específicas (catalasas) y transformado en agua.[7, 23]

Los radicales libres no son intrínsecamente deletéreos, de hecho, nuestro propio cuerpo los fabrica en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus; sin embargo, son neutralizados fácilmente por enzimas específicas (catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa). Estas enzimas tienen la capacidad de volver a los radicales libres inocuos, sin desestabilizarse.[7, 23]

Los factores que llevan a la producción de radicales libres son:[7]

- Respiración mitocondrial.
- Sistemas de defensa (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, macrófagos).
- Radiaciones.
- Contaminación ambiental.
- Xenobióticos: herbicidas, fungicidas y plaguicidas.
- Actividad física intensa.
- Humo del tabaco.
- Dietas: Hipercalórica o insuficiente en antioxidantes.
- Fármacos: Paracetamol, furosemida, etc.
- Enzimas: Ciclooxigenasa, lipooxigenasa, xantina oxidasa, monoaminooxidasa.

Debido a que los radicales libres se producen constantemente «in vivo» los humanos hemos desarrollado diversos mecanismos de defensa antioxidante como medio de protección. La enzima superóxido dismutasa remueve el oxígeno (O_2•), convirtiéndolo en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual es transformado por las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa en agua (H_2O). Nuestro organismo también posee moléculas que remueven los radicales libres por reacción directa (no catalítica), tales como el glutatión reducido, los tocoferoles (vitamina E) y el ácido ascórbico (vitamina C).[5]

Cuando la defensa antioxidante no es totalmente eficiente, se incrementa la formación de radicales libres en el organismo; a esto se denomina estrés oxidativo. Se dice que ha ocurrido un daño oxidativo cuando el exceso de radicales libres causa daño celular.

Muchas sustancias tóxicas son capaces de producir radicales libres y de disminuir nuestra defensa antioxidante, aumentando el estrés oxidativo. El herbicida PARAQUAT®, el solvente tetracloruro de carbono y el paracetamol; son ejemplos de sustancias químicas que inducen estrés oxidativo. Se cree que muchos de los efectos colaterales de los medicamentos se relacionan con un aumento en el daño oxidativo. Ante el estrés oxidativo, el organismo debe responder con una defensa antioxidante extra, ya que el estrés oxidativo severo puede causar la muerte de la célula. En las frutas y las legumbres se encuentran muchas sustancias

capaces de atrapar radicales libres, mejorando nuestra defensa antioxidante. Entre estas sustancias se encuentran los compuestos polifenólicos (presentes en hojas, frutos), el ácido ascórbico (vitamina C presente en frutos), los tocoferoles (vitamina E) presentes en semillas; los carotenoides y el elemento selenio.[15]

2.2.1.1 La peroxidación lipídica.

Es el daño oxidativo a los lípidos mediado por especies oxidantes reactivas, este se produce en tres etapas:

a) Iniciación de la peroxidación lipídica.[7, 8]

En la que un radical libre ataca a un carbono de la cadena alifática de un ácido graso, ocurre la abstracción de hidrógeno del grupo metileno (CH_2) unido a un carbono flanqueado por dobles enlaces de un ácido graso poliinsaturado, con la formación de una especie radicálica (radical alquílico: L).

El hecho de que exista un doble enlace, debilita los enlaces carbono-hidrógeno del átomo de carbono adyacente a dicho doble enlace. Los radicales formados se estabilizan por resonancia con el doble enlace.

b) Fase de propagación.[8]

En la que ocurre una reacción en cadena con la extensión del daño y la formación de más especies radicálicas. La especie radicálica formada en la primera fase reacciona con el oxígeno y forma un radical peroxilo (ROO·) que puede reaccionar con otros ácidos grasos poliinsaturados adyacentes y originar un hidroperóxido o lipoperóxido (LOOH) y un radical alquílico; así se produce una reacción en cadena y el daño a un número creciente de ácidos grasos.

c) Fase de terminación o descomposición.[7, 8, 14]

En el cual hidroperóxidos formados se descomponen en etano, pentano, aldehídos reactivos y cetonas. Los aldehídos formados, como el malondialdehído y el 4-hidroxinonenal, pueden reaccionar con proteínas y ácidos nucleicos, lo que determina efectos citotóxicos, genotóxicos y mutagénicos, así como un papel patogénico en varias enfermedades.

El radical peroxilo (ROO·) puede abstraer hidrógeno de moléculas con enlaces débiles como el OH cromanol del α-tocoferol y se producen una serie de reacciones en las que

intervienen el ascorbato y el glutatión reducido que permiten la regeneración de la vitamina E.

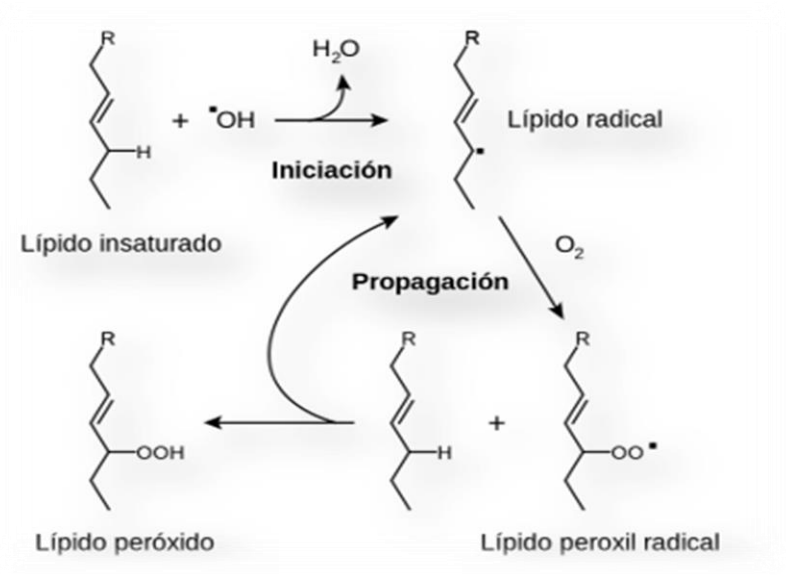

Figura N° 1: Mecanismo de la peroxidación lipídica.

Fuente: Céspedes E, Castillo J. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso. Rev. Hor Med. [Revista virtual]. 2004; 36 (2): 32 - 226.[8]

La peroxidación del ácido araquidónico origina además de hidroperóxidos, peróxidos cíclicos como los isoprostanoides. Estos compuestos son una familia de eicosanoides de origen no enzimático que se forma por peroxidación mediada por radicales libres.

La generación in vitro de productos de autooxidación derivados de ácidos grasos fue descrita hace más de treinta años, aunque las primeras demostraciones de su producción en humanos datan de los años 90 del pasado milenio. Algunas de estas especies tienen

efecto vasoconstrictor e inducen la mitogénesis en células musculares lisas y la adhesión de monocitos al endotelio.

2.2.2. Antioxidantes.

Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de un sustrato oxidable, actuando como donador de electrones (agente reductor); es apta de neutralizar la acción oxidante de los radicales libres, liberando electrones en la sangre que son captados por estos, manteniendo su estabilidad. El organismo está constantemente luchando contra los radicales libres. Su rol es prevenir o detener las reacciones de deterioro del material lipídico, proteínas, ácidos nucleicos y vitaminas presentes en células, alimentos y otras matrices, los cuales, fácilmente se oxidan.[8,7]

Un antioxidante debe ser una molécula con características especiales: Ser reductor, poseer electrones fáciles de donar, para estabilizar o "secuestrar" especies reactivas del oxígeno, formar complejos estables con los iones de metales de transición y reparar o reemplazar las moléculas blanco de peroxidación lipídica, como el ADN.[6]

El problema de salud se produce cuando el organismo tiene que soportar un exceso de radicales libres durante años, producidos mayormente por contaminantes externos que penetran en el organismo como

consecuencia de la contaminación atmosférica, el humo de cigarrillos que contiene hidrocarburos aromáticos polinucleares, así como aldehídos que producen distintos tipos de radicales libres en nuestro organismo.[6]

De acuerdo con esto, existe una clasificación de antioxidantes con base en los mecanismos de acción y fuente de obtención, tal como se indica en la Tabla Nº 01 y Nº 02.

Tabla Nº 1: Fuente y función fisiológica de antioxidantes exógenos.

ANTIOXIDANTES EXÓGENOS	FUENTE	FUNCIÓN FISIOLÓGICA
Vitamina C (Ácido ascórbico)	Acelgas, tomates, perejil, pimiento verde, coliflor, nabos, melón, kiwi, fresas.	Inhibir la oxidación de lípidos, regenera a la vitamina E, ofrece protección contra todo tipo de cánceres.
Vitamina E (Tocoferol)	Maní, camote, espárragos, espinacas, tomate, zanahoria, lentejas, plátano, frutos secos.	Mantiene la integridad de la membrana celular, protege la destrucción de la vitamina A, retarda el envejecimiento celular.
ß-Caroteno (Pro-vitamina A)	Zanahoria, tomates, espinacas, melón, mango, melocotón.	Protege el ADN, detiene el deterioro de tejidos.
Flavonoides (Polifenólicos)	Espinacas, cebollas, ajos, té verde, vino, peras, manzanas.	Quela metales.
Oligoelementos Selenio, zinc, Manganeso, Cobre	Carne, pescado, cereales integrales, lácteos, ajos, frutos secos, brócoli, piña, cacao y derivados, té, vísceras.	Forman parte del núcleo activo de las enzimas con actividad antioxidante, mantienen en buen estado las funciones hepáticas, cardiacas, reproductoras y protectoras contra el cáncer.

Fuente: Delgado L, Betanzos G, Sumaya T. Importancia de los antioxidantes dietarios en la disminución del estrés oxidativo. Rev. Hor Med. [Revista virtual]. 2010; 50 (1): 5 – 10.[13]

Tabla Nº 2: Localización y función fisiológica de antioxidantes endógenos

Antioxidantes endógenos	Localización	Función fisiológica
Superóxido dismutasa	Citoplasma y mitocondria	Disminuye los radicales superóxidos
Glutatión peroxidasa	Citoplasma y mitocondria	Elimina el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos orgánicos
Catalasa	Citoplasma y mitocondria	Elimina peróxidos de hidrógeno

Fuente: Delgado L, Betanzos G, Sumaya T. Importancia de los antioxidantes dietarios en la disminución del estrés oxidativo. Rev. Hor Med. [Revista virtual]. 2010; 50 (1): 5 – 10.[13]

- ✓ <u>Compuestos polifenólicos como antioxidantes:</u>

Los compuestos polifenólicos constituyen una clase de metabolitos secundarios biosintetizados por el reino vegetal, encontrados en alimentos derivados de fuentes vegetales. Los polifenoles comprenden un amplio rango de sustancias que poseen uno o más anillos aromáticos, con lo menos un grupo hidroxilo. Entre ellos podemos mencionar a los flavonoides, isoflavonoides, antraquinonas, antocianidinas y xantonas, a los ácidos fenólicos y fenoles simples, ácidos hidroxicinámicos, fenilpropenos, ligninas entre otros, los mismos actúan generalmente como capturadores y estabilizadores de radicales libres, pudiendo producir quelación de metales aquéllos que poseen grupos carboxílicos en su estructura.

También han sido reportados trabajos que atribuyen su acción antioxidante a la inhibición de enzimas prooxidantes como la lipooxigenasa.

El mecanismo de protección de los polifenoles (representado por AOH) ocurre en el estado inicial y más efectivamente durante el estado de propagación de la oxidación, por captura de los radicales libres (R•), inhibiendo de esta manera la reacción en cadena.[15]

$$R\bullet + AOH \longrightarrow RH + AO\bullet$$

La transferencia de electrones desde el radical libre (R•) determina que el antioxidante se transforme en una molécula radical activa y este radical así formado debe ser lo suficientemente estable para que la función antioxidante sea efectiva. A su vez el radical formado puede ser recuperado por otras sustancias antioxidantes (reductoras), como el ascorbato.[15]

2.2.3. Fluoxetina.

Es un fármaco antidepresivo que pertenece a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Este fármaco difiere tanto química como farmacológicamente de otros fármacos antidepresivos como los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) o los antidepresivos tricíclicos.[14]

2.2.3.1. Indicaciones: [14]

Tratamiento de la depresión, desórdenes obsesivos compulsivos, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, la obesidad, la dependencia al alcohol en pacientes alcohólicos, fibromialgia, migraña, pánico, estrés postraumático, autismo, hipotensión ortostática grave, síndrome disfórico premenstrual y sofocos en las mujeres con cáncer de mama que experimentan síntomas similares a los de la menopausia.

2.2.3.1. Farmacodinamia:[14]

El mecanismo exacto de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no es del todo conocido. Se cree que su efecto más importante es el que incrementan las acciones de la serotonina al bloquear de una manera muy específica su recaptación en la membrana de la neurona. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tienen menos efectos sedantes, anticolinérgicos y cardiovasculares que los antidepresivos tricíclicos por no ser ligandos.

2.2.3.4. Farmacocinética:[14]

La fluoxetina se administra por vía oral y se absorbe muy bien por el tracto digestivo. La presencia de alimentos en el estómago retrasa la absorción, pero no la extensión de esta. El fármaco experimenta un cierto metabolismo de primer paso hepático. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-8 horas. Las concentraciones en el estado de equilibrio de la fluoxetina y de su metabolito más importante, la norfluoxetina, se alcanzan a las 2 - 4 semanas.

La fluoxetina tiene un carbono asimétrico y, por lo tanto, existen dos enantiómeros que difieren en su farmacocinética y actividad. La fluoxetina se une en gran medida a las proteínas del plasma, sobre todo a la glicoproteína α-1, y se distribuye ampliamente por todo el organismo. Cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y, muy probablemente, la placentaria. También se excreta en la leche materna.

La fluoxetina es desmetilada en el hígado, produciéndose varios metabolitos, de los cuales, el único activo es la norfluoxetina que parece ser tan efectivo como la fluoxetina en el bloqueo de la recaptación de serotonina.

De todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la fluoxetina es el que se elimina más lentamente. La semivida de

eliminación de la fluoxetina es de 2-3 días, y la de su principal metabolito, de 7- 9 días.

Existen grandes variaciones interindividuales en lo que se refiere a la eliminación de este fármaco, debido probablemente a las diferentes velocidades de metabolización entre los diferentes sujetos. Aproximadamente el 60% de una dosis se elimina en los 35 días siguientes en la orina, mientras que en las heces se excreta alrededor del 12%.

Las personas mayores metabolizan y responden a los efectos clínicos de la fluoxetina igual que los pacientes de menor edad. La insuficiencia hepática puede afectar la eliminación de este fármaco, aumentando la semivida de eliminación de la fluoxetina y de su metabolito, la norfluoxetina, de 7-12 días respectivamente en los pacientes cirróticos en comparación con los sujetos normales. La insuficiencia renal no parece afectar la farmacocinética de la fluoxetina ni de la norfluoxetina y no se ha observado acumulación de estas sustancias en pacientes sometidos a hemodiálisis.

2.2.3.5. Contraindicaciones y precauciones:[14]

La fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia o desórdenes convulsivos. Si un paciente desarrolla síntomas

maníacos, debe discontinuarse la fluoxetina y administrar un tratamiento adecuado para la manía.

Los pacientes con historia de intento de suicidio deben ser vigilados estrechamente al iniciarse un tratamiento con fluoxetina. Además, la fluoxetina se debe administrar en las menores dosis posibles con objeto de minimizar el riesgo de sobredosis. La fluoxetina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo.

2.2.3.6. Reacciones adversas:[14]

Las reacciones adversas sobre el sistema nervioso central que pueden ocurrir en los pacientes tratados con fluoxetina incluyen ansiedad, nerviosismo, insomnio, somnolencia, sedación, fatiga, temblores, mareos y cefaleas. Las cefaleas son la reacción adversa sobre el SNC más frecuentemente observada. Algunos de estos efectos adversos pueden ir reduciéndose con el tratamiento debido a que están asociados a un estado depresivo, pero, en ocasiones, si son muy graves, pueden obligar a discontinuar el tratamiento.

La fluoxetina puede transformar una depresión en manía en los pacientes predispuestos. La fluoxetina puede inducir convulsiones, pero la incidencia de esta reacción adversa es realmente baja. Además,

esta reacción solo parece darse en casos de sobredosis, tratamientos muy prolongados o cuando existe un estado convulsivo previo.

También son raros los síntomas extrapiramidales (distonía, tortícolis y acatisia, así como otras reacciones distónicas) en los pacientes tratados con fluoxetina. El más frecuente de estos es la acatisia que puede confundirse fácilmente con ansiedad o agitación. Como es el caso de todos los antidepresivos, la fluoxetina debe usarse con precaución debido a que puede inducir ideas de suicidio. Los pacientes deben ser vigilados en particular durante los primeros días de tratamiento.

Las náuseas y vómitos aparecen hasta en un 20% de los pacientes. En la mayor parte de los casos, desaparecen al cabo de unas pocas semanas de tratamiento, pero en algunos pacientes pueden llegar a ser tan intensos que obligan a la retirada del fármaco. Las náuseas aparecen con mayor frecuencia con la fluoxetina que con los antidepresivos tricíclicos. Otras reacciones adversas frecuentes (alrededor del 10%) que pueden requerir cuidados médicos son la anorexia, la diarrea y la xerostomía.

La anorexia es el resultado del bloqueo de la recaptación de la serotonina y no suele desarrollarse tolerancia a la misma. Se observa una pérdida de peso de más del 5% en el 10-15% de los pacientes

tratados con fluoxetina, existiendo una relación lineal entre esta pérdida de peso y las dosis. Un 1% de los pacientes tienen que discontinuar el tratamiento debido a esta reacción adversa.

Estos efectos gastrointestinales son dosis dependientes y suelen disminuir o desaparecer al reducir las dosis.

Se ha observado ocasionalmente hipoglucemia en los pacientes tratados con fluoxetina e hiperglucemia al discontinuar el fármaco. Los pacientes con diabetes mellitus deberán ser monitorizados al iniciar o discontinuar un tratamiento con fluoxetina.

2.2.3.7. Interacciones farmacológicas:[14]

La serotonina es metabolizada a través de una monoaminooxidasa tipo A, por lo que la administración de un fármaco que bloquee dicha enzima al mismo tiempo que la fluoxetina, puede provocar una seria reacción adversa conocida como "síndrome de la serotonina o síndrome serotoninérgico".

No se debe usarse concomitantemente con la fluoxetina la seleginina, un inhibidor selectivo de la monoaminooxidasa tipo B debido a que, en dosis altas, este fármaco también puede inhibir la MAO tipo A. Se recomienda un plazo de al menos 2 semanas entre la retirada de una

medicación IMAO y el inicio de un tratamiento con fluoxetina y al menos de 5 semanas entre la discontinuación de un tratamiento con fluoxetina y el inicio de una medicación IMAO.

La isoniazida, muestra una cierta actividad inhibidora de la monoaminooxidasa y no se debe usar al mismo tiempo que la fluoxetina.

El triptófano es un precursor de la serotonina, el consumo de este aminoácido en suplementos alimentarios puede ocasionar algunos de los síntomas del síndrome de la serotonina que usualmente desaparecen cuando cesa su consumo.

La administración concomitante de agonistas de los receptores 5HT1 como el sumatriptán y otros triptanos que se utilizan en el tratamiento de la migraña con la fluoxetina puede ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos con casos, no muy frecuentes, de debilidad muscular, hiperreflexia e incoordinación.

Los fármacos anorexígenos fenfluramina o dietilpropión estimulan la liberación de serotonina y norepinefrina y, además, se metabolizan vía isoenzima CYP2D6, por lo que la fluoxetina puede inducir con ellos un síndrome serotoninérgico por los dos mecanismos. Por lo tanto, la administración de fluoxetina y fenfluramina está contraindicada. El diazepam es metabolizado por los sistemas enzimáticos CYP2C19 y

CYP3A4 ambos inhibidos por la fluoxetina. Esto puede resultar en un aumento sustancial de la semi-vida del diazepam. Lo mismo ocurre en el caso del alprazolam, cuyo aclaramiento es reducido por la fluoxetina. Por el contrario, el clonazepam ni el triazolam son afectados por la fluoxetina.

2.2.4. *Morinda citrifolia* L. "Noni":

Llamada comúnmente "Noni", guanábana cimarrona, fruta del diablo o mora de la India, es una planta arbórea o arbustiva de la familia de las rubiáceas; originaria del sudeste asiático, ha sido introducida a la India, la Polinesia y Panamá.[19]

2.2.4.1.Clasificación taxonómica:[19,25]

Reino : Plantae.

División: Magnoliophyta.

Clase : Magnoliophyta.

Orden : Rubiales.

Familia : Rubiaceae.

Género : Morinda.

Especie : *Morinda citrifolia* L.

2.2.4.2. Habitad:[25]

Nativo de sudeste de Asia y Polinesia tropical (Hawái, Nueva Zelanda e Islas de Pascua), actualmente tiene una extensa distribución en las zonas tropicales del mundo y tolera una amplia gama de suelos y condiciones ambientales, con una notable capacidad de sobrevivir en ambientes hostiles, como las que se encuentran en los atolones de coral o las lenguas de lava basáltica. Su distribución es pantropical.

2.2.4.3. Descripción botánica:

El "Noni" es un arbusto perenne que puede medir entre 3 y 6 metros de altura con tronco erecto.

El tallo es nudoso y esbelto, tiene una anchura entre 10 y 15 centímetros de diámetro, y es color gris o castaño. Algunas veces esta planta busca soporte en otros árboles cercanos, actuando como una liana. Sus hojas son lampiñas, opuestas, pecioladas y glabras que nacen de las partes de los nudos, en forma de ramitas gruesas cuadrangulares. Su limbo es delgado, de forma redondeada, oblongada, con nerviosidades bien marcadas. Su tamaño oscila entre 20 – 45 centímetros de largo por 7 – 25 centímetros de ancho. Peciolos grandes, entre 1,5 y 2 centímetros de largo. Estípulas pareadas en la base foliar redondeadas de 6 – 20 milímetros de largo, que al caer

dejan cicatrices en forma de anillos. Las flores crecen en racimos florales de 2,5 centímetros de diámetro. Flores perfectas con corola de color blanco, tubulares y compuestas por entre 4 y 6 lóbulos oblongo dentados. Pedúnculos de entre 10 y 30 milímetros de largo, tubo de color blanco verdoso de 7 – 9 milímetros de largo con 5 estambres.[19] El fruto es de tipo carnoso y múltiple, es decir, en una pequeña drupa, que se fusiona con las adyacentes en una estructura llamada sincarpo o infrutescencia, su fruto es de tamaño mediano, entre 20 – 45 centímetros de largo por 7 – 25 centímetros de ancho; tiene forma ovoide, cuando está maduro el fruto es color verde pálido, elíptico y maloliente; el peso del fruto de Noni oscila entre 50 y 270 gramos.

Su pulpa o mesocarpo del fruto es de color blanquecino, y aunque es comestible, no tiene muy buena palatividad. Sus semillas tienen forma triangular y son de color marrón rojizo, miden entre 0,4 a 0,6 centímetros de diámetro; se caracterizan por poseer una bolsa de aire que permiten a las semillas flotar y viajar por el agua.[9,19]

2.2.4.4. Usos medicinales:

El "Noni" posee un amplio rango de propiedades medicinales el cual es originado de diferentes partes de la planta. Entre estas se pueden mencionar: el fruto y las hojas ejercen actividades antibacterianas, la raíz elimina las infecciones de los pulmones y las hemorroides,

también muestra propiedades sedativas naturales y baja la presión sanguínea. Los extractos de las hojas inhiben la formación de coágulos de sangre. Es útil particularmente por su habilidad para tratar dolores e inflamaciones de la piel. Muchas personas toman extractos de la fruta para tratar la hipertensión, dolores menstruales, artritis, úlceras gástricas y diabetes, entre otras afecciones.

Se están realizando estudios de terapias combinadas con la planta de "Noni" para inhibir el crecimiento de ciertos tumores y normalizar la función celular, por su acción inmunoestimulante y la capacidad de regenerar los tejidos.

En la medicina tradicional, el fruto del" Noni" se utilizó relativamente poco en relación con las otras partes de la planta, pero en Hawái se prepara un tónico digestivo para afecciones internas, incluyendo parásitos intestinales, debilidad y desórdenes respiratorios. Desde entonces el jugo de la fruta se ha incrementado popularmente como un remedio casero con el fin de estabilizar el azúcar en la sangre en casos de la diabetes.

Entre las enfermedades y/o afecciones tratadas con mayor efectividad se encuentran: alergia, artritis, asma, cáncer, depresión, diabetes, incremento de energía, enfermedades del corazón, problemas del

riñón, menstruales, mentales, musculares, obesidad, dolores de cabeza, inhibición sexual, pérdida del sueño y estrés.

En resumen, de acuerdo con los usos en medicina tradicional y popular debe destacarse que varias partes de la planta son utilizadas para disminuir la fiebre y como tónico; las hojas, flores, frutos y corteza para tratar enfermedades de los ojos, piel, garganta, abscesos, problemas respiratorios, constipación, problemas estomacales; las hojas calentadas para eliminar la tos, náuseas y cólico; el jugo de las hojas es tomado para la artritis. El fruto es tomado para el lumbago, el asma y la disentería; la fruta mezclada con sal es aplicada para tratar las cortaduras y elimina el sangramiento, para eliminar el pus de una herida infectada; el jugo de fruta es tomado para regular el flujo menstrual; los frutos son utilizados para hacer champú. Otras enfermedades tratadas con la planta incluyen la diabetes y enfermedades venéreas.

De esta manera, el "Noni", la llamada "fruta milagrosa", ha ayudado a combatir algunas enfermedades desde los aborígenes hasta nuestros días. En el presente, la fruta en sus preparados encuentra una agradable acogida, que se ve engrandecida por los beneficios obtenidos de su uso popular para las diferentes afecciones y que podrían justificarse de comprobarse científicamente sus beneficios.[16]

2.2.4.5. Composición química:[30]

- Escopoletina.
- Serotonina.
- Óxido nítrico.
- Damnacanthal.
- Alizarina.
- Terpenos: eugenol, limoneno, ácido ursólico.
- Esteroles: sitoesterol, estigmasterol, campestrol.
- Vitaminas: ácido ascórbico, betacarotenos.
- Ácidos grasos insaturados: linolénico, caproico, caprílico.
- Flavonoides.
- Polifenoles.

2.2.4.6. Estudios fitoquímicos:

Diferentes estudios fitoquímicos reportan, que la familia Rubiaceae, presentan compuestos como: alcaloides, flavonoides, antocianos, iridoides, heterósidos y triterpenoides, cumarinas, antraquinonas, catequinas, algunas especies como *Morinda* acumulan selenio.[9,12]

El estudio del tamizaje fitoquímico realizado por Rodríguez et al, del fruto verde y maduro, precisó que en la composición de la planta

estaban presentes, fundamentalmente, triterpenos y/o esteroides, aminoácidos, carbohidratos reductores, alcaloides y flavonoides.[32, 33]

Águila B et al, realizaron el tamizaje fitoquímico de las hojas de *Morinda citrifolia* L, según técnicas de la Universidad de La Habana empleando como solvente éter etílico, etanol y agua, resultando del tamizaje la presencia de flavonoides, lactonas sesquiterpénicas en el extracto alcohólico, alcaloides, triterpenos y esteroides, saponinas, taninos, fenoles, quinonas y azúcares reductores.[1]

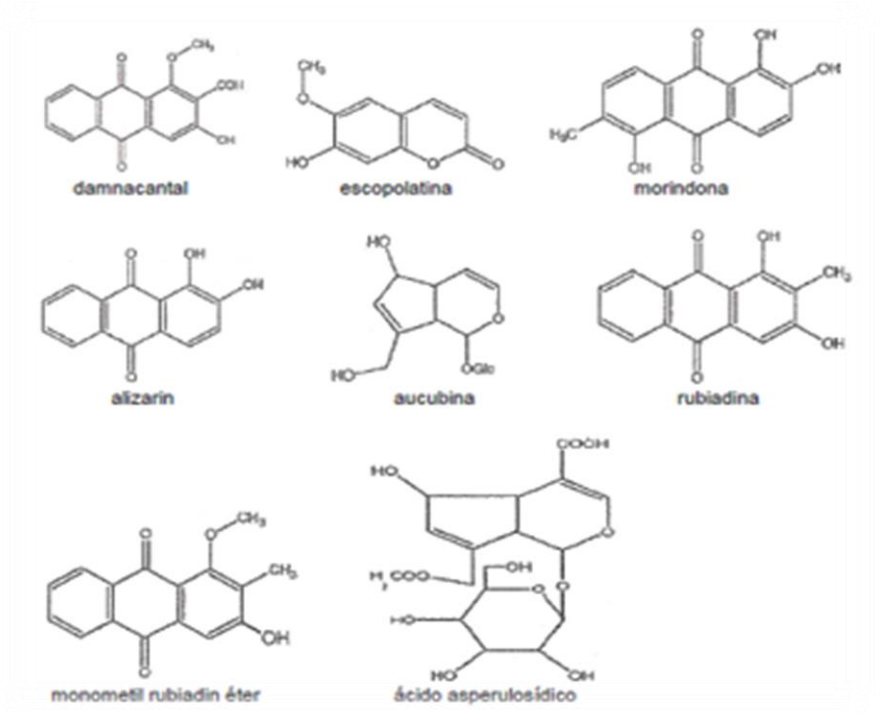

Figura Nº 2: Estructura de algunos fitoquímicos del fruto de Noni.

Fuente: Ulloa J, Ulloa P, Ramírez J, Ulloa B. El Noni: propiedades, usos y aplicaciones potenciales. Rev Mex Diol. [Revista virtual]. 1998; 3 (1): 13 – 23.[31]

2.3. Definición de términos básicos:

- **Antioxidante:** es una sustancia que puede prevenir los efectos adversos de especies reactivas de oxígeno sobre las funciones fisiológicas normales de los humanos.[10]

- **Extracto acuoso:** es el extracto líquido cuyo solvente es el agua, es menos concentrado que el extracto hidroalcohólico, con la ventaja de no presentar sedimento, y su color y aroma son más suaves.

- **Malondialdehído:** Es un producto de descomposición de los ácidos grasos polinsaturados.[18]

- **Fluoxetina:** Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) indicado para el tratamiento de los síntomas de depresión.[17]

III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Unidad de análisis, universo y muestra.

3.1.1. Unidad de análisis.

El fruto fresco de *Morinda citrifolia* L. *"*Noni*"*.

3.1.2. Universo.

El universo estuvo constituido por los frutos frescos de *Morinda citrifolia* L. "Noni".

3.1.3. Muestra.

La muestra estuvo constituida por el extracto acuoso de *Morinda citrifolia* L. "Noni", que se preparó a partir de 250 gramos del fruto fresco, provenientes del caserío de San Luis, distrito El Prado, provincia de San Miguel, departamento de Cajamarca.

a) Criterios de inclusión.

Frutos frescos, enteros y en estado de madurez de *Morinda citrifolia* L. "Noni".

b) Criterios de exclusión.

Frutos de *Morinda citrifolia* L. "Noni", que presentaron picaduras de insectos o plagas, maltratados o aplastados y que aún no estuvieron maduros.

3.1.4. Población:

Se utilizaron 16 especímenes de *Cavia porcellus* "Cobayo" todos machos, de 3 meses de edad, procedentes del caserío de chuco, distrito de Jesús, departamento de Cajamarca.

a) Criterios de inclusión.

Cobayos machos; con un peso promedio entre 375,189g a 381,30g, sanos; de pelaje corto y liso.

b) Criterios de exclusión

Cobayos hembras; que no alcanzaron el peso adecuado para la investigación.

3.2. Métodos de investigación.

3.2.1. De acuerdo al fin que se persigue:

La investigación fue básica, ya que estuvo encaminada a ampliar el conocimiento científico, explorando nuevas teorías y transformando las ya existentes. Además, se investigaron principios y leyes.

3.2.2. De acuerdo a la técnica de contrastación:

La investigación fue experimental, porque se manipularon una o más variables, así mismo controlaron y midieron cualquier cambio en otras variables.

3.2.3. De acuerdo a la secuencia temporal:

Fue transversal, porque permitió estimar la magnitud y midió el efecto antioxidante del extracto acuoso del fruto *Morinda citrifolia* L. "Noni" sobre concentraciones de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", a lo largo de un periodo de tiempo.

3.2.4. De acuerdo al inicio del estudio:

Fue prospectivo, ya que el objetivo fue determinar relaciones entre variables de hechos que posiblemente ocurrieron, sin explicar las relaciones causales de sus variables. En este tipo de estudio se plantearon las posibles causas y se intentó definir los posibles efectos.

3.3. Técnicas de investigación.

3.3.1. Obtención y preparación de la muestra:

3.3.1.1. Obtención de la muestra:

Los frutos frescos de *Morinda citrifolia* L. "Noni", fueron recolectados en el caserío de San Luis, distrito El Prado, provincia de San Miguel, departamento de Cajamarca durante el mes de febrero, con un peso aproximado de 1 Kg, luego fueron llevadas al laboratorio de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, donde se realizó una previa selección de frutos y posteriormente se lavaron con agua potable y se realizó su investigación.

3.3.1.2. Preparación de la muestra:

El extracto acuoso del fruto fresco de Morinda citrifolia L. "Noni" se preparó de un día para otro, con la finalidad de poder administrar a una misma hora diariamente (10:00 a 11:00 de la mañana).

Para ello los frutos fueron triturados con ayuda de un mortero, luego se realizó el filtrado utilizando una gasa estéril y un embudo de vidrio. Al finalizar el filtrado se obtuvo 150 mL del extracto puro del fruto del Noni.

Luego se preparó el extracto acuoso en concentraciones de 10% y 25% v/v, tomando 10 mL y 25 mL del extracto puro y se aforando en una fiola a 100 mL con agua destilada respectivamente; ambos extractos se envasaron en frascos de color ámbar y se colocaron en refrigeración, con sus respectivos rotulados.

3.3.1.3. Selección de los animales de experimentación:

Se utilizaron 16 cobayos machos de tres meses de edad provenientes del caserío Chuco, distrito de Jesús, departamento de Cajamarca. Los cobayos se mantuvieron a

temperatura ambiente y fueron alimentados con alfalfa en cantidad de 10% de su peso corporal y con agua corriente.

3.3.2. Diseño de contrastación:

Los Cobayos fueron divididos en cuatro grupos: problema 1 (n = 4), problema 2 (n = 4), control (n = 4) y el blanco (n = 4).

Grupo blanco: Constituido por 4 especímenes a los que sólo se les administró 3,8 mL de solución salina fisiológica, por un lapso de 28 días, haciendo uso de una jeringa de 5 mL con su dispositivo metálico. La administración se realizó una vez al día, en un mismo horario comprendido entre 10:00 a 11:00 de la mañana.

Grupo control: Constituido por 4 especímenes a los que se les administró 1,2 mL de fluoxetina por vía oral, por un lapso de 28 días, haciendo uso de una jeringa de 3 mL con su dispositivo metálico. La administración se realizó una vez al día en un mismo horario comprendido entre 10:00 a 11:00 de la mañana. Posteriormente se les administró 3,8 mL de solución salina fisiológica, haciendo uso de una jeringa de 5 mL con su dispositivo metálico por un período de 28 días más.

Grupo problema 1: Constituido por 4 especímenes a los que se les administró 1,2 mL de fluoxetina por 28 días, haciendo uso de una jeringa de 3 mL con su dispositivo metálico.

Seguidamente se les administró por 28 días adicionales 3,8 mL del extracto acuoso del fruto fresco de *Morinda citrifolia* L. "Noni" a una concentración del 10 %, en horario de 10:00 a 11:00 de la mañana.

Grupo problema 2: Constituido por 4 especímenes a los que se les administró 1,2 mL de fluoxetina por 28 días, haciendo uso de una jeringa 3 mL con su dispositivo metálico.

Inmediatamente después se les administró por 28 días adicionales 3,8 mL del extracto acuoso del fruto fresco de *Morinda citrifolia* L. "Noni" a una concentración del 25% en horario de 10:00 a 11:00 de la mañana.

3.3.3. Análisis del efecto antioxidantes en homogenizado de estómago:

Recolección de la muestra biológica: Al finalizar con los experimentos, todos los especímenes fueron sacrificados utilizando una sobredosis de Ketamina a una concentración de 50 mg/mL, administrada por vía intraperitoneal.

Inmediatamente se procedió a extraer los estómagos, que fueron recepcionados en una bandeja de metal, estos fueron abiertos por la curvatura mayor con ayuda de una hoja de bisturí y lavados con solución salina helada, luego se procedió a examinar las lesiones macroscópicamente.

3.3.4. Determinación de niveles de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayos".

Después de observar las lesiones en cada uno de los estómagos de los cobayos se mantuvieron en solución salina fisiológica, para luego triturar y homogenizar cada una de las muestras con KCl 100 mM + EDTA 0,3 mM.

De cada uno de los homogenizados se extrajeron 0,5 mL de solución, se agregaron 1,5 mL de ácido tricloroacético 10 % y 0,5 mL de texapón; estas fueron llevadas a centrifugar a 3000 rpm por 10 minutos.

Luego se extrajeron los sobrenadantes y se traspasaron a tubos de ensayo limpios y previamente rotulados, se adicionaron 2 mL de ácido tiobarbitúrico al 0,8 % en cada tubo y fueron llevados

a baño maría a 100 °C por una hora, pasado este tiempo se enfrió y se llevó a 4 °C por una hora más.

Finalmente, para el análisis de cada muestra, se transfirió a cubetas de plástico y se realizó la lectura de sus absorbancias en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 532 nm.

3.4. Instrumentos, Equipos, Material y Reactivos

Instrumentos

- Fichas de recolección de datos.
- SSPS (Statistical Package for the Social Sciences).

3.4.2 Equipos

- Espectrofotómetro UV/VIS Spectronic 20 modelo Genesys.
- Estufa: Memmert.
- Refrigeradora: Coldex.
- Balanza analítica: Ohaus modelo Explorer.
- Baño maría con agitador: Memmert.
- Centrífuga: Hettich EBA 20.

3.4.4 Materiales

Material de uso común en el laboratorio Multifuncional de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo.

3.4.3 Reactivos

- Agua destilada.
- Ketamina 50 mg/mL.
- Fluoxetina tabletas de 20 mg.
- Solución salina fisiológica 0,9%.
- Ácido tiobarbitúrico 0,8%.
- Ácido tricloroacético al 10%
- Texapón al 0,3%.
- Cloruro de potasio 100 mM.
- EDTA 0,3 mM.

3.5 Análisis de datos

El tratamiento estadístico de los datos obtenidos se realizó mediante la prueba estadística ANOVA, la cual es una prueba paramétrica que consta de un conjunto de técnicas estadísticas para conocer el modo en que el valor medio de una variable es afectado por diferentes tipos de clasificaciones de los datos, esta es una técnica estadística que sirve para decidir si las

diferencias que existen entre las medias de dos o más grupos (niveles de clasificación) son estadísticamente significativas (valor de $p < 0,05$).

3.6 Aspectos Éticos de la Investigación

La presente investigación se desarrolló bajo las consideraciones del manejo de los animales de laboratorio, cumpliendo estrictamente con las normas establecidas para el uso de animales en trabajos de laboratorio y respetando los derechos universales de los mismos.

Los animales en esta investigación, fueron utilizados teniendo en cuenta la adhesión a los principios de las "Tres R" de Russell-Burch (Reemplazo, Reducción y Refinamiento). Se utilizaron métodos lo más humanitarios posibles, con el menor número posible de especímenes y sólo con la especie apropiada para poder obtener una información válida. Los principios tomados en cuenta incluyen a los expuestos en el Manual sobre el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación del Consejo Canadiense de Protección de los Animales (CCPA).[24]

IV. RESULTADOS

Tabla Nº 03. Peso en gramos de los especímenes de experimentación de *Cavia porcellus* "Cobayo".

GRUPOS	BLANCO	CONTROL	PROBLEMA 1	PROBLEMA 2
1	376.70g	390.47g	389.62g	366.70g
2	358.90g	356.93g	364.90g	376.84g
3	382.78g	387.40g	369.96g	384.78g
4	386.60g	390.40g	384.90g	372.38g
Total	1504.98	1525.20	1509.38	1500.70
Promedio	376.25g	381.30g	377.35g	375.18g

Interpretación: La tabla muestra los pesos en gramos de todos los animales de experimentación, divididos en grupos de 4 especímenes cada uno.

Tabla Nº 04: Evaluación macroscópica de lesiones en el estómago, de *Cavia porcellus* "Cobayo".

GRUPO	COBAYOS	TIPO DE LESIÓN		
		INFLAMACIÓN	PETEQUIAS	ÚLCERAS
BLANCO	Cobayo 1			
	Cobayo 2			
	Cobayo 3			
	Cobayo 4			
CONTROL	Cobayo 1	X	X	
	Cobayo 2	X		X
	Cobayo 3	X		X
	Cobayo 4	X	X	X
PROBLEMA 1	Cobayo 1			
	Cobayo 2			
	Cobayo 3			
	Cobayo 4			
PROBLEMA 2	Cobayo 1			
	Cobayo 2			
	Cobayo 3			
	Cobayo 4			

Fuente: Elaboración propia de las tesistas.

Interpretación: La tabla evidencia la evaluación macroscópica del órgano de estudio (el estómago), en los animales de experimentación; identificando lesiones macroscópicas como inflamaciones, petequias y úlceras. Se observó que en el grupo control se presentó los tres tipos de lesiones, predominando la inflamación del tejido gástrico (4 cobayos), seguidos de úlceras (3 cobayos) y petequias (2 cobayos).

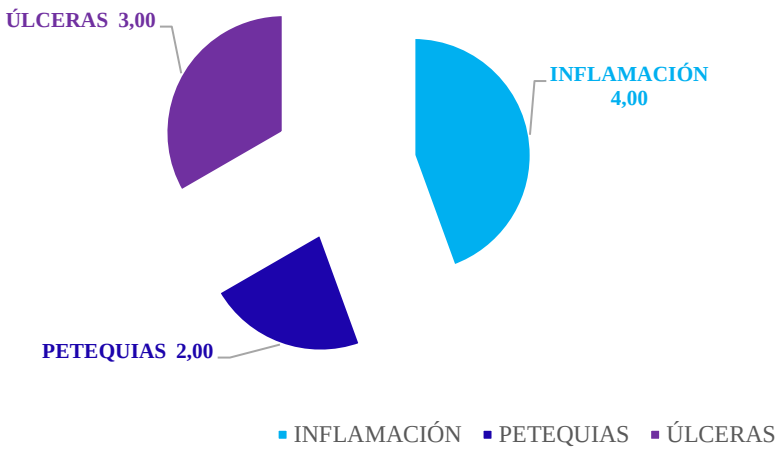

Gráfico Nº 01: Tipos de lesiones macroscópicas más prevalentes en el estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo".

Tabla Nª 05: Niveles de malondialdehído en mucosa estomacal de *Cavia porcellus* "Cobayo" de los diferentes grupos de estudio.

	Blanco	Control	Problema 1	Problema 2
1	0,03 mmol/mL	1,068 mmol/mL	0,721 mmol/mL	0,493 mmol/mL
2	0,042 mmol/mL	0,993 mmol/mL	0,275 mmol/mL	0,559 mmol/mL
3	0,048 mmol/mL	0,573 mmol/mL	0,716 mmol/mL	0,591 mmol/mL
4	0,052 mmol/mL	0,742 mmol/mL	0,793 mmol/mL	0,608 mmol/mL
Promedio	**0,045** mmol/mL	**0,844** mmol/mL	**0,626** mmol/mL	**0,563** mmol/mL

Fuente: Prueba ANOVA: ($p < 0,05$: significativo; $p > 0,05$: no significativo); $p = 0,0001$

Interpretación: La tabla indica los niveles de malondialdehído obtenidos en estómago de los diferentes grupos de investigación, que se obtuvieron mediante la medición de la absorbancia a través del equipo de espectrofotometría y analizados por la prueba estadística ANOVA.

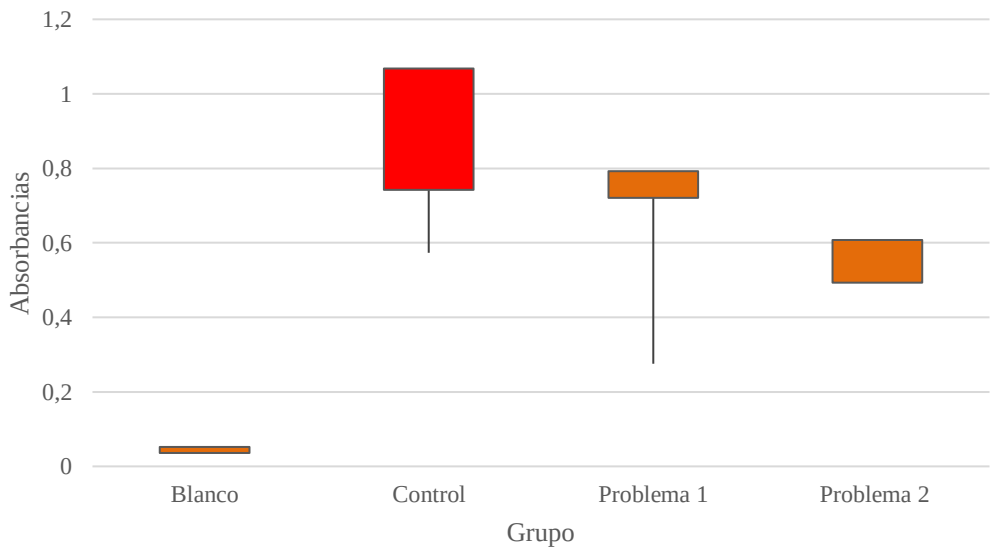

Gráfico Nº 02: Niveles de malondialdehído en mucosa estomacal de *Cavia porcellus* "Cobayo", de los diferentes grupos de estudio.

V. DISCUSIÓN

En la actualidad se ha suscitado un renovado interés en la medicina fitoterapeútica, por lo que en la presente investigación se estudió al extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L. a concentraciones de 10% y 25%, con la finalidad de determinar su efecto antioxidante sobre concentraciones de malondialdehído en membranas estomacales de *Cavia porcellus* "Cobayo" inducidas por fluoxetina.

Para este estudio los animales de experimentación fueron separados en 4 grupos; blanco, control, problema 1 y problema 2, conformados por 4 especímenes cada uno, los mismos que fueron previamente pesados antes de iniciar las técnicas de investigación (Tabla N° 3). Sustentado por Cueva V (2016)[12] en su investigación titulada "Efecto del liofilizado de *Vaccinium myrtillus* sobre los niveles de malonilaldehído en la lipoperoxidación inducida por fluoxetina en mucosa gástrica de *Rattus norvegicus* variedad albinus", se administró fluoxetina durante 28 días para inducir formación de radicales libres (malondialdehído) en la mucosa estomacal de todos los grupos de experimentación, con excepción del grupo blanco, al cual sólo se le administró solución salina fisiológica. Una vez inducido el estrés oxidativo se trató al grupo control con solución salina fisiológica y a los grupos problema 1 y 2 con el extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni" a concentraciones de 10% y 25% respectivamente, por 28 días adicionales. Al culminar los tratamientos los animales fueron sacrificados con la finalidad de extraer sus estómagos para su posterior observación.

La evaluación macroscópica de la mucosa gástrica de los especímenes del grupo control (Gráfico N° 01) mostró que las lesiones producidas más comunes son las de carácter inflamatorio (n = 4), seguidas de las úlceras (n = 3) y las petequias (n = 2), demostrando así, que el uso de fluoxetina en los animales de experimentación produce daños gastrolesivos leves o moderados; este efecto se debe a que la fluoxetina a pesar de ser una base fuerte (pKa = 9,8), posee un mecanismo pro-oxidante que daña a la mucosa a nivel celular; el daño se inicia con la activación de la fosfolipasa C (PLC), degradación del DAG, liberación del ácido araquidónico, generación de abundantes cantidades de ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico.

De igual manera en la Tabla Nº 4, se puede observar que el extracto acuoso de *Morinda citrifolia* L. "Noni" posee efectos gastroprotectores frente a la administración de fluoxetina en los grupos problema 1 y problema 2, puesto que en estos dos grupos no se encontró ninguna lesión gástrica. El efecto gastroprotector de *Morinda citrifolia* L. "Noni", podría explicarse por la presencia de flavonoides, como la quercetina, presente en el fruto de esta especie, que tiene efectos antioxidantes porque pueden unirse a los polímeros biológicos como: enzimas, transportadores de hormonas y ADN; formar quelatos con iones metálicos transitorios tales como Fe^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}; catalizar el transporte de electrones y depurar radicales libres. El efecto de estos flavonoides como antisecretores y citoprotectores está documentado también por Vijay D (2016), en su investigación acerca de la actividad antiulcerosa de *Morinda citrifolia* L.[36]

Por otra parte, el oxígeno es una molécula imprescindible para la vida, pero debido a su alta reactividad es un elemento tóxico que, al existir una alteración del equilibrio entre las sustancias prooxidantes y antioxidantes a favor de las primeras, genera una situación conocida como estrés oxidativo que ocasiona impredecibles daños a nivel celular por lo que se encuentran implicados en múltiples enfermedades. La relación que existe entre la concentración de radicales libres, como el malondialdehído, y el estado de salud de los seres humanos es un hecho aceptado en la actualidad por la comunidad científico médica. Vocablos tales como estrés oxidativo, actividad prooxidante y producto antioxidante, son cada vez más comunes e indican el interés cada vez más creciente sobre este tema. Una avalancha informativa ha aumentado desde los inicios de los primeros estudios hasta ahora.[29]

Continuando con el estudio se realizó una comparación de los niveles de malondialdehído presentes en la membrana celular de la mucosa gástrica de *Cavia porcellus* "Cobayo" mediante espectrofotometría. Para ello, después de observar las lesiones en cada uno de los estómagos de los cobayos, se trituraron y prepararon las muestras según lo indicado en el método de TABRs, para finalmente medir sus absorbancias en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 532 nm.

De manera innata el organismo tiene sistemas de control antioxidante, como las enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa y adicionalmente la naturaleza brinda especies vegetales con efecto antioxidante; una de estas especies es *Morinda citrifolia* L. "Noni".

Los resultados de la tabla Nº 05 muestran que los especímenes del grupo control tienen los niveles más altos de malondialdehído (0,844 mmol/mL), debido a que estos animales solo fueron tratados con fluoxetina y solución salina. Los niveles altos de malondialdehído en este grupo se explican porque la fluoxetina al interactuar con su receptor, lo primero que hace es activar la proteína G acoplada a este; con ello estimula a la fosfolipasa C, la misma que su vez hidroliza al fosfoinositol 4,5 difosfato de la membrana y genera diacilglicerol (DAG) e Inositol trifosfato (IP_3). El daño de la membrana se inicia con la activación de la fosfolipasa C (PLC), degradación del DAG, liberación del ácido araquidónico, el que se libera de los fosfolípidos por la activación de las fosfolipasas celulares (C, A2 o ambas). Este ácido graso poliinsaturado tiene la propiedad de autooxidarse produciendo radicales libres muy reactivos que participan en la peroxidación lipídica.

Así mismo, se pudo evidenciar que los especímenes de los grupos problema 1 y problema 2, tuvieron menores niveles de malondialdehído (0,626 mmol/mL y 0,563 mmol/mL respectivamente) que los del grupo control (0,844 mmol/mL), confirmando con ello, la actividad antioxidante del extracto acuoso de *Morinda citrifolia* L. "Noni" al 10% y 25% para reducir el estrés oxidativo.

Al comparar el efecto del extracto antioxidante de *Morinda citrifolia* L. "Noni" a concentraciones del 10% y 25% que se administró a los grupos problemas 1 y 2, se observó que en el grupo problema 2 hubo mayor disminución de niveles de

malondialdehído debido a sus fitocomponentes que actúan a nivel de la mucosa gástrica.

Estos resultados fueron sometidos a la prueba estadística ANOVA, para determinar si la diferencia observada entre los grupos es significativa. El análisis mostró que efectivamente existe diferencia significativa entre los niveles de malondialdehído de los diferentes grupos de estudio, puesto que el valor de p encontrado fue de 0,001 ($p < 0,05$), quedando así la hipótesis planteada como contrastada y se pudo afirmar que el extracto acuoso del fruto *Morinda citrifolia* L. "Noni" posee efecto antioxidante en la disminución de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina.

VI. CONCLUSIONES

- ✓ Se determinó que el extracto acuoso del fruto *Morinda citrifolia* L. "Noni" posee efecto antioxidante en la disminución de malondialdehído en estómago de *Cavia porcellus* "Cobayo", inducidas por fluoxetina debibo a su elevado composición de vitamina C, E, compuestos fenólicos, minerales; que son sustancias con capacidad antioxidante comprobada.

- ✓ Se determinó que los extractos acuosos del fruto fresco de *Morinda citrifolia* L. *"Noni"* al 10% y 25%, tienen efecto gastroprotector sobre la mucosa estomacal de *Cavia porcellus* "Cobayo" ante los daños inducidos por fluoxetina; por la acción de sus fitocomponentes que actúan a nivel de la mucosa gástrica de los especímenes.

- ✓ Se logró comparar el efecto antioxidante de los extractos acuosos del fruto fresco de *Morinda citrifolia* L. "Noni", a concentraciones de 10% y 25%, determinando que existe mayor efecto antioxidante a la mayor concentración (25%) porque hubo mayor disminución de niveles de malondialdehído, debido a sus fitocomponentes.

- ✓ Se determinó que la dosis al 25% del extracto acuoso de *Morinda citrifolia* L. "Noni" disminuye mucho más significativamente ($p < 0,05$) los niveles de malondialdehído en comparación a la dosis al 10%, en membranas estomacales de *Cavia porcellus* "Cobayo".

VII. RECOMENDACIONES

- ✓ Motivar a los profesionales químicos farmacéuticos, que se involucren más en la investigación acerca del efecto antioxidante que poseen las especies vegetales, en especial *Morinda citrifolia* L. "Noni", puesto que el Perú es un país con una amplia biodiversidad vegetal.

- ✓ Considerar también la importancia de esta investigación, dado que el efecto antioxidante del fruto de *Morinda citrifolia* L "Noni" es de suma importancia en los diversos procesos patológicos degenerativos de las células causada por los radicales libres sobre todo en lesiones gástricas.

- ✓ Fomentar el consumo de *Morinda citrifolia* L. "Noni", como gastroprotector en lesiones gástricas como inflamaciones, petequias y úlceras, así mismo, como un antioxidante natural exógeno para disminuir los radicales libres endógenos en el organismo.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Águila B, Fernández D, Quiróz Y, Gutiérrez M. *Morinda citrifolia*. Estudio Farmacognóstico y Fotoquímico preliminar del follaje de diferentes zonas de Cuba. Rev. Cub Farm. [Revista virtual]. 2004; 2 (1): 1 – 14. [Citado 10 de octubre del 2017]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_4_04/far07405.htm

2. Álvarez R. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. [En línea]. España: Rústica – Hilo; 2007. p. 1- 56. [Citado el 10 de octubre del 2017]. Disponible en: http://www.editdiazdesantos.com/libros/alvarez-caceres-rafael-estadística-aplicada-a-las-ciencias-de-la-salud-L03008230103.html

3. Arroyo A, Jhompier F, Anampa B, Alcides S. "Efecto del extracto crudo del fruto de *Morinda citrifolia* L. "Noni" sobre los niveles de malondialdehído en membranas cerebrales de Rattus rattus var. con hiperglicemia inducida". [Tesis]; Trujillo (Perú): Universidad Nacional Trujillo; Facultad de Ciencias de la Salud; [Tesis en internet]; 2017. [Citado el 12 de octubre del 2017]. Disponible en: http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/5887

4. Báez G, Serrano A. Efectos quimiopreventivos del jugo de *Morinda citriflora. L.* "Noni" sobre cáncer mamario experimental en ratas: estudio

preliminar. Rev. Scielo. [Revista virtual]. 2002; 12 (1): 2 – 17. [Citado 12 de octubre del 2017]. Disponible en: https://es.scribd.com/document/318253783/Antioxidantes-Hojas-y-Frutos-de-Noni

5. Baracoa P. *Morinda Citriflora Linn* "Noni": potencialidades para su uso en la salud humana. Rev. Scielo. [Revista virtual]. 2003; 37 (3): 1 – 60. [Citado 12 de octubre del 2017]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000300006

6. Carocho M, Ferreira I. Una revisión sobre antioxidantes, prooxidantes y controversias relacionadas: compuestos naturales y sintéticos, metodologías de análisis y perspectivas futuras. Rev. Toxi Clin. [Revista virtual]. 2013; 51 (3): 15 - 25. [Citado 13 de octubre del 2017]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017782

7. Castañeda B, Ramos E, Ibáñez L. Evaluación de la capacidad antioxidante de siete plantas medicinales peruanas. Rev. Hor Med. [Revista virtual]. 2008; 8 (1): 1 - 56. [Citado 13 de octubre del 2017]. Disponible en: http://www.horizontemedicina.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/196

8. Céspedes E, Castillo J. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso: ¿Realidad o mito? Rev. Hor Med. [Revista virtual]. 2004; 36 (2): 32 – 226. [Citado 13 de octubre del 2017]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol27_2_08/ibi03208.htm

9. Condori J, La Torre E. Elaboración de una bebida nutracéutica a base de uva negra (Gross colma) y Noni (Morinda citriflora). Rev. Hor Med. [Revista virtual]. 2011; 1 (2): 1 – 5. [Citado 15 de octubre del 2017]; Disponible en: http://www.horizontemedicina.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed

10. Coronado H, Vega J, Salvador L, Gutiérrez T, Vázquez F et al. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. Rev. Chil. Nutr. [Revista virtual]. 2018; 42 (2): 206 – 212. [citado 2018 Jun 10]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000200014&lng=es.

11. Couyban A, Ansarin K. Revisión crítica del análisis de malondialdehído en muestras biológicas. Rev. Bent Science. [Revista Virtual]. 2017; 13 (6): 1 – 200. [Citado 14 de octubre del 2017]. Disponible en: http://www.eurekaselect.com/131018/article

12. Cueva V. "Efecto del liofilizado de *Vaccinium myrtillus* sobre los niveles de malonilaldehído en la lipoperoxidación inducida por fluoxetina en mucosa gástrica de *Rattus norvegicus* variedad" [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]; Trujillo (Perú): Universidad Nacional Trujillo; Facultad de Ciencias de la Salud; [Tesis en internet]; 2016. Disponible en: http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1429

13. Delgado L, Betanzos G, Sumaya T. Importancia de los antioxidantes dietarios en la disminución del estrés oxidativo. Rev. Investigación y ciencia. [Revista virtual]. 2010; 50 (1): 05 – 10. [Citado 15 de octubre del 2017]. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=67415744003

14. Flosinski D, Samoil D, Grubb P. Fluoxetina clorhidrato para el tratamiento de la hipertensión ortostática refractaria grave. Rev. Am J Med. [Revista virtual]. 1994; 97 (2): 8 – 366. [Citado 15 de octubre del 2017]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7942939

15. Godínez E. Arzeta R. Actividad antioxidante y gelificación de compuestos activos de plantas del estado de Guerrero. Rev. CONACYT. [Revista Virtual]. 2006; 7 (1): 1 – 5. [Citado 15 de octubre del 2017]. Disponible en: http://tlamati.uagro.mx/t7e1/82.pdf

16. González Lavaut Nirda E, González Lavaut José A. *Morinda citrifolia* Linn: potencialidades para su utilización en la salud humana. Rev. Cubana Farm [Revista virtual]. 2003; 37(3): 1 – 1. [citado 2018 Jun 07]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000300006&lng=es.

17. Heerlein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. Rev. Chil. Neuro-psiquiatr. [Revista virtual]. 2002; 24 (1): 21 – 45. [citado 2018 Jun 08]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272002000500003&lng=es.

18. Melgarejo Pomar Ingrid Gaby, Balanza Erquicia Elfride, Torrez Colmena Lizeth, Quisberth Barrera Sergio, Suzaño Vargas Pilar Leina. Concentración de malondialdehído en sujetos que residen a gran altitud: estudio exploratorio. Rev. Perú. Med. [Revista virtual]. 2017; 34(4): 677 – 681. [Citado 2018 Jun 08]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400015&lng=es.

19. Molloning G, StadlmannS, Vogel W. Hepatotoxicidad a base de hierbas: hepatitis aguda causada por una preparación de *Morinda citrifolia* L. "Noni". Rev. Eur J Gastrol Hepat. [Revista virtual]. 2005; 17 (4): 7 – 445. [Citado 20 de octubre del 2017]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756098

20. Montero T, Jiménez M, María del Carmen, Martínez M, Sara M, García Sánchez M, Pérez de Alejo J. Efecto hepatoprotector del Noni en la intoxicación experimental inducida por tetracloruro de carbono. Rev Cub Med Mil [Revista virtual]. 2015; 44(1): 14 - 31. [Citado 2018 Jun 10]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572015000100004&lng=es.

21. Morón D. Mito y Realidad de *Morinda citrifolia* L. "Noni". Rev. Scielo. [Revista virtual]. 2004; 3 (9): 1 – 50. [Citado 19 de octubre del 2017]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962004000300002

22. Murillo E. Actividad antioxidante de bebidas de frutas y de té, comercializadas en Costa Rica, Panamá. Rev. Hor Med. [Revista virtual]. 2002; 1 (1): 1 – 9. [Citado 20 de octubre del 2017]. Disponible en: http://www.alfa-editores.com/bebidas/Junio-Julio%2006/Actividad.pdf

23. Pavello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Rev. Scielo. [Revista virtual]. 2006; 494 (2): 161 – 172. [Citado 1 de noviembre del 2017]. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-04622006000200010

24. Phillips G. Principios éticos de la investigación con animales. 2° ed. [En línea]. España: Rústica – Hilo; 1998. p. 1- 56. [Citado el 29 de octubre del 2017]. Disponible en: http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Spanish/ANEX15A.pdf

25. Pino N. Botánica y screening fitoquímico de doce plantas usadas en medicina tradicional en el Departamento del Chocó, Colombia. Rev. Lat Rec Nat. [Revista virtual]. 2006; 2 (1): 33 – 44. [Citado 25 de octubre del 2017]. Disponible en: http://132.248.9.34/hevila/Revistalatinoamericanaderecursosnaturales/2006/vol2/no1/4.pdf

26. Quezada S, Noelly M. "Efecto del extracto acuoso del fruto de *Morinda citrifolia* (Noni), sobre los niveles de malondialdehído sérico en rattus norvegicus var. albinus hiperglicémicas". [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]; Trujillo (Perú): Universidad Nacional de Trujillo; Facultad de Ciencias de la Salud; [Tesis en internet]; 2016. [Accesado el 1 de noviembre del 2017]. Disponible en: http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1978

27. Ramos D. Efecto del zumo de *Morinda citriflora L*. "Noni" en modelos de analgesia. Rev. Scielo. [Revista virtual]. 2004; 3 (9): 1 – 50. [Citado 19 de octubre del 2017]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000300002

28. Rodríguez O. Evaluación preclínica del efecto antiinflamatorio del jugo de *Morinda citrifolia* L. Rev. Cub Plan Med. [Revista virtual]. 2005; 4 (10): 1 – 20. [Citado 2 de noviembre del 2017]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962005000300002&lng=pt&nrm=iso

29. Rodríguez T, Peña M, Gómez N, Santisteban Y, Hernández M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. [Revista virtual]. 2015; 19 (4): 690 – 705. [citado 2018 Jun 21]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000400009&lng=es.

30. Say M, Pérez J, Jiménez J. Efecto del Noni – C sobre el peso corporal y los parámetros sanguíneos. Rev. Scielo [Revista virtual]. 2012; 4 (17): 12 – 45. [Citado 3 de noviembre del 2017]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000400015

31. Ulloa J, Ulloa P, Ramírez J, Ulloa B. El noni: propiedades, usos y aplicaciones potenciales. Rev. Mex Diol. [Revista virtual].1998; 37 (1): 13 – 23. [Citado 3 de noviembre del 2017]. Disponible en: http://fuente.uan.edu.mx/publicaciones/04-10/5.pdf

32. Uriarte F. Colecciones de plantas del herbario nacional colombiano. Rev. Mex. Diol [Revista virtual]. 2007; 2 (1): 7 - 10. [Citado 5 de noviembre del 2017]. Disponible en: http://www.biovirtual.unal.edu.co/es/colecciones/result/species/Morinda%20citrifolia/

33. Uriarte J, Hernández S. Usos medicinales del Noni o *Morinda* trimera Hbd. Rev. Tlahui. Medic. [Revista virtual]. 2010; 29 (1): 1 – 4. [Citado 9 de noviembre del 2017]. Disponible en: http://www.tlahui.com/medic/medic29/noni_gro.htm

34. Velázquez C. Evaluación de la actividad gastroprotectora del jugo de *Morinda citrifolia* L. Rev. Toxi Exp. [Revista virtual]. 2017; 2 (3): 10 – 21. [Citado 6 junio 2017]. Disponible en: http://www.sertox.com.ar/img/item_full/49001.pdf

35. Viada E, Gómez L, Campaña Marrero R. Estrés oxidativo. [Revista virtual]. 2017; 21(1):171 – 180. [Citado 2018 Jun 21]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100014&lng=es.

36. Vijay D, Rajendra B. Actividad antiulcerosa de *Morinda citrifolia* L. en estracto acuoso. Rev. Hor Med. [Revista virtual]. 2016; 7(3): 25 – 41. [Citado 06 de abril del 2018]. Disponible en: https://www.ijcmas.com/5-4-2016/Vijay%20Dnyandeo%20Tambe%20and%20Rajendra%20Sudhakar%20Bhambar.pdf

37. Villacorta V, Giancarlo G, Valdez P, Margaret A. Actividad antioxidante in vitro de las hojas y frutos de *Morinda citrifolia* Linn. mediante el método de secuestro de radicales libres 1,1-Difenil-2-Picrilhidrazilo (DPPH). [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico]; Amazonas (Perú): Universidad Nacional de la Amazonía; Facultad de Ciencias de la Salud; [Tesis en internet]; 2011. [Accesado el 12 de octubre del 2017]. Disponible en: https://es.scribd.com/document/318253783/Antioxidantes-Hojas-y-Frutos-de-Noni

ANEXOS

ANEXO Nº 01:

Galería Fotográfica

Imagen 01. Alumnas en la recolección de la muestra vegetal.

Imagen 02. *Cavia porcellus* "cobayo"

Imagen 03. Preparación de Fluoxetina para la administración

Imagen 04. Materiales y reactivos para los especímenes

Imagen 05. Preparación del extracto de *Morinda citrifolia* L "Noni"

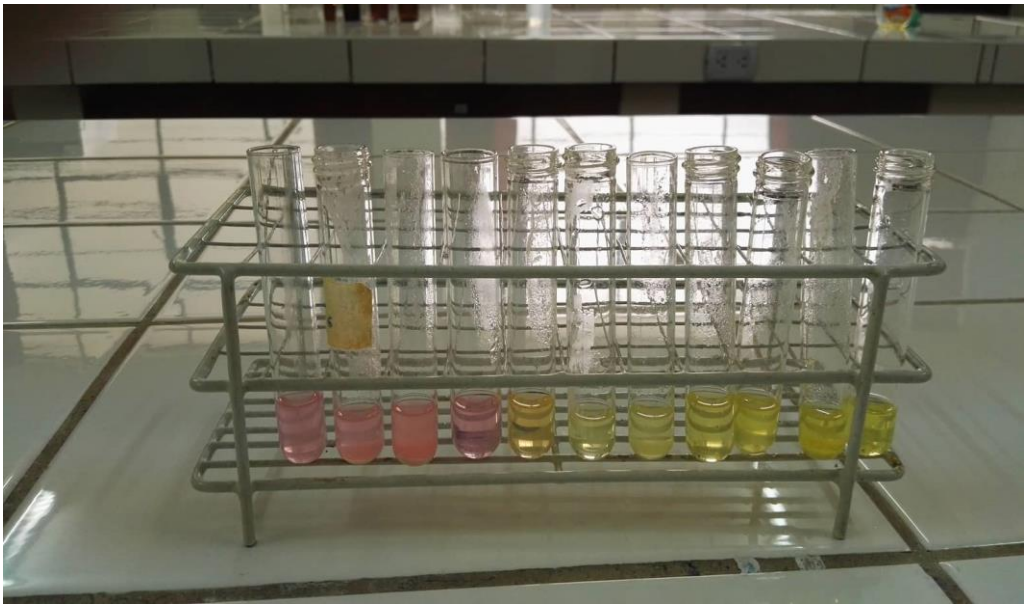

Imagen 06. Resultados del método colorimétrico con el ácido tiobarbitúrico y el ácido tricloroacético.

Imagen 07. Sacrificios de los especímenes para estudio del estómago

Imagen 08. Preparación de la Fluoxetina**.**

Imagen 09. Estómagos de los especímenes en estudio

Imagen 10. Todos los estómagos de los especímenes para sus comparaciones

ANEXO Nº 02:

Cálculos

1. **Control (Fluoxetina)**

20mg----------1000g Kg/peso

X mg----------390,47g

X= 7,80mg de fluoxetina

$$\frac{7{,}80 \text{ mg} \times 0{,}15\text{mL}}{1 \text{ mL}} = 1{,}17 \text{ mL a administrar de fluoxetina}$$

2. **GRUPO CONTROL.**

10ml SOL. Salina----------1000g /p

Volumen de la solución para administrar a los cobayos con el peso promedio de 376,25g

10ml Sol. Salina ---------- 1000g

X ml Sol. Salina---------- 376,25g

X= 3,76ml es el volumen para la administración de la solución salina

3. PROBLEMA 01

Será la administración del fruto *Morinda citrifolia* L "Noni" 10 %

20mg----------1000g

X mg----------377,35g

X= 7,54mg

10 mg ----------1 ml

7,54----------X

X=0,75 ml de solución a administrar a los especímenes

4. PROBLEMA 02:

Será la administración del fruto *Morinda citrifolia* L "Noni" 25%.

25 mg----------1000g

X mg----------375,18g

X=9,37 mg

25mg ----------1 ml

9,37mg----------X

X= 0,37 ml de solución a administrar a los especímenes