



**VICERRECTORADO ACADÉMICO
ESCUELA DE POSGRADO**

TESIS

**“EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA INHIBICIÓN A
LA ENZIMA XANTINO OXIDASA (XO) DEL
ALOPURINOL Y EXTRACTOS DE HOJAS DE *Pluchea
chingoyo* (Kunth) DC y *Pelargonium x hortorum* LH BAYLEY,
AÑO 2013”**

PRESENTADO POR:

Msc. CARMEN SILVIA KLINAR BARBUZA

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

ICA - PERÚ

2018



**VICERRECTORADO ACADÉMICO
ESCUELA DE POSGRADO**

GENERALIDADES

Título:

“EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA INHIBICIÓN A LA ENZIMA XANTINO OXIDASA (XO) DEL ALOPURINOL Y EXTRACTOS DE HOJAS DE *Pluchea chingoyo* (KUNTH) DC y *Pelargonium x hortorum* LH BAYLEY, AÑO 2013”

Autor : Mag. Carmen Silvia Klinar Barbuza

Asesor : Dra. Eddie Loyola Gonzales

Tipo de investigación : Investigación aplicada

Enfoque de la investigación: Enfoque cuantitativo

Línea de investigación : Enfermedades Crónicas no transmisibles

Localidad : Ica

Duración de la investigación: 12 meses

ICA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

A Dios por ser el guía de mi vida.

A Coco, por su amor, apoyo, dedicación y aliento a seguir adelante en el desarrollo y logro de esta tesis y metas.

A mis hijos, por su amor incondicional.

A mi madre por su confianza y compañía.

A mi padre, siempre en mi corazón.

AGRADECIMIENTO

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga, que permitió la realización de los ensayos químicos en el Laboratorio de Química Analítica Orgánica.

A mis colegas Artemio, Eddie, Jessica por su apoyo en el trabajo realizado.

RECONOCIMIENTO

A la Universidad Particular Alas Peruanas por ofrecerme la oportunidad de conseguir este anhelo de tener el grado de doctor.

A mis profesores de doctorado por las enseñanzas brindadas, en especial a la Dra. Ysabel Ramos Lalupú, por sus consejos y por su desinteresada y constante preocupación en la realización de esta tesis.

INDICE

CARÁTULA	i
HOJA DE INFORMACIÓN BÁSICA	ii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
RECONOCIMIENTO	vi
ÍNDICE	vii
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
RESUMO	xii
INTRODUCCIÓN	xiii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA	14
1.2. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	15
1.2.1. DELIMITACIÓN ESPACIAL	15
1.2.2. DELIMITACIÓN SOCIAL	15
1.2.3. DELIMITACIÓN TEMPORAL	16
1.2.4. DELIMITACIÓN CONCEPTUAL	16
1.3. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN	17
1.3.1. PROBLEMA PRINCIPAL	17
1.3.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS	17
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.4.1. OBJETIVO GENERAL	18
1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
1.5. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.5.1. JUSTIFICACIÓN	18
1.5.2. IMPORTANCIA	18
1.6. FACTIBILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN	19
1.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	19
CAPÍTULO II: MARCO FILOSÓFICO	20
2.1 FUNDAMENTACIÓN ONTOLÓGICA	20

CAPÍTULO III: MARCO TEÓRICO	22
3.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	22
3.2. BASES TEÓRICAS O CIENTÍFICAS	29
3.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	45
3.4. TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	46
CAPÍTULO IV: HIPÓTESIS Y VARIABLES	47
4.1. HIPÓTESIS GENERAL	47
4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	47
4.3. DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	47
CAPÍTULO V: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	49
5.1. TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN	49
5.1.1. Enfoque de investigación	49
5.1.2. Tipo de investigación	49
5.1.3. Nivel de investigación	49
5.2. MÉTODOS Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	49
5.2.1. Métodos de investigación	49
5.2.2. Diseño de investigación	49
5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN	50
5.3.1. Población	50
5.3.2. Muestra	50
5.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	51
5.4.1. Técnicas	51
5.4.2. Instrumentos	53
5.4.3. Validez y confiabilidad	54
5.4.4. Plan de análisis de datos	55
5.4.5. Ética en la investigación	56

CAPÍTULO VI: RESULTADOS	57
6.1 Análisis descriptivo	57
CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN DE RESULTADOS	66
CONCLUSIONES	68
RECOMENDACIONES	69
FUENTES DE INFORMACIÓN	70
ANEXOS	72
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos:	
. Evidencias fotográficas de la parte experimental,	
. Certificación botánica de las especies en estudio.	
3. Validación de expertos	
4. Consentimiento informado	
5. Declaratoria de autenticidad del informe de tesis	

RESUMEN

En este estudio tuvo como **objetivo**: comparar la capacidad de inhibir la enzima xantina oxidasa del alopurinol y extractos secos de hojas de *Pluchea chingoyo* (toñuz) y *Pelargonium x hortorum* (geranio). **Materiales y métodos**: El tipo de investigación es aplicada de nivel explicativo con diseño experimental. La actividad enzimática fue medida por medio de un espectrofotómetro, de acuerdo a la absorbancia que mostró a 290nm cada una de las especies vegetales. Los extractos etanólicos de hojas de Toñuz y Geranio presentan mayor capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa (XO) en comparación con los extractos hidroalcohólicos y acuosos, **Resultados**: así tenemos que el extracto etanólico de hojas de Geranio a la concentración de 100 ug/mL, presenta una capacidad para inhibir el 87.13% de la actividad de la enzima Xantino Oxidasa (XO), siendo el mayor efecto mostrado por los extractos evaluados. **Conclusión**: Se determinó que los extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) y *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio) presentan capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa (XO). Se observa que el contenido de polifenoles de los extractos tiene relación con la capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa (XO)

Palabras clave: *Pelargonium x hortorum*, *Pluchea chingoyo*, Alopurinol, xantino oxidasa, polifenoles, Folin Ciocalteau.

ABSTRACT

In this study had as **objective:** compare the ability to inhibit the enzyme Xanthine oxidase of allopurinol and dry extracts of leaves of *Pluchea chingoyo* (tonuz) and *Pelargonium hortorum* (Geranium) x. **Materials and methods:** the type of investigation is applied level explanatory with experimental design. The enzyme activity was measured using a spectrophotometer, according to absorbance 290nm showed each of the plant species. The ethanol from leaves of Tonuz and geranium extracts have greater ability to inhibit the enzyme Xantino oxidase (XO) compared to the hydroalcoholic extracts and aqueous, **Results:** thus we have than the ethanolic extract of geranium leaves to the concentration of 100 ug/mL, has a capacity to inhibit the 87.13% of the activity of the enzyme Xantino oxidase (XO), being the greatest effect shown by evaluated extracts. **Conclusion:** It was determined that the extracts of leaves of *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) and *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranium) have ability to inhibit the enzyme Xantino oxidase (XO). It notes that the content of polyphenol extracts has relationship with the ability to inhibit the enzyme Xantino oxidase (XO)

Key words: *Pelargonium x hortorum*, *Pluchea chingoyo*, Allopurinol, xanthine oxidase, polyphenols, Folin Ciocalteau.

RESUMO

Este estudo teve como **objetivo:** comparar a capacidade de inibir a enzima oxidase do Xanthine de alopurinol e secos extratos de folhas de *Pluchea chingoyo* (toñuz) e *Pelargonium x hortorum* (gerânio) x. **Materiais e métodos:** o tipo de investigação é aplicado nível explicativo com delineamento experimental. A atividade da enzima foi medida utilizando um espectrofotômetro, de acordo com 290nm de absorbância mostrou cada uma das espécies vegetais. O etanol a partir de folhas de Tonuz e extratos gerânios tem maior capacidade de inibir a enzima Xantino oxidase (XO) em comparação com os extratos hidroalcoólico e aquosa, **Resultados:** assim, temos que o extrato etanólico de gerânio deixa para o concentração de 100 ug/mL, tem uma capacidade de inibir a 87,13% da atividade da enzima Xantino oxidase (XO), sendo o maior efeito mostrado por extratos avaliados.

Conclusão: Foi determinado que os extratos de folhas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) e *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (gerânio) têm capacidade de inibir a enzima Xantino oxidase (XO). A Comissão observa que o conteúdo dos extratos de polifenol tem relação com a capacidade de inibir a enzima Xantino oxidase (XO)

Palavras-chave: *Pelargonium x hortorum*, *Pluchea chingoyo*, Allopurinol, xantina oxidase, polifenóis, Folin Ciocalteau.

INTRODUCCIÓN

La gota es un trastorno caracterizado por ataques repentinos y recidivantes de artritis muy dolorosa, causados por la acumulación de cristales de urato monosódico, que se produce en las articulaciones debido a un valor de ácido úrico anormalmente alto en la sangre (hiperuricemia). La inflamación articular puede volverse crónica y deformante tras ataques repetidos. El tratamiento de la gota incluye al alopurinol, un fármaco que inhibe la producción de ácido úrico en el cuerpo, es especialmente eficaz en personas con un valor elevado de ácido úrico en sangre y cálculos renales o enfermedad renal.

Sin embargo, el alopurinol presenta una serie de interacciones farmacológicas, contraindicaciones, efectos secundarios y reacciones adversas. El tratamiento con alopurinol es prolongado y en algunos casos se indica de por vida. Como consecuencia, la búsqueda de inhibidores de la enzima Xantina Oxidasa menos agresivos que el alopurinol es intensa.

Las plantas medicinales han sido la fuente principal de medicamentos en la mayor parte de la historia de la humanidad, en las que los efectos secundarios o reacciones adversas no aparecen o son muy leves.

En un trabajo previo¹, investigadores demostraron la capacidad inhibitoria de la XO en extractos de *Pluchea chingoyo* y *Pelargonium odoratissimum*.

En este estudio se determinó y se comparó la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa del alopurinol y extractos secos de hojas de *Pluchea chingoyo* (toñuz) y *Pelargonium x hortorum* (geranio). Los extractos etanólicos de toñuz y geranio, a la concentración de 100 ug/mL, mostraron 81.61% y 83.45% de la capacidad de inhibición a la XO del alopurinol a la misma concentración; lo que permite establecer que estos extractos son potenciales alternativas para sustituir al alopurinol, por lo que las investigaciones continuarán.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 . DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

La gota es un trastorno caracterizado por ataques repentinos y recidivantes de artritis muy dolorosa, causados por la acumulación de cristales de urato monosódico, que se produce en las articulaciones debido a un valor de ácido úrico anormalmente alto en la sangre.

A nivel mundial la prevalencia de gota en la población general varía del 2 al 15 %, con un claro incremento en las últimas décadas, probablemente secundario a cambios en los hábitos de alimentación y a la epidemia de obesidad.

A pesar de su elevada prevalencia, con frecuencia la gota no es identificada o tratada adecuadamente.

Se considera que 1 de cada mil habitantes padece de la gota, en el mundo existen más de 7 millones de gotosos y en Perú, alrededor de 30 mil¹. El tratamiento de la gota implica el empleo de antiinflamatorios (principalmente colchicina), uricosúricos (por lo general probenecid o sulfinpirazona) e inhibidores de la enzima xantino oxidasa (XO) (sólo se dispone del alopurinol). El alopurinol es un compuesto químico empleado como medicamento frente a la hiperuricemia (exceso de ácido úrico en plasma sanguíneo) y sus complicaciones, como la gota. El alopurinol presenta una serie de interacciones farmacológicas, contraindicaciones, efectos secundarios y reacciones adversas. El tratamiento con alopurinol es prolongado y en algunos casos se indica de por vida². Es más frecuente en varones, se calcula que la padecen entre cinco y ocho varones por cada mujer. Suele aparecer en las edades medias de la vida, generalmente después de los 30 años³.

En un trabajo previo, en 1995 Klinar¹ y colaboradores demostraron la capacidad inhibitoria de la XO en extractos de *Pluchea chingoyo* y *Pelargonium odoratissimum*.

En los humanos, el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas (adenina y guanina). A un pH de 7.4 y a una temperatura de 37° C, el urato monosódico –la forma iónica del ácido úrico– predomina en el plasma y agua extracelular, incluyendo el líquido sinovial. A pesar de que las purinas se sintetizan y degradan en todos los tejidos, los uratos sólo se producen en tejidos que contienen la enzima xantina oxidasa, como el hígado y el intestino delgado. La producción de uratos varía con el contenido de purinas en la dieta, la velocidad de biosíntesis, su degradación y almacenamiento. En condiciones normales, 75% de la producción de uratos se elimina por el riñón y el resto por el intestino. Las concentraciones séricas de ácido úrico en niños se encuentran alrededor de 3 a 4 mg/dl, y se incrementarán en 1 a 2 mg/dl en los hombres durante la pubertad y en las mujeres durante la menopausia⁴.

Es necesario realizar una evaluación comparativa de la capacidad de inhibición de la enzima xantina oxidasa entre el alopurinol que es el único fármaco disponible para tal fin y los extractos de especies vegetales que muestran dicha actividad, para determinar su potencial como sustitutos del alopurinol.

1.2 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1 Espacial

Las hojas de *Pluchea chingoyo* y de *Pelargonium x hortorum* fueron colectadas en la ciudad de Ica, departamento de Ica. El estudio se realizó en el laboratorio de Química Analítica Orgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, de la Universidad Nacional “San Luis Gonzaga” – Ica.

1.2.2 Social

La enfermedad de la gota es producida por una anomalía en el metabolismo del ácido úrico, depósito de cristales de urato dentro de la articulación, tejidos blandos y tracto urinario. La gente experimenta un dolor insoportable e inflamación en la zona afectada. Como tratamiento para la gota se utiliza Alopurinol, que es un

fármaco que inhibe la producción de ácido úrico en el cuerpo, es eficaz en personas que presentan un valor elevado de ácido úrico en sangre. Sin embargo, el alopurinol puede causar molestias de estómago, erupción cutánea, disminución del número de glóbulos blancos y lesiones del hígado; estos malestares inducen a la gente a buscar tratamientos naturales para aliviar la inflamación. *Pluchea chingoyo* (toñuz) y *Pelargonium x hortorum* (geranio), son especies que constituyen parte de flora medicinal del Departamento de Ica⁵ en las que en trabajo previo¹, comprobamos su capacidad de inhibir a la XO.

1.2.3 Temporal

La investigación se realizó desde el mes de enero del año 2014 hasta noviembre del año 2015.

1.2.4 Conceptual

Pluchea chingoyo (toñuz)⁶ y *Pelargonium x hortorum* (geranio) son especies que forman parte de la flora medicinal iqueña. El geranio es importante por ser una planta que crece abundantemente todo el año y su cultivo no necesita mayores cuidados. Existen evidencias científicas de propiedades terapéuticas y farmacológicas de estas especies.

Los extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) y *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio) presentan capacidad de inhibir a la enzima Xantina Oxidasa (XO)

El alopurinol (un isómero de la hipoxantina), se utiliza como tratamiento de la gota; es un sustrato de la oxidasa de la xantina, que se une tan fuerte a la enzima que es imposible oxidar el sustrato, por lo que disminuye la producción de ácido úrico, y aumenta los niveles de xantina e hipoxantina en sangre. Esto lo hace más soluble impidiendo que se deposite como cristales en las articulaciones. Hasta 5% de pacientes no pueden tolerar el alopurinol debido a los efectos adversos como sarpullido, náusea, y la supresión de médula ósea⁷, sin embargo es usado frecuentemente en la mayoría de los pacientes gotosos y es considerado seguro y eficaz.⁸

En esta investigación se determinó y comparó la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa del alopurinol y extractos secos de hojas de *Pluchea chingoyo*

(toñuz) y *Pelargonium x hortorum* (geranio), que son especies en las que en trabajo previo, comprobamos su capacidad de inhibir a la XO y que constituyen parte de flora medicinal del Departamento de Ica.

En este estudio se utilizó alopurinol (en tabletas comerciales de 300 mg) y extractos secos de las especies en estudio; los extractos secos se prepararon por reflujo utilizando hojas frescas y etanol-agua (3:2) como solvente. Los extractos hidroalcohólicos fueron secados en un rotavapor.

La determinación de la inhibición de la enzima xantina oxidasa se basa en lo siguiente:

Fundamento: La enzima xantina oxidasa (XO) cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y finalmente a ácido úrico. Se utiliza la xantina como sustrato frente a la enzima Xantino oxidasa (XO) y frente a la XO en presencia del extracto. La xantina absorbe en el UV-vis, a 290 nm. Midiendo la absorbancia a dicha longitud en el inicio y en el final del experimento, podemos cuantificar la magnitud de la inhibición a la XO.

Procedimiento: Se utiliza:

Sustrato: Xantina.

Enzima: Xantino Oxidasa.

Muestra: Extractos secos.

Lectura: Se mide la absorbancia en espectrofotómetro UV-vis a la $\lambda=290$ nm.

1.3 PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN

1.3.1 Problema general

¿Cuál es la capacidad de inhibición de la XO por los extractos secos de hojas *Pluchea chingoyo* (toñuz) y *Pelargonium x hortorum* (geranio), frente al fármaco alopurinol?

1.3.2 Problemas Específicos

- a) ¿Cuál es la capacidad de inhibición de la XO por los extractos secos de hojas *Pluchea chingoyo* (toñuz) frente al fármaco alopurinol?

- b) ¿Cuál es la capacidad de inhibición de la XO por los extractos secos de hojas *Pelargonium x hortorum* frente al fármaco alopurinol?

1.4 Objetivos de la Investigación:

1.4.1 Objetivo General:

Determinar la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa por los extractos secos de hojas *Pluchea chingoyo* (toñuz) y *Pelargonium x hortorum* (geranio) frente al fármaco alopurinol.

1.4.2 Objetivos Específicos

- a) Determinar la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa por los extractos secos de hojas de *Pluchea chingoyo* (toñuz) frente al fármaco alopurinol.
- b) Determinar la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa por los extractos secos de hojas de *Pelargonium x hortorum* (geranio) frente al fármaco alopurinol.

1.5 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN:

a) Justificación

Este trabajo permitirá determinar si la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa de los extractos secos de hojas de *Pluchea chingoyo* (toñuz) y de hojas de *Pelargonium x hortorum* (geranio) es similar, mayor o menor que la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa del alopurinol.

b) Importancia

Los resultados obtenidos permitirán establecer el potencial de los extractos vegetales o alguno de ellos, como posibles fármacos inhibidores de la enzima XO y presentarse como una alternativa al alopurinol; posiblemente con menores efectos secundarios, reacciones adversas o contraindicaciones; lo cual

se deberá establecer mediante investigaciones de farmacología experimental y farmacología clínica. En caso de que la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa de los extractos resulte mucho menor que el alopurinol, se descartarían tales investigaciones.

1.6 FACTIBILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

La realización de esta investigación fue posible porque se tuvo a disposición los asesores y acceso a la muestra de estudios, asimismo fue financiado con recursos propios del investigador.

1.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como limitaciones de la investigación serían:

- Financiamiento.
- Los reactivos y el equipo.
- El tiempo que se dedica al desarrollo de la investigación; como docente hay otras labores que cumplir y esto hace que se demore el avance de la investigación.

CAPÍTULO II

MARCO FILOSOFICO

2.1 FUNDAMENTACIÓN ONTOLÓGICA

Desde sus orígenes el hombre también encontró en la naturaleza el alivio a sus enfermedades, siendo las especies vegetales la principal fuente de los medicamentos que aliviaban sus malestares y enfermedades. Esta situación se mantuvo hasta un poco más allá de mediados del siglo pasado en que se genera el auge de los medicamentos sintéticos. En consecuencia, en la mayor parte de la historia de la humanidad, las plantas han sido la principal fuente de sus medicamentos o fármacos.

Desde que en la década de los 70 del siglo pasado se reconoció el efecto teratogénico de la “talidomida”, la farmacología ha sido muy exigente en cuanto a la identificación de los efectos secundarios y reacciones adversas que generan los medicamentos sintéticos; una de las consecuencias indirectas es que las miradas se han vuelto a las raíces originales, es decir a las plantas medicinales, en las que los efectos secundarios o reacciones adversas no aparecen o son muy leves.

En el tratamiento de la gota, el alopurinol es el medicamento utilizado por sus propiedades inhibitorias de la enzima Xantino Oxidasa. Esta sustancia, además de su acción inhibitoria de la XO, también puede originar efectos secundarios y reacciones adversas. El alopurinol es un compuesto químico empleado como medicamento frente a la hiperuricemia (exceso de ácido úrico en plasma sanguíneo) y sus complicaciones, como la gota. En su prescripción debemos tener en cuenta una serie de factores negativos para determinar la relación riesgo-beneficio para el paciente.

En alopurinol presenta:

- Contraindicaciones
- Precauciones generales
- Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:
- Reacciones secundarias y adversas:
- Interacciones medicamentosas y de otro género
- Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

El desarrollo de inhibidores de Xantino Oxidasa de origen natural representa una excelente alternativa.

CAPÍTULO III

MARCO TEÓRICO

3.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1 Antecedentes internacionales

Hernández, S. en el año 2013⁹ en su tesis titulada: *Elaboración de una guía educativa sobre Artritis Gotosa dirigida a los pacientes que acuden al Subprograma de Atención Farmacéutica* de la Farmacia Universitaria de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tuvo como objetivo brindar una educación integral sobre todos los aspectos relacionados con la artritis gotosa a los pacientes que acuden a la Farmacia Universitaria, se llevó a cabo la presente investigación en donde se desarrolló una guía educativa, tomando como base la necesidad de información detectada en los pacientes.

Para obtener los aspectos más importante a incluir en la Guía Educativa de Artritis Gotosa, se realizó una encuesta dirigida a los pacientes de la Farmacia Universitaria sin brindarles ningún tipo de información previa que pudiera orientarles hacia un mejor resultado en la misma, en la encuesta también se incluyó una sección para evaluar el nivel académico y lugar de residencia de los pacientes. Luego de encuestar a un total de 41 pacientes de la Farmacia Universitaria y realizar la tabulación de los datos, se observó la gran necesidad que existe de que se les brinde información acerca de los aspectos relacionados con la enfermedad conocida como gota, incluyendo su definición, causas, factores de riesgo, consecuencias y complicaciones, recomendaciones, tratamiento, y los beneficios de practicar hábitos de vida saludables, por medio de una guía ilustrativa, donde se explique claramente y en un lenguaje pertinente, que permita el fácil entendimiento de los pacientes. Se concluyó que la Guía Educativa

elaborada sí es válida y mejora los conocimientos y comprensión acerca de la Gota como era esperado al realizar esta investigación.

Lazo, A., Orión, A. & Agurto, J. en el año 2010¹⁰ en su artículo publicado: *Uso de alopurinol en pacientes ambulatorios de 20-40 años de edad que asisten al Hospital Japón-Nicaragua Granada y la incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa, Septiembre a Diciembre 2009*. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.

El presente trabajo estudió el uso de alopurinol en pacientes ambulatorios de 20 a 40 años de edad que asisten al hospital Japón- Nicaragua y la incidencia de exantema como la principal reacción adversa en el periodo de septiembre-diciembre 2009. El estudio fue descriptivo de corte transversal, analizándose y entrevistándose a 112 pacientes y sus expedientes valorando la incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa. De los resultados se destacan: El grupo femenino con el intervalo de edad más afectado con hiperuricemia fue de 37 a 40 años (8.03%) que equivale a 9 personas de la muestra total, en el caso del grupo masculino más afectado es el mismo, pero se encontró con el 34.82% que equivale a 39 personas de la muestra, demostrando que el hombre es más propenso que la mujer a tener hiperuricemia. La incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa tiene un valor de 43.75% que equivale a 49 pacientes notificados de un total de 112, el resto no presentó reacción adversa medicamentosa. Queda en evidencia que los hombres padecen más la hiperuricemia que las mujeres, pero son ellas las más afectadas por el exantema como reacción adversa medicamentosa causada por el alopurinol. Por lo antes expuesto, se recomienda a los médicos y farmacéuticos correspondientes informar a los pacientes de que el uso de alopurinol debe ser combinado con una dieta pobre en purinas y grasas, y que el alopurinol es bien tolerado por todos los pacientes pero cuando el uso es prolongado aparece su principal reacción adversa exantema.

Fajardo, J. en el año 2012¹¹ en su tesis titulada: *Evaluación de la actividad antimicrobiana in vitro del inhibidor de la Xantina Oxidasa "Alopurinol*.

El presente trabajo fue una aproximación para evaluar la actividad de algunos medicamentos no-antibióticos sobre microorganismos Gram negativos y Gram positivos de referencia ATCC, con el fin de determinar su capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano bajo condiciones in-vitro y seleccionar cuál de ellos permite aproximar una alternativa para disminuir la resistencia adquirida por microorganismos a los antibióticos.

Los resultados encontrados en este trabajo, muestran claramente que, bajo las condiciones experimentales empleadas en nuestro laboratorio y en contraposición a trabajos reportados previamente, la actividad de los medicamentos no-antibióticos como antimicrobianos es ejercida principalmente sobre microorganismos gram positivos y en menor grado contra gram negativos y muestra dependencia del perfil de resistencia a los antibióticos por parte de estos microorganismos. Además, parece que estas diferencias en la sensibilidad a medicamentos no-antibióticos guarda una relación con diferencias estructurales entre estos patógenos.

La actividad antimicrobiana de todos los medicamentos no-antibióticos ensayados sobre microorganismo gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, fue lograda a concentraciones entre 100 y 250µg. El mejor efecto antimicrobiano fue observado para flucetrina, timolol, haloperidol, diclofenaco y lidocaína, siendo el microorganismo más sensible *Enterococcus faecalis*. Para microorganismos gram negativos, tan solo flucetrin, timolol, metil-digoxina y diclofenaco presentaron actividad contra *Escherichia coli* y en menor grado contra *Pseudomonas aeruginosa*. El efecto combinado medicamento ni-antibiótico/ampicilina evaluado sobre *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina en relación 10:1 (100µg/10µg y 50µg/5µg), permite restablecer el efecto antimicrobiano de la ampicilina para los medicamentos no-antibióticos con especial interés para la mezcla diclofenaco/ampicilina.

Mainar, L., Núñez, J., Sanchis, J., Bodí, V. y Chorro, F. en el año 2008¹² en su artículo publicado: *Alopurinol como inhibidor de la Xantina Oxidasa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. ¿Un viejo conocido como próximo escalón terapéutico?*

En varios estudios sobre insuficiencia cardíaca, se ha observado un aumento de la actividad de la XO y su inhibición disminuye la producción de radicales libres, el consumo de oxígeno y mejora la función ventricular. Además la disminución de los niveles de ácido úrico tiene un efecto antiinflamatorio sobre el sistema cardiovascular.

Se incluyeron aquellos enfermos remitidos a la consulta externa de cardiología tras un ingreso hospitalario por descompensación (insuficiencia cardíaca aguda) que cumplían los siguientes criterios de inclusión: presencia de síntomas, signos, anomalías electrocardiográficas y radiológicas compatibles con el diagnóstico de IC, situación de estabilidad clínica en el momento de la inclusión, disfunción sistólica establecida mediante ecocardiografía o ventriculografía ($FE \leq 45\%$), ácido úrico en plasma en el momento de la inclusión > 7 mg/dl.

En nuestra serie de pacientes con insuficiencia cardíaca y depresión de la función sistólica de ventrículo izquierdo, alopurinol administrado durante tres meses, no induce disminuciones significativas de los valores plasmáticos de BNP, respecto al grupo que recibió solamente tratamiento estándar. No se aprecian diferencias en marcadores inflamatorios (PCR, leucocitos totales, CA 125 y fibrinógeno) o en la capacidad de esfuerzo tras tratamiento con alopurinol. Son necesarios estudios más amplios y randomizados, que valoren el papel de alopurinol sobre la modificación del estado hemodinámico e inflamatorio en este tipo de patología.

Pérez, G. en el año 2003¹³ en su artículo publicado: *Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes* comprobó que los flavonoides morina y quercetrina tenían la propiedad de inhibir a la XO.

Se aportaron evidencias sobre el doble papel que desempeñan los flavonoides como antioxidantes/prooxidantes; así como la contribución de la estructura a tales actividades. Todo lo cual pone de manifiesto que si bien una dieta rica en flavonoides puede ser beneficiosa para la salud, consumos elevados de estos metabolitos pueden tener efectos nocivos debido a sus diversas propiedades farmacológicas. El estudio de los radicales libres (RL) y de los antioxidantes ha cobrado un gran auge particularmente en el último decenio. Un número creciente de artículos que abordan aspectos clínicos y nutricionales ha puesto de manifiesto la importancia que está requiriendo el empleo de antioxidantes en la dieta,

teniendo en cuenta que a menudo las combinaciones vitamínicas, comúnmente recomendadas en el mundo entero, no ejercen los efectos esperados o por el contrario, estos resultan dañinos. En este contexto los compuestos polifenólicos, y dentro de estos los flavonoides, ocupan un lugar destacado. Los mecanismos a través de los cuales ejercen su acción antioxidante resultan de una combinación de sus propiedades quelatantes de metales de transición y secuestradoras de RL, así como de la inhibición de oxidasas y acción sobre otras enzimas. Sin embargo, estos compuestos pueden actuar como agentes prooxidantes, rasgo probablemente responsable de los efectos mutagénicos y genotóxicos también encontrados para algunos de estos metabolitos en diversos sistemas experimentales. Algunos de los mecanismos a través de los cuales ejercen sus acciones prooxidantes incluyen la reducción temporal de Cu (II) a Cu (I), la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO), así como la afectación de las funciones de los componentes del sistema de defensa antioxidante nuclear: glutatión y glutatión-S transferasa.

3.1.2 Antecedentes nacionales

No se han registrado muchos antecedentes nacionales, sin embargo algunos de ellos se detallan a continuación:

Gutiérrez, P. & Mamani, L. en el año 2011¹⁴ en su tesis titulada: *Actividad inhibitoria de Xantina oxidasa de los extractos secos etanólicos al 70% de plantas usadas tradicionalmente para el tratamiento de Gota y determinación de metabolitos secundarios.*

Este trabajo tuvo como objetivo determinar la actividad inhibitoria de xantina oxidasa, de los extractos secos etanólicos al 70% de diez especies vegetales, usadas tradicionalmente para el tratamiento de la gota: *Schinus molle* L. (molle), *Rosmarinus officinalis* L. (Romero), *Baccharis chilco* H.B.K. (Chillca), *Taraxacum officina/e* Wiggers. (Diente de león), *Ephedra americana* H. & B. (Pinco-pinco), *Ambrosía arborescens* Mili. (Marcju), *Urtica urens* L. (Ortiga), *Caiophora rosulata* (Weddel) Urban & Gilg. (Madre kisa), *Acanthoxanthium spinosum* (L) (Aikkho kiska), *Medicago lupulina* L. (trébol); para lo cual se realizó un ensayo in vitro, así como también, determinar los metabolitos secundarios presentes en la planta con mayor actividad. Utilizando un diseño

metodológico: descriptivo, cuasiexperimental y transaccional descriptivo. La actividad enzimática fue medida por medio de un espectrofotómetro, de acuerdo a los valores de absorbancia que mostró a 290nm cada especie vegetal. Fue el extracto etanólico de *Medicago lupulina* L. (trébol) quien presentó un mayor porcentaje de inhibición de 61.03 % a una concentración de 100µg/ml, sin embargo; fue menor al que presentó el patrón alopurinol. Para la determinación de los metabolitos secundarios de *Medicago lupulina* L. (trébol), se realizó un proceso de extracción con solventes de diferente polaridad: hexano, diclorometano, cloroformo, cloroformo-metanol (4:1), metanol y agua. A los extractos obtenidos también se les realizó el ensayo in vitro para determinar el extracto con mayor porcentaje de inhibición, presentando el extracto metanólico de *Medicago lupulina* L. (trébol) un porcentaje de inhibición de 64.65% a una concentración de 100µg/ml. El extracto metanólico de *Medicago lupulina* L. (trébol) fue sometido a un proceso separación y purificación cori acetona, agua y cloroformo, obteniéndose dos extractos: acuoso y clorofórmico. Posteriormente al extracto acuoso se filtró a través_ de un cartucho ODS C-18 que fue eluida con H₂O acidulada, consiguiéndose dos fracciones de este proceso: una fracción no retenida y una fracción retenida, en la fase sólida del cartucho que fue eluida con metanol. Ambas fracciones obtenidas, más el extracto clorofórmico fueron llevados a TLC, habiéndose usado como fase móvil: Acetato de etilo : ácido fórmico: ácido acético: agua (100:11:11:27) observándose en la fracción retenida una separación de sus componentes, por lo que a esta fracción se le llevó a CC, la elución se realizó con un gradiente de solventes: cloroformo-metanol (25:0, 20:5, 15:10, 10:15; 5:20 y 0:25), obteniéndose 80 fracciones de 2 mL cada una, las cuales fueron sometidas a TLC usando la misma fase móvil. Del resultado de este análisis, las fracciones fueron reunidas en 4 fracciones: fracción 1-23, fracción 35-37, fracción 55-59 y fracción 60-79. El extracto metanólico hidrolizado de *Medicago lupulina* L (trébol) y las cuatro fracciones fueron llevadas a la lectura en Espectrofotómetro UV y HPLC, utilizando el extracto hidrolizado de *Petroselinum sativum* (perejil) como patrón de referencia. Finalmente, se concluye que de las diez especies estudiadas, *Medicago lupulina* L. (trébol) posee mayor actividad inhibitoria de xantina oxidasa. Además por las características que presentaron los espectros y cromatogramas obtenidos por

HPLC, los metabolitos secundarios presentes en esta planta y posiblemente responsables de la actividad inhibitoria de xantina oxidasa podrían ser flavonoides: Apigenina.

Charcape, M., Palacios, M. & Mostacero, J. en el año 2010¹⁵ en su tesis titulada: *Plantas medicinales nativas de la Región Piura*.

Tuvo como objetivo describir morfológicamente las características de la Hoja de *Pluchea Chingoyo*, se aplicó el método descriptivo para caracterizar las variedades de la *Conyza chingoyo* H.B.K.

Se determinó que tienen hojas alternas, pecioladas, penninervadas, enteras, dentadas o aserradas. Flores dispuestas en capítulos pequeños, reunidos en cimas corimbiformes; capítulos heterógamos, discoideos. Involucro hemiesférico o acampanado, formado por filarias imbricadas dispuestas en varias series. Receptáculo y glabro. Flores dimorfas: las marginales femeninas, pluriseriadas, con corola filiforme trífida en el ápice y estilo excerto, profundamente bífido. Flores del disco (3- 5-15) masculinas por atrofia del ovario, con corola tubulosa pentalobada en el limbo. Anteras sagitadas, con apéndice conectival ovado y tecas atenuadas y agudas en la base. Estilo de las flores masculinas, pubescente en la parte superior, apenas dividido en el ápice. Aquenio cilíndrico, 4-5-angulado. Pappus formado por una serie de pelos simples. Distribución y hábitat: Bajo, Medio o Alto Piura, de 0-1000 msnm; vegeta en matorrales Usos: Antipirética, aparato respiratorio, diaforética, gripe, leucorrea, mordeduras de serpiente. Parte usada: Tallo y hojas Forma de preparación: Cocimiento.

Klinar, S. & Chang, A. en el año 1994¹ en su artículo publicado: Estudio químico y biológico de las plantas medicinales de Ica: *Bidens pilosa*, *Euphorbia hirta* y *Waltheria ovata*. I Congreso de Ciencias Farmacéuticas.

Tuvo como objetivo realizar un estudio químico del "screening" fitoquímico en las diferentes partes de la planta (*Bidens pilosa*, *Euphorbia hirta* y *Waltheria ovata*), y se evaluaron las fracciones por cromatografía de capa fina (CCF).

Bidens pilosa L, "amor seco" se utiliza en la medicina tradicional en: Anuria-oliguria, dismenorrea (raíz) y en hepatitis (cogollos). Presenta los siguientes metabolitos secundarios: triterpenoides y/o esteroides, catequinas, flavonoides,

nafto y/o antraquinonas. En los ensayos biológicos, el extracto hidroalcohólico de raíz presentó marcada actividad en la inhibición de la enzima B-Glucuronidasa, concluyendo que los extractos de diclorometano, etanólico y acuoso de hojas, no presentan actividad antioxidante. El screening fitoquímico y ensayos biológicos también se realizaron en *Euphorbia hirta* y *Waltheria ovata*

3.2 BASES TEÓRICAS

3.2.1. *Pluchea chingoyo* H.B.K. (toñuz)

Arbusto. Tallo leñoso, con muchas ramas, la planta abarca varios metros de circunferencia; de hojas ovaladas y lustrosas de bordes dentados, de disposición alterna; las flores son terminales de color rosado, dispuestas en capítulos umbela, las semillas tienen un órgano de vuelo llamado vilano.

Clasificación Taxonómica:

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: ASTERALES

FAMILIA: ASTERACEAE

GÉNERO: *Pluchea*

ESPECIE: *Pluchea chingoyo* (Kunth) D.C.

Nombre vulgar: “toñuz”

Determinado por Mag. Hamilton Beltrán

Referencias de uso en la medicina tradicional

Escaldaduras de los bebés, el sereno.- Quemar las hojas secas del toñuz. Exponer los pañales al humo.

Afecciones bronquiales, resfríos.- Cocimiento: 20 g aprox. de hojas más un limón soasado. Tomar bien caliente, dos veces al día, la última antes de acostarse.

3.2.2 *Pelargonium x hortorum*. (geranio)

Planta herbácea. Hojas arrosetadas de disposición alterna y palmatinervadas. Presenta flores de variados colores, del tipo cinco (estambres, pétalos, sépalos) dispuestos en una inflorescencia en corimbo. Fruto tipo aquenio.

Clasificación Taxonómica:

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ROSIDAE

ORDEN: GERANIALES

FAMILIA: GERANIACEAE

GÉNERO: *Pelargonium*

ESPECIE: *Pelargonium x hortorum* L.H. Bayley

Nombre vulgar: “geranio”

Determinado por Blgo. Mario Benavente

Referencias de uso en la medicina tradicional

Amigdalitis, afonía.- Infusión o cocimiento: tres hojas de geranio, agregar un chorro de asepsil rojo. Hacer las gárgaras dos veces al día el último en la noche.

Diarreas.- Infusión o cocimiento: 10 hojas de geranio. Tomar 3 veces al día.

Hemorragia.- Infusión: de hojas o jugo de la misma. Se pueden lavar heridas de corte profundo.

Esterilidad.- Infusión: de hojas edulcorada con miel de abeja.

3.2.3 La gota¹⁶

La gota es un trastorno caracterizado por ataques repentinos y recidivantes de artritis muy dolorosa, causados por la acumulación de cristales de urato monosódico, que se produce en las articulaciones debido a un valor de ácido úrico anormalmente alto en la sangre (hiperuricemia).

La inflamación articular puede volverse crónica y deformante tras ataques repetidos. Casi el 20 por ciento de los afectados de gota desarrollan cálculos renales

La sangre contiene normalmente una cierta cantidad de ácido úrico (un subproducto de la descomposición celular), debido a la constante descomposición y formación de células por parte del organismo y también porque los alimentos corrientes contienen precursores del ácido úrico. Los valores de ácido úrico aumentan de forma anormal cuando los riñones no pueden excretarlo en cantidad suficiente. El organismo puede también producir gran cantidad de ácido úrico, a causa de una anomalía enzimática hereditaria o de una enfermedad como el cáncer de la sangre, que se caracteriza por la multiplicación y la destrucción rápida de las células. Algunos tipos de enfermedades del riñón, así como ciertos fármacos, deterioran la capacidad de los riñones para excretar el ácido úrico.

Síntomas

Los ataques de gota (artritis gotosa aguda) aparecen de forma repentina. Pueden ser desencadenados por una lesión insignificante, una intervención quirúrgica, el consumo de grandes cantidades de alcohol o de alimentos ricos en proteínas, el cansancio, el estrés emocional o una enfermedad. Por lo general, se presentan dolores intensos y repentinos en una o más articulaciones (sobre todo por las noches), que aumentan progresivamente y son, a menudo, insoportables. La articulación se hincha y la piel circundante se vuelve roja o púrpura, tirante y brillante, con sensación de calor. Produce mucho dolor al tacto.

El trastorno afecta con mayor frecuencia a la articulación de la base del dedo gordo del pie, causando un proceso llamado podagra, pero también afecta con frecuencia al empeine, los tobillos, las rodillas, las muñecas y los codos. Los cristales se pueden formar en estas articulaciones situadas periféricamente, debido a que éstas son más frías que la parte central del cuerpo, y los uratos tienden a cristalizarse a bajas temperaturas. Los cristales se forman también en las orejas y otros tejidos relativamente fríos. Por otra parte, la gota afecta en raras ocasiones a la columna vertebral, las caderas o los hombros.

Otros síntomas de la artritis gotosa aguda pueden ser fiebre, escalofríos, sensación de malestar general y aceleración de los latidos del corazón (taquicardia). La gota tiende a ser más aguda en los individuos que desarrollan

los síntomas antes de los 30 años. La gota se manifiesta de forma habitual en varones de mediana edad y después de la menopausia en las mujeres.

Los primeros ataques suelen afectar sólo a una articulación y durar pocos días. Los síntomas desaparecen de forma gradual, se restablece el funcionamiento de la articulación y no aparece ningún síntoma hasta el siguiente ataque. Sin embargo, si la enfermedad progresa, los ataques que no han sido tratados tienen una duración mayor, se manifiestan con mayor frecuencia y afectan a varias articulaciones. Las articulaciones afectadas pueden quedar dañadas de modo permanente.

Se puede desarrollar una forma crónica, severa y deformante de la gota. El depósito continuo de cristales de urato en las articulaciones y los tendones provoca lesiones que limitan cada vez más el movimiento. Los depósitos de cristales de urato (tofós) se acumulan bajo la piel alrededor de las articulaciones. También se pueden desarrollar en los riñones y otros órganos, debajo de la piel de las orejas o alrededor de los codos. Sin un tratamiento adecuado, los tofos de las manos y de los pies pueden reventarse y secretar una masa caliza de cristales similares al yeso.

Diagnóstico

El diagnóstico de la gota se basa en la observación de los síntomas característicos y el examen de la articulación. Un exceso de ácido úrico en la sangre apoya el diagnóstico; sin embargo, estos valores son frecuentemente normales durante un ataque agudo. El diagnóstico se confirma mediante la identificación de los cristales de urato en forma de aguja en una muestra de líquido articular extraída por succión (aspirada) con una aguja. Este líquido se examina con un tipo especial de microscopio que utiliza luz polarizada.

Tratamiento

El primer paso consiste en aliviar el dolor mediante el control de la inflamación. El tratamiento tradicional es la colchicina. Por lo general, los dolores articulares comienzan a disminuir al cabo de un período de entre 11 y 24 horas tras haber iniciado el tratamiento con colchicina y desaparecen al cabo de un tiempo que varía entre 48 y 71 horas. La colchicina se administra habitualmente por vía oral,

pero se puede administrar por vía intravenosa si causa trastornos digestivos. Este fármaco causa frecuentemente diarreas y puede provocar efectos secundarios más graves, como daño de la médula ósea.

En la actualidad, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno y la indometacina, se utilizan con mayor frecuencia que la colchicina, alivian el dolor de manera eficaz y disminuyen la hinchazón de la articulación. En ocasiones se prescriben corticosteroides (como la prednisona) con el mismo fin. Si sólo han resultado afectadas una o dos articulaciones, puede inyectarse una suspensión de corticosteroide a través de la misma aguja utilizada para extraer el líquido de la articulación. Este tratamiento elimina la inflamación causada por los cristales de urato de manera eficaz. Raras veces se administran analgésicos adicionales (como la codeína y la meperidina) para controlar el dolor. Se puede así mismo inmovilizar la articulación inflamada para reducir el dolor.

El segundo paso es prevenir las recurrencias. Puede ser suficiente beber mucho líquido, evitar las bebidas alcohólicas e ingerir pequeñas cantidades de alimentos ricos en proteínas. Muchas personas que sufren de gota tienen sobrepeso. Con la pérdida de peso, los valores de ácido úrico en sangre vuelven a la normalidad o a valores cercanos a los normales.

En algunos casos, sobre todo en los ataques graves y recidivantes, se inicia el tratamiento farmacológico a largo plazo cuando los síntomas del ataque han desaparecido y se prosigue la terapia entre un ataque y otro. La administración diaria, a dosis bajas, de colchicina, puede prevenir los ataques o, al menos, reducir su frecuencia. La terapia con antiinflamatorios no esteroideos puede también prevenir algunos accesos. En ocasiones, está indicada la administración conjunta de colchicina y un antiinflamatorio no esteroideo. Sin embargo, esta combinación no evita ni cura la evolución de la enfermedad causada por la acumulación de cristales, en cambio, sí conlleva algunos riesgos para las personas que padecen enfermedades renales o hepáticas.

Fármacos como el probenecid o la sulfpirazona disminuyen el valor de ácido úrico en sangre, aumentando su excreción en la orina. La aspirina no debe ser utilizada al mismo tiempo porque inhibe los efectos del probenecid y de la sulfpirazona. En cambio, para aliviar el dolor, puede administrarse

paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo como el ibuprofeno con mayor seguridad. La ingestión de mucho líquido (al menos tres cuartos de litro al día) puede ser útil para reducir el riesgo de lesiones en las articulaciones y los riñones cuando aumenta la excreción de ácido úrico.

El alopurinol, un fármaco que inhibe la producción de ácido úrico en el cuerpo, es especialmente eficaz en personas con un valor elevado de ácido úrico en sangre y cálculos renales o enfermedad renal. Sin embargo, el alopurinol puede causar molestias de estómago, erupción cutánea, disminución del número de glóbulos blancos y lesiones del hígado.

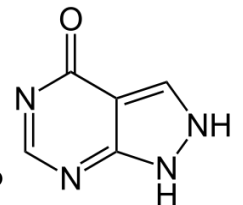
La mayor parte de los tofos de las orejas, de las manos o de los pies se reduce lentamente cuando disminuye el valor de ácido úrico en sangre, pero puede ser necesario extirpar quirúrgicamente los tofos demasiado grandes.

Las personas con un valor alto de ácido úrico en sangre pero sin los síntomas de la gota son sometidas a veces a un tratamiento con fármacos. Sin embargo, debido al riesgo de efectos adversos producidos por estos fármacos, su uso probablemente no esté justificado a menos que sea muy elevada la cantidad de ácido úrico en la orina. En estos pacientes, el tratamiento con alopurinol puede prevenir los cálculos renales.

3.2.4 Alopurinol¹⁷

El alopurinol es un medicamento inhibidor de la xantina oxidasa.

El alopurinol es un compuesto químico empleado como medicamento frente a la hiperuricemia (exceso de ácido úrico en plasma sanguíneo) y sus complicaciones, como la gota.



- Mecanismo de acción

Disminuye el nivel de ácido úrico en plasma y orina por inhibición de xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico.

- Indicaciones terapéuticas

El manejo de pacientes con signos y síntomas de gota primaria o secundaria (ataques agudos, tofos, destrucción de articulaciones, litiasis y/o nefropatía por

ácido úrico). El manejo de pacientes con leucemia, linfoma y tumores, recibiendo terapia anticancerosa que ocasiona aumento en los niveles de ácido úrico sérico y urinario.

El tratamiento con alopurinol se debe suspender cuando ya no esté presente la causa de la producción excesiva de ácido úrico. El manejo de pacientes con cálculos recurrentes de oxalato de calcio, cuya excreción diaria de ácido úrico excede de 800 mg/día en las mujeres, y de 750 mg/día en los hombres.

La terapia para estos pacientes se debe evaluar cuidadosamente al inicio, revalorarse periódicamente para determinar en cada caso si el tratamiento es benéfico, y si los beneficios superan los riesgos.

Otras situaciones en las que existe sobreproducción de uratos como consecuencia de un defecto genético, por ejemplo, en el síndrome de Lesch-Nyhan.

- Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No se debe reiniciar la administración del fármaco en pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad al alopurinol. Mujeres en etapa de lactancia y niños.

-Precauciones generales

Se ha reportado un aumento de ataque de gota durante las primeras etapas de la administración de alopurinol, aun cuando se alcancen niveles normales o subnormales de ácido úrico en suero.

En consecuencia, por lo general se deben administrar, de manera profiláctica, dosis de mantenimiento de colchicina cuando se inicia el tratamiento con alopurinol.

Además, es recomendable iniciar con una dosis baja de alopurinol (100 mg/día) y aumentarla a intervalos semanales en 100 mg, hasta que se alcance un nivel de ácido úrico en suero de 6 mg/dL o menor, pero sin exceder la dosis máxima recomendada (800 mg/día).

En algunos casos se puede requerir el uso de colchicina o de agentes antiinflamatorios para suprimir los ataques de gota. Usualmente los ataques son más breves y menos severos después de varios meses de terapia.

Una posible explicación de estos episodios, puede ser la movilización de uratos de los depósitos tisulares, lo que provoca fluctuaciones en los niveles de ácido úrico en suero.

Aún con una terapia adecuada con alopurinol, se pueden requerir de varios meses para disminuir lo suficiente el ácido úrico presente y lograr el control de los ataques agudos.

Es deseable una ingestión suficiente de líquidos para producir un volumen diario de orina de por lo menos dos litros, y mantener la orina con un pH neutro o de preferencia, ligeramente alcalino para:

1. Evitar la posibilidad teórica de la formación de calcio de xantina por influencia de la terapia con alopurinol; y
2. ayudar a evitar la precipitación renal de uratos en los pacientes que reciben, de manera concomitante agentes uricosúrico.

Algunos pacientes con enfermedad renal preexistente, o con una depuración deficiente de uratos, pueden mostrar un aumento en los niveles de BUN (*nitrógeno ureico en la sangre. El nitrógeno ureico es lo que se forma cuando la proteína se descompone*) durante la administración de alopurinol.

Aunque no se ha establecido el mecanismo responsable, los pacientes con insuficiencia renal deben ser observados de manera muy cuidadosa durante las primeras etapas de administración de alopurinol, y se debe disminuir la dosis o suspender el fármaco, si aparecen o persisten anormalidades aumentadas de la función renal.

Se ha observado insuficiencia renal asociada con la administración de alopurinol en pacientes con hiperuricemia secundaria a las enfermedades - neoplásicas.

Las condiciones concurrentes como mieloma múltiple y enfermedad miocárdica congestiva estuvieron presentes entre los pacientes cuya disfunción renal aumentó después del inicio del tratamiento con alopurinol. Con frecuencia, la insuficiencia renal también está asociada con nefropatía gotosa y, rara vez, con reacciones de hipersensibilidad asociadas con alopurinol.

Se ha observado albuminuria en los pacientes que desarrollan gota clínica después de glomerulonefritis crónica y pielonefritis crónica.

Los pacientes con función renal disminuida requieren de dosis menores de alopurinol que aquéllos con función renal normal.

Se deben administrar dosis menor a las recomendadas, para el inicio de la terapia en los pacientes con función renal disminuida y a éstos se les debe observar de manera muy cuidadosa durante las primeras etapas de la administración de alopurinol.

En los pacientes con insuficiencia renal severa o depuración muy baja de uratos, la vida media del oxipurinol plasmático está sumamente elevada.

Por tanto, una dosis de 100 mg/día o 300 mg dos veces por semana, o quizá menor, puede ser suficiente para mantener una adecuada inhibición de la xantina-oxidasa para con ello disminuir los niveles de uratos en el suero.

Se ha reportado depresión de la médula ósea en pacientes que reciben alopurinol, la mayoría de ellos recibieron fármacos concomitantes con la posibilidad de causar esta reacción.

Esto ha ocurrido desde seis semanas hasta seis años después del inicio de la terapia con alopurinol. Pocas veces un paciente puede desarrollar grados variables de depresión de la médula ósea que afecta a una o más líneas celulares, mientras son tratados sólo con alopurinol.

- Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo. Categoría C: Se han realizado estudios de la reproducción en ratas con dosis hasta 20 veces la dosis usual para humanos (5 mg/kg/día), y se concluyó que no hubo trastornos en la fertilidad ni daño fetal debido al alopurinol.

Se publicó el reporte de un estudio en ratonas preñadas que recibieron por vía intraperitoneal 50 ó 100 mg/kg de alopurinol, en los días 10 ó 13 de la gestación.

Se registró un elevado número de fetos muertos de las hembras preñadas que recibieron 100 mg/kg de alopurinol, pero no así en las que recibieron 50 mg/kg.

Se registró un mayor número de malformaciones externas en fetos con ambas dosis de alopurinol en el día 10 de la gestación, y se elevó el número de malformaciones óseas en los fetos con ambas dosis en el día 13 de la gestación. No se puede determinar si fue el resultado de un efecto fetal, o bien, un efecto secundario a toxicidad materna. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este fármaco sólo se debe usar durante el embarazo si es absolutamente necesario.

La experiencia con alopurinol en mujeres embarazadas ha sido limitada, en especial porque las mujeres en edad reproductiva rara vez requieren del tratamiento con alopurinol.

Existen dos reportes sin publicar y un trabajo publicado de mujeres que dieron a luz productos normales después de recibir alopurinol durante el embarazo.

Se ha detectado alopurinol y oxipurinol en la leche de una mujer que estaba recibiendo alopurinol. Como no se conoce el efecto del alopurinol en los lactantes, se debe tener precaución cuando se administra alopurinol a una mujer lactante.

- Reacciones secundarias y adversas:

La reacción adversa más frecuente de alopurinol es salpullido cutáneo.

Las reacciones cutáneas pueden ser severas, y algunas veces fatales. Por tanto, si aparece la erupción se debe suspender inmediatamente el tratamiento con alopurinol. Algunos pacientes con reacciones más severas también presentan fiebre, escalofrío, artralgias, ictericia colestática, eosinofilia y leucocitosis o leucopenia leve.

Sin embargo, se ha observado que con el uso actual las reacciones cutáneas se presentan con una frecuencia menor al 1%. La explicación para esta disminución no es obvia.

La incidencia de erupción cutánea puede estar aumentada en presencia de insuficiencia renal.

Otras reacciones adversas que pueden estar relacionadas a la administración de alopurinol son:

Hipersensibilidad generalizada: Parecidos a síndrome de Stevens-Johnson y/o de Lyell (reacciones dérmicas, exfoliación, fiebre, linfadenopatías, artralgias y/o eosinofilia).

Vasculitis y respuesta tisular: Se presentan como hepatitis, nefritis intersticial y, rara vez, epilepsia.

Otros: Mareos, cefaleas, parestesias, neuritis y epistaxis.

Gastrointestinales: Diarrea, náusea, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de SGOT/SGPT.

Metabólicas y nutricionales: Ataques agudos de gota.

Piel y anexos: Erupción y erupción máculopapular.

- **Interacciones medicamentosas y de otro género**

En los pacientes que reciben mercaptopurina o azatioprina, la administración concomitante de 300 a 600 mg de alopurinol requerirá una disminución de la dosis desde aproximadamente un tercio hasta un cuarto de la dosis usual de mercaptopurina o azatioprina.

Se debe realizar el ajuste subsiguiente de las dosis de mercaptopurina o azatioprina con base en la respuesta terapéutica y la aparición de efectos tóxicos.

Se ha reportado que alopurinol prolonga la vida media del anticoagulante dicumarol. No se ha establecido la base clínica de esta interacción medicamentosa, pero se debe observar cuando alopurinol es administrado a pacientes que ya están recibiendo terapia con dicumarol.

Como la excreción del oxipurinol es similar a la del urato, es probable que los agentes uricosúrico y los salicilatos, que aumentan la excreción de urato, también aumenten la excreción de oxipurinol, y por tanto, disminuyan el grado de inhibición de la xantina-oxidasa. La administración concomitante de agentes uricosúrico o salicilatos y alopurinol se ha asociado con una disminución en la excreción de oxipurinas (hipoxantina y xantina) y un aumento en la excreción urinaria de ácido úrico, en comparación con la observada con alopurinol solo.

Aunque no se ha establecido un mecanismo causal y una relación causa-efecto, la evidencia actual sugiere que se debe vigilar la función renal en los pacientes que están recibiendo diuréticos de tiazida y alopurinol; aun en ausencia de

insuficiencia renal, y si se detectan alteraciones de la función renal, se debe ajustar la dosis de manera aún más conservadora.

Se ha reportado un aumento en la frecuencia de erupción cutánea entre pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina junto con alopurinol, en comparación con los pacientes que no reciben ambos fármacos. No se ha establecido la causa de esta asociación reportada.

Se ha publicado una aumentada supresión de la médula ósea por la ciclofosfamida y por otros agentes citotóxicos, entre pacientes con enfermedad neoplásica, excepto leucemia, en presencia de alopurinol. Sin embargo, en un estudio controlado en pacientes con linfoma en el que recibieron terapia de combinación, alopurinol no aumentó la toxicidad para la médula ósea de los pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y/o mecloretamina. Alopurinol puede prolongar la vida media plasmática de la clorpropamida, puesto que alopurinol y la clorpropamida pueden competir por la excreción en el túbulo renal.

Si ambos medicamentos se administran de manera conjunta en presencia de insuficiencia renal, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia secundaria a este mecanismo.

Escasos reportes indican que los niveles de ciclosporina pueden estar aumentados durante el tratamiento concomitante con alopurinol.

Cuando estos fármacos se administran conjuntamente, se debe considerar la vigilancia de los niveles de ciclosporina y el posible ajuste de la dosis de ésta.

- Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Se publicó el reporte de un estudio en ratonas preñadas que recibieron, por vía intraperitoneal, 50 ó 100 mg/kg de alopurinol en los días 10 ó 13 de la gestación.

Se registró un elevado número de fetos muertos de las hembras preñadas que recibieron 100 mg/kg de alopurinol; pero no así en las que recibieron 50 mg/kg.

Se registró un mayor número de malformaciones externas en los fetos con ambas dosis de alopurinol en el día 10 de la gestación, y aumentó el número de malformaciones óseas en los fetos con ambas dosis en el día 13 de la gestación. No se puede determinar si esto representó un efecto fetal o un efecto secundario a la toxicidad materna.

Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha encontrado evidencia en los estudios citogenéticos de mutagenicidad con alopurinol. Asimismo, no se ha encontrado evidencia de carcinogénesis en los estudios realizados en ratones y ratas.

- Dosis y vía de administración

La dosis de alopurinol para lograr el control completo de la gota y disminuir los niveles séricos de ácido úrico a niveles normales o próximos a lo normal, varía con la severidad de la enfermedad.

El promedio es de 200 a 300 mg/día para pacientes con gota leve, y de 400 a 600 mg/día para aquellos pacientes con gota tofosa moderadamente severa.

La dosis adecuada se puede administrar en dosis divididas, o como dosis única equivalente con la tableta de 300 mg.

Dosis mayores de 300 mg se deben administrar en dosis divididas. La dosis mínima efectiva es de 100 a 200 mg/día, en tanto que, la dosis máxima recomendada es de 800 mg/día. Para disminuir la posibilidad de que aparezcan ataques gotosos agudos se recomienda que el paciente inicie con una dosis baja de alopurinol (100 mg/día) y que aumente la dosis en 100 mg a intervalos semanales hasta que se obtenga un nivel de ácido úrico en suero de 6 mg/dL o menos, pero sin exceder la dosis máxima recomendada.

Los niveles normales de uratos en suero por lo general se alcanzan en un periodo de 1 a 3 semanas.

El límite superior del intervalo normal es aproximadamente de 7 mg/dL para hombres y mujeres posmenopáusicas, y de 6 mg/dL para las mujeres premenopáusicas.

No se debe confiar demasiado en una sola determinación de ácido úrico en suero, debido a que, por razones técnicas, puede ser difícil la estimación de ácido úrico. Mediante la selección de la dosis adecuada y, en ciertos pacientes

con el uso concomitante de agentes uricosúrico es posible disminuir los niveles de ácido úrico en suero hasta niveles normales o, si se desea, hasta niveles tan bajos como 2 a 3 mg/dL, y mantenerlos así de manera indefinida.

En tanto se realiza el ajuste de la dosis de alopurinol en pacientes que están siendo tratados con colchicina y/o agentes inflamatorios, se aconseja continuar con estos últimos medicamentos hasta que se normalice el ácido úrico en suero, y no presenten ataques de gota durante varios meses.

Para cambiar de un agente uricosúrico a alopurinol en un paciente, la dosis del agente uricosúrico debe disminuirse de manera gradual durante un periodo de varias semanas, y aumentar de manera gradual la dosis de alopurinol, hasta alcanzar la dosis requerida necesaria para mantener un nivel normal de ácido úrico en suero. También se debe notar que, por lo general, alopurinol se tolera mejor si se toma después de las comidas.

Se aconseja ingerir suficiente líquido para producir una cantidad de orina diaria, de por lo menos dos litros, y así mantener una orina neutra o, de preferencia, ligeramente alcalina. Como alopurinol y sus metabolitos se eliminan sólo por vía renal, puede ocurrir en casos de insuficiencia renal una acumulación del fármaco, por lo que la dosis de alopurinol se debe reducir en forma correspondiente.

Con una depuración de creatinina de 10 a 20 mL/min es adecuada una dosis diaria de 200 mg de alopurinol. Cuando la depuración de creatinina es menor de 10 ml/min, la dosis diaria no debe exceder de 100 mg. Cuando la insuficiencia renal es extrema (depuración de creatinina menor de 3 ml/min), también es posible que sea necesario prolongar el intervalo entre las dosis.

Para la prevención de nefropatía por ácido úrico durante la terapia intensiva de la enfermedad neoplásica, se recomienda el tratamiento con 600 a 800 mg/día durante dos o tres días, concomitante con una alta ingesta de líquidos. Por otro lado, consideraciones similares a las recomendaciones anteriores para el tratamiento de pacientes con gota, rigen la regulación de la dosis para propósitos de mantenimiento en la hiperuricemia secundaria.

La dosis de alopurinol recomendada para el manejo de cálculos recurrentes de oxalato de calcio en pacientes hiperuricosúrico es de 200 a 300 mg/día en dosis divididas, o como dosis única equivalente.

Esta dosis se puede aumentar o disminuir, dependiendo del control resultante de la hiperuricosuria, con base en las determinaciones subsiguientes de uratos en la orina de 24 horas.

La experiencia clínica sugiere que los pacientes con cálculos recurrentes de oxalato de calcio, también pueden beneficiarse con cambios en la dieta, como son la disminución en el consumo de proteínas de origen animal, sodio, azúcares refinados, alimentos ricos en oxalato, y consumo excesivo de calcio; así como un aumento en la ingestión de líquidos orales y fibra en los alimentos.

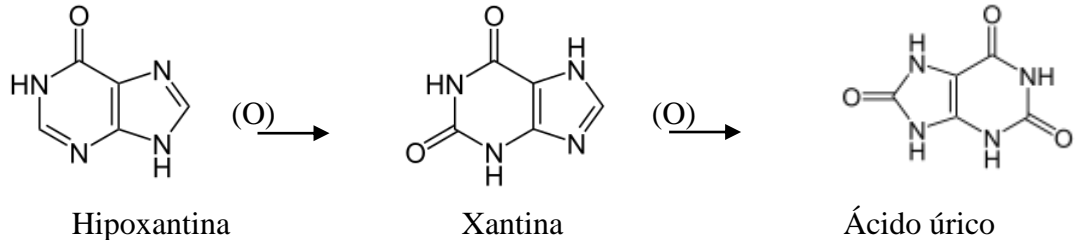
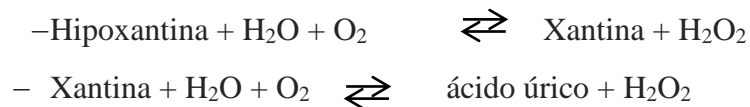
- Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental

Se ha reportado un caso de ingestión de 22.5 g de alopurinol, en el que no se observaron consecuencias adversas. La toxicidad es más común entre los pacientes con insuficiencia renal que ingieren dosis altas durante periodos largos. En estos casos, las reacciones de hipersensibilidad y dermatológicas son las manifestaciones tóxicas más comunes. En caso de intoxicación aguda, se debe proceder a suministrar las medidas de soporte usuales y, si está indicado, el lavado gástrico y la administración de carbón activado, es recomendable mantener un buen estado de hidratación. A pesar de que nunca se ha reportado la formación de litos urinarios después de una sobredosis de alopurinol, es prudente alcalinizar la orina para prevenir esta complicación. Tanto alopurinol como oxipurinol son dializables; sin embargo, no se conoce la utilidad de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal en el manejo de la sobredosificación con alopurinol.

3.2.5 Enzima Xantina Oxidasa¹⁸

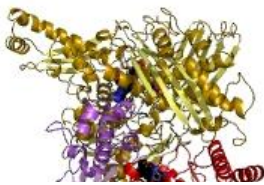
La Xantina Oxidasa es una enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y luego cataliza la oxidación de xantina en ácido úrico. Es una forma de xantina oxidoreductasa que produce especies reactivas del oxígeno.

Las siguientes reacciones químicas son catalizadas por la xantina oxidasa:



Estructura de la Xantina Oxidasa

Es una proteína con un peso molecular de 270,000, y tiene 2 moléculas de flavina, 2 átomos de molibdeno, y 8 átomos de hierro por unidad enzimática. Los átomos de molibdeno se encuentran como cofactores de molibdopterina y son los sitios activos de la enzima. Los átomos de hierro son parte de la ferredoxina de los centro hierro-azufre [2Fe-2S] y participan en reacciones de transferencia de electrones.



Estructura cristalográfica de la xantina oxidasa bovina.

Referencia

C.Enroth et al. (2000). Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion. PNAS, V. **97**, N. 20, p.p. 10723 - 10728.

En humanos, la xantina oxidasa es encontrada normalmente en el hígado y no libre en la sangre. Durante un daño severo al hígado, la xantina oxidasa es liberada a la sangre, por lo cual un ensayo para xantina oxidasa en sangre es una forma de determinar si ha ocurrido daño hepático.

Debido a que la xantina oxidasa es una ruta metabólica para la formación de ácido úrico, inhibidores de xantina oxidasa son utilizados en el tratamiento de la gota.

Inhibidores de la xantina oxidasa: alopurinol, oxipurinol, y ácido pítico; el alopurinol se utiliza como fármaco.

Como la xantina oxidasa está involucrada en el metabolismo de la 6-mercaptopurina, se deben tomar precauciones antes de administrar alopurinol en conjunto con 6-mercaptopurina, o su prodroga azatioprina.

3.3 Definición de términos básicos.

Actividad de Inhibición de la enzima Xantina Oxidasa.- capacidad de impedir la acción catalítica de la XO en la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico

Alopurinol.- es un medicamento inhibidor de la xantina oxidasa.

Enzima Xantina Oxidasa (XO).- La Xantina Oxidasa es una enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y luego cataliza la oxidación de xantina en ácido úrico.

Gota.- es un trastorno caracterizado por ataques repentinos y recidivantes de artritis muy dolorosa, causados por la acumulación de cristales de urato monosódico

Inhibidores de la enzima Xantina Oxidasa.- sustancias que poseen la actividad de inhibición de la enzima XO

Uricosúrico.- Sustancias que aumentan la excreción de ácido úrico en la orina, reduciendo la concentración de ácido úrico en plasma sanguíneo.

3.4 Tabla de operacionalización de variables

Variables	Dimensiones	Indicadores	Escala
<p>Variable Independiente "X"</p> <p>Actividad de inhibición de Enzima Xantino oxidasa</p> <p>Extracto seco de hojas de <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz)</p> <p>Extracto seco de hojas de <i>Pelargonium x hortorum</i> (geranio)</p>	<p>Actividad inhibitoria</p> <p>Preparación de Extractos</p>	<p>Medida cuantitativa de la capacidad inhibitoria</p> <p>Extracto acuoso</p> <p>Extracto hidroalcohólico</p> <p>Extracto etanólico</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Unidad de medición : A (absorbancia) a $\lambda = 290 \text{ nm}$</p>
<p>Variable Dependiente "Y":</p> <p>Alopurinol</p>	<p>Capacidad de inhibición</p> <p>Determinación del contenido de polifenoles totales</p>	<p>Medida cuantitativa de la capacidad de inhibición</p> <p>Contenido de polifenoles</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Unidad de medición : ug/mL mg/100g</p>

CAPÍTULO IV

HIPÓTESIS Y VARIABLES

4.1 HIPÓTESIS GENERAL

La enzima Xantino oxidasa, mostrada por los extractos secos de hojas *Pluchea chingoyo* (toñuz) y *Pelargonium x hortorum* (geranio); tienen capacidad de inhibición significativa en comparación con la actividad del fármaco alopurinol.

4.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

H.E.1: La enzima Xantino oxidasa, mostrada por los extractos secos de hojas *Pluchea chingoyo* (toñuz) tienen mayor capacidad de inhibición en comparación con la actividad del fármaco alopurinol.

H.E.2: La enzima Xantino oxidasa, mostrada por los extractos secos de hojas *Pelargonium x hortorum* (geranio); tienen mayor capacidad de inhibición en comparación con la actividad del fármaco alopurinol

4.3 DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

3.3.1 Variable X: Actividad de inhibición de la enzima XANTINO OXIDASA

A. Definición Conceptual:

Capacidad de impedir la acción catalítica de la XO en la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico.

B. Definición Operacional:

La variable se medirá mediante la comparación de la capacidad inhibidora a la enzima Xantino oxidasa del alopurinol y extractos secos de *Pluchea chingoyo* y *Pelargonium x hortorum*.

4.3.2 Variable Y: Alopurinol

A. Definición Conceptual:

Es un medicamento inhibidor de la xantina oxidasa.

B. Definición Operacional:

La variable se medirá a través de la capacidad de inhibición y determinación del contenido de polifenoles totales.

CAPÍTULO V

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN:

5.1.1 Enfoque de investigación

El enfoque de investigación aplicado a esta investigación tuvo carácter cuantitativo porque se cuantificaron los datos recolectados y fueron organizados y procesados a través de la estadística.

5.1.2 Tipo de Investigación:

Investigación aplicada, porque se centra específicamente en cómo se pueden llevar a la práctica las teorías generales. Su motivación va hacia la resolución de los problemas que se plantean en un momento dado.

5.1.3 Nivel de Investigación:

De acuerdo a la naturaleza del estudio de la investigación reúne por su nivel las características de un estudio explicativo.

5.2 MÉTODO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

5.2.1 Método de investigación:

El método general que se utilizó fue el método inductivo-deductivo que permitió explicar desde la realidad concreta hasta la teoría asimismo el método hipotético-deductivo que permitió verificar la hipótesis.

5.2.2 Diseño de Investigación:

El diseño de la investigación es experimental porque se va a determinar el grado de inhibición a la enzima Xantino Oxidasa a diversas concentraciones del alopurinol y de los extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) y *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio).

GE₁ = O1 X O2

GE₂ = O1 X O2

GE₃ = O1 X O2

Donde:

GE₁ : Grupo experimental de primer grupo (Xantino oxidasa)

GE₂ : Grupo experimental de primer grupo (Toñuz)

GE₂ : Grupo experimental de segundo grupo (Geranio)

O1 : Preprueba o medición previa al tratamiento experimental.

O2 : Posprueba o medición posterior al tratamiento experimental.

X : Manipulación de variables dependientes.

5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

5.3.1 Población:

La población enzimática utilizada fue 7.5 mM de la enzima Xantino Oxidasa

Constituida por las especies vegetales:

300 mg hojas de la especie *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) y

300 mg de hojas de la especie *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio),
provenientes del distrito de Ica, provincia de Ica, departamento de Ica.

300 mg de alopurinol

5.3.2 Muestra

Se aplicó un muestreo tipo censal porque se utilizó la totalidad de la población, conformado por:

La muestra enzimática utilizada fue 7.5 mM de la enzima Xantino Oxidasa

Las otras muestras estuvieron constituida por las especies vegetales:

300 mg hojas de la especie *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) y

300 mg de hojas de la especie *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio),
provenientes del distrito de Ica, provincia de Ica, departamento de Ica.

300 mg de alopurinol

5.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

5.4.1 Técnicas

A. TÉCNICAS DE LABORATORIO:

A.1 Determinación de la actividad inhibitoria de la Xantina Oxidasa (XO)

Alopurinol.- La xantina se sometió a la acción de la enzima Xantino Oxidasa (XO). Se prepararon las soluciones a las concentraciones: Xantina = 7.5 mM y Xantino Oxidasa = 0.08 mM (Ref. Paula Valenzuela B. 2015). Se evaluó la capacidad del alopurinol para inhibir a la XO utilizando tabletas comerciales con un contenido de 300 mg de alopurinol. Se prepararon soluciones de dichas tabletas a las concentraciones de 10 ug/mL, 50 ug/ml y 100 ug/mL de alopurinol. Para medir la actividad se preparó la mezcla de las soluciones de xantina (7.5 mM), XO (0.08 mM) y alopurinol. Las tres mezclas, se leyeron en el espectrofotómetro UV-vis UNICO 2280, a la λ indicada (290 nm), obteniéndose la absorbancia (A) respectiva. Los ensayos se repitieron por 5 veces.

Extractos acuosos, etanólico e hidroalcohólico.- Se prepararon soluciones a las concentraciones de 10 ug/mL, 50 ug/mL y 100 ug/mL de cada extracto. Para medir la actividad se preparó la mezcla de las soluciones de xantina (7.5 mM), XO (0.08 mM) y el extracto a evaluar. Cada mezcla fue leída en el espectrofotómetro UV-vis UNICO 2280, a la $\lambda = 290$, obteniéndose la absorbancia (A) respectiva. Los ensayos se repitieron por 5 veces.

A.2 Determinación del contenido de Polifenoles Totales

El contenido de Polifenoles totales, se determina por el método de Folin Ciocalteu, método espectrofotométrico que se fundamenta en la reacción de los polifenoles con fosfotungstato-fosfomolibdato, el cual se reduce formando un complejo azul que se mide en el espectrofotómetro a λ de 765 nm

Se utiliza ácido gálico como estándar de referencia y los resultados se expresan como mg de Polifenoles en 100 g, expresados como ácido gálico.

Instrumentos

- Extractor por reflujo
- Extractor Soxhlet
- Rotavapor
- Espectrofotómetro UV-vis
- Secador por IR

A.3 Preparación de extractos

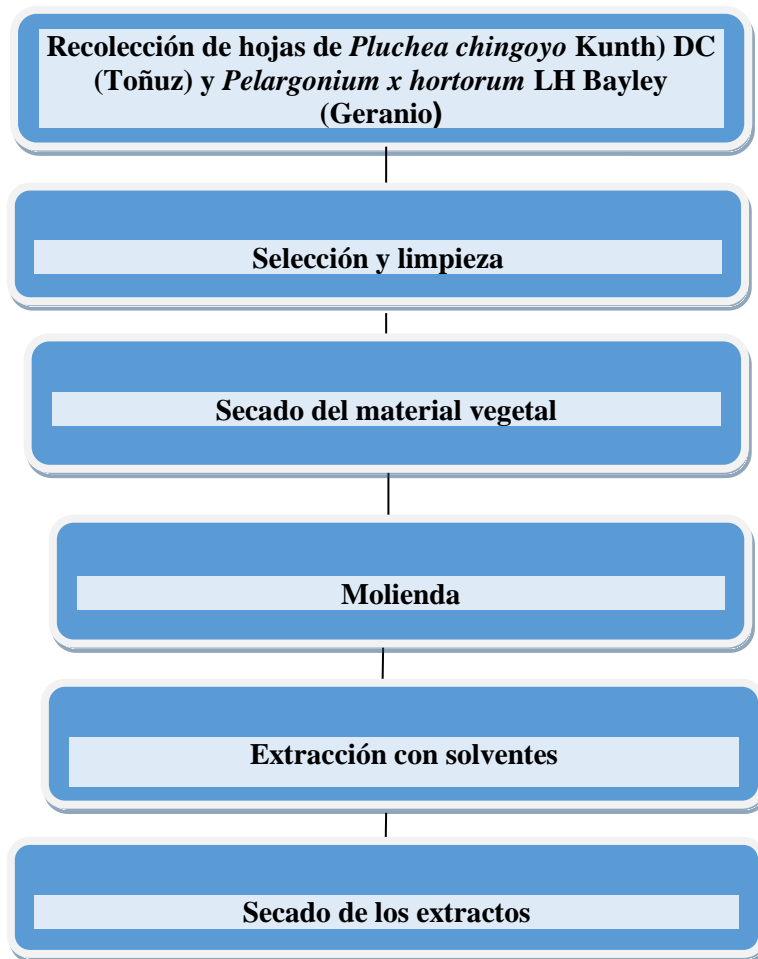
Todos los extractos fueron obtenidos por reflujo y posterior percolación, los extractos líquidos se llevaron a sequedad en el rotavapor, los extractos secos se pulverizaron a mesh 80 y se conservaron en frascos de vidrio neutro, hasta su utilización.

De cada muestra de material se obtuvieron 3 extractos: Extracto acuoso (EAH), extracto etanólico (EEH) y Extracto hidroalcohólico (EHAH)

Material vegetal.- El material vegetal fue colectado en la ciudad de Ica – Perú, las hojas fueron limpiadas, seleccionadas y secadas a la sombra. Luego de utilizaron para preparar los extractos.

Clasificación taxonómica.- La muestra vegetal fue llevada al Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional de “San Marcos”, Lima-Perú, para realizarle su clasificación taxonómica, según el Sistema de clasificación de Cronquist (1988).

Flujograma N°1: Tratamiento del material vegetal



Fuente: La autora

5.4.2 Instrumentos

Material biológico:

- Hojas de las especies vegetales *Pluchea chingoyo* Kunth) DC (Toñuz) y *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio).
- Enzima Xantino Oxidasa.

Equipos y materiales de laboratorio:

- Espectrofotómetro UV-vis UNICO - 20
- Refrigerador
- Estufa
- Rotavapor

- Balanza analítica
- Matraz Erlenmeyer, 500 y 1000 mL.
- Embudos de vidrio
- Baguetas
- Tubos de ensayo 15 x20mm
- Gradillas para tubos de ensayo
- Pipetas de 0.5 a 10 mL.
- Probeta de 100 mL.
- Vaso de precipitación, 250 y 500 mL.
- Balones de 1000 mL.
- Luna de reloj
- Frascos estériles de color ámbar
- Espátula
- Pinzas de metal sin dientes
- Mecheros

Reactivos

- Xantino Oxidasa
- Xantina
- Reactivo de Folin Ciocalteu
- Acido gálico
- Etanol
- Agua destilada

5.4.3 Validación y confiabilidad.

5.4.3.1 Validez del instrumento

La validez de los instrumentos fue mediante la opinión de los especialistas, quienes verificaran que los instrumentos cumplan con el procedimiento de haber operado las variables de estudios en dimensiones e indicadores, asimismo emitieron un informe con 10 indicadores para determinar la validez de cada instrumento, los mismos que consideraron

de aceptable tal como se muestra en el anexo de tabla de validación (anexo 03)

5.4.3.2 Confiabilidad del instrumento

El criterio de confiabilidad del instrumento, se determinó en la presente investigación, por el coeficiente de KR₂₀ obteniendo el valor de 0.83, lo que significa que el instrumento aplicado es fuertemente confiable en un 83%.

5.4.4 Plan de análisis de datos

Para el análisis de datos se siguió la siguiente secuencia:

Clasificación de datos

Los datos obtenidos a partir de la aplicación de los instrumentos fueron tratados de acuerdo a como se presentan en la operacionalización de variables.

Codificación

Se asignaron códigos a los resultados que provienen de las lecturas de las variables.

Tabulación de datos

La información fue ingresada en el paquete estadístico SPSS versión 22, en columna las variables y en filas los casos con el propósito de consolidar y totalizar en cifras a los resultados obtenidos, y generar información a través de los valores representativos y de estas el conocimiento para facilitar su posterior análisis e interpretación.

Para el análisis de datos se aplicó la estadística descriptiva siguió la siguiente secuencia:

a) **Estadígrafos de tendencia central y de variabilidad:** se aplicó estadígrafos que nos permitió conocer cuáles son las características de la distribución de los datos, como la media aritmética.

b) **Interpretación:** los datos que se presentan en tablas y Figuras, son interpretados en función de las variables.

Descripción de la prueba de hipótesis

Para la contrastación de hipótesis, se procedió a hacer comparaciones entre las variables de estudio.

5.4.5 Ética en la investigación

La investigación se realizó de manera anónima a fin de proteger la identidad de los sujetos de análisis, con la ejecución de nuestra investigación no se alteró ni causó daño a un individuo, comunidad ni ambiente.

El manejo de los datos en función al cumplimiento de los principios éticos de investigación: protección a las personas e integridad científica. Además, toda la información fue manipulada con estricta confidencialidad y solo de acceso exclusivo al investigador principal.

CAPÍTULO VI RESULTADOS

6.1. Análisis descriptivo

1.- Preparación de extractos

En el Tabla 1 se muestran los resultados correspondientes al porcentaje p/p es decir los g de extracto seco por cada 100 g de hojas secas.

Tabla 1.- Rendimiento en la obtención de extractos

Rendimiento en la obtención de extractos			
Especie vegetal	Parte	Extracto	% p/p de extracto
Toñuz	Hojas	Etanólico	8.2
		Acuoso	6.6
		Hidroalcohólico	7.2
Geranio	Hojas	Etanólico	11.4
		Acuoso	7.8
		Hidroalcohólico	9

2.- Determinación de la actividad de la XO frente a la xantina

Tabla 2.- Actividad de la Xantino Oxidasa frente a la Xantina.

Actividad de la Xantino Oxidasa frente a la Xantina			
	Concentración	Xantina	XO
		7.5 mM	0.08 mM
Lectura	A λ 290 nm		
1	0.87		
2	0.89		
3	0.87		
4	0.86		
5	0.86		
Promedio	0.87		

Tabla 3.- Inhibición del alopurinol frente a la enzima Xantino Oxidasa

Inhibición del alopurinol frente a la enzima Xantino Oxidasa			
Concentración	10 ug/mL	50 ug/mL	100 ug/mL
Lectura	A λ 290 nm	A λ 290 nm	A λ 290 nm
1	0.77	0.17	0
2	0.76	0.16	0
3	0.77	0.18	0
4	0.76	0.17	0
5	0.75	0.16	0
Promedio	0.762	0.168	0
% de inhibición	12.41	80.70	100

3.- Evaluación de la capacidad de inhibición de los extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* Kunth) DC (Toñuz) a la enzima Xantino Oxidasa

Tabla 4.- Capacidad de Inhibición a la enzima XO del extracto acuoso de hojas de Toñuz

Inhibición a XO del E. acuoso de hojas de Toñuz			
Concentración	10 ug/mL	50 ug/mL	100 ug/mL
Lectura	A λ 290 nm	A λ 290 nm	A λ 290 nm
1	0.84	0.35	0.22
2	0.79	0.32	0.22
3	0.81	0.34	0.19
4	0.78	0.39	0.21
5	0.81	0.32	0.19
Promedio	0.806	0.344	0.206
% de inhibición	7.36	60.46	76.32

Tabla 5.- Capacidad de Inhibición a la enzima XO del extracto etanólico de hojas de Toñuz

Inhibición a XO del E. etanólico de hojas de Toñuz			
Concentración	10 ug/mL	50 ug/mL	100 ug/mL
Lectura	A λ 290 nm	A λ 290 nm	A λ 290 nm
1	0.79	0.29	0.14
2	0.78	0.32	0.16
3	0.76	0.31	0.18
4	0.8	0.3	0.17
5	0.81	0.3	0.15
Promedio	0.788	0.304	0.16
% de inhibición	9.43	65.06	81.61

Tabla 6.- Capacidad de Inhibición a la enzima XO del extracto hidroalcohólico de hojas de Toñuz

Inhibición a XO del E. hidroalcohólico de hojas de Toñuz			
Concentración	10 ug/mL	50 ug/mL	100 ug/mL
Lectura	A λ 290 nm	A λ 290 nm	A λ 290 nm
1	0.82	0.32	0.17
2	0.81	0.32	0.18
3	0.78	0.33	0.19
4	0.78	0.31	0.19
5	0.81	0.34	0.18
Promedio	0.8	0.324	0.182
% de inhibición	8.05	62.76	79.08

4.- Evaluación de la capacidad de inhibición de los extractos de hojas de *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio) a la enzima Xantino Oxidasa

Tabla 7.- Capacidad de Inhibición a la enzima XO del extracto acuoso de hojas de Geranio

Inhibición a XO del E. acuoso de hojas de Geranio			
Concentración	10 ug/mL	50 ug/mL	100 ug/mL
Lectura	A λ 290 nm	A λ 290 nm	A λ 290 nm
1	0.76	0.32	0.16
2	0.74	0.3	0.17
3	0.74	0.31	0.16
4	0.75	0.3	0.16
5	0.75	0.31	0.17
Promedio	0.748	0.308	0.164
% de inhibición	14.02	64.60	81.15

Tabla 8.- Capacidad de Inhibición a la enzima XO del extracto etanólico de hojas de Geranio

Inhibición a XO del E. etanólico de hojas de Geranio			
Concentración	10 ug/mL	50 ug/mL	100 ug/mL
Lectura	A λ 290 nm	A λ 290 nm	A λ 290 nm
1	0.72	0.28	0.1
2	0.7	0.27	0.11
3	0.7	0.27	0.12
4	0.73	0.28	0.12
5	0.72	0.27	0.11
Promedio	0.714	0.274	0.112
% de inhibición	17.93	68.51	87.13

Tabla 9.- Capacidad de Inhibición a la enzima Xantino Oxidasa del extracto hidroalcohólico de hojas de Geranio

Inhibición a XO del E. hidroalcohólico de hojas de Geranio			
Concentración	10 ug/mL	50 ug/mL	100 ug/mL
Lectura	A λ 290 nm	A λ 290 nm	A λ 290 nm
1	0.74	0.29	0.14
2	0.74	0.3	0.14
3	0.73	0.29	0.15
4	0.74	0.29	0.16
5	0.72	0.31	0.13
Promedio	0.734	0.296	0.144
% de inhibición	15.63	65.98	83.45

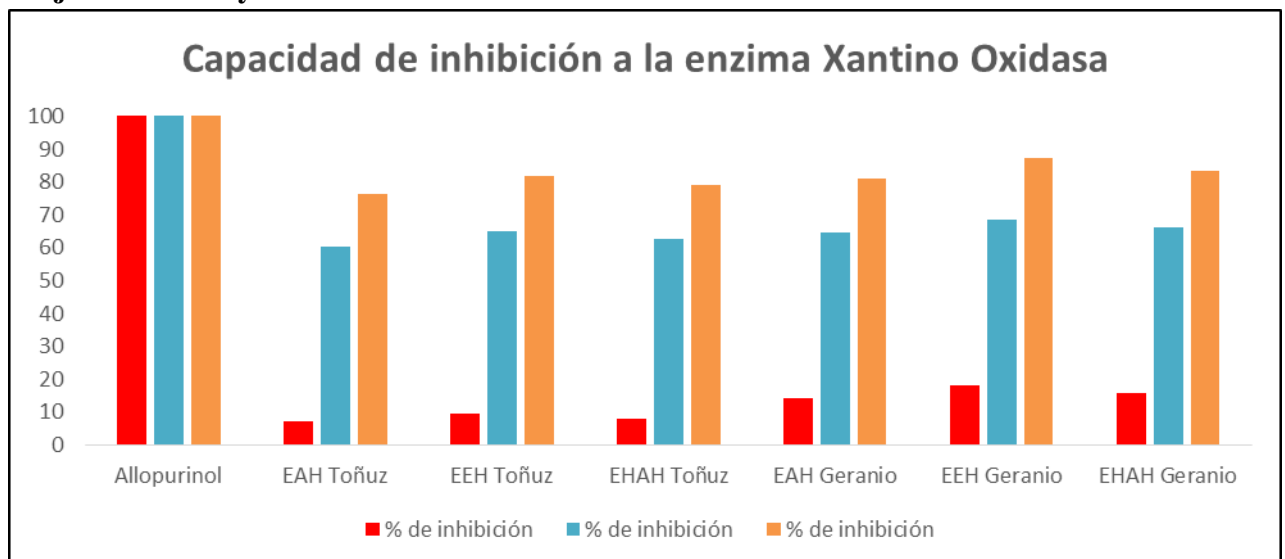
4.1.- Evaluación de la capacidad de inhibición de los extractos de hojas de *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio) a la enzima Xantino Oxidasa

Tabla 10: Polifenoles totales

Polifenoles Totales en los extractos de hojas de <i>Pluchea chingoyo</i> Kunth) DC (Toñuz) y <i>Pelargonium x hortorum</i> LH Bayley (Geranio)						
	Hojas de TOÑUZ			Hojas de GERANIO		
	EAH	EEH	EHAH	EAH	EEH	EHAH
	mg/kg					
1	726	916	879	876	1033	971
2	732	914	878	876	1041	970
3	727	916	882	872	1036	974
4	730	918	876	871	1032	974
5	729	919	880	873	1034	970
Promedio	728.28	916.60	879.00	873.60	1035.20	970.81

Capacidad de inhibición a la enzima Xantino Oxidasa,

Figura 1.- Capacidad de inhibición a la enzima XO, del alopurinol y extractos de hojas de Toñuz y Geranio



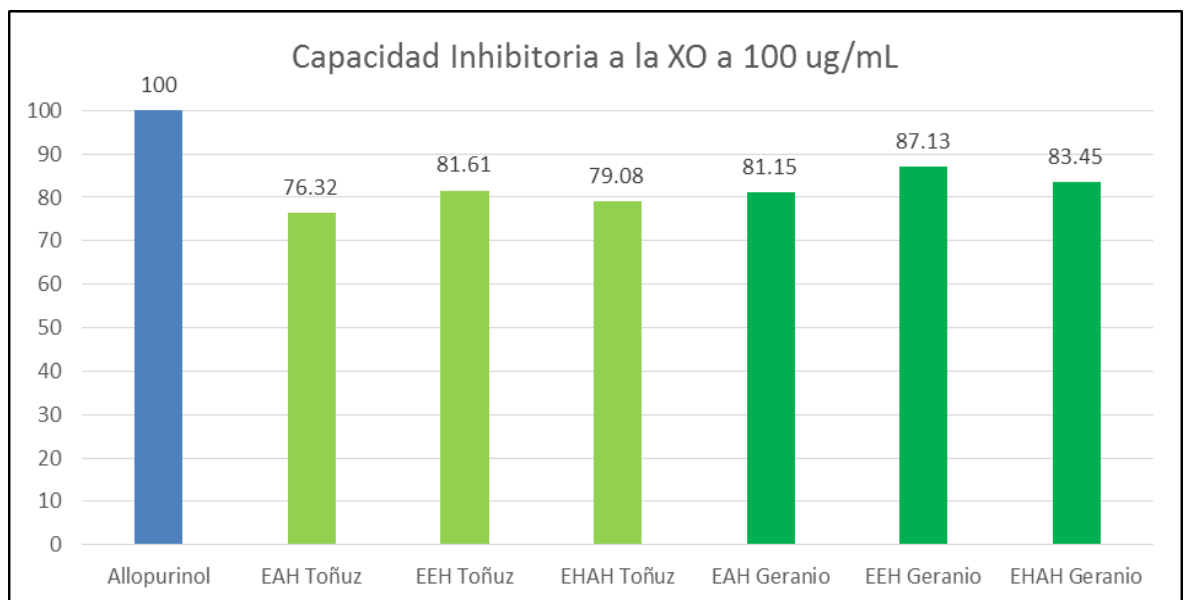
EAH = Extracto acuoso de hojas
EEH = Extracto etanólico de hojas
EHAH = Extracto hidralcohólico de hojas

En la Figura 1 se consolidan todos los resultados de los Tablas anteriores, referidos a la capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa.

Observamos lo siguiente:

- A las concentraciones experimentales de Xantina y Xantino Oxidasa, el Alopurinol es capaz de inhibir totalmente a la Xantino Oxidasa a la concentración de 100ug/mL.
- En el caso de los extractos de hojas de Toñuz y Geranio, en todos los casos, la concentración de mayor rendimiento en la capacidad de inhibir a la XO, se da a la concentración de 100 ug/mL.

Figura 2.- Capacidad de inhibición a enzima Xantino Oxidasa, a 100 ug/mL.



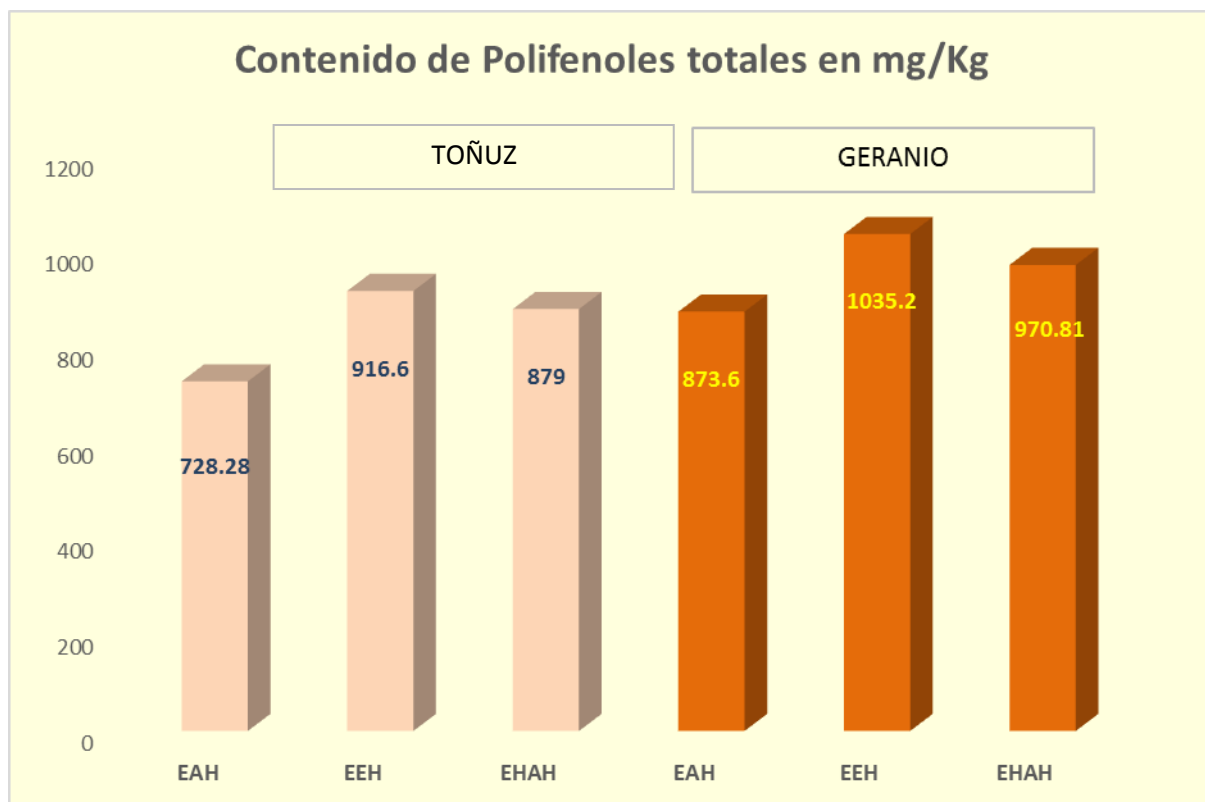
En la figura 2 se comparan los resultados de todas las muestra, a la concentración de 100 ug/mL, referidos a la capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa.

Observamos lo siguiente:

- A esa concentración , el Alopurinol es capaz de inhibir totalmente a la Xantino Oxidasa, mientras los extractos evaluados son capaces de inhibir entre 76,32% y 87.13% a la Xantino Oxidasa,
- En el caso de los extractos de hojas de Toñuz y Geranio, en todos los casos, la concentración de mayor rendimiento en la capacidad de inhibir a la XO, se da a la concentración de 100 ug/mL. Los extractos etanólicos presentan una mayor actividad que los extractos hidroalcohólicos y acuosos, respectivamente. El extracto etanólico de hojas de geranio es el que presenta mayor capacidad (87.13%) para inhibir a la enzima XO.
- Las diferencias entre los diferentes extractos en cuanto la capacidad para inhibir a la enzima XO no representan grandes diferencias.
- Los resultados muestran que es posible lograr la capacidad para inhibir totalmente a la enzima XO si se incrementa la concentración de los extractos de hojas de geranio y toñuz.

Gráfico 3.- Contenido de Polifenoles Totales en los extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) y *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio)

EAH = Extracto acuoso de hojas
EEH = Extracto etanólico de hojas
EHAH = Extracto hidroalcohólico de hojas



En la figura 3 se muestran los contenidos de polifenoles de los extractos evaluados.

Estos datos, relacionados con la figura 2, nos permiten observar lo siguiente:

- Se muestra una relación entre el contenido de polifenoles y la capacidad de inhibir a la enzima XO, se requieren estudios adicionales para establecer esta posible relación.

CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

De los resultados obtenidos se observa que a las concentraciones experimentales de Xantina y Xantina Oxidasa, el Alopurinol es capaz de inhibir totalmente a la Xantino Oxidasa a la concentración de 100ug/mL, por ello es necesario tener en consideración lo sostenido por Hernández en el año 2013 quien propone la elaboración de una Guía Educativa para mejora los conocimientos y comprensión acerca de la enfermedad Gota.

En el caso de los extractos de hojas de Toñuz y Geranio, en todos los casos, la concentración de mayor rendimiento en la capacidad de inhibir a la XO, se da a la concentración de 100 ug/mL.

Con una concentración de 100 ug/mL, referidos a la capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa se observa que el Alopurinol es capaz de inhibir totalmente a la Xantino Oxidasa, mientras los extractos evaluados son capaces de inhibir entre 76,32% y 87.13% a la Xantino Oxidasa, este resultado confirma lo investigado por Lazo, Orión y Agurto en el año 2013, se recomienda a los médicos y farmacéuticos correspondientes informar a los pacientes de que el uso de alopurinol debe ser combinado con una dieta pobre en purinas y grasas, y que el alopurinol es bien tolerado por todos los pacientes pero cuando el uso es prolongado aparece su principal reacción adversa exantema.

En el caso de los extractos de hojas de Toñuz y Geranio, en todos los casos, la concentración de mayor rendimiento en la capacidad de inhibir a la XO, se da a la concentración de 100 ug/mL. Los extractos etanólicos presentan una mayor actividad que los extractos hidroalcohólicos y acuosos, respectivamente. El extracto etanólico de hojas de geranio es el que presenta mayor capacidad (87.13%) para inhibir a la enzima XO.

Los resultados muestran que es posible lograr la capacidad para inhibir totalmente a la enzima XO si se incrementa la concentración de los extractos de hojas de geranio y Toñuz.

Se muestra una relación entre el contenido de polifenoles y la capacidad de inhibir a la enzima XO, se requieren estudios adicionales para establecer esta posible relación.

CONCLUSIONES

- Los extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) y *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio) presentan capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa (XO)

- Los extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* Kunth) DC (Toñuz):
 - Extracto acuoso de hojas de Toñuz = 76.32% de inhibición a la XO
 - Extracto hidroalcohólico de hojas de Toñuz = 79.08% de inhibición a la XO
 - Extracto etanólico de hojas de Toñuz = 81.61% de inhibición a la XO

- Los extractos de hojas de *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio):
 - Extracto acuoso de hojas de Geranio = 81.15% de inhibición a la XO
 - Extracto hidroalcohólico de hojas de Geranio = 83.45% de inhibición a la XO
 - Extracto etanólico de hojas de Geranio = 87.13% de inhibición a la XO

- Los extractos etanólicos de hojas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC (Toñuz) y *Pelargonium x hortorum* LH Bayley (Geranio) presentan mayor capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa (XO) en comparación con los extractos hidroalcohólicos y acuosos.

- El extracto etanólico de hojas de Geranio a la concentración de 100 ug/mL, presenta una capacidad para inhibir el 87.13% de la actividad de la enzima Xantino Oxidasa (XO), siendo el mayor efecto mostrado por los extractos evaluados.

- Se observa que el contenido de polifenoles de los extractos tiene relación con la capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa (XO)

RECOMENDACIONES

Realizar estudios para verificar la relación entre el contenido de Polifenoles totales y la capacidad de inhibir a la enzima Xantino Oxidasa.

Realizar estudios de Farmacología Clínica Fase I y Fase II, para demostrar la seguridad, eficacia y establecer la dosificación adecuada.

Realizar estudios de Fase Clínica I para comparar los efectos tóxicos del alopurinol y los extractos evaluados.

FUENTES DE INFORMACIÓN

- ¹ Klinar, S.; Chang, A.; Schemeda, G.; Razmelic, I. y Reyes, S. (1995). Actividad biológica de plantas de la medicina tradicional iqueña. *Fitoterapia* LXVI (4), 341-345.
- ² Arredondo, Bruce Alfredo. (2011) La gota. Una antigua enfermedad con un nuevo enfoque. *Med. Interna, Artic. Reumatología*.
- ³ Pacher, P.; Nivorozhkin, A.; Szabó, C. (2006). Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol. Rev.* 58 (1): pp. 87–114.
- ⁴ González, Alfredo Andrés: «Manejo de la gota, revisión.» *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, n° 131, septiembre 2003. Consultado el 20 de noviembre de 2012.
- ⁵ Chen, L.X.; Schumacher, H.R. (2008). Gout: an evidence-based review. *J Clin Rheumatol* 14 (5 Suppl): pp. S55–62
- ⁶ Lapronat (2006) *Plantas Medicinales de Ica: I PARTE. FITOICA*. Año 1 - N° 1. Enero 2006
- ⁷ Whaley, O. Q., Orellana, A., Pérez, E., Tenorio, M., Quinteros, F., Mendoza, M., & Pecho, O. (2010) *Plantas y Vegetación de Ica, Perú. Un recurso para su restauración y conservación*. Royal Botanic Gardens, Kew.
- ⁸ Schlesinger N. (2004) Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs*. 2004; 64:2399-2416
- ⁹ Pascual E, Sivera F. (2007) Therapeutic advances in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:122-27
- ¹⁰ Hernández, S. en el año 2013 en su tesis titulada: *Elaboración de una guía educativa sobre Artritis Gotosa dirigida a los pacientes que acuden al Subprograma de Atención Farmacéutica de la Farmacia Universitaria. Universidad de San Carlos de Guatemala*.
- ¹¹ Lazo, A., Orión, A. & Agurto, J. (2010) en su artículo publicado: *Uso de allopurinol en pacientes ambulatorios de 20-40 años de edad que asisten al Hospital Japón-Nicaragua Granada y la incidencia de exantema como reacción adversa medicamentosa, Septiembre a Diciembre 2009. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua*.

-
- ¹² Fajardo, J. en el año 2012 en su tesis titulada: Evaluación de la actividad antimicrobiana in vitro del inhibidor de la Xantina Oxidasa “Alopurinol. Universidad Nacional de Colombia.
- ¹³ Mainar, L., Núñez, J., Sanchis, J., Bodí, V. y Chorro, F. en el año 2008 en su artículo publicado: Alopurinol como inhibidor de la Xantina Oxidasa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. ¿Un viejo conocido como próximo escalón terapéutico?. Disponible en: <http://svcardio.50.ylos.com/spa/item/resource/vol12-1.pdf#page=27>
- ¹⁴ Pérez, G. en el año 2012 en su artículo publicado: Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. Rev Cubana Invest Bioméd [online]. 2003, vol.22, n.1.
- ¹⁵ Gutiérrez, P. & Mamani, L. en el año 2011 en su tesis titulada: Actividad inhibitoria de Xantina oxidasa de los extractos secos etanólicos al 70% de plantas usadas tradicionalmente para el tratamiento de Gota y determinación de metabolitos secundarios. Universidad San Antonio Abad del Cusco, Perú.
- ¹⁶ Charcape, M., Palacios, M. & Mostacero, J. en el año 2010 en su tesis titulada: Plantas medicinales nativas de la Región Piura. Universidad Nacional de Piura, Perú.
- ¹⁷ Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. Servicio de Salud Pública (2011) ¿Qué es la gota?. http://www.niams.nih.gov/Portal_en_espanol/Informacion_de_Salud/Gota/gout_ff_espanol.pdf
- ¹⁸ Sano, K.; Kohakura, Y.; Kimura, K.; Ozeki, S. (2009). Atypical Triggering at the Wrist due to Intratendinous Infiltration of Tophaceous Gout. Hand (N Y) 4 (1): pp. 78–80.
- ¹⁹ Isaza, J. y col. (2007) Determinación espectrofotométrica de la actividad inhibitoria de Xantina oxidasa en extractos de algunas plantas melastomataceas. Scientia et Technica Año XIII, No 33, Mayo de 2007.

ANEXOS.

1. Matriz de consistencia
2. Instrumentos de recolección de datos:
 - . Evidencias fotográficas de la parte experimental,
 - . Certificación botánica de las especies en estudio.
3. Validación de expertos
4. Consentimiento informado
5. Declaratoria de autenticidad del informe de tesis

ANEXO 1: Matriz de consistencia

“Evaluación comparativa de la inhibición a la enzima Xantino Oxidasa (XO) del alopurinol y extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) y *Pelargonium x hortorum*

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	METODOLOGÍA
Problema principal	Objetivo general	Hipótesis general	Variable independiente (X)	Actividad inhibitoria Identificación botánica Preparación de Extractos acuoso Extracto hidroalcohólico Extracto etanólico	Tipo de investigación: Aplicada Nivel: Explicativo Diseño: Experimental Muestra: Se aplicó un muestreo tipo censal conformado por: La muestra enzimática utilizada fue 7.5 mM de la enzima Xantino Oxidasa Las otras muestras estuvieron constituida por las especies vegetales: 300 mg hojas de la especie <i>Pluchea chingoyo</i> (Kunth) DC (Toñuz) y 300 mg de hojas de la especie <i>Pelargonium x hortorum</i> LH Bayley (Geranio), provenientes del distrito de Ica, provincia de Ica, departamento de Ica. 300 mg de alopurinol
¿Cuál es la capacidad de inhibición de la XO por los extractos secos de hojas <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz) y <i>Pelargonium x hortorum</i> (geranio), frente al fármaco alopurinol?	Determinar la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa por los extractos secos de hojas <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz) y <i>Pelargonium x hortorum</i> (geranio) frente al fármaco alopurinol.	La enzima Xantino oxidasa, mostrada por los extractos secos de hojas <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz) y <i>Pelargonium x hortorum</i> (geranio); tienen capacidad de inhibición significativa en comparación con la actividad del fármaco alopurinol.	Actividad de inhibición de Enzima Xantino oxidasa Extracto seco de hojas de <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz) Extracto seco de hojas de <i>Pelargonium x hortorum</i> (geranio)		
Problemas secundarios	Objetivos específicos	Hipótesis secundarias	Variables dependientes (Y)		
¿Cuál es la capacidad de inhibición de la XO por los extractos secos de hojas <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz) frente al fármaco alopurinol?	Determinar la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa por los extractos secos de hojas <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz) frente al fármaco alopurinol.	La enzima Xantino oxidasa, mostrada por los extractos secos de hojas <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz) tienen mayor capacidad de inhibición en comparación con la actividad del fármaco alopurinol.	Alopurinol		
¿Cuál es la capacidad de inhibición de la XO por los extractos secos de hojas <i>Pelargonium x hortorum</i> frente al fármaco alopurinol?	Determinar la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa por los extractos secos de hojas <i>Pelargonium x hortorum</i> (geranio) frente al fármaco alopurinol.	La enzima Xantino oxidasa, mostrada por los extractos secos de hojas <i>Pelargonium x hortorum</i> (geranio); tienen mayor capacidad de inhibición en comparación con la actividad del fármaco alopurinol.			

ANEXO 2: REGISTRO FOTOGRAFICO DEL ESTUDIO

ESPECIES EN ESTUDIO

Pluchea chingoyo HBK (toñuz)



Pelargonium x hortorum (geranio)



LABORATORIO DE QUÍMICA ANALÍTICA ORGÁNICA Y FARMACOQUÍMICA

Laboratorio



Equipos



Trabajando en el Laboratorio



ANEXO 03: TABLA DE VALIDACIÓN

RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DE EXPERTOS					
INDICADOR	VALIDADOR 1	VALIDADOR 2	VALIDADOR 3	VALIDADOR 4	VALIDADOR 5
1	4	4	4	4	4
2	5	5	5	5	4
3	5	4	5	5	5
4	4	5	4	4	4
5	5	5	5	4	5
6	4	4	4	5	4
7	5	5	5	5	5
8	5	5	5	5	5
9	4	4	4	4	5
10	5	5	5	5	5
Evaluación cuantitativa	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4



"Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"

CONSTANCIA N° 313-USM-2014

LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (tallo, hojas y flor) recibida de **Silvia KLINAR BARBUZA** ha sido estudiada y clasificada como: ***Pluchea chingoyo* (Kunth) DC.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: ASTERALES

FAMILIA: ASTERACEAE

GENERO: *Pluchea*

ESPECIE: *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC.

Nombre vulgar: "toñuz"
Determinado por Mag. Hamilton Beltran.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Fecha, 30 de setiembre de 2014



Dra. Haydee Montoya Terreros

JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



"Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"

CONSTANCIA N° 314-USM-2014

LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (tallo, hojas y flor) recibida de **Silvia KLINAR BARBUZA** ha sido estudiada y clasificada como: ***Pelargonium x hortorum* L.H. Bayley** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ROSIDAE

ORDEN: GERANIALES

FAMILIA: GERANIACEAE

GENERO: *Pelargonium*

ESPECIE: *Pelargonium x hortorum* L.H. Bayley

Nombre vulgar: "geranio"
Determinado por Blgo. Mario Benavente.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Fecha, 01 de octubre de 2014



Haydee Montoya Terreros
Dra. Haydee Montoya Terreros
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

ANEXO 04: CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN
“EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA INHIBICIÓN A LA ENZIMA XANTINO OXIDASA (XO) DEL ALOPURINOL Y EXTRACTOS DE HOJAS DE <i>PLUCHEA CHINGOYO</i> (KUNTH) DC Y <i>PELARGONIUM X HORTORUM</i> LH BAYLEY, AÑO 2013”
PRÓPOSITO DEL ESTUDIO
Determinar la capacidad de inhibir a la enzima xantina oxidasa por los extractos secos de hojas <i>Pluchea chingoyo</i> (toñuz) y <i>Pelargonium x hortorum</i> (geranio) frente al fármaco alopurinol.
PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE INFORMACIÓN
Ensayos de laboratorio
RIESGOS
No existe
BENEFICIOS
Los beneficiarios directos será la población en general
COSTOS
Los costos fueron financiados por la investigadora
INCENTIVOS O COMPENSACIONES
Por la obtención de la información el colaborador no recibirá dinero alguno de parte del investigador.
TIEMPO
La investigación se realizó desde el mes de enero del año 2014 hasta noviembre del año 2015.
CONFIDENCIALIDAD
La información fue utilizada estrictamente en la presente investigación respetando rigurosamente su privacidad.

CONSENTIMIENTO:

Acepto voluntariamente participar en esta investigación. Tengo pleno conocimiento del mismo y entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio si los acuerdos establecidos se incumplen.

En fe de lo cual firmo a continuación:

Apellidos y Nombres

DNI N° _____

ANEXO 05: DECLARACIÓN JURADA

Yo, Carmen Silvia Klinar Barbuza, identificada con DNI N° 21413073, con domicilio legal en Residencial “La Angostura”, calle El Médano L-15, de la ciudad de Ica; DECLARO BAJO JURAMENTO que el trabajo de investigación presentado “Evaluación comparativa de la inhibición a la enzima xantino oxidasa (XO) del alopurinol y extractos de hojas de *Pluchea chingoyo* (Kunth) DC y *Pelargonium x hortorum* LH Bayley, año 2013”, para optar el grado de doctor en Farmacia y Bioquímica, es original e inédito de mi propiedad intelectual.

Ica, 16 de enero de 2019

Firma: _____

Apellidos y nombres:

DNI N°