



Corresponde a Resolución N° 119/08 C.D.

Número de Proyecto: .....

Año: .....

(No llenar)

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA

### Facultad de Ciencias Veterinarias

#### **1. IDENTIFICACIÓN del PROYECTO**

**1.1 TÍTULO del PROYECTO: EVALUACION DE LA ACCIÓN DE EXTRACTOS de *TRÍBULUS TERRESTRE* Y *MARRUBIUM VULGARE* SOBRE LA MOTILIDAD INTESTINAL Y EL TIEMPO DE VACIADO GASTROINTESTINAL**

**1.2. TIPO de INVESTIGACIÓN: Aplicada**

**1.3. CAMPO de APLICACIÓN PRINCIPAL:**

**1.4. CAMPOS de APLICACIÓN POSIBLES:**

#### **2. INSTITUCIONES y PERSONAL que INTERVIENEN en el PROYECTO**

**2.1. AREAS, DEPARTAMENTOS y/o INSTITUTOS. Centro de investigación y desarrollo de fármacos (CIDEF)**

**DEPARTAMENTO DE CLINICA Y DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BASICAS**

**2.2. OTRAS INSTITUCIONES: .....**

**2.3. EQUIPO de TRABAJO: (En el caso de tratarse de un Plan de Tesis Doctoral o Tesis de Maestría, complete solamente el cuadro 2.3.5.)**

##### **2.3.1. INTEGRANTES**

Apellido y Nombre	Título Académico	Categ. Invest.	Responsabilidad (1)	Cátedra o Institución	Cargo y Dedicación	Tiempo Dedicac. Hs./Sem
TOSO, RICARDO ENRIQUE	Dr.	II	D	Farmacología	P. Adj. Ex	9
GAGLIANO, LUIS ANGEL	M.V.	IV	CD	Fisiología Animal	P. Adj. Sem Ex	9
BOERIS, MONICA	Dra.	IV	I	Fisiología Animal	JTP Sem Ex	7
MANSO, ALDO DANIEL	M.V.	V	I	Fisiología Animal	Ayud. 1ª SE	7
SANCHEZ, GABRIELA	M.V.	-	I	Hopital Peq. Ani.	J. Rayos X	7
MENGELLE PABLO	M.V.	-	I	Clínica Peq. Ani.	Ayud. 1ª S	7

**2.3.2. ADSCRIPTOS**

Apellido y Nombre	Título Académico	Categ. Invest.	Responsabilidad (1)	Cátedra o Institución	Tiempo Dedicac. Hs./Sem
GENERO, GABRIEL	Estud.	-	-	Farmacología	9
GIRAUDO, MARTÍN	Estud.	-	-	Farmacología	9

**3. DURACIÓN ESTIMADA del PROYECTO: 2 años****3.1. FECHA de INICIO: 01 / 01 / 2008 FINALIZACIÓN: 31 / 12 / 2009****4. RESUMEN del PROYECTO:**

En el presente proyecto se determinará el efecto de la administración oral de extractos hidroalcohólicos de *Tribulus terrestris* y *Marrubium vulgare* sobre la motilidad y el tiempo de vaciado gastrointestinal (GI). El efecto sobre la motilidad GI se evaluará empleando un método radiológico en ratones. Este método permite observar el progreso de una sustancia radio opaca administrada oralmente determinando el tiempo de vaciado gastrointestinal. El comportamiento motor gastrointestinal se evaluará en ratones midiendo y comparando la velocidad del tránsito a lo largo del tracto GI mediante la administración *per os* de una solución de carbón como indicador. Se compararán los resultados obtenidos en los animales tratados con distintas dosis de los extractos con respecto a los tratados con los excipientes y con aceite de ricino y buscapina como drogas de referencia. Se espera encontrar una actividad inhibitoria sobre la motilidad dosis dependiente. Los resultados de este proyecto servirán como base para investigar el potencial uso de estas plantas en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las alteraciones del tránsito gastrointestinal.

**5. INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES****5.1. INTRODUCCIÓN, MANEJO DE FUENTES BIBLIOGRÁFICAS y DESCRIPCIÓN de la SITUACIÓN ACTUAL del PROBLEMA**

El aparato digestivo de los animales no solo cumple funciones relacionadas al proceso nutritivo del que se valen los organismos para el crecimiento, desarrollo, producción, reproducción y ejercicio. Su importancia, ya de por sí evidente a la luz de los procesos anteriormente citados, adquiere un cariz fundamental en la homeostasis del medio interno pues, a nivel digestivo, localizamos el origen del mayor ingreso de agua, electrolitos y proteínas que serán los factores primarios en la composición de los volúmenes de los compartimientos hidroelectrolíticos del cuerpo y, por lo tanto, del mantenimiento de la matriz donde habrán de producirse los procesos bioquímicos intra y extracelulares de cuya sumatoria depende la vida (Mertens, 1996).

La función digestiva, como tal, depende de la correcta integración de tres procesos que son la motilidad, la hidrólisis enzimática luminal y la absorción. No se puede definir un proceso digestivo como normal si alguno de los elementos de la tríada funcional se encuentra alterado, ya que irremediablemente afectará a los mecanismos restantes (Argenzio, 1999).

De las alteraciones de la función digestiva en los animales, las irregularidades de la actividad motora, principalmente la hipermotilidad, generalmente asociada a diarrea, demanda frecuentes consultas profesionales. Por otro lado, la alteración homeostática que producen requiere instaurar rápidamente tratamientos sintomáticos.

Si bien la actividad motora del tubo gastrointestinal depende primariamente de la acción de su musculatura lisa es, en si mismo, un mecanismo complejo sujeto a distintos niveles de regulación tanto extrínseca al aparato digestivo como intrínseca dependiente de microcircuitos neuronales de la propia pared (Gershon, 1998). Estos procesos regulatorios comprenden la intervención del sistema nervioso central, del sistema nervioso entérico vía ganglios submucosos y mientéricos (Pan y Gershon, 2000) y de mediadores químicos liberados por las células cromafines de la mucosa actuando de manera endócrina y parácrina (Chiba et al., 2002; Cash y Chey, 2005) determinando la naturaleza de los movimientos gastrointestinales.

El aparato gastrointestinal ante estímulos agresores estresantes sobre el SNC que le llegan vía sistema nervioso autónomo (Bunnett, 2005), estímulos irritantes distensores de la musculatura gastrointestinal vía plexos y ganglios mientéricos (Lee et al., 1995) o estímulos irritantes químicos, infecciosos o parasitarios, de la membrana mucosa gastrointestinal vía liberación de mediadores endócrinos y parácrinos (Wouter et al., 2005; Guarner, 2006), reacciona produciendo respuestas motoras alteradas que llevan a los cuadros de diarrea.

El tratamiento de los disturbios de la motilidad que producen diarreas se basa, en general, en la utilización de agentes parasimpaticolíticos o muscarínicos que disminuyen la actividad secretoria y motora del tracto gastrointestinal. También disminuyen el tono y los movimientos propulsivos y frecuentemente relajan el espasmo de los músculos lisos viscerales. Esas drogas antimuscarínicas son conocidas como "antiespasmódicos" o "espasmolíticos". Los más usados son los alcaloides de la belladona como la atropina y la hioscina o sus congéneres homatropina, butilbromuro de hioscina, metilbromuro de anisotropina. También se utilizan colinolíticos sintéticos como la aminopentamina, dicitlomina, pipenzolato, propantelina, nemzetimida y pipenzolato.

Todos estos compuestos, si bien tiene efectos que favorecen la evolución de las diarreas, producen efectos secundarios indeseables. Por ese motivo los derivados alcaloides de la belladona son sustituidos por aminas terciarias, las cuales, a su vez pueden producir efectos indeseables sobre el SNC y otros de tipo sistémico. Los colinolíticos sintéticos son principalmente sustituidos por aminas cuaternarias que carecen de efectos sobre el SNC. La xerostomía, pérdida de acomodación del cristalino, y estímulo del SNC son efectos colaterales potenciales que pueden ser encontrados cuando se administran parasimpaticolíticos.

Los inconvenientes citados exigen un extremo cuidado en las dosificaciones no siempre posibles en la práctica profesional veterinaria. Por este motivo continúa la investigación en busca de compuestos alternativos.

El empleo de las plantas medicinales con fines curativos es una práctica que se ha utilizado desde tiempo remoto. Debe tenerse en cuenta que los remedios a base de plantas medicinales presentan una inmensa ventaja con respecto a los tratamientos químicos. En las plantas los principios activos se hallan siempre biológicamente equilibrados por la presencia de sustancias complementarias, que van a potenciarse entre si (Evans, 1995). Esta cualidad hace posible que pequeñas dosis tengan efecto disminuyendo la toxicidad y la acumulación en el organismo.

En el presente trabajo se propone realizar ensayos que pongan en evidencia la posible acción inhibitoria de extractos hidroalcohólicos de *Tríbulus terrestris* y *Marrubium vulgare* sobre la motilidad gastrointestinal. En estudios posteriores se realizarán otros ensayos para determinar los mecanismos de acción farmacológicos implicados en la respuesta inhibitoria de la motilidad gastrointestinal.

## **5.2 RESULTADOS ALCANZADOS POR el(los) INTEGRANTE(S) del PROYECTO DENTRO del ÁREA de CONOCIMIENTO del MISMO: (Publicados, enviados o aceptados para publicar, o inéditos)**

A continuación se citan algunos de los trabajos publicados (ver currículum vitae).

### Trabajos publicados.

TOSO, R. E.; SKLIAR, M.I. / "EFECTO CITOPROTECTOR DE EXTRACTOS DE *CENTAUREA SOLSTITIALIS* SOBRE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS POR ESTRÉS EN RATAS" / CIENCIA VETERINARIA / 1: 9-14. (1999).

AUDISIO, S. N.; AUDISIO, S. A.; MARIA, A. E.; TOSO, R. E.; TORIBIO, M.; MERLASSINO, J.; FRANCES, O.; VERNA, E. / "TRATAMIENTO DE HEPATOPATIAS EQUINAS CON SILIMARINA" / CIENCIA VETERINARIA / 1: 85- 91. (1999).

TOSO, R. E.; SKLIAR, M. I. / AISLAMIENTO DE FLAVONOIDES RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD CITOPROTECTORA GÁSTRICA DE EXTRACTOS ACUOSOS Y METANOLICOS DE *CENTAUREA SOLSTITIALIS* L. / : RESUMENES DE TRABAJOS CIENTIFICOS DE LA I JORNADA DE INVESTIGACION EN CIENCIAS VETERINARIAS / AÑO 1999 / Pag.12.

TOSO, R. E.; SKLIAR, M.I. / HISTOFISIOPATOLOGIA Y TRATAMIENTO DE LA ULCERA GÁSTRICA. USOS DE DROGAS VEGETALES. / ANUARIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS / ISSN 1514-9242 /2: 7 - 21. (2000).

TOSO, R. E.; SKLIAR, M.I. / EFECTO DE LA INDOMETACINA SOBRE LA CITOPROTECCION DE EXTRACTOS DE *CENTAUREA SOLSTITIALIS* CONTRA ULCERAS GÁSTRICAS INDUCIDAS POR ESTRÉS EN RATONES / CIENCIA VETERINARIA / ISSN 1515-1883 /2: 16 - 20 (2000).

CAPITULO DE LIBRO: RICARDO ENRIQUE TOSO, MARIO IGNACIO SKLIAR / LA FARMACOGNOSIA EN EL ESTUDIO SISTEMATICO DE LAS PLANTAS MEDICINALES / PARA EL LIBRO: HILTON MACHADO MAGALHAES; FARMACOLOGIA VETERINARIA, TEMAS ESCOLHIDOS II / Ed unica; GUAIBA, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL; EDITADO POR LIVRARIA E EDITORA AGROPECUARIA; (1999), Pag 107 - 136. I.S.B.N. 85-85347-49-X.

TOSO, R. E.; SKLIAR, M.I. / EFECTO DE LA INDOMETACINA SOBRE LA CITOPROTECCION DE EXTRACTOS DE *CENTAUREA SOLSTITIALIS* CONTRA ULCERAS GÁSTRICAS INDUCIDAS POR ESTRÉS EN RATONES / CIENCIA VETERINARIA / ISSN 1515-1883 /2: 16 - 20 (2000).

TOSO, R. E.; SKLIAR, M. I. / EFECTO DE EXTRACTOS DE *CENTAUREA SOLSTITIALIS* SOBRE EL TRÁNSITO GASTROINTESTINAL EN RATONES / FITOCIENCIA / 2: 10 - 12, (2000) .

CAPITULO DE LIBRO: RICARDO ENRIQUE TOSO / FUNDAMENTOS Y USOS DE LA CROMATOLOGRAFIA EN CAPA DELGADA / PARA EL LIBRO: HILTON MACHADO MAGALHAES; FARMACOLOGIA VETERINARIA, TEMAS ESCOLHIDOS III / Ed unica; GUAIBA, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL; EDITADO POR LIVRARIA E EDITORA AGROPECUARIA; (2002), Pag 135 - 147. I.S.B.N. 85-85347-96-1

CAPITULO DE LIBRO: MARIO IGNACIO SKLIAR, RICARDO ENRIQUE TOSO / DESCUBRIMIENTO Y ENSAYO DE NUEVAS DROGAS EN MEDICINA VETERINARIA / PARA EL LIBRO: HILTON MACHADO MAGALHAES; FARMACOLOGIA VETERINARIA, TEMAS ESCOLHIDOS III / Ed unica; GUAIBA, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL; EDITADO POR LIVRARIA E EDITORA AGROPECUARIA; (2002), Pag 75 - 87. I.S.B.N. 85-85347-96-1.

TOSO, R. E.; SKLIAR, M. I. / ESTUDIO DE LA ACCION CITOPROTECTORA GÁSTRICA DE EXTRACTOS DE *CENTAUREA SOLSTITIALIS* / ACTA FARMACÉUTICA BONAERENSE / ISSN 0326-2383 / 22, 1: 27-32 (2003).

BOERIS, M. A.; TOSO, R. E.; SKLIAR, M. I. / ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE *SALPICHROA ORIGANIFOLIA* / ACTA FARMACÉUTICA BONAERENSE / ISSN 0326-2383 / 23 N° 2 (2004).

TOSO, R. E.; TORIBIO, M. S.; MENGELLE, P.; BOERIS, P. / PLANTAS DE LA PROVINCIA DE LA PAMPA, ARGENTINA, CON ACTIVIDAD GASTROPROTECTORA Y ANTIESPASMÓDICA / InVet / ISSN 1514-6634 / 9: versión electrónica. (2007)

STEIBEL, P. E.; TROIANI, H. O.; ORIANI, D. S.; ARDOINO, S. M.; TORIBIO, M. S.; BOERIS, M. A.; TOSO, R. E. / BANCO DE EXTRACTOS VEGETALES DE PLANTAS NATIVAS Y NATURALIZADAS DE LA PROVINCIA DE LA PAMPA / AVANCES DE LA FARMACOBOTÁNICA EN LATINOAMERICA (2004 – 2007) / 1era. EDICIÓN. / ISBN 978-987-05-2933-0 / Pag. 61 (2007).

TORIBIO, M. S.; ORIANI, D. S.; TOSO, R. E.; TORTONE, C. A.; FERNANDEZ, J. G. / SUCEPTIBILIDAD DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* A EXTRACTOS VEGETALES OBTENIDOS DE PLANTAS NATIVAS Y NATURALIZADAS DE LA PROVINCIA DE LA PAMPA, ARGENTINA / AVANCES DE LA FARMACOBOTÁNICA EN LATINOAMERICA (2004 – 2007) / 1era. EDICIÓN. / ISBN 978-987-05-2933-0 / Pag. 81 (2007).

TOSO, R. E.; TORIBIO, M. S.; GAGLIANO, L. A.; RIESCO, S.; MENGELE, P. / REEMPLAZO DEL OXÍGENO MEDICINAL POR AIRE COMPRIMIDO EN ANESTESIA INHALATORIA EN CANINOS. EVALUACIÓN DE PARÁMETROS SANGUÍNEOS / CIENCIA VETERINARIA / ISSN 1515-1883 / 8: 16 - 24 (2007).

TOSO, R.; STEIBEL, P. E.; TROIANI, H. O.; ORIANI, D. S.; ARDOINO, S.; TORIBIO, M.; BOERIS, M. / BÚSQUEDA SISTEMATIZADA DE PLANTAS CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA UTILIZANDO EL BANCO DE EXTRACTOS VEGETALES DE PLANTAS NATIVAS Y NATURALIZADAS DE LA PROVINCIA DE LA PAMPA / CIENCIA VETERINARIA / ISSN 1515-1883 / 8: 25 - 30 (2007).

### **5.3. TRABAJOS de INVESTIGACIÓN de los INTEGRANTES del EQUIPO, EN ESTA u OTRA INSTITUCIÓN, RELACIONADOS al PROYECTO:**

#### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN (1999 – 2007)**

- ⇒ ELABORACION DE FITOFARMACOS INYECTABLES A PARTIR DE TINTURAS VEGETALES
- ⇒ ESTUDIOS FITOQUIMICOS Y FARMACOLOGICOS DE EXTRACTOS DE FLORES DE *CENTAUREA SOLSTITIALIS*
- ⇒ EVALUACION DE LA ACCION DE *MEDICAGO SATIVA* SOBRE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL Y EL TIEMPO DE VACIADO GASTRICO
- ⇒ ESTUDIOS DE LOS EFECTOS FISIOPATOLÓGICOS PRODUCIDOS POR EXTRACTOS DE *SALPICHROA ORIGANIFOLIA* EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA
- ⇒ "DETERMINACIÓN DEL EFECTO GASTROPROTECTOR DE PLANTAS NATIVAS DE LA PROVINCIA DE LA PAMPA, ARGENTINA"
- ⇒ "ESTUDIOS DE LOS EFECTOS FISIOPATOLÓGICOS PRODUCIDOS POR EXTRACTOS DE *SALPICHROA ORIGANIFOLIA* EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA"

## **6. DESCRIPCIÓN del PROYECTO**

### **6.1. PROBLEMA CIENTÍFICO, OBJETIVOS, HIPÓTESIS y RESULTADOS ESPERADOS del PROYECTO**

El modelo de músculo aislado aporta información sobre la acción directa de las drogas o extractos vegetales ensayados sobre el músculo o la regulación nerviosa intrínseca de la pared del intestino. Estos datos, aunque valiosos, no son suficientes para predecir la acción de las drogas *in vivo* ya que, como se explicó en "Introducción" existen otros mecanismos regulatorios.

En este proyecto se propone el empleo de métodos de ensayo *in vivo* que miden por un lado el tiempo que tarda un marcador en recorrer el tracto gastrointestinal y a su vez puede observarse la segmentación producida por la combinación de los movimientos circulares y longitudinales. Estos métodos permiten determinar si las drogas ensayadas afectan la motilidad *in vivo* ya que las alteraciones se hacen manifiestas al prolongarse o acelerarse el tiempo de evacuación y al observar anomalías en la segmentación del contenido intestinal. Utilizando estos métodos las respuestas que se evaluarán en este proyecto serán el resultado de las acciones locales y/o sistémicas de las drogas ensayadas.

#### **Objetivo:**

- Evaluar el efecto de los extractos hidroalcohólicos de *Tríbulus terrestres* y *Marrubium vulgare* sobre la actividad gastrointestinal.

### **Hipótesis:**

- Los extractos hidroalcohólicos de las partes aéreas de *Tríbulus terrestres* y *Marrubium vulgare* disminuyen el tiempo de vaciado gastrointestinal.

### **Resultados esperados del proyecto.**

Se espera demostrar la acción espasmolítica de los extractos de *Tríbulus terrestres* y *Marrubium vulgare*. Utilizando el método radiológico descrito por Toso et al. (2000) se espera obtener información complementaria al administrar distintos tratamientos a los mismos animales ya que éstos pueden ser reutilizados luego de un período de descanso. Por otro lado, el descubrimiento de extractos que contengan compuestos con importante acción espasmolítica resultará de interés tanto en medicina veterinaria como humana para su empleo en el tratamiento de patologías tales como las úlceras gástricas provocadas por estrés, colon irritable y cólico espasmódico.

## **6.2. METODOLOGÍA, MODELOS y TÉCNICAS.**

### **Recolección del material vegetal**

#### *Obtención de los extractos y dosis*

Los extractos hidroalcohólicos serán provistos por el CIDEF. Se usarán muestras de la colección del Banco de Extractos Vegetales (BEV) de plantas nativas y naturalizadas de la Provincia de La Pampa.

Método de obtención: Se maceraron separadamente 100 g de partes aéreas desecadas y trituradas de *Tríbulus terrestris* y *Marrubium vulgare* en 1 litro de solución etanol - agua (1:1, v/v) c/u cambiando el solvente de extracción cada 48 h (3x). Los extractos se juntaron y llevaron a sequedad en rotavapor fraccionando en 10 frascos ampolla conteniendo cada uno el extracto proveniente de 10 g de planta desecada. Los frasco-ampollas son conservados a – 20°C hasta el momento de realizar los ensayos.

El extracto hidroalcohólico proveniente de 1 g de partes aéreas desecadas de las plantas será resuspendido hasta un volumen de 0,5 ml en un vehículo compuesto por una mezcla de carboximetilcelulosa al 0,1 % y Tween 80 al 0,05 % (1:1, v/v) (Ex) y se administrará vía oral con una sonda gástrica.

El fármaco de referencia buscapina será administrado vía oral en dosis de 0,5 mg/kg resuspendida en el Ex. El aceite de ricino se administra como tal vía oral en dosis de 0,2 ml por animal.

En todos los ensayos se utilizaran grupos controles a los que se les administrará vía oral el Ex en un volumen de 0,5 ml

### **Evaluación del tiempo de vaciado gástrico**

#### **Modelo de Rayos X “in vivo”**

Se utilizará la técnica descrita por Toso et al. (2002)

Diseño experimental:

Dos grupos de 5 ratones c/u serán tratados con una dosis de extracto hidroalcohólico de *Marrubium vulgare* y *Tríbulus terrestris* respectivamente. Otro dos grupos serán tratados con aceite de ricino y buscapina respectivamente y el grupo control con una dosis de 0,5 ml de excipiente. Transcurridos 30 minutos todos los animales serán administrados con una dosis de 0,3 ml de sulfato de bario y colocados en jaulas individuales de material plástico. Se tomarán

radiografías cada 15 minutos durante las primeras 3 h y cada 30 minutos hasta 6 h pos administración de la sustancia radio opaca. Todas las dosis serán administradas *per os* con ayuda de una sonda gástrica. Los resultados serán interpretados teniendo en cuenta el tiempo que tardan los animales en completar el vaciado gastrointestinal de la sustancia radio opaca. Se compararán los resultados obtenidos en los grupos tratados y testigo respecto al grupo control a través del test “t” de Student.

### **Modelo de medición de la velocidad de tránsito intestinal “in situ”**

Se utilizará la técnica descripta por Badilla et al. (1998).

Diseño experimental:

Se formarán cinco grupos de igual forma que la indicada para desarrollar la técnica radiológica. Los animales serán tratados de igual forma sustituyendo la administración de la sustancia radiopaca por una solución al 10% de carbón activado en agua destilada. Pasados treinta minutos de la administración del carbón, los animales serán sacrificados por sobredosis de éter. Se extraerá el estómago y el intestino midiéndose comparativamente la distancia recorrida por el carbón desde el píloro hasta la última porción del intestino que contuvo por lo menos 1 cm continuo de carbón. La distancia se expresa como la media del porcentaje de la longitud total del intestino recorrida por el carbón  $\pm$  error estándar (Arbos et al., 1993). Las diferencias serán estimadas utilizando el test “t” de Student.

Se repetirá el ensayo sacrificando a los animales en tres tiempos diferentes que serán sugeridos por los resultados obtenidos en el ensayo con rayos X.

### **6.3. CONTRIBUCIÓN al CONOCIMIENTO CIENTÍFICO y/o TECNOLÓGICO y a la RESOLUCIÓN de los PROBLEMAS**

Las diarreas de naturaleza crónica constituyen una de las patologías más frecuentes y una de las causas de mayor pérdida económica en los animales adultos de interés zootécnico. Este trastorno produce retraso en las ganancias de peso y/o producción, además de favorecer la disminución de las respuestas inmunitarias contra otras enfermedades.

Las diarreas agudas son, por las características de su intensidad, causa directa de muerte en animales jóvenes tanto de especies productivas como de compañía, debido a la pérdida primaria de agua y electrolitos que lleva a la deshidratación e hipovolemia concomitante.

Aunque los mecanismos implicados en la patogénesis de esta entidad nosológica son bien conocidos y las sustancias químicas utilizadas para combatirla son generalmente efectivas, éstas deben ser administradas rápidamente y con certeza ya que la enfermedad tiene una rápida evolución con desmejoramiento del animal. Generalmente, deben combinarse varios medicamentos para tratar el síndrome diarreico lo que eleva considerablemente el costo del tratamiento. Estas condiciones justifican, de igual modo que para la mayoría de los casos, la búsqueda de medicamentos más versátiles, de bajo costo, de fácil administración y dosificación para realizar el tratamiento primario de la enfermedad. Se pretende contar con un fármaco que reduzca sensiblemente las emisiones diarreicas luego de su administración en casos agudos y que pueda ser administrado durante un largo período sin producir efectos secundarios para el tratamiento de las diarreas crónicas.

Como indicador de la importancia académica y económica que posee la investigación sobre la utilización de la fitoterapia basada en la administración de extractos vegetales puede mencionarse que estos suelen ser compatibles con la administración a largo plazo. Incluso conjuntamente con los alimentos por lo que podría convertirse en una alternativa válida sobre

todo en aquellos cuadros crónicos donde, por las características productivas, es sumamente dificultoso la dosificación y administración diaria de los fármacos químicos.

La obtención de resultados que indiquen un retraso en el vaciado gástrico y en la motilidad gastrointestinal permitiría avanzar en el futuro en el estudio fitoquímico de los extractos en busca de los principios activos. Información que resulta de sumo interés a la industria farmacéutica.

#### 6.4. CRONOGRAMA ANUAL de ACTIVIDADES

##### Año 2008

<b>Objetivos</b>	<b>Acciones</b>	<b>Metodología que se utilizará</b>	<b>Cronograma de realización</b>											
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Se ensayarán los extractos de <i>Marriubium vulgare</i> y <i>Tríbulus terrestris</i>	Desarrollo de bioensayos	Método radiológico						+	+	+	+	+		
	Desarrollo de bioensayos	Método utilizando carbón como indicador						+	+	+	+	+		
	Análisis de resultados y Redacción de publicaciones										+	+	+	+

##### Año 2009

<b>Objetivos</b>	<b>Acciones</b>	<b>Metodología que se utilizará</b>	<b>Cronograma de realización</b>											
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Se ensayarán los extractos de <i>Marriubium vulgare</i> y <i>Tríbulus terrestris</i>	Estudio farmacológico para determinar la relación dosis-respuesta	Método radiológico	+	+	+	+	+	+						
	Confirmación de resultados empleando el método in vivo	Método utilizando carbón como indicador							+	+	+	+		
	Análisis de resultados y Redacción de publicaciones										+	+	+	+

#### 7. INFRAESTRUCTURA y PRESUPUESTO

##### 7.1. INFRAESTRUCTURA, EQUIPAMIENTO, SERVICIOS y OTROS BIENES REQUERIDOS por el PROYECTO YA EXISTENTES en esta INSTITUCIÓN:



El Centro de Investigación y Desarrollo de Fármacos de la FCV, UNLPam dispone en su Banco de Extractos Vegetales de muestras necesarias para iniciar los estudios propuestos.

Además el Centro posee todos los equipos y comodidades necesarias para el desarrollo del proyecto.

El Hospital Escuela de Pequeños Animales cuenta con equipos de Rayos X.

El Bioterio de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLPam proveerá los ratones para los bioensayos.

Los bioensayos serán llevados a cabo en el Laboratorio del CIDEF

## **7.2. INFRAESTRUCTURA, EQUIPAMIENTO, SERVICIOS y OTROS BIENES NECESARIOS para el PROYECTO y NO DISPONIBLES en esta FACULTAD**

- 50 jaulas plásticas para inmovilizar ratones.
- Un extractor de aire con ejes montados sobre bolilleros (para marcha continua).
- Termostato y estufa eléctrica para mantener la temperatura.
- Dos estantes de 0,35 m x 2,50 m con superficie anticorrosiva (con los elementos de fijación).

## **7.3. JUSTIFICACIÓN de la ADQUISICIÓN o FACTIBILIDAD de ACCESO en CONDICIONES de PRESTAMO o USO de los BIENES NO EXISTENTES en esta INSTITUCIÓN**

El CIDEF posee los elementos necesarios para desarrollar los ensayos previstos. Sin embargo, la técnica de rayos X permite reutilizar a los animales. Para concretar esta posibilidad es necesario contar con una sala para alojar transitoriamente a los animales ya que esto no puede realizarse en el mismo bioterio donde se crían los animales. Se cuenta con una sala cerrada con condiciones óptimas pero debe colocarse un extractor y los estantes para las jaulas. Por esta razón se solicitan.

Por otro lado se solicitan 50 jaulas plásticas donde se inmovilizarán a los animales para tomar las radiografías. Estas jaulas no se consiguen en el mercado pero son de fácil construcción. Se requiere solamente comprar los materiales y la construcción estará a cargo de los integrantes del proyecto.

Teniendo en cuenta que los extractos que se utilizarán para los bioensayos deben ser repuestos para mantener el stock del Banco de Extractos del CIDEF se contemplará en el rubro “Bienes de consumo” indicado en el punto 7.5. los insumos que son utilizados para el desecado y conservación de los extractos que deben reponerse.

## **7.4. ESPECIFICAR otras FUENTES de FINANCIACIÓN:**

## **7.5. PRESUPUESTO ESTIMADO para el PROYECTO PRESENTADO (Total y Anual)**

### **7.5.1. PRESUPUESTO ESTIMADO POR AÑO PARA LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO**

**Año 2008**

<b>Equipamiento e Infraestructura.....</b>	<b>\$</b>	<b>3.500</b>
<b>Bienes de Consumo.....</b>	<b>\$</b>	<b>600</b>
<b>Viajes.....</b>	<b>\$</b>	<b>500</b>
<b>Personal de Apoyo.....</b>	<b>\$</b>	<b>-</b>

Otros (especifique) .....	\$ -
<b>TOTAL.....</b>	<b>\$ 4.600</b>

**Año 2009**

<b>Equipamiento e Infraestructura.....</b>	<b>\$ 1.000</b>
<b>Bienes de Consumo.....</b>	<b>\$ 1.800</b>
<b>Viajes.....</b>	<b>\$ 1.000</b>
<b>Personal de Apoyo.....</b>	<b>\$ -</b>
<b>Otros (especifique) .....</b>	<b>\$ -</b>
<b>TOTAL.....</b>	<b>\$ 3.800</b>

**7.5.2. PRESUPUESTO ESTIMADO PARA LA EJECUCIÓN TOTAL DEL PROYECTO****Año 2008 - 2009**

<b>Equipamiento e Infraestructura.....</b>	<b>\$ 4.500</b>
<b>Bienes de Consumo.....</b>	<b>\$ 2.400</b>
<b>Viajes.....</b>	<b>\$ 1.500</b>
<b>Personal de Apoyo.....</b>	<b>\$ -</b>
<b>Otros (especifique) .....</b>	<b>\$ -</b>
<b>TOTAL.....</b>	<b>\$ 8.400</b>

\* El Consejo Directivo adjudicará presupuesto a cada Proyecto de acuerdo a su Presupuesto de Ciencia y Técnica anual, tomando en cuenta las normas y criterios que el mismo determine.

## BIBLIOGRAFIA

- Arbos, J., Zegri, A., Lopez-Soriano, F., Argiles, J., (1993). A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. *Arch. Intern. Physiol. Bioch. Biophys.*, 101: 113 – 115.
- Argenzio, R. A. (1999). Digestión, absorción y metabolismo. En: *Fisiología de los animales domésticos de Dukes*. 5° edición (M.J. Swenson y W.O. Reece, eds.). Ed. Uthea-Noriega Editores, México D. F., México, pp. 325 - 343.
- Badilla B.; Miranda, T.; Mora, G.; Vargas, K. (1998). Actividad gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quassia amara*, Simarubaceae. *Rev. Biol. Trop.*, 46: 203 -210.
- Bunnett, N. W., (2005). The stressed gut: contributions of intestinal stress peptides to inflammation and motility. *PNAS*, 102: 7409 – 7410.
- Chey, W. D., Cash, B. D., (2005). Cilansetron: a new serotonergic agent for the irritable bowel syndrome with diarrhea. *Expert. Opin. Invest drugs*, 1 : 185 – 193.
- Chey, W. D., Cash, B. D., (2005). The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 22: 1047 - 1060.
- Chiba, A. E., Bharucha, G. M., Thomforde, L. J., Kost, S. F., (2002). Model of rapid gastrointestinal transit in dogs: effects of muscarinic antagonists and a nitric oxide synthase inhibitor. *Neurogastroenter. & Motility*, 14: 535 - 541.
- Evans, W. C. (1995). *Farmacognosia*. Trease y Evans. 13ª edición. Ed. Interamericana, McGraw-Hill. México D. F., México, pp. 743-746.
- Gershon, M. (1998). *The second brain*, Harper Collins, New York, EUA, pp 1 – 312.
- Guarner, F., (2006). Enteric flora in health and disease. *Digestion*, 73: 5 – 12.
- Lee, J., Murr, M., Foley, M. K., Sarr, M. G., (1995). Role of the vagal branches to the proximal stomach in mediating gastric distention-induced disruption of canine interdigestive upper gut motility. *Surg. Res.*, 58: 576 – 82.
- Mertens, D. R., (1996). Methods in modelling feeding behaviour and intake in herbivore. *Ann Zootech*, 45: 153 – 164.
- Pan, H., Gershon, M. D., (2000). Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. *J. Neuroscien.* 20: 3295 – 309.
- Toso, R., Skliar, M., Verna, E., (2002). Modelo experimental para evaluar el tránsito gastrointestinal en ratones. *Rev. Ciencia Veterinaria* 4: 44 – 48.

- Wouter, J., The, F. O., van der Zanden, E. P., van den Wijngaard, R. M., Boeckxstaens, G. E., (2005). Inflammation and gut motility, neural control of intestinal immune cell activation. J. Pediatric Gastroenterol. and Nutrition, 41: 10 -11.