



**PIDI.- PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN.**

Los proyectos PIDI, son propuestas para realizar investigación científica, estas son desarrolladas por los profesores investigadores y técnico del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la facultad de Medicina Humana de la universidad de San Martín de Porres. A continuación se presenta la relación actualizada de los proyectos PIDI del CIMTFAR.

N°	TITULO
1	<p><b>Validación de 4 técnicas de analgesia aguda in vivo para ensayos pre clínicos en dos especies de animales roedores y comparación de la actividad analgésica de los flavonoides y alcaloides totales de las hojas de corteza de Maytenus macrocarpa (Chuchuhuasi)</b></p> <p><b>Investigador Principal:</b> Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara <b>Co-Investigadores:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Dra. Berta Loja Herrera, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina. <b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Dr. Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b> El objetivo del proyecto es validar 4 técnicas de actividad analgésica aguda para ensayos preclínicos en 2 especies de roedores y comparar la actividad analgésica de los flavonoides y alcaloides totales de las hojas y corteza de Maytenus macrocarpa (Chuchuhuasi). La Food and Drug Administration (FDA) y la European Medical Agency (EMA), son los referentes internacionales que regulan los estudios de nuevos fármacos, ellos coinciden en 2 fases de investigación de rigor para que un nuevo fármaco llegue al hombre. Estas fases corresponden a los ensayos preclínicos y los ensayos clínicos, en nuestro medio no existe aún un centro de investigación referente especializado en ensayos preclínicos.</p> <p>Este hecho limita a nuestro país, a solo recibir nuevas drogas, desarrolladas en el extranjero, y solo para las fases de ensayos clínicos en fases II y III, con lo que nos ciñen a ser conejillos de indias, y con esto perder la oportunidad de generar y emprender desde nuestro propio país estudios de nuevos fármacos.</p> <p>Por lo que validar técnicas para ensayos preclínicos en dolor, nos llevara en un plazo a convertirnos en referentes para este tipo de investigaciones, que además se proyectaran como servicios a la comunidad académica-científica e industrial farmacéutica en el país.</p> <p>Asimismo, es reconocida la biodiversidad con la que cuenta nuestro país, y parte de ella lo constituyen sus plantas medicinales, las que se revelan como recursos potencialmente explotables en las zonas amazónicas y andinas del país, y que además son las de mayor pobreza. En ese sentido, desde el año 1996 se vienen explorando aisladamente las acciones farmacológicas de algunas plantas peruanas en nuestra universidad, así, a la actualidad podemos reportar resultados promisorios del Maytenus macrocarpa (Chuchuhuasi) como planta analgésica, en base a ensayos preclínicos de toxicidad aguda y dolor, tanto de los flavonoides y alcaloides totales. Por ello, es importante validar estos resultados preliminares del Chuchuhuasi, en ensayos preclínicos sistematizados de dolor, que permitirán acercar esta planta a un estado óptimo para los ensayos clínicos.</p>
2	<p><b>Implementación de un análisis clínico farmacocinético con fines de investigación clínica y de servicio a la comunidad.</b></p> <p><b>Investigador Principal:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca. <b>Co-Investigadores:</b> Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara, Dra. Berta Loja Herrera, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina. <b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Dr. Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b> El objetivo de la presente investigación es estandarizar e implementar un análisis clínico para determinar el fenotipo farmacocinético de biotransformación de xenobióticos tales como nuevas drogas, fármacos de uso común, alimentos, entre otros. Asimismo, permitirá</p>

	<p>determinar el fenotipo de caracteres biológicos desconocidos a partir de mutaciones desconocidas. En conjunto, la proyección es de aplicar este análisis diagnóstico del fenotipo</p>
	<p>farmacocinético, en ensayos clínicos y servicios para la comunidad.</p> <p>Esto se realizara mediante el dosaje de metabolitos de cafeína, como estándar de biotransformación, cualificación y cuantificación de la actividad metabólica de las enzimas Citocromo P4502D6 y N-Acetiltransferasa en 20 individuos voluntarios sanos.</p> <p>En la actualidad, acorde al avance de la ciencia, se propugna el término de medicina personalizada, en referencia de individualizar la dosis farmacológica en base al conocimiento del fenotipo y genotipo metabólico.</p> <p>Inclusive, los ensayos clínicos aun adolecen de este criterio que debe emplearse previo a la administración de una droga, ósea se administran los medicamentos, sin conocer del individuo, su actividad de biotransformación (metabolismo) de los xenobióticos, generando constantemente un situación de riesgo por probabilidad de efectos adversos relacionados exceso de la droga en sangre, o a ineficacia por metabolismo acelerado de la droga.</p> <p>Así, la evidencia clínica demuestra que exponiendo a un grupo de individuos a una dosis estándar de una droga, según la cinética de biotransformación individual, algunos individuos, metabolizaran el xenobiótico de forma nula, otros lenta, otros intermedio, otros rápido, y finalmente ultrarrápido.</p> <p>La consecuencia de estos fenotipos, radica en la eficacia y la seguridad de los xenobióticos al que se expone, así por ejemplo, un individuo con un fenotipo acetilador lento (enzima NAcetiltransferasa) y que se expone a isoniacida, concentrara más Isoniacida en sangre, ello llevara a reacciones hepatotóxicas, que además generara deserción de la terapia, y con ello, le obsequiamos al patógeno una oportunidad de replicarse y seguir su curso de infección.</p> <p>En el otro lado de la moneda, los pacientes de cáncer de mama que reciben Tamoxifeno, aquellos individuos que tienen un fenotipo de Citocromo P4502D6 de oxidación rápida, entonces biotransformaran el Tamoxifeno a 4 –hidoxi-tamoxifeno y a endoxifeno, ambos son activos para bloquear los receptores de estrógenos y así evitar la progresión del cáncer de mama.</p> <p>En ambos casos a pesar de aplicar las dosis estándares, por desconocer el fenotipo metabólico farmacocinético, se altera la seguridad y eficacia del xenobiótico al que se expone al individuo. Este hecho está bien demostrado, en tal sentido, organismos internacionales como La Food and Drug Administration (FDA) y la European Medical Agency (EMA), referentes en la regulación de estudios de nuevos fármacos, como de la farmacovigilancia, recomiendan la implementación y uso de estas pruebas, tanto para los ensayos clínicos como para la práctica médica profesional.</p> <p>Por ello, reconociendo la diversidad de respuestas farmacológicas entre grupos poblacionales e intra-poblacionales; si conocemos la farmacocinética (biotransformación) de fármacos comunes, nuevos fármacos y de caracteres biológicos desconocidos, estaremos en condiciones de prescribir medicamentos considerando si el individuo es un metabolizador lento y/o rápido, ello redundara en la calidad de la prescripción, seguridad y eficacia del fármaco en un estado patológico, o fase de investigación.</p> <p>Por otro lado, no existe en nuestro medio laboratorios o centros de investigación donde se hagan este tipo de análisis, con lo que, se infiere una población en latente riesgo, por exposición a múltiples medicamentos en fases de investigación y/o de venta habitual, lo que rige como Facultad de Medicina, ofrecer una alternativa de solución a este hecho, y que además de</p>

	<p>desarrollarse, se convertiría en pionera en el país en esta línea de trabajo, y más importante aún contribuiría con la comunidad.</p>
<b>3</b>	<p><b>Características clínicas y farmacocinéticas de pacientes con epilepsia en tratamiento con Valproato.</b> <b>Investigador Principal:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca. <b>Co-Investigadores:</b> Dr. Alberto Alcibiades Salazar Granara, Dra. Berta Loja Herrera, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina. <b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Napoleón Paredes Pérez. <b>Resumen:</b> Él informa técnico 937 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), señala que las</p>

autoridades reguladoras de medicamentos deben exigir a los productos multifuentes que incluyen a los genéricos, la documentación que asegure que el medicamento reúne los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura, especificaciones de control de calidad y estudios de equivalencia terapéutica con el medicamento referente, para considerarlos intercambiables.

La cinética de disolución, también conocida como perfil de disolución, evalúa los porcentajes de disolución a diferentes tiempos, y con ello se determina el orden, la constante de velocidad de disolución (Kd), el tiempo de latencia (TL) y los cambios en el proceso de disolución.

Asimismo, para considerar equivalentes terapéuticos, las dos especialidades farmacéuticas deben ser equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, la eficacia y seguridad deben resultar esencialmente los mismos.

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el valproato de sodio es de clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad); es decir, que el fármaco altamente soluble, se debe solubilizar en 250 mL o menos de medio acuoso de pH 1,0 a 7,5. Respecto a su alta permeabilidad, indica que el grado de absorción es mayor del 90%, ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado en forma experimental.

Se considera que un producto farmacéutico de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I de la Farmacopea estadounidense (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; tampón de pH 4,5; y (3) tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

El nivel terapéutico aceptado para el valproato es de 50-100 mg/L (347-693 mol/L); cuyas concentraciones plasmáticas superiores a 175 mg/L se asocian con un riesgo elevado de neurotoxicidad.

Existe una escasa correlación entre la dosis administrada y las concentraciones plasmáticas del valproato, (8) debido a su elevada unión a las proteínas plasmáticas.

Este proceso es saturable, incluso a concentraciones terapéuticas. En estas circunstancias, los cambios en la fracción libre del antiepiléptico no son proporcionales al aumento de la dosis. Hermida et al. (2005), proponen en pacientes con hipoalbuminemia el empleo de una tabla para corregir las concentraciones plasmáticas del valproato libre en función de los niveles de albúmina del paciente y evitar la aparición de posibles efectos tóxicos. En los pacientes de edad avanzada, es importante tener en cuenta que la fracción libre de fármaco puede estar aumentada por disminución de las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en niños son necesarias dosis superiores a las utilizadas en adultos para alcanzar concentraciones plasmáticas similares. Pennell (2003) propone que durante el embarazo se debe determinar la concentración libre del fármaco pues se produce, debido a modificaciones de las proteínas maternas, una disminución de los valores plasmáticos totales de valproato, sin una alteración significativa de las concentraciones libres del medicamento.

Barreda et al. (2006), diagnosticaron por laparoscopia (líquido sero-hemático libre en cavidad en aproximadamente 1000mL, edema de colon ascendente y transversal, tejido graso saponificado en la región píloro duodenal) pancreatitis aguda (PAG) y deciden su transferencia al H.N.E.R.M. Estudiaron la probable etiología de la PAG entre las causas más conocidas, siendo negativas. Al final ante la sospecha de un fármaco como causa del cuadro, se recurrieron a métodos científicamente aprobados, como la utilización de la Escala de Probabilidad de Naranjo, concluyendo que es probable la pancreatitis por consumo de valproato de sodio. Vera (2011) hace una revisión sobre la pancreatitis aguda, reportando que diversos fármacos son los responsables, entre ellos tenemos: azatioprina, valproato, estrógenos, metronidazol, pentamidina, sulfonamidas, tetraciclinas, eritromicina, trimetropima, nitrofurantoína, diuréticos de asa, tiazidas, metildopa, mesalamina, sulindaco, paracetamol, salicilatos, cimetidina, ranitidina, corticoides, L-asparaginasa, 6-mercaptopurina, procainamida, cocaína, y

	<p>los IECA.</p> <p>Salazar et al. (2011), reportaron que los pacientes tratados con politerapia y entre ellos, con valproato de magnesio mostraron niveles plasmáticos similares a los pacientes bajo monoterapia con clozapina (342 vs 352 ng/mL), concluyendo que el valproato de magnesio tiene un muy pequeño impacto en los niveles de clozapina. En contraste, los pacientes bajo tratamiento con el antidepresivo fluoxetina presentaron niveles mucho más altos (cerca del 80%) que los pacientes que recibieron monoterapia con clozapina (633 vs 352 ng/mL), encontrándose significancia estadística (<math>p = 0.017</math>).</p> <p>Finalmente, hemos realizado una revisión bibliográfica en la base de datos PUBMED, y no se han reportado investigaciones sobre el nivel terapéutico del valproato de sodio en los pobladores peruanos.</p>
4	<p><b>Ensayo de farmacogenética clínica de la hipertensión arterial: Efecto sobre la fisiopatología de la hipertensión arterial y la respuesta a fármacos antihipertensivos, de los polimorfos en los genes MR (receptor de mineralocorticoide), AGTE (Angiotensina), ACE (Enzima convertidora de Angiotensina), ATR1 (Receptor de angiotensina), CYP2C8 (Enzima citocromo oxidasa isoforma 2 C8) , CYP2C9 (Enzima citocromo oxidasa isoforma 2 C9) , CYP4A11 (Enzima citocromo oxidasa isoforma 4A11) , CYP4F2 (Enzima citocromo oxidasa isoforma 4F2)</b></p> <p><b>Investigador Principal:</b> Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara (USMP), Dr. Eduardo Barboza Coelho (USP).</p> <p><b>Co-Investigadores:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Dra. Berta Loja Herrera, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina.</p> <p><b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Dr. Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b> La hipertensión arterial, es una patología crónica no transmisible, que presenta una alta carga de morbilidad y mortalidad en el Perú y el mundo, esta se asocia a las complicaciones que conllevan, como por ejemplo: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, desordenes cerebros vasculares, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, neuropatía, nefropatía, entre otros.</p> <p>El conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial es aún insuficiente, aunque son reconocidas la intervención de diversos ejes neuro-hormonarles como el del sistema reninaangiotensina-aldosterona y el del sistema neurovegetativo, aun no se logra explicar con exactitud la etiopatogenia de esta enfermedad, inclusive, más recientemente se está proponiendo alguna intervención de eicosanoides producidos en las membranas celulares, como reguladores de la presión arterial.</p> <p>La falta de claridad en el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial, presenta un panorama clínico terapéutico, en el que aún rige el estado de ensayo error, situación que muchas veces asienta negativamente en el paciente, y que devela la necesidad de emprender estudios que se direccionen en el abordaje de la comprensión de la hipertensión arterial. Considerando que la hipertensión arterial es una enfermedad de índole multifactorial, es muy probable que parte de la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, y de la respuesta a los fármacos antihipertensivos, se encuentre en los caracteres biológicos de las personas. Por ello, hoy en día se acepta que los caracteres denominados polimorfismos, presentes en diversos genes funcionales, influyen en la actividad de la proteína que codifican, este evento suma al conocimiento y entendimiento de la fisiopatología, y prospectivamente puede conllevar al abordaje personalizado del paciente con hipertensión arterial.</p> <p>Existen antecedentes de polimorfismos en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y en el sistema citocromo P450, los cuales aisladamente han sido explorados en pacientes con hipertensión arterial, presentando resultados variados, creemos que el error radicaría en la falta de integración del estudio de estos genes, en base a un eje o cascada fisiopatológica de la hipertensión arterial.</p> <p>A nuestro parecer, creemos que explorar en conjunto genes funcionales del eje del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y de los metabolitos epóxidos producidos por las enzimas del</p>

	<p>citocromo P450, pueden revelar una mejora en la comprensión de la fisiopatología de la hipertensión arterial, y en la respuesta a fármacos antihipertensivos.</p>
	<p>Por otra parte, explorar este grupo de genes funcionales en la hipertensión arterial, y a la vez comparar entre pacientes con hipertensión arterial y controles sanos, procedentes del Perú y del Brasil, permitirá revelar características particulares de la región de Latinoamérica, frente al resto del mundo, beneficiando a la humanidad.</p> <p>En este proyecto se plantea realizar un estudio de Farmacogenética clínica de la hipertensión arterial, en pacientes con hipertensión arterial y controles sanos, procedentes del Perú y del Brasil, en base a un estudio colaborativo entre la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres (Perú), y la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo (Brasil). En esta propuesta, se explorará el efecto sobre la fisiopatología de la hipertensión arterial y la respuesta a fármacos antihipertensivos, de los polimorfismos en los genes MR (receptor de mineralocorticoide), AGT (angiotensina), ACE (enzima convertidora de angiotensina), AGTR1 (receptor de angiotensina), CYP2C8 (enzima citocromo oxidasa isoforma 2C8), CYP2C9 (enzima citocromo oxidasa isoforma 2C9), CYP4A11 (enzima citocromo oxidasa isoforma 4A11), y</p>

	CYP4F2 (enzima citocromo oxidasa isoforma 4F2).
5	<p><b>Ensayo de simulación In vitro del pH del estómago, y su influencia sobre la desintegración y absorción de los medicamentos antidiabéticos procedentes del comercio formal del Perú. Etapa I provincia de Lima.</b></p> <p><b>Investigador Principal:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca.</p> <p><b>Co-Investigadores:</b> Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara, Dra. Berta Loja Herrera, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina.</p> <p><b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Dr. Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b> Diabetes mellitus es una enfermedad de etiopatogenia multifactorial y crónica, ello genera una alta carga de mortalidad y morbilidad en las poblaciones.</p> <p>La afectación de muchos órganos y sistemas es la característica de esta enfermedad, así, afecta la visión y en especial la retina pudiendo llevar a la ceguera; afecta los vasos sanguíneos llevando a eventos de hipertensión arterial, síndromes coronarios, insuficiencia renal y necrosis en extremidades como por ejemplo el denominado pie diabético.</p> <p>También afecta el sistema neurovegetativo, provocando trastornos gastrointestinales, incontinencia fecal y urinaria, afecta la sensibilidad, generando alteración en la vía del dolor y otras, produce obesidad, dislipidemia, etc.</p> <p>En este contexto, es necesario controlar esta enfermedad que hasta la actualidad no tiene cura, sin embargo, el control es la forma principal en la terapéutica de esta enfermedad y se basa en el manejo de estilos de vida y la inserción de medicamentos antidiabéticos.</p> <p>A pesar de existir un abanico de posibilidades de medicamentos antidiabéticos, en la práctica clínica se observan problemas como la falta de adherencia al medicamento, por parte del paciente.</p> <p>Esto significa, que el paciente cuenta con el medicamento, pero no se adhiere al mismo, es decir, el medicamento no controla su enfermedad, o inclusive empeora su situación mórbida. Una posibilidad de la mala adherencia a los medicamentos antidiabéticos, puede provenir del propio medicamento, esto considerando aspectos de bioequivalencia que pudieran estar presentándose.</p> <p>El término de bioequivalencia, hace referencia a la equivalencia entre 2 medicamentos, uno de ellos se le denomina el innovador y al otro se le denomina multifuente o genérico (de costo más económico).</p> <p>Estos medicamentos, deben asegurar una equivalencia en base a características de su manufactura, lo que conlleva a una equivalencia en la disponibilidad del principio activo en la bio-fase o sitio de acción del componente activo luego de absorberse.</p> <p>La absorción de un principio activo por la vía oral (vía de administración más empleada) depende del PH del estómago y de las características de la manufactura del medicamento, es decir la interacción entre las partes solidas del medicamento y el PH del estómago, determinaran la liberación del principio activo y esto su absorción y disponibilidad.</p> <p>En el Perú, el expendio de medicamentos antidiabéticos es variado, y la normatividad que establece MINSA respecto al abordaje de los ensayos de bioequivalencia se encuentra aún en</p>

	<p>etapa de planeamiento e implementación.</p> <p>Esta situación deja en el linderó la posibilidad de que existan en el mercado, medicamentos antidiabéticos que estén presentando problemas en la adherencia y que la génesis de este provenga de una inadecuada desintegración de estos medicamentos ante la exposición al PH gástrico de los pacientes.</p> <p>En este proyecto se plantea realizar ensayos de bioequivalencia de medicamentos antidiabéticos, en especial se realizara ensayos de desintegración simulando diferentes grados de PH, emulando medios como el estómago y el intestino. Asimismo, se buscara comparar las diferencias en la desintegración de los medicamentos antidiabéticos, procedentes del expendio de la provincia de Lima.</p>
6	<p><b>Evaluación del género Baccharis sobre la glicemia en ratas y su toxicidad aguda.</b></p> <p><b>Investigador Principal:</b> Dra. Berta Loja Herrera.</p> <p><b>Co-Investigadores:</b> Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara, Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina.</p> <p><b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b></p> <p>Debido a que la diabetes emerge como uno de los mayores problemas de salud que ha visto el mundo tanto por su mortalidad, morbilidad e impacto en la calidad de vida por la discapacidad que genera y el altísimo costo personal, social y económico; además sus porcentajes, de prevalencia están aumentando en la población relativamente joven y productiva; es así que surge la necesidad de estudiar el efecto hipoglicemiante de las especies del género Baccharis para validar científicamente su efectividad, recomendar su uso y reducir el costo del tratamiento de los pacientes.</p> <p>La palabra diabetes proviene del griego diabéets que significa “fluir a través de un sifón” y mellitus, dulce.</p> <p>La diabetes es considerada una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no puede utilizarla adecuadamente, esto provoca hiperglicemia y otros desórdenes del metabolismo del cuerpo, que originan a la vez distintos daños especialmente nervioso y en los vasos sanguíneos.</p> <p>El Departamento de Enfermedades Crónicas de la OMS, aseguró que la diabetes se está extendiendo de manera alarmante en los países pobres, donde “ocurren la mayoría de muertes y nuevos casos”.</p> <p>La OMS ha observado que el incremento más dramático de casos se ha producido en Asia, especialmente en China y la India, pero la situación se agrava rápidamente también en África y América Latina. En este último lugar Brasil cuenta con el mayor número de enfermos con 4,5 millones de casos, seguido de México con 2,1 millones, Argentina con 1,4 millones, Colombia con 883.000 casos y Perú con 754.000 casos.</p> <p>La investigación de plantas medicinales en la última década ha adquirido auges insospechados. Recordemos que el 25% de los fármacos existentes tienen una extracción vegetal o bien se han sintetizado a partir de las sustancias halladas en la investigación fitoquímica.</p> <p>El uso de plantas medicinales (fitoterapia) obedece a dos razones distintas; en los países en vías de desarrollo constituye un recurso ancestral enraizado en el propio medio cultural erigiéndose como una necesidad primaria en los sistemas de salud y en la estructura económica de estos países, que no pueden costear el elevado gasto farmacéutico que se da en los países desarrollados y que tampoco disponen de una industria farmacéutica; en los países desarrollados está resurgiendo como respuesta a una medicina iatrogénica, por otra parte existe un creciente interés en utilizar aquello que la naturaleza nos proporciona, sin alteración química artificial, es decir “una vuelta a lo natural”, buscando así el equilibrio ecológico alterado en las últimas décadas.</p> <p>Para contribuir a la solución de este problema en nuestro país se investiga la acción hipoglicemiante de las especies del género Baccharis.</p>



El objetivo es comprobar científicamente la actividad hipoglicemiante de las especies del genero Baccharis que existen en el distrito de Matahuasi.

7

**Efecto de las antocianinas del maíz morado sobre los telómeros de linfocitos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con el envejecimiento prematuro.**

**Investigador Principal:** Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara.

**Co-Investigadores:** Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Dr. José Francisco Parodi García, Dra. Berta Loja Herrera, Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Tec. Carlos Pante Medina.

**Colaboradores:** Dr. Frank Lizaraso Caparó, Napoleón Paredes Pérez.

**Resumen:** La Diabetes Mellitus constituye uno de los problemas de salud más importantes en el mundo. De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes, se ha estimado que hasta el 2014, 387 millones de personas padecen de Diabetes, eso quiere decir el 8.3% de la población mundial. Esta cifra sigue en aumento y se prevé que para el 2035 sean 205 millones más. En el Perú, se estima en que el 5,5 % de la población padece de Diabetes. La magnitud de la misma está en aumento, debido al incremento de factores como la obesidad, el sobrepeso, el sedentarismo y los hábitos inadecuados de alimentación. De los dos tipos de Diabetes que se presenta, la diabetes tipo II representa el 90% de los diabéticos mientras que la diabetes tipo I se produce en cerca del 10% de los diabéticos. Según el Ministerio de Salud (Minsa), cada año se detectan entre 80 a 100 mil nuevos casos de diabetes en nuestro país. Por lo que se estima que para el 2024 este mal seguirá avanzando de forma progresiva hasta alcanzar un millón 721.893 afectados.

El problema de la Diabetes es que no es una enfermedad caracterizada por un solo cuadro clínico, sino que al ser crónica, genera una serie de complicaciones sistémicas que a la larga requiere de diferentes tratamientos y uso de variados medicamentos. La diabetes se puede asociar con complicaciones agudas importantes, como la precipitación de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas, la hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a daños a largo plazo, que provocan disfunción y fallo de varios órganos: en especial, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Molecularmente, la diabetes es una enfermedad que está caracterizada por un estado de resistencia a la insulina, dos teorías sobre las causas de este estado son la sobrecarga nutricional, lo cual activa quinasas de serina que luego fosforilan proteínas de la cascada de señalización de la insulina y bloquean su actividad; y la inflamación, que se produce al incrementarse el tejido adiposo, el cual secreta citoquinas tales como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6) que actúan bloqueando la señalización de la insulina.

Asociado a este estado resultante, está la disfunción mitocondrial, la cual causa un estado generalizado de estrés oxidativo en el organismo debido a la hiperglicemia que causa una sobreproducción (mitocondrial) de superóxidos y radicales libres.

Este estrés provoca daño en el ADN, senescencia retinal y renal y un mayor riesgo de malignidad epitelial. Sampson y Huge en el 2006 sugirieron que el daño oxidativo del ADN tienen efectos adversos sobre los telómeros.

Pero, ¿qué son los telómeros y qué relación tiene con la diabetes? Los Telómeros son regiones en los extremos de los cromosomas, con secuencias repetidas de ADN ricas en TTAGGG y son esenciales en la replicación del ADN y el mantenimiento de la integridad genómica. Los telómeros actúan como un reloj biológico que determina el tiempo de vida de una célula al acortarse conforme ocurren las divisiones celulares, una vez que el telómero llega a una longitud corta (longitud crítica) la célula ya no se divide más y muere.

La disfunción de los telómeros o el daño causado sobre ellos provocan a un mal funcionamiento de la célula y a su posterior muerte (apoptosis) por lo que se le considera un factor clave en el envejecimiento celular. Tal y como Sampson y colaboradores sugirieron, el desgaste telomérico provocado por el estrés oxidativo y la hiperglicemia conlleva a fenotipos de senescencia prematura en personas con Diabetes tipo 2.

Sin embargo, los datos sobre el tamaño de los telómeros en pacientes con DT2 es escasa, salvo por estudios en los que se evaluaron con pequeñas cohortes pertenecientes a una sola etnia, como en el caso de Jeanclos et al. y Sampson et al. Hasta la actualidad solo un estudio ha examinado una gran cohorte y etnias como la caucásica, africana y asiática, el estudio de

	<p>Salpea et al.</p> <p>Uno de los productos bandera de nuestro país es el Maíz morado, el cual es una importante fuente de antocianinas, a las cuales le han sido atribuidas numerosas actividades biológicas, como antioxidantes, anticancerígenas, antiinflamatorias, sin embargo los estudios sobre los efectos de las antocianinas específicamente extraídas del maíz morado en la Diabetes, son muy escasos, salvo por trabajos de Min-Kyung Kang et al. y Li Ging y colaboradores.</p> <p>El presente proyecto busca estudiar la relación que existe entre la condición de padecer Diabetes mellitus tipo 2 y el desgaste acelerado de los telómeros, así como el posible efecto protector de las antocianinas ante el envejecimiento prematuro.</p>
8	<p><b>Perfil epidemiológico del consumo de plantas medicinales en el Perú, Etapa I: Población adulto mayor del distrito de la Molina, Provincia de Lima. Investigador Principal:</b> Dr. Alberto Alcibiades Salazar Granara</p> <p><b>Co-Investigadores:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Dra. Berta Loja Herrera, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina.</p> <p><b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Dr. Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b></p> <p>Existe la falsa percepción de que los productos a base de plantas son inocuos e incluso ventajosos por su supuesto carácter natural. Este razonamiento es poco compatible con el hecho de que su efecto terapéutico se atribuya a su contenido en principios activos con actividad farmacológica.</p> <p>Pero en la práctica, todos los productos a base de plantas medicinales y no sólo aquellos pocos que tienen la consideración de medicamentos, son vendidos en las farmacias o demás establecimientos respondiendo a la demanda de efectos terapéuticos por el público.</p> <p>Los efectos terapéuticos buscados pueden ser laxantes, hipnóticos, diuréticos, antidepresivos, o incluso remedios mágicos para dejar de roncar, síntoma que genera el consumo de múltiples productos, a menudo sustituyendo a diagnósticos y tratamientos médicos apropiados.</p> <p>Este panorama se manifiesta en todo el mundo, un ejemplo se encuentra en la encuesta a 515 consumidores de hierbas en el Reino Unido en donde se encontró que el 26% consultaría a su médico si sospechase que sufre una reacción adversa causada por un fármaco prescrito por el médico y dispensado en una oficina de farmacia, pero no para una reacción similar a una hierba medicinal.</p> <p>Se han reportado casos de la toxicidad de algunos productos herbolarios en todo el mundo. Se ha identificado a las plantas medicinales del género <i>Aristolochia</i>, de uso tradicional en China mayormente y en Europa, de producir nefrotoxicidad grave e irreversible, causando insuficiencia renal terminal. Asimismo un producto del té verde (<i>Exolise</i>), el cual se usaba como tratamiento complementario en dietas de adelgazamiento para personas con exceso de peso, fue retirado del mercado Europeo a raíz de 4 casos en España y 9 casos en Francia de hepatotoxicidad grave.</p> <p>El adulto mayor, establecido a partir de los 60 años por la constitución peruana, es más propenso al consumo de plantas medicinales como también a las consecuencias adversas que estas puedan traer. Con el envejecimiento, la difusión, la distribución y particularmente la distribución de los medicamentos disminuyen con la edad, de ahí que su prevalencia sea significativamente más alta en este grupo de edad.</p> <p>En un estudio llevado a cabo en el valle del Mezquital, Hidalgo (México), se determinó que el consumo de plantas medicinales por parte del adulto mayor eran para problemas de insomnio y estrés, tales como: manzanilla (<i>matricaria recutita</i>), azahar (<i>citrus aurantium</i>), tila (<i>tilia occidentales</i>), valeriana (<i>valeriana officinalis</i>) y pasiflora (<i>pasiflora incarnata</i>). Asimismo consumen regularmente el ajo (<i>allium sativum</i>) fresco y encapsulado (en polvo) para dolores óseos y articulares, el nopal (<i>opuntia microdasys</i>) crudo y guisado para la diabetes mellitus y el alpiste (<i>phalaris canarienses</i>) en cocción para la hipertensión arterial.</p> <p>Sin embargo a pesar que hay pruebas científicas de la utilidad de dichos productos, se han señalado en países como Estados Unidos que más del 60% de ancianos que consumen productos herbolarios o naturistas no les informan a sus médicos el consumo de los mismos</p>

	<p>por considerarlos inocuos, lo cual constituye un riesgo relevante para la salud.</p> <p>La interacción medicamento y planta medicinal es un punto a tomar en cuenta ya que este sector de edad por lo general consume más de un medicamento al día, esto añadido a las plantas medicinales puede ocasionar reacciones adversas. El adulto mayor por lo general consume medicamentos como antihipertensivos, hipoglucemiantes, antiinflamatorios, antiagregantes plaquetarios, antiácidos, diuréticos, vasodilatadores, hipolipemiantes, expectorantes, antigotosos, etc.</p> <p>No hay que dejar de lado los productos usados para reducir los efectos de la menopausia. Esto se logra aumentando el consumo de estrógeno. La soja se utiliza en este ámbito debido a su actividad estrogénica. Lo lamentable de este hecho es que se acepta su eficacia sin exigir el mismo nivel de conocimiento sobre sus riesgos que se exige al 17- beta-estradiol usado para el mismo fin.</p> <p>El consumo conjunto de medicamentos alópatas y plantas medicinales ha sido recientemente investigado y se han encontrado interacciones peligrosas como el Gingko biloba y el ajo que si se administra conjuntamente con la AAS o ácido acetilsalicílico, o con la vitamina E pueden producir hemorragias. Otro factor de riesgo es la presencia de metales pesados o sustancias adulteradas en productos herbolarios.</p> <p>En este sentido, es innegable el papel clave que desempeñan las plantas medicinales en el mantenimiento de la salud para la población mundial, sin embargo la carencia de inspección y regulación de sus principios activos, la falta de evidencias científicas sobre su inocuidad, el limitado o nulo control de calidad por los organismos gubernamentales de salud para su procesamiento y distribución comercial, así como la difusión y promoción irresponsable de los distribuidores y vendedores al señalar que por ser “productos naturales” son inocuos, ha propiciado paradójicamente que en el ámbito gerontológico se los considere como un riesgo para la salud, sobre todo cuando se analiza el grupo de productos denominados como “medicamentos anti-envejecimiento”.</p> <p>Es por esta razón que sería adecuado que los productos herbolarios y naturistas se ajusten a normas de salud y calidad como ocurren con los medicamentos alopáticos y se realicen estudios descriptivos para conocer las plantas medicinales que con frecuencia consumen los adultos mayores del país y los fármacos con los que usualmente los usan conjuntamente. Esta investigación busca realizar un estudio descriptivo transversal sobre la su población de adultos mayores de la Molina, la cual abrirá paso a futuras investigaciones a nivel departamental (sobre la ciudad de Lima), teniendo como objetivo un estudio a nivel Nacional.</p>
9	<p><b>Registro y comparación de los usos medicinales de las plantas, entre pobladores de las comunidades indígenas y curanderos del Perú. Investigador Principal:</b> Dra. Berta Loja Herrera.</p> <p><b>Co-Investigadores:</b> Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara, Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina.</p> <p><b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b> Es ampliamente conocido que la riqueza biológica invaluable de América Latina se pierde a una tasa sin precedentes, a través de un proceso inexorable de conversión de los ecosistemas en tierras agrícolas o de pastoreo, a menudo bastante ineficientes, o por la sobreexplotación de los recursos forestales de la región</p> <p>El Perú es un país que posee una gran diversidad florística, debido a que presenta diversas ecoregiones. Asimismo se puede mencionar, que el poblador rural peruano posee amplio conocimiento autóctono de sus recursos vegetales.</p> <p>La Medicina tradicional o etnomedicina representa una serie de prácticas empíricas incluidas en el conocimiento de un grupo social frecuentemente transmitidas oralmente de una generación a otra con la intención de resolver problemas de salud. Es una alternativa muy importante a la medicina occidental y está fuertemente conectada a creencias y prácticas religiosas de la respectiva cultura. El conocimiento de plantas medicinales o herbolaria es un componente muy importante de la medicina tradicional.</p> <p>En una época de explosión en la investigación farmacológica es fácil de olvidar que las plantas</p>

	<p>medicinales todavía sigan jugando un papel preponderante en el cuidado de la salud primaria de 80% de la población del mundo que vive en los países en desarrollo. Además los productos naturales, y los medicamentos derivados de ellos, también constituyen un elemento esencial en el sistema de cuidado de la salud del restante 320% de la población mundial.</p> <p>El conocimiento tradicional ha probado ser una fuente importante para drogas terapéuticas. Muchos antibióticos, tranquilizantes, sedantes, anestésicos, analgésicos y laxantes provienen de ese origen.</p> <p>La Etnobotánica, parte de la ciencia de la Botánica, se ocupa de las plantas que fueron usadas por el hombre antiguo tanto en su alimentación, como en todas sus manifestaciones culturales, inquiriendo en el origen, domesticación, variabilidad y dispersión de las mismas. El objetivo de este proyecto es estudiar el estado en que se encuentra el conocimiento autóctono del reino vegetal y los métodos indígenas que aún existen, para el manejo de la flora.</p>
10	<p><b>Evaluación de la eficacia sobre la nocicepción de los medicamentos Metformina, Pioglitazona, Nifedipina y Enalapril, en individuos peruanos con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo II y/o hipertensión arterial.</b></p> <p><b>Investigador Principal:</b> Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara</p> <p><b>Co-Investigadores:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Dra. Berta Loja Herrera, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina.</p> <p><b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Dr. Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b> La diabetes mellitus tipo II y la hipertensión arterial primaria, son dos patologías crónicas no transmisibles, que presentan una alta carga de morbilidad y mortalidad en el Perú, y en el mundo. La alta morbimortalidad a las que se asocian estas enfermedades, se deben principalmente a las complicaciones que conllevan, como por ejemplo: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, desordenes cerebro vascular, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, neuropatías periféricas, entre otros.</p> <p>En la actualidad, existe una amplia gama de medicamentos empleados para el control de estas enfermedades, cuyos usos son en especial reconocidos por controlar los niveles de glicemia y las constantes de la presión arterial en límites de normalidad, sin embargo; recientemente se está proponiendo el uso alternativo de estos medicamentos, para indicaciones terapéuticas diferentes a las antes descritas, en base al avance de sus mecanismos moleculares de acción. Así, existen estudios preliminares que han demostrado la influencia o intervención de los medicamentos antidiabéticos Metformina y Pioglitazona, y de los medicamentos antihipertensivos Nifedipina y Enalapril, en cascadas o vías de la inflamación y la nocicepción, siendo la mayor parte de estas evidencias, estudios de laboratorio y estudios clínicos - epidemiológicos, dejando en el lindero la potencial exploración clínica de la eficacia de estas drogas a nivel de la nocicepción.</p> <p>Es interesante resaltar que el dolor per-se, es un síntoma y signo muy frecuente, que prácticamente esta imbricado en todas las condiciones nosológicas que el médico atiende en el día a día de su praxis; sin embargo, es de especial interés el nivel de nocicepción en patologías como la diabetes mellitus tipo II y la hipertensión arterial primaria, debido al compromiso neuropático al que conllevan estas enfermedades, por lo que, además de explorar la potencial eficacia antinociceptiva de los medicamentos antes nombrados, es posible también explorar características de la nocicepción en estos tipos de pacientes, que podrían contribuir a entender aspectos de la fisiopatología de estas enfermedades.</p> <p>En este proyecto se plantea realizar un ensayo clínico de fase II, que consistirá en explorar la eficacia antinociceptiva de los medicamentos Metformina, Pioglitazona, Nifedipina y Enalapril, en pacientes peruanos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II y/o hipertensión arterial primaria.</p>
11	<p><b>Interacciones farmacológicas agudas sobre la presión arterial, entre medicamentos antihipertensivos, antiobesidad, antidiabéticos y plantas medicinales con propiedades sobre la presión arterial, el dolor y la inflamación.</b></p> <p><b>Investigador Principal:</b> Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara</p>

	<p><b>Co-Investigadores:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Dra. Berta Loja Herrera, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina.</p> <p><b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Dr. Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b> En el Perú se reconoce a las plantas medicinales, debido a que estas se emplean de forma tradicional y empírica en la población, para tratar problemas de salud, inclusive, en algunas regiones del país es la única forma de tratamiento accesible.</p> <p>En contraste, el sistema de salud peruano y del mundo occidental se caracteriza por la utilización de medicamentos para tratar las enfermedades, debido a que estos presentan un conocimiento científico de la eficacia y seguridad los mismos.</p> <p>Sin embargo, en la realidad se observa el empleo mixto de ambas formas de medicina, esta situación podría llevar a situaciones de riesgo, puesto que las personas conciben a las plantas medicinales como naturales o no dañinas, con ello es frecuente el uso concomitante de plantas y medicamentos.</p> <p>El combinar medicamentos comunes con plantas medicinales, teóricamente es exponencialmente de más riesgo, puesto que una planta medicinal contiene componentes químicos, por lo tanto, estos pueden combinarse o interactuar con medicamentos empleados en enfermedades crónicas como los antihipertensivos, antidiabéticos y antiobesidad, inclusive la combinación de estos medicamentos también podría devenir en efectos tóxicos.</p> <p>Por esto, estas posibles combinaciones pueden generar efectos letales, tóxicos, adversos, indeseados, aunque también, cabe la posibilidad de que acarree efectos benéficos.</p> <p>En otros continentes como Norteamérica, Europa, y Asia, estudios demostraron el riesgo del uso concomitante de plantas medicinales y medicamentos, por ejemplo es contraindicado el consumo concomitante de Warfarina y plantas medicinales como Ginkgo Biloba, Ajo, Ginseng, Jengibre y otros, ya que pueden devenir en muerte por efectos a nivel de la coagulación sanguínea.</p> <p>Por otra parte, en el Perú existen reportes de investigaciones pre clínicas de los efectos farmacológicos de diferentes plantas medicinales peruanas como el Chuchuhuasi, Piñón blanco, Chocho, Maca, Uña de gato etc., pero es nulo el conocimiento de estudios experimentales del uso concomitante de plantas medicinales y medicamentos con efectos cardiovasculares.</p>
12	<p><b>Diferencias fitoquímicas de productos medicinales naturales antidiabéticos, hipertensivos, hipolipemiantes y antiobesidad, procedentes del comercio, formal e informal del Perú. Etapa I, provincia de Lima, distritos de La Molina, San Borja y Lince.</b></p> <p><b>Investigador Principal:</b> Dra. Berta Loja Herrera.</p> <p><b>Co-Investigadores:</b> Mg. Ángel Tito Alvarado Yarasca, Dr. Alberto Alcibíades Salazar Granara, Bach. Emily Marisol Toscano Guerra, Tec. Carlos Pante Medina.</p> <p><b>Colaboradores:</b> Dr. Frank Lizaraso Caparó, Napoleón Paredes Pérez.</p> <p><b>Resumen:</b> La venta de plantas medicinales es un evento cotidiano que acarrea un riesgo en el ámbito de la salud pública, debido a que el consumo por parte de las poblaciones para manejar sus enfermedades, principalmente las de carácter crónico como por ejemplo la diabetes, hipertensión arterial entre otros, frecuentemente es empírico y usualmente buscando más de una propiedad medicinal y considerando a estos productos como naturales e inocuos.</p> <p>Las plantas medicinales presentan metabolitos secundarios o fitoquímicos, moléculas de bajo peso molecular como los alcaloides, flavonoides, taninos entre otros, los que a su vez interactúan con los sistemas biológicos del hombre tales como enzimas, receptores de membrana, proteínas transportadoras, mensajeros intracelulares entre otros y de esta forma producir sus efectos terapéuticos pero también los deletéreos, estos últimos son los menos investigados y reconocidos por las personas.</p> <p>Sumándose a esta realidad se presentan 2 tipos de adquisición de estos productos, uno por medio de la venta formal (con regulación de los estados por medio de leyes) y otro por medio de la venta informal (sin regulación del estado o fuera de la ley); técnicamente la venta formal es regulada, y sometida a estándares de calidad y seguridad para el usuario, mientras que la</p>

	venta informal evade todo esto.
	Por tanto, es posible, que productos naturales medicinales, empleados para enfermedades que presentan una alta carga de morbilidad en nuestra sociedad, como lo son la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia, y la obesidad, presenten diferencias fitoquímicas que finalmente puedan reflejarse en efectos terapéuticos ineficientes, adversos o hasta tóxicos. En este proyecto se plantea explorar y comparar la fitoquímica de productos naturales medicinales, con propiedades antidiabéticas, antihipertensivas, hipolipemiantes, y antiobesidad, procedentes de la venta formal e informal del Perú, iniciando esta primera fase en la provincia de Lima.