

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



“EFECTO GASTROPROTECTOR DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE *Plantago major* “LLANTÉN” Y DE *Piper aduncum* “MATICO” SOBRE LA MUCOSA GÁSTRICA DE RATAS ALBINAS CON GASTRITIS AGUDA INDUCIDA, AREQUIPA-2019”

Tesis presentada por las Bachilleres:

Galvez Castro, Sharon Katherine

Jácono Gallegos, Yamilet Gisela

Para optar el Título Profesional de:

Químico – Farmacéutico

Asesor:

Mgter. Guillen Núñez, María Elena

Arequipa- Perú

2022

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FARMACIA Y BIOQUIMICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 12 de Julio del 2022

Dictamen: 006239-C-EPFyB-2022

Visto el borrador del expediente 006239, presentado por:

2013600192 - GALVEZ CASTRO SHARON KATHERINE

2013222322 - JÁCOBO GALLEGOS YAMILET GISELA

Titulado:

**EFECTO GASTROPROTECTOR DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE PLANTAGO MAJOR
"LLANTÉN" Y DE PIPER ADUNCUM
"MATICO" SOBRE LA MUCOSA GÁSTRICA DE RATAS ALBINAS CON GASTRITIS AGUDA
INDUCIDA, AREQUIPA-2019**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**0432 - VELASCO LOZANO GABY JOSEFINA
DICTAMINADOR**



**0838 - CARDENAS GARCIA JAIME DANTE
DICTAMINADOR**



**0858 - TORRES VELA FERNANDO ANTERO
DICTAMINADOR**



DEDICATORIA

Primeramente, dedicado a Dios, por ser la fuerza e inspiración para continuar este proceso de obtener mis anhelos.

A mis padres Rogelio e Ysela por su apoyo incondicional, comprensión y por siempre darme ánimos para seguir avanzando.

A mi hermano Mauricio por enseñarme a ser perseverante y nunca rendirme

A mi familia por darme ánimos y su apoyo durante el proceso de la elaboración de la tesis. Gracias.

YAMILET

Agradezco a Dios por ser mi fortaleza y ayudarme a cumplir cada meta propuesta.

Esta tesis está dedicada a mi mamá Segunda por su amor y ejemplo de perseverancia.

A mis padres Joaquín y Verónica, por su esfuerzo, apoyo y confianza brindada todos estos años, motivándome siempre a ser mejor.

A mi hermano Joaquín por estar siempre conmigo y acompañarme en este proceso.

SHARON

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a la Universidad Católica de Santa María por brindarnos el conocimiento a lo largo de estos años y también permitimos usar sus instalaciones para realizar este trabajo de investigación.

A nuestra asesora la Mgter. María Elena Guillen Núñez, por su apoyo constante y brindarnos todos sus conocimientos en el área.

A nuestros jurados Dr. Jaime Dante Cárdenas García, a la Dra. Gaby Josefina Velasco Lozano y el Mgter. Fernando Torres Vela; por sus enseñanzas en el transcurso de la carrera y ser un ejemplo para ser mejores profesionales.

A la Dra. Gladys Núñez Zevallos y Dra. Claudia Mares Cuadros encargadas de realizar la evaluación microscópica y macroscópica de los estómagos de los animales de experimentación.

Al Blgo. Leoncio Marino Herrera, director del Herbariu Arequipense (HUSA), por realizar la identificación y clasificación taxonómica de las plantas usadas para el estudio.

MUCHAS GRACIAS

ÍNDICE

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
INTRODUCCIÓN	XII
HIPÓTESIS	XIII
OBJETIVOS	XIV
CAPITULO I	1
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1. Aparato digestivo	1
1.1.1. Estómago	1
1.1.1.1. Anatomía del estómago	1
1.1.1.2. Capas del Estómago	2
1.1.1.3. Tipos celulares de la mucosa gástrica	2
1.1.1.4. Glándulas de la mucosa gástrica	3
1.1.1.5. Principales hormonas que controlan la digestión	3
1.1.2. Gastritis	4
1.1.2.1. Gastritis aguda	4
1.1.2.2. Gastritis crónica	5
1.2. Fármacos antiulcerosos	5
1.2.1. Antiácidos	6
1.2.2. Antagonistas del receptor H ₂	6
1.2.3. Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	6
1.2.4. Fármacos citoprotectores	7
1.2.5. Análogos de prostaglandinas	8
1.3. Tratamiento para <i>H. pylori</i> en la úlcera péptica	8
1.3.1. Tratamiento no farmacológico	9
1.4. Omeprazol	9
1.5. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	10
1.5.1. Ketorolaco	11
1.5.1.1. Llantén " <i>Plantago major L.</i> "	13
1.5.1.2. Matico " <i>Piper aduncum L.</i> "	15

CAPÍTULO II.....	17
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
2.1. Lugar de la investigación	17
2.2. Materiales	17
2.2.1. Material de laboratorio	17
2.3. Equipos.....	17
2.4. Reactivos	18
2.5. Material biológico.....	18
2.5.1. Material vegetal.....	18
2.5.2. Animales de experimentación.....	18
2.6. Métodos.....	19
2.6.1. Procesamiento del material vegetal.....	19
2.6.1.1. Recolección	19
2.6.1.2. Selección	19
2.6.1.3. Dsecación y pulverización.....	19
2.7. Obtención de los extractos etanólicos por el método de percolación.....	19
2.8. Determinación de fenoles totales en los extractos de <i>Plantago major L.</i> “Llantén” y <i>Piper aduncum L.</i> “Matico”	20
2.9. Determinación de la capacidad antioxidante en los extractos de <i>Plantago major L.</i> “Llantén” y <i>Piper aduncum L.</i> “Matico”	21
2.10. Preparación de los animales de experimentación.....	23
2.10.1. Producción experimental de úlcera gástrica con ketorolaco.....	23
2.10.2. Evaluación del efecto gastro protector de los extractos de <i>Plantago</i> <i>major L.</i> y <i>Piper aduncum L.</i>	23
2.10.2.1. Diseño experimental	23
2.10.2.2. Evaluación microscópica.....	24
2.10.2.3. Evaluación macroscópica	25
2.11. Análisis estadístico	26
CAPÍTULO III	27
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
3.1. Fenoles totales en extractos de Matico y Llantén.....	27
3.2. Capacidad antioxidante en extractos de Matico y Llantén.....	31
3.3. Efecto Gastroprotector	36

3.3.1. Grupo Blanco	36
3.3.2. Grupo patrón (Gastritis inducida con Ketorolaco 15 mg/kg)	37
3.3.3. Efecto preventivo evaluado con <i>Plantago major</i> L. "Llantén" (Grupo Preventivo 1).....	38
3.3.4. Efecto curativo evaluado con <i>Plantago major</i> L. "Llantén" (Grupo Curativo 1)	40
3.3.5. Efecto preventivo evaluado con <i>Piper aduncum</i> L. "Matico" (Grupo Preventivo 2).....	42
3.3.6. Efecto curativo evaluado con <i>Piper aduncum</i> L. "Matico" (Grupo Curativo 2)	44
3.3.7. Efecto preventivo evaluado con omeprazol (Grupo Control 1).....	46
3.3.8. Efecto curativo evaluado con omeprazol (Grupo Control 2).....	48
CONCLUSIONES	55
RECOMENDACIONES	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXOS.....	63
ANEXO 1: Clasificación Taxonómica de <i>Piper aduncum</i> L. "Matico".....	64
ANEXO 2: Clasificación Taxonómica de <i>Plantago major</i> L. "Llantén".....	65
ANEXO 3: Descripción Microscópica y Macroscópica de la mucosa gástrica de las ratas	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de AINES.....	11
Tabla 2. Escala de evaluación de profundidad de daño.....	25
Tabla 3. Escala de evaluación de la gravedad y extensión de lesiones.....	25
Tabla 4. Absorbancias de la curva de calibración para la cuantificación de fenoles totales utilizando ácido gálico como patrón.	27
Tabla 5. Absorbancias y concentración del análisis de fenoles totales en extractos de Matico y Llantén.	29
Tabla 6. Prueba F para varianzas de dos muestras para la concentración de fenoles totales de los extractos de Matico y Llantén.....	30
Tabla 7. Prueba t-student para dos muestras suponiendo varianzas iguales para la concentración de fenoles totales de los extractos de Matico y Llantén.....	31
Tabla 8. Absorbancias de la curva de calibración para la determinación de la capacidad antioxidante por el método DPPH utilizando Trolóx como patrón.	31
Tabla 9. Absorbancias y concentración del análisis de la capacidad antioxidante de los extractos de Matico y Llantén.....	33
Tabla 10. Prueba F para varianzas de dos muestras para la capacidad antioxidante por el método DPPH utilizando Trolóx como patrón.	34
Tabla 11. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales para la capacidad antioxidante de los extractos de Matico y Llantén	35
Tabla 12. Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida	51
Tabla 13. Apariencia de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida.....	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura química del omeprazol.....	9
Figura 2.	Estructura química del ketorolaco	12
Figura 3.	Especie de <i>Plantago major L.</i>	14
Figura 4.	Especie de <i>Piper aduncum L.</i>	16
Figura 5.	Sistema de percolación preparado en el laboratorio.....	20
Figura 6.	Equipo Rotavapor.....	20
Figura 7.	Desarrollo de color en la determinación de fenoles totales en extractos de A) Matico y B) Llantén.....	21
Figura 8.	Decoloración del DPPH para la determinación de la capacidad antioxidante utilizando concentraciones de 0.05 - 1.0 mg/ml de Trolóx.....	22
Figura 9.	Determinación de la capacidad antioxidante utilizando DPPHH en extractos de Matico y Llantén.....	22
Figura 10.	Curva de calibración para la cuantificación de fenoles totales utilizando ácido gálico como patrón.....	28
Figura 11.	Prueba de normalidad de Shapiro Wilk para la concentración de fenoles totales de los extractos de Matico y Llantén.	29
Figura 12.	Curva de calibración para la determinación de la capacidad antioxidante por el método DPPH utilizando Trolóx como patrón.....	32
Figura 13.	Prueba de normalidad de Shapiro Wilk para la capacidad antioxidante en extracto de Matico y Llantén.... ..	34
Figura 14.	A) Evaluación microscópica y B) Evaluación macroscópica del daño gástrico del grupo blanco.....	36
Figura 15.	A) Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida que recibieron de tratamiento ketorolaco 15mg/kg por vía oro faríngea. B) Fotografía del corte histológico.....	37
Figura 16.	Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron tratamiento con ketorolaco 15mg/kg por vía oro faríngea, durante 4 días para producirles lesiones gástricas. A) Daño producido y B) Fotografía del estómago.....	38
Figura 17.	Grado de daño microscópica de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro <i>Plantago major L.</i> "Llantén" 500mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producir las lesiones gástricas.....	39

- Figura 18.** A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron *Plantago major L.* “Llantén” 500 mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco, B) Fotografía de estómago de una rata del grupo Preventivo 1.40
- Figura 19.** Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro *Plantago major L.* “Llantén” 500 mg /kg por vía oro faríngea, durante 10 días después de producir las lesiones gástricas.41
- Figura 20.** A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron *Plantago major L.* “Llantén” 500 mg/kg por vía orofaríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco. B) Fotografía de estómago de una rata del grupo Curativo 1.....42
- Figura 21.** Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro extracto etanólico de *Piper aduncum L.* “Matico” 400 mg/kg/día por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas y 5 días después de la provocación de lesiones gástricas....43
- Figura 22.** A) Evaluación macroscópica del corte histológico de la mucosa gástrica de ratas albinas que recibieron extracto etanólico de *Piper aduncum L.* “Matico” 400 mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producirles las lesiones gástricas con ketorolaco. B) Fotografía de estómago de una rata del grupo preventivo 2.....44
- Figura 23.** Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro recibieron *Piper aduncum L.* “Matico” 400 mg/kg/día por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco.....45
- Figura 24.** A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron *Piper aduncum L.* “Matico” 400 mg/kg/día por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco, B) Fotografía de estómago de una rata del grupo curativo 2.46
- Figura 25.** Grado de daño de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro omeprazol 1mg /kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producir las lesiones gástricas.....47

Figura 26. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron Omeprazol de 1 mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco, B) Fotografía de estómago de una rata del grupo Control 1.....48

Figura 27. A) Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro omeprazol 1 mg /kg por vía oro faríngea, durante 10 días después de producir las lesiones gástricas, B) Microfotografía del corte histológico.49

Figura 28. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron Omeprazol de 1 mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles la lesiones gástricas con Ketorolaco, B) Fotografía de estómago de una rata del grupo Control 2... ..50

Figura 29. Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida.51

Figura 30. Apariencia de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida.52

Figura 31. Porcentaje de eficacia de los grupos preventivos y curativos según evaluación microscópica.....59

Figura 32. Porcentaje de eficacia de los grupos preventivos y curativos según evaluación macroscópica.....59

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo comparar el efecto gastroprotector de los extractos etanólicos de *Plantago major L.* “Llantén” y de *Piper aduncum L.* “Matico” sobre la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida por ketorolaco.

Los materiales y métodos consisten en la preparación de los extractos etanólicos de hojas secas de las especies por el método de percolación, se procedió a evaporar los extractos en el equipo de rotavapor a 200rpm a una temperatura promedio de 60°C. Se trabajó con 40 ratas machos *Winstar albino*, clasificados en ocho grupos de cinco especímenes: grupo blanco, grupo patrón, dos grupos preventivos, dos grupos curativos, y finalmente grupo control; recibiendo una dieta normal y agua a libertad. Finalizado el tratamiento fueron sacrificados para visualizar la histología gástrica y realizar la evaluación microscópica según la escala Lacy e Ito y la evaluación macroscópica según la escala Coleman et al. Para la determinación de fenoles totales se utilizó el método Folin-Ciocalteu, utilizando como estándar ácido gálico (AG) y para la determinación de la capacidad antioxidante se utilizó el método 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), utilizando como estándar Trolox(T).

Los resultados indican que el efecto gastroprotector del extracto de Llantén del grupo curativo no presentó daño microscópico y macroscópico, el omeprazol presentó 20% de daño microscópico y macroscópico, mientras que el extracto de Matico presentó 60% de daño microscópico y 20% de daño macroscópico. El grupo preventivo del extracto de Llantén presentó 60% de daño microscópico y macroscópico, el omeprazol 40% daño microscópico y 20% macroscópico, mientras que el extracto de Matico presentó 100% de daño microscópico y 60% de daño macroscópico.

La concentración de fenoles totales del extracto de Matico es 164.58 ± 5.96 mg equivalente Ác. Gálico (EAG/L) y el extracto de Llantén 99.40 ± 1.61 mg EAG/L ($p \leq 0.05$). Al analizar la capacidad antioxidante el extracto de Llantén mostró 11.87 ± 0.14 mg equivalente a Trolox (ET/mL) y el extracto de Matico 8.89 ± 0.12 mg ET/mL ($p \leq 0.05$).

Se concluyó que existe diferencia entre los extractos etanólicos, de las especies, donde se evidenció mayor efecto gastroprotector curativo de hojas de *Plantago major L.* “Llantén” a comparación de *Piper aduncum L.* “Matico”.

Palabras Clave: Llantén, Matico, efecto gastroprotector, efecto preventivo, efecto curativo.

ABSTRACT

The objective of this research work was to compare the gastroprotective effect of the ethanolic extracts of *Plantago major L.* "Llantén" and *Piper aduncum L.* "Matico" on the gastric mucosa of albino rats with acute gastritis induced by ketorolac. The materials and methods consist of the preparation of the ethanolic extracts of dry leaves of the species by the percolation method, the extracts were evaporated in the rotary steam equipment at 200rpm at an average temperature of 60°C. We worked with 40 male *albino Winstar* rats, classified into eight groups of five specimens: white group, standard group, two preventive groups, two curative groups, and finally a control group; receiving a normal diet and water freely. At the end of the treatment, they were sacrificed to visualize the gastric histology and perform the microscopic evaluation according to the Lacy and Ito scale and the macroscopic evaluation according to the Coleman et al scale. For the determination of total phenols, the Folin-Ciocalteu method was used, using gallic acid (AG) as standard, and for the determination of antioxidant capacity, the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) method was used, using as standard Trolox(T). The results indicate that the gastroprotective effect of the Llantén extract from the curative group did not present microscopic and macroscopic damage, omeprazole presented 20% microscopic and macroscopic damage, while the Matico extract presented 60% microscopic damage and 20% macroscopic damage. The preventive group of the Llantén extract presented 60% microscopic and macroscopic damage, omeprazole 40% microscopic damage and 20% macroscopic damage, while the Matico extract presented 100% microscopic damage and 60% macroscopic damage. The total phenol concentration of the Matico extract is 164.58 ± 5.96 mg Ac equivalent. Gallic (EAG/L) and Plantain extract 99.40 ± 1.61 mg EAG/L ($p \leq 0.05$). When analyzing the antioxidant capacity, the Llantén extract showed 11.87 ± 0.14 mg equivalent to Trólox (ET/mL) and the Matico extract 8.89 ± 0.12 mg ET/mL ($p \leq 0.05$). It was concluded that there is a difference between the ethanolic extracts of the species, where a greater curative gastroprotective effect of *Plantago major L.* "Llantén" leaves was evidenced compared to *Piper aduncum L.* "Matico".

Keywords: Plantain, Matico, gastroprotective effect, preventive, curative.

INTRODUCCIÓN

Desde tiempos antiguos el uso de remedios naturales ha sido utilizado para el alivio y/o curación de algunos problemas de salud, y estos conocimientos fueron transmitidos de generación en generación (1). Sin embargo, aún no existe evidencia científica suficiente como para incluir a la medicina tradicional en los protocolos de salud (2). Por esto, algunos países vienen ejecutando estudios relacionados a la validación del usos de plantas medicinales para su introducción a su Sistema Nacional de Salud (3). Además, se sabe que diferentes medicamentos que se utilizan hoy en día fueron desarrollados a partir de descubrimientos realizados al estudiar a las plantas medicinales (4).

Actualmente el uso de plantas medicinales está siendo muy útil para tratar diferentes enfermedades entre ellas la úlcera péptica (EUP) patología común de problema gastrointestinal, el cual se caracteriza por daño de la mucosa (5).

La alta incidencia de enfermedades asociadas a problemas gastrointestinales producida por diferentes factores, hizo necesario el uso de alternativas naturales para su tratamiento. Las especies *Plantago major* L. “Llantén” y *Piper aduncum* L. “Matico” son empleados por la medicina tradicional para diferentes trastornos entre estos gastrointestinales, pero es necesario realizar más estudios que corroboren y avalen el efecto gastroprotector (6).

En el Perú existen varios estudios que evalúan el efecto gastroprotector de *Plantago major* L. “Llantén”, sin embargo, no se le ha asociado con *Piper aduncum* L. “Matico”. En la actualidad los profesionales de la salud, debemos considerar brindar una mejor atención y ofrecer diferentes alternativas de solución definitiva a las diferentes patologías, teniendo en cuenta que existe evidencia científica previa, para velar por la salud de las personas.

Es así que esta investigación pretende ser un aporte para la medicina tradicional, y así permitir desarrollar nuevas formas farmacéuticas y de esta manera brindar una nueva alternativa a problemas relacionados con la gastritis aguda.

HIPÓTESIS

Debido a que *Plantago major* L. “Llantén” y *Piper aduncum* L. “Matico” son especies vegetales muy utilizadas en la medicina tradicional para hacer frente a diversas patologías, es probable, demostrar que el extracto etanólico de hojas de estas dos especies presentan efecto gastroprotector sobre la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar el efecto gastroprotector de los extractos etanólicos de hojas de *Plantago major* L. “Llantén” y *Piper aduncum* L. “Matico” sobre la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida.

Objetivos específicos

- Determinar la presencia de fenoles totales en los extractos etanólicos de hojas de *Plantago major* L. “Llantén” y *Piper aduncum* L. “Matico” por el método de Folin-Ciocalteu.
- Determinar la capacidad antioxidante en los extractos etanólicos de hojas de *Plantago major* L. “Llantén” y *Piper aduncum* L. “Matico” por el método de DPPH.
- Evaluar el efecto gastroprotector curativo y preventivo del extracto etanólico de hojas de *Plantago major* L. “Llantén” comparado con Omeprazol.
- Evaluar el efecto gastroprotector curativo y preventivo del extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum* L. “Matico” comparado con Omeprazol.

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1.1. Aparato digestivo

El aparato digestivo es un conjunto de órganos que se encargan de recibir, descomponer y absorber nutrientes de los alimentos y líquidos. Para que eso suceda es necesario que existan una serie de fenómenos a lo largo del proceso donde cada parte juega un papel importante(7). Así pues, los alimentos ingeridos avanzan por el tubo digestivo por acción de gravedad y peristaltismo, a su vez este último impulsa los alimentos por combinación de contracción muscular o relajación de la misma y los esfínteres evitan el retroceso del alimento por reflujo(8). Aunque algunos órganos no están considerados parte del aparato digestivo, también están implicados en procesos de digestión, como son: lengua, glándulas salivales, páncreas, hígado y vesícula biliar. Los órganos implicados en el proceso digestivo son: boca, esófago, estómago, intestino delgado y grueso(9).

1.1.1. Estómago

El estómago es una dilatación del aparato gastrointestinal, situado debajo del diafragma y mide aproximadamente 25cm de longitud y 10 cm de ancho, ello puede variar de acuerdo a la persona. Se encuentra condicionado por dos esfínteres, el superior e inferior. El esfínter esofágico superior o cardias, es pequeño y se localiza en la unión del esófago con el estómago, donde se encuentran las glándulas secretoras de moco; mientras que el esfínter esofágico inferior o píloro se encuentra en la unión del conducto pilórico y del duodeno.

La función del estómago es segmentar y combinar los alimentos con el jugo gástrico para luego con ayuda de enzimas y ácido clorhídrico lo desintegren y así liberarlo a los intestinos a una velocidad que permita a éstos procesarlos (7).

1.1.1.1. Anatomía del estómago

Partes del estómago:

- Cardias: Pequeña región localizada en la unión esófago estómago, puerta de entrada del alimento al estómago.
- Fundus: Está localizado a la izquierda del cardias, es la porción dilatada del estómago, con forma de cúpula.

- Cuerpo: Representa la mayor parte del estómago, se extiende desde el fundus hasta el antro pilórico.
- Antro: Tiene forma de embudo, presenta una capa circular de musculo liso encargado de realizar el vaciamiento gástrico hacia el píloro.
- Píloro: Localizado en la parte inferior, también conocido como canal pilórico que da paso al duodeno, realizándose el vaciamiento gástrico(14).

Curvaturas del estómago:

- Curvatura mayor: Es la curvatura más grande, localizada a la izquierda del estómago. Empieza en el cardias, entre el borde del esófago y fondo gástrico.
- Curvatura menor: Es la curvatura más pequeña, con forma cóncava, localizada a la derecha del estómago. Presenta una incisura angular, que marca la línea de intersección entre cuerpo gástrico y porción pilórica (14).

1.1.1.2. Capas del Estómago

- a) Capa serosa: Es la capa externa que cubre las capas musculares, peritoneo visceral.
- b) Capa muscular: Es la capa gruesa que juega un rol importante en la motilidad y la digestión mecánica. La constituyen tres capas:
 - Capa muscular longitudinal o superficial
 - Capa muscular media o circular
 - Capa muscular oblicua o profunda
- c) Capa submucosa: Es la capa formada de tejido conectivo, contiene nervios y vasos sanguíneos.
- d) Capa mucosa: Es la capa compuesta de glándulas mucosas y gástricas, donde encontramos células mucígenas, parietales y principales (14).

1.1.1.3. Tipos celulares de la mucosa gástrica

- Células madre: Se encuentran en pequeñas cantidades, tienen forma cilíndrica con núcleos ovalados. Son células con elevada tasa de mitosis. Suelen reemplazar algunas células mucosas.
- Células mucosas del cuello: Se encuentran en el cuello de las glándulas gástricas, tienen una forma irregular, el moco secretado es diferente a la de las células epiteliales puede tener propiedades antibióticas.

- Células parietales: Se encuentran en el istmo y en el cuello de las glándulas gástricas, tienen forma redondeada o piramidal. Al ser estimuladas producen ácido clorhídrico.
- Células principales: Se encuentran en la región basal de las glándulas, producen la proenzima pepsinógeno y la enzima lipasa.
- Células enteroendocrinas: Se encuentran cerca de la base de las glándulas, se segregan las hormonas serotonina, ghrelina y gastrina (15).

1.1.1.4. Glándulas de la mucosa gástrica

- Glándulas fúndicas u oxínticas: Son glándulas que presentan tres porciones: cuello, cuerpo y fondo. Existen cuatro tipos de células: las células mucosas del cuello, las células parietales de forma piramidal que son voluminosas y son las únicas que secretan ácido clorhídrico, las células principales que tienen forma prismática que son numerosas y secretan pepsinógeno, las células enterocromafines que se encuentran en recesos profundos de las glándulas gástricas que secretan histamina.
- Glándulas cardiales: Son glándulas tubulares y sus células secretan principalmente moco (7).

1.1.1.5. Principales hormonas que controlan la digestión

- Gastrina: Se encuentran en el antro del estómago y parte alta del intestino delgado. Su función es producir ácido capaz de disolver y digerir los alimentos, también a concentraciones elevadas aumenta la actividad motora gástrica. También estimula la secreción de histamina.
- Secretina: Se encuentra principalmente en el duodeno y parte alta del yeyuno. Su función es que el páncreas secrete jugo digestivo rico en bicarbonato que ayuda a neutralizar el ácido del estómago. También estimula la producción de pepsina en el estómago.
- Colecistocinina: Se producen en el intestino delgado. Su función es que el páncreas produzca enzimas del jugo pancreático, produce contracciones vigorosas en la vesícula biliar expulsando así bilis y fomenta el crecimiento celular normal del páncreas.
- Glucagón: Liberado en la sangre por las células que lo producen en el íleo terminal y colon. Su principal función es estímulo de glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas que conducen a la hiperglicemia (17).

1.1.2. Gastritis

El término gastritis debe hacer referencia exclusivamente a un criterio histológico, que define exclusivamente grados variables de inflamación microscópica del estómago.

Bajo esta denominación deben incluirse aquellas enfermedades inflamatorias agudas o crónicas que afectan el estómago.

Factores etiológicos de la gastritis

- Exógenos: *Helicobacter pylori*, consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINE), consumo excesivo de alcohol, hábito de fumar, agentes cáusticos, irritantes gástricos y radiaciones.
- Endógenos: Acido gástrico y pepsina, jugo pancreático, reflujo biliar crónico, uremia y enfermedades autoinmunes (18).

1.1.2.1. Gastritis aguda

La gastritis aguda se presenta en todas las edades, la característica endoscópica es la presencia de erosiones superficiales en la mucosa gástrica. Estas aparecen como lesiones hemorrágicas múltiples y bien definidas de 3 a 5 mm de diámetro.

Tipos de gastritis aguda:

a) Gastritis aguda erosiva o hemorrágica

La característica representativa es necrosis de la mucosa superficial y hemorragia con presencia o ausencia de infiltrado inflamatorio. Las causas comunes pueden ser:

- Tratamiento con Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES)
- Consumo excesivo de alcohol
- Estrés
- Tratamientos radioterápicos
- Infecciones virales

b) Gastritis aguda flemonosa o supurativa

Este tipo de patología es rara, con un índice elevado de mortalidad, la mayoría de pacientes son asintomáticos. Para diagnosticar esta patología es necesario realizar una biopsia, la tarea del patólogo es correlacionar los datos clínicos, endoscópicos e histopatológicos.

Algunos factores de riesgo en esta patología son:

- Inmunodeficiencias
- Carcinoma gástrico

- Enfermedades oncológicas
- Uso crónico de glucocorticoides (18).

1.1.2.2. Gastritis crónica

La gastritis crónica son todos los procesos inflamatorios crónicos de la mucosa gástrica con o sin atrofia del epitelio glandular, la causa más frecuente suele ser por *Helicobacter pylori*(8). Este tipo de gastritis es más frecuente que la gastritis aguda, es raramente encontrada en niños, pero es muy frecuente en adultos de 20 a 50 años y particularmente en mujeres.

Tipos de gastritis crónica

- a) Gastritis crónica atrófica: Es la inflamación del recubrimiento del estómago, persistente durante un tiempo prolongado.
 - Tipo A: Poco común, afecta el cuerpo y fondo del estómago. Puede causar anemia perniciosa, presenta anticuerpos contra las células parietales y esto sugiera una etiología autoinmune.
 - Tipo B: Más frecuente, afecta la porción antro del estómago. Puede afectar jóvenes y en la mayoría personas adultas, es producida por *Helicobacter pylori*(62).

Los síntomas suelen presentarse como dolor por debajo del esternón, en la región dorsal que puede cambiar de sitio. El apetito generalmente disminuye en la gastritis crónica. Las personas con esta patología experimentan durante la digestión eructos ácidos, náuseas y vómitos; y sed después de comer. La piel de los enfermos esta seca y caliente, particularmente en la palma de las manos, también se presenta una tos pequeña conocida con el nombre de “tos gástrica”.

El diagnóstico de gastritis crónica es realizando endoscopia y revisión de datos histológicos, en donde se observe la mucosa gástrica de manera detallada y dirigidas a biopsias (19).

1.2. Fármacos antiulcerosos

Actualmente existe una gran variedad de fármacos que ayudan a promover la cicatrización por uno o varios mecanismos en combinación, como sucede: reduciendo la secreción del ácido, amortiguando el ácido gástrico secretado, aumentando las defensas intrínsecas de la mucosa o la combinación de algunos de estos factores (20).

1.2.1. Antiácidos

Presenta un amplio grupo de compuestos inorgánicos su característica principal, y acción terapéutica es la neutralización al ácido clorhídrico en la luz gástrica.

Su efecto en ayunas tiene una duración de 15 - 20 minutos, al contrario, si es tomado después de cada comida este neutralizara la acidez gástrica durante 3 – 4 horas.

Se diferencian dos grupos de antiácidos:

- Absorbibles o sistémicos: Se absorbe con facilidad del TGI por lo que provoca alcalosis sistémica. Cuenta con una acción rápida y potente, pero poco duradera. Los más representativos son Bicarbonato sódico y Carbonato sódico.
- No absorbibles o no sistémicos: Poseen una acción lenta y duradera, por lo general sin efecto rebote por lo que pueden ser utilizados en tiempos prolongados.

Dado que en la actualidad tienen un fácil acceso y es de bajo costo es necesario dar a conocer los aspectos farmacológicos de estos medicamentos. Los más representativos son hidróxido de aluminio e Hidróxido de magnesio (20).

1.2.2. Antagonistas del receptor H₂

Tras la creación de la cimetidina usado para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal (EUGD) y enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica, presentaba inconvenientes en el tratamiento tales como interacciones medicamentosas o su acción anti androgénica. Tras este fármaco se inició la comercialización de otros como la ranitidina, famotidina, nizatidina y roxatidina el mecanismo de acción consiste en disminuir la producción de ácido mediante el bloqueo selectivo de los receptores para la histamina (H₂) de las células parietales gástricas (21).

Esta diferencia tan amplia no implica ningún beneficio terapéutico, si no solo la necesidad de una dosis mayor.

La famotidina a su vez, presenta una potencia 40-60 veces mayor que la cimetidina. Presenta propiedades antisecretoras son similares a la ranitidina y 10 veces superior a la cimetidina (22).

1.2.3. Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Este grupo de fármacos puede clasificarse en dos grupos: inhibidores irreversibles y reversibles. Actúan inhibiendo la enzima de la bomba al unirse covalentemente a la subunidad α de la H⁺, K⁺-ATPasa, Los más usados son el omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol (23).

Indicados como medicamentos de elección para el caso de reflujo gastroesofágico (ERGE), ya que alivian los síntomas, también la cicatrización de la esofagitis. Para aliviar los síntomas se utiliza la dosis convencional en el caso de Omeprazol 20 mg/ d; Lanzoprazol 30 mg/ d; Pantoprazol 40 mg/ d; Rabeprazol 20 mg/ d; Esomeprazol 40 mg/ d); en caso de que la ERGE sea grave debe ser una dosis mayor.

Para el caso de úlcera gástrica y duodenal asociadas a *Helicobacter pylori* consiste en dos antibióticos tales como amoxicilina, claritromicina o metronidazol y un antisecreto; pero también puede usarse ranitidina y citrato de bismuto ya que presentan una eficacia similar (24).

En el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison y otros síndromes de hipersecreción gástrica, se utiliza el omeprazol como dosis inicial es de 60 mg dosis se dividen en 24 horas, la dosificación se ajusta para lograr una secreción basal <10 meq/h y < 5 meq/h. la intervención quirúrgica es la establecida como propósito final de curación definitiva (25).

Finalmente, el tratamiento profiláctico de la úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna o erosiones gastroduodenales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes de riesgo (ancianos o con antecedentes de erosiones gastroduodenales) que requieran tratamiento continuado con AINE. El rabeprazol no tiene aprobada esta última indicación (26).

Efectos adversos

Síndrome de rebote de hipersecreción ácida, deficiencia de vitamina B12, fracturas por fragilidad ósea, poliposis gástrica y a corto plazo con neumonía (26).

1.2.4. Fármacos citoprotectores

Son denominados protectores de la mucosa gastroduodenal. Tienen la capacidad de estimular los mecanismos protectores de la mucosa o formando una barrera física en la superficie de la úlcera.

Las sales de bismuto presentan acciones tales como adsorción de pepsina, recubrimiento de la base de la úlcera, estimula la síntesis local de prostaglandinas y estimulación de la secreción de bicarbonato. Presenta una actividad bacteriana sobre el *Helicobacter pylori* en la úlcera péptica.

El sucralfato, complejo de hidróxido de aluminio y sacarosa sulfatada, la cual libera aluminio cuando hay presencia de ácido, actúa como una barrera física que protege la úlcera de la pepsina y el ácido (27).

1.2.5. Análogos de prostaglandinas

Las prostaglandinas se sintetizan en la mucosa gástrica ayudando inhibiendo la secreción de ácido, estimulan la secreción de moco y bicarbonato. El déficit de prostaglandinas interviene en la patogénesis de úlceras gástricas. Fármaco principal el misoprostol utilizado para la prevención de úlceras gástricas inducidas por AINES. Utilizado en paciente que usen AINES y que presenten un riesgo moderado alto a desarrollar úlceras. Contraindicado en caso de embarazo porque puede provocar aborto (28).

1.3. Tratamiento para *H. pylori* en la úlcera péptica

Se utilizaba la combinación de inhibidores de la bomba de protones (IBP) junto con claritromicina y amoxicilina llamada terapia triple. Debido a que se está incrementando la tasa de resistencia de la bacteria hacia la claritromicina.

Se tiene alternativas hacia el tratamiento triple con claritromicina las cuales son:

a) Terapia cuádruple clásica la cual incluye bismuto

Dicha terapia está compuesta por un IBP, tetraciclina, metronidazol junto al bismuto. Su eficacia y seguridad son similares a la triple terapia, aunque existe una ligera resistencia al metronidazol, aunque la principal desventaja es la administración compleja del tratamiento. Llamada terapia de rescate.

b) Terapia “secuencial”

Dicha terapia se divide en dos fases: la primera fase “de inducción” es un tratamiento dual en el cual se usa un IBP y amoxicilina administrada por cinco días; seguido inmediatamente por la terapia triple la cual es administrada por cinco días más.

c) Terapia “concomitante”

Dicha terapia está compuesta por IBP, amoxicilina, claritromicina y nitroimidazol concomitantemente es administrado por cinco días, puede lograrse una tasa de erradicación de un 90% (29).

1.3.1. Tratamiento no farmacológico

- Está basado en el cambio de estilo de vida de los pacientes, en el cual se debe tener una dieta dividida en cinco o seis comidas durante el día, la cual debe ser variada y equilibrada.
- Reducir y eliminar agentes que estimulen la secreción gástrica tales como: tabaco, comidas altas en grasas saturadas, alcohol, café, algunas especias, etc.
- Está permitido usar el paracetamol como analgésico o antigripal, se debe evitar el uso de AAS Y AINE en caso de pacientes ulcerosos durante el brote agudo.
- El uso de antiácidos se toma una hora después de las comidas.
- Ante la presencia de un brote ulcerosos no automedicarse salvo con el uso de antiácidos para evitar enmascarar los síntomas.
- Es necesario continuar la medicación, aunque el dolor ya no esté presente, ya que es necesario la cicatrización total de la úlcera (29).

1.4. Omeprazol

Es un derivado bencilimidazólico sustituido, presenta alta potencia y selectividad, su mecanismo de acción es reducir la secreción acida, la cual inhibe la enzima hidrogeno/potasio adenosina trifosfatasa o (H^+/K^+) ATPasa gástrica (enzima inhibitoria de la bomba de protones que cataliza el paso final en la secreción de ácido). Es un potente indicador de la utilidad terapéutica de los fármacos antiulcerosos (30).

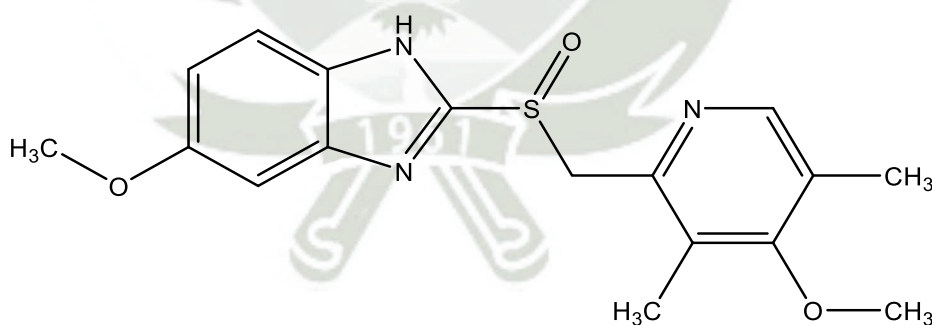


Figura 1. Estructura química del omeprazol

Fuente. Adoptado de Ritter *et al.*(30)

Efectos secundarios

Los más comunes son: cefalea, náuseas, constipación, dolor abdominal, vómitos, mareos.
Nefritis intersticial.

Dosis y pautas de administración

Para úlcera duodenal 20mg/día por 4 semanas, úlcera gástrica 20mg/día por 8 semanas, casos severos o recurrentes 40mg/día, mantenimiento para úlcera duodenal recurrente 20mg/día, prevención de recaída en úlcera duodenal 10mg/día incrementando a 20mg/día si los síntomas retornan, úlcera duodenal o gástrica asociadas a AINEs o erosiones gastroduodenales 20mg/d por 4 semanas seguido de 4 semanas más si no se ha curado totalmente, profilaxis en pacientes con historia de úlcera duodenal o gástrica asociada a AINEs y lesiones gastroduodenales que requieren tratamiento continuado de AINEs 20mg/día, úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*.

Para el síndrome de Zollinger-Ellison como dosis inicial 60mg/día, usualmente se puede dar 20 – 120mg/día (por encima de 80mg dividido en 2 dosis), para reflujo gastroesofágico 20mg/día por 4 semanas seguido por 4 - 8 semanas más si no se ha curado totalmente.

Dosis para niños mayores de 2 años severa ulceración por reflujo, esofagitis 0,7-1,4mg/Kg. /día/4-6 semanas, máximo 40mg/día (debe ser iniciado por el pediatra del hospital) (30).

1.5. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

En farmacología existen dos grupos importantes de agentes antiinflamatorios:

- a) Los antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides, que son los más potentes antiinflamatorios.
- b) Los analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o drogas tipo aspirina.

El consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) establece la segunda causa más frecuente de úlcera péptica, e interpreta un alto riesgo para el crecimiento de complicaciones gastrointestinales, preferentemente hemorragia digestiva y perforación. La administración de AINE por vía oral o parenteral produce repetidamente lesiones en la mucosa gástrica o duodenal caracterizada por hemorragia submucosa y erosiones que cursan la mayoría de veces de forma asintomática y se resuelven espontáneamente en horas o días (31).

Tabla 1. Clasificación de AINES

Salicilatos	Ácido acetilsalicílico
Derivados pirazolonicos	Aminofenazona (dipiridona o metamizol), fenilbutazona y azapropazona.
Derivados del para-aminofenol	Acetaminofén
Derivados del ácido acético	Indometacina, sulindaco y glucametacina
Derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos	Etodolaco
	Ketorolaco
Derivados del ácido fenilacético	Diclofenaco
	Aclofenaco
	Tolmetina
Derivados del ácido n-acetiltranílico	Ácido mefenamico, niflumico, meclofenamico y clonixinato de lisina
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno y oxaprozina
Derivados enólicos	Piroxican
	Meloxican
	Tenoxican
Grupo naftilalcanonas	Nabumetona

Fuente. Pérez Ruiz (31)

1.5.1. Ketorolaco

AINE perteneciente al grupo pirrolacético, presenta efecto analgésico, de moderada eficacia antiinflamatoria, antipirética e inhibición de la agregación plaquetaria. En cuanto a su mecanismo de acción, actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del COX-1; su absorción por vía oral es rápida y completa.

La principal vía de eliminación es la renal, tanto el 90-91 % de la droga se elimina sin cambios a través de la orina y un 6% por medio de las heces (32).

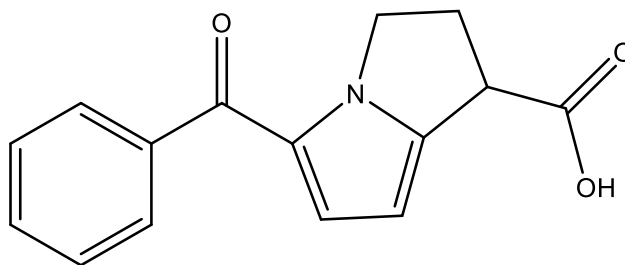


Figura 2. Estructura química del ketorolaco
Fuente. Ramírez (32)

Reacciones adversas:

Más frecuentes: diarrea, náuseas, dispepsia, gastritis, vértigo, somnolencia y cefalea

Menos frecuentes: Hipertensión, rash cutáneo, distensión abdominal, constipación, úlcera gastrointestinal, aumento de sudoración y astenia.

Raros: Reacción anafiláctica, meningitis aséptica, visión borrosa, convulsiones, alucinaciones, depresión, psicosis, edema de lengua, urticaria y fiebre (32).

Dosis

Dosificación para adultos y niños mayores de 16 años:

- **Vía Oral:** tableta de 10 mg cada 4-6 horas según sea necesario; como dosis máxima 40 mg al día. Duración máxima del tratamiento 7 días.
- **Vía intravenosa:** solución inyectable de 30 mg IV como una dosis simple o cada 6 horas, como dosis máxima 120mg/día. La duración máxima de tratamiento no debe superar los 2 días. (Ancianos y pacientes con un peso máximo < 50kg, 60mg/ día).
- **Vía Intramuscular:** solución inyectable de 60mg IM como una dosis simple o dosis de 30 mg IM cada 6 horas, como dosis máxima 120mg/día.

La duración máxima de tratamiento no debe superar los 2 días (Ancianos y pacientes con un peso máximo <50kg, 60mg/día) (33).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento u otros AINES, lactancia, insuficiencia hepática, úlcera gastroduodenal activa, sangrado, angiodema y no se debe usar combinado con probenecid u otros AINES (34).

1.5.1.1. Llantén “Plantago major L.”

Sus nombres comunes son; Llantai, Llantén mayor o común (España), lantén, orejas de burro, Tanchagem (portugués)(35).

La clasificación taxonómica se muestra a continuación (36).

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Subclase: Asteridae
Orden: Lamiales
Familia: Plantaginaceae
Genero: Plantago
Especie: *Plantago major L.*

Descripción botánica

Hierba perenne presenta un ciclo de vida entre seis y siete meses. La forma del tallo es un rizoma corto de color amarillo, puede llegar a medir 15 cm de longitud cuando es una planta adulta. Además, las raíces son blancas y con tamaño uniforme, surgen de un tallo subterráneo.

Las hojas son ovaladas o ligeramente lanceoladas de color verde claro y se unen aún tallo por un largo pecíolo; poseen aproximadamente 50 cm de longitud y un ancho de 20 cm en plantas adultas. Florecen al ras del suelo en forma de roseta y se desarrollan verticalmente su desarrollo ocurre entre mayo y octubre, en zonas templadas. Presenta una inflorescencia tipo espiga, la mitad superior se recubre de pequeñas flores (37).



Figura 3. Especie de *Plantago major* L.

Fuente: Elaboración propia

Localización

Crece silvestre en terrenos algo húmedos y también se encuentra cultivada con fines medicinales en huertas familiares o macetas (38).

Composición química

Según datos bibliográficos se han identificado diferentes constituyentes activos de la planta a estudiar:

- Presenta glucósido cromogénico iridoide: en mayor cantidad el denominado aucubósido (aucubina) entre 0.3 – 2.5% y otro glucósido llamado catapol y el asperulósido. La aucubina está presente tanto en hojas, flores y tallo.
- Flavonoides (algunos como heterósidos de luteolina y apigenina) y taninos.
- Ácidos fenólicos (el ácido p-hidroxibenzoico, ácidos protocatético, el ácido gentísico y el ácido cafeico).
- Esteres cafeilquinicos tales como clorogénico y neoclorogénico
- Esteres osídicos del ácido cafeico, así como verbascósido y plantamajósido

- Ácido salicílico (>1%)
- Sales minerales con una cantidad elevada de cinc, potasio y mucilagos (6 – 7%) ricos en galactosa, arabinosa y ácidos urónicos (39).

1.5.1.2. Matico “*Piper aduncum* L.”

El Matico conocida como hierba del soldado o cordoncillo. A continuación, se presenta su clasificación taxonómica(40).

Reino:	Plantae
División:	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Orden:	Piperales
Familia:	Piperaceae
Genero:	<i>Piper</i>
Especie:	<i>Piper aduncum</i> L.

Descripción botánica:

Es un arbusto pequeño muy valorado en la medicina popular, mide 6 a 8 metros de altura. La corteza externa es lisa y frecuentemente de color verde, la corteza interna con olores aromáticos por presencia de aceites esenciales. Las ramas terminales de sección circular y de color verde. Las hojas simples elípticas son alternas con peciolo, miden entre 10 a 18 centímetros de largo ovalada y estrecha hasta la punta. Flores muy pequeñas y reducidas. Se reconoce a la planta por la forma de la hoja elíptica y la presencia del prófido (41; 42).



Figura 4. Especie de *Piper aduncum* L.
Fuente: Elaboración propia

Localización

Se ha reportado esta especie en los departamentos de Amazonas, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huánuco, Junín, Lambayeque, Madre de Dios, Pasco, Piura, San Martín, Ucayali (43).

Composición química

Según datos bibliográficos se han identificado diferentes constituyentes activos de la planta a estudiar:

- Presenta fenilpropanoides: 1,2,4-trimetoxi-5-(1-propenil)-benceno y metileugenol como los componentes principales de este grupo de compuestos químicos.
- Los terpenoides (isoprenoides), diterpenos (fitol, camforeno, esclareol), hidrocarburos sesquiterpenoides.
- Taninos y alcaloides
- Saponinas
- Flavonoides (5-hidroxi-7-metoxiflavona, dihidrochalconas)
- También destaca dillapiol, canfor y canfeno (61).

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Lugar de la investigación

La presente investigación fue realizada en el Laboratorio de Farmacognosia H-103 de la Universidad Católica de Santa María, donde se prepararon extractos etanólicos de hojas de Matico y Llantén, asimismo, los estudios en animales de experimentación se desarrollaron en el bioterio de la misma universidad. Por otro lado, la clasificación taxonómica del material vegetal en estudio fue identificado en el Herbarium Arequipense (HUSA) de la Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa.

2.2. Materiales

2.2.1. Material de laboratorio

- Erlenmeyer 100 mL y 250 mL
- Frascos de vidrio
- Probeta graduada de 100 mL
- Pipetas de 1 mL, 5 mL y 10 mL
- Tubos de ensayo
- Vasos precipitados de 10 mL, 100 mL
- Frascos de color ámbar de 100 mL.
- Micropipetas de 20, 100 y 1000 μ L
- Puntas de micropipeta
- Fiolas de 10 mL
- Picetas

2.3. Equipos

- Balanza analítica
- Equipo percolador
- Rotavapor

- Espectrofotómetro Thermo Scientific Genesys 150
- Baño María Faith Full
- Vortex Dlab
- Portacubetas de 8 posiciones Thermo Scientific
- Micropipetas de 10, 100 y 1000 μL USA Scientific

2.4. Reactivos

- Alcohol etílico
- Agua destilada
- Cloroformo
- DPPH Merck
- Trolóx Merck
- Reactivo de Folin Merck
- Ácido Gálico Merck
- Etanol JT Baker
- Carbonato de sodio al 7.5 %

2.5. Material biológico

2.5.1. Material vegetal

Como material vegetal se utilizaron hojas de *Plantago major* L. “Llantén” procedente del valle de Vítor, Arequipa, Perú. Las hojas de *Piper aduncum* L. “Matico” fueron adquiridos de San Martín, Perú.

2.5.2. Animales de experimentación

El estudio consistió en 2 partes, en primer lugar, se desarrolló un piloto donde se trabajaron con 8 ratas *Wistar albino* y en segundo lugar se desarrolló el estudio experimental con un total de 40 ratas de la misma especie que fueron aclimatadas en el en el bioterio de la Universidad Católica de Santa María (UCSM).

Las ratas utilizadas cumplieron los siguientes criterios de inclusión; fueron de ratas machos, con pesos entre 250-300 g, de cuatro meses de edad que recibieron la misma comida y agua.

2.6. Métodos

2.6.1. Procesamiento del material vegetal

2.6.1.1. Recolección

El material vegetal correspondiente a hojas de *Plantago major L.* y *Piper aduncum L.* fueron recolectadas de los lugares descritos líneas arriba. Se pusieron los ejemplares en papel Kraft para luego ser transportados a la ciudad de Arequipa a los laboratorios de la UCSM.

2.6.1.2. Selección

Luego de la recolección, se procedió a la selección de las hojas en buen estado retirando hojas marchitas o que presenten otro material ajeno al objeto de estudio. Seguidamente, se procedió al lavado con agua potable y se enjuagó con agua destilada para remover la tierra o cualquier otro tipo de material.

2.6.1.3. Deseccación y pulverización

La desecación se realizó a temperatura ambiente en sombra por siete días. Una vez secas, se procedió a realizar la pulverización de las hojas en un mortero de porcelana.

2.7. Obtención de los extractos etanólicos por el método de percolación

Los extractos se obtuvieron por el método de percolación ya que este se caracteriza por preservar compuestos termolábiles que pudiese contener el material (44,45). Para cada extracción se pesaron 50 g de hojas pulverizadas de cada especie en estudio y fueron llevadas a un percolador preparado en laboratorio como se observa en la Figura 5. El sistema de percolación consistió en una botella invertida en la cual se colocó una torunda de algodón en el pico de la botella, posteriormente se colocó las hojas trituradas. Luego, se añadió etanol de 96 % al sistema hasta que todo el material vegetal este cubierto con un exceso de 2 cm por encima de este, posteriormente se colocó papel filtro y finalmente unas canicas de vidrio encima del papel filtro para asegurar que todo el material vegetal esté sumergido. Se cubrió con papel aluminio y después de 3 días, se procedió a recolectar el extracto a goteo lento, haciendo uso de un equipo de venoclisis. Finalmente, se recibió el extracto y se repitió dos veces añadiendo etanol para garantizar la caída de todo el extracto.



Figura 5. Sistema de percolación preparado en el laboratorio
Fuente: Elaboración propia

El extracto obtenido recolectado fue llevado al balón de un equipo Rotavapor donde se procedió a evaporar y recuperar el solvente. La velocidad de giro del balón que contuvo la muestra fue de 200 rpm a una temperatura promedio de 60 °C, el tiempo de agitación fue hasta obtener 50 mL del solvente. El sistema se presenta en la Figura 6.



Figura 6. Equipo Rotavapor
Fuente: Elaboración propia

2.8. Determinación de fenoles totales en los extractos de *Plantago major* L. “Llantén” y *Piper aduncum* L. “Matico”

La determinación de Fenoles Totales se realizó mediante la metodología planteada por Lin *et al.*(46) con algunas modificaciones. Este método consistió en preparar una solución madre de ácido gálico (AG) de 100 mg/L de la cual se tomaron alícuotas adecuadas para preparar soluciones de calibración de 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, y 10 mg/L en fioles de 10 mL.

A estas alícuotas se le añadieron 200 μL de reactivo de Folin, 2000 μL de carbonato de sodio al 7.5 %, y 5 mL de agua destilada. Estas soluciones se llevaron a Baño María por 15 minutos a 40 °C. Una vez desarrollado el color se dejó enfriar y se llevó a volumen de enrase con agua destilada para luego proceder a leer las absorbancias en un espectrofotómetro a 765 nm. Para el análisis de las muestras se siguió el mismo procedimiento utilizando 500 μL de extracto suspendido en etanol de 96 % en una proporción de (1:1). Los resultados se expresaron en mg/L equivalentes a ácido gálico (EAG).

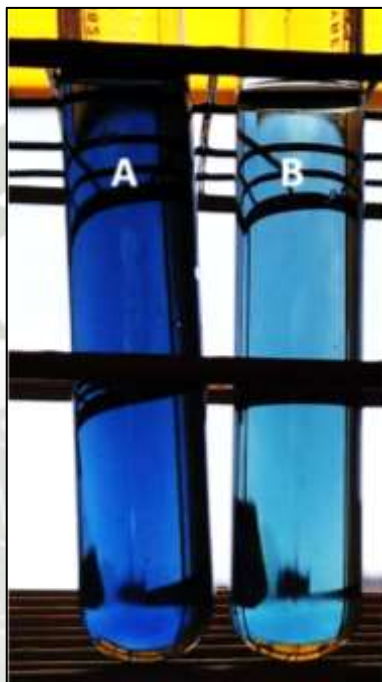


Figura 7. Desarrollo de color en la determinación de fenoles totales en extractos de A) Matico y B) Llantén
Fuente. Elaboración propia

2.9. Determinación de la capacidad antioxidante en los extractos de *Plantago major* L. “Llantén” y *Piper aduncum* L. “Matico”

La capacidad antioxidante se determinó por el método propuesto por Tabart *et al.* (47) con algunas modificaciones. El método consistió en preparar soluciones de Trolox de 0.05, 0.15, 0.25, 0.50, 0.75 y 1.0 mg/mL en etanol (Estas soluciones se prepararon a partir de una solución stock de 10 mg/mL). De estas soluciones se midieron 10 μL en vasos de 10 mL donde se hicieron reaccionar con 3 mL de una solución de DPPH de 0.05 mg/mL.

Se dejó en reposo en ausencia de luz durante 2 horas para que complete la reacción (Figura 8). Finalmente, se midieron las absorbancias a 517 nm.



Figura 8. Decoloración del DPPH para la determinación de la capacidad antioxidante utilizando concentraciones de 0.05 - 1.0 mg/ml de Trolóx
Fuente. Elaboración propia

Para el análisis de las muestras se procedió a preparar una dilución 1 en 10 en fioles de 10 mL de cada extracto (suspendidas en etanol, 1:1) en vasos de 10 mL con etanol de 96°. De dichas diluciones se midieron 10 μ L en vasos de 10 mL donde se hicieron reaccionar con 3 mL de una solución de DPPH de 0.05 mg/mL. Se dejó en reposo en ausencia de luz durante 2 horas para que complete la reacción (Figura 9). Finalmente, se midieron las absorbancias a 517 nm.

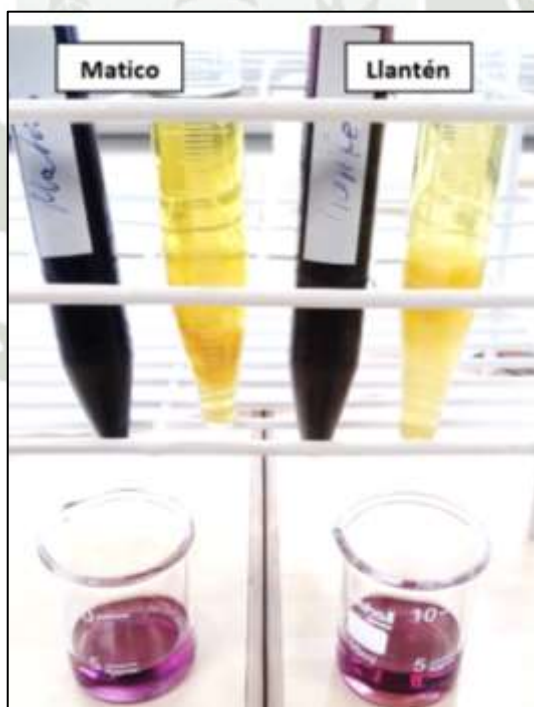


Figura 9. Determinación de la capacidad antioxidante utilizando el método DPPH en los extractos de Matico y Llantén
Fuente. Elaboración propia

2.10. Preparación de los animales de experimentación

Los animales de experimentación permanecieron en jaulas estándar, las cuales tuvieron un régimen alimenticio de acuerdo a sus necesidades fisiológicas por un periodo de dos semanas.

2.10.1. Producción experimental de úlcera gástrica con ketorolaco

Los animales de experimentación fueron privados de alimento por 12 horas antes de la administración de ketorolaco por vía oro faríngea a una dosis de 15 mg/kg por 4 días.

2.10.2. Evaluación del efecto gastro protector de los extractos de *Plantago major L.* “Llantén” y *Piper aduncum L.* “Matico”

2.10.2.1. Diseño experimental

La presente investigación estuvo conformada por 8 grupos con 5 animales de experimentación, de acuerdo con el diseño experimental mostrado a continuación:

- **Grupo Blanco:** Conformado por 5 ratas, las cuales no recibieron ningún tipo de tratamiento, en su lugar solo se les administró agua destilada por vía orofaríngea.
- **Grupo Patrón:** conformado por 5 ratas, las cuales recibieron de tratamiento ketorolaco 15mg/kg por vía oro faríngea, durante 5 días para producirles lesiones gástricas.
- **Grupo Preventivo (P1):** Conformado por 5 Ratas, a las cuales se les administró el extracto etanólico de *Plantago major L.* “Llantén” 500 mg/kg/día por vía orofaríngea durante 10 días y después se le produjo las lesiones gástricas con ketorolaco 15mg/kg por 5 días.
- **Grupo Curativo (C1):** Conformado por 5 Ratas, a las cuales se les produjo las lesiones gástricas con ketorolaco 15mg/kg por 5 días. Y después se administró el extracto etanólico de *Plantago major L.* “Llantén” 500 mg/kg/día vía orofaríngea durante 10 días.
- **Grupo Preventivo (P2):** Conformado por 5 Ratas, a las cuales se les administró el extracto etanólico de *Piper aduncum L.* “Matico” 400 mg/kg/día por vía orofaríngea durante 10 días y después se le produjo las lesiones gástricas con ketorolaco 15mg/kg por 5 días.
- **Grupo Curativo (C2):** Conformado por 5 Ratas, a las cuales se les produjo las lesiones gástricas con ketorolaco 15mg/kg por 5 días.

Y después se administró el extracto etanólico de *Piper aduncum* L. “Matico” 400 mg/kg/día por vía orofaríngea durante 10 días.

- **Grupo Control Preventivo:** Conformado por 5 Ratas, a quienes se les administró omeprazol 1mg /kg por vía orofaríngea, durante 10 días y después se le produjo las lesiones gástricas con ketorolaco 15mg/kg por 5 días.
- **Grupo Control Curativo:** Conformado por 5 Ratas, a las cuales se les produjo las lesiones gástricas con ketorolaco 15mg/kg por 5 días. Y después se administró omeprazol 1mg /kg por vía orofaríngea, durante 10 días.

Para aplicar cada uno de los tratamientos se utilizó una sonda orogástrica N°6. Durante los días de aplicación del tratamiento los animales de experimentación tuvieron una dieta a base del alimento balanceado y agua potable *ad libitum*. Al finalizar cada uno de los tratamientos, las unidades de experimentación fueron sacrificadas, luego se aislaron los estómagos, seguidamente se procedió a abrirlos por la curvatura mayor, los cuales se extendieron y fueron colocados en corrospum sujetos por alfileres con el fin de poder evaluarlos macroscópicamente con la ayuda de un estereoscopio; luego de la verificación de los estómagos, se les preservó en formol al 10% en frascos de vidrio debidamente rotulados para su evaluación microscópica, mediante la realización de cortes histológicos respectivos por cada tratamiento.

2.10.2.2. Evaluación microscópica

Las lesiones microscópicas fueron evaluadas aplicando la escala de daño propuesto por Lacy e Ito (48). Esta evaluación se realizó con la ayuda de un patólogo clínico. Este método consiste en la evaluación de la profundidad de daño utilizando una escala que oscila entre grado 0 y III. A continuación, en la Tabla 5 se describe el detalle del grado de daño microscópico de la mucosa gástrica según la escala de Lacy e Ito (48).

Tabla 2. Escala de evaluación de profundidad de daño

Profundidad del daño	Daño
0	Ninguno
I	Solo las células de la superficie luminal
II	Superficie luminal y células del pozo gástrico
III	Todas las células de la superficie luminal y células grandes gástricas

Fuente. Adaptado de Lacy e Ito S(48).

2.10.2.3. Evaluación macroscópica

Se evaluaron las lesiones macroscópicas aplicando la escala e daño propuesto por Coleman *et al.*(49), esta evaluación se realizó con la ayuda de un patólogo clínico. El método consiste en la evaluación de la gravedad y extensión de las lesiones utilizando un sistema de puntuación que oscila entre el grado 0 y 6 de la siguiente manera.

Tabla 3. Escala de evaluación de la gravedad y extensión de lesiones

Grado	Apariencia de la mucosa gástrica
0	Normal
1	Edema leve y congestión
2	Edema, congestión y sangrado
3	Una o dos erosiones locales
4	Una o dos erosiones lineales
5	Muy pequeñas y algunas largas erosiones
6	Erosiones extensas sobre toda la mucosa

Fuente. Adaptado de Coleman *et al.*(49)

FUNDAMENTO DEL USO EXPERIMENTAL DEL KETOROLACO

Presenta acción antipirética, antiinflamatoria y analgésica. Al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de COX-1 y COX-2. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco, entre ellos el efecto gastro lesivo. Actúa inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa, y por tanto la síntesis de prostaglandinas.

➤ **Inducción de las úlceras con el medicamento Ketorolaco:**

Se formaron cuatro grupos de 5 animales, a los cuales se le administró ketorolaco a una dosis de 15 mg/kg, la cual según evidencias es la máxima dosis con efecto analgésico antiinflamatorio en ratas, media hora después de administrar el fármaco y los extractos etanólicos.

2.11. Análisis estadístico

El análisis estadístico consistió en una comparación de grupos mediante una prueba t-Student. Para la prueba de t-Student previamente se realizó una comparación de varianzas mediante la prueba de F. Se realizó la confirmación de supuestos mediante una prueba de normalidad de los datos mediante una prueba de Shapiro Wilk. Una probabilidad ≤ 0.05 indica diferencia significativa.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Fenoles totales en extractos de Matico y Llantén

En la Tabla 4 se presenta los resultados de la curva de calibración para la cuantificación de fenoles totales expresado en mg/L de ácido gálico. En dicha tabla se observan las absorbancias que se incrementan en relación a la concentración de ácido gálico.

Tabla 4. Absorbancias de la curva de calibración para la cuantificación de fenoles totales utilizando ácido gálico como patrón.

Concentración, mg AG/L	Absorbancia
0.5	0.097
1	0.159
2	0.256
4	0.451
6	0.628
8	0.815
10	0.995

*AG: Ácido gálico

Fuente. Elaboración propia

Graficando los valores de concentración de ácido gálico versus las absorbancias de la Tabla 4 se obtiene la curva de calibración que se presenta en la Figura 10. En esta figura se observa que el coeficiente de determinación R^2 es de 0.9994 el cual según la USP(50) para que un método sea considerado lineal el R^2 debe ser mayor que 0.995. Entonces, se puede decir que el método desarrollado en la presente investigación basado en el método de Folin-Ciocalteu(51) tiene correlación lineal entre la concentración de ácido gálico y sus absorbancias. Por lo anterior, se utilizó la ecuación de la recta presentada a continuación para cuantificar los fenoles totales en los extractos en estudio:

$$y = 0.0938x + 0.0638$$

Donde “y” corresponde a la absorbancia y “x” a la concentración de ácido gálico en mg/L.

Reemplazando se obtiene la siguiente ecuación:

$$\text{Absorbancia} = 0.0938 (\text{Ácido gálico}_{(mg/L)}) + 0.0638$$

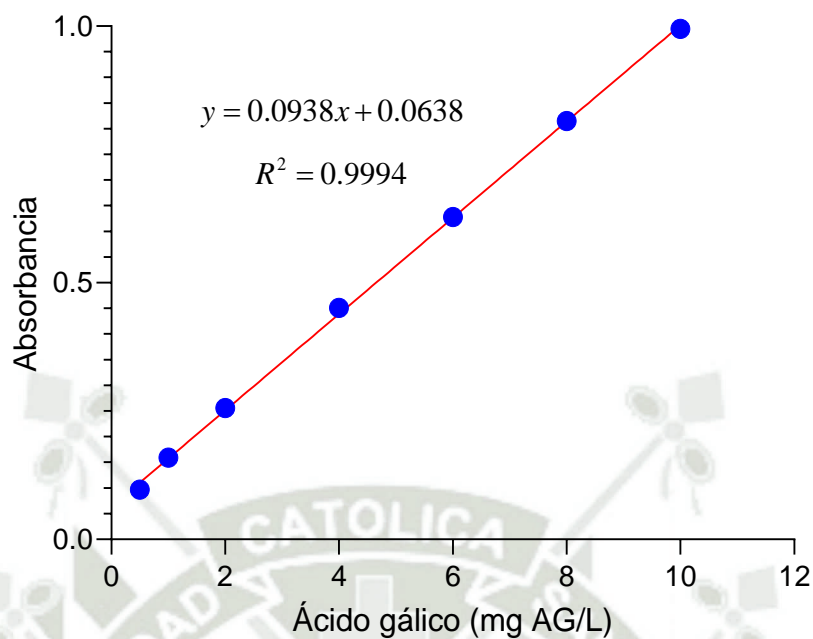


Figura 10. Curva de calibración para la cuantificación de fenoles totales utilizando ácido gálico como patrón.

Fuente. Elaboración propia

De la ecuación anterior despejando los valores se puede obtener una nueva expresión que sirvió para el cálculo de fenoles totales expresado en mg/L equivalentes a ácido gálico (mg EAG/L). Además, se multiplicó por la dilución que corresponde a 0.5 en 10, donde 10 mL es el volumen de la fiola y 0.5 mL corresponde al volumen del extracto analizado.

$$Fenoles\ totales_{(mgEAG/L)} = \frac{Absorbancia - 0.0638}{0.0938} \times \frac{10\ mL}{0.5\ mL}$$

Con la ecuación anterior se calcularon las concentraciones de fenoles totales en los extractos de Matico y Llantén encontrando que la concentración de fenoles totales extracto de Matico es de 164.58 ± 5.96 mg EAG/L y de 99.40 ± 1.61 mg EAG/L en el extracto de Llantén (Tabla 5). Observando estos resultados se tiene que el extracto de Matico presentaría mayor concentración de fenoles totales que el extracto de Llantén. Por ello, fue necesario analizar estadísticamente los resultados.

Tabla 5. Absorbancias y concentración del análisis de fenoles totales en extractos de Matico y Llantén

Repetición	Absorbancia		Fenoles totales (mg EAG/L)	
	Extracto-Matico	Extracto-Llantén	Extracto-Matico	Extracto-Llantén
1	0.830	0.522	163.37	97.70
2	0.811	0.537	159.32	100.896
3	0.866	0.531	171.04	99.62
Promedio			164.58	99.40
Desviación estándar			5.96	1.61

*AG: *Ácido gálico*

Fuente. Elaboración propia

Para el análisis estadístico en primer lugar se evaluó la normalidad de los datos para saber si se aplicará una prueba paramétrica o no paramétrica(52).

Las hipótesis para esta prueba fueron las siguientes:

Ho: Los datos presentan una distribución normal, $p \geq 0.05$

Hi: Los datos no presentan una distribución normal, $p \leq 0.05$

La prueba de normalidad realizada fue la de Shapiro Wilk (53) obteniendo como resultado la Figura 11 donde la probabilidad es mayor de 0.05. Por lo tanto, se acepta la Hipótesis nula (H_0) concluyendo que los datos obtenidos presentan distribución normal, entonces para el análisis estadístico se utilizó estadística paramétrica que corresponde a un test t-Student.

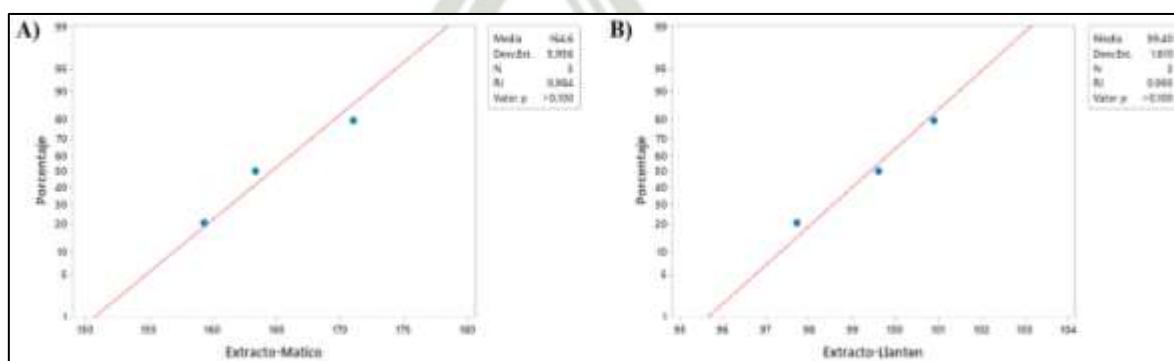


Figura 11. Prueba de normalidad de Shapiro Wilk para la concentración de fenoles totales de los extractos de Matico y Llantén.

Fuente. Elaboración propia

Posteriormente, se procedió a evaluar las varianzas (S^2) de ambos tratamientos siendo las hipótesis las siguientes:

$$H_0: S_{Matico}^2 = S_{Llanten}^2, p \geq 0.05$$

$$H_1: S_{Matico}^2 \neq S_{Llanten}^2, p \leq 0.05$$

Para el análisis estadístico se utilizó un test t-student (54), para lo cual, en primer lugar se evaluó las varianzas de ambos grupos aplicando la prueba F para varianzas de dos muestras. En la Tabla 6, se presenta los resultados de dicho análisis estadístico donde se observa que la probabilidad es 0.068 siendo esta mayor que 0.05, por lo tanto, existe evidencia estadísticamente significativa para aceptar la hipótesis nula y rechazar la hipótesis alterna. Esto indica que las varianzas son homogéneas o iguales. Por lo tanto, se aplicó un test t-Student suponiendo varianzas iguales.

Tabla 6. Prueba F para varianzas de dos muestras para la concentración de fenoles totales de los extractos de Matico y Llanten.

	Extracto-Matico	Extracto-Llanten
Media	164.577	99.403
Varianza	35.476	2.591
Observaciones	3	3
Grados de libertad	2	2
F	13.690	
P	0.068	
Valor crítico para F	19	

Fuente. Elaboración propia

Finalmente, se procedió a plantear las siguientes hipótesis para el análisis estadístico:

$$H_0: \bar{x}_{matico} = \bar{x}_{Llanten}, p \geq 0.05$$

$$H_1: \bar{x}_{matico} > \bar{x}_{Llanten}, p \leq 0.05, \text{ una cola}$$

El análisis estadístico por el t-Student suponiendo varianzas homogéneas o iguales se presenta en la Tabla 7 donde se observa que la probabilidad (una cola) es menor que 0.05, lo cual, indica que hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alterna. En conclusión, se puede decir que el extracto de Matico presenta mayor concentración de fenoles totales que el extracto de Llanten al 95 % de confianza.

Tabla 7. Prueba t-student para dos muestras suponiendo varianzas iguales para la concentración de fenoles totales de los extractos de Matico y Llantén.

	Extracto-Matico	Extracto-Llantén
Observaciones	3	3
Varianza agrupada	19.034	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	18.296	
<i>P</i>	0.0000262	
Valor crítico de t (una cola)	2.132	

Fuente. Elaboración propia

3.2. Capacidad antioxidante en extractos de Matico y Llantén

En la Tabla 11 se presenta los resultados de la curva de calibración para la determinación de la capacidad antioxidante por el método DPPH utilizando Trolox como patrón. En dicha tabla se observan las absorbancias disminuyen en relación a la concentración de Trolox.

Tabla 8. Absorbancias de la curva de calibración para la determinación de la capacidad antioxidante por el método DPPH utilizando Trolox como patrón.

Concentración, mg ET/mL	Absorbancia
0.05	1.323
0.15	1.268
0.25	1.178
0.5	1.005
0.75	0.834
1	0.642

*ET: Equivalente a Trolox

Fuente. Elaboración propia

Graficando los valores de concentración de Trolox versus las absorbancias de la Tabla 8 se obtiene la curva de calibración que se presenta en la Figura 12.

En esta figura se observa que el coeficiente de determinación R^2 es de 0.9992 el cual según la USP(50) para que un método sea considerado lineal el R^2 debe ser mayor que 0.995.

Entonces, se puede decir que el método desarrollado en la presente investigación basado en el método de DPPH tiene correlación lineal e inversa entre la concentración Trolox y las absorbancias. Por lo anterior, se utilizó la ecuación de la recta presentada a continuación para cuantificar los fenoles totales en los extractos en estudio:

$$y = -0.7177x + 1.3646$$

Donde “y” corresponde a la absorbancia y “x” a la concentración de Trolox en mg/mL.

Reemplazando se obtiene la siguiente ecuación:

$$\text{Absorbancia} = -0.7177 (\text{Trolox}_{(mg/mL)}) + 1.3646$$

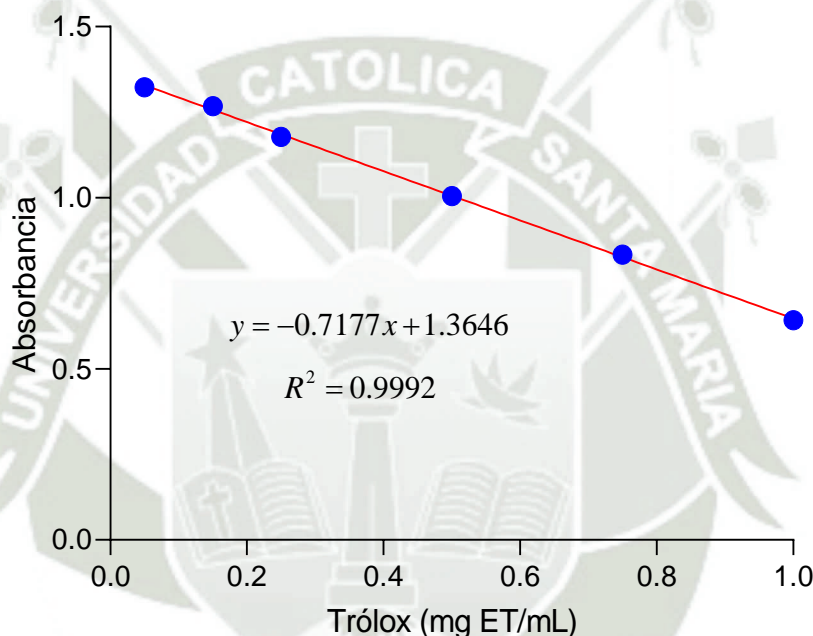


Figura 12. Curva de calibración para la determinación de la capacidad antioxidante por el método DPPH utilizando Trolox como patrón.

Fuente. Elaboración propia

De la ecuación anterior despejando los valores se puede obtener una nueva expresión que sirvió para el cálculo la capacidad antioxidante en mg/mL equivalentes a Trolox (mg ET/mL). Además, se multiplicó por la dilución que corresponde a 1 en 10, donde 10 mL es el volumen de la fiola y 1 mL corresponde al volumen del extracto.

$$\text{Capacidad antioxidante}_{(mgET/mL)} = \frac{\text{Absorbancia} - 1.3646}{-0.7177} \times \frac{10 \text{ mL}}{1 \text{ mL}}$$

Con la ecuación anterior se calcularon la capacidad antioxidante en los extractos de Matico y Llantén encontrando que la capacidad antioxidante en el extracto de Matico es de 8.89 ± 0.12 mg ET/L y de 11.87 ± 0.14 mg ET/L en el extracto de Llantén (Tabla 9). Observando estos resultados se tiene que probablemente el extracto de Matico presentaría mayor capacidad antioxidante que el extracto de Llantén. Por ello, fue necesario analizar estadísticamente los resultados.

Tabla 9. Absorbancias y concentración del análisis de la capacidad antioxidante de los extractos de Matico y Llantén.

Repetición	Absorbancia		Capacidad antioxidante (mg ET/mL)	
	Extracto-Matico	Extracto-Llantén	Extracto-Matico	Extracto-Llantén
1	0.719	0.516	9.00	11.82
2	0.725	0.502	8.91	12.02
3	0.736	0.521	8.76	11.75
Promedio			8.89	11.87
Desviación estándar			0.12	0.14

*ET: Equivalente a Trolóx
Fuente. Elaboración propia

Para el análisis estadístico en primer lugar se evaluó la normalidad de los datos para saber si se aplicará una prueba paramétrica o no paramétrica(52).

Las hipótesis para esta prueba fueron las siguientes:

Ho: Los datos presentan una distribución normal, $p \geq 0.05$

Hi: Los datos no presentan una distribución normal, $p \leq 0.05$

La prueba de normalidad realizada fue la de Shapiro wilk(53) obteniendo como resultado la Figura 13 donde la probabilidad es mayor de 0.05. Por lo tanto, se acepta la Hipótesis nula (H_0) concluyendo que los datos obtenidos presentan distribución normal, entonces para el análisis estadístico se utilizó estadística paramétrica que corresponde a un test t-Student.

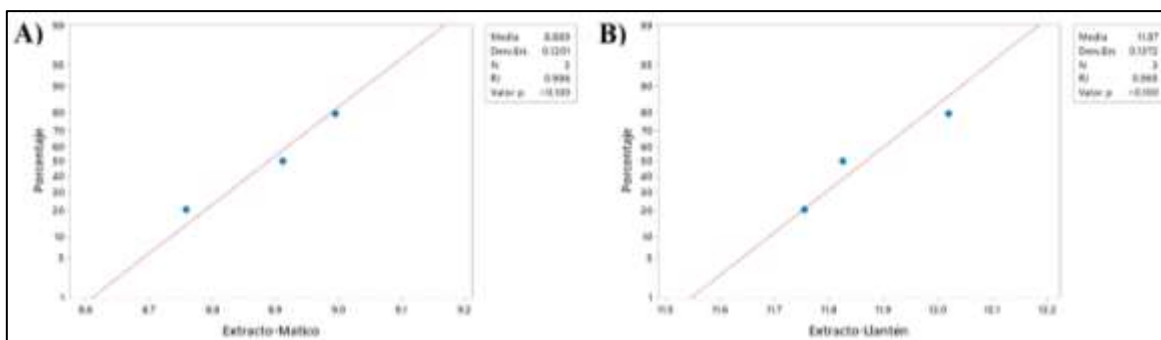


Figura 13. Prueba de normalidad de Shapiro Wilk para la capacidad antioxidante en extracto de Matico y Llantén.

Fuente. Elaboración propia

Posteriormente, se procedió a evaluar las varianzas (S^2) de ambos tratamientos siendo las hipótesis las siguientes:

$$H_0: S^2_{Matico} = S^2_{Llantén}, p \geq 0.05$$

$$H_1: S^2_{Matico} \neq S^2_{Llantén}, p \leq 0.05$$

Para el análisis estadístico se utilizó un test t-student(54), para lo cual, en primer lugar se evaluó las varianzas de ambos grupos aplicando la prueba F para varianzas de dos muestras. En la Tabla 10, se presenta los resultados de dicho análisis estadístico donde se observa que la probabilidad es 0.434 siendo esta mayor que 0.05, por lo tanto, existe evidencia estadísticamente significativa para aceptar la hipótesis nula y rechazar la hipótesis alterna. Esto indica que las varianzas son homogéneas o iguales. Por lo tanto, se aplicó un test t-Student suponiendo varianzas iguales.

Tabla 10. Prueba F para varianzas de dos muestras para la capacidad antioxidante por el método DPPH utilizando Trolóx como patrón.

	Extracto-Llantén	Extracto-Matico
Media	11.866	8.889
Varianza	0.019	0.014
Observaciones	3	3
Grados de libertad	2	2
F	1.305	
P	0.434	
Valor crítico para F (una cola)	19	

Fuente. Elaboración propia

Finalmente, se procedió a plantear las siguientes hipótesis para el análisis estadístico:

$$H_0: \bar{x}_{llanten} = \bar{x}_{matico}, p \geq 0.05$$

$$H_1: \bar{x}_{llanten} > \bar{x}_{matico}, p \leq 0.05, \text{ una cola}$$

El análisis estadístico por el t-Student suponiendo varianzas homogéneas o iguales se presenta en la Tabla 11 donde se observa que la probabilidad (una cola) es menor que 0.05, lo cual, indica que hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alterna. En conclusión, se puede decir que el extracto de Llantén presenta mayor capacidad antioxidante que el extracto de Matico al 95 % de confianza.

Tabla 11. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales para la capacidad antioxidante de los extractos de Matico y Llantén

	Extracto-Matico	Extracto-Llantén
Media	8.889	11.866
Varianza	0.014	0.019
Observaciones	3	3
Varianza agrupada	0.017	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	-28.273	
P	0.000	
Valor crítico de t (una cola)	2.132	

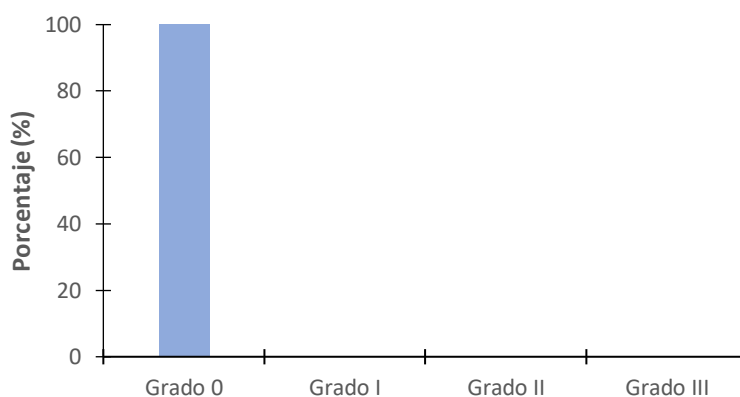
Fuente. Elaboración propia

3.3. Efecto Gastroprotector

3.3.1. Grupo Blanco

La Figura 14-A y 14-B presentan la evaluación microscópica y macroscópica respectivamente. En esta Figura se muestran que el 100.0 % de ratas no presentan daño microscópico de la mucosa y presentan apariencia de la mucosa gástrica normal.

14-A)



14-B)

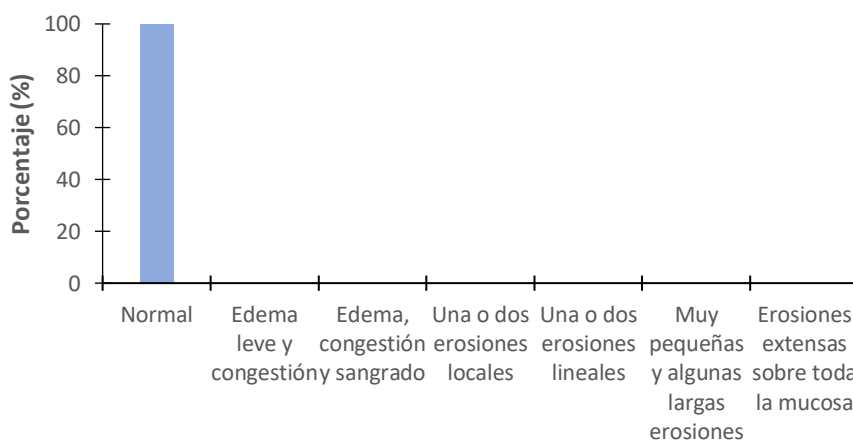


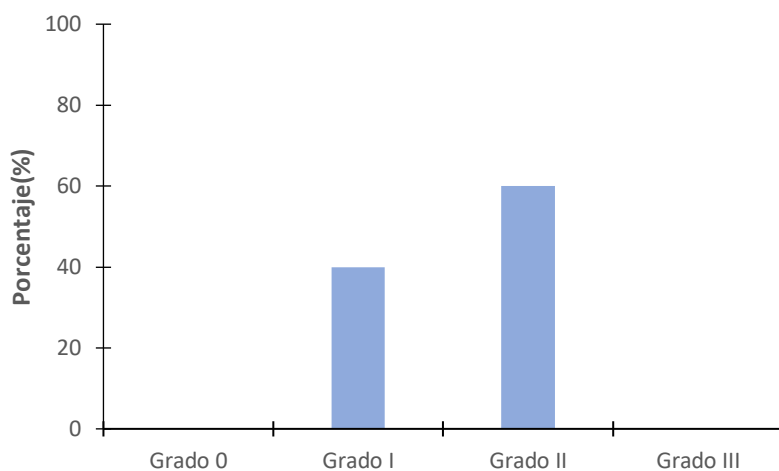
Figura 14. A) Evaluación microscópica y B) Evaluación macroscópica del daño gástrico del grupo blanco.

Fuente. Elaboración propia

3.3.2. Grupo patrón (Gastritis inducida con Ketorolaco 15 mg/kg)

En la evaluación microscópica de la Figura 15 – A se muestra que el 60.0% de ratas albinas con gastritis aguda inducida que recibieron de tratamiento ketorolaco 15 mg/kg por vía oro faríngea presentan superficie luminal y células del pozo gástrico, mientras que el 40.0% de ratas presentan solo las células de la superficie luminal. En la Figura 15 – B se muestra un corte histológico de estómago de *Winstar Albino*, en la cual se aprecia úlcera gástrica que compromete hasta la submucosa inclusive la pared.

15 A)



15 B)



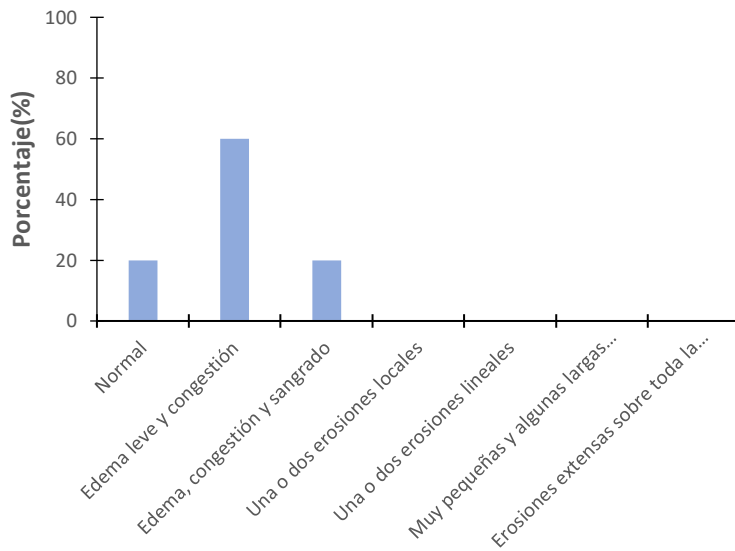
Figura 15. A) Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida que recibieron de tratamiento ketorolaco 15mg/kg por vía oro faríngea.

B) Fotografía del corte histológico.

Fuente. Elaboración propia

Por otro lado, en la evaluación macroscópica de la Figura 16 se observa que el 20 % de las ratas presentan Edema, congestión y sangrado (lesión grado 2), el 60 % presentan edema leve y congestión (lesión grado 1), y el 20 % muestran características normales (Grado 0).

16 A)



16 B



Figura 16. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron tratamiento con ketorolaco 15mg/kg por vía oro faríngea, durante 4 días para producirles lesiones gástricas. B) Fotografía del estómago.

Fuente. Elaboración propia

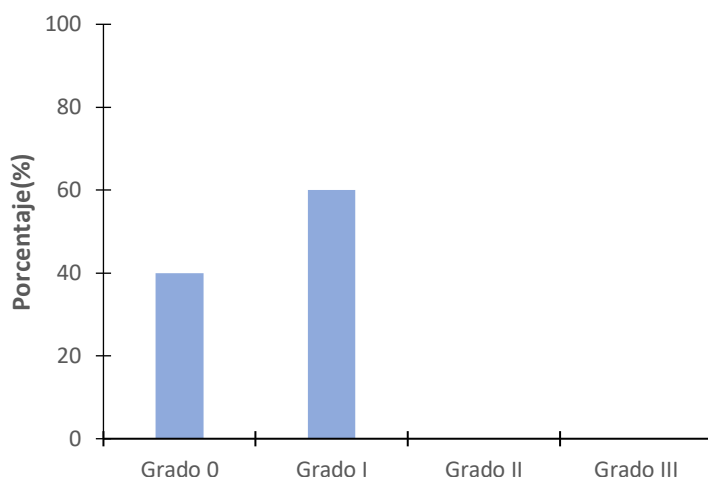
3.3.3. Efecto preventivo evaluado con *Plantago major* L. “Llantén” (Grupo Preventivo 1)

En la evaluación microscópica de la Figura 17-A del tratamiento donde se administró el extracto etanólico de *Plantago major* L. “Llantén” 500 mg/kg/día por vía orofaríngea, durante 10 días antes de producirles las lesiones gástricas.

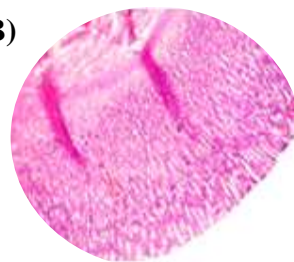
El resultado del estudio microscópico describe que el 60 % presentaron daño en las células de la superficie luminal de grado I y 40 % con mucosa gástrica normal de grado 0.

Por otro lado, en la Figura 17-B se observa la fotografía de examen microscópico del estómago donde se observa un corte histológico de estómago de una de las ratas de este grupo de estudio donde se nota que, el fondo, cuerpo y antro no presentan alteraciones microscópicas significativas y en la Figura 17-C se observa el cuerpo y antro gástrico con congestión vascular superficial.

17 A)



17 B)



17 C)

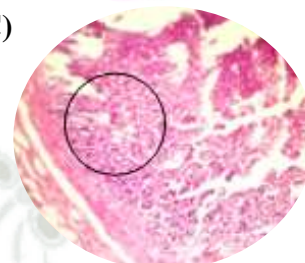
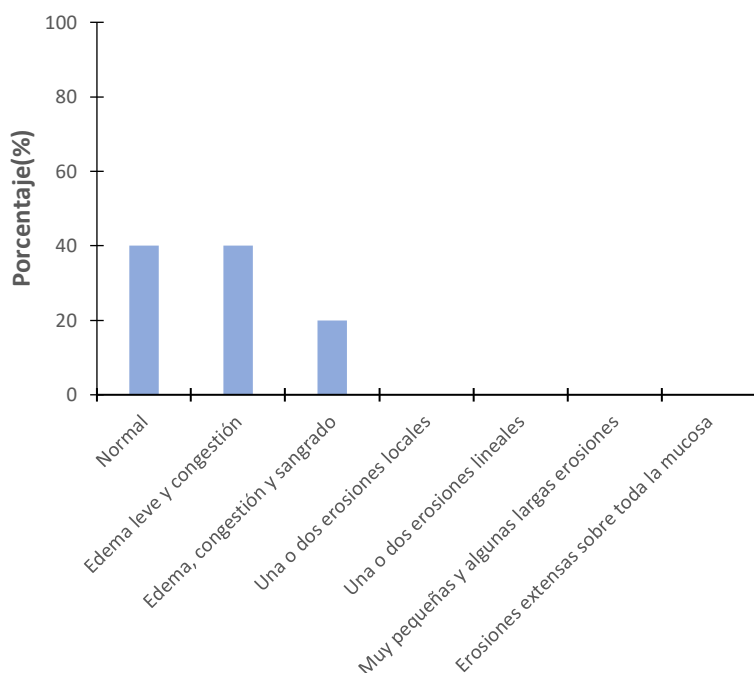


Figura 17. A) Grado de daño microscópica de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro *Plantago major L.* "Llantén" 500mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producir las lesiones gástricas. B) y C) Fotografía del corte histológico.

Fuente. Elaboración propia

Respecto al análisis macroscópico, en la Figura 18-A se muestra los resultados de la evaluación de las lesiones macroscópicas. En esta figura, se describe que el 40 % de ratas albinas que recibieron *Plantago major L.* "Llantén" 500 mg/kg por vía orofaríngea durante 10 días antes de producir las lesiones gástricas presentaron apariencia de la mucosa gástrica normal, el 40 % tuvieron edema leve y congestión, mientras que el 20 % tuvieron edema congestión y sangrado. En la Figura 18-B se observa una mucosa gástrica edema leve grado I.

18 A)



18 B)



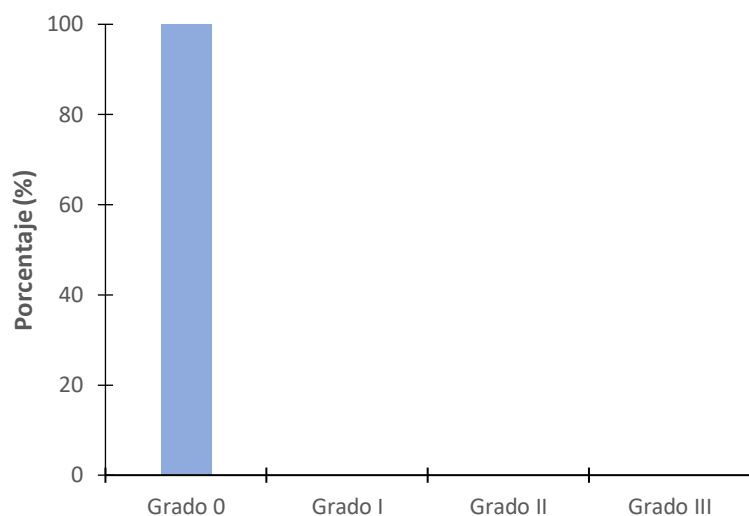
Figura 18. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron *Plantago major L.* “Llantén” 500 mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco, B) Fotografía de estómago.

Fuente. Elaboración propia

3.3.4. Efecto curativo evaluado con *Plantago major L.* “Llantén” (Grupo Curativo 1)

A continuación, se describen los resultados del grupo Curativo 1, donde se administró el extracto etanólico de *Plantago major L.* “Llantén” 500 mg/kg/día vía orofaríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas. En la Figura 19-A se describe que el 100 % no presentó daño en las células de mucosa. Por otro lado, en la Figura 19-B se observa la fotografía de examen microscópico del estómago donde se observa un corte histológico de estómago de una de las ratas del grupo Curativo 1 donde se nota que, el fondo, cuerpo y antro no presentan alteraciones microscópicas significativas.

19 A)



19 B)

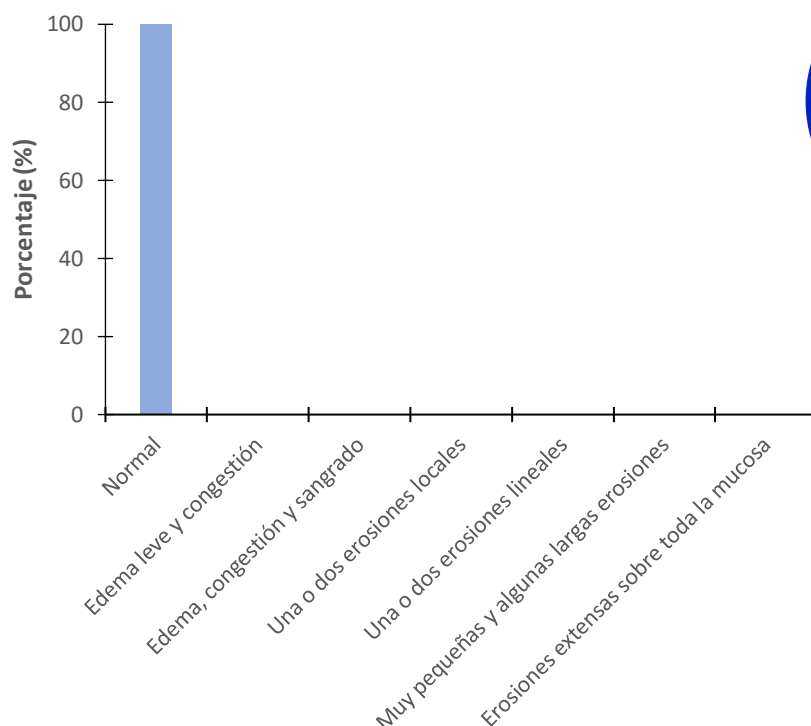


Figura 19. A) Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro *Plantago major* L. “Llantén” 500 mg /kg por vía oro faríngea, durante 10 días después de producir las lesiones gástricas. B) Fotografía del corte histológico.

Fuente. Elaboración propia

Por otro lado, en la Figura 20-A se muestra los resultados de la evaluación de las lesiones macroscópicas aplicando la escala de daño. En esta figura, se describe que el 100 % de ratas albinas que recibieron *Plantago major* L. “Llantén” 500 mg/kg por vía orofaríngea durante 10 días después de producir las lesiones gástricas presentaron apariencia de la mucosa gástrica normal. En la Figura 20-B se observa una mucosa gástrica normal.

20 A)



20 B)



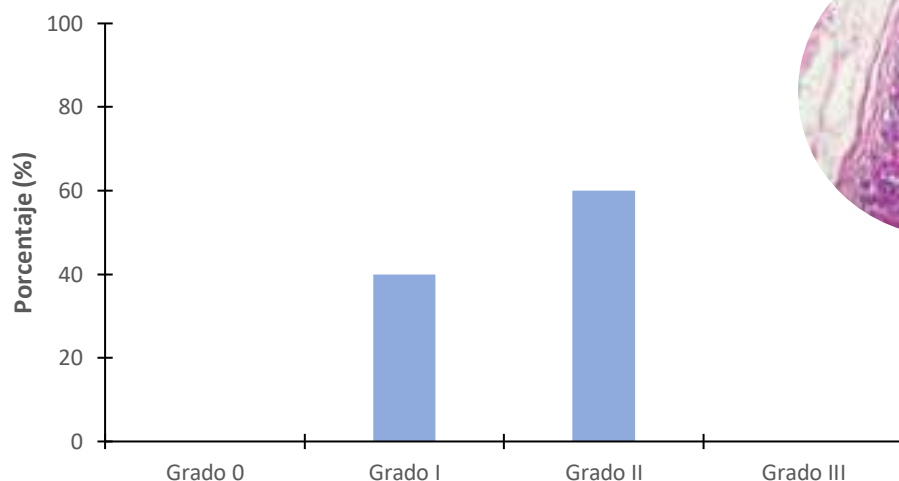
Figura 20. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron *Plantago major* L. “Llantén” 500 mg/kg por vía orofaríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco. B) Fotografía de estómago.

Fuente. Elaboración propia

3.3.5. Efecto preventivo evaluado con *Piper aduncum* L. “Matico” (Grupo Preventivo 2)

El grupo preventivo 2 que se caracterizó por la administración del extracto etanólico de *Piper aduncum* L. “Matico” 400 mg/kg/día por vía orofaríngea, durante 10 días antes de producirles las lesiones gástricas. Los resultados de la evaluación microscópica se muestran en la Figura 21–A donde se presenta que el 40.0 % presentaron daño en las células de la superficie luminal y 60.0% presentaron daño en la superficie luminal y células del pozo gástrico. Se muestra un corte histológico de estómago de *Winstar Albino*. Se aprecia fondo y antro presencia de congestión vascular profunda, cuerpo no presentan alteraciones microscópicas.(Anexo 3).

21 A)



21 B)

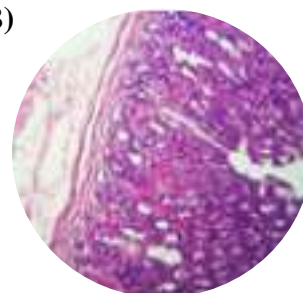
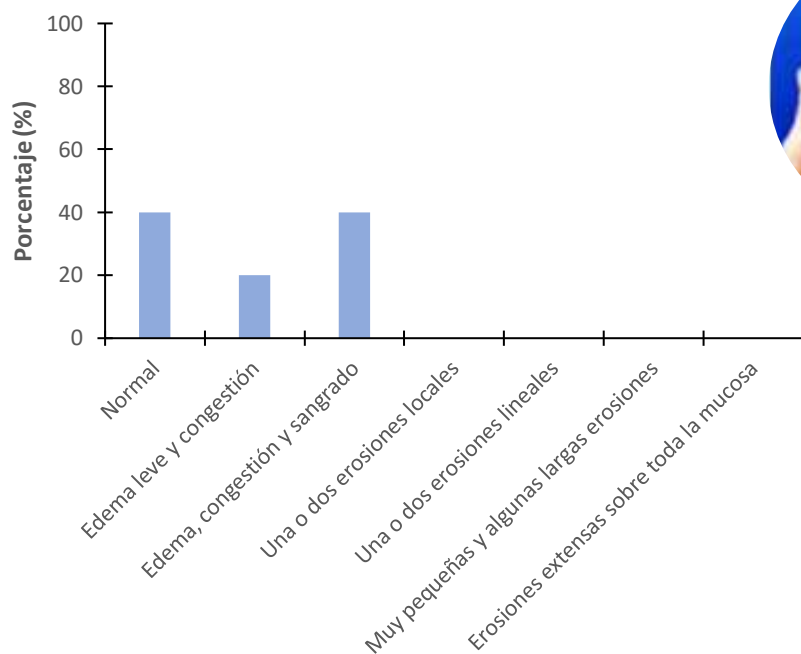


Figura 21. A) Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro extracto etanólico de *Piper aduncum* L. “Matico” 400 mg/kg/día por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas y 5 días después de la provocación de lesiones gástricas. B) Fotografía del corte histológico.

Fuente. Elaboración propia

Por otro lado, en la Figura 22-A se muestra los resultados de la evaluación de las lesiones macroscópicas aplicando la escala de daño. En esta figura, se describe que el 40.0% de ratas albinas que recibieron extracto etanólico de *Piper aduncum* L. “matico” 400 mg/kg por vía orofaríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas presentaron apariencia de la mucosa gástrica normal, 20.0% tuvieron edema leve y congestión, mientras que el 40.0% presentaron edema, congestión y sangrado. En la Figura 22-B se observa un edema leve y congestión en la mucosa grado 2.

22 A)



22 B)



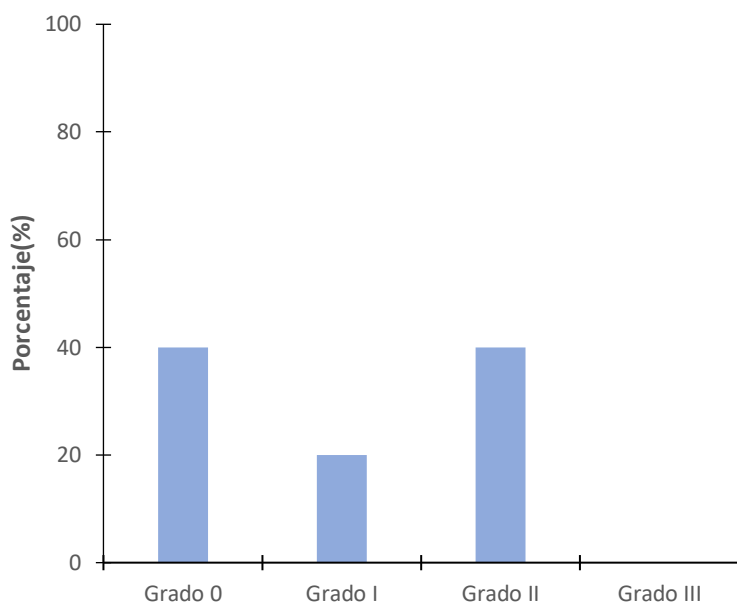
Figura 22. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de la mucosa gástrica de ratas albinas que recibieron extracto etanólico de *Piper aduncum* L. “matico” 400 mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producirles las lesiones gástricas con ketorolaco. B) Fotografía de estómago.

Fuente. Elaboración propia

3.3.6. Efecto curativo evaluado con *Piper aduncum* L. “Matico” (Grupo Curativo 2)

Por otro lado, en la evaluación microscópica de la Figura 23-A se describe que el 40 % no presentó daño en las células de mucosa, el 20% presenta daño en las células de la superficie luminal y 40% presenta daño en la superficie luminal y células del pozo gástrico. Por otro lado, en la Figura 23-B se observa la fotografía de examen microscópico del estómago donde se observa un corte histológico de estómago de una de las ratas del grupo Curativo 2 donde se apreció que el cuerpo y antro con gastritis aguda leve (F) e hiperplasia foveolar.

23 A)



23 B)

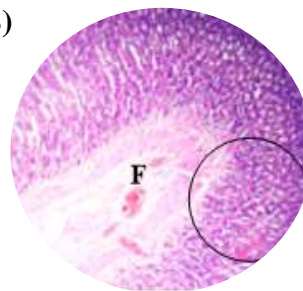
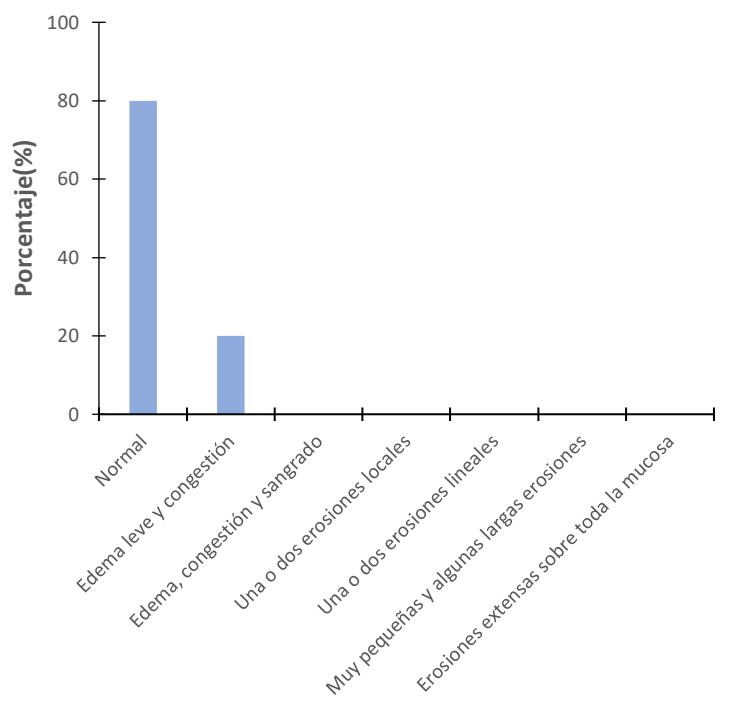


Figura 23. A) Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro recibieron *Piper aduncum* L. “matico” 400 mg/kg/día por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco. B) Fotografía del corte histológico.

Fuente. Elaboración propia

Por otro lado, en la Figura 24-A se muestra los resultados de la evaluación de las lesiones macroscópicas aplicando la escala de daño. En esta figura, se muestran que el 80 % de ratas albinas que se les administro extracto etanólico de *Piper aduncum* L. “matico” 400 mg/kg/día por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones no presentaron daño microscópico de la mucosa y el 20 % presentaron edema leve y congestión. En la Figura 24-B se presenta el corte histológico donde se observa el daño producido en este grupo experimental.

24 A)



24 B)



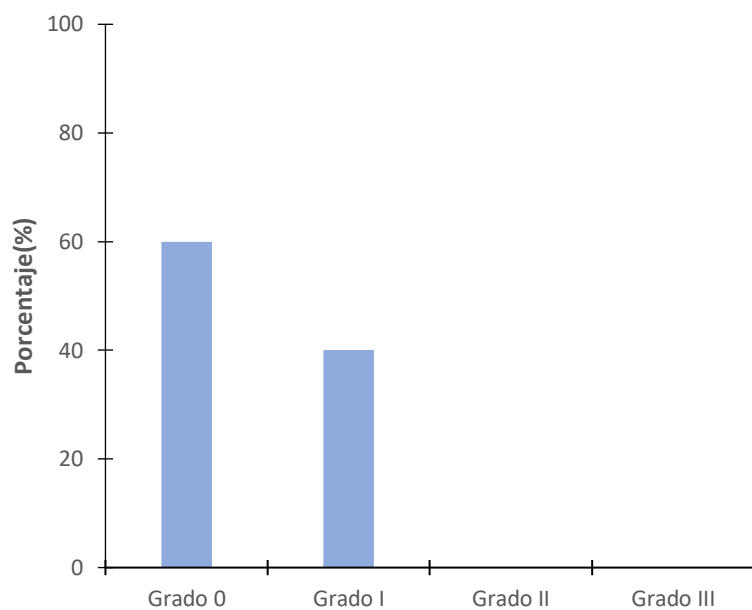
Figura 24. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron *Piper aduncum L.* “Matico” 400 mg/kg/día por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco, B) Fotografía de estómago.

Fuente. Elaboración propia

3.3.7. Efecto preventivo evaluado con omeprazol (Grupo Control 1)

En la evaluación microscópica de la Figura 25-A se describe que el 60 % de ratas albinas no presentaron daño microscópico de la mucosa, mientras que el 40 % tuvieron daño solo las células de la superficie luminal. Por otro lado, en la Figura 25-B se observa la fotografía de examen microscópico del estómago donde se observa un corte histológico de estómago de una de las ratas del grupo Control 1 donde se nota que, el fondo, cuerpo y antro no presentan alteraciones microscópicas significativas.

25 A)



25 B)

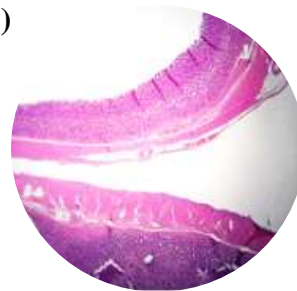
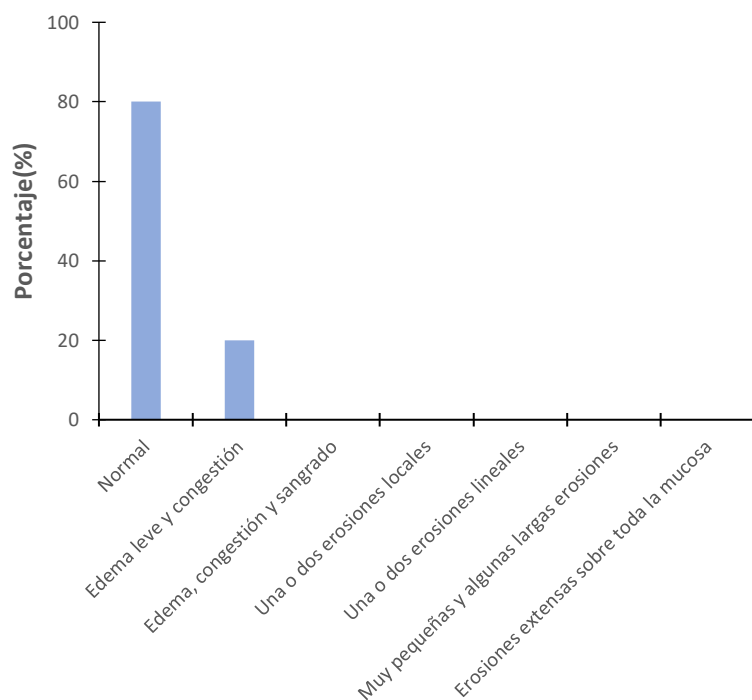


Figura 25. A) Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro omeprazol 1mg /kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producir las lesiones gástricas. B) Fotografía del corte histológico.

Fuente. Elaboración propia

En la Figura 26-A se muestra los resultados de la evaluación de las lesiones macroscópicas aplicando la escala de daño. En esta figura, se describe que el 80 % de ratas albinas que recibieron omeprazol 1 mg/kg por vía orofaríngea durante 10 días antes de producir las lesiones gástricas presentaron apariencia de la mucosa gástrica normal, mientras que el 20 % tuvieron edema leve y congestión. En la Figura 26-B se observa la mucosa gástrica normal de grado 0.

26 A)



26 B)



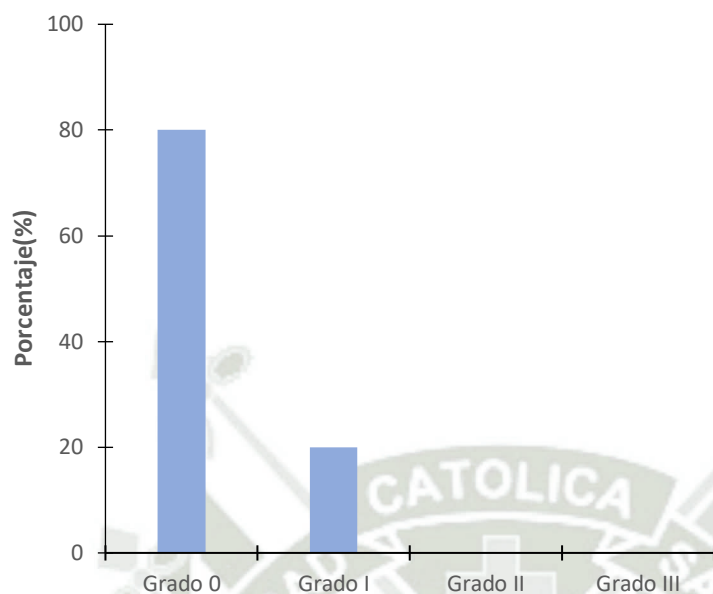
Figura 26. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron Omeprazol de 1 mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días antes de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco, B) Fotografía de estómago.

Fuente. Elaboración propia

3.3.8. Efecto curativo evaluado con omeprazol (Grupo Control 2)

En cuanto a la evaluación microscópica en la Figura 27-A se describe que el 80% de ratas albinas no presentaron daño microscópico de la mucosa, mientras que el 20.0 % tuvieron daño solo las células de la superficie luminal. Por otro lado, en la Figura 27-B se observa la fotografía de examen microscópico del estómago donde se observa un corte histológico de estómago de una de las ratas del grupo Control 2 donde se nota que, el fondo, cuerpo y antro no presentan alteraciones microscópicas significativas.

27 A)



27 B)

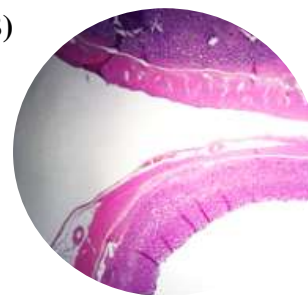
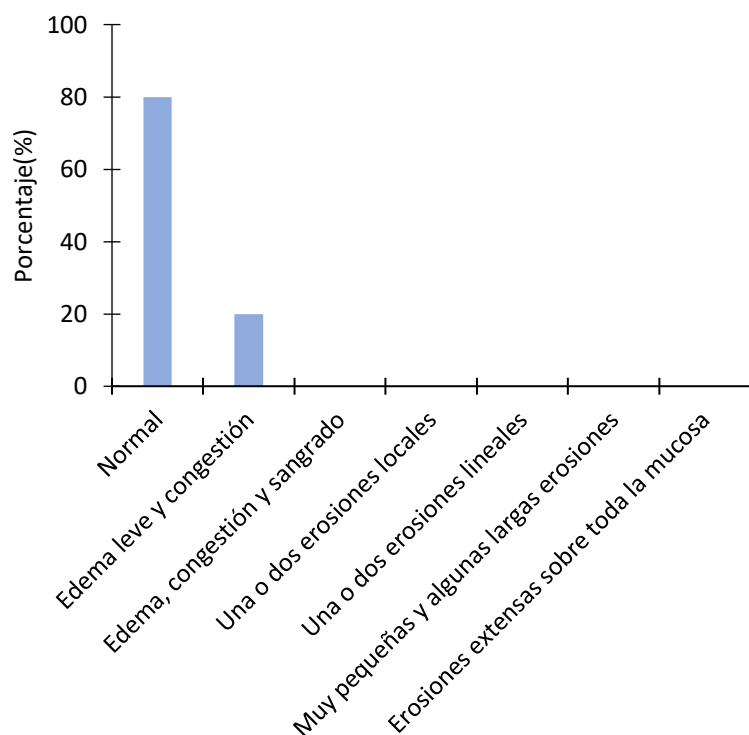


Figura 27. A) Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas que se les administro omeprazol 1 mg /kg por vía oro faríngea, durante 10 días después de producir las lesiones gástricas, B) Fotografía del corte histológico.

Fuente. Elaboración propia

En la Figura 28-A se muestra los resultados de la evaluación de las lesiones macroscópicas aplicando la escala de daño. En esta figura, se describe que el 80 % de ratas albinas que recibieron omeprazol 1 mg/kg por vía orofaríngea durante 10 días después de producir las lesiones gástricas presentaron apariencia de la mucosa gástrica normal, mientras que el 20 % tuvieron edema leve y congestión. Asimismo, esto se evidencia en la Figura 28-B donde se observa la mucosa gástrica normal de grado 0.

28 A)



28 B)



Figura 28. A) Evaluación macroscópica del corte histológico de ratas albinas que recibieron Omeprazol de 1 mg/kg por vía oro faríngea, durante 10 días después de producirles las lesiones gástricas con Ketorolaco, B) Fotografía de estómago.

Fuente. Elaboración propia

La Tablas 12 y 13, así como en las Figuras 29 y 30 se presenta el resumen del estudio realizado y mediante la prueba de chi cuadrado $\chi^2 = 29.71$ muestra que, el grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida de los distintos tratamientos presentó diferencia estadística significativa con un valor de $p \leq 0.05$. del mismo modo el análisis macroscópico muestra que $\chi^2 = 26.66$ muestra que, el grado de daño macroscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida de los distintos tratamientos presentó diferencia estadística significativa con un valor de $p < 0.05$. También, se nota que el grupo donde se utilizó llantén como curativo mostró resultados superiores a los tratamientos curativos con Matico y omeprazol.

Tabla 12. Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida

Grado	Grupo															
	Blanco		Patrón		Preventivo Llantén		Preventivo Matico		Preventivo Omeprazol		Curativo Llantén		Curativo Matico		Curativo Omeprazol	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0	5	100.0	0	0.0	2	40.0	0	0.0	3	60.0	5	100.0	2	40.0	4	80.0
I	0	0.0	2	40.0	3	60.0	2	40.0	2	40.0	0	0.0	1	20.0	1	20.0
II	0	0.0	3	60.0	2	0.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0	2	40.0	0	0.0
III	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
TOTAL	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100

Fuente: Elaboración Propia.

$\chi^2=29.71$ $P \leq 0.05$ $P=0.00$

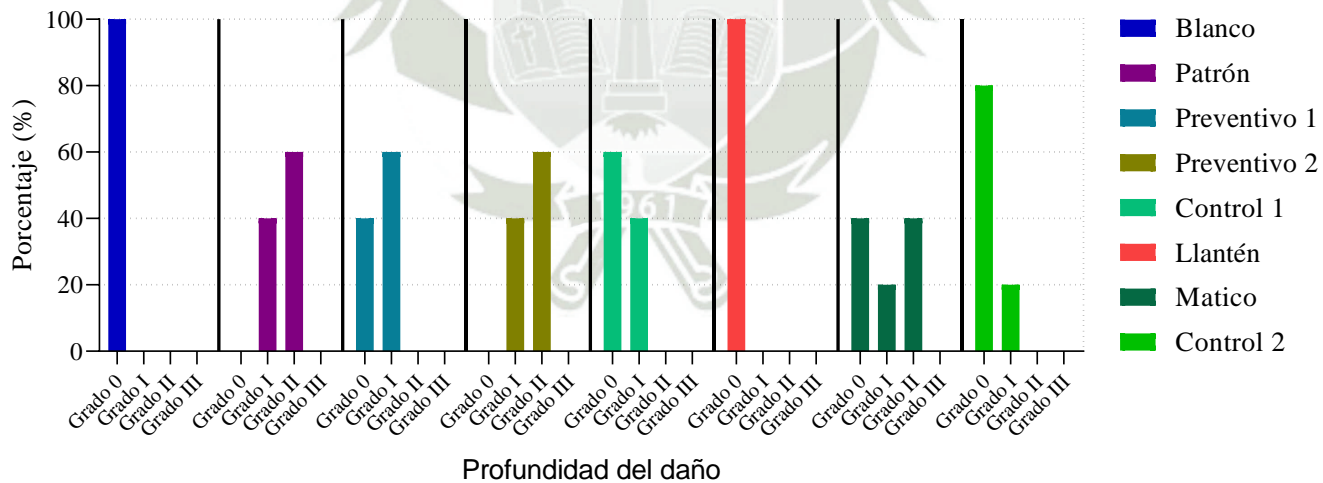


Figura 29. Grado de daño microscópico de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida.

Fuente. Elaboración propia

Tabla 13. Apariencia de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida

Grado	Grupo																	
	Blanco		Patrón		Preventivo Llantén		Preventivo Matico		Preventivo Omeprazol		Curativo Llantén		Curativo Matico		Curativo Omeprazol			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
0	5	100.0	1	20.0	2	40.0	2	40.0	4	80.0	5	100.0	4	80.0	4	80.0		
1	0	0.0	3	60.0	2	40.0	1	20.0	1	20.0	0	0.0	1	20.0	1	20.0		
2	0	0.0	1	20.0	1	20.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
TOTAL	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100		

Fuente: Elaboración Propia. $\chi^2=26.66$ $P \leq 0.05$ $P=0.02$

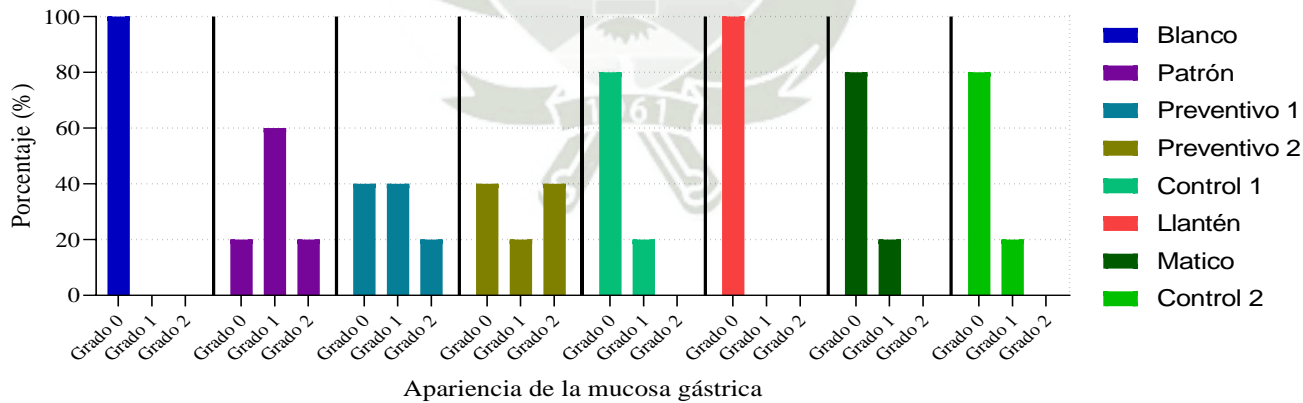


Figura 30. Apariencia de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida.

Fuente. Elaboración propia

Evaluación microscópica

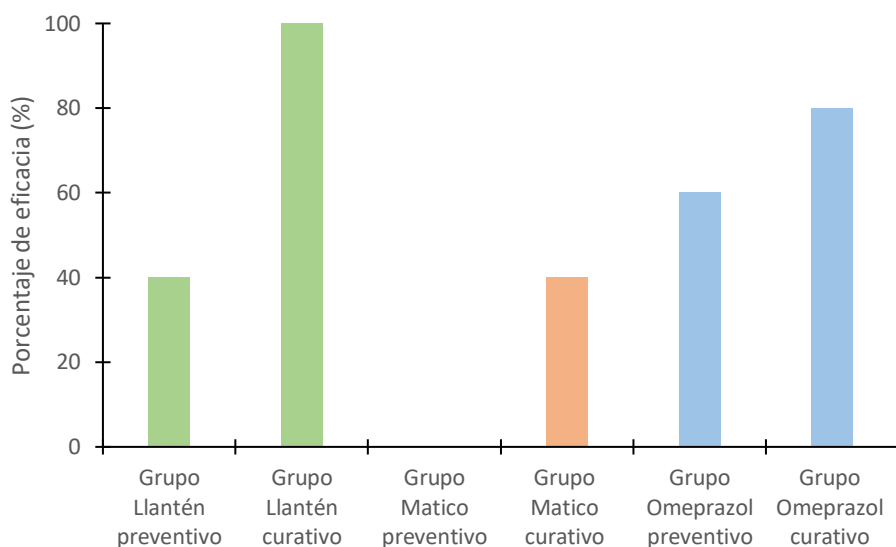


Figura 31. Porcentaje de eficacia de los grupos preventivos y curativos según evaluación microscópica.

Fuente. Elaboración propia

Evaluación macroscópica

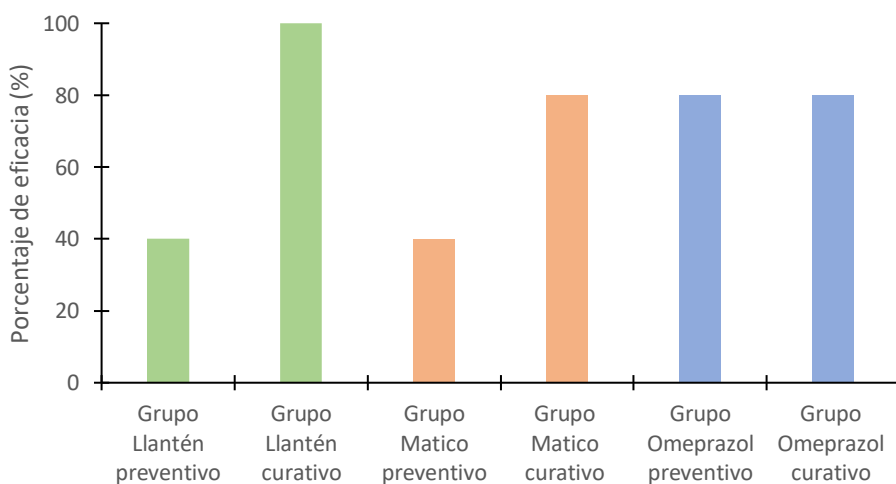


Figura 32. Porcentaje de eficacia de los grupos preventivos y curativos según evaluación macroscópica.

Fuente. Elaboración propia

Se encontró estudios similares donde el extracto hidroalcohólico de *Plantago lanceolata L.* a dosis de 400 mg/kg presenta un mayor efecto antiulceroso, su porcentaje de inhibición es de 98,9% (58); mientras que nuestro trabajo de investigación el efecto gastroprotector del extracto alcohólico *Plantago major L.* “Llantén” administrado a dosis de 500mg/Kg determinó que el grupo preventivo de Llantén presentó 60% de daño microscópico y 60% daño macroscópico en la mucosa gástrica. Mientras que el grupo curativo presentó 0% de daño microscópico y 0% daño macroscópico.

En el trabajo de investigación para determinar el efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de *Piper aduncum L.* "Matico", los extractos de diclorometano, cloroformo, hexano y metanol, lograron una disminución de la inflamación de más del 66% ($p < 0,05$); el extracto etanólico presenta una actividad de 100% para disminuir el número de bandas hemorrágicas ($p < 0,05$); el extracto clorofórmico presenta una actividad antiulcerosa de 75% ($p < 0,05$). (59). Demostrando que los extractos etanólico y su fitofármaco son gastro protectores en ratones y antisecretores en ratas. Basados en estos datos científicos fue que utilizamos etanol para la extracción de los principios activos de las plantas estudiadas.

Evaluación de la actividad gastroprotectora de los extractos de Llantén (*Plantago major L.*), mostró como resultados que el extracto acuoso como el extracto etanólico de Llantén (500 mg/Kg peso) presentan una actividad gastroprotectora similar al omeprazol. Los resultados respecto al grado de lesiones el porcentaje de actividad para el extracto acuoso es de 90,72 % y para el extracto etanólico es de 98 %. (60) Similar a los resultados encontrados en nuestro trabajo de investigación donde el extracto etanólico de *Plantago major L.* "Llantén" (500 mg/Kg peso) demostró tener efecto gastroprotector sobre la mucosa gástrica de los animales de experimentación.

Es probable que los flavonoides, taninos presentes en el *Plantago major L.* “Llantén”, sean los metabolitos responsables del efecto gastroprotector y antiinflamatorio, como la aucubina perteneciente a los iridoides heterósidos que presentan capacidad antioxidante. Mientras tanto los flavonoides, taninos y alcaloides que presenta *Piper aduncum L.* “Matico” se les podría atribuir el efecto gastroprotector y antiulceroso.

CONCLUSIONES

- Primera:** Se determinó que los extractos etanólicos de hojas de *Plantago major L.* “Llantén” y *Piper aduncum L.* “Matico” presentan efecto gastroprotector sobre la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida.
- Segunda:** La determinación de fenoles totales para extracto etanólico de Matico fue 164.58 ± 5.96 mg EAG/L y 99.40 ± 1.61 mg EAG/L para el extracto etanólico de Llantén respectivamente.
- Tercero:** Al utilizar el método DPPH para la evaluación de la capacidad antioxidante, se obtuvo que el extracto etanólico de Llantén presenta 11.87 ± 0.14 mg ET/mL y el extracto de Matico 8.89 ± 0.12 mg ET/mL respectivamente.
- Cuarta:** La evaluación del efecto gastroprotector del extracto etanólico de hojas de *Plantago major L.* “Llantén” comparado con Omeprazol, evidenció que este extracto tiene mayor efecto gastroprotector curativo ya que no mostró daño significativo en la mucosa gástrica, y menor efecto gastroprotector preventivo ya que si se evidenció daño.
- Quinta:** La evaluación del efecto gastroprotector del extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum L.* “Matico” comparado con Omeprazol, evidenció que este extracto tiene menor efecto gastroprotector curativo y preventivo, mostrando daño significativo en la mucosa gástrica.

RECOMENDACIONES

La gastritis es una enfermedad que sigue afectando a gran parte de la población, es por ello que se recomienda estudiar científicamente especies vegetales que ayuden a prevenir o contrarrestar dicha enfermedad.

Se recomienda realizar un tamizaje fitoquímico o aislar los componentes responsables del efecto curativo del extracto etanólico de hojas de Llantén frente a lesiones gástricas inducidas con ketorolaco.

También se recomienda complementar con otros estudios farmacológicos y de toxicidad.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez Gallo CM, Medina Caballero G, Cabrera Hernández D, Díaz Hernández E. Medicina Natural y Tradicional. Conocimientos y aplicaciones de enfermería en MINAS-II. Rev Cuba Enferm. diciembre de 2002;18(3):138-43.
2. Gallegos-Zurita M. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. An Fac Med. octubre de 2016;77(4):327-32.
3. Morón F. Necesidad de investigaciones sobre plantas medicinales. Rev Cuba Plantas Med. diciembre de 2007;12(4):0-0.
4. Plantas Medicinales [Internet]. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. [citado 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://web.ins.gob.pe/es/saludintercultural/medicina-tradicional/plantas-medicinales>
5. Luengo L, Tránsito M. Plantas medicinales de aplicación en dermofarmacia. Offarm. 1 de diciembre de 2003;22(11):122-5.
6. Huamán J, Raez E, Quino M, Rodríguez-Calzado J. Efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*). Rev Peru Med Exp Salud Publica. octubre de 2013;30(4):608-15.
7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/aparato-digestivo-funcionamiento>
8. G367: Tema 2. Motilidad del tracto intestinal [Internet]. [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=565>
9. El sistema digestivo (para Adolescentes) - Cook Children's [Internet]. [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://kidshealth.org/CookChildrens/es/teens/digestive-system.html>
10. Introducción al aparato digestivo. Cavidad bucal | Fisiología humana, 4e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134367955>

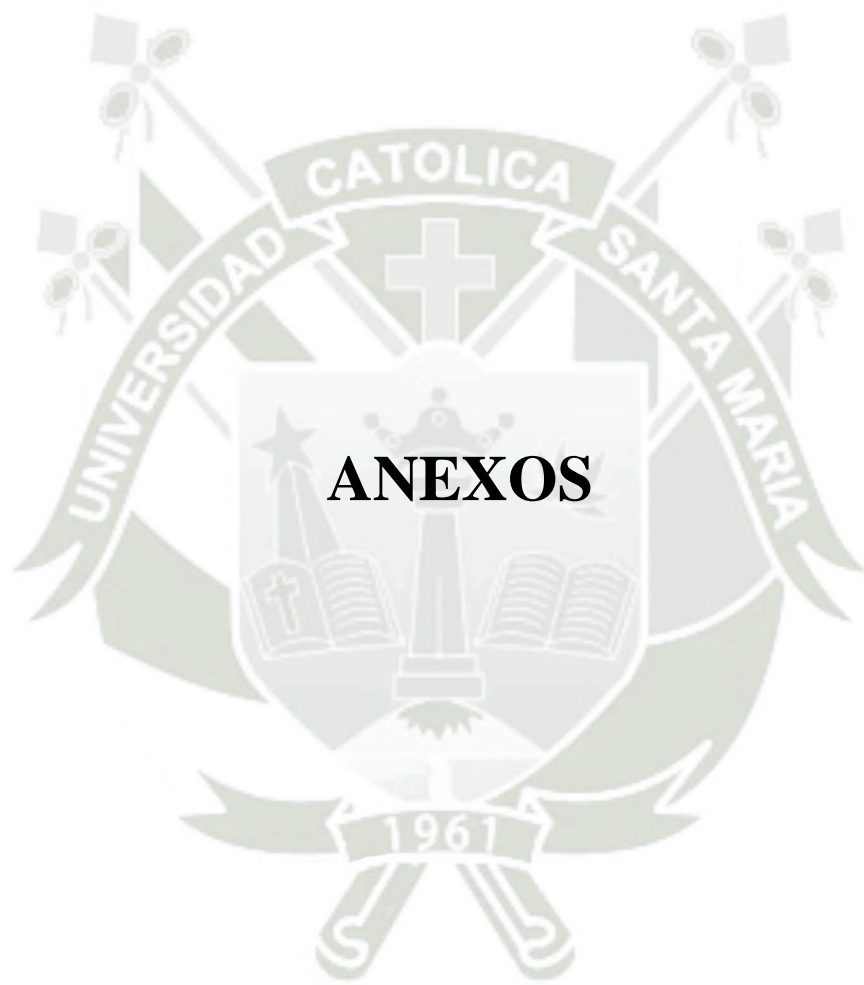
11. Gastroenterología | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1475§ionid=101519522>
12. Mahadevan V. Anatomy of the small intestine. Surg Oxf. 1 de agosto de 2017;35 (8):407-12.
13. Nakatsuji S, Szabo KA, Elmore SA. Chapter 7 - Small and Large Intestine. En: Suttie AW, editor. Boorman's Pathology of the Rat (Second Edition) [Internet]. Boston: Academic Press; 2018 [citado 8 de octubre de 2021]. p. 51-69. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123914484000071>
14. Serrano C. Kenhub [Internet]. Estómago: Anatomía y Localización. Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/sistema-digestivo>
15. Junqueira, Carneiro. Sistema Digestivo. Histología Básica. 2015;12ª ED. Disponible en: http://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9786079356675.pdf
16. Segarra E. Fisiología de los aparatos y sistemas.
17. Thews G, Mutschler E. Anatomía, fisiología y patología fisiología del hombre. Reverte; 1983. 804 p.
18. García LA. Gastroenterología. Endoscopia, diagnóstico y terapéutica. Ed. Médica Panamericana; 2007. 456 p.
19. Gastritis crónica | Síntomas, diagnóstico y tratamiento | CUN [Internet]. [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedadestratamientos/enfermedades/gastritis-cronica>
20. Beledo JF, Simón JAA, Martínez AM. Farmacología humana. Elsevier España; 2013. 3098 p.
21. Brunton LL, Hilal-Dandan R. Manual de farmacología y terapéutica. McGraw-Hill Interamericana; 2015. 1269 p.
22. Díaz de la Torre I, Díaz de la Torre I. Tratamiento farmacológico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico [Internet]. 2015 [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/48607/>
23. Shin JM, Sachs G. Proton Pump Inhibitors. En: Johnson LR, editor. Encyclopedia of Gastroenterology [Internet]. New York: Elsevier; 2004 [citado 8 de octubre de 2021].

- p. 259-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0123868602005992>
24. Tomás Vecina S. Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias [Internet]. Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://emergencias.portalsemes.org/>
 25. Padrón Pérez N, Fernández Vallín-Cárdenas E. Ebrotidina: nuevo antagonista H2. Rev Cuba Med Gen Integral. agosto de 1999;15(4):436-8.
 26. Álvarez-Castello R. Inhibidores de la bomba de protones. Rev Hosp Juárez México. 9 de octubre de 2018;85(3):124-6.
 27. Ponce Romero M, Berenguer Lapuerta J. Indicaciones actuales de los inhibidores de la bomba de protones. Rev Clínica Esp. 1 de marzo de 2003;203(3):136-8.
 28. Mora EU. Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES). Rev Médica Costa Rica Centroamérica. 15 de agosto de 2016;73(620):491-6.
 29. Ferrer López I, Pérez Pozo JM, Herrerías Gutiérrez JM. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica [Internet]. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF); 2004 [citado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/33082>
 30. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang & Dale's Pharmacology. Elsevier Health Sciences; 2018. 809 p.
 31. Pérez Ruiz AA, López Mantecón AM, Grau León I. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).: Consideraciones para su uso estomatológico. Rev Cuba Estomatol. agosto de 2002;39(2):119-38.
 32. Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, Piñana E, Fudio S, Muñoz R, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. Curr Clin Pharmacol. noviembre de 2010;5(4):288-97.
 33. DIGEMID, Insumos y. Informe técnico ketorolaco inyectable. Dir Medicam Insumos Drog [Internet]. 2015 [citado 2 de diciembre de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/xmlui/handle/DIGEMID/79324>

34. Dario A, Bartoletti S, Bengoa S, Eyraud G, Fernandez R, Goyheneche B, et al. VADEMECUM DEL HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://silo.tips/download/vademecum-del-hospital-pedro-de-elizalde>
35. Sabina A. Llantén mayor [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://globedia.com/llanten-mayor>
36. Marroquin N. Plantago mayor (Llantén) [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://aprenderly.com/doc/3202323/plantago-mayor--llant%C3%A9n->
37. Ramírez LI, Rea AE, Karaben VE. Llantén: propiedades y usos medicinales. Rev Fac Odontol. 10 de julio de 2018;11(1):22-6.
38. Sainz P. MÁS DE 100 PLANTAS MEDICINALES [Internet]. 2018 [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://periodicooficial.jalisco.gob.mx/content/mas-de-100-plantas-medicinales>
39. García EC, Solís IM. Manual de Fitoterapia. Elsevier España; 2007. 524 p.
40. Lista de Especies de Galápagos [Internet]. Fundación Charles Darwin. [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.darwinfoundation.org/es/datazone/checklist>
41. Muhammad Taher, Mohamad Shahreen Amri, Deny Susanti, Muhammad Badri Abdul Kudos, Nur Fasya Ajda Md Nor, Syukri Y. Medicinal uses, phytochemistry, and pharmacological properties of Piper aduncum L. Sains Malays. agosto de 2020;49(8):1829-51.
42. Alayo Mendoza WE, Fiestas Jacinto R, Ayala Jara CI, Castillo Saavedra EF. Desarrollo de una crema de hojas de Piper aduncum L. (Piperaceae) con actividad fotoprotectora in vitro. Arnaldoa. enero de 2018;25(1):115-26.
43. Salud Intercultural - CENSI [Internet]. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/es/censi>
44. Jato JLV, García JLL. Tecnología Farmacéutica: Volumen I: Aspectos Fundamentales de Los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas. Síntesis Editorial; 1997. 624 p.
45. González Villa AA. Obtención de aceites esenciales y extractos etanólicos de plantas del Amazonas. abril de 2004 [citado 8 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/2800>

46. Lin J-Y, Tang C-Y. Determination of total phenolic and flavonoid contents in selected fruits and vegetables, as well as their stimulatory effects on mouse splenocyte proliferation. *Food Chem.* 1 de enero de 2007;101(1):140-7.
47. Tabart J, Kevers C, Pincemail J, Defraigne J-O, Dommes J. Comparative antioxidant capacities of phenolic compounds measured by various tests. *Food Chem.* 15 de abril de 2009;113(4):1226-33.
48. Lacy ER, Ito S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology.* septiembre de 1982;83(3):619-25.
49. Coleman JC, Lacz JP, Browne RK, Drees DT. Effects of sucralfate or mild irritants on experimental gastritis and prostaglandin production. *Am J Med.* 28 de septiembre de 1987;83(3B):24-30.
50. Quattrocchi O, Abelaira S, Felipe Laba R. *Introducción a la HPLC, Aplicación y Práctica.* 1992.
51. Ainsworth EA, Gillespie KM. Estimation of total phenolic content and other oxidation substrates in plant tissues using Folin-Ciocalteu reagent. *Nat Protoc.* 2007;2(4):875-7.
52. Dean A, Voss D, Draguljic D. *Design and Analysis of Experiments [Internet].* 2.^a ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 10 de octubre de 2021]. (Springer Texts in Statistics). Disponible en: https://www.springer.com/gp/book/9783319_522487
53. Royston P. Approximating the Shapiro-Wilk W-test for non-normality. *Stat Comput.* 1 de septiembre de 1992;2(3):117-9.
54. Grigelionis B. *Student's t-Distribution and Related Stochastic Processes [Internet].* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013 [citado 10 de octubre de 2021]. (SpringerBriefs in Statistics). Disponible en: https://www.springer.com/gp/book/978364_2311451
55. Bouaziz A, Bentahar A, Djidel S, Dahamna S, Khennouf S. In vitro antioxidant activity and gastroprotective effect of ethanolic extract from *Cucumis melo L. var. inodorus* fruit on ethanol-induced gastric ulcer in rats. *J Drug Deliv Ther.* 29 de octubre de 2020;10(5-s):302-7.
56. Nazarbajhat N, Kadir FA, Ariffin A, Abdulla MA, Abdullah Z, Yehye WA. Antioxidant Properties and Gastroprotective Effects of 2-(Ethylthio)Benzohydrazones on Ethanol-Induced Acute Gastric Mucosal Lesions in Rats. *PLOS ONE.* 7 de junio de 2016;11(6):e0156022.

57. León Vásquez M. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de *Plantago lanceolata* (llantén menor) sobre la úlcera gástrica inducida en ratas. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2016 [citado 27 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/5471>.
58. Gallado Minez E.; ramos Guevara J. Efecto gastroprotector del extracto acuoso de *Aloe vera* “sábila” vs extracto hidroalcohólico de *Piper aduncum* “matico” en *Rattus rattus* var. *albinus* con úlceras gástricas inducidas por indometacina- Cajamarca.
59. Arroyo J, Bonilla P, Moreno-Exebio L, Ronceros G, Tomás G, Huamán J, et al. Efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*). *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 2013;30(4):608-15.
60. Pinto Dávalos J., Bustamante García Z. Evaluación de la actividad gastroprotectora de los extractos de llantén (*Plantago major*). *BIOFARBO*, Vol 16. Bolivia.2008.
61. Lock O., Rojas R. Química y Farmacología del *Piper aduncum* L.(“Matico”). *Revista de Química*. Diciembre 2004.
62. Vacas M. Gastritis. *Webconsultas Revista salud y bienestar*. 2016. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/gastritis/que-es-la-gastritis-cronica-y-tipos>



ANEXO 1: Clasificación Taxonómica de *Piper aduncum* L.” Matico”



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA
HERBARIUM AREQUIPENSE (HUSA)



CONSTANCIA N° 084-2019-HUSA (hacer constancia)

El Director del *Herbarium Arequipense* (HUSA) de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa,

HACE CONSTAR:

Que la planta preservada presentada por **Sharon Katherine Galvez Castro** y **Yamilet Gisela Jácomo Gallegos** egresada de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas de la Universidad Católica de Santa María, para la ejecución de su Tesis “Efecto gastroprotector de los extractos etanólicos de llantén (*Plantago major*) y matico (*Piper aduncum*) sobre la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida”. La muestra fue traída al Laboratorio de Botánica al estado fenológico seco, para su determinación en el *Herbarium Arequipense* (HUSA) y corresponde a la siguiente clasificación y especie.

Reino	Plantae
Division	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Piperales
Familia	Piperaceae
Genero	<i>Piper</i>
Especie	<i>Piper aduncum</i> L.

Se expide la presente a solicitud del interesado para los fines que se estimen convenientes.

Arequipa 21 de noviembre del 2019.

Blgo. Leoncio Marino Herrera
DIRECTOR
Herbarium Arequipense (HUSA)



Avenida Daniel Alcides Corrión s/n cercado
Teléfono: (054) 237755 / 988659045
Apartado Postal: 0028
AREQUIPA – PERÚ

ANEXO 2: Clasificación Taxonómica de *Plantago major* L.” Llantén”



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA
HERBARIUM AREQVIPENSE (HUSA)



CONSTANCIA N° 059-2019-HUSA

El Director del *Herbarium Arequipense* (HUSA) de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

HACE CONSTAR:

Que la planta preservada presentada por **Sharon Katherine Galvez Castro** y **Yamilet Gisela Jacobo Gallegos** egresada de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas de la Universidad Católica de Santa María, para la ejecución de su Tesis "**Efecto gastroprotector de los extractos etanólicos de llantén (*Plantago major*) y matico (*Piper aduncum*) sobre la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida**". La muestra fue traída al Laboratorio de Botánica al estado fenológico seco, para su determinación en el *Herbarium Arequipense* (HUSA) y corresponde a la siguiente clasificación y especie.

Reino	Plantae
Division	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Asteridae
Orden	Lamiales
Familia	Plantaginaceae
Genero	<i>Plantago</i>
Especie	<i>Plantago major</i> var. <i>major</i> L

Se expide la presente constancia al interesado para los fines que se estimen convenientes.

Arequipa 24 de julio del 2019.


Bgo. Leoncio Mariño Herrera
DIRECTOR
Herbarium Arequipense (HUSA)



Avenida Daniel Alcides Carrión s/n cercado
Teléfono: (054) 237755 / 993659045
Apartado Postal: 0028
AREQUIPA – PERÚ

ANEXO 3: Descripción microscópica y macroscópica de la mucosa gástrica de ratas albinas con gastritis aguda inducida

