



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

**EFEECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DEL FRUTO DE *Averrhoa*
carambola (CARAMBOLA) SOBRE ÚLCERA GÁSTRICA
INDUCIDA CON INDOMETACINA EN
*Rattus rattus var. Albinus***

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTORA

TAFUR RIVERA, YUDIT MAGALI

ORCID: 0000-0001-6563-4491

ASESOR

LEAL VERA, CÉSAR ALFREDO

ORCID: 0000-0003-4125-3381

TRUJILLO – PERÚ

2020

EQUIPO DE TRABAJO

AUTORA

Tafur Rivera, Yudit Magali

ORCID: 0000-0001-6563-4491

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Estudiante de pregrado
Trujillo, Perú

ASESOR

Leal Vera, César Alfredo

ORCID: 0000-0003-4125-3381

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Facultad de ciencias de
la salud, Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica, Trujillo, Perú.

JURADO

Díaz Ortega, Jorge Luis

ORCID: 0000-0002-6154-8913

Arteaga Revilla, Nilda María

ORCID: 0000-0002-7897-8151

Amaya Lau, Luisa Olivia

ORCID: 0000-0002-6374-8732

JURADO EVALUADOR DE TESIS

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

Miembro

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

Miembro

Mgtr. César Alfredo Leal Vera

Asesor

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por su amor infinito, por la fuerza para seguir luchando contra los obstáculos, por brindarme salud y sabiduría para poder culminar esta meta.

A mi Familia:

Mi más profundo y sincero agradecimiento por su abnegado esfuerzo y apoyo durante todo este camino a la meta profesional.

A mis profesores:

Expreso mi reconocimiento y gratitud a la plana docente de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica Los Ángeles Chimbote por sus conocimientos brindados en el desarrollo de mi formación académica.

DEDICATORIA

A mis queridos padres:

Alejandro Tafur y Julia Rivera por su apoyo incondicional. En especial a ti Madre por ser mi luz, motor y fortaleza en los momentos difíciles.

A mi amiga

Magaly Tejada por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles, por su paciencia, por su comprensión, por creer y confiar en mí.

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico (EHA) del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*. La investigación fue de tipo experimental, de corte transversal y enfoque cuantitativo. Se utilizaron 30 animales de experimentación divididos de manera aleatoria en cinco grupos con seis especímenes por grupo, los tratamientos fueron administrados durante cinco días de la siguiente manera: al grupo blanco se administró sólo agua y alimento; al estándar se administró además omeprazol a dosis 20mg/kg pc vía orogástrica; al grupo experimental 01 y experimental 02 se administró por vía orogástrica dosis de 200mg/kg pc y 400mg/kg pc de EHA de *Averrhoa carambola*; al sexto día, se indujo úlcera gástrica mediante la administración de 120 mg/kg pc de indometacina vía intraperitoneal por 2 veces con un lapso de 12 horas entre dosis; 6 horas después de la última administración, los animales fueron sacrificados con pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g/kg pc y los estómagos fueron removidos y examinados para determinar el número de úlcera gástrica. Los resultados fueron sometidos a la prueba estadística ANOVA, obteniendo un valor de $p < 0.05$, indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de trabajo; para comparar los resultados del EHA de *A. carambola* con el fármaco estándar, se utilizó la prueba T- STUDENT y se obtuvo un valor de $p > 0.05$, evidenciando que no existe diferencia significativa en el nivel de protección gástrica entre el grupo estándar y los grupos experimentales 1 y 2. Por lo que se concluyó que el EHA del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola), a una dosis de 200 y 400 mg/kg pc, reduce la formación de úlceras gástricas inducidas con indometacina en *Rattus rattus var. Albinus*, pero no presenta mayor efecto gastroprotector que el omeprazol.

Palabras Clave: *Averrhoa carambola*, extracto hidroalcohólico, gastroprotección, indometacina, úlcera gástrica.

ABSTRACT

The present study aimed to determine the gastroprotective effect of the hydroalcoholic extract (EHA) of the fruit of *Averrhoa carambola* (carambola) on indomethacin-induced gastric ulcer in *Rattus rattus* var albinus. The research was experimental, cross-sectional and quantitative in focus. Thirty experimental animals were used randomly divided into five groups with six specimens per group, the treatments were administered for five days as follows: the target group was administered only water and food; Omeprazole was also administered to the standard at a dose of 20mg / kg pc orogastric route; To the experimental group 01 and experimental group 02, doses of 200mg / kg pc and 400mg / kg pc of *Averrhoa carambola* EHA were administered by the orogastric route; On the sixth day, a gastric ulcer was induced by the administration of 120 mg / kg pc of indomethacin intraperitoneally for 2 times with a lapse of 12 hours between doses; 6 hours after the last administration, the animals were sacrificed with sodium pentobarbital at a dose of 6.5 g / kg pc and the stomachs were removed and examined to determine the number of gastric ulcers. The results were subjected to the ANOVA statistical test, obtaining a value of $p < 0.05$, indicating a statistically significant difference between the working groups; To compare the results of the EHA of *A. carambola* with the standard drug, the T-STUDENT test was used and a value of $p > 0.05$ was obtained, showing that there is no significant difference in the level of gastric protection between the standard group and the experimental groups 1 and 2. Therefore, it was concluded that the EHA of the fruit of *Averrhoa carambola* (carambola), at a dose of 200 and 400 mg / kg pc, reduces the formation of gastric ulcers induced with indomethacin in *Rattus rattus* var. Albinus, but it does not have a greater gastroprotective effect than omeprazole.

Keywords: *Averrhoa carambola*, hydroalcoholic extract, gastroprotection, indomethacin, gastric ulcer.

CONTENIDO

1. Título de la tesis	i
2. Equipo de trabajo	ii
3. Hoja de firma del jurado y asesor	iii
4. Hoja de agradecimiento	iv
5. Hoja de dedicatoria.....	v
6. Resumen	vi
7. Abstract	vii
8. Contenido	viii
9. Índice de gráficos, tablas y cuadros	ix
I. Introducción	1
II. Revisión de literatura	7
III. Hipótesis	22
IV. Metodología	23
4.1. Diseño de la investigación	23
4.2. Población y muestra.....	26
4.3 Definición y operacionalización de variables e indicadores	28
4.4 Técnica e instrumentos	29
4.5 Plan de análisis	32
4.6 Matriz de consistencia	33
4.7 Principios éticos	34
V. Resultados	35
5.1 Resultados	35
5.2 Análisis de resultados	37
VI. Conclusiones	43
Aspectos complementarios	44
Referencias bibliográficas	45
Anexos	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 :	Evaluación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) en dosis de 200 y 400 mg/kg pc sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var albinus</i> , en función al número de úlceras.....	34
Tabla 2:	Comparación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) en dosis de 200 y 400mg/Kg pc frente a omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var. Albinus</i>	34

I. INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional es el conjunto de capacidades, saberes, y cuyo uso se fundamenta en creencias y experiencias típicas de las diversas culturas, empleadas en la profilaxis y sostenimiento de la salud, además para el mejoramiento, cura y diagnóstico de las enfermedades físicas y mentales. Ya desde la antigüedad se ha utilizado las plantas con actividades terapéuticas es por eso que desde su comienzo la humanidad examinaba su hábitat en la búsqueda de bienestar proporcionada por la misma ^(1,2).

Hoy en día la medicina tradicional popular o alternativa a la cual se le denomina también fitoterapia se volvió muy común; su uso es en diversas zonas rurales, y ahora se toma como opción a utilizarlas en el cuidado principal de la salud debido a su bajo costo y por los reducidos índices de toxicidad, en comparación con los productos sintéticos ⁽³⁾.

Una serie de medicinas nativas andinas y amazónicas de origen vegetal se usan como medicina tradicional en el Perú para tratar diferentes enfermedades. El uso etnotradicional de estos productos naturales derivados de plantas ha sido una fuente importante para el descubrimiento de posibles agentes medicinales. Los compuestos naturales poseen estructuras moleculares muy complejas en comparación con las drogas sintéticas de moléculas pequeñas y a menudo proporcionan actividades biológicas altamente específicas, probablemente derivadas de la rigidez y el alto número de centros quirales ⁽⁴⁾.

Los productos naturales han jugado un papel importante en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, especialmente para los agentes antiulcerosos y en las

enfermedades gástricas en general. Las plantas medicinales siempre han tenido una gran utilización e importancia; siendo utilizada desde la edad antigua, y los conocimientos de esta práctica han ido transcurriendo de una descendencia a otra hasta la contemporaneidad. La utilización de remedios alternativos como la herbolaria y los regímenes alimenticios han sido de uso legendario desde hace muchos años. Se considera que un 80% de los residentes a nivel mundial requieren de la medicina herbolaria convencional y se calcula que cerca de 35,000 especies vegetales presentan potencial para uso medicinal ⁽⁵⁾.

Diversos estudios han podido corroborar que las plantas que poseen sustancias como flavonoides y polifenoles dentro de su composición fitoquímica, también poseen propiedades medicinales y entre estas las gastroprotectoras, una de estas plantas pertenece al género *Averrhoa* “carambola”, el cual posee, flavonoles, ácidos fenólicos, catequinas y epicatequinas todas estas sustancias les confieren los efectos a los frutos de la carambola ⁽⁶⁾.

La *Averrhoa carambola* L. es una planta de la familia de las oxalidáceas, en el Perú se distribuye abajo de los 1,200 m.s.n.m de la costa a la Amazonía. El fruto es una baya gruesa indehiscente, de color verde amarillento, azucarado y ácido. Los frutos y hojas poseen principios activos con poder curativo por lo que se han utilizado como hipoglucemiante, hipocolesterolémico, antimicrobiano, antioxidante y efectos antiinflamatorios. Investigaciones realizadas con *A. carambola* han revelado la presencia de esteroides y triterpenos, glicósidos de cianidina, flavonoides *O*- glicosilo y *C*-glicosil flavonas como también las polifenoxidasas, ácido cítrico, ácido málico, carotenoides, glucosa, fructuosa, aminoácidos, ácido ascórbico, pectinoesteresas y

ácido oxálico, calorías (35,7), carbohidratos (9,38 g), proteínas (0,38 g), grasas (0,08g), fibra (0,8 – 0,9 g), agua (89 -91), etc. ^(6,7,9).

Existe la evidencia que recomienda el empleo de polifenoles en la dieta, ya que estos disponen de múltiples mecanismos de acción biológicos, los cuales participarían con un papel importante en el tratamiento en las enfermedades de las úlceras gástricas y duodenales. La actual referencia científica corrobora que los polifenoles de la dieta tienen un poder defensor y terapéutico de la ulcera péptica al corregir la reepitelización, la citoprotección, neovascularización y la angiogénesis ⁽⁸⁾.

La labor primordial de los antioxidantes en la predisposición y restablecimiento de la úlcera péptica ha sido grandemente evaluada en varias investigaciones. La pérdida tisular regularmente está copartícipe con una profusa generación de radicales libres tales como las especies reactivas de oxígeno (ROS) que producen estrés oxidativo y lesión de la mucosa posterior ^(8,9). *Averrhoa carambola* posee muchos compuestos fenólicos, que tienen una gran capacidad antioxidante por lo que puede inferirse un efecto favorable sobre las úlceras ⁽⁹⁾.

La gastritis crónica es una enfermedad infecciosa que afecta frecuentemente a la población de la mayoría de los países, aún más de la mitad de los individuos en la actualidad pueden tener gastritis crónica y cuyas consecuencias son graves llegando a producir úlceras pépticas y cáncer gástrico. Esta enfermedad aparece en el siglo XVI, desde allí viene siendo considerada que se produce por una mala adecuación alimentaria, esta también se produce por el estrés, y su seguimiento consiste en un buen hábito alimenticio que no sean dañinos y la disminución del estrés para disminuir la complicación que puede producir ⁽¹⁰⁾.

El agravamiento paulatino de la gastritis genera seguidamente alteraciones de la mucosa gástrica. La gastritis por último acabará en un estómago permanentemente sin ácido en circunstancias más extremadas. La gastritis atrófica severa y el estómago libre de ácido son situaciones de amenaza independiente tan altas para el cáncer gástrico conocidas en la actualidad. Asimismo, de la amenaza de malignidad y úlcera péptica, el estómago libre de ácido y los tipos complicados de gastritis atrófica pueden vincularse con fallas en la impregnación de vitaminas primordiales, como la vitamina B₁₂ ⁽¹¹⁾.

La úlcera péptica es el trastorno gastrointestinal más común en la práctica clínica, que afecta aproximadamente al 5-10% de las personas durante su vida. Las úlceras son causadas como un resultado del desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos. Los factores agresivos incluyen ácido, pepsina, radicales libres, agentes infecciosos como *Helicobacter pylori*, productos químicos, en menor medida, sales biliares, y enzimas pancreáticas. Mientras que los factores defensivos incluyen al adherente mucina, bicarbonato, prostaglandinas y flujo sanguíneo de la mucosa. Debido a cualquier causa, un aumento de los factores agresivos o una disminución de los factores defensivos conducirán a la pérdida de la integridad de la mucosa, resultando en ulceración ^(10,12).

Las úlceras pépticas no asociadas con *la enfermedad por H. pylori* o el uso de drogas antiinflamatorios no esteroideos ahora también están imponiendo desafíos diagnósticos y terapéuticos sustanciales. La indometacina es un fármaco que aumenta la secreción de ácido y la actividad de la pepsina, disminuye la fuerza del moco y la secreción de bicarbonato y aumenta la peroxidación lipídica y produce radicales libres

en la mucosa gástrica, conduciendo a un aumento de los radicales tóxicos de oxígeno (superóxido y peróxido de hidrógeno) y además de daños en la mucosa gástrica ⁽¹³⁾.

Los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de las úlceras gástricas son antiácidos, anticolinérgicos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H₂; sin embargo, la mayoría de estos medicamentos producen reacciones adversas, tales como hipersensibilidad, arritmia, impotencia, ginecomastia y cambios hematopoyéticos ⁽¹⁴⁾.

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad por úlceras pépticas son aliviar el dolor, la inflamación y prevenir la recurrencia de la úlcera. En la actualidad no existe una solución rentable que cumpla con todos estos objetivos. Por lo tanto, se están realizando esfuerzos para encontrar un tratamiento adecuado a partir de fuentes de productos naturales con la finalidad de mejorar el estado gástrico o aumentar los factores defensivos de la mucosa.

El presente trabajo se justifica por la inminente necesidad de generar nuevo conocimiento en el tratamiento y en buscar alternativas de solución a una patología común en nuestra sociedad, como es la úlcera gástrica, utilizando *Averrhoa carambola* (carambola), el cual es un fruto de fácil acceso y de costo asequible a la población y podría constituir una buena alternativa a los tratamientos convencionales.

Por lo antes expuesto, el presente estudio planteó el siguiente problema:

¿Presentará efecto gastroprotector el extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*.

Objetivos Específicos

- Evaluar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) en dosis de 200 y 400 mg/kg pc sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*, en función al número de úlceras.
- Comparar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) en dosis de 200 y 400mg/Kg pc frente a omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*.

II. REVISIÓN DE LITERATURA:

2.1 Antecedentes:

Murillo, en el año 2012 en Costa Rica llevó a cabo en la universidad de Panamá - Costa Rica un estudio de 40 frutos incluyendo el carambolo *Averrhoa bilimbi* se encontró que este contiene una cantidad de 192mg de compuestos fenólicos en 100g de fruta; en este mismo estudio se determinó que las frutas con más compuestos polifenólicos poseen mayor actividad antioxidante, pese a esto son pocos los estudios que reportan las bondades antioxidantes de este fruto ⁽¹⁵⁾.

Castillo et al, en el año 2013 en el Perú, encontró en su estudio que el fruto de la *Averrhoa carambola L.* (carambola) contiene carotenoides y polifenoxidasas, que le conferirían actividad antioxidante, por lo cual tendría la capacidad de neutralizar a los radicales libres, acción que podría ser importante en la prevención de la generación de éstos y, por lo tanto, de algunas enfermedades producidas por ellos, como por ejemplo la ulcera péptica ⁽¹⁶⁾.

Oliveira, en el año 2014 en el Perú, evaluó la capacidad antioxidante de *Averrhoa carambola* (carambola) frente a sistemas generadores de radicales libres para lo cual se prepararon los extractos acuosos del fruto y hoja frescos de *Averrhoa carambola L.* (carambola), en los que se determinó cuantitativamente los contenidos de polifenoles, flavonoides y vitamina C, así como también se evaluaron sus propiedades antioxidantes frente a radicales libres ⁽¹⁷⁾.

Xin – Tin et al, en el año 2015 en Tailandia, quienes nos dan a conocer sobre los flavonoides presentes en el estudio fitoquímico de *Averrhoa bilimbi* L. y su efecto beneficioso como antioxidante y además refiere que este efecto se debería por la presencia de la Quercitina, la cual posee actividad protectora de las células epiteliales gástricas inhibiendo los daños oxidativos mediados por H₂O₂, regulando la disfunción mitocondrial e inhibición de la apoptosis. El H₂O₂ provoca el aumento de Ca²⁺⁺ y este incremento de calcio citosólico provocará aún más la absorción de este en las mitocondrias ocasionándole una acumulación crónica y perjudicial como el daño oxidativo y la disminución de la síntesis de ATP comprometiendo la función celular, la quercitina ejerce su acción al suprimir el incremento de ingreso de calcio provocada por el H₂O₂ y de esa manera restaura la desregulación del calcio ⁽¹⁸⁾.

Alhassan et al, en el año 2016 en la India, nos dan a conocer sobre la actividad anti-ulcerativa de *Averrhoa bilimbi* en su estudios reportan que el mecanismo de acción se debería a la interacción fisicoquímica de extractos ricos en ácido gálico, polifenoles, flavonoides y pectina, los cuales contienen normalmente iones de calcio que, a su vez, tienden a unirse tanto a las proteínas funcionales como la pepsina y así como a las proteínas estructurales como el moco, para brindar protección en la pared gástrica contra los ataques de ácido y pepsina⁽¹⁹⁾.

Cárdenas et al, en el año 2017 evaluaron el mecanismo de defensa de *Averrhoa bilimbi* L. en Colitis Ulcerativa en ratas macho Wistar los cuales fueron tratados con extracto de fruta de *Averrhoa bilimbi* L. y un fármaco estándar Sulfasalazina (100mg / kg bwt)

durante 6 días consecutivos vía intraperitoneal. El efecto protector y terapéutico del extracto de fruta en Colitis Ulcerativa se evaluó comparando los cambios relevantes observados en el grupo normal y tratado ⁽²⁰⁾.

El aumento anormal observado en las citoquinas mediadoras de la inflamación en ratas control y la disminución significativamente (** p <0,01) en los grupos tratados con *Averrhoa bilimbi* L. Además, el tratamiento con *Averrhoa bilimbi* L. extracto de fruta ha mostrado una actividad antioxidante significativa en la condición de la Colitis Ulcerativa mediante la reducción de los niveles de NO y la mejora de los niveles de SOD y GSH en el tejido del colon ⁽²⁰⁾.

Pal et al., en India, 2019, estudiaron la actividad antiulcerosa de hojas de *Averrhoa carambola* Linn. El material vegetal se extrajo utilizando varios disolventes como éter de petróleo, cloroformo, etanol y agua. Se evaluó la actividad antiulcerosa en ratas a las dosis de 100 y 200 mg/kg de peso corporal. El análisis de los parámetros bioquímicos y los exámenes histopatológicos se llevaron a cabo según los protocolos estándar. El estudio de toxicidad oral aguda indicó que la EEAC y la AEAC eran seguras hasta una dosis de 2000 mg / kg de peso corporal de ratas. Los resultados del estudio de la actividad antiulcerosa revelaron que los extractos de hojas de *Averrhoa carambola* mostraron una actividad antiulcerosa significativa en forma dosis dependiente en comparación con el control. Los resultados indicaron un posible papel de la *Averrhoa carambola* en la prevención y/o tratamiento de las úlceras. Los contenidos fenólicos/flavonoides de *Averrhoa carambola* que tienen potencial

antioxidante podrían ser responsables de la propiedad antiulcerosa de las hojas de *Averrhoa carambola* ⁽²¹⁾.

Vastra et al., en el año 2020 en India, reportaron el potencial de la carambola dulce como gastroprotector del daño gástrico debido a los radicales libres; indicaron el contenido de flavonoides, y que este compuesto puede funcionar como un antioxidante al dar electrones a los radicales libres generados por indometacina, lo que hace que la estructura de los radicales libres sea más estable para que pueda prevenir el proceso de peroxidasa lipídica ⁽²²⁾.

2.2 Bases teóricas de la Investigación

Fitoterapia

Es una materia que examina la utilización de la manufactura vegetal con el fin de encontrar en ellas una actividad terapéutica, con el fin de evitar, mitigar o aliviar un padecimiento ^(23,24).

Plantas medicinales

Son recursos biológicos, que son utilizados en su universalidad y en otros sucesos exclusivamente parte de ella como frutos, flores, tallo, etc. Muestran un particular uso como drogas terapéuticas en medicina tradicional. De sus partes se producen diversos tipos de extractos que pueden ser empleados para el tratamiento de diferentes enfermedades^(23,24).

Droga Vegetal

Partes de una planta como flores, frutos, tubérculos, semillas, corteza que puede encontrarse pulverizadas o molidas ya sea fresca o seca, en forma de látex, jugos, gomas, aceites esenciales que se utilizan de forma pura o mezcladas, para la fabricación de medicamentos ⁽²⁵⁾.

Principio Activo

Son los componentes primarios de los medicamentos y extractos herbolarios que le confieren su actividad terapéutica ⁽²⁵⁾.

Extracto vegetal

Un extracto vegetal es el resultado de un proceso físico o químico (Extracción) al que es sometida una planta o partes de ella ⁽²⁶⁾.

Extracto hidroalcohólico

Se considera así al resultante del proceso de extracción de una planta o parte de ella en general usando un solvente preparado a partir de un alcohol y agua ⁽²⁷⁾.

Úlcera gástrica:

Formación de una lesión ovalada o circular dolorosa que se forma en el lugar donde ha erosionado la mucosa gástrica u duodenal por acción del ácido gástrico y los jugos digestivos ⁽²⁸⁾.

Fisiopatología de la Úlcera gástrica:

Existen diferentes factores que ayudan a la aparición de la úlcera gástrica, la cual se origina por pérdida del balance entre factores agresores (ácido, pepsina y AINES) y Factores protectores (moco, secreción bicarbonato y prostaglandinas), es el principal mecanismo por medio del cual se producen ulceraciones en la mucosa gástrica y duodenal ⁽²⁸⁾.

Estrés Oxidativo en el Tracto Gastrointestinal

El tracto gastrointestinal es propenso al daño inducido por las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), provenientes de diversas raíces potenciales como los que acceden desde el exterior por el TGI, las reacciones generadas por la flora intestinal, así como factores dietéticos. Los ROS se han relacionado con muchos desordenes

gastrointestinales así como inflamación gastroduodenal, ulceración, y cáncer gástrico^(29,30).

Niveles altos de injuria celular por ROS perjudican a las proteínas del citoesqueleto y, en última instancia, perturban la barrera del tracto gastrointestinal para incrementar la permeabilidad del intestino que contribuye a la inflamación en una heterogeneidad de enfermedades GI. Además, la demasía de ROS induce inflamación por estimulación de las células polimorfonucleadas (PMNs), provocando un trascendental perjuicio al tejido^(29,30).

La inflamación crónica incluye la presencia en la mucosa gástrica de humanos crónicamente infectados de células como los macrófagos/monocitos, linfocitos, y las células plasmáticas también están y por lo tanto estas células estromales contribuyen de manera significativa al desarrollo de la gastritis y enfermedades úlceras pépticas⁽³⁰⁾.

La apoptosis, producido por el daño oxidativo de los ROS, incita a la reducción del angiogénesis en la mucosa gástrica conduciendo a la detención de la proliferación celular, y estos eventos a su vez inducen ulceración gástrica. El aumento de la peroxidación lipídica mediada por ROS, la disminución del Glutatió (GSH) y el desequilibrio de los sistemas antioxidantes están involucrados en la patogénesis de casi todas las formas de úlcera gástrica^(29,30).

Úlcera Péptica:

Es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes. Las causas exactas de la enfermedad úlcera péptica no se conocen, pero puede ser el resultado de un desequilibrio entre la secreción de ácido-pepsina y los factores de defensa de la mucosa. Se define como la erosión en el revestimiento del estómago o duodeno y es

causada por las interrupciones de los sistemas de defensa y reparación de la mucosa gástrica. En la práctica clínica, la úlcera péptica es uno de los trastornos gastrointestinales más prevalentes producidas con frecuencia en los países desarrollados ^(30,31).

Las formas comunes de úlcera péptica son la úlcera duodenal, la úlcera gástrica, la úlcera por estrés, las úlceras inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y la úlcera oral recurrente (ulceración aftosa) ^(32,33).

Úlcera Inducida por *Helicobacter Pylori*

H. pylori, una bacteria gram negativa, helicoidal, con forma de bastón, coloniza la mucosa gástrica de aproximadamente la mitad de la población mundial y aproximadamente entre el 30% y 40% de la población. *H. pylori* está presente en el 70% de los pacientes con úlceras gástricas y en el 95% de los pacientes con úlceras duodenales. La transmisión generalmente es por vía oral durante la primera infancia y persiste durante décadas. La bacteria es una causa conocida de úlceras gástricas y duodenales, al inicio de la infección se observa infiltración de neutrófilos, pero a diferencia de las otras infecciones bacterianas, persiste la inflamación activa a lo largo del proceso crónico, que caracteriza a la mayoría de sujetos infectados con este microorganismo además de ser un factor de riesgo para el adenocarcinoma gástrico y el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa ⁽³²⁾.

Las células epiteliales gástricas de la zona ulcerada también producen RL al activar NADPH oxidasa no fagocítica en respuesta a *H. pylori*. Este patógeno también aumenta el daño gástrico por la producción antral de RL que están correlacionadas con la carga bacteriana. El hecho de que los individuos infectados tengan un bajo nivel de

antioxidantes no enzimáticos como la vitamina E y C también contribuyen al estrés oxidativo durante la infección. Por lo tanto, el equilibrio de los factores que mejoran o atenúan la concentración local de oxidantes regula la progresión de la enfermedad^(31,34).

Úlcera Inducida por AINE

Los medicamentos inflamatorios no esteroideos (AINE) son capaces de provocar daño de las células epiteliales en el estómago, intestino y colon. Se ha descrito que los AINE incitan autofagia y apoptosis en las células del epitelio intestinal; sin embargo, su papel en la injuria celular no es muy evidente ⁽³³⁾.

Debido a que el pH en el estómago es muy bajo, el uso de fármacos antiácidos como los antagonistas del receptor H₂ son seguros para el tratamiento de úlceras gástricas originados por AINE; sin embargo, alcanzan no operar en el intestino, debido a que el pH es aproximadamente 8 ^(35,36).

El estrés oxidativo (EO) inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es una importante vía independiente de la prostaglandina (PG) de la inducción de lesión de la mucosa gástrica, se cree que está relacionado estrechamente con procesos inflamatorios ^(35,36).

La indometacina induce inflamación de la mucosa gástrica que conduce a daño por la activación de moléculas proinflamatorias como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), interleucina 1 β (IL-1 β), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1); además del aumento de la infiltración de los neutrófilos en la mucosa gástrica y la lesión de la mucosa gástrica^(35,36).

Tratamiento Farmacológico de la enfermedad úlcera péptica

Existen varios medicamentos antiulcerosos como los antagonistas del receptor H_2 , los inhibidores de la bomba de protones y los citoprotectores disponibles para tratar la úlcera, pero debido a sus diversas reacciones adversas y toxicidades, pueden alterar la bioquímica del cuerpo sobre todo si su uso es crónico ⁽³²⁾.

Las terapias dirigidas a proteger la mucosa gastrointestinal incluyen el análogo de la prostaglandina, el misoprostol (Cytotec), los antagonistas del receptor de histamina H_2 un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en lugar de un AINES estándar y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) ⁽¹⁴⁾.

Fármacos antihistamínicos H_2 :

Están indicados en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales en los que la secreción gástrica de ácido esta aumentada. Son fármacos de elección para el tratamiento de úlceras pépticas en los casos en los que no se tiene disponibilidad para el uso de inhibidores de bombas de protones o en aquellos casos en donde hay intolerancia a estos. Estos medicamentos son antagonistas de los receptores H_2 e inhiben la secreción acida gástrica basal y nocturna, así como la inducida por alimento, histamina y otros agonistas H_2 y pentagastrinas ^(36,37).

Inhibidores de la bomba de protones:

Son el tratamiento de elección para el control de la secreción acida (logrando inhibir el 90% de la bomba de protones de manera irreversible), son efectivos en inducir la

cicatrización de las úlceras y juegan un papel esencial en la eliminación del *H. pylori*⁽³⁷⁾.

Fitoterapia en Enfermedades ulcerosas:

Las plantas medicinales se consideran más seguras debido a los ingredientes naturales con poco o ningún efecto secundario para el tratamiento de esta enfermedad. Dentro de los múltiples vegetales que pueden ejercer este efecto *Averrhoa Carambola L*, podría constituirse en una fuente de metabolitos activos en el tratamiento de la úlcera péptica^(6,38).

Averrhoa carambola L.

Definición

Es una fruta exótica, altamente perecedera, subtropical, originaria de Asia, propio de la familia de las oxalidáceas, altamente valorada en los mercados extranjeros, insertada en el Ecuador hace más de 20 años, distinguida particularmente como “fruta estrella”⁽³⁸⁾.

Taxonomía⁽³⁸⁾:

Reino: *Plantae*

División: *Magnoliopsida*

Orden: *Oxalidales*

Familia: *Oxalidaceae*

Género: *Averrhoa*

Especie: *Averrhoa carambola*

Hábitat

Averrhoa carambola se encuentra distribuida en muchos países tropicales de América, y en las islas del pacífico como: Taiwán, Hawái, Filipinas, Malasia, Tailandia. Puede cultivarse desde zonas desérticas como la costera hasta clima templado como el selvático, siendo especialmente productivas en climas tropicales, esta planta puede crecer en nuestro país generalmente a alturas inferiores de 1200 m.s.n.m, oscilando entre dieciocho y veinte grados Celsius^(17,38).

Este vegetal se consigue clasificar como subtropical, ya que sus árboles maduros consiguen aguantar en cortos períodos de tiempo, bajas temperaturas de hasta menos de 3 grados, sin sufrir mucho agravio. Pero pasa todo lo contrario con las plantas jóvenes, pues son altamente delicadas a la exposición al frío pudiendo afectarse irreversiblemente en estos niveles de temperatura ^(9,38).

Descripción Botánica

Averrhoa carambola es un arbusto que puede llegar a medir hasta 10 metros, con hojas perennes, en su condición juvenil tiene porte piramidal en cambio al llegar a la madurez presenta una copa irregular y generalmente abierta; el arbusto se mantiene verde casi todo el tiempo, el tronco puede ser simple, aunque generalmente presenta muchas ramas. Cuanto mayor sea la velocidad del viento el crecimiento se ve disminuido; aun así, gracias a la profundidad de sus raíces pueden soportar fuertes vientos ^(9,38).

Las hojas suelen ser alternadas, con un número impar de ellas por rama, éstas pueden medir aproximadamente 30 centímetros, sus folíolos son fotosensibles por

lo que suelen juntarse durante la noche, el tamaño de éstos puede oscilar entre dos y nueve cm de largo, y 1 y 5 cm de ancho. El tallo puede ser de color grisáceo-marrón a verde claro, el tronco no suele ser recto ^(9,38).

Las flores son hermafroditas, están formadas por cinco estambres, estaminodios, sépalos y pétalos, tienen una coloración rojiza violácea con inflorescencias de tipo racimo, el tamaño es pequeño, el pedicelo es pequeño y condístila o heterostilia, de polinización cruzada. Al amanecer se abren gradualmente. Y en horas de la tarde, suelen cerrarse durante este tiempo los agentes polinizadores realizan su labor ⁽³⁸⁾.

El fruto es de color dorado en su etapa madura, es carnoso y consta de algunas semillas cubiertas por pulpa, el brillo que a veces se aprecia en el exterior del fruto se debe a la presencia de una cutícula cerosa que mide de 3-6 cm de ancho y 5-15 centímetros de longitud. Por la presencia de los 4 a 5 vértices longitudinales este fruto muestra una forma de estrella que es característica. Con cada vértice se identifican dos semillas las que suelen perderse cuando el fruto es consumido, pueden ser identificados un número de hasta doce semillas, aunque se presentan casos de frutos sin semillas. La pulpa es jugosa y crujiente, de color amarillo, con un sabor muy ácido con poco azúcar a muy dulce con poca acidez, esto depende en gran medida de la variedad usada y las condiciones ambientales en las que se cultivan ⁽³⁸⁾.

Composición Química

Contiene compuestos norisoprenoides, que aparecen gracias a la fragmentación por acción de la luz de los carotenoides, dichos compuestos le confieren el aroma

característico a esta planta, consiguiendo metabolitos de 9 a 13 átomos de carbono, donde destacan los norisoprenoides de trece carbonos⁽²²⁾.

Además, se han identificado vitaminas como los de los complejos B y la vitamina A, aminoácidos, proteínas, grasas y carbohidratos además de ácido ascórbico, oxálicos y polifenoles, apigeninas y fucopiranósidos^(7,9,17,21).

Propiedades Terapéuticas:

Sus propiedades medicinales están asociados al tratamiento del: “acné, angina, afta, varicela, tos, dermatosis, diabetes, diarrea, gingivitis, resaca, dolor de cabeza hipertensión, inflamación nausea, reumatismo, tiña y escorbuto”. Debido a la presencia de flucopiranosidos se le atribuyen propiedades antiinflamatorias^(7,17).

El jugo de carambola posee propiedades febrífugas, en cambio el macerado de la fruta puede aliviar la depresión (por la presencia del ácido GABA), resaca y estados diarreicos. Se cree que tiene efectos beneficiosos en los problemas de eczema además es utilizada como diurético en problemas renales. Una decocción tanto de hojas como de frutos pueden usarse como paliativo en el vómito^(21,22).

Las hojas machacadas pueden ser usadas como emplastos las cuales se colocan en erupciones de varicela, también en tiña. Las flores son usadas en dermatitis preparando tinturas naturales; las hojas presentan actividad hipoglucemiante^(7,17).

Toxicidad:

Puede ser un depresor del sistema nervioso central; se han descrito algunas toxinas produce el desmejoramiento renal, logrando que pueda observarse un nivel sérico

alto de esta neurotoxina, aumentando su barrera hematoencefálica y su acción en el SNC, que conduce a manifestaciones neurológicas ⁽³⁹⁾.

III. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis Afirmativa (H_1):

El extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) presenta mayor efecto gastroprotector sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*.

3.2. Hipótesis Nula (H_0):

El extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) presenta menor efecto gastroprotector sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*.

IV. METODOLOGÍA

4.1 Diseño de la Investigación:

El presente trabajo de investigación fue de tipo experimental, de corte transversal y enfoque cuantitativo.

Se trabajó con 05 grupos de experimentación que estuvieron conformados de la siguiente manera:

Grupo Control Negativo

Estuvo conformado por 06 especímenes de experimentación *Rattus rattus var. albinus* con un peso entre 200 ± 30 g aleatoriamente con alimento balanceado y agua a libre demanda. Este grupo se encontró biológicamente saludables y fueron tratados con agua destilada, vehículo que redisolvió las sustancias problema, en un volumen de 0.5ml/Kg peso corporal del animal durante 6 días, vía orogástrica ^(40,41).

Grupo Control Positivo

Estuvo conformado por 06 especímenes de experimentación *Rattus rattus var. albinus* con un peso entre 200 ± 30 g aleatoriamente con alimento balanceado y agua a libre demanda. Al sexto día este grupo fue tratado con un agente ulcerogénico, con 120mg/kg de peso corporal de Indometacina, para lo cual se utilizó una jeringa de tuberculina para administrar por vía intraperitoneal en doble dosis separados por un lapso de 12 horas entre una y otra por un día. Luego de 6 horas de la última administración los animales fueron sacrificados, administrándoseles pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g /kg de peso corporal y mediante laparotomía se extrajo el

estómago, que fue abierto por la curvatura mayor y se, observó la presencia de las lesiones ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Grupo Estándar Farmacológico

Estuvo conformado por 06 especímenes de experimentación *Rattus rattus var. albinus* con un peso entre 200 ± 30 g aleatoriamente con alimento balanceado y agua a libre demanda. A este grupo se le administró, por sonda orogástrica N° 6 adaptada para (*Rattus rattus var. albinus*), omeprazol a una dosis de 20mg/Kg de peso corporal, diariamente por 5 días. Al 6^{to} día se indujo las ulceraciones gástricas con Indometacina (120mg/Kg pc) colocados por vía peritoneal en dobles dosis separado por un lapso de 12 horas entre una y otra, previa a cada dosis de indometacina (30 minutos antes) se le administró omeprazol. Luego de 6 horas de la última administración los animales fueron sacrificados, administrándoseles pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g /kg de peso corporal y mediante laparotomía se extrajo el estómago, que fue abierto por la curvatura mayor y se, observó la presencia de las lesiones ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

Grupos Experimentales

Estuvo conformado por 12 especímenes de experimentación *Rattus rattus var. albinus* con un peso entre 200 ± 30 g aleatoriamente con alimento balanceado y agua a libre demanda, los cuales fueron divididos en dos grupos: Experimental₁ y Experimental₂. Al grupo experimental₁ se le administró 0.26mL de extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* a una dosis de 200mg/Kg pc y al experimental₂ se le administro 0.58 mL a una dosis de 400mg/Kg de pc, la administración fue diariamente por 5 días mediante el uso de una sonda orogástrica N° 6 adaptada para (*Rattus rattus var. albinus*). Al 6to día 30 minutos antes de la inducción de las ulceraciones gástricas

se le administró extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* a los dos grupos experimentales y posteriormente se le administró indometacina (120mg/Kg pc) colocados por vía peritoneal en dobles dosis separado por un lapso de 12 horas entre una y otra por un día. Luego de 6 horas de la última administración los animales fueron sacrificados, administrándoseles pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g /kg de peso corporal y mediante laparotomía se extrajo el estómago, que fue abierto por la curvatura mayor y se, observó la presencia de las lesiones ^(38,40,45).

4.2 Población y Muestra

Población Biológica:

El espécimen de experimentación estuvo formado por *Rattus rattus var. albinus* machos de 3 a 4 meses de edad teniendo como peso entre 200 a 230 g, procedentes del bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia - Lima.

Muestra Biológica:

Estuvo formada por 30 especímenes de *Rattus rattus var. albinus* machos de pesos promedios entre 200 a 230 g que fueron distribuidos de manera aleatoria en cuatro grupos con 6 especímenes cada uno; control negativo, control positivo y control experimental. Los animales de experimentación posterior a ser adquiridos fueron aclimatados en ciclos luz - oscuridad de 12 horas por un periodo de 7 días; a temperatura de aproximadamente 17 - 22°C en lugar de aclimatación ⁽⁴²⁾.

Población vegetal:

Estuvo formado por los frutos de *Averrhoa carambola* (carambola) en el distrito de Virú, provincia de Virú, departamento de La Libertad, Perú. Se recolectó la muestra de los frutos de *Averrhoa carambola* (carambola) en los lugares de cultivo de estos árboles frutales.

Muestra vegetal

Se recolectaron 2050 g de frutos de *Averrhoa carambola* (carambola) en el distrito de Virú, provincia de Virú, departamento de La Libertad, Perú. Se tuvo en cuenta árboles con frutos sanos, sin presencia de plagas o contaminados con pesticidas. La selección del fruto se realizó siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

❖ Los frutos de *Averrhoa carambola* (carambola) se seleccionaron de forma, tamaño, color y etapa de maduración uniformes, sin daños físicos y microbianos.

Criterios de exclusión:

❖ Los frutos de *Averrhoa carambola* (carambola) con daños físicos y microbianos.

4.3 Definición y operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
DEPENDIENTE Efecto gastroprotector del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) en <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> .	Que protege la mucosa gástrica de agentes agresivos e irritantes.	Determinado por el número de úlceras que se manifiestan tras la inducción con Indometacina	Número de úlceras.	Variable Cuantitativa, y de razón.
INDEPENDIENTE Extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> .	Concentrado de principios activos, en general usando un solvente preparado a partir de alcohol y agua .	Producto obtenido tras la trituración y maceración del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) empleado en una dosis de 200mg/Kg pc para el grupo experimental ₁ y 400mg/Kg pc para el experimental ₂ .	Grupo experimental ₁ dosis de 200 mg/kg pc y experimental ₂ de dosis de 400mg/Kg pc de extracto del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (Carambola).	Variable Cualitativa nominal.

4.4. Técnicas e Instrumentos

Recolección del fruto de *Averrhoa carambola*

Se recolectaron frutos frescos de *Averrhoa carambola* (carambola), en el distrito de Virú, provincia de Virú, departamento de La Libertad, un equivalente a 2050g, procedentes de árboles, que contengan frutos frescos y libres de plagas, los frutos recolectados fueron lavados con agua corriente, después lavados con agua destilada y luego fueron desinfectados con 10 gotas de Hipoclorito de sodio por cada litro de agua por tres minutos para eliminar restos de materias extrañas o microbios presentes en los frutos, para su posterior utilización en la preparación del extracto hidroalcohólico.

Para la determinación taxonómica de la planta se recolectaron 2 ramas completas con tallos, hojas, flores y frutos, las cuales fueron llevadas a una prensa para ser secadas adecuadamente, para su identificación en el Herbarium Truxillense de la Universidad Nacional de Trujillo (HUT) la cual fue identificada con el código N° 59238.

Preparación del Extracto:

Los frutos de *Averrhoa carambola* (carambola), que previamente fueron lavados con agua corriente, después lavados con agua destilada y luego fueron desinfectados con 10 gotas de Hipoclorito de sodio por cada litro de agua por tres minutos para eliminar restos de materias extrañas o microbios, se cortó todo el fruto en trozos pequeños y se pesaron 100g de la fruta y se sumergió en 200 ml de una solución hidroalcohólica al 65% v/v y posteriormente se trituraron. Luego se dejó macerar en un frasco color ámbar por un tiempo de 48 horas, pasado las 48 horas se procedió a filtrar en una Bomba de vacío (Zeny) y papel Whatman, el filtrado fue evaporado en una estufa (MMM-Incucell) a una temperatura de 40°C; hasta lograr un peso constante. Una vez

terminada la evaporación en la estufa, se obtuvo 24.62g de extracto blando y el rendimiento de la técnica fue 1.20% p/p ^(43,45).

Pesos y selección de *Rattus rattus var albinus*

Se trabajó con 30 especímenes machos, con 5 grupos de trabajo grupo control negativo, grupo control positivo, grupo estándar y el grupo experimental₁ de 200mg/kg pc para el grupo y 400mg/Kg pc para el experimental₂, los cuales fueron pesados y marcados con un plumón indeleble para identificar cada grupo de trabajo. Se trabajó con un cuaderno de notas, donde se redactaban los procedimientos que se realizaron como los pesos de las ratas y el grupo al cual pertenecían cada una de ellas, también se realizaban los cálculos correspondientes para determinar las dosis a administrar del extracto hidroalcohólico de *Averrhoa carambola*, omeprazol e indometacina ⁽³⁸⁻⁴⁵⁾.

Administración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola)

Para la administración del extracto, se pesó 331.35mg de extracto blando, se diluyó en 2 ml de agua destilada para el grupo experimental₁ y para el grupo experimental₂ se pesó 650.67mg y se diluyó en 4ml de agua destilada. Este procedimiento se realizó por 6 días en los cuales se administró el extracto. El sondeo se realizó adecuando una sonda orogástrica N° 6 para la administración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola*, este procedimiento se realizó durante las mañanas en promedio de 8.00 a 8.30 am ⁽³⁸⁻⁴⁵⁾.

Inducción del daño Ulcerativo con Indometacina

Antes de inducir el daño ulcerativo, al grupo experimental se les administraba el extracto hidroalcohólico de *Averrhoa carambola*, 30 minutos después se le inducía la úlcera gástrica.

Para el grupo control positivo, estándar y los grupos experimentales de 200mg/kg pc y 400mg/Kg pc; el sondeo se realizó usando una sonda orogastrica N° 6 adaptada, luego se administró 120 mg/kg pc de indometacina colocados por vía intraperitoneal por 02 veces, en dosis separados por un lapso de 12 horas entre una y otra, para su posterior sacrificio después de 4 horas, apoyados con pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g /kg de peso ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

Evaluación de la actividad Gastroprotectora

Se hizo la determinación de la actividad gastroprotectora, según O'Brien, con modificación en la dosis de indometacina. Veinticuatro horas antes del ensayo se le sometió a ayuno, recibiendo agua a libertad.

La actividad gastroprotectora se evaluó considerando el número de úlceras. En el sexto día de tratamiento, los animales de experimentación fueron anestesiados con Pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g /kg de peso y se les realizó una Laparotomía en el tercio anterior de la línea alba abdominal, se extrajeron los estómagos, los cuales fueron abiertos por la curvatura mayor, lavándose cuidadosamente 3 veces con una corriente suave de solución salina fisiológica, para luego fijarlos en una plancha porosa con alfileres para su evaluación.

Enseguida se procedió a cuantificar el grado de ulceración producido por la indometacina ^(42,45).

4.5 Plan de análisis

Los resultados serán sometidos a la prueba ANOVA (Análisis de varianza) para variables cuantitativas, a un 95% de confianza ($\alpha \leq 0.05$) y un error del 5% y T – Student para comparar dos grupos de estudio. Se utilizó el Paquete estadístico SPSS (paquete estadístico de ciencia social) v 20.0.

4.6 Matriz de Consistencia

Título de Investigación	Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo y Diseño	Variables	Definición Operacional	Indicadores y Escala de Medición	Plan de Análisis
Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var. Albinus</i>	¿Presentará efecto gastroprotector el extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var albinus</i> ?	<p>Objetivo General: Determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var albinus</i>.</p> <p>Objetivo Específicos *Evaluar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) en dosis de 200 y 400 mg/kg sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var albinus</i>, en función al número de úlceras. *Comparar el efecto gastroprotector del extracto Hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) en dosis de 200 y 400mg/Kg pc frente a Omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var albinus</i>.</p>	<p>Hipótesis Afirmativa: El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) presenta mayor efecto gastroprotector sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var albinus</i>.</p> <p>Hipótesis Nula: El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola) presenta menor efecto gastroprotector sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var albinus</i>.</p>	El presente trabajo de investigación fue de tipo experimental, de corte transversal y enfoque cuantitativo	<p>Dependiente Efecto gastroprotector del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola).</p> <p>Independiente Extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Averrhoa carambola</i> (carambola).</p>	<p>Se determinó la disminución del número de úlceras.</p> <p>Es el producto obtenido a través de la maceración del fruto de <i>Averrhoa carambola</i>, utilizando alcohol de 65°C, empleando dosis de 200 m/kg pc y 400mg/Kg pc</p>	<p>*Grupo Experimental 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc.</p> <p>*Variable cuantitativa, y de razón.</p> <p>*Variable cualitativa nominal.</p>	Pruebas paramétricas de ANOVA y T - Student para el análisis de los Resultados.

4.6 Principios éticos:

Para el siguiente trabajo, se utilizaron los principios éticos descritos en el código de Ética para la investigación, versión 002 de la ULADECH.

Protección a los animales. - Los animales en toda investigación es el fin y no el medio, por ello necesitan cierto grado de protección, el cual se determinará de acuerdo al riesgo en que incurran y la probabilidad de que obtengan un beneficio. En el ámbito de la investigación es en las cuales se trabaja con animales ⁽⁴⁷⁾.

Cuidado del medio ambiente y la biodiversidad. -Se debe tener en cuenta los riesgos y beneficios potenciales, que podrían afectar a las plantas, medio ambiente y biodiversidad ⁽⁴⁷⁾.

Beneficencia y no maleficencia. - Se debe asegurar el bienestar de los animales que participan en las investigaciones. En ese sentido, la conducta del investigador debe responder a las siguientes reglas generales: no causar daño, disminuir los posibles efectos adversos y maximizar los beneficios ⁽⁴⁷⁾.

Justicia. - El investigador debe ejercer un juicio razonable, ponderable y tomar las precauciones necesarias para asegurarse de que sus sesgos, y las limitaciones de sus capacidades y conocimiento, no den lugar o toleren prácticas injustas ⁽⁴⁷⁾.

V. RESULTADOS

5.1 Resultados:

TABLA 01: Evaluación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) en dosis de 200 y 400 mg/kg pc sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*, en función al número de úlceras.

GRUPOS DE TRATAMIENTO	NÚMERO DE ÚLCERAS			Significancia (P)
	X	±	DS	
Control Negativo (Agua y dieta)	0.0	±	0.0	
Control Positivo (Indometacina 120mg/Kg pc)	15.3	±	1.21	
Estándar (Omeprazol 20mg/kg pc)	5.8	±	0.75	0.003*
Experimental ₁ (EHA de <i>Averrhoa carambola</i> 200mg/kg pc + Indometacina)	8.0	±	0.89	
Experimental ₂ (EHA de <i>Averrhoa carambola</i> 400mg/kg pc + Indometacina)	6.7	±	0.81	

*ANOVA: (p< 0.05)

Fuente: Paquete estadístico SPSS 20.0 sobre los datos obtenidos en la investigación.

TABLA 02: Comparación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) en dosis de 200 y 400mg/Kg pc frente a omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var albinus*.

GRUPOS DE TRATAMIENTO	SIGNIFICANCIA (P)
Indometacina 120 mg/kg pc Vs Omeprazol 20 mg/kg pc	0.000*
Indometacina 120 mg/kg pc Vs EHA de <i>Averrhoa carambola</i> 200 mg/kg pc	0.002*
Indometacina 120 mg/kg pc Vs EHA de <i>Averrhoa carambola</i> 400 mg/kg pc	0.002*
Omeprazol 20 mg/kg pc Vs EHA de <i>Averrhoa carambola</i> 200 mg/kg pc	0.070*
Omeprazol 20 mg/kg pc Vs EHA de <i>Averrhoa carambola</i> 400 mg/kg pc	0.073*
EHA de <i>Averrhoa carambola</i> 200 mg/kg pc Vs EHA de <i>Averrhoa carambola</i> 400 mg/kg pc	0.085*

*Prueba T - Student: (p> 0.05)

Fuente: Paquete estadístico SPSS 20.0 sobre los datos obtenidos en la investigación.

5.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la Tabla 01, se muestra el número de úlceras encontradas en los animales de experimentación por cada grupo, se observa que el grupo blanco no presentó ulceraciones, este resultado es esperado ya que se debe a que este grupo no recibió un agente ulcerogénico; por otro lado en el grupo inducido con indometacina, se encontraron 15.3 ± 1.21 úlceras, es decir es el que presenta la mayor cantidad de úlceras en el tejido gástrico, este resultado se debería a lo explicado por Takeuchi et al, quienes explican que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como la indometacina pueden dañar la mucosa gastrointestinal por dos mecanismos distintos: 1) supresión de la síntesis de prostaglandinas y 2) acción irritante directa que produce alteraciones de la permeabilidad de la mucosa. En el estómago, las prostaglandinas desempeñan un papel protector vital al estimular la secreción de HCO_3 y la mucosa, mantener el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y regular la renovación y reparación de las células del estómago ⁽³⁴⁾.

La acción irritante directa de la indometacina se relaciona con la capacidad generadora de especies reactivas de oxígeno; el aumento de la producción de ROS. Normalmente, las especies reactivas de oxígeno producidas son neutralizadas por el sistema celular antioxidante endógeno como glutatión, catalasa y superóxido dismutasa (GSH, CAT y SOD). Sin embargo, el estado de estrés oxidativo se genera cuando la producción de ROS se acumula y supera el sistema antioxidante celular o cuando los mecanismos de defensa no funcionan bien para neutralizar estos oxidantes producidos ⁽³⁸⁾.

La supresión de la síntesis de prostaglandinas da como resultado una mayor susceptibilidad a la lesión de la mucosa y la ulceración gastroduodenal, ya que la

inhibición de prostaglandinas conlleva a la carencia de secreción de moco por inmunocitos dentro de la lámina propia del epitelio gástrico. Los resultados anteriores han demostrado que las especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeñan un papel importante en la patogénesis del daño de la mucosa causado por la indometacina además de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa ^(48,49).

Por otro lado Abourehab M, et al, indicaron que Indometacina produce daño a la célula epitelial gástrica al disminuir la viscosidad del moco y la secreción de bicarbonato, además de aumentar la peroxidación lipídica, ocasionar una disminución en los parámetros antioxidantes (como las enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión S-transferasa y glutatión) y la producción de radicales libres en la mucosa gástrica ⁽⁴⁸⁾.

Con respecto a los resultados obtenidos con el extracto de *Averrhoa carambola* son de 8.0 ± 0.89 úlceras para el grupo experimental 1 y 6.7 ± 0.81 úlceras para el grupo experimental 2, esto se debería a que esta planta contiene vitamina C, ácido oxálico, glucósidos, aminoácidos, flavonoides y fenoles como epicatequinas, dihidrokaempferol (aromadendrina) 3-O-glucósido; Taxifolina 3'-O-glucósido; Galangina 3-O-rutinosido; Isorhamnetina 3-O-rutinosido ⁽⁵⁰⁾.

Estos metabolitos secundarios de tipo flavonoides poseen efecto antioxidante, capaces de proteger la mucosa gástrica ante agentes causantes de úlceras, esta información se corrobora con el estudio de Xin – Tin H , et al, quienes reportan que los flavonoides poseen un efecto beneficioso como antioxidante e identifican a la presencia de la Quercetina, como protectora de las células epiteliales gástricas inhibiendo los daños oxidativos mediados por H₂O₂, regulando la disfunción mitocondrial e inhibición de

la apoptosis. El H_2O_2 provoca el aumento de Ca^{2++} y este incremento de calcio citosólico provoca aún más la absorción de este elemento en las mitocondrias; ocasionándole una acumulación crónica y perjudicial como el daño oxidativo y la disminución de la síntesis de ATP comprometiendo la función celular, la quercetina ejerce su acción al suprimir el incremento de ingreso de calcio provocada por el H_2O_2 y de esa manera restaura los valores de calcio que se encuentran alterados. Los iones de calcio tienden a unirse tanto a las proteínas funcionales como la pepsina; y las proteínas estructurales como el moco, para brindar protección en la pared gástrica contra los ataques de ácido y pepsina. ^(18,19)

Lo antes dicho se complementa con la investigación de Yan X, et al, que identifica a la quercetina-3-O- β -D-glucuronopiranosido (otro metabolito presente en *A. carambola*) como protector de la mucosa gástrica y reparador de los efectos negativos de la indometacina, ya que actúa a nivel de los receptores de prostaglandinas E_2 , estimulando el aumento de la secreción de moco y contribuyendo eficazmente en la cicatrización de las úlceras, también reduce significativamente la actividad de la mieloperoxidasa de la mucosa la cual esta probablemente asociada con el incremento en la infiltración de neutrófilos y H_2O_2 en células gástricas dañadas ^(49,51).

Con respecto al grupo estándar (Omeprazol) se obtuvieron resultados de 5.8 ± 0.75 úlceras, mostrando este grupo la inhibición más alta en la formación de úlceras, este resultado es esperable teniendo en cuenta que el mecanismo de acción del Omeprazol mostraría una acción dual: inhibe tanto la Bomba $H^+/K^+/ATPasa$ como la enzima anhidrasa carbónica de la mucosa gástrica, por lo que se cree que ambas enzimas pueden estar funcionalmente acopladas ⁽⁵²⁾.

En la tabla 02, se compararon cada uno de los grupos de estudio, se aprecia que el número de úlceras inducidas por indometacina es significativamente superior a cualquier otro grupo, es decir la acción gastrolesiva de este medicamento sobre la mucosa gástrica fue la esperada, en cuanto a las comparaciones entre el medicamento estándar gastroprotector (Omeprazol) con cada uno de los Grupos experimentales (200mg/kg pc y 400mg/kg pc) nos muestra que no existe diferencias significativas (Prueba T – Student $p > 0.05$); lo que podría explicarse en el caso del medicamento por su mecanismo inhibitorio, ya que este fármaco inhibe la secreción ácida gástrica al bloquear las bombas de protones ATPasa gástrica de las células parietales ⁽³⁶⁾. Mientras que en el caso de *Averrhoa carambola* el efecto estaría asociado a los fitoconstituyentes inhibidores de radicales libres, especialmente los flavonoides ⁽⁵¹⁾.

Los flavonoides son compuestos que tienen efectos antioxidantes, pueden funcionar como antioxidantes debido a la presencia de grupos funcionales hidroxilo libres y dobles enlaces carbono-carbono. Los flavonoides capturan radicales libres liberando átomos de hidrógeno en sus grupos hidroxilo, por lo que la estructura juega un papel muy importante, siendo la configuración de los anillos beta-hidroxilo la más resaltante, ya que esta estructura funciona donando moléculas de hidrógeno y electrones a radicales hidroxilo, peroxilos y peroxinitritos; volviendo a estos radicales libres relativamente estables para prevenir la peroxidación de lípidos y la formación de señales que pueden inducir la apoptosis ^(53, 54).

Los flavonoides pueden afectar específicamente la función de los sistemas enzimáticos que participan críticamente en la generación de procesos inflamatorios, especialmente tirosina y serina-treonina proteína quinasas. La inhibición de las quinasas se debe a la

unión competitiva de los flavonoides con el ATP en los sitios catalíticos de las enzimas. Estas enzimas están involucradas en los procesos de transducción de señales y activación celular que involucran células del sistema inmunológico. Se ha reportado que los flavonoides son capaces de inhibir la expresión de isoformas de óxido nítrico sintasa inducible, ciclooxigenasa y lipooxigenasa, que son responsables de la producción de una gran cantidad de óxido nítrico, prostanoïdes, leucotrienos y otros mediadores del proceso inflamatorio como citocinas, quimiocinas o moléculas de adhesión ⁽⁵⁴⁾.

Los mecanismos de acción antioxidante de los flavonoides de *A. carambola* pueden incluir la supresión de la formación de ROS por inhibición de enzimas o quelantes de oligoelementos implicados en la generación de radicales libres; la captación de ROS; y la regulación positiva o protección de las defensas antioxidantes. Algunos de los efectos mediados por los flavonoides pueden ser el resultado combinado de la actividad captadora de radicales y la interacción con las funciones enzimáticas. Los flavonoides inhiben las enzimas implicadas en la generación de ROS, es decir, monooxigenasa microsomal, glutatión S-transferasa, succinoxidase mitocondrial, NADH oxidasa, y así sucesivamente. La peroxidación lipídica es una consecuencia común del estrés oxidativo. Los flavonoides protegen a los lípidos contra el daño oxidativo mediante varios mecanismos. Debido a sus potenciales redox más bajos, los flavonoides (Fl-OH) son termodinámicamente capaces de reducir los radicales libres altamente oxidantes, como los radicales superóxido, peroxilo, alcoxilo e hidroxilo mediante la donación de átomos de hidrógeno, Debido a su capacidad para quelar iones metálicos (hierro, cobre, etc.), los flavonoides también inhiben la generación de radicales libres ^(50,53).

También se observa en el cuadro 02 la comparación entre los dos grupos experimentales de *A. carambola* (200mg/kg pc y 400mg/kg pc) se observa el efecto gastroprotector en ambos grupos; sin embargo, la diferencia entre los efectos no es estadísticamente significativa, es decir los resultados son similares, de esto se puede inferir que el efecto gastroprotector obtenido con el extracto del fruto de *A. carambola* no sería dependiente de la dosis, sino del mecanismo propio de las metabolitos, sin que el aumento en la concentración de ellos, se vea reflejado en la actividad esperada.

VI. CONCLUSIONES:

- Se determinó que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola), a dosis de 200 y 400 mg/kg pc, reduce la formación de úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*.
- Se comparó el extracto hidroalcohólico del fruto de *Averrhoa carambola* (carambola) a dosis de 200 y 400 mg/kg pc frente a omeprazol a dosis de 20mg/kg pc, siendo que omeprazol presenta mayor efecto gastroprotector sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*.

ASPECTOS COMPLEMENTARIOS:

Recomendaciones:

- Identificar los metabolitos activos que brindan el efecto gastroprotector en el extracto de *A. carambola*.
- Evaluar nuevas técnicas de extracción de *A. carambola* para optimizar el rendimiento de los principios activos.
- Incentivar el consumo del fruto de *A. carambola* con fines gastroprotectores entre la población.
- Conocer los posibles efectos tóxicos del fruto de *A. carambola* para establecer márgenes confiables en el consumo de este fruto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gallegos M. Las Plantas Medicinales. Principal alternativa para el cuidado de la salud, en a la población rural de Babahoyo. An. Fac. med. [Internet]. 2016[citado 10 de junio de 2019];77(4): 327-332. Disponible en: [http://www.scielo.org.pescielo.org.pescielo.php?scrip=sci_arttext&pid=S102555832016000400002](http://www.scielo.org.pescielo.org/pescielo.php?scrip=sci_arttext&pid=S102555832016000400002)
2. Mya M, et al. Revisión de la fitoquímica, las propiedades medicinales y las actividades farmacológicas de 15 plantas medicinales seleccionadas de Myanmar [Internet]. 2019 [citado 10 de junio de 2019]; 24(2):293. Disponible en: <https://www.taylorfr-ancis.com/books/9781439842799>.
3. Rodríguez N, Pérez J, Iglesias J, Gallegos R, Veiga B. Actualidad de las Plantas medicinales en terapéutica. Acta Farmacéutica portuguesa [Internet]. 2015 [citado 10 de junio de 2019]; 4(1):1-3. Disponible en: <https://www.actafarmacaportuguesa.com/index.Php/afp/article/view/59>.
4. Situación de las Plantas Medicinales en Perú. Grupo técnico de expertos en plantas medicinales OPS/OMS. [Internet]. 2018[citado 10 de junio de 2019]; 1(1): 3-8. Disponible en https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50479/opsper19001_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Vega A, Remedios naturales: Las 100 mejores plantas medicinales para tu salud. Madrid: Ediciones I; 2013.
6. Thomas S, et al, Pharmacognostic Evaluation and Physicochemical Analysis of Averrhoa Carambola L. Fruit. [Internet]. 2013 [citado 16 de junio de 2019]; 2(2):51-54. Disponible en:<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download&rep=rep1&type>

7. Verma S, et al Gas chromatography–mass spectrometry and high-performance thin layer chromatography quantifications of some physiologically active secondary metabolites in Averrhoa carambola L. fruits. JPC - Journal of Planar Chromatography - Modern TLC. [Internet]. 2018 [citado 16 de junio de 2019]; 31(1): 207-212. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1556/1006.2018.31.3.5>
8. Van B, Wink M. Medicinal plants of the world: Chemistry and Properties. Cabi. Vol 3. 2 a ed. USA; 2017.
9. Gonzáles W, Palacios M. Estudio farmacognóstico y actividad anti-inflamatoria del fruto de Averrhoa carambola L. [Tesis pregrado]. Lima: Escuela académico profesional de farmacia y Bioquímica. Universidad nacional mayor de San Marcos;2013.
10. Fernández J. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. Rev. CENIC Ciencias Biológicas. [Internet]. 2014 [Citado 16 de junio de 2019]; 45(1): 1 – 35. Disponible en: <https://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/incidencia-actual-de-la-gastritis-una-breve-revisi%C3%B3n>
11. Velasco C, et al, Diagnóstico del Helicobacter pylori en afecciones benignas gastroduodenales. Rev. CENIC Ciencias Biológicas. [Internet]. 2011 [citado 16 de junio de 2019]; 32(3): 4-12. Disponible en: <https://revista.cnic.edu.cu/revistaC-B-articulos/diagn%C3%B3stico-del-helicobacter-pylori-en-afecciones-benignas-gastroduodenales>

12. Quiñones D. Asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú. [Tesis pregrado]. Lima: Escuela de Medicina Humana. Universidad Ricardo Palma; 2018.
13. Kurnijasanti, R, Putri A. The Effects of Star Fruit Extract on Histopathologic Gastric of rats Induced by Indomethacin. Rev. Folia Medica Indonesia [Internet]. 2017 [citado 19 de junio 2019]; 52(4): 246-250. Disponible en: <https://e-journal.unair.ac.id/FMI/article/view/5470>
14. Tomás S. Farmacología de los antiulcerosos. Rev. Cient. [Internet]. 2017 [citado 19 de junio de 2019]; 14(2):3. Disponible en: <http://emergencias.portalsemesorg/descargar/farmacología-de-losantiulcerosos/forcedownload/>
15. Murillo E. Actividad antioxidante de bebidas de frutas y de Té comercializadas en Costa Rica. [Tesis pregrado]. Costa Rica: Instituto de Alimentación y Nutrición (IANUT). Universidad de Panamá; 2014.
16. Castillo K, et al, Efecto de la Averrhoa carambola L. o carambola vs. gemfibrozilo sobre el perfil lipídico en Rattus rattus var albinus. Acta Med Per [Internet]. 2013 [citado 16 de junio de 2019]. 30(3): 136– 137. Disponible en: <http://docplayer.es/-2751-efecto-de-la-averrhoa-carambola>
17. Oliveira G. Capacidad antioxidante de Averrhoa carambola L. (carambola) frente a sistemas generadores de radicales libres. [Tesis pregrado]. Lima: Escuela de Nutrición, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
18. Xin-Ting H, et al, Quercetin protects gastric epithelial cell from oxidative damage in vitro and in vivo. European Journal of Pharmacology Volume

- [Internet].2015 [citado el 10 de julio de 2019]. 754(4): 115-124. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001429991500108>
19. Alhassan A. Ahmed Q, *Averrhoa carambola* Linn. A review of its ethnomedicinal uses, phytochemistry, and pharmacology. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* [Internet].2015 [citado el 10 de julio de 2019]; 8(1):265-271. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/6837>
20. Cárdenas M, et al, efecto gastroprotector del fruto de *Averrhoa* sobre las úlceras experimentales inducidas por indometacina. Instituto Superior De Ciencias Médicas. *Rev. Medicentro* [Internet]. 2017 [citado 18 de julio 2019];22(1):38-45 Disponible en: [http://www.sld.cu/galerías/pdf/sitios/mednat/efectogastroprotecto r-del-fruto-de-la-averrhoa-sobre-las-ulceras-experimentales](http://www.sld.cu/galerías/pdf/sitios/mednat/efectogastroprotecto-r-del-fruto-de-la-averrhoa-sobre-las-ulceras-experimentales)
21. Pal, Ashim, and S. K. Chinnaiyan. "Anti-ulcer activity of leaves of *Averrhoa carambola* Linn." *Int. J. Pharmacological Research* [Internet]. 2019 [citado 18 de julio 2020]; 9(5):30-43. Disponible en: https://www.reserchagate.net/profile/chiranjib_Bhattacharjee5/publication/339441509_e5209_Averrhoa_carambola_Linn/links/5e5279d1458515072db3ced5/e5209-Averrhoa-carambola-Linn.pdf
22. Vastra, A., Susilo, M. Y., Prameswari, N. P., & Pratama, B. The Potential of Sweet Starfruit as a Gastroprotector of Gaster Damage Due to Free Radicals. *Indonesian Journal of Global Health Research* [Internet]. 2020 [citado 16 de julio de 2020]. 2(1): 1-6. Disponible en: [http://jurnal.globalhe althsciencegroup.com/index.ph p/IJGHR/article/view/55](http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/IJGHR/article/view/55)

23. Salaverry O, Cabrera J. Florística de algunas plantas medicinales. Rev. Perú. Med. Exp. Salud pública [Internet]. 2014 [citado 16 de junio de 2019]; 31(1): 165-168. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php-Ing=s>
24. Van B, Wink M. Medicinal plants of the world: Chemistry and Properties. Cabi. Vol 3. 2 a ed. USA; 2017.
25. Rubio S, Olascuaga K, Blanco C, Valdiviezo J. La etnobotánica y etnofarmacología de *Gentianella alborosea* (Gilg) Fabris y *Gentianella nitida* (Griseb.) Fabris (familia Gentianaceae) utilizadas en Perú: Una revisión. Ethnobotany Research and Applications [Internet]. 2020 [citado 20 de junio 2020]; 19: 1-34. Disponible en: <http://www.ethnobotanyjournal.org/index.php/era/article/view/1813>
26. Avello M, Cisternas M. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. Rev. Med. De Chile [Internet]. 2014 [citado 20 de junio 2019]; 138(3): 1288-1293. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00349988720100001100014&lng=es.
27. González A. Obtención de Aceites esenciales y extractos etanólicos de plantas de las amazonas. [Tesis pregrado]. Bogotá: Tecnología en Alimentos. Universidad Nacional de Colombia Sede Manizales;2014.
28. Camacho J. Úlcera Péptica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. [Internet]. 2014 [citado 28 de julio de 2019]; 71(609): 120–131. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc141u.pdf>
29. Masashi H. Antioxidant Properties of Wheat Bran against Oxidative Stress. Meiji University, Organization for the Strategic Coordination. Elsevier Inc. All rights

- reserved [Internet]. 2014 [Citado 16 de julio de 2019];2(1):181-189. Disponible en: <file:///e:/actividad%20antioxidante%20de%20los%20flavonoides.pdf>
30. Chung K, Shelat V. Perforated peptic ulcer - an update. World Journal of Gastrointestinal Surgery. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine [Internet]. 2017 [Citado 16 de julio de 2019]; 9(1):1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc523781>
31. Elseweidy MM. Brief Review on the Causes, Diagnosis and Therapeutic Treatment of Gastritis Disease. Rev. Altern Integr Med [Internet]. 2017 [citado 10 de junio de 2018]; 6(8):231. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/b90-e/529bb37d341117a16d35e813f98b10214df3.pdf>
32. Montes P, Salazar S, Monge E. Cambios en la epidemiología de la Úlcera Péptica y su relación con la infección con *Helicobacter Pylori*. Rev. Gastroenterol [Internet]. 2017 [citado 28 de julio de 2019]; 27(4): 382–388. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S102251292007000400007&lng=es>
33. Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori*-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug. Negative idiopathic ulcers in Asia. Rev. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2014 [Citado 26 de julio de 2019]; 20(3):706-713. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921480/>
34. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. Rev. World Journal of

- Gastroenterology [Internet]. 2013 [Citado 26 de julio de 2019]; 18(18):2147-2160. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articulo>
35. Kurnijasanti, R, Putri A. The Effects of Star Fruit Extract on Histopathologic Gastric of rats Induced by Indometachin. Rev. Folia Medica Indonesiana [Internet]. 2017 [citado 26 de julio 2019]; 52(4): 246-250. Disponible en: <https://ejournal.una-ir.ac.id/FMI/article/view/5470>
36. Chávez N, Nivia D. Uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2 de histamina como profilaxis en úlceras por estrés: ¿Una práctica justificada? Rev. Colomb. Enferm [Internet]. 2015 [citado 26 de julio 2019]; 11(10): 82-92. Disponible en: <file://C:/Users/HP/Downloads/Dialnet-usodeinhibidoresdelabombadeprotonesyAgonistasde-6547184.pdf>.
37. OscanoaT. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones. Rev. Gastroenterol [Internet]. 2013 [citado 26 de julio 2019]; 31(1): 49-55. Disponible en:http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292011000100009&lng=es.
38. Macavilca Z. Evaluación de la actividad antioxidante y compuestos Fenólicos de carambola (*Averrhoa carambola L*) en temperatura ambiente y refrigeración. [Tesis pregrado]. Tarapoto: Facultad de Ingeniería y Agricultura, Universidad Peruana Unión; 2019.
39. Scaranello K et al, carambola como causa de lesión renal aguda. [Tesis pregrado]. Sao Paulo: Universidad Federal de São Paulo; 2014.

40. Mastrapa Tahimy. Actividad gastroprotectora de la fracción butanólica obtenida de hojas de *Capraria biflora* L [Internet]. 2017 [citado el 18 de Julio de 2019]. Disponible en: <http://dspace.uclv.edu.cu/handle/123456789/8887>
41. Yakubu M, Nurudeen O, Salimon S, et al. Antidiarrhoeal activity of *Musa paradisiaca* Sap in Wistar rats. *Rev. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 2015 [citado el 10 de julio de 2019]; 2(3): 290-307. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/683726/abs/>
42. Huamán J, et al, Efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*) *Rev. perú. med. exp. salud pública* [Internet]. 2013 [citado 18 de junio de 2019]; 30(4): 608-615. Disponible en: [scielo.org.pe/scielo-
php? script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000400011](http://scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000400011)
43. Fakhry A, et al. A comparative study on the possible protective effect of esomeprazole, spirulina, wheatgrass on indomethacin-induced gastric ulcer in male albino rat. *Molecular Biology Reports* [Internet]. 2018 [citado el 18 de Julio de 2019]. Disponible en: [file:///c:/users/dell/desktop/información%20para-
%20traducir%20del%20omeprazol%20forma%20de%20administrar.pdf](file:///c:/users/dell/desktop/información%20para-%20traducir%20del%20omeprazol%20forma%20de%20administrar.pdf)
44. Romo M, Guillén H. Evaluación citoprotectora gástrica de extracto acuoso e hidroalcohólico de la corteza de *Azadirachta indica* en animales de experimentación. [Tesis de Pregrado]. Guayaquil: Escuela de Químicos y farmacéuticos. Universidad de Guayaquil; 2018.
45. Zakia K, et al, Determination of polyphenolic content, HPLC analyses and DNA cleavage activity of Malaysian *Averrhoa carambola* L. fruit extracts. *Journal of*

- King Saud University – Science [Internet]. 2015 [citado 18 de julio de 2019]; 27(2): 331–337. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/8230719>
46. Alese M, Adewole S, Alese O. Microanatomical evaluation of flavonoid-rich fraction of *Musa paradisiaca* in Aspirin-induced gastric lesion Rev. J. Ex. Clin. Anat. [Internet]. 2017 [citado 28 de julio de 2019]; 16(2): 60–70. Disponible en: <http://www.jecajournal.org/text.asp?2017/16/1/60/212643>
47. Universidad Católica Los Ángeles Chimbote. Código de Ética para la Investigación. Comité Institucional de Ética en Investigación [Internet]. 2016 [citado 30 de abril de 2019]; 1:7. Disponible en: <file:///c:/users/cibert/downloads/C%20c3%b3digo%20de%20c3%a9tica%20para%20la%20investigaci%20n.pdf>
48. Abourehab MA, Khaled KA, Sarhan HA, Ahmed OA. Evaluation of combined famotidine with quercetin for the treatment of peptic ulcer: in vivo animal study. Rev. Drug Design, Development and Therapy [Internet]. 2015 [citado el 10 de julio de 2019]; 9(2): 2159-2169. <https://www.dovepress.com/evaluation-of-combined-famotidine-with-quercetin-for-the-treatment-of-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
49. Khushtar M, Mohammad H, et al. Amelioration of gastric ulcers using a hydro-alcoholic extract of Triphala in indomethacin-induced Wistar rats. European Journal of Integrative Medicine [Internet]. 2016 [citado el 10 de julio de 2019]; 8(4): 546-551. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187638201630004X>

50. Jia, X., Xie, H., Jiang, Y., Wei, X. Flavonoids isolated from the fresh sweet fruit of *Averrhoa carambola*, commonly known as star fruit. *Phytochemistry* [Internet]. 2018 [citado el 10 de julio de 2019] 153(1): 156-162. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942218302061>
51. Yam X, et al, the effect of quercetin-3-O- β -D-glucuronopyranoside on indomethacin-induced gastric damage in rats via induction of mucus secretion and down-regulation of ICAM-1 expression. *Arch Pharm Res.* [Internet]. 2011 [citado el 10 de julio de 2019]; 34(9):1527-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975815>
52. Puscas, I., Coltau, M., Baican, M., & Domuta, G. Omeprazole has a dual mechanism of action: it inhibits both H⁺ K⁺ ATPase and gastric mucosa carbonic anhydrase enzyme in humans (in vitro and in vivo experiments). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 1999 [citado el 10 de julio de 2019]; 290(2), 530-534. Disponible en: <https://jpet.aspetjournals.org/content/290/2/530.short>
53. Pang, D, et al, *Averrhoa carambola* free phenolic extract ameliorates nonalcoholic hepatic steatosis by modulating mircoRNA-34a, mircoRNA-33 and AMPK pathways in leptin receptor-deficient db/db mice. *Food & Function* [Internet]. 2017 [citado 16 de junio de 2019]; 8(12): 4496–4507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29090700>
54. Coskun Ö, Kanter M, Armutçu F, Çetin K, Kaybolmaz B. Efectos protectores de la quercetina, un antioxidante flavonoide, en la úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto. *Revista Europea de Medicina General.* 2004; 1 (3): 37–42

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 01: CERTIFICACIÓN DE LA PLANTA DE *Averrhoa carambola* (carambola).



FUENTE: FOTO OTORGADA POR EL HERBARIO DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

ANEXO 02: UBICACIÓN DEL DISTRITO DE VIRÚ, PROVINCIA DE VIRÚ, DEPARTAMENTO DE LA LIBERTAD, PERÚ.



FUENTE: Google Maps. Disponible en: <https://www.google.com/maps>

ANEXO 03: CERTIFICADO DE LOS ESPECÍMENES, OTORGADA POR LA
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Bioterio – Vicerrectorado de Investigación

CERTIFICADO

San Martín de Porres, 13 de octubre de 2018

Mediante la presente se certifica que las 30 ratas (*Rattus rattus* var. *albinus*), machos, adultos, adquiridos el 13 de octubre de 2018 por la Sta. Yudit Magali Tafur Rivera, están en perfecto estado sanitario y fisiológico, para ser utilizados en cualquier protocolo Biomédico.

Atentamente:



Dr. CHRISTIAN PITOT ALVARADO
Jefe de Bioterio
LID - UPCH
C.M.V. 8888

Av. Honorio Delgado 430, Lima 31. Apartado postal 4314, Lima 100, Teléfono (511)-3190000
anexo: 2710 E-mail: Christian.pitot@upch.pe

ANEXO 04: PROTOCOLO DE INVESTIGACION RELACIONADOS CON ANIMALES.



PROTOCOLO DE INVESTIGACION RELACIONADOS CON ANIMALES (Ciencias Médicas y de la Salud)

Título de la Investigación: EFECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL FRUTO DE *Averrhoa carambola* (CARAMBOLA) SOBRE ÚLCERA GÁSTRICA INDUCIDA CON INDOMETACINA EN *Rattus rattus var. Albinus*

Investigador Responsable: Yudit Magali Tafur Rivera.

Yo, como investigador principal, acepto la responsabilidad de conducir este estudio y de cumplir con los principios de ética relacionados con los animales sintientes.

En caso que no exista modelos alternativos, justifique el uso de animales en su estudio:

Se utilizaron animales de experimentación porque se buscaba comprobar el efecto gastroprotector.

Describe brevemente los procedimientos a los que serán expuestos los animales durante su estudio:

Los animales de experimentación posterior a ser adquiridos serán aclimatados en ciclos luz - oscuridad de 12 horas por un periodo de 7 días; a temperatura de entre 17 - 22°C en lugar de aclimatación.

Posteriormente serán distribuidos de manera aleatoria en cinco grupos con 6 especímenes cada uno: al grupo blanco se le administrará agua y alimento; al estándar se administrará omeprazol a dosis 20mg/kg/pc vía orogástrica; al experimental₁ se administrará vía orogástrica dosis de 200mg/kg/pc EHA de *Averrhoa carambola* y al experimental₂ dosis de 400mg/kg/pc EHA de *Averrhoa carambola*; los tratamientos serán administrados durante cinco días. Al sexto día, una hora después de cada tratamiento, los grupos control, estándar, experimental₁ y experimental₂ se le inducirá a úlcera gástrica mediante la administración de 120 mg/kg/pc de indometacina vía intraperitoneal por 2 veces, con un

lapso de 12 horas entre cada dosis; después de 6 horas de la última administración los animales serán sacrificados y los estómagos serán removidos para observar la formación de ulcera gástrica.

Si algún procedimiento implica generar dolor, estrés o lesiones en los animales, explique las medidas que se emplearán para aliviarlos.

Los animales de experimentación serán anestesiados con Pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g /kg de peso.

INFORMACIÓN ACERCA DE LOS ANIMALES:

ESPECIE

Nombre científico: *Rattus rattus var albinus*

Nombre común: Rata blanca.

GENERO: Hembra: Macho: 3 meses de edad.

Número a utilizar: 30 ratas.

Justifique el número de animales a utilizar:

Porque se necesitará evaluar y comparar en 5 grupos diferentes.

PROCEDIMIENTOS:

Descripción de la captura de animales (frecuencia de monitoreo y tipo de trampas, manejo de animales capturados de ser el caso):

Los animales serán colocados en jaulas amplias, ventiladas y fáciles de limpiar, con una dieta enriquecida y balanceada y además de agua fresca. También se controlará constantemente la temperatura, humedad, ventilación, iluminación y ruido.

Descripción de la Sedación de animales (medicamentos y dosis a usar, cuidados y procedimientos del animal durante la sedación, personal especializado para el manejo del animal de ser el caso):

Los animales de experimentación serán anestesiados con Pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g /kg de peso.

Descripción de la Obtención de material biológico (método a utilizar, muestra a tomar, manejo de la muestra de ser el caso):

La determinación de la actividad gastroprotectora, será según el método de O'Brien, en el cual se va evaluar el número de úlceras formadas. Los animales de experimentación serán anestesiados con Pentobarbital sódico en dosis de 6.5 g /kg de peso y se les realizara una Laparotomía en el tercio anterior de la línea alba abdominal, se extraerán los estómagos, los cuales serán abiertos por la curvatura mayor, lavándose cuidadosamente 3 veces con una corriente suave de solución salina fisiológica, para luego fijarlos en una plancha porosa con alfileres para su evaluación.

Seguridad (Indique procedimientos de seguridad para los animales y personal de investigación en caso de enfermedad de ser el caso):

Se utilizará barreras de protección como: los guantes, cubre bocas, gorras, mandilón y cubre zapatos con la finalidad de evitar contaminación con la muestra a analizar.

Manejo de desechos (indicar si las muestras están contaminadas con tóxicos o microorganismos, o no.):

Los restos se colocarán en bolsas rojas para su posterior eliminación.

¿Los animales usados en su estudio serán sometidos a EUTANASIA? Sí No

Si su respuesta es afirmativa, indique el número de animales, explique y justifique el método a utilizar:

El número a utilizar es de 30 animales de experimentación y fueron sometidos a eutanasia con la administración de Pentobarbital sódico a dosis de 85 mg/kg/pc VP.

Alojamiento de los Animales:

Describe el lugar donde se alojarán los animales, indicando el control de variables ambientales tales como luz, temperatura, humedad, etc.:

Se alojarán en jaulas amplias, ventiladas y limpias para ser aclimatados con temperatura de aproximadamente 17 - 22°C, ciclos luz - oscuridad de 12 horas por un periodo de 7 días, con humedad de 45-65% y con camaje de pino blanco libre de olores y patógenos.

Lugar de adquisición de animales: Bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia – Lima.

Alimentación: Dieta enriquecida y balanceada en una cantidad aproximada de 10-20g por día.



Firma del Investigador Principal

Fecha: 24 de octubre de 2020

ANEXO 05: LAVADO Y PREPARACIÓN DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DEL FRUTO DE *Averrhoa carambola* (carambola)



ANEXO 06: EXTRACTO BLANDO DEL FRUTO DE *Averrhoa carambola* (Carambola)



ANEXO 07: ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL FRUTO DE *Averrhoa Carambola* (Carambola)



ANEXO 08: ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO ESTÁNDAR
RANITIDINA



ANEXO 09: INDUCCIÓN DEL DAÑO ÚLCERATIVO CON
INDOMETACINA



ANEXO 10: SACRIFICIO DEL ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN



ANEXO 11: EFECTO ÚLCERATIVO DE LA INDOMETACINA



ANEXO 12: EFECTO GASTROPROTECTOR DEL FÁRMACO ESTÁNDAR (OMEPRAZOL)



ANEXO 13: EFECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO DEL FRUTO DE *Averrhoa carambola* (Carambola) A DOSIS 200mg/Kg/pc.



ANEXO 14: EFECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO DEL FRUTO DE *Averrhoa carambola* (Carambola) A DOSIS 400mg/Kg pc

