



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

**EFEECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE *Vaccinium corymbosum*
(Arándano) SOBRE LAS ÚLCERAS GÁSTRICAS
INDUCIDAS EN *Rattus norvegicus var. Albinus***

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

AUTORA

Bach. REYES TOLENTINO, LILIANA NOEMI

ASESOR

Mgtr. LEAL VERA, CÉSAR ALFREDO

**TRUJILLO - PERÚ
2019**

JURADO EVALUADOR DE TESIS

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

Miembro

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

Miembro

Mgtr. Cesar Alfredo Leal Vera

Docente Tutor Investigador

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser el forjador de mi camino y quien me acompaña siempre, me levanta de mi continuo tropiezo en toda mi vida ayudándome para no desmayar a todas mis acciones.

A mis padres y hermano por el apoyo en todo momento, por las enseñanzas a no darme por vencida y llevarme al camino de la superación e inculcarme la honestidad y la prioridad de la educación.

A mi asesor por sus aportes y orientaciones acertadas a la ejecución del trabajo de investigación.

A la institución por brindar la oportunidad de empezar, estudiar y terminar la carrera con éxitos

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado principalmente a Dios, por darme el don de la vida y haber permitido llegar hasta mi formación.

A mis adorables padres quien con sus palabras de motivación no dejaron derrumbar mis ideales y de seguir adelante con mucho esfuerzo, sacrificio constante; a terminar la carrera con éxitos y sin adversidades.

A mi asesor quien sin esperar nada a cambio compartió todos sus conocimientos durante los cinco años de estudios brindando comprensión y paciencia.

RESUMEN

Esta investigación fue de tipo experimental, nivel explicativo, enfoque cuantitativo, y se realizó con el objetivo de determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) inducidas en *Rattus norvegicus var. Albinus* con úlceras gástricas. Se utilizaron 24 espécimen de 3 meses de edad con un peso de 220 a 240g, distribuidos aleatoriamente en 04 grupos de 6 espécimen cada grupo: el grupo blanco, tratado con agua a libre demanda más alimento; el grupo control, se administró indometacina 120 mg/kg por vía intraperitoneal; el grupo estándar farmacológico, se administró ranitidina 100mg/kg por vía oral mas indometacina 120mg/kg por vía intraperitoneal; grupo experimental, se administró el extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* 600mg/kg por vía oral más indometacina 120mg/kg por vía intraperitoneal. Para culminar la ejecución los estómagos fueron removidos y examinados para determinar el número de úlceras. Los resultados obtenidos según la prueba Anova mediante el promedio de numero de úlceras y la desviación estándar fueron: G1: grupo control negativo 0.0 úlceras, G2: grupo control positivo 15.2 ± 10.6 úlceras, G3: grupo estándar 6.8 ± 4.2 úlceras, G4: grupo experimental 5.02 ± 2.7 úlceras. Se demostró que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) tiene efecto gastroprotector sobre las úlceras gástricas inducida en *Rattus norvegicus var. Albinus*.

Palabras claves: gastroprotector, extracto hidroalcohólico, indometacina

ABSTRACT

This research was experimental, explanatory level, quantitative approach and was conducted in order to determine the gastroprotective effect of hydroalcoholic extract of *Vaccinium corymbosum* fruit (blueberry) induced in *Rattus norvegicus* var. *Albinus* with gastric ulcers. A 24-month-old specimen weighing 220-240g was used, randomly distributed in 04 groups of 6 specimens each group: the white group, treated with water at free demand more food; In the control group, indometacin 120 mg / kg was administered intraperitoneally; the standard pharmacological group, ranitidine 100 mg / kg orally plus indomethacin 120 mg / kg intraperitoneally; experimental group, the hydroalcoholic extract of *Vaccinium corymbosum* 600 mg / kg orally plus indometacin 120 mg / kg was administered intraperitoneally. To complete the execution the stomachs were removed and examined to determine the number of ulcers. The results obtained according to the Anova test by the average number of ulcers and standard deviation were: G1: negative control group 0.0 ulcers, G2: positive control group 15.2 ± 10.6 ulcers, G3: standard group 6.8 ± 4.2 ulcers, G4: group experimental 5.02 ± 2.7 ulcers. It was demonstrated that the hydroalcoholic extract of the fruit of *Vaccinium corymbosum* (Bilberry) has gastroprotective effect on gastric ulcers induced in *Rattus norvegicus* var. *Albinus*.

gKeywords: gastroprotector, hydroalcoholic extract, indomethacin

CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
I INTRODUCCIÓN	1
II REVISIÓN DE LA LITERATURA	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
III HIPÓTESIS	14
IV METODOLOGÍA	15
4.1 Diseño de investigación	15
4.2 Población y muestra	16
4.3 Definición y operacionalización de las variables.....	17
4.4 Técnicas e instrumentos.....	18
4.5 Plan de análisis.....	19
4.6 Matriz de consistencia	20
4.7 Principios éticos.....	21
V RESULTADOS	22
5.1 Resultados	22
5.2 Análisis de resultados.....	24
VI CONCLUSIONES Y ASPECTOS COMPLEMENTARIOS	27
VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXOS	32

CONTENIDO DE TABLAS

TABLA 1	22
Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> . (Arándano) en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>Albinus</i> a través de la cuantificación del número de úlceras.	
TABLA 2	23
Comparación del efecto gastroprotector entre los grupos del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> . y el grupo de ranitidina.	
TABLA 3	41
Escala de Lacroix & Guillaume	

CONTENIDOS DE FIGURAS

FIGURA 1	32
Fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> .	
FIGURA 2	32
Mapa político de Virú (La Libertad), lugar donde se recolecto el fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> .	
FIGURA 3	33
Certificado de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) otorgado por el <i>Herbarium Truxillense</i> de la Universidad Nacional de Trujillo.	
FIGURA 4	33
Preparación de del extracto hidroalcohólico. <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano)	
FIGURA 5	34
Maceración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano).	
FIGURA 6	34
Filtración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano).	
FIGURA 7	35
Pesado del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano).	
FIGURA 8	35
Obtención de los especímenes de experimentación del Bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS), Lima-Perú.	
FIGURA 9	36
Certificado sanitario de los especímenes de experimentación otorgado por el Instituto Nacional de Salud.	
FIGURA 10	36
Obtención de peso de los especímenes de experimentación	
FIGURA 11	37
Administración del medicamento de ranitidina por vía oral al espécimen	
FIGURA 12	37
Administración del medicamento de indometacina por vía parenteral al espécimen	

FIGURA 13.....	38
Administración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) por vía oral a los espécimen de experimentación.	
FIGURA 14.....	38
Administración de Pentobarbital sódico por vía intraperitoneal para la eutanasia de los espécimen	
FIGURA 15.....	39
Extracción del estómago del espécimen de experimentación.	
FIGURA 16.....	39
Ubicación de los estómagos en el tecnoport con ayuda de alfileres para luego medir y cuantificar las úlceras gástricas los diferentes grupos.	
FIGURA 17.....	40
Observación macroscópica de los estómagos del grupo control positivo	
FIGURA 18.....	40
Observación macroscópica de los estómagos del grupo estándar	
FIGURA 19.....	41
Observación macroscópica de los estómagos del grupo experimental	

I INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales han acompañado al ser humano desde la antigüedad, todas las culturas han desarrollado su propia flora medicinal, la cual era y es generalmente transmitida por tradición popular, siendo utilizadas como medicina alrededor del mundo; las plantas se les denomina autótrofas porque sintetizan sus propios nutrientes y vierten el oxígeno al aire para potenciar la vida del ser humano incluyendo la vida de todos los seres vivos del planeta. El aumento de la urbanización y consiguiente alejamiento de las fuentes silvestres de plantas medicinales ha llevado a un desconocimiento de su presentación natural y de las propiedades que estas poseen ⁽¹⁾.

El uso de medicinas alternativas como las plantas medicinales y los suplementos dietarios ha sido una práctica tradicional ya que contienen en alguno de sus órganos principios activos los cuales son administrados en dosis suficientes para producir efectos curativos. Indudablemente las plantas medicinales, por ser un recurso de fácil acceso y aplicación, se convierte en instrumento de ayuda para mejorar la salud de las personas generando la nueva visión de la salud. Se estima que 80% de la población mundial depende de remedios herbolarios tradicionales y que al menos 35 000 especies vegetales presentan potencial para uso medicinal ⁽²⁾.

El 80% de la población de los países en vías de desarrollo utiliza la medicina tradicional, ya sea, por tradición cultural o porque la terapia no existe. La medicina tradicional y la medicina alternativa complementaria están ganando más respeto de gobiernos nacionales y de proveedores de salud. La Organización Mundial de la Salud desarrollo una investigación en 142 países, arrojando como resultados que 99 países obtienen productos sin medicación y en 39 países se consume para la automedicación

y se adquiere por las amistades o también por el paciente. En los países ricos, muchas personas recurren a diversos tipos de remedios naturales porque consideran que “natural” es sinónimo de inocuo⁽³⁾.

Uno de los trastornos que más frecuentemente afecta a la población de la mayoría de países del mundo son las enfermedades gastrointestinales; estas enfermedades se encuentran entre las primeras causas de muerte, al tener entre ellas el cáncer colorectal y el cáncer gástrico. La definición actual de gastritis está basada en datos morfológicos y descriptivos, una entidad esencialmente histológica, puede definirse como aguda o crónica según su intensidad, distribución, manifestaciones clínicas e histológicas (tipo de célula inflamatoria que participa en la respuesta inflamatoria), mecanismo de producción y persistencia del agente causal⁽⁴⁾.

La función del estómago es compleja y dinámica, manteniendo interacciones entre las secreciones, estructuras anatómicas y los factores exógenos que proporciona el hombre. La función primordial es almacenar los alimentos, someter los alimentos al medio ácido, prever una barrera para evitar el paso de los microorganismos al intestino y facilitar la protección a la mucosa gástrica de agresiones exógenas y endógenas. El estómago es dirigido por sistema nervioso entérico originando la motilidad gástrica, circulación, absorción y la secreción endocrina-exocrina⁽⁵⁾.

La úlcera péptica es una fistula producido en la mucosa estomacal o duodenal, que es la primera parte del intestino delgado. El síntoma más común es un ardor en el estómago. *H. pylori* es la causa más común de este padecimiento por infección bacteriana; otro motivo de la aparición de esta patología es la utilización de AINES.

Las úlceras no son generadas por estrés ni por comidas picantes, pero pueden empeorarlas ⁽⁶⁾.

La prevalencia de úlcera péptica tiene un aproximado del 10% en la población mundial, y 0.3% de incidencia anual, la frecuencia de úlcera a nivel de duodeno es del 11%, más elevada que la de úlcera gástrica con un 1.2%. La complicación usual asociado a las úlceras péptica es las hemorragias que suele aparecer en un 20 a 25% de pacientes, siendo más propensos los pacientes mayores de 60 años con factores predisponentes como enfermedades crónicas y pacientes oncológicos ⁽⁷⁾.

La úlcera péptica por lo general se asocia al consumo de AINES o a la infección por *H. pylori*, por lo que el tratamiento farmacológico es diferente en cada caso. Se tienen en cuenta aspectos tales como: la posibilidad de los fármacos antiulcerosos; tratamientos de triples y cuádruples terapias que constituyen una limitante para el paciente por el gran número de medicamentos a administrar; y el actual aumento de la resistencia antibiótica, todos estos aspectos conllevan a la necesidad de una búsqueda de alternativas para el control de este padecimiento. Un nuevo camino que brinda grandes posibilidades es la medicina alternativa, es decir, los fitofármacos ⁽⁸⁾.

En la acreditación de la úlcera péptica, es una enfermedad multifactorial y compleja que implica úlceras gástricas y duodenales. A pesar de los avances médicos, el manejo de la úlcera péptica y sus complicaciones sigue siendo un reto con, altas tasas de morbilidad y mortalidad de la enfermedad. El papel fundamental de los antioxidantes en la prevención y curación de la úlcera péptica ha sido ampliamente estudiado en numerosas investigaciones. El daño tisular siempre está asociado con una intensa

generación de radicales libres tales como las especies reactivas de oxígeno (ROS) que provocan estrés oxidativo y lesión de la mucosa posterior ⁽⁹⁾.

Una gran cantidad de evidencia sugiere que, entre un amplio alcance de las moléculas naturales, los polifenoles de la dieta con los mecanismos de acción biológicos juegan un papel fundamental en el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales. La actual información científica confirma que los polifenoles de la dieta poseen un potencial protector y terapéutico de la úlcera péptica mediada a través de mejorar la citoprotección, la reepitelización, neovascularización y la angiogénesis ⁽⁹⁾.

Los pacientes de úlcera péptica en países en desarrollo tienden a ser jóvenes fumadores masculinos, mientras que en los países desarrollados; los pacientes tienden a ser de edad avanzada con múltiples comorbilidades y uso asociado de fármacos no esteroideos antiinflamatorios (AINE) o de esteroides. La aparición de los síntomas de la triada clásica se presenta en forma repentina, lo que genera la presencia de úlcera péptica perforada ⁽¹⁰⁾.

Diversos estudios han podido corroborar que las plantas que poseen sustancias como flavonoides y antocianinas dentro de su composición fitoquímica, también posee propiedades medicinales y entre estas las gastroprotectora, unas de estas plantas pertenecen al género *Vaccinium* “arándano”, el cual posee proantocianidinas, antocianinas, flavonoles, ácidos fenólicos, todas estas sustancias les confieren los colores a los frutos del arándano ⁽¹¹⁾.

Especie de *Vaccinium* (arándanos) poseen gran cantidad de compuestos fenólicos, que se expresan a través de su alta capacidad antioxidante. Es por todo lo anteriormente dicho que el motivo que mueve la realización de esta investigación es buscar una

alternativa de solución a una patología común en nuestra sociedad, como es la úlcera gástrica, recurriendo para ello a la fitoterapia, utilizando en este caso *Vaccinium corymbosum*. “arándano” en úlcera gástrica experimental inducida en *Rattus rattus var. Albinus* ⁽¹²⁾.

¿Tendrá efecto gastroprotector el extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre las úlceras gástricas inducidas en *Rattus norvegicus var albinus*?

Los objetivos planteados en el presente estudio fueron:

Objetivo general:

Evaluar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) en *Rattus norvegicus var. Albinus* con úlceras gástricas inducidas por indometacina.

Objetivos específicos:

1. Determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto *Vaccinium corymbosum* (Arándano) por cuantificación de número de úlceras.
2. Comprobar el efecto gastroprotector entre el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) y el grupo de ranitidina.

II REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 Antecedentes

El uso terapéutico de plantas medicinales, se aplica desde la antigüedad para curar, prevenir o aliviar enfermedades. En esta investigación se utilizará *Vaccinium corymbosum*. (Arándano), del cual no se encontró mucha información acerca de uso gastroprotector, pero si, de su composición fitoquímica, la cual nos dará una idea de sus posibles beneficios en la mucosa gástrica.

Jaksevic et al. En el 2011, en Suecia, en su investigación titulada “Protección antioxidativa del arándano dietético, chokeberry y *Lactobacillus plantarum* HEAL19 en ratones sometidos a estrés oxidativo intestinal por isquemia-reperusión”; donde investigaron en Isquemia-reperusión (IR) a nivel de intestinos, produce una condición inflamatoria que activa los leucocitos y las especies reactivas de oxígeno (ROS) y conduce a la peroxidación lipídica y el daño del ADN. Ratones BALB/cJ machos, se alimentaron con dietas experimentales durante 10 días ⁽¹³⁾.

Se aplicaron dietas consistentes en comida estándar suplementada con arándano (*Vaccinium myrtillus*) y chokeberry (*Prunifolia x Aronia*) en polvo solo o en combinación con la cepa LAB HEAL19. El malondialdehído se redujo significativamente en el colon del grupo alimentado con arándano solo y en combinación con *L. plantarum* HEAL19 en comparación con el control de IR, pero no en el grupo alimentado con chokeberry. Una composición más variada de diferentes antocianinas también se observó en el contenido de colon en comparación con el intestino ciego de ratones alimentados con arándano. Más metabolitos

fenólicos se encontraron en los intestinos de ratones alimentados con arándano que en los alimentados con chokeberry ⁽¹³⁾.

En el estudio de Hoggard et al. En 2013, en Aberdeen – Escocia, en su estudio “un solo suplemento del extracto de arándano (*Vaccinium myrtillus* L.) Normalizado (36% de antocianinas de peso húmedo) modifica la respuesta glucémica en individuos con diabetes tipo 2 controlados por dieta y estilo de vida”, se investigó el efecto agudo del extracto de arándano estandarizado sobre el metabolismo de la glucosa en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ⁽¹⁴⁾.

Esta investigación se realizó en voluntarios varones con DM2, en donde el control de su diabetes fue por la dieta y estilo de vida, se les dio una sola cápsula oral de cualquiera de 0,47 g de extracto de arándano estandarizado (36% (p/p) antocianinas) que equivale a aproximadamente 50 g de arándanos frescos o placebo, seguido de una bebida de polisacárido (equivalente a 75 g de glucosa) en una intervención doble ciego cruzado con un período de 2 semanas. La ingestión del extracto de arándano resultó en una disminución significativa del incremento en el área bajo la curva de la glucosa (AUC) tanto para la glucosa (P = 0,003) e insulina (P = 0,03) en comparación con el placebo ⁽¹⁴⁾.

Mehnaz et al en el 2016. En México en su investigación de efectos preventivos y terapéuticos del extracto de arándano (*Vaccinium corymbosum*) contra la colitis ulcerosa inducida por DSS mediante la regulación de los mediadores antioxidantes e inflamatorios. Los objetivos fueron determinar si el extracto de arándano (BE) administrado por vía oral podría atenuar o prevenir el desarrollo de colitis experimental en ratones y dilucidar el mecanismo de acción. La colitis ulcerosa aguda

se indujo mediante la administración oral de sulfato de dextrano al 3% durante 7 días en agua potable. El BE disminuyó significativamente el índice de actividad de la enfermedad y mejoró la puntuación macroscópica e histológica de los dos puntos en comparación con el grupo de colitis ($P < .05$). Se la acumulación de mieloperoxidasa notablemente atenuada (grupo de colitis 54.97 ± 2.78 nmol / mg, grupo de tratamiento 30.78 ± 1.33 nmol / mg) y malondialdehído en el colon y nivel de prostaglandina E2 en suero mientras aumenta los niveles de superóxido dismutasa y catalasa (colitis grupo 11.94 ± 1.16 U / ml, grupo de tratamiento BE 16.49 ± 0.39 U / ml) en comparación con el grupo de colitis ($P < 05$). Los niveles de ARNm de la ciclooxigenasa (COX) -2, interferón- γ , interleucina (IL) -1 β y citoquinas inducibles de óxido nítrico sintasa se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. El análisis inmunohistoquímico mostró que BE atenúa la expresión de COX-2 e IL-1 β en tejido colónico. Por lo tanto, el efecto antiinflamatorio de BE en los sitios colorrectales es el resultado de varios mecanismos: la antioxidación, la regulación negativa de la expresión de los mediadores inflamatorios y la inhibición de la translocación nuclear de NF- κ B. ⁽¹⁵⁾

En otro estudio de Nardi et al. 2016, en Brasil, en su investigación titulada “Actividad antiinflamatoria de frutos de baya en ratones, el modelo de inflamación se basa en la modulación del estrés oxidativo”, diseñado para comparar los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de extractos metanólicos de *Lycium barbarum* (Goji) y *Vaccinium macrocarpon* (Cran) y *Vaccinium myrtillus* (Azul), se observó que Goji presenta mayor actividad antioxidante ante DPPH que Azul y Cran ⁽¹⁶⁾.

Los extractos mejoraron el estado antioxidante en el hígado; el Blue mostró la reducción más grande (75,3%) en TBARS en comparación con Cran (70,7%) y Goji (65,3%). No obstante, la actividad catalasa (CAT) fue menor en el grupo Azul. Sin embargo, las concentraciones hepáticas de glutatión reducido (GSH) fueron mayores en los animales tratados con Goji en lugar de Cran y Azul. Estas tres frutas causaron una notable reducción en el edema de la pata y TBARS, sólo el azul y CRAN fueron capaces de reducir mieloperoxidasa (MPO) ⁽¹⁶⁾.

En la investigación de Cueva et al. En el año 2016 en la Universidad Nacional de Trujillo (Trujillo - Perú) se enfatiza la búsqueda de un tratamiento a través de la medicina tradicional, como *Vaccinium myrtillus* “Arándano”, alimento popular, de propiedades antioxidantes. El efecto del liofilizado de *Vaccinium myrtillus* fue determinado en ratas con un incremento de radicales libres (malondialdehído) a nivel gástrico. La lipoperoxidación en homogeneizado de mucosa gástrica se determinó a través del Método de TBARs (especies reactivas al ácido tiobarbitúrico). Se concluye que el liofilizado de *Vaccinium myrtillus* a dosis de 40 y 80 mg/kg presenta efecto antioxidante expresado en la disminución de los niveles de malondialdehído ($p \leq 0.05$), sugiriendo que la síntesis de prostaglandina no exclusivamente responsable de la ulceración a nivel gástrico. ⁽¹⁷⁾.

2.2 Bases teóricas

Fitoterapia

La fitoterapia se define como la utilización de plantas medicinales con fines terapéuticos ya sea para prevenir, atenuar o para curar el estado patológico, gran parte

de los medicamentos se sintetizan a partir de las plantas medicinales utilizando una variedad de estructuras y complejos vegetales ⁽¹⁸⁾.

Plantas medicinales

Las plantas medicinales, son recursos biológicos conocidos como drogas medicinales, remedio herbolario o medicina tradicional, contienen en alguno de sus órganos los principios activos siendo administrados en dosis suficiente; las sustancias pueden ser simples como alcaloides o mezclas complejas como aceites esenciales y resinas. Son utilizadas en su totalidad y en otros casos solamente parte de ella como flores, fruto, tallo, etc. De sus partes se obtienen extractos que se emplean para el tratamiento de alguna enfermedad ⁽¹⁸⁾.

Droga Vegetal

Las drogas vegetales son partes de plantas pulverizadas o molidas ya sea flores, frutos, semillas, tubérculos, corteza o cualquier otra parte, ya sea fresca o seca. Así también los jugos, gomas, látex, aceites esenciales y además componentes similares, que se utilizan puras o en mezcla, para la fabricación de medicamentos ⁽¹⁸⁾.

Principio Activo

Los principios activos son componentes esenciales que los animales y los seres humanos incorporan a su metabolismo al consumir vegetales, los componentes de los medicamentos herbolarios poseen actividad terapéutica ⁽¹⁹⁾.

Extracto vegetal

Un extracto vegetal es el resultado de la maceración de una planta o partes de ella en un disolvente ⁽¹⁹⁾.

Extracto hidroalcohólico

Es el resultado de macerar una planta o parte de ella en un solvente preparado a partir de un alcohol y agua, la función del alcohol es extraer las propiedades de la planta ⁽¹⁹⁾.

***Vaccinium corymbosum*.**

Definición

Vaccinium corymbosum (Arándano) es un arbusto caducifolio de hasta 60 cm de altura. Ramas verdes angulosas y enderezadas, hojas ovales, alternas, coriáceas, de color verde claro o algo amarillento, con los márgenes finamente dentados, caducas y con peciolo cortó. Las flores son insignificantes de color verde rosado con cinco pétalos y sépalos, se producen aisladas o de dos en dos axilares en racimos colgantes. El fruto es una baya de color negro azulado de sabor agradable y agridulce ⁽²⁰⁾.

Hábitat

Este arbusto es originado de zonas septentrionales de Europa, Norteamérica y Asia. Crece en los sotobosques de montaña, suelos ácidos, turberas y bosque de coníferas ⁽²⁰⁾

Descripción botánica según Mostacero y et al. ⁽²⁰⁾.

Reino: *Plantae*

División: *Magnoliophyta*

Clase: *Magnoliopsida*

Orden: *Ericales*

Familia: *Ericaceae*

Género: *Vaccinium*

Composición química

En un trabajo de Cunningham et al. 2005, se reporta que contiene pigmentos tipo antocianinas: cianidina, delfinina, malvidina, petunidina y peonidina; el hiperósido y la epicatequina y proantocianidinas ⁽⁶⁾.

Propiedades terapéuticas

Vaccinium corymbosum inhibe la oxidación celular, presenta efecto hipoglicemiante, además de mejorar los valores de presión sanguínea ^(13,14).

Toxicidad

No se ha reportado toxicidad.

Fisiología gástrica

El estómago tiene función de digestión de los alimentos, en este órgano se digieren las proteínas y grasas, es capaz de almacenar grandes cantidades de alimentos hasta que puedan ser procesados.

Cuando el alimento entra en el estómago, el fondo y la porción superior del cuerpo gástrico se relajan y dan cabida al alimento con un escaso aumento en la presión. Los alimentos ricos en hidratos de carbono abandonan el estómago en el lapso de unas horas. Los alimentos con un alto contenido en proteína lo abandonan con más lentitud y el vaciamiento es más lento después de la ingesta alimento que contiene grasas, el vaciamiento gástrico depende del tipo de alimento que se ingiere ⁽²¹⁾.

Úlcera gástrica

Úlcera gástrica es un trastorno común del sistema digestivo. La mucosa gástrica está revestida por una monocapa de células epiteliales que se apoya en elementos delicados

de tejido conectivo laxo, por debajo, una fina capa de fibras musculares lisas. En muchos individuos, el epitelio gástrico está expuesto no sólo a sus propias secreciones ácidas y enzimáticas, también a la bilis duodenal, altamente prevalencia de *Helicobacter pylori*, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos de uso frecuente (AINE) y la ingesta de alcohol. Por lo tanto, el daño de la mucosa gástrica es muy común y puede evolucionar a úlceras gástricas en muchos pacientes ⁽²²⁾.

Fármacos antihistamínicos H₂

Son de utilidad para contrarrestar o bloquear los efectos causados en el organismo por la liberación de la histamina a nivel de los receptores H₂, en especial los ubicados en células parietales de la mucosa gástrica. Inhibe la secreción ácida gástrica basal y la nocturna, así como la inducida por alimento, histamina y otros agonistas H₂ y pentagastrina. Su acción antisecretora es cinco a ocho veces más potente que la de la cimetidina, y se debe a su concentración plasmática. No afecta la secreción de pepsina. Reduce el flujo sanguíneo hepático e incrementa el número de bacterias reductoras de nitratos. ⁽²³⁾

Tiene mayor actividad cuando son administrados durante la noche debido a que bloquean de manera principal la secreción la secreción basal de ácido clorhídrico (HCL). La ranitidina no inhibe las enzimas microsómicas hepáticas, y en dosis terapéuticas carece de efectos antiandrogénicos. Se absorbe 50% por vía oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se observan entre las 2 y 3 h posteriores a su administración. Se une muy poco a las proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente en el organismo. Su metabolismo ocurre a nivel hepático, dando lugar a metabolitos N-oxidados y S-oxidados, se elimina por vía renal. Su vida media de eliminación es de 2.5 h. ⁽²³⁾

III HIPÓTESIS

Hipótesis Afirmativa (H₁)

El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) tiene efecto gastroprotector sobre las úlceras gástricas inducidas en *Rattus norvegicus var. Albinus*.

Hipótesis Nula (H₀)

El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) no tiene efecto gastroprotector sobre las úlceras gástricas inducidas en *Rattus norvegicus var. Albinus*.

IV METODOLOGÍA

4.1 Diseño de investigación

En el presente informe se realizó un trabajo de la línea de investigación tipo experimental, nivel explicativo y enfoque cuantitativo; donde se determinó efecto gastroprotector del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) con úlceras gástricas experimentales inducida en *Rattus norvegicus var. Albinus*.

CONTROL NEGATIVO:

Organizado por 06 espécimen con un peso entre 220 ± 20 g agrupadas aleatoriamente con alimento y agua a libre demanda.

CONTROL POSITIVO:

Conformado por 06 ratas con un peso entre 220 ± 20 g agrupadas aleatoriamente con alimento y agua a libre demanda. Fueron inducidas a gastritis experimental con Indometacina (120 mg/kg) colocados por vía intraperitoneal (I.P) en doble dosis separados por un lapso de 12 horas, luego 6 horas después se practicó la eutanasia.

GRUPO ESTÁNDAR FARMACOLÓGICO:

Formado por 06 ratas con un peso entre 220 ± 20 g agrupadas con alimento y agua a libre demanda. Fueron inducidas a gastritis experimental con indometacina (120 mg/kg) colocados por vía I.P en doble dosis separados por un lapso de 12 horas entre una y otra. Previo a cada dosis de indometacina (30 minutos antes) se le administrará Ranitidina a concentración (100mg/kg) con sonda orogástrica N° 08, después de 6 horas se practicó la eutanasia.

GRUPO EXPERIMENTAL:

Constituido por 06 ratas con un peso entre 220 ± 20 g agrupadas aleatoriamente con alimento y agua a libre demanda. Fueron inducidas a gastritis experimental con Indometacina (120 mg/kg) colocados por vía I.P en doble dosis separados por un lapso de 12 horas, previamente media hora después de la administración del extracto de *Vaccinium corymbosum* L. (arándano), equivalente a 600 mg/Kg.

4.2 Población y muestra

Población animal

Conformado por *Rattus norvegicus* var. *Albinus* procedentes del Instituto Nacional de Salud, Lima – Perú.

Muestra animal

Se utilizaron 24 *Rattus norvegicus* var. *Albinus*, con un peso aprox. De 220 ± 20 g fueron divididos en 4 grupos y cada uno estuvo constituido por 6 espécimen y fueron distribuidos aleatoriamente. Los animales de experimentación fueron aclimatados en ciclos luz - oscuridad de 12 horas; por un periodo de 7 días a temperatura de aproximadamente 22°C en un lugar de aclimatación previamente con su agua y alimento balanceado.

Criterios de inclusión

Los espécimen no hayan tenido estudio experimental y administrado medicamento.

Criterios exclusión

Espécimen de sexo femenino y ratas que estuvieron preñadas.

Población Vegetal

Estuvo formado por los frutos de *Vaccinium corymbosum* (Arándano). Cultivados en el Distrito de Virú, Provincia de Virú, Departamento de La Libertad.

Muestra vegetal

Se conformaron de frutos aparentemente sanos de la planta los cuales se macerarán con etanol, filtrarán y se evapora obteniendo el extracto. Siguiendo los criterios de exclusión e inclusión establecidos.

Criterios de inclusión:

Fruto que estuvieron en buen estado.

Criterios de exclusión:

Frutos en mal estado.

4.3 Definición y operacionalización de las variables.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumento	Escala de Medición
V. dependiente efecto gastroprotector.	Capacidad del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) para prevenir las ulceraciones y daño de la mucosa gástrica.	Se evaluó la gastroprotección a través de la cuantificación de úlceras y la comparación de la efectividad.	Cuantificación de número de úlceras. Comparación de efectividad entre el grupo experimental y farmacológico.	Cuantitativa de razón.
V. Independiente Extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano)	Compuestos activos obtenidos por la maceración hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) para la administración a los especímenes.	Se pesó 1000g de fruto se licua con 3 litros de alcohol de 70° y deja en maceración por 7 días.	Dosis: extracto 600mg/kg ranitidina 100mg/kg Indometacina 120mg /kg	Cualitativa nominal.

4.4 Técnicas e instrumentos.

Recolección de la muestra

Se recolectaron 1000g. de frutos de *Vaccinium corymbosum* (Arándano), del distrito de Virú, donde se seleccionaron los mejores frutos.

Determinación taxonómica de *Vaccinium corymbosum* (Arándano)

La taxonomía de dicha planta fue determinada por el botánico encargado del Herbarium Truxillense de la Universidad Nacional de Trujillo N° 59397.

Preparación del extracto hidroalcohólico

Se utilizaron 1000g. de frutos de *Vaccinium corymbosum* (Arándano), donde se seleccionó los frutos de buen estado, fueron lavados con agua destilada; luego se procedes a secar a corriente de aire. Se licua con 3 litros de alcohol de 70° y se macera por un lapso de 7 días. Se procedió al filtró en un embudo buchner con ayuda de papel filtro y se obtiene el extracto; siendo colocado en un depósito para llevar al secado a temperatura ambiente y en sombra con corriente de aire por un periodo de 10 días; posteriormente cuando ya estuvo evaporado es guardado en un frasco color ámbar herméticamente evitando la luz solar para prevenir su degradación y siendo refrigerado a una temperatura de 1 -5°C para ser utilizado como extracto hidroalcohólico. El material biológico que se utilizó para determinar la actividad de gastroprotección fueron *Rattus norvegicus var. Albinus*. Siendo alojados en unas jaulas de metal, tuvieron un periodo de a climatización y observación de 7 días, los especímenes fueron marcados en la cola posteriormente fueron pesados agrupando en 4 grupos de 6 animales cada grupo; y se identificaron con una marca en la cola registrando los pesos y colocadas en sus jaulas; se utilizó viruta como cama siendo cambiado diariamente hasta el día de la ejecución.

La administración de tratamiento fue por vía oral con la ayuda de una sonda orogástrica N° 8, se le administro anestésico Pentobarbital sódico (Halatal) del laboratorio Montana a dosis de 50mg/kg y posteriormente fueron sometidos a eutanasia.

Se realizó la identificación macroscópica de la úlceras gástricas donde se midió el tamaño con un vernier graduable stander, luego se determinó y clasifíco según la escala de Lacroix & Guillaume.

4.5 Plan de análisis

Los resultados fueron analizados y sometidos a la prueba de ANOVA para determinar la significancia y el error de ($\alpha \leq 0.05$). Y la Prueba T para la comparación de los grupos. Se realizó un análisis expresado en el promedio y la desviación estándar.

4.6 Matriz de consistencia

Título de la investigación	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo de investigación y diseño	Variables	Definición operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis
Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> . (Arándano) sobre las úlceras gástricas inducida en <i>Rattus norvegicus</i> var. Albinus.	¿Cuál es el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) sobre las úlceras gástricas inducida en <i>Rattus Norvegicus</i> var. Albinus.	<p>Objetivo general: Demostrar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i>. (Arándano) sobre las úlceras gástricas inducida en <i>Rattus norvegicus</i> var. Albinus.</p> <p>Objetivos específicos: Determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) por cuantificación de número de úlceras.</p> <p>Comprobar el efecto gastroprotector entre el extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) y el grupo de ranitidina.</p>	<p>Hipótesis Alternativa (H1) El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) tiene efecto gastroprotector sobre las úlceras gástricas inducidas en <i>Rattus norvegicus</i> var. Albinus .</p> <p>Hipótesis Nula (H0) El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) no tiene efecto gastroprotector sobre las úlceras gástricas inducidas en <i>Rattus norvegicus</i> var. Albinus</p>	Tipo experimental y nivel explicativo	<p>Variable independiente Extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano)</p> <p>Variable dependiente Efecto gastroprotector</p>	<p>Para la preparación Extracto hidroalcohólico del fruto <i>Vaccinium corymbosum</i> (Arándano) se utiliza 1000g y 3 litros alcohol a 70°</p> <p>Se determinó la actividad de gastroprotector a través de la cuantificación de las úlceras gástricas</p>	<p>Dosis 600mg/kg de extracto 100mg/kg Ranitidina 120mg/kg indometacina</p> <p>Cantidades de úlceras encontradas</p>	Prueba estadística ANOVA y T student para los análisis de resultados

4.7 Principios éticos.

En el estudio se respetó los protocolos para la elaboración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* respetando normas de bioseguridad dentro del laboratorio. Al trabajar con los especímenes y se obtuvo un manejo adecuado para la alimentación *Rattus norvegicus var. Albinus* y la eliminación, los especímenes fueron sometidos a un trato adecuado para la manipulación sin ocasionar dolor ya que se les administro anestesia de Halatal. Se respetaron los principios que rigen la actividad investigadora de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, la cual establece, que en toda investigación debe realizarse una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios probables, para el medio ambiente, para los animales y para las personas implicadas en el desarrollo del trabajo.

V RESULTADOS

5.1 Resultados

Tabla: 1 Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum*. (Arándano) en *Rattus norvegicus var. Albinus* a través de la cuantificación del número de úlceras.

GRUPOS n=06	X ± DS	Significancia
BLANCO	0.0	
INDOMETACINA (120mg/kg)	15.2 ± 10.6	0.000*
RANITIDINA (100mg/kg) + INDOMETACINA (120mg/kg)	6.8 ± 4.2	
EHA de <i>Vaccinium corymbosum</i> . 600mg/kg + INDOMETACINA (120mg/kg)	5.02 ± 2.7	

EHA: Extracto hidroalcohólico

ANOVA (P<0.05).

Tabla: 2 Comparación del efecto gastroprotector entre los grupos del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum*. y el grupo de ranitidina.

GRUPOS N=6	SIGNIFICANCIA Valor p
Indometacina (120mg/kg) vs Ranitidina (100mg/kg)	0.000
Indometacina (120mg/kg) vs EHA. <i>Vaccinium corymbosum</i> . (600mg/kg)	0.000
Ranitidina (100mg/kg) vs EHA <i>Vaccinium</i> <i>corymbosum</i> . (600mg/kg)	0.082

Prueba T para comparación de medias (p<0.05)

5.2 Análisis de resultados

La irritación gastrointestinal producida por los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), continúan siendo el principal impedimento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. La indometacina al inhibir las síntesis de las prostaglandinas puede alterar la respuesta proliferativa de la mucosa y afectar los mecanismos de la regeneración celular, provocando un aumento en la secreción acida gástrica y llevando a la ulceración, perforación y hemorragia ⁽⁶⁾.

En la Tabla 01, se observa el promedio de úlceras por grupo de estudio donde el grupo Control (inducido con indometacina) es el que presenta la mayor cantidad de úlceras en el tejido gástrico con 15.2 ± 10.6 úlceras, mientras que con el extracto de arándano se encontraron 5.02 ± 2.7 y en el grupo con un estándar gastroprotector (ranitidina) se presentaron 6.8 ± 4.2 úlceras. No se evidencian úlceras en el grupo Blanco donde no se encontraron úlceras. La prueba ANOVA mostró que existe diferencia significativo entre los grupos de estudio ($p < 0.05$). Por lo que se rechaza la hipótesis nula de la investigación y se acepta la hipótesis afirmativa, es decir existe diferencia significativamente entre grupos de investigación por lo que podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum L.* Tiene efecto gastroprotector frente a las úlceras gástricas inducida por indometacina.

Es generalmente aceptado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas es un componente importante del mecanismo ulcerogénico. Sin embargo, Cueva et al demostraron que la síntesis de prostaglandinas gástricas en ratas podía ser inhibida hasta en un 95% sin el desarrollo de erosiones hemorrágicas, sugiriendo que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas era poco probable que fuera el único mecanismo responsable de la ulceración. Esto podría explicar los resultados obtenidos

en el grupo control que fue el que presenta la mayor cantidad de ulceraciones, así como la presencia en el grupo experimental con el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum*.⁽¹⁷⁾.

Se ha sugerido que los radicales libres están involucrados en la patogénesis de las erosiones gástricas inducidas por la indometacina, además de contribuir directamente a la necrosis tisular, los radicales libres derivados del oxígeno pueden influir en el tono vascular al acelerar la inactivación del factor de relajación derivado del endotelio y al hacerlo podrían alterar la resistencia de la mucosa gástrica al daño; estrés oxidativo y la peroxidación lipídica e inflamación se produce por la disminución de las enzimas antioxidantes en la mucosa intestinal y la producción elevada de ERO. Además de los radicales libres, los neutrófilos también pueden liberar proteasas que pueden contribuir a la ulceración gastrointestinal y a los cambios en la permeabilidad de la mucosa⁽¹⁷⁾.

Vaccinium corymbosum (arándano) Jakesevic et Al ha reportado un alto contenido de la enzima polifenol oxidasa, que según otros estudios como el de Cueva et Al y López et Al. Presentan una alta actividad antioxidante en procesos de lipoperoxidación, iniciada por los radicales libres afectando a los fosfolípidos de la membrana originando pérdida de las funciones; teniendo en cuenta que dentro del mecanismo que explican las ulceraciones por indometacina la generación de radicales libres es una de las más importantes^(13,17).

En la tabla 02, se muestran las diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones de los grupos de estudio donde se observa que el único grupo donde no se observa una diferencia significativa ($p=0.082$) fue la comparación entre el grupo Estandar vs grupo experimental. Mientras que en los demás casos se muestran que si

presentan diferencias estadísticamente significativas. Los enfoques propuestos para prevenir los efectos secundarios de los AINES han incluido el tratamiento con antagonistas de los receptores de histamina H₂ para inhibir la secreción de ácido como la basal y la estimulada ; y la administración de análogos de prostaglandinas para reemplazar las prostaglandinas endógenas agotadas ⁽²³⁾.

Como lo reporta Mehnaz et al. La administración de indometacina provoca un estado de inflamación como lo demuestra la elevación significativa de los niveles de ARNm de COX-2, así como los niveles de PGE₂, TNF- α e IL-4 a aproximadamente 2 veces en comparación con las ratas sanas. El tratamiento previo con ranitidina reduce significativamente los niveles de COX-2, PGE₂ y TNF- α ⁽¹⁵⁾.

Esto podría explicar la disminución de ulceraciones en el grupo estándar con ranitidina y al compararlo con el grupo experimental que recibió *V. corymbosum L.* la diferencia entre estos grupos es mínima (no significativa), aun así, el extracto presentó menor número de ulceraciones, lo que podría explicarse porque los metabolitos presentes en ella como se mencionó anteriormente no sólo tienen actividad antiinflamatoria, sino también actividad antioxidante ⁽¹⁵⁾.

VI CONCLUSIONES Y ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

Conclusiones

- El extracto hidroalcohólico del fruto *Vaccinium corymbosum* (arándano) presento efecto gastroprotector en *Rattus norvegicus var. Albinus*. con úlceras gástricas inducida.
- De esta manera, queda en evidencia el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico *Vaccinium corymbosum* (arándano) donde se encontró en el grupo experimental 5.02 ± 2.7 úlceras, en el grupo estándar farmacológico 6.8 ± 4.2 , grupo positivo 15.5 ± 10.6 y en el grupo negativo 0 úlceras
- El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum L.* presento mayor efecto gastroprotector comparado con la ranitidina en *Rattus norvegicus var. Albinus* obteniendo una significancia con un valor ($p = 0.082$).

Aspectos complementarios

- Se sugiere que los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico analizado para el efecto gastroprotector sigan siendo estudiados para ser formulados en el futuro como fármacos ya que se demostró su actividad gastroprotector.
- Se recomienda que para este tipo de investigación se pueda trabajar con otras dosis y nos pueda arrojar una mayor efectividad.
- Impulsar la investigación para que se pueda trabajar con personas comprobando misma efectividad.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salaverry O, Cabrera J. Florística de algunas Plantas Medicinales. Revista peruana de Medicina Experimental y Salud Publica [en línea]. 2014; 31(1):165-168. Doi :<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2014.311.25>.
2. García de Alba J, Ramírez B, Robles G, et al. Conocimiento y uso de las plantas medicinales en la zona metropolitana de Guadalajara. Saberes y Razones [en línea]. 2011; 39: 29-44. Disponible en: https://www.google.com.pe/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiPi8OTupTVAhUB7iYKHfDLAWoQFggtMAE&url=https%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo%2F4004145.pdf&usg=AFQjCNEQJ3tyNDDQkIPNH5brT40ggr_-Vw
3. Organización Mundial de la Salud. Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales. Centro de Prensa. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>
4. Fernández J. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. Revista CENIC Ciencias Biológicas [en línea]. 2014; 45(1): 1-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181230079002>.
5. Coronel E. Efecto regenerador del extracto acuoso de semilla de *Linum usitatissimum* (Linaza) sobre la mucosa gástrica con ulcera inducida por etanol en ratas 2016. [Internet]. [Citado 19 de febrero 2019]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/cybertesis/4664/Coronel_ae.pdf?sequence=1&isAllowed=y

6. Medline Plus. Temas de salud. Úlcera péptica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000206.htm>.
7. Rodríguez H, Jacobo J, Guerrero F. Factores de riesgo para la recurrencia de úlcera péptica. *Gaceta Médica Mexicana* [en línea]. 2001; 137(4): 303-310.
8. Regalado A, Sanchez L, Mancebo B. Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. *Revista Cubana de Farmacia* [en línea]. 2012; 46(1): 127-137. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2001/gm014b.pdf>
9. Farzaei M, Abdollahi M, Rahimi R. Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World Journal Gastroenterology* [en línea]. 2015; 21(21): 6499–6517. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6499.
10. Chung K, Shelat G. Perforated peptic ulcer an update. *World Journal Gastroenterology* [en línea]. 2017; 9(1): 1–12. doi:10.4240/wjgs.v9.i1.1.
11. Cunningham D, Vannozzi S, Turk R, et al. Constituyentes fitoquímicos del arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*) y sus beneficios para la salud. *Revista de Fitoterapia* [en línea]. 2005; 5(1): 5-16. Disponible en: https://www.google.com.pe/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&17cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjv9_UvZTVAhUCKCYKHTCnDEAQQFggkMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fitoterapia.net%2Fphp%2Fdescargar_documento.php%3Fid%3D4684%26doc_r%3Dsn&usg=AFQjCNEEvm6iyakuun0MglcMc6ghU-LYoQ. 6
12. Gaviria C, Ochoa C, Sánchez N, et al. Actividad antioxidante e inhibición de la peroxidación lipídica de extractos de frutos de mortiño (*Vaccinium meridionale* SW). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*

[en línea]. 2009; 8(6): 519-328. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=8561746100>.

13. Jakešević M, Aaby K, Borge G, et al. Antioxidative protection of dietary bilberry, chokeberry and *Lactobacillus plantarum* HEAL19 in mice subjected to 18 intestinal oxidative stress by ischemia-reperfusion. *BMC Complementary and Alternative Medicine* [en línea]. 2011; 11:8. doi: 10.1186/1472-6882-11-8.
14. Hoggard N, Cruickshank M, Moar K-M, et al. A single supplement of a standardised bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract (36 % wet weight anthocyanins) modifies glycaemic response in individuals with type 2 diabetes controlled by diet and lifestyle. *Journal of Nutritional Science* [en línea]. 2013; 2:22. doi:10.1017/jns.2013.16.
15. Mehnaz P. Abul Hasnat. Efecto preventivo y terapéutico del extracto de arándano (*vaccinium corymbosum*) contra la colitis ulcerosa inducida por DSS mediante la regulación de los medidores antioxidantes e inflamatorios 2016. [Internet] [Citado 15 junio del 2018] Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286315002995>
16. Nardi G, Farias A, Freire C, et al. Anti-inflammatory Activity of Berry Fruits in Mice Model of Inflammation is Based on Oxidative Stress Modulation. *Pharmacognosy Research* [en línea]. 2016; 8 (Suppl 1):S42-S49. doi:10.4103/0974-8490.178642.
17. Cueva V, Enriquez V, Ybañez R. Efecto del liofilizado de *Vaccinium myrtillus* sobre los niveles de malondialdehído en la lipoperoxidación inducida por fluoxetina en mucosa gástrica de *Rattus norvegicus* variedad albinus. [tesis de bachiller]. [Trujillo]: Universidad Nacional de Trujillo; 2014.

18. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Revista médica de Chile* [en línea]. 2010; 138: 1288-1293. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-1998872010001100014&lng=es.
19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Medicina tradicional: definiciones.2017. http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/.
20. Mostacero J, Mejía F, Gamarra G. taxonomía de los fanerógamos útiles del Perú. Editorial CONCYTEC; 2002.
21. Hall J. Guyton & Hall Tratado de Fisiología Médica. Madrid: Elsevier; 2011.
22. Graham D. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG* [en línea]. 2014; 20(18):5191-5204. doi:10.3748/wjg. v20.i18.5191
23. Ferrer I. Perez J. Herrerias J. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlceras péptica 2015. [Internet] [Citado 15 junio del 2018] Disponible en https://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf

ANEXOS

Anexos de figuras

FIGURA 1: Fruto de *Vaccinium corymbosum*.



FIGURA 2: Mapa político de Virú (La Libertad), lugar donde se recolectó el fruto de *Vaccinium corymbosum*.



FIGURA 3: Certificado de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) otorgado por el *Herbarium Truxillense* de la Universidad Nacional de Trujillo.



FIGURA 4: Preparación del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano).



FIGURA 5: Maceración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano).



FIGURA 6: Filtración del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano).



FIGURA 7: Pesado del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano).



FIGURA 8: Obtención de los especímenes de experimentación del Bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS), Lima-Perú.



FIGURA 9: Certificado sanitario de los especímenes de experimentación otorgado por el Instituto Nacional de Salud.

 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
COORDINACIÓN DE BIOTERIO

CERTIFICADO SANITARIO N° 177-2017

Producto	Rata Blanca	Lote N°	R-08-2017
Especie	<i>Rattus norvegicus</i>	Cantidad	12
Cepa	Holtzman	Edad	3 meses
Peso	200 a 250 g	Sexo	machos
G.R.	034677	Destino	Reyes Tolentino, Llanos Trujillo
Lima	28-08-2017		

El Médico Veterinario, que suscribe, Arturo Rosales Fernández, Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *

*Referencia: PRLT-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.

Chorrillos, 28 de agosto del 2017
(Fecha de atención y emisión del certificado)


M.V. Arturo Rosales Fernández
D.M.V.P. 1586

NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que estos egresan del mismo.

FIGURA 10: Obtención de peso de los especímenes de experimentación.



FIGURA 11: Administración del medicamento de ranitidina por vía oral al espécimen.



FIGURA 12: Administración del medicamento de indometacina por vía parenteral al espécimen.



FIGURA 13: Administración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) por vía oral a los espécimen de experimentación.



FIGURA 14: Administración de Pentobarbital sódico por vía intraperitoneal para la eutanasia de los espécimen.



FIGURA 15: Extracción del estómagos de los espécimen de experimentación.



FIGURA 16: Ubicación de los estómagos en el tecnoport con ayuda de alfileres para luego medir y cuantificar las úlceras gástricas los diferentes grupos.



FIGURA 17: Observación macroscópica de los estómagos del grupo control positivo.

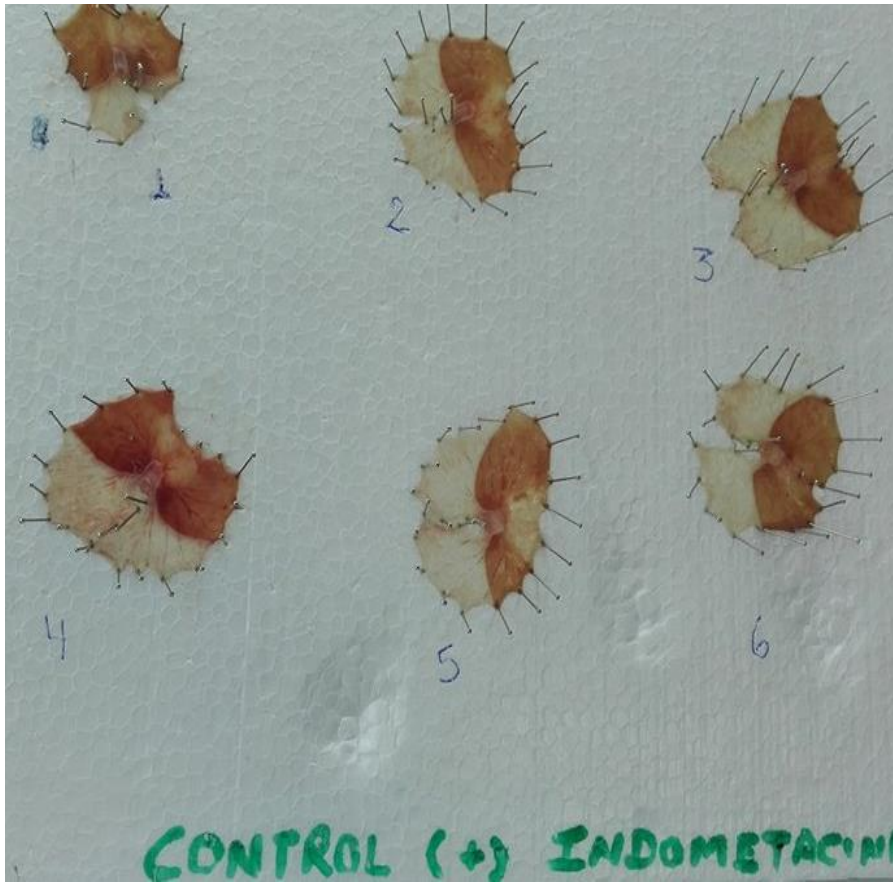


FIGURA 18: Observación macroscópica de los estómagos del grupo estándar farmacológico.

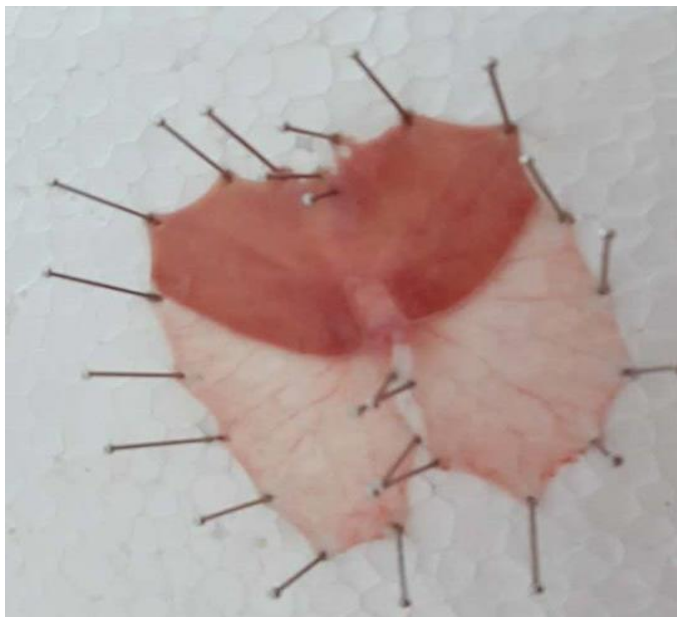


FIGURA 19: Observación macroscópica de los estómagos del grupo experimental.



TABLA 3: Escala de Lacroix & Guillaume

N° DE ESCALA	DESCRIPCION
0	Sin lesiones
1	Pequeñas lesiones menos de
2	Pequeña úlcera 1.4 mm de diámetro.
3	Úlcera mayor de 4 mm
4	Úlcera grande y media predominante de 5mm con perforaciones
5	Necrosis y perforaciones