



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

**EFEECTO GASTROPROTECTOR DE LA MEZCLA DEL
EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE HOJAS Y
FLORES DE *Otholobium mexicanum* (CULEN) EN *Rattus
norvegicus var. Albinus* CON ÚLCERA INDUCIDA**

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

AUTORA

Bach. ZAMORA CUZCO DE VIZCONDE, ROSSY KELLY

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. César Alfredo Leal Vera

Docente Tutor Investigador

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser mi guía a lo largo de mi existencia, ser el apoyo y fortaleza en los momentos difíciles, permitiendo así terminar esta etapa profesional.

A la Universidad ULADECH, por brindarme la oportunidad de estudiar y cumplir el sueño de ser profesional.

A mi padre por su apoyo absoluto, sus consejos, valores y principios que inculco en mi persona; permitiendo que pueda finalizar con éxito mi carrera profesional.

A mis hermanas por su cariño y su apoyo que me brindaron de una manera desinteresada; gracias por toda su ayuda y permitir alcanzar mi gran meta.

DEDICATORIA

A Dios

Quien me da la vida y permitió que llegue hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi esposo

Quien me apoyó y alentó para continuar, cuando parecía que me iba a rendir y a mi hijo que es la inspiración para seguir adelante.

A mi padre y hermanas

Quienes me apoyaron en toda mi carrera profesional de manera incondicional, y todo el tiempo estuvieron ahí para brindarme su apoyo.

RESUMEN

La presente investigación fue de tipo experimental, nivel explicativo y enfoque cuantitativo, que tuvo como objetivo determinar el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) en *Rattus norvegicus var. Albinus* con úlcera inducida. Se utilizaron 30 especímenes divididas en 5 grupos; G1: grupo control negativo se administró alimento más agua, G2: grupo control positivo solo indometacina 120mg/kg Vía .Intraperitoneal., G3: grupo estándar administramos ranitidina 100mg/kg Vía Oral mas indometacina 120mg/kg V.I., G4: grupo experimental 1 se administró 200mg /Kg pc del extracto más la indometacina 120mg/kg V.I., G5: grupo experimental 2 se administró 400mg/Kg del extracto más la indometacina 120mg/kg V.I, finalmente los estómagos fueron removidos y examinados determinándose la cantidad del número de úlceras gástricas.

Los resultados obtenidos según la prueba de ANOVA mediante el promedio de número de úlceras y la desviación estándar fueron: G1: grupo control negativo 0.0 úlceras, G2: grupo control positivo 11 ± 1.5 úlceras, G3: grupo estándar 5.5 ± 1.0 úlceras, G4: grupo experimental 1; 4.7 ± 0.8 úlceras, G5: grupo experimental 2; 4.3 ± 1.0 úlceras.

En conclusión se demostró que la actividad gastroprotectora de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) a dosis de 400mg/Kg presenta menor número de úlceras en promedio comparada con Ranitidina.

Palabras clave: Efecto gastroprotector, extracto hidroalcohólico, eficacia.

ABSTRACT

The present investigation was of experimental type, explanatory level and quantitative approach, which aimed to determine the gastroprotective effect of the mixture of the hydroalcoholic extract of leaves and flowers of *Otholobium mexicanum* (CULEN) in *Rattus norvegicus var. Albinus* with induced ulcer. We used 30 specimens divided into 5 groups; G1: negative control group was given food plus water, G2: positive control group alone indometacin 120mg / kg Vía. Intraperitoneal., G3: standard group we administered ranitidine 100mg / kg Oral route plus indometacin 120mg / kg VI, G4: experimental group 1 administered 200 mg / kg of extract plus indomethacin 120 mg / kg VI, G5: experimental group 2 was administered 400 mg / kg of extract plus indomethacin 120 mg / kg VI, finally the stomachs were removed and examined determining the number of gastric ulcers .

The results obtained according to the ANOVA test using the average number of ulcers and the standard deviation were: G1: negative control group 0.0 ulcers, G2: positive control group 11 ± 1.5 ulcers, G3: standard group 5.5 ± 1.0 ulcers, G4: experimental group 1; 4.7 ± 0.8 ulcers, G5: experimental group 2; 4.3 ± 1.0 ulcers.

In conclusion, it was demonstrated that the gastroprotective activity of the mixture of the hydroalcoholic extract of leaves and flowers of *Otholobium mexicanum* (CULEN) at a dose of 400mg / kg has a lower number of ulcers on average compared Ranitidine.

Keywords: Gastroprotective effect, hydroalcoholic extract, efficacy.

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.....	7
III. HIPÓTESIS	12
IV. METODOLOGIA	13
4.1. Diseño de la investigación	13
4.2. Población y muestra.....	15
4.3. Definición y Operacionalización de las variables.....	16
4.4. Técnicas e Instrumentos.....	16
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
6.1. Conclusiones	27
6.2. Aspectos Complementarios	28
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29
ANEXOS	35

CONTENIDO DE TABLAS

TABLA 1.....22

Determinación el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) administrados a dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en *Rattus norvegicus var. Albinus* tratados previamente con indometacina.

TABLA 2.....23

Evaluación del efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) con dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en comparación con ranitidina.

I INTRODUCCIÓN

El hombre desde tiempos remotos busco una curación para sus afecciones, para ello se inclinó siempre a la naturaleza tratando de encontrar en las plantas una solución para mantener un equilibrio físico y mental. La primera prueba terapéutica en aquellos tiempos fue la observación oportuna de que una hoja colocada encima de una herida producía alivio y aceleraba su cicatrización, esto no fue ignorado por el hombre primitivo, atento observador de la naturaleza ⁽¹⁾.

La utilización de plantas medicinales ha sido empleada por los egipcios, griegos, romanos, chinos, indios, árabes y en la mayoría de civilizaciones. Éstas han resultado ser muy importantes pues se utilizaban como alimento, empleo con fines cosméticos y por supuesto para la utilización de sus propiedades terapéuticas. La capacidad terapéutica de las plantas era el principal recurso de los médicos para el alivio y tratamiento de enfermedades ya que desde entonces empezaron a investigar de manera empírica las diferentes propiedades medicinales que poseían ⁽²⁾.

La manipulación de las plantas como fitoterapia era un ejercicio que los individuos siguen realizando en la actualidad. Pero el progreso de la ciencia tecnológica, la innovación de estudios, determinó que gran parte de estos conocimientos, se olvidara de manera irrevocable. El beneficio medicinal de las plantas en el tratamiento de las úlceras pépticas es muy divulgado, *Otholobium mexicanum* (CULEN) es una planta que ha sido utilizada con estas características ⁽³⁾.

El género *Otholobium*, que pertenece a la familia Fabaceae, comprende 130 especies distribuidas mundialmente, es una planta terapéutica importante que sirve como tratamiento tradicional de distintas enfermedades. Se le atribuyen propiedades antibacterianas, antioxidantes, antitumorales, antiinflamatorias, antifúngicas e inmunomoduladoras ⁽⁴⁾.

Otholobium mexicanum pertenece a un grupo de plantas medicinales que no han sido estudiadas en forma sistemática ni detallada a pesar de su gran importancia, ya que contiene propiedades beneficiosas. Los antihistamínicos H₂, reducen el peligro de ulceraciones estomacales, por lo que añadido a la tolerancia a los fármacos descubierta por ejemplo, no es recomendada en el empleo de úlceras o llagas vinculadas con AINES. Los medicamentos que inhiben la producción de ácido en el jugo gástrico, es decir los IBP, disminuyen amenazas en problemas gastrointestinales, relacionadas con la utilización de AINES, ocurriendo una superioridad a ranitidina mejorando sintomatologías como la dispepsia ⁽⁵⁾.

Las hierbas curativas fueron investigadas desde una apreciación fitoquímica asociado a los compuestos químicos que presenta, encontrándose distintos principios activos que poseen diferentes efectos dentro del cuerpo. Debido al gran número de problemas de salud en poblaciones de bajo recursos económicos, muchas veces estas son utilizadas en lugar de la medicina convencional para dar solución a las enfermedades comunes de la población ⁽⁶⁾.

La gastritis es una enfermedad inflamatoria de la mucosa gástrica que puede ser aguda o crónica, originada por factores exógenos y endógenos produciendo síntomas como dolor y ardor de estómago, náuseas, vómitos, eructos, etc. El alto consumo de

analgésicos no esteroideos (AINES) debido a las manifestaciones dolorosas e inflamatorias de diferentes enfermedades, en su mayoría crónicas, están originando una creciente aparición de úlceras inducida por fármacos ⁽⁷⁾.

Al iniciar el manejo de un paciente con ulcera gástrica (inducida por AINES), se debe tener como finalidad la mejoría de las manifestaciones sintomáticas, que frecuentemente es posible lograr gracias a los medicamentos disponibles sin embargo, el uso significativo no es idóneo y cuando se mencionan procesos curativos oportunos en la ulcera péptica, se encuentra implícito ^(8,9).

En los próximos años en especial el 2020, habitaran 7,500 millones de personas en el mundo, dentro de los cuales el 75% se encontraran en procesos de evolución, empleando el 15% del comercio medicamentoso, produciendo que esta multitud de personas consideren reconocer mucho más el uso de las bondades terapéuticas de las plantas, como un bien curativo, para remediar posibles dolencias o enfermedades. Una característica de las sociedades en cuanto a los países en desarrollo, son el registro de salud que es muy preocupante y esto se le incorpora la carencia de política adecuada y la escasas de fármacos asequibles a la totalidad de personas ^(10,11).

Las circunstancias van a progresar si los bienes naturales, como la diversidad biológica, podrían ser aplicados para la sustracción de medicamentos que serían aprovechados en la elaboración de fármacos de bajos precios y llegar a las comunidades más desamparadas y con pocos medios económicos. La fitoterapia ayuda al reforzamiento en cuanto a los proyectos de salud, así como a las finanzas de nuestra nación, lo que nos facilita un conjunto de retos y ocasiones para el cumplimiento del presente trabajo de investigación en base a *Otholobium mexicanum*

(CULEN), permitiendo dar a conocer su potencial gastroprotector, composición química y actividad biológica.

Para esta investigación se planteó el siguiente problema: ¿Presentara efecto gastroprotector la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) en *Rattus norvegicus var. Albinus* con úlcera inducida?

Objetivo General

Demostrar el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) en *Rattus norvegicus var. Albinus* con úlcera inducida.

Objetivos Específicos

1. Determinar el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) administrados a dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en *Rattus norvegicus var. Albinus* tratados previamente con indometacina.
2. Evaluar el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) con dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en comparación con ranitidina.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

Azurza et al, en el 2018 en Perú, realizó un estudio analítico, transversal, prospectivo y experimental; se usaron 48 ratas albinas, machos, adultos y extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (CULÉN) Las ratas fueron distribuidas aleatoriamente en seis grupos (n=8) a los que se administró durante tres días: (G-I) Suero fisiológico; (G-II) Etanol 70%; (G-III) Etanol 70% + S. fisiológico; (G-IV) Etanol 70% + Sucralfato; (G-V) Etanol 70% + Extracto 300 mg/kg; y, (G-VI) Etanol 70% + Extracto 500 mg/kg. Obtiene el incremento de moco gástrico mayor en los grupos experimentales no significativo. Inhibición de lipoperoxidación significativo en el G-V y G-VI (33.8% y 27.8%, respectivamente). Mayor perfil GSH en el G-V y G-VI. Inhibición de daño gástrico fue mayor significativamente en el G-V y G-VI (59.3% y 70.6%, respectivamente). Concluye que la administración del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) en ratas con úlceras en tejido gástrico inducidas por etanol, presenta efecto regenerador a nivel histológico e incremento del nivel del perfil GSH y del moco gástrico y disminución del nivel de la lipoperoxidación y de la inhibición de daño gástrico ⁽¹²⁾.

Chen et al, en el 2017 en Taiwan realizó un estudio sobre las Isoflavonas y componentes antiinflamatorios de *Psoralea corylifolia*, se usa tradicionalmente para el tratamiento de la espermatorrea, la nefritis, el asma, la pollakiuria y varias enfermedades inflamatorias. Tres derivados de isoflavona no descritos anteriormente, 7-O-metilcorilifol A, 7-O-isoprenilcorilifol A y 7-O-isoprenilneobavaisoflavona, se han aislado de los frutos de *P. corylifolia*, junto con 9 compuestos conocidos. Las

estructuras de estos compuestos se determinaron mediante análisis espectroscópico y MS. Entre los compuestos aislados, 7-O-metilcorylifol A y psoralen mostraron una potente inhibición (valores de $CI_{50} \leq 10.89 \mu M$) de la generación de aniones superóxido por neutrófilos humanos en respuesta a N-formil-L-metionil-L-leucil-L-fenilalanina / citocalasina B (fMLP / CB). El 7-O-isoprenilcorylifol A, el 7-O-isoprenilneobavaisoflavona y la 12,13-dihidro-12,13-epoxibakuchiol inhibieron la liberación de elastasa inducida por fMLP / CB con valores de $IC_{50} \leq 14,30 \mu M$. Además, 7-O-isoprenilcorylifol A, bakuchiol, 12,13-dihidro-12,13-epoxibakuchiol y psoralidina mostraron una potente inhibición con valores de $CI_{50} \leq 36.65 \mu M$, contra la generación de óxido de nitrato inducido por lipopolisacárido⁽¹²⁾.

2.2. Bases teóricas de la investigación

Fitoterapia

La Fitoterapia pertenece al grupo de la medicina alternativa y/o complementaria. En esta, el sustento del uso de estas plantas está en la existencia de complejos biológicos, principios activos, experiencia clínica nacional e internacional. Asimismo, se emplean principalmente plantas nativas y aquellas que han tenido estudios que hayan certificado sus efectos en el mejoramiento de la salud⁽¹⁴⁾.

Plantas medicinales

Especies vegetales que producen sustancias que ejercen acción farmacológica, beneficiosa o perjudicial, en el organismo vivo. Teniendo por fin primordial o específico servir como droga o medicamento que alivie la enfermedad y restablezca la salud del individuo⁽¹⁵⁾.

Droga Vegetal

Principios activos contenidos en los distintos órganos de los vegetales, raíces, hojas, flores, frutos, etc. como por ejemplo: reserpina, estricnina, atropina, digitoxina, morfina, vimblastina, galantamina ⁽¹⁶⁾.

Principio Activo

Sustancias responsables de la acción farmacológica de las plantas. Ejemplos: *Valeriana officinalis* (valepotriatos y ácido valerénico) y digitalislanata (heterósidos cardiotónicos -digoxina- y lanatósidos) ⁽¹⁷⁾.

Extracto vegetal

Son extractos líquidos concentrados, obtenidos de la extracción de una planta o parte de ella, utilizando como solvente alcohol puro de 96 grados y agua. Tienen por característica sedimento, color y aroma característico de la planta de la cual se obtienen. Teniendo por concentración 1:1 es decir de un kilo de planta se obtiene 1 litro de extracto ⁽¹⁸⁾.

OTHOLOBIUM MEXICANUM

DEFINICIÓN:

Es un arbusto siempre verde de ramas delgadas y corteza verdosa. Las propiedades que posee se deben al tanino que tiene propiedades astringentes ⁽¹⁹⁾

HABITAT: Es originaria de la región de los Andes entre 2,000 a 3,800 m.s.n.m. En el Valle de Urubamba, en el Cuzco, Cajamarca, Junín, Ayacucho. Se extiende desde Bolivia, Chile y Argentina ⁽²⁰⁾.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA:

Arbusto erguido que alcanza entre 1.5 a 3 m. de altura, ampliamente ramificado. Cáliz pentámero, lobulado, corola pentámera cigomoria. Anteras uniformes y pequeñas. Gineceo: pistilo con ovario sesil, estilo liliforme dilatado en la base y encorvado en la parte superior, uní ovular. Inflorescencias: racimos axilares alargadas o a veces panículas capítulos o fascículos, rara vez flores solitarias. Fruto: oval, pequeño. Indehiscente ⁽²¹⁾.

TAXONOMIA: ⁽²²⁾

- Reino: Plantae
- División: Magnoliophyta
- Clase: Magnoliopsida
- Orden: Fabales
- Familia: Fabaceae
- Género: Otholobium
- Especie: Otholobium mexicanum.

COMPOSICIÓN QUÍMICA:

Contiene aceites esenciales, flavonoides, mucílagos, terpenos, bakuchiol, psoraleno, angelicina, drupanina. Contienen taninos, gomas, resinas, psoraleno ⁽²³⁾.

PROPIEDADES TERAPÉUTICAS

ANTIDIARREICO:

Preparar 10 gr de hojas secas en un litro de agua, se puede administrar una taza mañana, tarde y noche cada 8 horas ⁽²⁴⁾.

CATARTICO:

Fragmento empleado: Planta completa, y se prepara como una infusión 20 g de la planta en un litro de agua, la manera de utilizar la bebida es tomando cada 2 horas una taza ⁽²⁴⁾.

ANTIESPÁSTICO:

Fracción aprovechada: hierba seca en infuso, agregar la hierba seca 10 gramos en un litro de agua. Modo de aprovechar la bebida, tomando cada ocho horas al día un vaso, de preferencia anticipadamente a los alimentos ⁽²⁴⁾.

ANTIHIPERGLUCÉMICO:

Utilizar la planta entera 10 gramos en un litro de agua en forma de cocción, este líquido debe ser administrado 3 veces al día, es decir cada ocho horas, posterior a los alimentos ⁽²⁴⁾.

TOXICIDAD

Es recomendable moderar su uso, ya que puede ocasionar foto-sensibilidad en dosis altas debido a la presencia del metabolito Psoraleno ⁽²⁵⁾.

APARATO GASTROINTESTINAL

FISIOLOGÍA GASTROINTESTINAL

El sistema de la digestión otorga al cuerpo una ayuda constante de H₂O, de sustancias que contiene iones libres (electrolitos), vitaminas y nutrientes, donde se solicita: a) la circulación de las comidas o alimentos a la longitud total del tubo digestivo; b) la secreción o el jugo de las glándulas gástricas del estómago y la transformación de los alimentos; c) la absorbencia de los productos asimilados, el H₂O, las vitaminas y los diferentes iones libres (electrolitos), d) llevan sustancias

absorbidas mediante la circulación de la sangre por las vísceras gastrointestinales, e) la verificación completa en cuanto al grado por los sistemas locales, nervioso y hormonal ⁽²⁶⁾.

ÚLCERA PÉPTICA

FISIOPATOLOGÍA DE LA ÚLCERA PÉPTICA:

Las afecciones son de origen de muchos factores, determinada por disminución de sustancia de la mucosa (gastroduodenal) que se proyecta hasta la submucosa, accediendo con repeticiones en la muscular y que produce en lugares expuestos a la secreción clorhidropéptica ⁽²⁷⁾.

Las ulceraciones pépticas, son una afección que se expresa entre el diez al quince por ciento, de la comunidad estableciendo una dificultad médico-social con consecuencias económicas y una causa de cuidado en los averiguadores y conocedores o especializados ⁽²⁷⁾.

Múltiples componentes van a influir a la formación de ulceraciones del estómago, ocurriendo la dirección final cotidiana como es la llaga producida por el ácido péptico de la mucosa gástrica o duodenal. En estos tiempos se analiza que la inestabilidad entre factores atacantes y favorecedores es el fundamental proceso a través del cual se generan úlceras en la mucosa gástrica o duodenal. Después se realizara la diferenciación de los procesos de la ulceraciones gástricas y duodenal con una corta interpretación sobre úlceras por efecto de la utilización de AINES ⁽²⁸⁾.

III. HIPÓTESIS

Hipótesis afirmativa: La mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum*. (CULEN) tienen efecto gastroprotector en *Rattus norvegicus var. Albinus* con úlcera inducida.

Hipótesis nula: La mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) no tienen efecto gastroprotector en *Rattus norvegicus var. Albinus* con úlcera inducida.

IV. METODOLOGÍA

4.1 Diseño de la investigación

En el presente proyecto se realizó un trabajo de investigación tipo experimental, nivel explicativo y enfoque cuantitativo estudio explicativo - cuantitativo, donde se determinó el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) en *Rattus norvegicus var Albinus* con úlcera inducida.

Se trabajó con 30 especímenes dividido en 5 grupos que estuvieron conformados de la siguiente manera:

Control negativo:

Formado por 06 *Rattus norvegicus var. Albinus* entre 220 ± 10 g agrupadas aleatoriamente con alimento y agua.

Control positivo:

Agrupados por 06 *Rattus norvegicus var. Albinus* entre 220 ± 10 g agrupadas aleatoriamente con alimento y agua. A las que se les indujo úlcera experimental. Las úlceras gástricas se indujeron por administración intraperitoneal de Indometacina, a una dosis de 120 mg/kg cada 12 horas por un día previo ayuno de 12 horas, después de 6 horas se procedió a la eutanasia apoyados con Halatal en dosis de 50 mg/kg.

Grupo estándar farmacológico:

Compuesta por 06 *Rattus norvegicus var. Albinus* entre 220 ± 10 g agrupadas aleatoriamente con alimento y agua, donde se administró por vía oral con una sonda orogástrica N°4, la ranitidina a concentración 100 mg/Kg peso, luego de media hora

se le administro por vía intraperitoneal indometacina 120 mg/kg cada 12 horas por 1 día y después de 6 horas se procedió a la eutanasia apoyados con Halatal en dosis de 50 mg/kg.

Grupo experimental 01:

Asociadas por 06 *Rattus norvegicus var. Albinus* entre 220 ± 10 g agrupadas aleatoriamente. Las úlceras gástricas se indujeron por administración vía intraperitoneal de Indometacina, a una dosis de 120 mg/kg de peso por 1 día cada 12 horas (quinto día), luego con una sonda orogástrica N°4, se administró el extracto hidroalcohólico de *Otholobium mexicanum* (CULEN) al 10% de concentración del extracto a una dosis de 200mg/kg de peso cada 12 horas realizando los cálculos con regla de tres simples, administrando por 5 días y en la última dosis después de 6 horas se procedió a la eutanasia apoyados con Halatal en dosis de 50 mg/kg de peso.

Grupo experimental 02:

Conformado por 06 *Rattus norvegicus var. Albinus* entre 220 ± 10 g agrupadas aleatoriamente. Las úlceras gástricas se indujeron por administración vía intraperitoneal de Indometacina, a una dosis de 120 mg/kg de peso por 1 día (quinto día), luego con una sonda orogástrica N°4, se administró el extracto hidroalcohólico de *Otholobium mexicanum* (CULEN) al 20% de concentración del extracto a una dosis de 400mg/kg de peso cada 12 horas realizando los cálculos con regla de tres simples, administrando por 5 días y en la última dosis después de 6 horas se procedió a la eutanasia apoyados con Halatal en dosis de 50 mg/kg de peso.

4.2 Población y muestra

Población:

Se trabajó con plantas de *Otholobium mexicanum* (CULEN) llamada también “*Psoralea*” recolectadas de Huamachuco del Caserío “Hierbabuena”.

Muestra:

Conformado por hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) recolectadas de Huamachuco del Caserío “Hierbabuena”.

Criterios de inclusión: ⁽²⁹⁾.

Las hojas y flores de buen aspecto y color normal sin putrefacción.

Las Hojas y flores tienen que estar libres de bacterias y hongos.

Se recolectaron en los meses de noviembre a marzo en horas de la mañana.

Criterios de exclusión: ⁽³⁰⁾.

Hojas y flores demasiado jóvenes, pequeñas o envejecidas.

Aquellas que hubieran estado expuestas a pesticidas.

Material Biológico:

Conformado por 30 *Rattus norvegicus var. Albinus*. Los animales fueron adquiridos en el Instituto Nacional de Salud de la ciudad de Lima, cumpliendo con todos los requisitos de bioseguridad en el manejo de animales de experimentación.

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 aproximadamente 17 - 22°C en lugar de aclimatación.

4.3 Definición y Operacionalización de variables e indicadores

Variables	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Dimensiones
V. Dependiente: Extracto hidroalcohólico de hojas y flores de <i>otholobium mexicanum</i> (CULEN)	En la preparación del extracto hidroalcohólico se utilizó 171.5g de hojas secas y 59.4g de flores de <i>otholobium mexicanum</i> (CULEN) Con alcohol de 70°.	Se utilizó 2 concentraciones	E.1: dosis de 200mg /Kg de peso. E.2: dosis de 400mg /Kg de peso.	Cualitativa nominal
V. Independiente: Efecto gastroprotector en úlceras.	Protección de la mucosa gástrica de agentes agresivos o irritantes.	Observar la cantidad de numero de úlceras	Numero de úlceras	Cuantitativa: ml/kg de peso

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica que se utilizó fue observacional y se utilizó una ficha de recolección de datos

Recolección de la muestra

Se recolectaron 500g de las hojas y 250g de flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) de Huamachuco del Caserío “Hierbabuena”, fueron recolectadas en buen estado de conservación.

Desecación de la muestra

Las hojas de *Otholobium mexicanum* (CULEN) se separó de su tallo, luego se procedió a limpiar las hojas y flores con agua destilada y luego someterlas a un

proceso de secado a temperatura ambiente y bajo sombra extendido en una mesa limpia con papel kraft (cambio diario) durante un periodo de 7 días, la muestra luego de ser secado fue triturado con un molino manual marca corona hasta obtener un polvo fino, luego se procedió a tamizar con un tamiz metálico N°150 micras, obteniendo un peso de 171.5g de hojas secas y 59.4g de flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN).

Preparación del extracto

En la preparación del extracto hidroalcohólico se utilizaron:

Hojas de *Otholobium mexicanum* (CULEN) secas 171.5g, los cuales se trituraron y colocaron en alcohol etílico de 70° en proporción (1:5) en un frasco ámbar cerrado, bajo sombra, durante un periodo de 3 días agitando levemente una vez al día para distribuir homogéneamente la muestra con el alcohol.

Flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) secas 59.4g las cuales se trituraron y colocaron en alcohol etílico a 70° en proporción (1:3) en un frasco ámbar, cerrado y agitación constante una vez al día, durante un periodo de 3 días.

Después se realizó un filtrado al vacío con papel filtro whatman 40 obteniendo un filtrado que posteriormente fue reducido con baño maría hasta eliminación del solvente, para luego obtener un extracto hidroalcohólico seco de hojas 22.8g y flores 2.0g, posterior a eso se realizó una mezcla de ambos extractos en un proporción (11:1)

A partir de esta mezcla de hojas y flores se obtuvieron dos concentraciones una concentración del extracto de hojas y flores al 10% con una dosis de 200mg/kg pc y otra al 20% a una dosis de 400mg/kg pc.

Conservación de la muestra

La mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) fue conservado en una refrigeradora a una temperatura de 1 – 8°C en frasco ámbar y evitando la luz solar para prevenir su degradación.

Evaluación de la actividad gastroprotectora

Se determinó la actividad gastroprotectora, según O'Brien, con modificación en la dosis de indometacina. Veinticuatro horas antes del ensayo se les sometió a ayuno, recibiendo agua a libertad. El grupo 1 o grupo normal (control negativo) recibió solo comida y agua destilada por sondeo oral. El grupo 2 o grupo indometacina 120 mg/kg (control positivo), como agente ulcerogénico, se preparó una suspensión de indometacina, para la administración se tuvo en cuenta agitar constantemente el volumen que contiene los miligramos necesarios según la dosis determinada, y la aplicación fue por vía intraperitoneal. El grupo 3 o grupo de ranitidina 100mg/kg (control estándar farmacológico) se preparó una suspensión de ranitidina según la dosis determinada para la administración con sonda nasogástrica N°4 vía oral.; luego de 30 minutos se administró la indometacina por vía intraperitoneal. El grupo 4 y 5 grupo experimental se le administro los extractos, y luego de 30 minutos se administró la indometacina por vía intraperitoneal, excepto al grupo normal; esto se repitió a las doce horas. Luego de seis horas de la última administración a los animales se les practico la eutanasia, administrándoseles por vía intraperitoneal pentobarbital 50 mg/kg, después se realizó una laparotomía y gastrectomia, que fue

abierto por la curvatura mayor y se procedió a limpiar los estómagos con cloruro de sodio al 0.9%, luego se extendió los estómagos en una plancha de microporoso sujetándolos cuidadosamente con alfileres por último se observó la presencia de las lesiones con una lupa de 600x. La actividad gastroprotectora fue evaluada considerando el número de úlceras. Los estómagos estuvieron conservadas en una solución de formaldehído tamponado: formaldehído (Merck) 40% (100 mL) + sodio fosfato monobásico monohidratado (4 g) + sodio fosfato dibásico anhidro (6,5 g) + agua destilada cantidad suficiente para un litro.

4.5 Plan de análisis

Los resultados fueron sometidos a una análisis de datos empleando el programa informático Microsoft Excel 2016 y un paquete estadístico SPSS v 22.1.

Utilizamos también la prueba de ANOVA para variables cuantitativas, a un 95% de confianza ($\alpha \leq 0.05$) y un error del 5%, y la prueba de T-STUDENT para la comparación de los grupos.

4.6 Matriz de consistencia

Título de la investigación	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo de investigación y diseño	Variabes	Definición operacional	Indicadores	Plan de análisis
Efecto gastroprotector de <i>Otholobium mexicanum</i> (CULEN) en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>Albinus</i> con úlcera inducida	Evaluar el efecto gastroprotector de <i>Otholobium mexicanum</i> (CULEN) en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>Albinus</i> con úlcera inducida	<p>Objetivo general</p> <p>Demostrar el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de <i>Otholobium mexicanum</i> (CULEN) en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>Albinus</i> con úlcera inducida.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de <i>Otholobium mexicanum</i> (CULEN) administrados a dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>Albinus</i> tratados previamente con indometacina.</p> <p>Evaluar el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de <i>Otholobium mexicanum</i> (CULEN) con dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en comparación con ranitidina.</p>	<p>Hipótesis afirmativa:</p> <p>La mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de <i>Otholobium mexicanum</i>. (CULEN) tienen efecto gastroprotector en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>Albinus</i> con úlcera inducida.</p> <p>Hipótesis nula: La mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de <i>Otholobium mexicanum</i> (CULEN) no tiene efecto gastroprotector en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>Albinus</i> con úlcera inducida por indometacina.</p>	Tipo: Experimental, nivel explicativo, enfoque cuantitativo..	<p>Variable independiente</p> <p>Variable dependiente</p>	<p>Extracto hidroalcohólico de <i>Otholobium mexicanum</i> (CULEN) es un líquido concentrado que contiene antioxidantes.</p> <p>Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico protegiendo así la mucosa gástrica.</p>	Dos concentraciones	Prueba Estadística ANOVA

4.7 Principios éticos

En esta investigación se consideró los principios éticos de la ULADECH:

Beneficencia y no maleficencia; no causar daño, disminuir los posibles efectos adversos y maximizar los beneficios, la cual consistió en proporcionar un bienestar físico y psíquico a los animales de experimentación.

Ejercer un juicio razonable, ponderable tomando precauciones necesarias y no realizar prácticas injustas, respetando la vida de los especímenes, el sufrimiento tanto en el proceso de experimentación como en la ejecución, teniendo en cuenta que el empleo de animales implica responsabilidad por su bienestar.

Mantener la integridad científica declarando los daños, riesgos y beneficios que se pueden presentar en el estudio o afectar los resultados obtenidos ⁽³¹⁾.

V. RESULTADOS

5.1. Resultados

TABLA 1. Determinación el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) administrados a dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en *Rattus norvegicus var. Albinus* tratados previamente con indometacina.

GRUPO n=06	Numero de ulceras MEDIA ± DS	Significancia
BLANCO	0.0	
INDOMETACINA(120mg/kg)	11 ± 1.5	
RANITIDINA(100mg/kg) +		
INDOMETACINA (120mg/kg)	5.5 ± 1.0	0.000*
EXPERIMENTAL 1 EHA de <i>Otholobium. mexicanum</i> 200 mg/kg +		
INDOMETACINA (120mg/kg)	4.7 ± 0.8	
EXPERIMENTAL 2 EHA de <i>Otholobium. mexicanum</i> 400 mg/kg +		
INDOMETACINA (120mg/kg)	4.3 ± 1.0	

EHA: Extracto hidroalcohólico

* ANOVA (P<0.05).

TABLA 2: Evaluación del efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) con dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en comparación con ranitidina.

GRUPOS n=6	Significancia
	Valor p
BLANCO vs INDOMETACINA(120mg/kg)	0.000
BLANCO vs RANITIDINA (100mg/kg)	0.000
INDOMETACINA (120mg/kg) vs RANITIDINA (100mg/kg)	0.016
INDOMETACINA (120mg/kg) vs EHA de <i>Otholobium mexicanum</i> 200 mg/kg	0.023
INDOMETACINA (120mg/kg) vs EHA de <i>Otholobium mexicanum</i> 400 mg/kg	0.018
RANITIDINA (100mg/kg) vs EHA de <i>Otholobium mexicanum</i> 200 mg/kg	0.130
RANITIDINA (100mg/kg) vs EHA de <i>Otholobium mexicanum</i> 400 mg/kg	0.145
EHA de <i>Otholobium mexicanum</i> 200 mg/kg vs EHA de <i>Otholobium mexicanum</i> 400 mg/kg	0.123

EHA: Extracto hidroalcohólico

* Prueba T – STUDENT 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 su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide ⁽³²⁾.

En un estudio reciente, Dong et al reportaron que lesiones hemorrágicas de la mucosa gástrica ocurrieron en > 20% de los pacientes con osteoartritis que tomaban ibuprofeno, piroxicam y naproxeno. A pesar de la extensa investigación, la patogénesis del daño inducido por los AINES a la mucosa gástrica aún no se comprende completamente ⁽³³⁾.

En la Tabla 01 se observa el promedio de úlceras por grupo de estudio donde el grupo Control positivo (inducido con indometacina) es el que presenta la mayor cantidad de úlceras en el tejido gástrico con 11 ± 1.5 úlceras, mientras que con los extractos de *Otholobium mexicanum* se encontraron 4.7 ± 0.8 a 200 mg/kg pc y 4.3 ± 1.0 a 400 mg/kg pc respectivamente, en el grupo con un estándar gastroprotector (Ranitidina) se presentaron 5.5 ± 1.0 úlceras. No se encontraron úlceras en el grupo blanco. La prueba ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre los grupos de estudio ($p < 0.05$).

Es generalmente aceptado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas es un componente importante del mecanismo ulcerogénico. Sin embargo, Ligumsky 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 ⁽³²⁾. Esto podría

explicar los resultados obtenidos en el grupo control que fue el que presenta la mayor cantidad de ulceraciones, así como la presencia de ulceraciones en los grupos experimentales con *Otholobium mexicanum*.

Suthiwong et Al explican la presencia de Furanocumarinas como es scattacanol quien muestra una fuerte actividad antioxidante in vitro, que podría reducir la cantidad de radicales libres asociados al proceso ulcerogénico de la indometacina, además Dhaliwal et Al agrega que la presencia de compuestos fenólicos y un metabolito el bacuchiol protege de forma directa la ruptura de los dobles enlaces en membranas lipídicas ⁽³⁴⁾.

En la tabla 02 se muestran las significancias en las comparaciones de los grupos de estudio donde se explica que los grupos donde no se observa una diferencia significativa ($p > 0.05$) fue la comparación entre el grupo Exp01 vs grupo Exp2 y las comparaciones del estándar (ranitidina) y los dos grupos experimentales. Mientras que en los demás casos se muestran diferencias estadísticamente significativas.

Como lo reporta Onodera 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 ⁽³⁵⁾.

Esto podría explicar la disminución de ulceraciones en el grupo Estándar con Ranitidina y al compararlo con los grupos experimentales que recibieron *Otholobium mexicanum* 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 ⁽³⁵⁾.

VI. CONCLUSIONES Y ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

6.1. Conclusiones

Demostramos el efecto gastroprotector el extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) en *Rattus norvegicus var. Albinus* con úlcera inducida por indometacina mediante resultados estadísticos.

Determinamos el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) administrados a dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en *Rattus norvegicus var. Albinus* tratados previamente con indometacina, obteniendo a dosis de 200mg/Kg pc un promedio de 4.7 ± 0.8 número de úlceras presentando así menor protección y a dosis de 400mg/Kg pc un promedio de 4.3 ± 1.0 número de úlceras presentando así mayor protección.

Evaluamos el efecto gastroprotector de la mezcla del extracto hidroalcohólico de hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN) con dosis de 200mg/Kg pc y 400mg/Kg pc en comparación con ranitidina, encontrando que no hay diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos a dosis de 200mg/Kg vs ranitidina presento 0.130 y a dosis de 400mg/Kg pc vs ranitidina presento 0.145, es decir la actividad gastroprotectora a diferentes dosis es casi similar comparado con la ranitidina.

6.2. Aspectos complementarios

Se recomienda que el trabajo de experimentación se realice con dedicación y responsabilidad, recopilando la información necesaria para realizar la investigación, debido a que este trabajo puede constituirse como evidencia preliminar para futuros estudios, enfocados en el desarrollo de nuevos fitofármacos con efecto gastroprotector.

Se necesita fortalecer la investigación para el desarrollo de métodos alternativos nuevos y mejores que permitan servir como una alternativa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García de Alba J, Ramírez B, Robles G, Zañudo J, y col. Conocimiento y uso de las plantas medicinales en la zona metropolitana de Guadalajara. Desacatos. [Internet] 2012; 39: 29-44. Disponible en: <http://www.Redalyc.org/pdf/139/13923111003.pdf>
2. Borges Ceolin T, Barbieri R., Heck R. La inserción de las plantas medicinales en la práctica de enfermería: un creciente desafío. Enferm. glob.[Internet].2015. Disponible en: <http://scielo.iscii.es/cielo.php?script=sciarttext&pid=S169561412010000100019&lng=es>
3. Rodríguez H, Jacobo J, Guerrero F. Factores de riesgo para la recurrencia de úlcera péptica. Gaceta Médica Mexicana. [Internet]. 2014; 137(4): 303-310. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm2001/gm014.pdf>
4. Cooper E. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine -Chief ofthejournalbetween.2010. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2016/8108643/>
5. Chung K, Shelat V. Perforated peptic ulcer - an update. World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2017; 9(1):1-12. doi:10.4240/wjgs.v9.i1.1.
6. Zhang X, Jiang A, Qi B, et al. Resveratrol Protects against Helicobacter pylori-Associated Gastritis by Combating Oxidative Stress. Paliyath G, ed. International Journal of Molecular Sciences. 2015; 16(11): 27757-27769. doi:10.3390/ijms161126061.
7. Sipponen P, Maroos H. Chronic gastritis. Scandinavian Journal of Gastroenterology.2015;50(6):657-667. doi:10.3109/00365521.2015.1019918.

8. Regalado A, Sánchez L, Mancebo B. Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. *Revista Cubana de Farmacia*. [Internet]. 2016; 46(1):127-137. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152012000100015&lng=es.
9. Farzaei M, Abdollahi M, Rahimi R. Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2015; 21(21):6499-6517. doi:10.3748/wjg.v21.i21.6499.
10. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2014; 138(10): 1288-1293. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872010001100014&lng=es.
11. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Medicina tradicional: definiciones*.2017.
12. Azurza P., Elkin A. (2018). Efecto regenerador del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) sobre tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/9404>
13. Chen, C., Hwang, T., Chang, T., Wei, C., Chen, J. Isoflavones and antiinflammatory constituents from the fruits of *Psoralea corylifolia*. *Phytochemistry*. 2017.143, 86-193. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942217302790>
14. Mostacero J, Mejía F, Gamarra G. *taxonomía de las fanerógamas útiles del Perú*. Editorial CONCYTEC; 2002.

15. Li C, Wang T, Zhang Z, et al. Phytochemical and Pharmacological Studies on the Genus *Psoralea*: A Mini Review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*. 2016; 2016:8108643.doi:10.1155/2016/8108643.
16. Hall J. Guyton & Hall Tratado de Fisiología Médica. Madrid: Elsevier; 2011.
17. Graham D. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014; 20(18): 5191-5204. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5191.
18. González Á. Obtención de aceites esenciales y extractos etanólicos de plantas del Amazonas (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia-Sede Manizales).2014. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/1173/>
19. Chen H., Hwang L., Chen C., Chang. H., Wei. S., Chen. J. Isoflavones and antiinflammatory constituents from the fruits of *Psoralea corylifolia*. *Phytochemistry*,2017.143,186-193. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942217302790>
20. Rehecho S., Uriarte I., Calvo J., Vivas A., Calvo I. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Nor-Yauyos, a part of the Landscape. Reserve Nor – Yauyos - Cochas. Peru. *Journal of ethnopharmacology*.2011. 133(1), 75-85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874110006446>
21. Madrid A, Espinoza L., Mellado M., Montenegro I, Gonzalez C., Santander R., Jara C. Study of the chemical composition of the resinous exudate isolated from *Psoralea glandulosa* and evaluation of the antioxidant properties of the

- terpenoids and the resin. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, 2013. 12(4).
22. Disponible en: <http://cienciareal.pe.tripod.com/davrayculen.html>
23. Ospina L, Pinzon R. Rev. Colombiana. Ciencias Químicas. Farmaceuticas, Volumen 23, Número 1, p. 81-94, 1995. [Internet]. 2018. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/56497>
24. Hoffman P. Herbolaria y nutrición natural: la salud al alcance de todos. Editorial Pax México.2015. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?hles&lr=&id=6hvnIt1wR5kC&oi=fnd&pg=PA9&dq=Tv74PT2uGE&sig=BYUGwgH4z1wdRiTCBqFSSdOLU60&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
25. Santa C., Cadavid, M., Jiménez, S. B. Conceptos actuales de medicina basada en la evidencia sobre el uso de fototerapia en psoriasis. Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, 2013. 21(1),48-54. Disponible en: <https://revista.Asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/263>
26. Peralta A. Fisiología de la nutrición. Manual Moderno.2017. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=arhZDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA5&dq=zZUvLZTpUB&sig=lmY9YwwATfXTp_IG99_R_ekZZO4&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
27. Saldaña C., Sánchez C. Estilos de vida en pacientes adultos con diagnóstico de úlcera péptica: consultorios externos de gastroenterología-Hospital Regional de Cajamarca, Enero-Marzo 2013.

28. Mora, J. Úlcera péptica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 2014 71(609),129-134. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/609/art21.pdf>
29. Alam K. Asad M. *Psoralea Coryfolia* L. Ethnobotanical biological, and chemical aspects: A review. *Phytotherapy Research*. 2018.597-615. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.6006>
30. Hari G. Vadlapudi K. Vijendra D. Rajashekar J. Sannabommaji T. Basappa G. A combination of elicitor and precursor enhances psoralen production in *Psoralea Corylifolia* Linn. Suspension cultures. *Industrial Crops and Products*. 2018, 685-691. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669018307428>.
31. Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2016/código-de-etica-para-la-investigacion-v001.pdf>
32. Zanardo RCO, Perretti M, Wallace JL. Annexin-1 is an endogenous gastroprotective factor against indomethacin-induced damage. *Am J Physiol Liver Physiol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2018 Oct 17];288(3):G481–6. Disponible en: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00299.2004>
33. Dong SXM, Chang CCY, Rowe KJ. A collection of the etiological theories, characteristics, and observations/phenomena of peptic ulcers in existing data. Vol. 19, *Data in Brief*. 2018. p. 1058–67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30225279>
34. Suthiwong J, Thongsri Y, Yenjai C. A new furanocoumarin from the fruits of *Scaevola taccada* and antifungal activity against *Pythium insidiosum*. *Nat*

Prod Res [Internet]. 2017 Feb 16 [cited 2018 Oct 25];31(4):453. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2016.1188100>

35. Onodera S., Tanaka M., Aoyama M., Arai Y., Inaba N., Suzuki T., & Sekine Y. Antiulcer effect of lafutidine on indomethacin-induced gastric antral ulcers in refeed rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 2001.80(3), 229-235. Disponible en: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjp/80/3/803229/article.char/ja/>

ANEXOS

Anexo 01: Foto de la planta *Otholobium mexicanum* (CULEN).



Anexo 02: Mapa político Caserío Hierbuena de Huamachuco (La libertad), lugar donde se recolecto las hojas y flores de *Otholobium mexicanum* (CULEN).



Anexo 03: Me encuentro en el herbario para la certificación de la planta *Otholobium mexicanum* (CULEN).



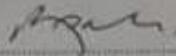
Anexo 04: Preparación de del extracto hidroalcohólico *Otholobium mexicanum* (CULEN).



Anexo 05: Me encuentro en el INS de Lima recogiendo los animales de experimentación.



Anexo 06: Certificado sanitario de los animales de experimentación, *Rattus norvegicus var. Albinus*.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO			
CERTIFICADO SANITARIO N° 178-2017			
Producto	Rata Albina	Lote N°	R - 08-2017
Especie	<u>Rattus norvegicus</u>	Cantidad	12
Capa	Holtzman	Edad	3 meses
Peso	200 a 250 g.	Sexo	machos
G.R.	034678	Destino	Zamora Cuzco de Vizconde, Rosay
			Trujillo
Lima	28-08-2017		
<p>El Médico Veterinario, que suscribe, Arturo Rosales Fernández, Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.</p> <p>*Referencia: P.R.T-CNPB-153. Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p>			
Chorrillos, 28 de agosto del 2017 (Fecha de atención y emisión del certificado)			
NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.		 M.V. Arturo Rosales Fernández C.M.V.P. 1586	

Anexo 07: Administración oral con sonda nasogástrica del extracto hidroalcohólico de *Otholobium mexicanum* (CULEN).



Anexo 08: Administración intraperitoneal de indometacina.



Anexo 09: Administración intraperitoneal de halatal.



Anexo 10: Eutanasia y extracción de los estómagos de los animales de experimentación.



Anexo 11: Observación del número de úlceras con lupa de 600x.

