

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
DE CHIMBOTE

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

EFECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE *Vaccinium corymbosum*
(ARÁNDANO) COMPARADO CON OMEPRAZOL SOBRE
ÚLCERA GÁSTRICA INDUCIDA CON INDOMETACINA EN
Rattus rattus var. albinus

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACEÚTICO

AUTORA

CRUZ REYES, MILDREDT MAGALY

ORCID: 0000-0001-7884-6151

ASESOR

SÁNCHEZ MORENO, HÉCTOR MELVIN

ORCID: 0000-0003-0970-6301

TRUJILLO – PERÚ

2020

EQUIPO DE TRABAJO

AUTORA

Cruz Reyes, Mildredt Magaly

ORCID: 0000-0001-7884-6151

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

ASESOR

Sánchez Moreno, Héctor Melvin

ORCID: 0000-0003-0970-6301

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

JURADO

Díaz Ortega, Jorge Luis

ORCID: 0000-0002-6154-8913

Arteaga Revilla, Nilda María

ORCID: 0000-0002-7897-8151

Amaya Lau, Luisa Olivia

ORCID: 0000-0002-6374-8732

JURADO EVALUADOR DE TESIS

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

Miembro

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

Miembro

Mgtr. Héctor Melvin Sánchez Moreno

Asesor

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Le doy gracias por la vida y la salud, por haberme guiado a lo largo de mi carrera, por darme fortaleza en los momentos de debilidad para seguir adelante y no rendirme en el trascurso del camino.

A mis padres:

Por su apoyo incondicional en cada momento, por inculcarme buenos valores, por darme la oportunidad de tener una buena educación y motivarme a ser mejor cada día.

A mis profesores:

Por ser parte importante de carrera, por impartirme sus conocimientos y sus siempre acertadas críticas, las cuales me sirvieron para mi formación profesional.

DEDICATORIA

A mis padres:

Que con cariño inmenso se esforzaron en todo momento y por el sacrificio que hicieron para brindarme su apoyo incondicional en logro de mis metas.

A mis hermanos:

Por ser el ejemplo de amor y respeto, por apoyarme siempre y darme la fuerza necesaria para seguir adelante, porque me encaminaron en el desarrollo de mi carrera profesional.

RESUMEN

El presente estudio fue de diseño experimental, nivel explicativo - transversal y de enfoque cuantitativo. **Objetivo:** Determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico (EHA) del fruto de *Vaccinium corymbosum* comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*. **Metodología:** Se utilizaron 30 ratas albinas, de 15 semanas de edad con un peso promedio de 200 g, distribuidos al azar en 05 grupos de 6 especímenes: El grupo Blanco se le administró agua y alimento, a los grupos: Control, estándar, experimental 1 y 2, se le indujo a úlcera gástrica una hora después de cada tratamiento, mediante la administración de indometacina 120 mg/kg/pc vía intraperitoneal por 2 veces, con un lapso de 12 horas entre cada dosis. El EHA del fruto de *Vaccinium corymbosum* se administró por sonda orogástrica: 400 mg/kg/pc al experimental 1 y 600 mg/kg/pc al experimental 2, al grupo estándar se administró omeprazol a dosis de 20 mg/kg/pc vía orogástrica, todos los tratamientos fueron durante 4 días, al quinto día, los estómagos fueron removidos con la ayuda de pentobarbital sódico 100 mg/kg/pc y examinados para determinar el número de úlcera gástrica. Culminando el tratamiento, se observó reducción en el número de úlcera en la mucosa gástrica. **Resultados:** fueron sometidos a la prueba estadística de ANOVA, obteniendo un valor de $p < 0.05$, indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de trabajo. Para comparar dos grupos de estudio, se utilizó la prueba T- STUDENT y se obtuvo un valor de $p > 0.05$, evidenciando que no existe diferencia significativa en el nivel de protección gástrica entre el grupo estándar y los grupos experimentales 1 y 2. **Conclusión:** El omeprazol presenta mayor efecto gastroprotector en comparación con el EHA de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 400 y 600mg/kg/pc, los EHA demostraron gran reducción del número de ulceraciones gástricas inducidas por indometacina en *Rattus rattus var. albinus*.

Palabras Clave: Extracto hidroalcohólico, efecto gastroprotector, *Rattus rattus var. albinus*, úlcera gástrica, *Vaccinium corymbosum*.

ABSTRACT

The present study was experimental, explanatory level and with a quantitative-transversal approach. Objective: To determine the gastroprotective effect of the hydroalcoholic extract (EHA) of the fruit of *Vaccinium corymbosum* compared with omeprazole on gastric ulcer induced with indomethacin in *Rattus rattus* var. *albinus*. Methodology: 30 albino rats were used, 15 weeks old with an average weight of 200 g, randomly distributed in 05 groups of 6 specimens: The White group was administered water and food, to the groups: Control, standard, experimental 1 and 2, a gastric ulcer was induced one hour after each treatment, by administering indomethacin 120 mg / kg / pc intraperitoneally for 2 times, with a lapse of 12 hours between each dose. The EHA of the fruit of *Vaccinium corymbosum* was administered by orogastric tube: 400 mg / kg / pc in experimental 1 and 600 mg / kg / pc in experimental 2, the standard group was administered omeprazole at a dose of 20 mg / kg / pc orogastric route All the treatments were for 4 days. On the fifth day, the stomachs were removed with the help of sodium pentobarbital 100 mg / kg / pc and examined to determine the number of gastric ulcers. Upon completion of treatment, a reduction in the number of ulcers in the gastric mucosa was observed. Results: they were subjected to the statistical test of ANOVA, obtaining a value of $p < 0.05$, indicating a statistically significant difference between the working groups. To compare two study groups, the T-STUDENT test was used and a value of $p > 0.05$ was obtained, showing that there is no significant difference between the level of gastric protection between the standard group and the experimental groups 1 and 2. Conclusion: Omeprazole has a greater gastroprotective effect compared to the EHA of *Vaccinium corymbosum* at doses of 400 and 600mg / kg / pc, the EHAs showed a great reduction in the number of gastric ulcerations induced by indomethacin in *Rattus rattus* var. *albinus*.

Keywords: Hydroalcoholic extract, gastroprotective effect, *Rattus rattus* var. *albinus*, gastric ulcer, *Vaccinium corymbosum*.

CONTENIDO

EQUIPO DE TRABAJO.....	ii
HOJA DE FIRMA DEL JURADO.....	iii
AGRADECIMIENTO	iv
DEDICATORIA	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT.....	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	06
III. HIPÓTESIS	18
IV. METODOLOGÍA.....	19
4.1. Diseño de investigación.....	19
4.2. Población y muestra.....	20
4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores.....	21
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	22
4.5. Plan de análisis.....	28
4.6. Matriz de consistencia	29
4.7. Principios éticos.....	30
V. RESULTADOS.....	31
5.1. Resultados.....	31
5.2. Análisis de resultados	33
VI. CONCLUSIONES	37
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	31
Prueba ANOVA; $p < 0.05$, significancia en el número de úlcera gástrica entre los diferentes grupos de estudio en <i>Rattus rattus var. albinus</i> , inducidas con indometacina.	
Tabla 2	32
PRUEBA T STUDENT; $p > 0.05$, significancia en el número de úlcera gástrica comparando dos grupos de estudio en <i>Rattus rattus var. albinus</i> , inducidas con indometacina.	

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	49
Determinación taxonómica de la planta <i>vaccinium corymbosum</i> (arándano), realizada en el herbario Antenor Orrego (HAO) de la universidad Privada Antenor Orrego.	
FIGURA 2	50
Boleta de venta electrónica emitida por la Universidad Cayetano Heredia, tras la adquisición de <i>rattus rattus var. albinus</i> .	
FIGURA 3	51
Cuadro de resumen de la Metodología de la investigación.	
FIGURA 4	52
Consolidado del número de úlcera gástrica por grupo de estudio.	
FIGURA 5	52
Lugar de recolección del material vegetal (<i>Vaccinium corymbosum</i>)	
FIGURA 6	53
Preparación del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> .	

FIGURA 7	53
Administración del estándar (omeprazol 20 mg / kg/ pc) vía orogástrica.	
FIGURA 8	54
Inducción de úlcera gástrica con indometacina a dosis de 120 mg / kg pc via intraperitoneal.	
FIGURA 9	54
Administración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> a dosis de 400 mg/kg/pc por vía orogástrica.	
FIGURA 10	55
Administración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> a dosis de 600 mg/kg/pc por vía orogástrica.	
FIGURA 11	55
Sacrificio de los animales con pentobarbital sódico a dosis de 100 mg/kg/pc y posterior a ello la extirpación de los estómagos de <i>Rattus rattus var albinus</i> .	
FIGURA 12	56
Medición del tamaño y conteo del número de úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus. var albinus</i> .	

I. INTRODUCCIÓN:

Desde la antigüedad, el hombre busco una curación para sus afecciones, para ello se inclinó siempre a la naturaleza, utilizando a las plantas medicinales como sustitutas de las medicinas farmacéuticas para curar o aliviar sus enfermedades ⁽¹⁾. La utilización de plantas medicinales ha sido empleada por los egipcios, griegos, romanos, chinos, indios, árabes y en la mayoría de civilizaciones. Estas plantas han resultado ser muy importantes, se utilizaban como alimento, con fines cosméticos y por supuesto para la utilización de sus propiedades terapéuticas ⁽²⁾.

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 ⁽³⁾. 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, sin embargo, no existe todavía la suficiente evidencia científica que consolide a la medicina herbaria dentro de los sistemas de salud ⁽⁴⁾.

En la actualidad, el interés por la medicina tradicional está ganando terreno en el mundo de la salud. Esta medicina es apreciada por su bajo costo y por los reducidos índices de toxicidad, en comparación con los productos sintéticos ⁽⁵⁾. La medicina tradicional ha logrado publicar numerosas investigaciones, sin embargo, el uso de medicamentos de origen vegetal aún es muy poco por parte de los profesionales de la salud y sus tratamientos están basados únicamente en fármacos de origen sintético, incluso, en el tratamiento de enfermedades leves ⁽⁶⁾.

La gastritis crónica sigue siendo una de las patologías más comunes con secuelas tan graves como la úlcera péptica o el cáncer gástrico a nivel mundial, incluso más de la mitad de las personas en la actualidad pueden tener una gastritis crónica ⁽⁷⁾, la inflamación del estómago se produce por el desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa gástrica, dependiendo del grado de desequilibrio se desarrollará una gastritis de intensidad variable y en casos más graves, una ulceración de la mucosa ⁽⁸⁾. Dentro de los factores agresivos están el ácido clorhídrico, la pepsina, medicamentos como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los ácidos biliares y el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ⁽⁹⁾.

El alto consumo de AINES, está originando una creciente aparición de úlceras inducidas por fármacos, sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas están ampliamente aceptadas ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, su uso no es inocuo y está asociado a un amplio espectro de efectos adversos, siendo las complicaciones gastrointestinales y cardiovasculares las más importantes, la demostración de la capacidad de los AINES para producir lesiones en el tracto digestivo inferior, acompañado de la ausencia de una terapéutica efectiva para su prevención, complica aún más el proceso de toma de decisiones para su tratamiento ⁽¹¹⁾.

Al iniciar la terapia de un paciente con úlceras gástricas inducidas por AINES, se tiene como finalidad aliviar los síntomas, logrando este manejo con la mayoría de alternativas terapéuticas farmacológicas disponibles, sin embargo, el manejo sintomático no es suficiente ⁽¹²⁾.

La úlcera gástrica en la actualidad, es una enfermedad muy frecuente según patologías que se reportan, esta infección lo sufre un 60 % a 80% de las personas que suelen presentar gastritis ⁽¹³⁾. La secreción ácida en personas con gastritis varía, por lo tanto, disminuye el factor de defensa siendo el principal mecanismo para su formación. Estas úlceras se clasifican; en úlceras crónicas y úlceras agudas, la primera está caracterizada por la secreción del ácido y pepsina y la segunda es provocada por estrés y su afecto ocasiona lesión en la mucosa ⁽¹⁴⁾.

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 úlcera aguda o también llamada por estrés se localiza en diferentes partes de la mucosa, que ocasiona lesiones múltiples y profundas que van a perforar el grosor de la mucosa que pueden estar definidas ⁽¹⁵⁾. Por lo general, las úlceras gástricas y duodenales no se pueden diferenciar, el dolor epigástrico es el síntoma más común de las úlceras. Se caracteriza por una sensación de roedura o ardor y ocurre después de las comidas: clásicamente, poco después de las comidas con úlcera gástrica y 2-3 horas después con úlcera duodenal ⁽¹⁶⁾.

Los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de las úlceras gástricas son antiácidos, anticolinérgicos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H₂; sin embargo, la mayoría de estos medicamentos producen reacciones adversas, tales como: hipersensibilidad, arritmia, impotencia, ginecomastia y cambios hematopoyéticos ⁽¹⁷⁾.

El uso de plantas medicinales con atribuciones anti ulcerosas, es muy conocido por la medicina tradicional, *Vaccinium corymbosum* (arándano) es una planta que ha sido utilizada para este fin, 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, siendo la principal su alto contenido de antocianinas y vitaminas, los cuales poseen un alto poder antioxidante. El género *Vaccinium*, que pertenece a la familia Ericaceae, tiene más de 132 especies distribuidas en todo el mundo ⁽¹⁸⁾.

Vaccinium corymbosum se encuentra entre las frutas comestibles reconocidas por sus beneficios para la salud. Diversos estudios reportan una gran cantidad de metabolitos bioactivos como las antocianinas: delfinidina, cianidina, malvidina, peonidina y petunidina, también se han identificado glucósidos de flavonol como el kaempferol y la quercetina, ácido fenólico y el ácido clorogénico, todos estos con grandes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias ⁽¹⁹⁾.

Los mecanismos mediante los cuales muchas plantas medicinales producen acciones de gastroprotección son variados; los más frecuentes son los que están vinculados a efectos anti secretores y antioxidantes, pero también algunas causan disminución de la actividad de la mieloperoxidasa e incremento de los niveles de prostaglandinas en la mucosa gástrica ⁽²⁰⁾. Se ha demostrado que los extractos vegetales que contienen terpenoides, flavonoides, alcaloides, taninos, gomas, mucílagos, glucósidos y esteroides, producen elevada gastro protección, mejorando la calidad de la cicatrización de las úlceras, restablecen la estructura y función de la mucosa ⁽²¹⁾.

Frente a esta realidad, el motivo de realizar esta investigación fue encontrar nuevas opciones para el tratamiento de la úlcera gástrica que es frecuente en nuestra población. Se enuncia el siguiente problema de investigación ¿Presentará mayor efecto gastroprotector el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*?

En los objetivos propuestos para la investigación se consideraron los siguientes:

Objetivo general:

Determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*

Objetivos específicos:

- Evaluar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) en dosis de 400 y 600 mg/kg/pc sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*, en función al número de úlceras.

- Comparar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) en dosis de 400 y 600 mg/kg/pc frente a omeprazol, sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*.

II. REVISIÓN DE LITERATURA:

2.1 Antecedentes:

En el estudio de Ogawa et al, en el año 2011 en Oxford, se investigó el efecto protector y el mecanismo de acción de *Vaccinium myrtillus* L. sobre la úlcera gástrica en ratones. El objetivo del presente estudio fue investigar los efectos protectores de *Vaccinium myrtillus* (arándano) sobre el daño de la mucosa gástrica en un modelo de úlcera gástrica murina, primero se investigaron los efectos de *Vaccinium myrtillus* en las úlceras gástricas inducidas por etanol en ratones. Luego, se midieron los niveles de peróxido de lípidos en homogeneizados murinos de estómago para investigar los efectos antioxidantes de *Vaccinium myrtillus* ⁽²²⁾.

Además, la actividad de captación de radicales libres de *Vaccinium myrtillus* y sus principales antocianidinas se evaluaron mediante medición de resonancia de espín de electrones. Administración oral de *Vaccinium myrtillus* (10, 30 y 100 mg / kg) protegieron significativamente la mucosa gástrica contra las úlceras gástricas inducidas por HCl / etanol, *Vaccinium myrtillus* inhibió los niveles de peróxido de lípidos de una manera dependiente de la concentración y mostró una alta actividad de captación contra el radical anión su peróxido (O_2^-) y el radical hidroxilo (-OH). Las antocianidinas también mostraron actividad de eliminación contra el O_2^- , mientras que solo la delfinidina mostró una alta actividad de eliminación contra el -OH ⁽²²⁾.

Estos hallazgos indican que los efectos protectores de *Vaccinium myrtillus* en la lesión de la mucosa gástrica inducida por HCl / etanol pueden deberse en parte a los efectos antiperoxidativos de las antocianidinas ⁽²²⁾.

Poornima et al, en el año 2015 en Taiwán, Investigaron la Evaluación de las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiulcerosas de *Vaccinium leschenaultii* Wight: un suplemento terapéutico, el presente estudio tuvo como objetivo determinar las actividades antioxidantes, antiinflamatorias y antiulcerogénicas de las hojas y frutos de *Vaccinium leschenaultii* Wight sobre la base del potencial antioxidante, se utilizaron extractos de acetona y metanol de hojas y frutos para evaluar la actividad antiinflamatoria y el efecto protector contra el daño gástrico inducido por etanol en un modelo de rata ⁽²³⁾.

La cuantificación de los metabolitos secundarios muestra que los contenidos fenólicos, de flavonoides y de taninos son más altos en los extractos de metanol de frutas y hojas. El estudio concluyó que las sustancias vegetales como los fenoles totales, los flavonoides junto con un potencial antioxidante apreciable podría ser la evidencia de apoyo para probar las actividades antiinflamatorias y antiulcerosas de La importancia tradicional de esta planta ayudará a revelar el potencial de *Vaccinium leschenaultii* Wight para proporcionar fitoterapéuticos alternativos para la salud humana ⁽²³⁾.

Valle et al, en el año 2012 en Cuba, se estudiaron los efectos de D-002 en úlceras inducidas por aspirina e infiltración de neutrófilos en la mucosa gástrica, teniendo como objetivo investigar el efecto protector del D-002 contra las úlceras inducidas por aspirina y la infiltración de neutrófilos asociada en la mucosa gástrica, las ratas fueron aleatorizadas en seis grupos de 8 ratas cada uno. Un control negativo del vehículo y cinco grupos tratados con aspirina (300 mg / kg): un control positivo,

tratado por vía oral con el vehículo, tres con D-002 (25, 50 y 100 mg / kg, respectivamente) y otro con 10 mg / kg Omeprazol. Cinco horas después del daño inducido se sacrificaron las ratas ⁽²⁴⁾.

Los estómagos se extirparon y abrieron, y las lesiones se examinaron de forma macroscópica y microscópica. Se midieron los índices de úlceras y la infiltración de neutrófilos por áreas de úlceras. El tratamiento oral con D-002 (25-100 mg / kg) protege eficazmente contra las úlceras inducidas por aspirina y disminuye la infiltración de neutrófilos en la mucosa gástrica inducida por la ulceración de aspirina ⁽²⁴⁾.

Mehnaz et al, en el año 2016 en Corea, estudiaron los efectos preventivos y terapéuticos del extracto de arándano (*Vaccinium corymbosum*) contra la colitis ulcerosa inducida por DSS mediante la regulación de mediadores antioxidantes e inflamatorios, el objetivo de este estudio fue determinar si el extracto de arándano que se administra por vía oral podría atenuar o prevenir el desarrollo de la colitis experimental en ratones y a su vez, dilucidar el mecanismo de acción. Ratones hembra Balb / C (n = 7) fueron distribuidos aleatoriamente en grupos que difieren en las condiciones de tratamiento (prevención y tratamiento) y dosis de extracto de arándano (50 mg / kg de peso corporal) ⁽²⁵⁾.

La colitis ulcerosa aguda fue inducida por administración oral de 3% dextrano sulfato de sodio (DSS) durante 7 días en agua potable. Se evaluó la lesión de la mucosa colónica mediante exámenes clínicos, macroscópicas, bioquímicos e

histopatológicos. El extracto de arándano disminuyó significativamente el índice de actividad de la enfermedad y la mejora de la puntuación macroscópica e histológica de dos puntos en comparación con el grupo de colitis ($P < 0,05$). Se vio marcadamente atenuada la acumulación mieloperoxidasa (grupo colitis $54,97 \pm 2,78$ mientras que el grupo de tratamiento $30,78 \pm 1,33$ nmol / mg) y malondialdehído en el colon y la prostaglandina nivel de E2 en suero al tiempo que aumentó los niveles de superóxido dismutasa y catalasa (grupo colitis $11,94 \pm 1,16$ y el extracto de arándano tratamiento $16,49 \pm 0,39$ grupo U / ml) en comparación con el grupo de colitis ($P < 0,05$). Los niveles de ARNm de la COX-2, IFN- γ , IL-1 β , y citoquinas de iNOS se determinaron mediante RT-PCR ⁽²⁵⁾.

El análisis inmunohistoquímico demostró que el extracto de arándano atenúa la expresión de COX-2 e IL-1 β en el tejido del colon. Por otra parte, el extracto de arándano redujo la translocación nuclear de NF-kB según el análisis de inmunofluorescencia. Así, el efecto anti-inflamatorio de extracto de arándano en el sitio colorrectal es el resultado de una serie de mecanismos: anti oxidación, regulación a la baja de la expresión de mediadores inflamatorios y la inhibición de la translocación nuclear de NF-kB ⁽²⁵⁾.

Cueva V, Enriquez V, en el año 2016 en Perú, investigaron el efecto del liofilizado de *vaccinium myrtillus* sobre los niveles de malondialdehido en la lipoperoxidación inducida por fluoxetina en mucosa gástrica de *rattus novergicus* variedad albinus. El efecto del liofilizado de *Vaccinium myrtillus* fue determinado en *Rattus norvegicus* var. albinus con un incremento de radicales libres (malondialdehido) a nivel gástrico,

para ello utilizaron 24 especímenes hembras *Rattus norvegicus var. albinus* dos meses de edad con un peso entre 150-200 g, que fueron distribuidos al azar, en cuatro grupos: Al grupo blanco, se le administro NaCl (cloruro de sodio) 0.9%, grupo control, fluoxetina 25 mg/Kg de peso corporal (p.c) y a los dos grupos problema se le administró fluoxetina 25 mg/Kg más el liofilizado de *Vaccinium myrtillus* en dosis de 40 y 80 mg/Kg p.c respectivamente. La lipoperoxidación en homogeneizado de mucosa gástrica se determinó a través del Método de TBARs (especies reactivas al ácido tiobarbitúrico). Este estudio demostró 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 malondialdehido en la mucosa gástrica de *Rattus norvegicus var. albinus* ($p \leq 0.05$) ⁽²⁶⁾.

En otro estudio de Chirri W, en el año 2013 en Lima, se comparó la acción gastroprotectora del *Plantago major* y el omeprazol sobre la gastritis inducida por la administración de ketorolaco en dosis usuales en la terapia analgésica-antiinflamatoria estomatológica. El objetivo de este estudio fue demostrar que la actividad gastroprotectora del extracto alcohólico de *Plantago major*, frente a la acción gastrolesiva del ketorolaco administrado en dosis terapéuticas estomatológicas tiene una eficacia, igual o superior, a la del omeprazol ⁽²⁷⁾.

Este trabajo se realizó en 30 ratas albinas, las cuales fueron divididas en tres grupos de 10 animales cada uno. El grupo ketorolaco recibió una dosis diaria de 15mg/kg de peso, el grupo ketorolaco + omeprazol, recibió los 15mg/Kg de ketorolaco además de 1mg/Kg de omeprazol y el grupo ketorolaco + extracto alcohólico de *Plantago major*,

recibió los 15mg/Kg de ketorolaco además de 500mg/Kg de extracto alcohólico de *Plantago major*; en los tres grupos se realizó esto por tres días. La evaluación de la actividad gastrolesiva del ketorolaco y la actividad gastroprotectora del omeprazol y extracto alcohólico de *Plantago major* se realizó por medio de conteo de lesiones en los estómagos de las ratas, sometidas a la extracción de estómago, posterior a los tres días de administración de los fármacos ⁽²⁷⁾.

Los estómagos del grupo ketorolaco presentaron un grado de lesión total, que se tomó como el 100% (en número, es un total de 60 lesiones en 10 estómagos) para la investigación. Los estómagos del grupo ketorolaco + omeprazol tuvieron en porcentaje de gastrolesividad de 5% frente al grupo ketorolaco + extracto alcohólico de *Plantago major* el cual tuvo un 3.4% de gastrolesividad. Al aplicarse la prueba estadística de Kruskal-Wallis se evidenció que no existía diferencia significativa entre el nivel de protección gástrica entre el grupo omeprazol y el grupo *Plantago major* ⁽²⁷⁾.

Varas R, en el año 2009 en Perú, realizó un estudio sobre el efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (Hierba mora) en inducción de úlcera gástrica en ratas. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto citoprotector y antisecretor del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) en ratas con úlcera gástrica inducida y observar la presencia de reacciones adversas, empleando 72 ratas divididas en grupos de 6. Para evaluar el efecto citoprotector, la úlcera fue inducida administrando indometacina 30mg/kg; para evaluar el efecto antisecretor se realizó la ligadura de píloro y para evaluar las reacciones adversas se administró el extracto durante 2 meses; las dosis

administradas de extracto fueron de 200mg/kg y 400mg/kg, las cuales fueron comparadas con el omeprazol a dosis de 10mg/kg ⁽²⁸⁾.

Demostó que el tratamiento con extracto de *S. americanum* Mill a dosis de 400mg/kg de peso, presentó efecto citoprotector, disminuyendo en 67% los indicadores de congestión, edema y hemorragia, inducidas con indometacina, sin embargo, el omeprazol disminuyó en 67% los indicadores de congestión y hemorragia y en 100%, el indicador de edema. En ligadura de píloro, el extracto acuoso de *S. americanum* M. a dosis de 400mg/kg de peso, demostró efecto antisecretor disminuyendo el volumen de la secreción gástrica en un 66% y aumentando el pH en un 163%; comparado con omeprazol que disminuyó la secreción gástrica en un 83.6% e incrementó el pH en un 201.5%. En la determinación de efectos adversos, *S. americanum* M. demostró ser seguro a dosis de 400mg/kg de peso. Concluyendo que, en las condiciones experimentales, el extracto acuoso de *S. americanum* M. demostró tener efecto antisecretor y citoprotector en ratas con inducción de úlcera gástrica, y con mínimos efectos adversos ⁽²⁸⁾.

2.2. Bases teóricas de la investigación:

Droga vegetal:

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 demás componentes similares, que se utilizan puras o en mezcla, para la fabricación de medicamentos ⁽²⁹⁾.

Extracto hidroalcohólico:

Es el resultado de macerar una planta o parte de ella en un solvente preparado a partir de un alcohol y agua ⁽³⁰⁾.

Etiología de la úlcera gástrica:

Existe un gran número de factores que predisponen a esta enfermedad tanto internos como externos: Consumo de alcohol, tabaco, malos hábitos alimenticios, radicales libres, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, infecciones por la bacteria *Helicobacter pylori*; siendo estos últimos considerados como causantes de la úlcera gástrica, el estrés y las comidas picantes no causan úlceras gástricas, pero pueden llegar a empeorarlas ⁽³¹⁾.

Fisiopatología de la úlcera gástrica:

El reflujo duodeno-gástrico erosiona la mucosa del estómago. Los responsables de dicho daño son las sales biliares, que en conjunto con la lisolecitina rompen la barrera dañando la mucosa gástrica. La ruptura de la barrera de la mucosa gástrica modifica la difusión de los hidrogeniones produce vasodilatación y se libera histamina produciendo edema e hiperemia ⁽³²⁾.

Úlcera gástrica:

Es una lesión abierta en el estómago, la cual se produce posterior a la inflamación gástrica, esta herida es de etiología múltiple y a menudo se asocia con gastritis crónica ⁽³²⁾.

Úlcera gástrica inducida por aines:

Los factores de riesgo para la toxicidad gastrointestinal por el uso de AINES incluyen la edad avanzada; uso crónico o en altas dosis; uso conjunto con anticoagulantes o corticosteroides o antecedentes de úlcera ⁽³²⁾.

Gastritis:

Es una inflamación en el estómago que puede ser aguda o crónica y es causada por múltiples causas, puede afectar solo a una parte del estómago o a toda la mucosa gástrica produciendo sangrados y un riesgo de sufrir cáncer de estómago ⁽³²⁾.

Gastritis aguda:

Es la irritación del estómago, afectan únicamente a la mucosa gástrica, es totalmente curable, dura algunos días y desaparece un tratamiento adecuado, se evita que el paciente empeore y se produzca una úlcera ⁽³²⁾.

Gastritis crónica:

Es la inflamación gástrica, originada por múltiples factores y diferentes mecanismos patogénicos, esta inflamación dura más de 3 meses, presenta una evolución lenta y muchas veces asintomática, que puede llevar a una atrofia gástrica ⁽³²⁾.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ÚLCERA GÁSTRICA:

Las terapias destinadas a proteger la mucosa gástrica incluyen: Los antagonistas del receptor de histamina H₂, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Las recomendaciones se resumen en que los AINES son apropiados para pacientes con bajo riesgo de complicaciones gastrointestinales, mientras que la terapia con un IBP o misoprostol es preferible para pacientes con factores de riesgo gastrointestinales ⁽³³⁾.

Fármacos antihistamínicos H₂:

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 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 ⁽³³⁾.

Inhibidores de la bomba de protones:

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H⁺/K⁺-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Disminuyen, por tanto, la secreción ácida al actuar en el último eslabón fisiológico del proceso. Aunque la semivida en plasma es corta (de 1 a 2 horas) su efecto es más prolongado debido a que la inhibición irreversible requiere la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida. La máxima supresión ácida se alcanza, en promedio, a los 3 días de tratamiento ⁽³⁴⁾.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA ÚLCERA GÁSTRICA:

Fitoterapia:

Es la utilización de plantas medicinales con fines terapéuticos y que utiliza una variedad de estructuras y complejos vegetales para su efecto, los remedios a base de plantas a menudo son efectivos en el tratamiento de úlceras gástricas, funcionan inhibiendo el crecimiento de la bacteria *H. pylori* o protegiendo el revestimiento de la mucosa de sustancias corrosivas ⁽³⁵⁾.

Vaccinium corymbosum L.

Definición:

Es una planta del género *Vaccinium*, que incluye muchos arbustos silvestres productores de bayas comestibles redondas y con vértices brillantes. Los frutos, que nacen en racimos, son blancos al principio y a medida que van madurando se tornan rojizo-purpúreos para convertirse en azules cuando están completamente maduros. Por su dulce sabor se utilizan para elaborar jaleas, mermeladas, vinos, pasteles y diversos platos dulces ⁽³⁶⁾.

Hábitat:

En su mayoría se cultivan y cosechan en el estado de Puebla, Zacatlan y sierra, de Puebla y Colindancia, esta especie es originaria de Estados Unidos, los frutos de las plantas silvestres, son más pequeños y caros que los de las cultivadas, son apreciados por su sabor y color intenso ⁽³⁶⁾.

Descripción botánica ⁽³⁶⁾:

Reino: *Plantae*

División: *Magnoliophyta*

Clase: *Magnoliopsida*

Orden: *Ericales*

Familia: *Ericaceae*

Género: *Vaccinium*

Especie: *V. corymbosum*

Composición química:

Vaccinium corymbosum contiene antioxidantes en los frutos, incluyen sustancias como el folato, los compuestos, vitamina C, y los flavonoides, el hiperósido y la epicatequina y proantocianidinas, que son las que se encuentran en mayor cantidad. La delfinidina y la malvidina son las antocianinas más importantes en *Vaccinium corymbosum* ⁽³⁶⁾.

III. HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS AFIRMATIVA:

El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) presenta mayor efecto gastroprotector comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*

HIPÓTESIS NULA:

El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) presenta menor efecto gastroprotector comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*

IV. METODOLOGÍA:

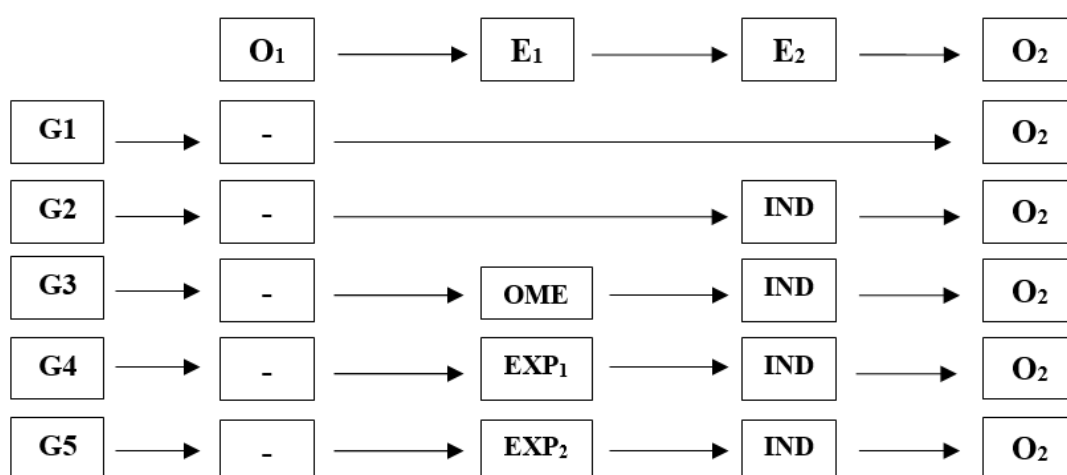
4.1 Tipo y nivel de la investigación:

Tipo: Aplicada - Cuantitativa

Nivel: Explicativo – Transversal

4.2 Diseño de la investigación:

En el diseño de investigación fue experimental, se formó cinco grupos de 06 *rattus rattus var. albinus*, distribuidos de manera aleatoria, de la siguiente manera:



Donde:

O₁ = Observación 1: Evaluación inicial de la mucosa gástrica.

E₁ = Estimulo 1: Protección a la mucosa gástrica.

E₂ = Estimulo 2: Daño a la mucosa gástrica con indometacina (120 mg/kg/pc).

O₂ = Observación 2: Evaluación final de la mucosa gástrica, expresado en el número de úlceras.

G₁ = Grupo Blanco: Tratado únicamente con agua destilada 1mL/kg/pc.

G₂ = Grupo control: Indometacina (120 mg/kg/pc).

G₃ = Grupo estándar: Omeprazol (20 mg/kg/pc) + indometacina (120 mg/kg/pc).

G₄ = Grupo experimental 1: Extracto hidroalcohólico (EHA) de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 400 mg/kg/pc + Indometacina (120 mg/kg/pc).

G₅ = Grupo experimental 2 Extracto hidroalcohólico (EHA) de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 600 mg/kg/pc + Indometacina (120 mg/kg/pc).

4.3 Población y muestra:

Población:

Vegetal:

Formada por frutos de *Vaccinium corymbosum* (arándano) recolectados de la provincia de Virú, Dpto. La Libertad, se seleccionaron frutos de *Vaccinium corymbosum* con características organolépticas óptimas (maduros, sanos, frescos, completos, con olor, color, sabor característico).

Animal:

Formada por *Rattus rattus var. albinus*. Con peso de 200 ± 10 g seleccionados, las mismas que fueron adquiridos en el Bioterio de la Universidad Cayetano Heredia cumpliendo con todos los requisitos de bioseguridad en el manejo de animales de experimentación.

Muestra:

- **Vegetal:**

Extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum*.

- **Animal:**

Formada por 30 *Rattus rattus var. albinus*.

4.4. Definición y operacionalización de variables e indicadores:

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de medición
<p>Independiente: Extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano)</p>	<p>Concentrado de principios activos distribuidos en un determinado volumen.</p>	<p>Producto que se obtiene a través de la maceración, filtración y secado de los frutos de <i>vaccinium corymbosum</i> utilizando alcohol a 70°C</p>	<p>Extracto hidroalcohólico a dosis de 400 mg/kg/pc en el grupo experimental 1 y a dosis de 600 mg/kg/pc en el grupo experimental 2</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p>
<p>Dependiente: Efecto gastroprotector</p>	<p>Que protege la mucosa gástrica de agentes agresivos e irritantes.</p>	<p>Determinado por la reducción del número de úlceras gástricas.</p>	<p>*Número de úlceras *Tamaño de úlceras, medida en mm con el vernier</p>	<p>Variable cuantitativa de razón</p>

4.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Recolección de la muestra:

El material vegetal se recolectó en la provincia de Virú, departamento de La Libertad. Los frutos recolectados serán herborizados e identificados según los requerimientos del Herbario Antenor Orrego (HAO) de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

Preparación del extracto hidroalcohólico:

Se pesó 100 g de frutos enteros frescos de *vaccinium corymbosum*, utilizando la balanza analítica (OHAUS STANDARD AS 200), luego se lavó con agua corriente y se vertió a un balón de 250 mL de capacidad, enseguida se agregó 300 mL de etanol 70 °GL, cubriendo completamente la muestra y se dejó macerar en un frasco de color ámbar bajo sombra, por un periodo de 7 días, agitando esporádicamente durante los primeros días, pasado el tiempo se filtró la solución con papel filtro (WATHMAN N°1), el extracto se colocó en una fuente limpia y estéril, seguidamente fue llevada a la estufa (MEMMERT -TV 305.), para evaporar el alcohol hasta que quede completamente seca, a una temperatura de 40°C y haciendo los cálculos por diferencia de pesos se logró conseguir un extracto hidroalcohólico al 25.72% p/v, el cual se mantuvo a una temperatura de 1-5°C en un frasco ámbar herméticamente cerrado y refrigerado impidiendo la exposición a la luz solar para evitar su degradación ^(37,38).

Determinación de sólidos totales de *vaccinium corymbosum*:

- Se secó las cápsulas de evaporación en la estufa (MEMMERT) a 102°C, luego se dejó secar en el desecador durante 30 minutos.
- Antes de tomar la muestra, se homogenizó para la correcta repartición de los metabolitos.
- Taramos la balanza OHAUS a 0 y luego pesamos la cápsula de evaporación N° 01 y la cápsula de evaporación N° 02 previamente marcadas y anotamos el peso de cada una.
- Luego se pesó 2ml del extracto hidroalcohólico en la cápsula N° 01 y 2ml en la cápsula N° 02.
- Se colocó ambas capsulas N° 01 Y N° 02 respectivamente, en baño a maría a 100°C durante 30 minutos.
- Luego se llevó las cápsulas a la estufa a una temperatura de 102°C por 2 horas.
- Finalmente se llevó ambas cápsulas al desecador durante 30 minutos y luego pesamos y registramos el peso final de ambas cápsulas.

Cálculos para la concentración del extracto hidroalcohólico de *vaccinium corymbosum*:

CAPSULA N° 01

$$\% \text{ ST} = \frac{\text{PF} - \text{PC}}{\text{CM}} \times 100$$

$$\% \text{ ST} = \frac{16.8009 \text{ G} - 16.5474\text{G}}{2\text{ml}} \times 100$$

$$\% \text{ ST} = \frac{0.2535 \text{ G}}{2\text{ml}} \times 100$$

%ST = 12.675% de sólidos

Donde:

% ST = Porcentaje de sólidos totales

PF = Peso final.

PC = Peso cristalizado.

CM = Cantidad de la muestra.

CAPSULA N° 02

$$\% ST = \frac{PF - PC}{CM} \times 100$$

$$\% ST = \frac{18.3946G - 18.1337G}{2ml} \times 100$$

$$\% ST = \frac{0.2609 G}{2ml} \times 100$$

%ST = 13.045% de sólidos

CÁPSULA N° 01 + CÁPSULA N° 02

$$12.675\% + 13.045\% = \boxed{25.72\%} \longrightarrow \text{Concentración del extracto}$$

25.72 Gramos disueltos en 100ml

Cálculos para la dosis del extracto hidroalcohólico de *vaccinium corymbosum*.

CÁPSULA N° 01

Peso final extracto blando = 16.8009 g -

Peso inicial (cápsula evaporada) = 16.5474 g

Peso final = 0.2535 g

CÁPSULA N° 02

Peso final extracto blando = 18.3946 g-

Peso inicial (cápsula evaporada) = 18.1337 g

Peso final = 0.2609 g

CÁPSULA N° 01 + CÁPSULA N° 02

$$0.2535 \text{ g} + 0.2609 \text{ g} = 0.5144 \text{ g} / 2\text{ml}$$

= 0.2572 g/ml	→ Dosis del extracto de <i>vaccinium corymbosum</i>
----------------------	---

= 257.2 mg/ml	→ Dosis del extracto de <i>vaccinium corymbosum</i>
----------------------	---

Después de obtener la concentración del EHA del fruto de *vaccinium corymbosum* (25.72 g) disueltos en 100ml de agua estéril, se pasó a realizar los cálculos con una regla de tres simples con el peso de cada espécimen en dosis de 400 y 600 mg/kg de peso, convirtiendo de gramos a miligramos y obteniendo una dosis de 257.2 mg/ml (37,38).

Procedimientos a realizar:

Inducción del daño ulcerativo:

Las úlceras gástricas fueron inducidas con la administración de indometacina a dosis de 120 mg/kg pc. Colocados por vía intraperitoneal (V.I.P) por 02 veces, separadas por un lapso de 12 horas entre cada dosis (37).

Grupo blanco:

Formado por 06 *Rattus rattus var. albinus* entre 220 ± 10 g agrupadas aleatoriamente con alimento y agua a libre demanda, siendo sacrificados después de 4 días, apoyados con Pentobarbital sódico en dosis de 100 mg/kg/pc vía intraperitoneal, para comparar los estómagos sanos con los diferentes grupos de experimentación que recibieron tratamiento (37).

Grupo control:

Formado por 06 *rattus rattus var. albinus* entre 220 ± 10 g agrupadas aleatoriamente, con alimento y agua a libre demanda, a las cuales se les administró indometacina, a dosis de 120 mg/kg/ pc. Por vía intraperitoneal en 2 dosis separadas por un lapso de 12 horas entre una y otra, para su posterior sacrificio, después de 6 horas apoyados con Pentobarbital sódico en dosis de 100 mg/kg/pc vía intraperitoneal (37).

Grupo estándar:

Formado por 06 ratas agrupadas al azar con un peso entre 200 ± 10 g con alimento y agua a libre demanda. A las cuales se les administró omeprazol a dosis de 20 mg/kg pc. Por vía oral apoyados con una sonda orogástrica durante 4 días, al quinto día, en ayunas se le administró Indometacina (120 mg/kg pc.) colocados por vía intraperitoneal en 2 dosis separados por un lapso de 12 horas entre una y otra. Previo a cada dosis de indometacina (60 minutos antes) se le administró omeprazol a dosis (20 mg/kg pc.) por vía oral, para su posterior sacrificio después de 6 horas apoyados con Pentobarbital sódico en dosis de 100 mg/kg/pc. Por vía intraperitoneal ^(37,38).

Grupo experimental 1:

Formado por 06 ratas agrupadas al azar con un peso entre 200 ± 10 g con alimento y agua a libre demanda. A las cuales se les administró el extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 400 mg/kg pc. Por vía oral apoyados con una sonda orogástrica por 4 días, al quinto día, en ayunas se le administró Indometacina (120 mg/kg pc.) colocados por vía I.P en dos dosis separados por un lapso de 12 horas entre una y otra. Previo a cada dosis de indometacina (60 minutos antes) se les administró el extracto hidroalcohólico de *vaccinium corymbosum* a dosis (400 mg/kg pc.) vía oral, para su posterior sacrificio después de 6 horas apoyados con Pentobarbital sódico en dosis de 100 mg/kg/pc. Por vía intraperitoneal ^(37,38).

Grupo experimental 2:

Formado por 06 ratas agrupadas al azar con un peso entre 200 ± 10 g con alimento y agua a libre demanda. A las cuales se les administró el extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 600 mg/kg pc. Por vía oral apoyados con una sonda oro gástrica por 4 días, al quinto día, en ayunas se le administró Indometacina (120

mg/kg pc.) colocados por V.I.P en dos dosis separados por un lapso de 12 horas entre una y otra. Previo a cada dosis de indometacina (60 minutos antes) se les administró el extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (600 mg/kg/pc), vía oral, para su posterior sacrificio después de 6 horas apoyadas con Pentobarbital sódico en dosis de 100 mg/kg/pc. Por vía intraperitoneal ^(37,38).

Evaluación de la actividad gastroprotectora:

Se hará la determinación de la actividad gastroprotectora, según la técnica de O'Brien, con modificación en la dosis de indometacina. Veinticuatro horas antes del ensayo se le sometió a ayuno, recibiendo agua a libertad. La actividad protectora será evaluada considerando el número y tamaño de úlceras (lesiones gástricas), por tratarse de una variable cuantitativa, permite determinar la eficacia del efecto protector, definida como la reducción del número de ulceraciones gástricas ^(37,38).

Examen de ulceraciones gástricas en los animales:

Luego de la inducción de la úlcera gástrica con indometacina a dosis de 120 mg/kg de peso; después de seis horas los animales fueron sacrificados con la administración de pentobarbital sódico con una dosis de 100mg/kg de peso que varía según el peso de cada espécimen, por vía intraperitoneal, luego se abrió con mucho cuidado, se ligó el estómago por encima del cardias y por debajo del píloro, se removi6 cada estómago intacto, procediéndose al corte a lo largo de la curvatura mayor del estómago, lavándose cuidadosamente varias veces con una corriente suave de solución salina fisiológica para luego extenderlas en una plancha de tecnopor y fijarlas con alfileres para su evaluación. Enseguida se procedió a cuantificar el número de úlceras producidas por la indometacina, midiéndose cada lesión en milímetros con la ayuda de un vernier ^(37,38).

Material biológico:

El espécimen de experimentación estuvo formado por *Rattus rattus var. albinus*. Los animales fueron adquiridos en el Bioterio de la Universidad Cayetano Heredia cumpliendo con todos los requisitos de bioseguridad en el manejo de animales de experimentación. Los mismos que estuvieron divididos en 5 grupos y cada uno constituido por 6 espécimen, distribuidos aleatoriamente, 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 agua y alimento balanceado ⁽³⁹⁾.

4.6. Plan de análisis:

Luego de la ejecución del diseño experimental, los datos obtenidos fueron ordenados y analizados en una hoja de cálculo en MS-Excel, luego se realizó la prueba estadística de análisis de varianza (ANOVA), con un valor de significancia de $p \leq 0.05$, para comparar todos los grupos de estudio y la prueba T-STUDENT para comparar 2 grupos de estudio, evaluados en la base estadística del SPSS VERSIÓN 20.0

4.7. Matriz de consistencia:

Titulo	Problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de la investigación	variables	Definición conceptual	indicadores y escala de medición	plan de análisis
<p>Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con Indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	<p>¿Presentará mayor efecto gastroprotector el extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>?</p>	<p>Objetivo general: Determinar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Objetivos específicos: *Evaluar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) en dosis de 400 y 600 mg/kg/pc sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>, en función al número de úlceras. *Comparar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) en dosis de 400 y 600 mg/kg/pc frente a omeprazol, sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	<p>Hipótesis afirmativa: El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) presenta mayor efecto gastroprotector comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Hipótesis nula: El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) presenta menor efecto gastroprotector comparado con omeprazol sobre úlcera gástrica inducidas con indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	<p>El trabajo de investigación fue de diseño experimental, tipo aplicada-cuantitativa nivel explicativo - transversal.</p>	<p>Independiente: Extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano).</p> <p>Dependiente: Efecto gastroprotector.</p>	<p>Concentrado de principios activos distribuidos en un determinado volumen.</p> <p>Que protege la mucosa gástrica de agentes agresivos e irritantes.</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p> <p>Variable cuantitativa de razón</p>	<p>Se realizó la prueba estadística de análisis de varianza (ANOVA), con un valor de significancia de $p \leq 0.05$, para comparar todos los grupos de estudio y la prueba T-STUDENT para comparar 2 grupos de estudio, evaluados en la base estadística del SPSS VERSIÓN 20.0</p>

4.7. Principios éticos:

En esta investigación se trabajó teniendo en cuenta los protocolos para la manipulación y eliminación de los animales de experimentación y respetando los principios que rigen la actividad de investigación de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, Aprobado por acuerdo del Consejo Universitario con Resolución N° 0108-2016-CU-ULADECH Católica, la cual establece que, en toda investigación debe realizarse una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios probables, respetando la dignidad de los animales y cuidando el medio ambiente, plantas, animales y las personas implicadas en el desarrollo del trabajo, con el fin de evitar daños, maximizando los beneficios sin ocasionar dolor ⁽⁴⁰⁾.

V. RESULTADOS:

5.1. Resultados:

TABLA 1: Evaluación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (arándano) en dosis de 400 y 600 mg/kg/pc sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*, en función al número de úlceras.

GRUPOS DE TRATAMIENTO	DEL NÚMERO DE ÚLCERAS			SIGNIFICANCIA (P)
	X	±	DS	
agua y dieta	0.0	±	0.0	
omeprazol 20 mg/kg/pc	5.2	±	0.8	
indometacina 120 mg/kg/pc	15.2	±	3.4	
Extracto de <i>vaccinium corymbosum</i> 400 mg/kg + indometacina)	8.7	±	1.6	0.000*
Extracto de <i>vaccinium corymbosum</i> 600 mg/kg + indometacina	7.2.	±	1.2	

*ANOVA; P < 0.05.

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

TABLA 2: Comparación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico (EHA) del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) en dosis de 400 y 600 mg/kg/pc frente a omeprazol, sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*.

GRUPOS DE TRATAMIENTO	SIGNIFICANCIA (P)
Indometacina 120 mg/kg/pc Vs EHA de <i>vaccinium corymbosum</i> 400 mg/kg/pc	0.000*
Indometacina 120 mg/kg/pc Vs EHA de <i>vaccinium corymbosum</i> 600 mg/kg/pc	0.000*
Indometacina 120 mg/kg/pc Vs omeprazol 20 mg/kg/pc	0.001*
omeprazol 20 mg/kg/pc Vs EHA de <i>vaccinium corymbosum</i> 400 mg/kg	0.068*
omeprazol 20 mg/kg/pc Vs EHA de <i>vaccinium corymbosum</i> 600 mg/kg	0.071*
EHA de <i>vaccinium corymbosum</i> 400 mg/kg Vs EHA de <i>vaccinium corymbosum</i> 600 mg/kg	0.083*

*T – STUDENT; P > 0.05.

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

5.2. Análisis de resultados:

En la tabla 1, se observa los valores promedio y desviación estándar del número de úlceras en los grupos de estudio, producidas después de la inducción con indometacina en *rattus rattus var. albinus*, donde el grupo control es el que presenta mayor número de úlceras en la mucosa gástrica con 15.2 ± 3.4 , estos valores estarían relacionados con el daño causado en la mucosa después de la administración de indometacina, tal como lo describió Quintero ⁽⁴¹⁾, los AINES alteran los distintos elementos de la barrera mucosa gástrica, de forma preepitelial alteran la composición de la capa de moco, al inhibir la secreción de bicarbonato, así como la síntesis y secreción de moco por las células epiteliales superficiales, como consecuencia se produce disminución del gradiente de pH a través de la capa de moco bicarbonato y una mayor exposición de las células epiteliales a la acción del ácido gástrico ⁽⁴²⁾, la inducción con indometacina genera lesiones gástricas en la mucosa a gran escala, referidas como aquellas lesiones compatibles con necrosis local, hiperemia, enrojecimiento, hemorragia y úlceras; lo cual nos da como resultado un mayor número de úlceras gástricas en comparación al grupo blanco, al cual no se le administro ningún tratamiento, mostrando que existe diferencia significativa ($p < 0.05$). En otro estudio Toledo ⁽⁴³⁾, manifiesta que el daño ulcerogénico se encuentra relacionado con el acople a receptores de Serotonina, adrenalina e histamina. Además, según Céspedes et al ⁽⁴⁴⁾, el daño en la mucosa gástrica por AINES, ocasiona una elevada peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, originando abundante producción de radicales libres del tipo lipoperóxido y peróxido, generándose un fallo de los mecanismos antioxidantes para prevenir la producción excesiva de estos,

ocasionando una inestabilidad de la membrana plasmática de las células parietales, lo cual produce trastornos en el transporte de iones, como son ingreso masivo de agua, sodio y calcio, ocasionando consecuencias deletéreas para las células, que pueden llegar hasta su ruptura y muerte ⁽⁴⁵⁾.

En el grupo experimental 1 y 2 se encontraron 8.7 ± 1.6 y 7.2 ± 1.2 respectivamente, estos valores nos muestran una disminución en el número de úlceras en la mucosa gástrica de estos grupos tratados con el extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum*, estos resultados podrían deberse, según lo describe Arteaga et al ⁽⁴⁶⁾, al efecto de los Fitoconstituyentes de *Vaccinium corymbosum*, siendo los metabolitos: antocianinas, proantocianinas, flavonoides y los compuestos fenólicos que actúan, produciendo aumento del contenido mucosal de prostaglandinas, disminución de la secreción de histamina, eliminación de radicales libres, aumento de la perfusión vascular y reducción de la adherencia leucocitaria, inhibiendo a los radicales libres y aumentando la capacidad antioxidante que logra estabilizar el intercambio de hidrogeniones en la membrana de la pared gástrica.

Zapata ⁽⁴⁷⁾, refiere que la contribución de los compuestos fenólicos individuales a la capacidad antioxidante de *Vaccinium corymbosum* (arándano) fue generalmente dependiente de su estructura y el contenido en las bayas de los fenoles como la quercetina y cianidina, comparado con el estudio de Venéreo ⁽⁴⁸⁾, quien afirma que los radicales libres están involucrados en el origen de las erosiones gástricas inducidas, 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. Además, Whittle ⁽⁴⁹⁾, describe que los

radicales libres y los neutrófilos también pueden liberar proteasas que pueden contribuir a la ulceración gastrointestinal y a los cambios en la permeabilidad de la mucosa.

Vaccinium corymbosum según Rodarte et al ⁽⁵⁰⁾, reportó un alto contenido de la enzima polifenol oxidasa que presenta una alta actividad antioxidante en procesos de lipoperoxidación, teniendo en cuenta que dentro de los, mecanismos que explican las ulceraciones por indometacina la generación de radicales libres es una de las más importantes.

En la tabla 2, se puede observar las significancias en las comparaciones de los grupos de estudio, donde las únicas diferencias con respecto al número de ulceraciones están claramente definidas entre el grupo control y los grupos de ratas que se aplicó Omeprazol o Extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a 400 y 600mg/kg/pc, ya que existió una disminución en el número de ulceraciones en los grupos que se les administró gastro protectores y no existe diferencia significativa ($P > 0.05$), con respecto al número de ulceraciones en el grupo de ratas que se les administró Omeprazol y al que se le administró Extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum*, lo que estaría indicando que ambos tratamientos son efectivos. Los efectos observados en el número de úlceras comparados con el grupo blanco y con el fármaco estándar (omeprazol) utilizado en este estudio, fueron muy favorables, ya que este fármaco basa su eficacia anti ulcerosa en la inhibición de la bomba de potasio/protones o hidrogeniones (la ATPasa - H^+/K^+), que constituye el elemento principal del mecanismo secretor de ácido en el estómago ⁽⁵¹⁾. Tal como lo indica Yeomans ⁽⁵²⁾, la inhibición enzimática es irreversible; por tanto, el efecto terapéutico dura mucho más de lo que podría esperarse de la corta semivida biológica

de los medicamentos, y permite una sola administración al día. Actúan inhibiendo el mecanismo único por el cual las células parietales gástricas liberan hidrogeniones al jugo gástrico, intercambiándolos por potasio, con independencia del estímulo que haya sufrido la célula parietal. Esto podría explicar la disminución de ulceraciones en el grupo tratado con Omeprazol y al compararlo con los grupos experimentales que fueron tratados con *Vaccinium corymbosum*, la diferencia entre estos grupos es mínima (no significativa), aun así, el extracto logró reducir el número de ulceraciones, lo que podría deberse a los metabolitos presentes en el arándano, como se mencionó anteriormente no sólo tienen actividad antiinflamatoria, sino también actividad antioxidante ^(53,54).

VI. CONCLUSIONES:

- Se determinó que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) a dosis de 400 y 600 mg/kg/pc presenta efecto gastroprotector, reduciendo el número de úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*.
- Se comparó el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (Arándano) a dosis de 400 y 600 mg/kg/pc frente a omeprazol a dosis de 20 mg/kg/pc, demostrando que el omeprazol presenta mayor efecto gastroprotector sobre úlcera gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*.

ASPECTOS COMPLEMENTARIOS:

- Se recomienda administrar y comparar nuevas dosis del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) para analizar si la reducción en el número de las ulceraciones gástricas se produce por la dosis o por el tiempo de administración.
- Comparar los resultados obtenidos con el fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) con otros frutos de la misma familia o con características fitoquímicas similares.
- Aislar metabolitos activos que pudieran ser los responsables del efecto en la reducción de las ulceraciones gástricas.
- Realizar estudios farmacológicos de la especie vegetal *Vaccinium corymbosum* (Arándano), para otorgarle sustento científico a las propiedades medicinales que se le atribuyen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gallegos M. Las plantas medicinales: Principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. An. Fac. med. [Internet]. 2016 oct [citado 2019 Jul 07]; 77(4): 327-332. Disponible en: http://www.scielo.org.pescielo.php?script=sci_arttext&pid=S102555832016000400002&lng=es
2. Vieyle C et al. Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. Rev Biomed. 2004; 15(2) :123-136.
3. Izaguirre et al. De la herbolaria medicinal novohispana a los inicios de estudios botánico-farmacológicos sistematizados (bosquejo histórico). Arch. Cardiol. Méx. [Internet]. 2009. [citado 2019 jul 03]; 79(Suppl 2): 95-101. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140599402009000600018&lng=es
4. Urióstegui A, Díaz A, Solano I. Principales plantas curativas empleadas en comunidad guerrerense. En: Sánchez A, León L (Coord.). El futuro del desarrollo regional sustentable, territorio, sociedad y gobierno. México: Universidad Veracruzana-Asociación Mexicana de Ciencias para el Desarrollo Regional-Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
5. Rodríguez N, Pérez J, Iglesias J, Gallego R, Veiga B. Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica. Acta Farmacêutica portuguesa 2015; 4(1): 42-52. Disponible en: <http://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/59>.

6. Vega A, Remedios naturales: Las 100 mejores plantas medicinales para tu salud. Madrid: Ediciones I; 2013.
7. Ramírez A, Sánchez R. Helicobacter pylori y cáncer gástrico. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2008 jul [citado 2019 Jul 07]; 28(3): 258-266. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292008000300008&lng=es.
8. Cilleruelo M, Fernández S. Gastritis. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP: Ulcus gástrico y duodenal, Rev Gastroenterol. 2013; 10 (2): 85-91.
9. Valdivia M, et al. Gastritis y gastropatías. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2011. [citado 2019 jul 04]; 31(1): 38-48. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292011000100008&lng=es.
10. Marco J, Koninckx M, Pérez I, Faus M, Fuster R. Análisis transversal de series de casos retrospectivos de hospitalizaciones por gastropatía causadas por tratamiento antiinflamatorio no esteroideo: factores de riesgo y gastroprotección utilizar. Eur J Hosp Pharm. 2017; 24 (6): 355-360.
11. Dixon M et al. Clasification and grading of gastritis. The updated Sydney System. Internacional Workshop on the histopathology of gastritis, Am J Surg Pathol. 1996; 20 (5):11-61.
12. Calvo J. Rodríguez E. Tratamiento de la úlcera péptica. Medifam [Internet]. 2002 mayo [citado 2019 Jul 07]; 12(5): 14-24. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113157682002000500002&lng=es.

13. Ramírez A, Mendoza D, Leey J, Guerra J. Estudio del *Helicobacter pylori* en el Perú. *Rev. Perú. med. exp. salud publica* [Internet]. 2002 oct [citado 2018 jun 12]; 19(4): 209-214. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342002000400009&lng=es.
14. Lanas A, Fernández A, Sáinz A. Trastornos relacionados con la secreción gástrica ácida. En: IIS Aragón, Editor. *Estómago*. 18ava Edición. Zaragoza: CIBERehd; 2018. Pág. 271-280.
15. Montes P, Salazar S, Monge E. Cambios en la epidemiología de la Úlcera Péptica y su relación con la infección con *Helicobacter Pylori*. Hospital Daniel Carrión 2000-2005. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2007. [citado 2019 jul 07]; 27(4): 382-388. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292007000400007&lng=es.
16. Casanova G et al. Úlcera duodenal dolor típico y atípico, historia natural, revisión: 1987 - 2014. *Gen* [Internet]. 2017. [citado 2019 jul 17]; 71(1): 02-10. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S001635032017000100002&lng=es.
17. Tomás S. Farmacología de los antiulcerosos. *Rev Cient.* [Internet]. 2017. [consultado 09 Jul 2018]; 14(2). Disponible en: <http://emergencias.portalsemes.org/descargar/farmacología-de-losantiulcerosos/forcedownload/>.
18. Gallegos M, Gallegos D. Plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de enfermedades de la piel en comunidades rurales de la provincia de Los Ríos Ecuador. *An. Fac. med.* [Internet]. 2017. [citado 2019 jun 25]; 78(3): 315-321.

Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S102555832017000300011&lng=es>.

19. Collado J. Identificación de los polifenoles en zumos de frutas rojas. [Tesis doctoral]. Cartagena: Especialidad en Investigación. Ingeniería Ambiental y de Procesos Químicos y Biotecnológicos. Universidad Politécnica de Cartagena; 2011.
20. Boffill M, Martín M, Mecanismos del efecto gastroprotector de la pulpa del fruto verde de la Musa ABB. Med. Elect. [Internet]. 2018. [citado 2019 jul 15]; 22(1): 230-243. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930432018000100006
21. Echavarría A et al. Evaluación de la capacidad antioxidante y metabolitos secundarios de extractos de dieciséis plantas medicinales. Rev. Ciencia UNEMI. [Internet]. 2016. [citado 2018 jun 11]; 9(20): 29-35. Disponible en: <file:///C:/Users/HP/Downloads/DialnetEvaluacionDeLaCapacidadAntioxidanteYMetabolitosSec-5774771.Pdf>
22. Ogawa K, Oyagi A, Tanaka J, Kobayashi S, Hara H. The Protective Effect and Action Mechanism of *Vaccinium myrtillus L.* on Gastric Ulcer in Mice. Phytotherapyresearch. 2011; 25 (8): 1105-1261.
23. Poornima N, Revathi P, Parimelazhagan T. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antiulcer properties of *Vaccinium leschenaultii* Wight: A therapeutic supplement. Journal of Food and Drug Analysis. 2015; 23 (3):376-386.

24. Valle C et al. Effects of D-002 on aspirin-induced ulcers and neutrophil infiltration on the gastric mucosa. Rev cubana Farm [Internet]. 2012. [citado 2018 Dic 05]; 46(2): 249-258. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152012000200012&lng=es.
25. Mehnaz et al. Preventive and therapeutic effects of blueberry (*Vaccinium corymbosum*) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2016; 28 (2): 103-113.
26. Cueva V, Enriquez V. Efecto del liofilizado de *vaccinium myrtillus* sobre los niveles de malonilaldehído en la lipoperoxidación inducida por fluoxetina en mucosa gástrica de *rattus norvegicus* variedad *albinus*. [Tesis pregrado]. Trujillo: Escuela académico profesional de farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo; 2016.
27. Chirri W. Estudio comparativo de la acción gastroprotectora del *Plantago major* y el omeprazol sobre la gastritis inducida por la administración de ketorolaco en dosis usuales en la terapia analgésica-antiinflamatoria estomatológica. [Tesis pregrado]. Lima: Escuela profesional de Odontología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013.
28. Varas R. Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (Hierba mora) en inducción de úlcera gástrica en ratas. [Tesis doctoral]. Lima: Escuela académico profesional de farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009.

29. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Revista médica de Chile*. [Internet]. 2010. [citado 2019 ene 05]; 138(2): 1288-1293. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034998872010001100014&lng=es.
30. González A. obtención de aceites esenciales y extractos etanolicos de plantas de las amazonas. [Tesis pregrado]. Bogotá: Tecnología en Alimentos, Universidad Nacional de Colombia Sede Manizales; 2004.
31. Sánchez J, Irineo G. Bernal F. Peraza G. Infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con el consumo de alcohol. Estudio de casos y controles. *Revista de gastroenterología de México*. [Internet]. 2013. [citado 2018 jul 05]; 78(3):144-150. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-S0375090613000566>.
32. Valdivia M. Gastritis y gastropatías. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2011. [citado 2018 jul 10]; 31(1): 38-48. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292011000100008&lng=es.
33. Chávez N, Nivia D. Uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2 de histamina como profilaxis en úlceras por estrés: ¿una práctica justificada? *Rev. Colomb. Enferm.* [Internet]. 2015. [citado 2019 jul 10]; 11(10): 82-92. Disponible en: <file:///C:/Users/HP/Downloads/Dialnet-UsoDeInhibidoresDeLaBombaDeProtonesYAntagonistasDe-6547184.pdf>.
34. Oscanoa T. Seguridad de los Inhibidores de la bomba de protones. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2011. [citado 2019 Jul 15]; 31(1): 49-55.

Disponible:http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292011000100009&lng=es.

35. Bucciarelli A, Skiliar M. Plantas medicinales de Argentina con actividad gastroprotectora. Rev Ars Pharm [Internet]. 2007. [citado 2019 nov15]; 48 (4): 361-369. Disponible en: [<http://hdl.handle.net/10481/27882>].
36. Guirado C, et al. Fitoquímica del género Vaccinium (Ericaceae). Rev Cubana Plant Med [Internet]. 2008. [citado 2019 Oct 18]; 13(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962008000300003&lng=es.
37. Huamán J, Raez E, Quino M, Rodríguez J. Efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*). Rev. Perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2013. [citado 2019 jul 07]; 30(4): 608-615. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342013000400011&lng=es.
38. Borja K. Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. ‘chinchilcuma’. [Tesis pregrado]. Lima: Escuela académico profesional de farmacia y Bioquímica. Universidad Wiener; 2013.
39. Tapia Y, Zacarias J. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *lepechinia meyenii* en úlceras gástricas inducidas por ácido acetilsalicílico en *rattus norvergicus Boltzmann*. [Tesis pregrado]. Lima: Escuela profesional de farmacia y Bioquímica. Universidad María Auxiliadora; 2019.
40. Universidad Católica los Ángeles Chimbote. Código de ética para la investigación. Aprobado por acuerdo del Consejo Universitario con Resolución

N° 0108-2016-CU-ULADECH católica, de fecha 25 de enero de 2016. Versión 001. 2016. [citado el 03 febrero del 2019]. Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2016/codigodeeticapara lainvestigacionv001.pdf>.

41. Quintero A, Efectos de los AINE sobre la mucosa gastrointestinal. Revista Española de Reumatología. [Internet]. 2000. [citado 2019 Ago 17]; 27(1): 19-24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo -efectos-a ine-sobre -mucosa-gastrointestinal-8543>.
42. Arroyo J, Yuan M, Quino J, Martínez M, Condor M, Bonilla P. Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. An Fac med. [Internet]. 2009. [citado 2019 jul 17]; 70(2):89-96. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v70n2/a02v70n2>
43. Toledo C. Inflamación: Mediadores químicos. Rev. Act. Clin. Med [Internet]. 2014. [citado 05 may 2019]; 43(1):2266-2270. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S230437682014000400005&lng =es.
44. Céspedes et al. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso. ¿Realidad o mito? Rev cubana Invest Bioméd. [Internet]. 2008. [citado 05 may 2019]; 27(2): 66-82. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002008000200003.
45. Avello M, Suwalsky, M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Rev. Atenea (Concepción). [Internet]. 2006. [citado 09 jul 2018];

494(1):161-172. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sciabstract&pid=S0718-04622006000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=es>.

46. Arteaga et al. Optimization of the antioxidant capacity, anthocyanins and rehydration in powder of cranberry-*Vaccinium corymbosum* Microencapsulated with mixtures of hydrocolloids. *Scientia Agropecuaria* [internet]. 2016. [citado 2018 dic 05]; 7(1): 191-200. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S20779917206000400005&script=sciarttext&tlng=en>.
47. Zapata L, Obtención de extracto de antocianinas a partir de arándanos para ser utilizado como antioxidante y colorante en la industria alimentaria. [Tesis doctoral]. Valencia: Departamento de Tecnología de Alimentos. Universidad politécnica de Valencia; 2014.
48. Venéreo J. Daño Oxidativo, Radicales Libres Y Antioxidantes. Instituto Superior de Medicina Militar. [Internet] 2002 [citado 2017 Mar 10]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol31_2_02/MIL09202.pdf.
49. Whittle B et al. Daño y protección de la mucosa gástrica: implicación de nuevos mediadores derivados del endotelio. En: Domschke W, Konturek S, editores. *El estómago*. Berlín, Alemania: Springer; 1993. 68–82.
50. Rodarte A, Eichholz I, Rohn S, Lothar W, Huyskens K. Phenolic profile and antioxidant activity of highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) during fruit maturation and ripening. *Food chemistry*. 2008; 109(3): 564-572.
51. Chirri W. Estudio comparativo de la acción gastroprotectora del Plantago mayor y el omeprazol sobre la gastritis inducida por la administración de ketorolaco en dosis usuales en la terapia analgésica-antiinflamatoria estomatológica. [Tesis

pregrado]. Lima: Escuela profesional de Odontología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013.

52. Yeomans N et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid suppression trial: ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment (Astronaut) study group. *N Engl Med* 1998; 338(11): 719-26.
53. Gaviria C et al. Actividad antioxidante e inhibición de la peroxidación lipídica de extractos de frutos de mortiño (*Vaccinium meridionale* SW). *Bol Latinoam Caribe Plant Med*. 2009; 8: 519 - 528.
54. Coskun Ö, Kanter M, Armutçu F, Çetin K, Kaybolmaz B. Efectos protectores de la quercetina, un antioxidante flavonoide, en la úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto. *Revista Europea de Medicina General*. 2004; 1 (3): 37–42.

ANEXOS


FIGURA 1

Determinación taxonómica de la planta *Vaccinium corymbosum* (arándano).

 UPAO Museo de Historia Natural y Cultural	
HERBARIO ANTENOR ORREGO (HAO)	
CONSTANCIA N° 23-2018-HAO-UPAO	
El que suscribe, Director del Museo de Historia Natural y Cultural de la Universidad Privada Antenor Orrego, deja:	
CONSTANCIA	
Que Mildredt Magaly Cruz Reyes , estudiante de la carrera profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, ha solicitado la determinación de material vegetal, el cual corresponde a la siguiente especie:	
<i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Ericaceae)	
El mismo que será utilizado para el proyecto de investigación titulado: "Efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) sobre úlceras gástricas inducidas por indometacina en <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> ". La muestra ha sido signada con el código HAO n° 20040.	
Se expide la presente constancia a solicitud del interesado para los fines que correspondan.	
Trujillo, 11 de junio de 2018	
  Mg. Segundo Leiva González Director Museo de Historia Natural y Cultural	
UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO www.upao.edu.pe	Av. América Sur 3145 Monserrate Trujillo - Perú Telf: [+51][044] 604444 Fax: 282900

FIGURA 2

Boleta de venta electrónica emitida por la Universidad Cayetano Heredia, tras la adquisición de *rattus rattus var. albinus*.



UNIVERSIDAD CAYETANO HEREDIA

Sección Principal - Av. Héroles 010 Calle N° 430 Urb. Esperanza
San Martín de Porres - Lima - Lima
Teléfono: 462-1130 319-0000 319-0230

R.U.C.: 20110768151

BOLETA DE VENTA ELECTRONICA

N° B001-21078

SEÑOR(ES): ORLIZ REYES MILDREOT

CNI: 44685686

DIRECCIÓN:

ANTOPO RELACIONADO:

MONEDA: SOLES

FECHA DE EMISIÓN: 2017-10-13

TIPO DE CAMBIO: 3.256

COND. DE PAGO: CONTADO

Referencia: -				
CANTIDAD	DESCRIPCIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	PREC. UNIT. (NO INCLUYE IGV)	VALOR DE VENTA (NO INCLUYE IGV)
1	GYA BIOTERO	UNI	172.89	172.89

SON DOSCIENTOS CUATRO 09/100 SOLES

-

-

-

-

OP. GRAVADA	SI	172.89
OP. INAFECTA	SI	0.00
OP. EXONERADA	SI	0.00
TOTAL IGV 18%	SI	31.12
IMPORTE TOTAL	SI	204.01

Representación impresa de la Boleta de Venta Electrónica

Podrá ser consultado en www.upch.edu.pe

Autorizado mediante Resolución de Intendencia N° 018-005-0002246/SUNAT




FIGURA 3

Cuadro de resumen de la metodología.

PARÁMETROS	GRUPO BLANCO	GRUPO CONTROL	GRUPO ESTÁNDAR	GRUPO EXPERIMENTAL 1	GRUPO EXPERIMENTAL 2
Número de animales	06 <i>Rattus rattus var. albinus</i>	06 <i>Rattus rattus var. albinus</i>	06 <i>Rattus rattus var. albinus</i>	06 <i>Rattus rattus var. albinus</i>	06 <i>Rattus rattus var. albinus</i>
Rango de peso del animal	190 – 210 g	190 – 210 g	190 – 210 g	190 – 210 g	190 – 210 g
Edad de los animales	15 semanas	15 semanas	15 semanas	15 semanas	15 semanas
Alimentación del animal	Comida y agua a libre demanda	Comida y agua a libre demanda	Comida y agua a libre demanda	Comida y agua a libre demanda	Comida y agua a libre demanda
Daño inducido	ninguno	Indometacina 120 mg/kg	Indometacina 120 mg/kg/pc	Indometacina 120 mg/kg/pc	Indometacina 120 mg/kg/pc
Estándar del fármaco	ninguno	ninguno	omeprazol 20 mg/kg/pc	ninguno	ninguno
Vías a utilizar	Vía oral	Vía intraperitoneal	-Vía oral -Vía intraperitoneal	-Vía oral -Vía intraperitoneal	-Vía oral -Vía intraperitoneal
Extracto hidroalcohólico	ninguno	ninguno	ninguno	<i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano 400 mg/kg/pc)	<i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano 600 mg/kg/pc)
Sacrificio del animal	Si (Pentobarbital) (100 mg/kg/pc)	Si (Pentobarbital) (100 mg/kg/pc)	Si (Pentobarbital) (100 mg/kg/pc)	Si (Pentobarbital) (100 mg/kg/pc)	Si (Pentobarbital) (100 mg/kg/pc)

FIGURA 4

Consolidado del número de úlceras por grupo de estudio.

NÚMERO DE ÚLCERAS POR GRUPO DE ESTUDIO					
N° Ratas	Grupo blanco	Grupo control	Grupo estándar	Grupo experimental 1	Grupo experimental 2
	Agua y dieta	Indometacina	Omeprazol + Indometacina	<i>V. corymbosum</i> 400 mg/kg/pc + Indometacina	<i>V. corymbosum</i> 600 mg/kg/pc + Indometacina
1	0	13	5	9	8
2	0	11	6	7	6
3	0	16	5	10	7
4	0	19	4	8	7
5	0	19	6	7	6
6	0	13	5	11	9
MEDIA	0	15.2	5.2	8.7	7.2
DS	0.0	3.4	0.8	1.6	1.2

FIGURA 5

Lugar de recolección del material vegetal (*Vaccinium corymbosum*).



FIGURA 6

Preparación del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum*.



Preparación del
extracto
hidroalcohólico de
*Vaccinium
corymbosum*

FIGURA 7

Administración del estándar (omeprazol 20 mg/kg/pc) vía orogástrica.



Administrando
omeprazol como
estándar
farmacológico a
través de una
sonda orogástrica
a *Rattus rattus
var. albinus*

FIGURA 8

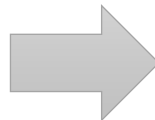
Inducción de úlcera gástrica con indometacina a dosis de 120 mg/kg/pc vía intraperitoneal.



Inducción de úlcera gástrica con indometacina a dosis de 120 mg/kg/pc por vía intraperitoneal a *Rattus rattus. var albinus*

FIGURA 9

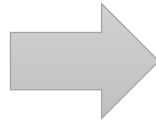
Administración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 400 mg/kg/pc vía orogástrica.



Administración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 400 mg/kg/pc través de una sonda orogástrica a *Rattus rattus var. albinus*

FIGURA 10

Administración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 600 mg/kg/pc vía oro gástrica.



Administrando el extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a dosis de 600 mg/kg/pc través de una sonda oro gástrica a *Rattus rattus var. albinus*

FIGURA 11

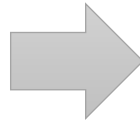
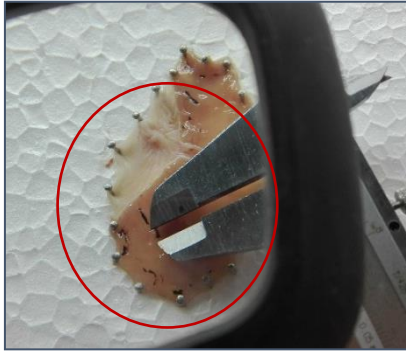
Sacrificio de los animales con pentobarbital sódico a dosis de 100 mg/kg/pc y posterior a ello la extirpación de los estómagos de *Rattus rattus var. albinus*.



Gastrectomía de *Rattus rattus var. albinus*

FIGURA 12

Medición del tamaño de úlcera gástrica con el vernier y luego el conteo de la úlcera gástrica en todos los estómagos extirpados de *Rattus rattus var. albinus*, inducidas con indometacina.



Medición del tamaño de úlcera gástrica inducidas con indometacina en *Rattus rattus var. albinus*, haciendo uso del vernier



Se observan las úlceras formadas en la mucosa gástrica de *Rattus rattus var. albinus*