



**UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES  
CHIMBOTE**

**FILIAL TRUJILLO**

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

**EFFECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL  
FRUTO DE *Vaccinium corymbosum* (arándano) SOBRE  
LA ULCERACION GÁSTRICA INDUCIDA CON  
INDOMETACINA EN *Rattus rattus*  
var. *albinus***

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO  
ACADÉMICO DE BACHILLER EN FARMACIA Y  
BIOQUÍMICA**

**AUTORA**

**CRUZ REYES MILDREDT MAGALY**

**ASESOR**

**Mgtr. RODRÍGUEZ SILVA CRISTHIAN NEIL**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2018**

## 1. TÍTULO

EFECTO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DEL FRUTO DE *Vaccinium corymbosum* (arándano) SOBRE LA ULCERACIÓN GÁSTRICA INDUCIDA CON INDOMETACINA EN *Rattus rattus* var. albinus

## **JURADO EVALUADOR**

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

**Presidente**

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

**Miembro**

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

**Miembro**

Mgtr. Cristhian Neil Rodríguez Silva

**Asesor**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios:**

Le doy gracias por la vida y la salud, por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y brindarme aprendizajes y experiencias.

### **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 Dios:**

Por haberme permitido llegar hasta este punto, haberme dado salud y guiarme en cada momento para lograr alcanzar mis objetivos.

### **A mis padres:**

Por haberme apoyado en todo momento, por ser el ejemplo de amor y respeto y por darme la fuerza necesaria para seguir adelante, pero más que nada, por su amor incondicional.

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* sobre la ulceración gástrica inducida con indometacina en *Rattus rattus* var. albinus. Este estudio fue de tipo experimental, cuantitativo y transversal. Se utilizaron 24 ratas albinas, las cuales estuvieron distribuidos al azar en 04 grupos de 6 animales cada uno con peso entre 200 y 210 g: Grupo Blanco (GB): solo recibió agua y alimento, al grupo control (GC), grupo estándar (GE) y grupo experimental (G EXP), se le realizó la inducción a ulceración gástrica mediante la inyección vía intraperitoneal de indometacina 120 mg/kg/pc., cada 12 horas por 2 veces. El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) se administró por sonda oro gástrica a dosis única de 400 mg/kg/pc durante 5 días, el GE (ranitidina 100 mg/kg/pc.) se administró por vía oro gástrica también por 5 días. Culminado ambos tratamientos se observó una reducción en el número de úlceras gástricas en las mucosas gástricas de las ratas tratadas. Los 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. Los resultados fueron: GB ( $0.0 \pm 0.0$ ), GC ( $15.3 \pm 10.8$ ), GE ( $6.8 \pm 4.2$ ), G EXP ( $8.4 \pm 3.4$ ) úlceras. Se concluye que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) presenta efecto reduciendo el número de ulceraciones gástricas inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var. albinus. Se recomienda fomentar el consumo de este fruto en personas con antecedentes de gastritis y úlceras.

**Palabras Clave:** Extracto hidroalcohólico, indometacina, *Vaccinium corymbosum*, gastritis, ulceración gástrica, *Rattus rattus*.

## ABSTRACT

The objective of this study was to determine the effect of the hydroalcoholic extract of the fruit of *Vaccinium corymbosum* on gastric ulceration induced with indomethacin in *rattus rattus* var. *albinus*. This study was experimental, quantitative and transversal. Used 24 albino rats were, which were randomly distributed in 04 groups of 6 animals each: Grupo Blanco (GB): only received water and feed, the control group (GC), standard group (GE) and experimental group (G) EXP), induction of gastric ulceration was performed by intraperitoneal injection of indometacin 120 mg / kg / pc., Every 12 hours for 2 times. The hydroalcoholic extract of the fruit of *Vaccinium corymbosum* (cranberry) was administered by orogastric tube at a single dose of 400 mg / kg / pc for 5 days, the GE (ranitidine 100 mg / kg / pc.) Was administered via gastric oro also by 5 days. After both treatments, a reduction in the number of gastric ulcers in the gastric mucosa of the treated rats was observed. After both treatments, a reduction in the number of gastric ulcers in the gastric mucosa of the treated rats was observed. The results were subjected to the ANOVA statistical test, obtaining a value of  $p < 0.05$  indicating a statistically significant difference between the working groups. The results were: GB ( $0.0 \pm 0.0$ ), GC ( $15.3 \pm 10.8$ ), GE ( $6.8 \pm 4.2$ ), G EXP ( $8.4 \pm 3.4$ ) ulcers. It is concluded that the hydroalcoholic extract of the fruit of *Vaccinium corymbosum* (cranberry) has an effect reducing the number of gastric ulcerations induced with indomethacin in *Rattus rattus* var. *albinus*. It is recommended to promote the consumption of this fruit in people with a history of gastritis and ulcers.

**Keywords:** Hydroalcoholic extract, indomethacin, *Vaccinium corymbosum*, gastritis, gastric ulceration, *rattus rattus*.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>TITULO DEL PROYECTO</b> .....	i
<b>HOJA DE JURADO EVALUADOR</b> .....	ii
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	iii
<b>DEDICATORIA</b> .....	iv
<b>RESUMEN</b> .....	.v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	01
<b>II. REVISIÓN DE LITERATURA</b> .....	04
<b>III. HIPÓTESIS</b> .....	12
<b>IV. METODOLOGÍA</b> .....	13
4.1. Diseño de investigación .....	13
4.2. Población y muestra.....	16
4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores.....	17
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	18
4.5. Plan de análisis.....	19
4.6. Matriz de consistencia .....	21
4.7. Principios éticos.....	23

<b>V. RESULTADOS</b> .....	24
5.1. Resultados .....	24
5.2. Análisis de resultados .....	25
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	28
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS .....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30
ANEXOS .....	36

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> .....	24
Prueba ANOVA; $p < 0.05$ , significancia en el número de úlceras gástricas entre los diferentes grupos de estudio en <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> .	

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> .....	36
Determinación taxonómica de la planta <i>vaccinium corymbosum</i> (arándano), realizada en el herbario Antenor Orrego (HAO) de la universidad Privada Antenor Orrego.	
<b>FIGURA 2</b> .....	37
Cuadro de resumen de la Metodología.	
<b>FIGURA 3</b> .....	38
Consolidado del número de úlceras por grupo de estudio.	
<b>FIGURA 4</b> .....	38
Lugar de recolección del material vegetal ( <i>Vaccinium corymbosum</i> )	
<b>FIGURA 5</b> .....	39
Preparación del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> .	

<b>FIGURA 6</b> .....	39
Administración del estándar (ranitidina 100 mg / kg/ pc) vía oro gástrica.	
<b>FIGURA 7</b> .....	40
Administración del extracto hidroalcohólico de <i>Vaccinium corymbosum</i> (400mg/kg/pc) vía oro gástrica.	
<b>FIGURA 8</b> .....	40
Inducción de úlceras gástricas con indometacina a dosis de 120 mg / kg pc via intraperitoneal.	
<b>FIGURA 9</b> .....	41
Sacrificio de los animales y extirpación de los estómagos de <i>Rattus rattus</i> .	
<b>FIGURA 10</b> .....	41
Medición del tamaño y conteo del número de úlceras gástricas inducidas con indometacina en <i>Rattus rattus</i> .	

## **I. INTRODUCCIÓN:**

El hombre desde tiempos remotos busco una curación para sus afecciones, para ello se inclinó siempre a la naturaleza, buscó 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 <sup>(1)</sup>.

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 <sup>(2)</sup>.

Según cifras estadísticas se conoce que hasta el año 2025, la población mundial incrementara el porcentaje de sus habitantes, de los cuales el 65% vivirá en países de desarrollo, quienes actualmente consumen menos del 25 % de productos farmacéuticos, lo que hace suponer que la población buscará usar plantas medicinales como opciones de tratamiento terapéutico, mejorando significativamente sus necesidades de salud <sup>(3)</sup>.

La gastritis es una irritación en la capa que se encuentra revistiendo al estómago

siendo aguda o crónica, originada por múltiples factores, produciendo síntomas como dolor y ardor de estómago, náuseas, vómitos, eructos, etc. El alto consumo de Analgésicos No esteroideos (AINES), están originando una creciente aparición de úlceras inducida por fármacos, 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 <sup>(4)</sup>.

La ulceración gástrica es una lesión benigna en el epitelio de la mucosa tras la exposición del estómago al exceso de ácido y la actividad agresiva de la pepsina es el trastorno gastrointestinal más frecuente que se haya conocido, y representa una mortalidad estimada de 15 de cada 15,000 complicaciones anuales en el mundo a pesar del concepto rápidamente cambiante de manejo de la úlcera gástrica de la vagotomía convencional, los análogos de la prostaglandina , los anti H2 y los antiácidos para los IBP , la toxicidad gastrointestinal sigue siendo un impedimento para su aplicación en la práctica clínica <sup>(5)</sup>.

El uso de plantas medicinales con atribuciones anti ulcerosas, ha sido muy conocido por la medicina tradicional, *Vaccinium corymbosum* (arándano) es una planta que ha sido utilizada para este fin, *Vaccinium corymbosum* (arándano) 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 <sup>(6,7)</sup>.

La fitoterapia está ganando terreno rápidamente en el ámbito de los cuidados para la salud, el tratamiento de ciertas enfermedades como la úlcera gástrica resultante de la toxicidad de los medicamentos. Esto se ha atribuido a la posesión de Fito nutrientes con excelentes propiedades antioxidantes que cumplen un rol importante en el cuidado de los trastornos relacionados con la toxicidad <sup>(6)</sup>.

El género *Vaccinium*, que pertenece a la familia Ericaceae, tiene más de 132 especies distribuidas en todo el mundo, es una planta usada en medicina tradicional para la cura de distintas enfermedades, debido a las múltiples propiedades y metabolitos que contiene, siendo una de las principales la actividad antioxidante <sup>(7)</sup>.

Frente a esta realidad se enuncia el siguiente problema de investigación ¿Presentará efecto el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre úlceras gástricas inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var. albinus?

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

**Objetivo general:**

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

### **Objetivos específicos:**

- Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) en el grupo control, estándar y experimental post inducción con indometacina.
- Comparar el efecto entre los diferentes grupos de experimentación post tratamiento con el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) a dosis de 400 mg/kg/pc.

## **II. REVISIÓN DE LITERATURA:**

### **2.1 Antecedentes:**

Jakesevic M et al. en el año 2011 en Suecia, investigaron la protección antioxidante del arándano, chokeberry y *Lactobacillus plantarum* HEAL19 en ratones sometidos a estrés oxidativo intestinal por isquemia-reperfusión (IR), el objetivo del estudio fue aclarar los efectos antioxidantes de las frutas de arándano y chokeberry solo y con la adición de una cepa LAB, *Lactobacillus plantarum* HEAL19, en un modelo I / R en ratones BALB / cJ machos, fueron alimentados con dietas experimentales durante 10 días <sup>(8)</sup>.

Las dietas consistieron en chow estándar complementado con polvo de arándano (*Vaccinium myrtillus*) o chokeberry (*Aronia × prunifolia*) solo o en combinación con la cepa LAB *Lactobacillus plantarum* HEAL19. La lesión por I / R se indujo al sujetar la arteria mesentérica superior durante 30 minutos, seguido de perfusión durante 240 minutos. Posteriormente, se recogieron tejidos y contenidos colónicos y cecales. Se usó malondialdehído (MDA) como indicador de la peroxidación de

lípidos y se midió mediante un ensayo calorimétrico, se cultivaron lactobacilos en placas de agar Rogosa y Enterobacteriaceae en placas de agar VRBG, se analizaron las antocianinas y los ácidos fenólicos mediante HPLC-DAD-ESI-MSn. El arándano solo y en combinación con *L. plantarum* HEAL19 ejerce una mejor protección contra la peroxidación lipídica que la chokeberry. Estos suplementos dietéticos pueden usarse para prevenir o suprimir el estrés oxidativo <sup>(8)</sup>.

En el estudio de Ogawa K 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 VMA sobre el daño de la mucosa gástrica en un modelo de úlcera gástrica murina, primero se investigaron los efectos de la VMA 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 VMA <sup>(9)</sup>.

Además, la actividad de captación de radicales libres de VMA y sus principales antocianidinas se evaluaron mediante medición de resonancia de espín de electrones. Administración oral de VMA (10, 30 y 100 mg / kg) protegieron significativamente la mucosa gástrica contra las úlceras gástricas inducidas por HCl / etanol, VMA 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<sub>2</sub><sup>-</sup>, mientras que solo la delfinidina mostró una alta actividad de eliminación contra el -OH<sup>(9)</sup>.

Estos hallazgos indican que los efectos protectores de VMA en la lesión de la mucosa gástrica inducida por HCl / etanol pueden deberse en parte a los efectos anti-peroxidativos de las antocianidinas<sup>(9)</sup>.

Poornima N et al. en el 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<sup>(10)</sup>.

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 la planta para proporcionar fitoterapéuticos alternativos para la salud humana. *V. leschenaultii*<sup>(10)</sup>.

Masashi M et al. en el año 2016 en Japón, realizaron un estudio sobre el extracto de arándano suprime la secreción de interleucina-8 de las células estomacales estimuladas por *Helicobacter pylori* (HP) en cada cepa clínicamente separada, pero inhibe el crecimiento en parte de las cepas. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos inhibidores del arándano en el crecimiento de HP y Secreción de IL-8 de las células del estómago inducida por HP, utilizando cepas de HP clínicamente separadas. El crecimiento de HP en cultivo líquido y en placa se evaluó mediante titulación después de 2 días de incubación y mediante técnica de dilución en agar, respectivamente <sup>(11)</sup>.

Para los experimentos con IL-8, MKN-45, una línea celular de cáncer de estómago, se incubó con HP durante 24 h la IL-8 en el medio se ensayó mediante ELISA. El arándano suprimió el crecimiento de la bacteria solo en seis de las 27 cepas. Mientras tanto, suprimió la secreción de IL-8 en todas las cepas. Los resultados pueden sugerir un posible papel del arándano en la prevención del cáncer de estómago al reducir la inflamación gástrica <sup>(11)</sup>.

Maikel C 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 <sup>(12)</sup>.

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 <sup>(12)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas de la investigación:**

### **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 <sup>(13)</sup>.

### **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 ulcera <sup>(13)</sup>.

**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<sup>(13)</sup>.

**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<sup>(14)</sup>.

**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<sup>(15)</sup>.

**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<sup>(15)</sup>.

### **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 <sup>(15)</sup>.

### **Tratamiento farmacológico de la úlcera gástrica:**

#### **Tratamiento de úlcera gástrica por aines:**

Las terapias destinadas a proteger la mucosa gástrica incluyen: Los antagonistas del receptor de histamina H<sub>2</sub>, 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 <sup>(16)</sup>.

#### **Fármacos antihistamínicos H<sub>2</sub>:**

Inhibe la secreción ácida gástrica basal y la nocturna, así como la inducida por alimento, histamina y otros agonistas H<sub>2</sub> 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 <sup>(16)</sup>.

### **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 <sup>(17)</sup>.

### ***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 <sup>(7)</sup>.

#### **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 <sup>(7)</sup>.

#### **Descripción botánica <sup>(18)</sup>:**

**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 delphinidina y la malvidina son las antocianinas más importantes en *Vaccinium corymbosum* <sup>(18)</sup>.

**III. HIPÓTESIS:**

**Hipótesis afirmativa:**

El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) REDUCE LAS ULCERACIONES GÁSTRICAS inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var. albinus.

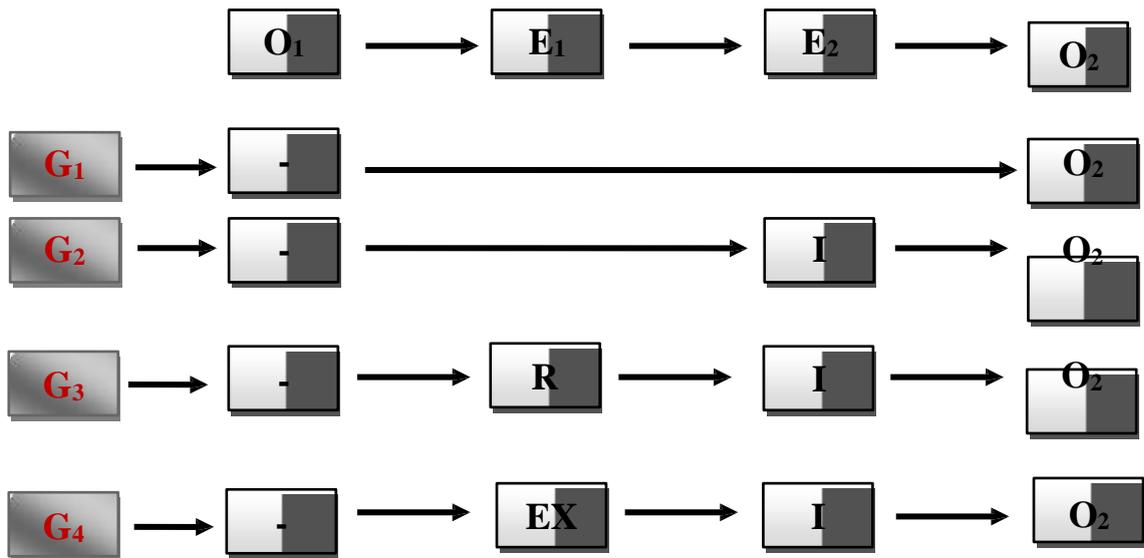
**Hipótesis nula:**

El extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) NO REDUCE LAS ULCERACIONES GÁSTRICAS inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var. albinus.

#### IV. METODOLOGÍA:

##### 4.1. Diseño de la investigación:

El diseño de investigación es tipo experimental, cuantitativo - transversal. Se trabajó con 04 grupos de experimentación que estarán conformados de la siguiente manera:



Donde:

**G<sub>1</sub>** = GRUPO BLANCO (Formado por 06 ratas) **G<sub>2</sub>**

= GRUPO CONTROL (Formado por 06 ratas) **G<sub>3</sub>** =

GRUPO ESTÁNDAR (Formado por 06 ratas)

**G<sub>4</sub>** = GRUPO EXPERIMENTAL (Formado por 06 ratas)

**E<sub>1</sub>** = ESTIMULO 1= G3 (Protección a la mucosa gástrica con **ranitidina**)

**E<sub>1</sub>** = ESTIMULO 1= G4 (Protección a la mucosa gástrica con **extracto hidroalcohólico de *vaccinium corymbosum***)

**E<sub>2</sub>** = ESTIMULO 2 (Daño a la mucosa gástrica con indometacina)

**O<sub>1</sub>** = OBSERVACIÓN 1 (Protección inicial para todos los grupos expresado en el número de úlceras).

**O<sub>2</sub>** = OBSERVACIÓN 2 (Protección final para todos los grupos expresado en el número de úlceras).

**Inducción del daño ulcerativo:**

Las úlceras gástricas se inducen con la administración de indometacina a dosis de 120 mg/kg pc. Colocados por vía intraperitoneal (V.I.P) por 02 veces, en dosis separados por un lapso de 12 horas entre cada inyección de indometacina <sup>(19)</sup>.

**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 5 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 <sup>(20)</sup>.

**Grupo control:**

Formado por 06 *Rattus rattus* entre 220 ± 10 g agrupadas al azar, 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 4 horas apoyados con Pentobarbital sódico en dosis de 100mg/kg/pc vía intraperitoneal <sup>(20)</sup>.

**Grupo estándar:**

Formado por 06 ratas agrupadas al azar con un peso entre  $200 \pm 20$  g con alimento y agua a libre demanda. A las cuales se les administró RANITIDINA a dosis de 100 mg/kg pc. Por vía oral apoyados con una sonda oro gástrica por 5 días, al sexto 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 (30 minutos antes) se les administró ranitidina a concentración (100 mg/kg p.c.) vía oral, para su posterior sacrificio después de 4 horas apoyados con Pentobarbital sódico en dosis de 100mg/kg/pc. por vía intraperitoneal <sup>(20)</sup>.

**Grupo experimental:**

Formado por 06 ratas agrupadas al azar con un peso entre  $200 \pm 20$  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 oro gástrica por 5 días, al sexto 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 (30 minutos antes) se les administró el extracto hidroalcohólico de *vaccinium corymbosum* a concentración (400 mg/kg p.c.) vía oral, para su posterior sacrificio después de 4 horas apoyados con Pentobarbital sódico en dosis de 100mg/kg/pc. por vía intraperitoneal <sup>(20)</sup>.

**Evaluación de la actividad protectora:**

Se hará la determinación de la actividad protectora, 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 tres indicadores: la inflamación, el tamaño y el número de úlceras. El número de lesiones gástricas, por tratarse de una variable cuantitativa, permite determinar la eficacia del efecto protector (definida como el porcentaje de reducción de las lesiones) se calcula según la fórmula:  $((\text{lesiones en grupo control} - \text{lesiones en el grupo tratado}) / \text{lesiones en el grupo control}) \times 100$  <sup>(21)</sup>.

#### **Examen de ulceraciones gástricas en los animales:**

Al sexto día de tratamiento, las ratas fueron anestesiadas con Pentobarbital sódico 1 ml/kg/pc. Se ligó el estómago por encima de los cardias y por debajo del píloro, luego se removi6 el est6mago intacto procedi6ndose al corte a lo largo de la curvatura mayor del est6mago, lav6ndose cuidadosamente 3 veces con una corriente suave de soluci6n salina fisiol6gica para luego fijarlas en una plancha porosa con alfileres para su evaluaci6n. Enseguida se procedi6 a cuantificar el n6mero de 6lceras producidas por la indometacina, midi6ndose cada lesi6n en mil6metros con la ayuda de un vernier <sup>(21)</sup>.

#### **4.2 Poblaci6n y muestra:**

##### **Poblaci6n:**

###### **➤ Vegetal:**

Formada por frutos de *Vaccinium corymbosum* (ar6ndano) recolectados de la provincia de Vir6, 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 ± 20 g seleccionados, las mismas que serán 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:**

Formada por 500 g de frutos de *Vaccinium corymbosum*.

➤ **Animal:**

Formada por 24 *Rattus rattus* var. Albinus.

**4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores:**

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de medición
<p><b>Independiente:</b></p> <p>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.</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p>
<p><b>Dependiente:</b></p> <p>Ulceraciones gástricas</p>	<p>Formación de lesiones abiertas en la mucosa gástrica.</p>	<p>Determinado por la reducción del número de úlceras gástricas.</p>	<p>*Número de úlceras *Tamaño de úlceras, medida en cm con el vernier</p>	<p>Variable cuantitativa de razón</p>

#### **4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:**

##### **Recolección del material vegetal:**

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:**

Se pesó 500 g de frutos enteros frescos de *vaccinium corymbosum*, luego se vertió a un balón de 250 mL de capacidad, enseguida se agregó 150 mL de etanol 70 °GL acidificado con ácido cítrico al 0.1% y se dejó macerar por 48 h, pasado el tiempo se filtró obteniéndose el extracto hidroalcohólico ácido. Posteriormente al marco se agregó 50 mL de etanol 70 °GL acidificado con ácido cítrico al 0.1% y se continuó la maceración por dos veces consecutivas. Finalmente se reunió los tres extractos y se llevó a concentrar hasta obtención de extracto blando <sup>(22)</sup>.

##### **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, posterior a ser adquiridos fueron aclimatados en por un periodo de 7 días.

#### **4.5. Plan de análisis:**

Los resultados se sometieron a la prueba de SHAPIRO WILKS para determinar la normalidad de los grupos de estudio, los cuales fueron analizados con la prueba estadística ANOVA, ( $P < 0.05$ ), y evaluados en la base estadística del SPSS VERSIÓN 20.0

#### 4.6. 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 del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) sobre la ulceración gástrica inducida con Indometacina en <i>Rattus rattus</i> var.</p>	<p>¿Presentará efecto el extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) sobre la ulceración gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus</i> var.</p>	<p><b>Objetivo general:</b> Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) sobre la ulceración gástrica inducida con indometacina en <i>Rattus rattus</i> var. albinus.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b> *Determinar el efecto del extracto hidroalcohólico del</p>	<p><b>Hipótesis afirmativa:</b> El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) reduce las ulceraciones gástricas inducidas con indometacina en <i>Rattus rattus</i> var. albinus.</p>	<p>El trabajo de investigación fue de tipo experimental, de enfoque cuantitativo y de corte transversal</p>	<p><b>Independiente:</b> Extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano).</p> <p><b>Dependiente:</b> ulceraciones gástricas</p>	<p>Concentrado de principios activos distribuidos en un determinado volumen.</p> <p>Formación de lesiones abiertas en la mucosa gástrica.</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p> <p>Variable cuantitativa de razón</p>	<p>Los resultados se sometieron a la prueba de SHAPIRO WILKS para determinar la normalidad de los grupos de estudio, los cuales fueron analizados con la prueba estadística ANOVA, (P&lt;0.05), y evaluados en la base estadística del SPSS VERSIÓN 20.0</p>

albinus.	albinus?	<p>fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) en el grupo control, estándar y experimental post inducción con indometacina.</p> <p>*Comparar el efecto entre los diferentes grupos de experimentación post tratamiento con el extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) a dosis de 400 mg/kg/pc.</p>	<p><b>Hipótesis nula:</b></p> <p>El extracto hidroalcohólico del fruto de <i>Vaccinium corymbosum</i> (arándano) no reduce las ulceraciones gástricas inducidas con indometacina en <i>Rattus rattus</i> var. albinus.</p>					
----------	----------	--	--	--	--	--	--	--

#### **4.7. Principios éticos:**

Para el desarrollo de la investigación se tomó en cuenta los protocolos para la manipulación de animales de experimentación, considerando la conducta del investigador y sus principios éticos en cuanto se involucre a seres humanos o animales, para no causar daño, disminuir los posibles efectos adversos y maximizar los beneficios; según el Comité Institucional de Ética en Investigación v001, 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, para el medio ambiente, para los animales y para las personas implicadas en el desarrollo del trabajo <sup>(23)</sup>.

## V. RESULTADOS:

### 5.1. Resultados:

**TABLA 1:** Determinación y comparación del efecto del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) sobre las úlceras gástricas inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var. albinus.

GRUPOS DE TRATAMIENTO	X ± DS DEL NÚMERO DE ÚLCERAS	SIGNIFICANCIA (P)
<b>Blanco</b> (agua y dieta)	0.0 ± 0.0	
<b>Control</b> (indometacina 120 mg/kg/pc)	15.3 ± 10.8	
<b>Estándar</b> (ranitidina 100 mg/kg/pc + indometacina 120mg/kg/pc)	6.8 ± 4.2	0.001*
<b>Experimental</b> (extracto de <i>vaccinium corymbosum</i> 400 mg/kg + indometacina)	8.4 ± 3.4	

\*ANOVA; P < 0.05.

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

## 5.2. Análisis de resultados:

La úlcera gástrica es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes y aunque la mayoría se debe a *Helicobacter pylori*, se sabe perfectamente que es una enfermedad multifactorial, se considera que la hipersecreción ácida es un factor clave en su patogenia <sup>(24)</sup>.

En la tabla 1, se observa los valores promedio y desviación estándar del número de úlceras producidas por la indometacina en *rattus rattus* Var. *albinus* después de la inducción con este fármaco (indometacina) en los grupos de estudio, donde se observó que el grupo Control es el que presenta el mayor número de úlceras en la mucosa gástrica con  $15.3 \pm 10.8$  úlceras, mientras que en el grupo experimental (arándano) se encontraron  $8.4 \pm 3.4$  y en el grupo Blanco no se encontraron úlceras y en el grupo con un estándar (ranitidina) se presentaron  $6.8 \pm 4.2$  úlceras. La prueba ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre los grupos de experimentación ( $p < 0.05$ ).

Las ulceraciones gástricas fueron inducidas con indometacina, produciéndose lesiones caracterizadas por congestión, edema y hemorragia, debido a su mecanismo de acción al inhibir de forma reversible y competitiva a las COX1, que se encuentra en el tracto gastrointestinal y el riñón en su mayoría, la inhibición de las síntesis de las prostaglandinas, produce alteraciones a nivel de la respuesta proliferativa de la mucosa, supresión de la síntesis de prostaglandinas, interfiere con la hemostasia e inactiva los factores de crecimiento, importante en la defensa y reparación del epitelio gástrico, afectando los mecanismos de la regeneración celular, produciendo aumento en la secreción ácida gástrica y llevando a la ulceración, perforación y

hemorragia gastrointestinal <sup>(25)</sup>, lo cual explicaría la mayor cantidad de úlceras gástricas en el grupo control, que no se administró ningún gastroprotector y en menor cantidad en el grupo estándar y el grupo experimental, que si se administró protección gástrica, sin embargo Ligumsky et al <sup>(26)</sup>, demostraron que la síntesis de prostaglandinas gástricas en ratas podía ser inhibida hasta en un 95% sin el desarrollo de erosiones hemorrágicas, afirmando que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas no es el único mecanismo responsable de la ulceración gástrica, encontrando en otros estudios que los radicales libres también están involucrados en la patogénesis de las erosiones gástricas inducidas por la indometacina, además de contribuir directamente a la necrosis tisular, los radicales libres derivados del oxígeno pueden influir en el tono vascular al acelerar la inactivación del factor de relajación derivado del endotelio y al hacerlo podrían alterar la resistencia de la mucosa gástrica al daño; el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica e inflamación que se produce por la disminución de las enzimas antioxidantes en la mucosa intestinal y la producción elevada de especies reactivas de oxígeno, la inflamación es un proceso estrechamente vinculado con la producción de metabolitos reactivos, como las especies reactivas de oxígeno (ERO) y de nitrógeno (ERN), que son producidos en grandes cantidades por las células inmunes activadas que alcanzan la mucosa en la EII, además de los radicales libres, los neutrófilos también pueden liberar proteasas que pueden contribuir a la ulceración gastrointestinal y a los cambios en la permeabilidad de la mucosa <sup>(26,27)</sup>.

Entre los grupos estándar ( $6.8 \pm 4.2$ ) y experimental ( $8.4 \pm 3.4$ ) no se encontró diferencia estadísticamente significativa, explicando así que la presencia de un fármaco protector en el estándar (ranitidina) y el extracto hidroalcohólico en el

experimental (arándano) si protegieron la mucosa gástrica, aceptando la hipótesis afirmativa, el efecto se podría deber a los Fitoconstituyentes inhibidores de radicales libres, siendo los metabolitos como las antocianinas, flavonoides y los compuestos fenólicos los que aumentan la capacidad antioxidante, estos metabolitos muestran actividad antiinflamatoria y antioxidante, con lo que se fundamenta el efecto gastroprotector, tal como lo indica Avilés R et al <sup>(28)</sup> y de acuerdo con el estudio de Callohuari R et al <sup>(29)</sup>, quienes afirman que la capacidad del extracto para eliminar los radicales libres se fundamenta en sus propiedades antioxidantes dados sus componentes y este mecanismo también podría ser una de las razones por las que el extracto ejerce su efecto gastroprotector del daño que causa la indometacina, esta capacidad antioxidante se atribuiría al alto contenido de flavonoides que presenta *vaccinium corymbosum* (arándano), esto de acuerdo con estudios previos que indican una relación directa entre actividad antioxidante y contenido de polifenoles totales en hierbas, vegetales y frutos <sup>(30)</sup>. Por otro lado, diversos autores sugieren que, en los métodos de preparación tradicionales, la mayoría de los extractos hidroalcohólicos utilizados para ensayar los efectos gastroprotectores en ratones, poseen un gran número de componentes, los cuales podrían ejercer una acción complementaria sobre la protección gástrica, sin compartir los mismos mecanismos de acción como por ejemplo la quercetina, flavonoide presente en *vaccinium corymbosum*, que recientemente se ha informado que este metabolito actuaría protegiendo la mucosa gástrica contra varios agentes injuriantes al actuar como antioxidante <sup>(31)</sup>.

## VI. CONCLUSIONES:

- Se determinó que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) a dosis de 400 mg/kg/pc presenta efecto reduciendo las úlceraciones gástricas inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var. albinus.
  
- Los valores promedio y desviación estándar del número de úlceras post administración de indometacina fueron:  $15.3 \pm 10.6$  en el grupo control,  $6.8 \pm 4.2$  en el grupo estándar y  $8.4 \pm 3.6$  en el grupo experimental.
  
- Los valores promedio y desviación estándar del número de úlceras en los grupos control y experimental del tratamiento con el extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) presentan una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), evaluadas según la prueba ANOVA.

## **ASPECTOS COMPLEMENTARIOS:**

- Se recomienda administrar y comparar nuevas dosis del extracto hidroalcohólico del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano) para analizar si la reducción en 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.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rack A. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles en el Perú. Cuzco: CBC; 1999. p. 102-103.
2. Osorio M. Plantas. Córdoba: El Cid Editor. apuntes; 2009. P. 406 - 410.
3. Fernández C. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. Rev CENIC Ciencias Biológicas. 2014; 45(1):10-7.
4. Pérez A, López M, Grau I. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): consideraciones para su uso estomatológico. La Habana: Scielo Cuba; 2008. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliocauladechsp/detail.action?docID=3175261#>
5. Valdés R, Milián P. Fisiopatología y Tratamiento médico de la úlcera gástrica. Zaragoza: Mediocentro; 2003. p. 11-20.
6. Vega A. Remedios naturales: Las 100 mejores plantas medicinales para tu salud. Madrid: Ediciones i; 2013.
7. León B. Ericaceae endémicas del Perú. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009.
8. Jaksevic M, Aaby K, Borge G, Jeppsson B, Ahrné S, Molin G. Antioxidative protection of dietary bilberry, chokeberry and Lactobacillus plantarum HEAL19

- in mice subjected to intestinal oxidative stress by ischemia-reperfusion. *BMC Complement Altern Med.* 2011; 27 (11):8-20.
9. 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. *Phytotherapy research.* 2011; 25 (8): 1105-1261.
10. 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.
11. Masashi M, Aya M, Takayoshi S, Tetsuya M. Cranberry extract suppresses interleukin-8 secretion from stomach cells stimulated by *Helicobacter pylori* in every clinically separated strain but inhibits growth in part of the strains. *Journal of Functional Foods.* 2016; 5(2):729-735.
12. Maikel C, Noa M, Mendoza S, Oyarzábal A, Molina V, Mendoza N et al. Effects of D-002 on aspirin-induced ulcers and neutrophil infiltration on the gastric mucosa. *Rev cub Farm [Internet].* 2012 Jun [citado 2018 Dic 05]; 46(2): 249-258. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475152012000200012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152012000200012&lng=es).
13. Valdivia M. Gastritis y gastropatías. *Rev. gastroenterol. Perú [Internet].* 2011 Ene [citado 2018 Dic 05]; 31(1): 38-48. Disponible en:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102251292011000100008&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292011000100008&lng=es)

14. Sáinz R. Úlcera péptica. Córdoba: El Cid Editor; 2003.
15. Castellanos M, Solis U, Faure A, Villaurrutia Y. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedades reumáticas. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2014 [citado 2018 Dic 05]; 16 (Suppl 1): 356-364. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S181759962014000400003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181759962014000400003&lng=es).
16. Calvo R. Tratamiento de la úlcera péptica. Medifam [Internet]. 2002 mayo [citado 2018 Dic 05]; 12(5): 14-24. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113157682002000500002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113157682002000500002&lng=es).
17. Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutraceuticos. Buenos Aires: Corpus Editorial; 2007.
18. Morales AR. Frutoterapia: los frutos que dan la vida. Bogotá: Ecoe Ediciones; 1997.
19. Ramírez C, Bezada Q. Estudio preliminar del efecto ulcerogénico de dosis únicas de Celecoxib, Ibuprofeno e Indometacina en ratas albinas. Ciencia e investigac. 2008; 11(3): 1561-0861.

20. Saheed S, Taofeeq G, Taofik S, Ajani E, Abdul H, Ismaila N, et al. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of Spondias mombin and Ficus exasperata. *Toxicology Reports*. 2015; 2(1):261-267.
21. Hoffmann J, et al. Modelos animales de enfermedad inflamatoria intestinal: una visión general. *Pathobiology*. 2002; 70 (3): 121–130.
22. Arteaga A, Arteaga, H. Optimization of the antioxidant capacity, anthocyanins and rehydration in powder of cranberry (*Vaccinium corymbosum*) microencapsulated with mixtures of hydrocolloids. *Scientia Agropecuaria* [internet]. 2016 oct [citado 2018 dic. 05]; 7 (15): 191-200. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S207799172016000400005&script=sciarttext&tlng=en>.
23. Comité Institucional de Ética en Investigación. Aprobado por acuerdo del Consejo Universitario con Resolución N° 0108-2016-CU-ULADECH Católica, de fecha 25 de enero de 2016. 2016. [citado el 05 diciembre del 2018] Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2016/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v001.pdf>
24. Hendrickson B, Gokhale R, Cho J. Aspectos clínicos y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15 (1): 79–94.
25. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(18): 2147-2160.

26. Ligumsky et al. Efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*). Rev. Perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2013 Oct [citado 2018 Dic 05]; 30(4): 608-615. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S172646342013000400011&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342013000400011&lng=es).
27. Zanardo R, Perretti M, Wallace J. 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):481–486. Disponible en: <http://www.physiology.org>.
28. Avilés R, Carrión J, Huamán J, Bravo M, Rivera D, Rojas N. Actividad antioxidante, polifenoles totales y contenido de taninos de extractos de tara, *Caesalpinia spinosa*. Rev Per Quím Ing Quím. 2010; 13:5-11.
29. Callohuari R, Sandoval M, Huamán O. Efecto gastroprotector y capacidad antioxidante del extracto acuoso de las vainas de *Caesalpinia spinosa* ‘tara’, en animales de experimentación. An. Fac. med. [Internet]. 2017 Ene [citado 2019 Jun 16]; 78(1): 61-66. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832017000100010&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000100010&lng=es).
30. Menéndez M, Córdoba E, Contardi M, Güerci M. Evaluación de los arándanos como radioprotectores potenciales. Perspect Nut Hum [Internet]. 2015 jun [citado 2018 dic. 05]; 17 (1): 11-19. Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012441082015000100002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012441082015000100002&lng=en).

31. Taylor C, Allen A, Dettmar PW, Pearson JP. Two rheologically different gastric mucus secretions with different putative functions. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Sep 24;1674(2):131-8.

## ANEXOS

### FIGURA 1

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

	<b>UPAO</b>   Museo de Historia Natural y Cultural
<b>HERBARIO ANTENOR ORREGO (HAO)</b>	
<b>CONSTANCIA N° 23-2018-HAO-UPAO</b>	
El que suscribe, Director del Museo de Historia Natural y Cultural de la Universidad Privada Antenor Orrego, deja:	
<b>CONSTANCIA</b>	
Que <b>Mildredt Magaly Cruz Reyes</b> , 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:	
<b><i>Vaccinium corymbosum</i> L. (Ericaceae)</b>	
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	
	 <b>Mg. Segundo Leiva González</b> Director Museo de Historia Natural y Cultural
UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO www.upao.edu.pe	Av. América Sur 3145 Monserrate Trujillo - Perú Tel: [+51][044] 604444 Fax: 282900

**FIGURA 2**

Cuadro de resumen de la metodología.

<b>PARÁMETROS</b>	<b>GRUPO BLANCO</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO ESTÁNDAR</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL</b>
Número de animales	06 <i>rattus rattus</i>	06 <i>rattus rattus</i>	06 <i>rattus rattus</i>	06 <i>rattus rattus</i>
Rango de peso del animal	190 – 210 g			
Edad de los animales	15 semanas	15 semanas	15 semanas	15 semanas
Alimentación del animal	Comida y agua a libre demanda			
Daño inducido	ninguno	Indometacina 120 mg/kg	Indometacina 120 mg/kg	Indometacina 120 mg/kg
Estándar del fármaco	ninguno	ninguno	Ranitidina 100 mg/kg	ninguno
Vías a utilizar	Vía oral	Vía intraperitoneal	-Vía oral -Vía intraperitoneal	-Vía oral -Vía intraperitoneal
Extracto hidroalcohólico	ninguno	ninguno	ninguno	Vaccinium corymbosum (arándano 400 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 )

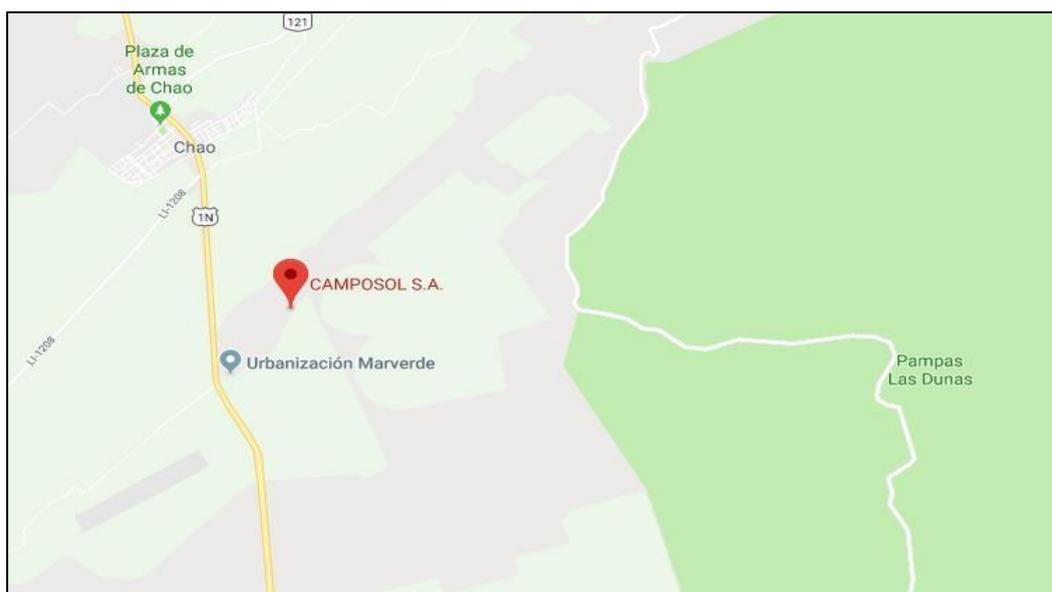
### FIGURA 3

Consolidado del número de úlceras por grupo de estudio.

NÚMERO DE ÚLCERAS				
Nº Ratas	Grupo blanco	Grupo control	Grupo estándar	Grupo experimental
	Agua y dieta	Indometacina	Ranitidina + Indometacina	<i>V. corymbosum</i> + Indometacina
1	0	06	2	10
2	0	08	10	8
3	0	03	4	3
4	0	23	4	12
5	0	26	8	9
6	0	26	13	*
MEDIA	0	15.3	6.8	8.4
DS	0.0	10.8	4.2	3.4

### FIGURA 4

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



## FIGURA 5

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



Frasco ámbar,  
conteniendo en su  
interior el extracto  
hidroalcohólico de  
*Vaccinium  
corymbosum*

## FIGURA 6

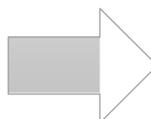
Administración del estándar (ranitidina 100 mg / kg pc) vía oro gástrica.



Administrando  
ranitidina como  
estándar  
farmacológico a  
través de una  
sonda oro gástrica  
a *Rattus rattus*  
var. albinus

### FIGURA 7

Administración del extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* (400 mg/kg/pc) vía oro gástrica.



Administrando el extracto hidroalcohólico de *Vaccinium corymbosum* a través de una sonda oro gástrica a *Rattus rattus* var. *albinus*

### FIGURA 8

Inducción de úlceras gástricas con indometacina a dosis de 120 mg/kg/pc vía intraperitoneal.



Induciendo úlceras gástricas con indometacina a dosis de 120 mg/kg/pc por vía intraperitoneal a *Rattus rattus*.

**FIGURA 9**

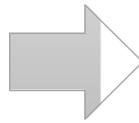
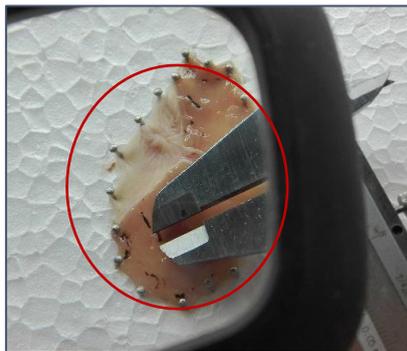
Sacrificio de los animales con pentobarbital a dosis de 100 mg/kg/pc y posterior a ello la extirpación de los estómagos de *Rattus rattus*.



Gastrectomía  
de *Rattus  
rattus* var.  
albinus

**FIGURA 10**

Medición del tamaño de úlceras gástricas con el vernier y luego el conteo del número de las úlceras gástricas inducidas con indometacina en *Rattus rattus* var albinus.



Midiendo el tamaño de  
úlceras gástricas  
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