



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
DE CHIMBOTE
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA

EFECTO ANTIULCEROSO DEL LÁTEX DE *CROTON*
LECHLERI* “SANGRE DE GRADO” EN *RATTUS RATTUS
***VAR. ALBINUS* CON ÚLCERAS INDUCIDAS POR**
INDOMETACINA

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR

ALAYO VASQUEZ, CHRISTIAN ALEXANDER

ORCID: 0000-0002-1167-2334

ASESOR

ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

TRUJILLO – PERÚ

2023

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Christian Alexander, Alayo Vásquez

ORCID: 0000-0002-1167-2334

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Estudiante de Pregrado,
Trujillo, Perú

ASESOR

Liz Elva, Zevallos Escobar

ORCID ID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de la
Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Trujillo, Perú

JURADO

Camones Maldonado, Rafael Diomedes

ORCID: 0000-0002-7839-4498

Claudio Delgado, Alfredo Bernard

ORCID: 0000-0002-1152-5617

Matos Inga, Matilde Anais

ORCID: 0000-0002-3999-8491

JURADO EVALUADOR Y ASESOR

Dr. Rafael Diomedes Camones Maldonado

Presidente

Mgtr. Alfredo Bernard Claudio Delgado

Miembro

Mgtr. Matilde Anaís Matos Inga

Miembro

Dra. Liz Elva Zevallos Escobar

Asesor

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Por ser mi creador y mi Padre celestial, quién por su inmensa bondad, está siempre conmigo y nunca me abandona. Guiando cada paso que doy, y que en todo momento me acompaña en mi lucha continúa de cada día. Dándome las energías necesarias para seguir adelante.

A mis Docentes:

Por las enseñanzas que me brindaron durante los 5 años en la universidad, en la cual me inculcaron sus conocimientos, sapiencias y sabiduría. De manera que, doy mi total agradecimiento a cada uno de ellos por la formación que me brindaron como estudiante, para lograr ser un gran profesional de la salud.

A mis amigos:

Mi gran amigo Jhony y mi mejor amiga Gladys. Con quienes coincidí en las aulas y compartir experiencias y vivencias e inolvidables. Agradezco mucho haberlos conocido y compartido innumerables ocasiones de alegría, tristezas, agotamientos y depresión.

DEDICATORIA

A mis padres:

Para mis queridos y amados padres Irene Vásquez Carrión y Santos Alayo Zavala, que ya no están aquí conmigo en estos momentos. Fallecieron a causa de este virus mortal llamado Covid-19, que afecto a todo el mundo en el 2020. Logrando irse tan pronto y sin verme terminar mi carrera como profesional, Químico Farmacéutico, como ellos tanto hubieran querido verme. Pero desde cielo donde estén, los amo mucho y este logro va para ellos con mucho cariño y amor, mis amados padres. Los extraño mucho, me hacen mucha falta.

A mis hermanos:

Para mis queridos hermanos Frank Alayo Vásquez y Arturo Alayo Vásquez, siendo mis hermanos mayores, siempre estuvieron ahí cuando los necesitaba o requería de su ayuda. Nunca me negaron nada ni tampoco me dejaron de lado y siempre me apoyaron en todo. Ahora con la partida de mis queridos padres nos encontramos más unidos que nunca. También agradecerle a mí cuñada Karina, que estuvo siempre ahí apoyándonos y más aún con la pérdida de mis queridos padres. Además de mis sobrinos que fueron el consuelo durante estos momentos de tristeza y dolor.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación fue de tipo experimental, cuantitativo y de corte longitudinal, tuvo como objetivo determinar el efecto antiulceroso del látex de *Croton lechleri* “Sangre de grado” en *Rattus rattus var. albinus* con úlceras inducidas por indometacina. Se utilizaron 3 grupos de 5 especímenes cada uno; G1: grupo control negativo. Se administró alimento y agua. G2: grupo control positivo. Se administró indometacina a dosis de 0,8 mg/kg, c/12 h por 1 día. G3: grupo experimental. Se administró el látex *Croton lechleri* “sangre de grado”. una dosis de 0,8 mL/kg, c/24 por 3 día, posteriormente los estómagos fueron retirados y examinados, determinando la cantidad de úlceras gástricas. Los resultados obtenidos mostraron que con *Croton lechleri* “Sangre de grado” con la dosis de 0,8 mL/kg, presento un pH normal en el contenido gástrico y menor úlceras encontradas en el grupo experimental observándose en la Prueba Anova unifactorial donde se encontró una significancia de 0.000 en la acidez del contenido gástrico y un subconjunto para alfa = 0.05 para la prueba de comparaciones Múltiples de Tukey para la acidez del contenido gástrico, presentándose mayor eficacia antiulcerosa, para la prueba Anova unifactorial se encontró una significancia en el número de úlceras. Donde se observó en la prueba de comparaciones Múltiples de Tukey en el número de úlceras, tuvo un subconjunto para alfa = 0.05 entre sangre de grado con indometacina, Se concluyó que el efecto antiulceroso *Croton lechleri* “Sangre de grado” del grupo experimental, ha demostrado ser un buen antiulceroso de heridas en la mucosa gástrica de las ratas, según Prueba de comparaciones Múltiples de Tukey.

Palabras clave: Antiulceroso, *croton lechleri*, efecto, indometacina, úlceras.

ABSTRACT

The present research work was of an experimental, quantitative and longitudinal cut type, its objective was to determine the antiulcer effect of the latex of *Croton lechleri* "Sangre de grado" in *Rattus rattus* Var. albinus with indomethacin-induced ulcers. 3 groups of 5 specimens each were used; G1: negative control group. Food and water were administered. G2: positive control group. Indomethacin was administered at a dose of 0.8 mg/kg, every 12 h for 1 day. G3: experimental group. The latex *Croton lechleri* "sangre de grado" was administered. a dose of 0.8 mL/kg, every 24 for 3 days, later the stomachs were removed and examined, determining the number of gastric ulcers. The results obtained showed that with *Croton lechleri* "Sangre de grado" with the dose of 0.8 mL/kg, I present a normal pH in the gastric content and fewer ulcers found in the experimental group, observed in the unifactorial Anova Test where a significance of 0.000 in the acidity of the gastric content and a subset for alpha = 0.05 for Tukey's Multiple comparisons test for the acidity of the gastric content, presenting greater antiulcer efficacy, for the unifactorial Anova test a significance was found in the number of ulcers. Where it was observed in Tukey's Multiple comparisons test in the number of ulcers, it had a subset for alpha = 0.05 between sangre de grado with indomethacin. It was concluded that the antiulcer effect *Croton lechleri* "Sangre de grado" of the experimental group has demonstrated to be a good antiulcer agent for wounds in the gastric mucosa of rats, according to Tukey's Multiple Comparison Test.

Key words: Antiulcer, *croton lechleri*, effect, indomethacin, ulcers.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	iv
DEDICATORIA.....	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
I. INTRODUCCIÓN:.....	1
II. REVISION DE LA LITERATURA	6
2.1. Antecedentes.....	6
2.2. Bases teóricas de la investigación	8
III. HIPÓTESIS:	16
IV. METODOLOGÍA.....	17
4.1. Diseño de la investigación.....	17
4.2. Población y muestra.....	18
4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores.....	19
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	20
4.5. Plan de análisis:	20
4.6. Matriz de consistencia	26
4.7. Principios éticos:.....	27
V. RESULTADOS	28
5.1. Resultados.....	28
5.2. Análisis de resultados	31
VI. CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Acidez del contenido gástrico expresado en valores de pH.....	28 Pág.
Tabla 2	Número de úlceras encontradas en cada grupo de experimentación.....	28 Pág.
Tabla 3	Prueba Anova unifactorial para encontrar la significancia del número de úlceras.....	29 Pág.
Tabla 4	Prueba de comparaciones Múltiples de Tukey para el número de úlceras.....	29 Pág.
Tabla 5	Prueba Anova unifactorial para encontrar la significancia de la acidez del contenido gástrico.....	30 Pág.
Tabla 6	Prueba de comparaciones Múltiples de Tukey para la acidez del contenido gástrico.	30 Pág.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1:	Tabletas de indometacina.....	45 Pág.
Figura 2:	Preparación de las tabletas de indometacina para administración a las ratas.....	45 pág.
Figura 3:	Peso de las ratas para su administración.....	46 Pág.
Figura 4:	Inducción de indometacina a las ratas vía nasogástrica del grupo experimental.....	46 Pág.
Figura 5:	Corte vertical a la rata para abrir su estómago y determinar el número de úlceras.....	47 Pág.
Figura 6:	Abrir cada estómago de la rata para el conteo de úlceras.....	47 Pág.
Figura 7:	Observar el número de úlceras en cada estómago de la rata.....	48 Pág.

I. INTRODUCCIÓN:

La producción de látex *Croton lechleri* “Sangre de grado”, proveniente de árboles encontrados en diferentes partes de la Amazonia del Perú, teniendo en cuenta que durante los últimos años ha generado un aumento de su requerimiento entre los compradores y vendedores tanto locales como internacionales, por contener propiedades de importancia medicinal siendo concedidas del látex en la reparación de heridas y en la terapia de enfermedades como úlceras gástricas, que son escasamente de árboles plantados. Siendo una especie forestal amazónica por su elevada relevancia económica en sus habitantes, dando una opción muy atractiva para personas dedicadas a la agricultura, para elaborar el látex con propiedades curativas ⁽¹⁾.

Para lo cual es de suma importancia reconocer las cualidades de la obtención del látex que se adquirido por medio de la corteza del árbol, determinando su crecimiento de producción. Donde la taspina y otros alcaloides antitumorales, son los principales principios activos de la "sangre de grado o drago", siendo popular y conociéndose con ese nombre en toda latinoamérica, siendo una planta que produce y contiene látex de una coloración rojo vino, por lo que posee compuestos químicos que van actuar en las terapias de diferentes patologías, entre las cuales son: las diarreas, úlceras, y cicatrizante de heridas. También se encuentra en el látex otros compuestos que son fenólicos y de cualidades antisépticas. Siendo también para el tratamiento de úlceras del estómago, y en su preparación, siendo mezclada con agua y tomada internamente” ⁽²⁾.

En la medicina tradicional se ha desarrollado eficaces tratamientos, que tiene productos de origen natural para las enfermedades, principalmente con plantas que contienen propiedades curativas, que mediante la historia se ha adquirido un sin fin conocimientos almacenados hasta la actualidad. Siendo una ayuda indispensable y necesaria, las plantas medicinales con propiedades curativas, donde una pequeña fracción o concentración se utilizan como drogas en la terapia de una determinada enfermedad. Por lo que una pequeña fracción del árbol es utilizada con fin curativo donde es conocida con la denominación de droga vegetal, logrando emplearse en distintas presentaciones galénicas las cuales son: comprimidos, cápsulas, elixir, tintura, etc. Teniendo como único inconveniente en la extracción de Sangre de grado, es derrumbándolo el árbol para extraer el látex. Por lo que en promedio produce alrededor de diez litros de látex dependiendo el tamaño y la edad ^(2,3).

La consideración que se tuvo en cuenta es en la elección de cuencas donde se encuentra el mayor rendimiento del látex Taspina. Puede ser beneficiado, ya que el árbol a partir de los 5 años de edad, donde a más edad, muestra una elevada cantidad de látex, siendo aproximadamente de 40 litros. El látex de los árboles amazónicos del género *Croton*, especialmente *Croton lechleri*, con el correr del tiempo se ha logrado evidenciando su poder curativo, reparando heridas por medio de tejidos vivos, los cuales son conferidos por un grupo de compuesto orgánicos como son los metabolitos secundarios, siendo la Taspina el alcaloide más importante por disminuir la inflamación y reparación de heridas ^(3, 4,5).

Donde la organización mundial de la salud, por medio de un esquema de medicina Tradicional, sugiere que la interpretación sobre la Medicina Natural sea; “La suma de

conocimientos, habilidades, y prácticas basadas en teorías, creencias y experiencias, originaria de distintas culturas, sea explicable o no, utilizada para el mantenimiento de la salud, así como en la prevención, diagnóstico, mejoramiento y tratamiento de enfermedades físicas y mentales". El tallo de sangre de grado es elevado, a media altura no tiene ramificaciones, solamente en copa. La savia del árbol, muestra una semejanza a la sangre humana. Para extraerla, se realiza incisiones transversales sobre la corteza, donde se recolecta y fluye en los recipientes, después de terminar el corte. La resina es de sabor astringente, por lo que contiene diversas sustancias como, taninos, heterósidos, celulosa, ácido benzoico y ácido benzilacético y alcaloides, y entre los que destaca el alcaloide taspina ^(4,5).

Actualmente se le conoce por presentar diversas propiedades, por ser un producto natural para el tratamiento de diferentes patologías y entre ellas el sistema digestivo, donde aparece entre los cinco principales registros de muerte en el Perú. Por lo que se le atribuyen propiedades que protegen frente a la injuria aguda de la mucosa gástrica, y también como cicatrizante. Hoy en día, ha disminuido las circunstancias económicas y la escasa posibilidad de las personas a establecimientos de salud pública, accediendo a utilizar plantas que le confieren propiedades curativas con actividades de prevención o aliviar en cualquier enfermedad o solo síntomas. De acuerdo con los productos encontrados en el árbol de sangre de grado, donde en la amazonia peruana es conocido como producto de origen natural ^(6, 9, 18).

Croton lechleri conocido popularmente como sangre de grado por poseer un es un látex que emana de la corteza del árbol por medio de un corte, siendo astringente su sabor, conformada

por diferentes sustancias entre ellas los glucósidos heterósidos, además del ácido benzoico, los taninos, también resina conformada por compuestos orgánicos como son los ésteres de alcohol resínicos, teniendo a los metabolitos secundarios como son los alcaloides, siendo la taspina entre los más destacados por su propiedad que se le atribuye ^(6, 8, 9).

Los fármacos Antinflamatorios no esteroideo, se puede encontrar en ellos el problema que se origina en el tracto digestivo, siendo primordial el efecto adverso, produciendo procesos hemorrágicos, los cuales poseen heridas empezando desde pequeñas hasta grandes erosiones en el revestimiento del estómago y provocando herida en la membrana del epitelio del estómago. Por lo tanto, pueden ser de acción directa o sistémica los efectos que provocan en la capa del estómago mediada de la síntesis de prostaglandinas de acuerdo a su acción. En todo el mundo las personas adquieren Antinflamatorios. Cerca de una parte de la población de edad avanzada no mayor de 60 años, bordea el 40 % de personas que adquirido algún antiinflamatorio. Dentro del 30 % son de heridas en la mucosa gástrica, producidas por Antinflamatorios. ^(7, 10).

En esta investigación se pudo demostrar el efecto antiulceroso del látex de *Croton lechleri* “Sangre de grado” en las úlceras inducidas. A fin de poder lograr contribuir con conocimientos científicos sobre la actividad terapéutica de esta planta y con la finalidad de proponer un fitofármaco en un futuro, en donde posteriores investigaciones de estudios toxicológicos y clínicos corroboren su seguridad su eficacia en la población, dando un tratamiento alternativo a su alcance y rigiéndose a mejorar la calidad de vida.

De acuerdo a lo expuesto y con la obtenida información mostrada hasta ahora, referente a la investigación, se plantea el problema siguiente: ¿Tendrá efecto antiulceroso el látex de *Croton lechleri* “Sangre de grado” en *Rattus rattus var albinus*? con úlceras inducidas por indometacina?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar el efecto antiulceroso del látex de *Croton lechleri* “Sangre de grado” en *Rattus rattus var. albinus* con úlceras inducidas por indometacina.

Objetivos Específicos

- Identificar la acidez del contenido gástrico expresado en valores de pH en *Rattus rattus var albinus*
- Determinar el número de úlceras encontradas en cada grupo de experimentación en *Rattus rattus var albinus*

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. Antecedentes

Vásquez, 2018, en la Universidad nacional de Trujillo, realizó un estudio de *Croton lechleri* "Sangre de grado" a la terapia triple en el tratamiento de gastritis crónica por *Helicobacter Pilory* en ratas albinas holtzman. Donde la población estuvo conformada por 53 ratas Holtzman divididos en 6 grupos: Grupo A: agua, Grupo B: inducción de gastritis sin tratamiento, Grupo C: inducción de gastritis y terapia triple, grupo D: inducción de gastritis y sangre de grado 0.8ml/kg, Grupo E: inducción de gastritis y sangre de grado 1.6ml/kg, Grupo F: inducción de gastritis, terapia triple y sangre de grado 1.6ml/kg. Luego del tratamiento se realizó estudio microscópico de la mucosa gástrica, en los resultados se halló que solo hubo efecto curativo de gastritis crónica en la asociación de sangre de grado a la terapia triple, y efecto bactericida en todos los tratamientos en estudio ⁽²⁷⁾.

Cancapa et al, en el 2016, en la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, realizó una investigación donde analizó y comparó el efecto citoprotector y terapéutico de la monoterapia y tratamiento combinado con chaqo (silicato de aluminio hidratado) y sangre de grado (*Croton lechleri*), donde se demostraron que los tratamientos utilizados tienen un efecto citoprotector y terapéutico en las unidades experimentales inducidas a gastritis aguda, sin embargo a mayor dosis en la monoterapia con cada producto natural administrado se obtuvo mejores resultados y en la administración de los tratamientos

combinados de ambos productos se demostraron mejores resultados para el efecto citoprotector y en menor tiempo para el efecto terapéutico ⁽²³⁾.

Gallardo Vásquez J, et al, en el 2016, en la Universidad Mayor de San Simón de Bolivia, realizaron un estudio en el cual fue determinar la actividad cicatrizante de geles preparados a partir de varias concentraciones (0,5%, 1% y 2%) de látex *Croton lechleri* "Sangre de grado". Para esto, se requirieron 15 ratones *Rattus rattus var albinus* con un peso de 23 a 25 g. Donde se dividieron aleatoriamente en un grupo de control de 3 animales y un grupo de tratamiento de 3 animales cada uno. Ocho días después, los ratones fueron sacrificados por sobredosis intraperitoneal de pentobarbital sódico y se determinó el peso corporal requerido para reabrir la herida usando un dinamómetro y se pasó con un 95% de confianza usando pruebas estadísticas Hallazgos: ANNOVA One Way y Test de Tukey como post hoc estudiar. Comparando los resultados del grupo de control (sin tratamiento) y el grupo de tratamiento con medicamentos de venta libre, el uso del gel al 2% "Sangre de Grado", que está hecho del látex de *Croton Rechleri*, resultó en una mayor cicatrización ⁽³⁵⁾.

Ayala et al, 2014, en la UMSM en Lima, realizo una investigación sobre el efecto protector de *Croton palanostigma* y aloe vera frente a injuria Aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en ratas, donde se evaluó a 56 animales, administrándoles en ayunas uno de 7 pretratamientos: solución salina, *C. palanostigma* (0,4 ó 0,8 mL/kg), A. vera (7,5 ó 3,2 mL/kg), sucralfato (500 mg/kg) o antiácido. Una hora más tarde, se administró por vía

intragástrica 2 mL de etanol al 100%. Donde se realizó una evaluación cualitativa y cuantitativa, macroscópica y microscópica, de las lesiones gástricas. Encontrando que el pretratamiento con *C. palanostigma* redujo significativamente la aparición de necrosis hemorrágica inducida por etanol, A. vera no presentó efecto protector, mientras que sí lo presentaron el sucralfato, en grado significativo, llegando a la conclusión que *Crotón palanostigma* presentó un importante efecto protector y potencial terapéutico ⁽²⁴⁾.

2.2. Bases teóricas de la investigación

Fitoterapia

La utilización del uso de plantas que tienen fines terapéuticos, en la antigüedad era una costumbre muy empleada y que se usó hasta ahora. Tiene dos aspectos esta medicina herbolaria tradicional: experiencias logradas por diversas culturas, a través de la historia de la humanidad. Se basan en creencias algunos vegetales que tienen propiedades medicinales y siendo un lado negativo los testimonios personales, donde los responsables de la actividad terapéutica no son revelados las sustancias al igual que sus mecanismos bioquímicos ⁽¹⁵⁾.

La (OMS) Organización Mundial de la Salud, determina la fitoterapia como “La ciencia que estudia el uso de plantas medicinales, con fines terapéuticos, para prevenir, atenuar, incluso curar enfermedades” sobre su uso destacando las limitaciones, en donde no han logrado ejecutar investigaciones completas de los tóxicos y de efectos terapéuticos ⁽¹⁶⁾.

Principios activos

El principio activo, es aquella sustancia química o componente, ya sea sintético o de origen natural, encargado de lograr ejercer una actividad farmacológica ⁽¹⁷⁾.

Plantas medicinales:

Se le designa plantas medicinales a diferentes plantas que tienen partes o extractos, que son utilizadas como drogas o medicamentos, para un individuo o animal que puede padecer una afección o enfermedad. Una planta medicinal, se encuentra principios activos y sustancias indiferentes llamadas lastre, las cuales también determina la eficacia del medicamento vegetal cuestión, ya que pueden acelerar o hacer más lenta la absorción en el organismo. Los principios activos no se encuentran de manera uniforme por toda la planta (estos se concentran en flores, hojas, raíces y a veces, semillas, frutos y corteza), y su contenido oscila dependiendo en hábitat de la misma, del clima, suelo, estación del año, hora de la recolección y así como en la preparación ^(17, 18, 19).

***Crotón lechleri* "Sangre de grado":**

La Sangre de Grado es un árbol que exuda un látex de color vino que es utilizado por la industria farmacéutica. Su crecimiento se realiza en ecoregiones, con un clima tropical y con lluvias, tanto en la parte alta como en la baja de la selva peruana. Donde su cultivación ha sido buena y beneficiosa tanto para los agricultores como la población, por sus propiedades medicinales. La sangre de grado siendo una especie amazónica forestal, ha sido trasladada a diferentes países como propósitos decorativos. Su desarrolla seda en climas con una altura de 2000 metros sobre el nivel del mar en suelos arcillosos o arenosos ⁽²⁰⁾.

Nombre científico: *Crotón lechleri* ⁽²¹⁾.

Nombres comunes: palo de grado, sangre de grado, sangre de dragón

Género: Croton.

Especie: Lechleri.

Familia: Euphorbiaceae

Clase: Dicotiledónea.

a) Descripción botánica:

Tiene un árbol que posee una forma redondeada, globosa y copa amplia, grisáceo blanquecino el color de la corteza, donde emana de color sangre el látex. Siendo cordadas alternas, a veces opuestas o verticiladas sus hojas, Su medición de largo es de 12 a 20 cm y de ancho de 5-14 cm, además en su base contiene 2 glándulas, donde su estructura ferrugínea pertenece a las más tiernas, en ambas caras es tomentosa. Sus racimos laxos se encuentran en su Inflorescencia terminal. Tiene un color ámbar en su flor, estambres abundantes. Posee un fruto de forma capsular globoso, dehiscente elásticamente, donde mide de largo 3 mm y de ancho 4,5 mm, mostrando 3 monocarpas bivalvos. En las semillas presenta en su forma lisas con carúncula y oleaginoso endosperma ⁽²¹⁾.

b) Hábitat y distribución:

Las regiones tropicales y subtropicales originaria de Sudamérica (localizada principalmente en el Perú), creciendo en estado silvestre en las cumbres montañosas y regiones selváticas; especialmente en bosques húmedos. Distribuido en la región amazónica, en un rango altitudinal de 705- 1 660 msnm; en los departamentos de Amazonas, Cusco, Huánuco, Junín,

San Martín, Madre de Dios y Loreto. En los valles de Oxapampa, Entaz, Cacazú y Palcazú del departamento de Pasco ⁽¹⁵⁾.

c) Composición química:

Corteza: (látex) se identificó esteroides, cumarinas, alcaloides (tipo isoquinoléico y fenantrénico (taspina). flavonoides, taninos (54%), saponinas (baja concentración), antocianinas, proantocianidina-1, proantocianidina-4, proantocianidina SP- 303; antracenos; compuestos reductores (4%) como lactosa, galactosa y ramnosa, triterpenoides, compuestos fenólicos (ácido gálico); Además contiene vitamina A, E y C; contiene ácidos orgánicos de carácter débil, almidón, celulosa, grasas, lignanos (di hidrobenzofurano 3,4-O-dimetilcedrusina y dihidrobenzofurano 4-O-metilcedrusina), mucílagos, proteínas, catequinas (epicatequina, galocatequina, epigallocatequina).

Hojas: alcaloides aporfina (taliporfina y glaucina ⁽¹⁵⁾).

d) Actividad biológica:

Tiene efecto cicatrizante, estimulante de defensas del organismo, bacteriostático, bactericida, fungicida, antiviral, antioxidante, anticancerígeno (hígado, estómago, útero), antirreumático, antiinflamatorio, es usado además en el tratamiento de influenza, tonsilitis, herpes, uta, anemias, tuberculosis, quemaduras, acné, resfriados, afecciones de amígdalas, gingivitis; para mejorar la fertilidad, bajar de peso, controlar hemorragias ^(12, 13, 14).

Úlceras gástricas

Se distinguen las úlceras gástricas por la disrupción de la integridad de la mucosa gástrica, mostrando factores agresivos debido al desequilibrio como: (secreción ácida, pepsina, H. pylori, antiinflamatorios no esteroideos [AINES] y defensivos (secreción de mucus y bicarbonato, microcirculación sanguínea, prostaglandinas, factores de crecimiento) que muestran como defensa sobre la mucosa gástrica ⁽²⁸⁾.

Se presenta como una lesión en forma de herida más o menos profunda, situada casi siempre en regiones expuestas a la acción del ácido clorhídrico y pepsina del tracto digestivo. Según su localización, destacan la úlcera gástrica, en el estómago, y la úlcera duodenal, en el duodeno, aunque también puede producirse en el esófago ^(29,30).

Las úlceras se pueden formar ante cualquier situación de estrés en la cual sean provocadas, por ejemplo, pacientes que presentan shock, abundantes quemaduras, incremento de la presión intracraneal, etc ⁽³¹⁾.

Fisiopatología

Es una enfermedad heterogénea la úlcera péptica (UP) que le atribuye una cantidad de factores, que, en combinación o forma separada, actúan de forma que pueden producir una alteración de los elementos agresivos y defensivos que se alojan en la mucosa gastroduodenal que son los encargados de la aparición de lesiones en el estómago y/o en el duodeno. En la úlcera duodenal (UD) la labor del ácido pasa a conformar parte de uno de los factores que

son agresivos, entretanto la úlcera gástrica puede pasar a fracasar los factores defensivos (29,35).

Entre los factores patogénicos que son los conocidos, que son causantes de estas alteraciones, aparecen los AINES y la infección por *Helicobacter pylori*. Siendo de guía para la clasificación del tipo de úlcera péptica y por consecuente, para lograr una alternativa para el tratamiento (35).

Fisiología de la secreción gástrica

En la secreción gástrica se produce siendo de mayor medida, previa a la fase gástrica de la respuesta añadida ante una comida. En la regulación están involucradas y dependen de las vías endocrina, paracrina y neural. La vía endocrina comprende la liberación de la gastrina, que es la encargada de estimular la secreción ácida gástrica, y la liberación de somatostatina, que es la que inhibe la secreción gástrica (36).

Siendo las vías paracrinas las principales que está implicadas en la liberación de histamina, logrando estimular la liberación secreción acida. Las respuestas motoras y secretoras están inducidas por la activación de estas vías; y las respuestas secretoras son las que influyen en la secreción de H⁺, pepsinógeno, moco, factor intrínseco, gastrina, lipasa y bicarbonato (36,37).

Úlcera inducida por Indometacina

Los AINES, como la indometacina, se ha comprobado que causa daños en el estómago de los animales de experimentación y en humanos a través de reacciones adversas. Dado que estos fármacos inducen una disminución endógena de PGs mediante la inhibición de la

actividad COX, se considera que una deficiencia de PG es un factor patogénico importante en este modelo. De hecho, la ulceración gástrica inducida por indometacina fue eficaz y dependiente de la dosis impedido por la administración de la PGE2 ⁽³⁵⁾.

Mecanismo de acción de la indometacina

Actúa impidiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición competitiva y reversible de la actividad ciclooxygenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, presentando una gran actividad antiinflamatoria, antitérmica y analgésica (esta última independiente de su acción antiinflamatoria ejerciéndose a nivel central y periférico), es uno de los AINES con mayor potencia inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas ⁽³⁵⁾.

Acción farmacológica *Crotón lechleri* "Sangre de grado"

a. Actividad cicatrizante:

Por ser más nombradas una de sus actividades del *Crotón lechleri* y por ser las principales en ser leídas, porque logra que la herida contraiga por la estimulación que realiza el metabolito secundario como es la taspina, contribuye a formar una corteza dura y regenerar de manera rápida la piel, colaborando a la producción de la sustancia proteínica del colágeno. Donde el alcaloide taspina realiza las tempranas fases de curación, por lo cual va reduciendo los índices de ulceración y aumentando el grosor y consistencia del revestimiento del estómago ^(22, 15).

b. Acción analgésica y antiinflamatoria:

Wallace y su equipo de investigación de la Universidad de Calgary centrarían su investigación en la capacidad inhibitoria de la inflamación y el dolor. Y así, en su artículo titulado la savia de un árbol de América del Sur es analgésica, antiinflamatoria y antibiótica que publicaría en Natural Science en mayo 2000, escribió: “la sangre de drago no solo previene la sensación de dolor sino también bloquea respuesta del tejido a los químicos liberados por los nervios que promueven la inflamación ⁽²²⁾ .

c. Acción antiviral y antibacteriana:

Numerosos estudios avalan la actividad antiviral y antibacteriana de sangre de drago y principalmente del SP-303. En ensayos de laboratorio detallan que esta proantocianidina impide distintos virus DNA y RNA, incorporando el virus herpes siendo el tipo 1 y 2, también el virus de la hepatitis como es el A y B, el virus de la influenza A y el virus para la influenza (PIV). Además, tiene una buena efectividad con el virus RSV (virus respiratorio sincitial). El virus herpes simple contiene dos tipos de virus, el cual le confiere una actividad viral, incorporando además a la enzima timidina quinasa tipo I, por lo que dificulta la introducción del virus en la célula. Po ello, no se activa contra el citomegalovirus humano ^(13, 15, 22) .

d. Actividad astringente intestinal:

El árbol de sangre de grado impide, de esta manera dependa de la dosis, el aumento de la secreción del intestino ocasionada por una toxina del cólera, donde tiene un complejo proteico que es secretado por una bacteria, llamada vibrio cholerae, la cual es la causante de

producir la diarrea, cual es hallada en el ratón. Así mismo, impide que haya secreción de cloruro provocada por forskolina en ensayo de laboratorio ⁽²²⁾.

III. HIPÓTESIS:

La presente investigación propone la siguiente hipótesis:

H₁: El látex *Croton lechleri* "Sangre de grado" tiene efecto antiulceroso en *Rattus rattus var. albinus* con úlceras inducidas por indometacina.

H₀: El látex *Croton lechleri* "Sangre de grado" no tiene efecto antiulceroso en *Rattus rattus var. albinus* con úlceras inducidas por indometacina.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de la investigación

El trabajo de investigación es diseño experimental, cuantitativo y de corte longitudinal.

Se usaron 15 *Rattus rattus var. albinus* hembras, divididas en 3 grupos de 5 ratas por cada grupo.

Grupo control negativo:

En este grupo de *Rattus rattus var. albinus* se le administró solo su alimento traído del INS y el agua del consumo humano.

Grupo control positivo:

A este grupo se administró indometacina vía sonda nasogástrica a una dosis de 0,8 mg/kg, c/12h por 1 día, con previo ayuno de 12h. Para la inducción de úlceras gástricas.

Grupo Experimental:

Se administró el látex *Crotón lechleri* “Sangre de grado”. Vía sonda nasogástrica Administrado a una dosis de 0,8 mL/kg, c/24 por 3 día, y al 4 día se administró c/12 horas, la indometacina se administró al 3 día a una dosis de 0,8 mL/kg, c/12h por 1 día vía intraperitoneal, media hora después de administrarse el látex.

4.2. Población y muestra

Población vegetal

Estuvo conformada por árboles de *Croton lechleri* “Sangre de grado”, de una edad de 9 años 1 mes, que crece en el distrito de Iquitos, provincia de Maynas, departamento de Loreto.

Muestra vegetal

Estuvo conformada por 10 ml de látex, extraída de la corteza del árbol de *Croton lechleri* “Sangre de grado”, de una edad de 9 años 1 mes, que crece en el distrito de Iquitos, provincia de Maynas, departamento de Loreto, ubicada a una altitud mínima de 106 msnm y una máxima de 220 msnm (metros sobre el nivel del mar). La muestra fue identificada, conservada y transportada vía terrestre, en condiciones adecuadas para la realización del experimento.

Muestra animal.

Se utilizaron 15 ratas, de sexo femenino, fueron adaptadas en instalaciones adecuadas, en un ambiente de 12 horas de luz, y 12 horas de oscuridad, con temperatura ambiente de 27°C; alimentadas con concentrado para ratas especial compradas del INS y agua destilada.

4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de Medición
V. Independiente <i>Croton lechleri</i> “Sangre de grado”	El látex es un líquido de color rojo corteza del árbol extraída de la corteza del árbol milenario, sangre de grado.	Es efectuados con el látex extraído de la c/12h por 4 días filtrado y separado Siendo administrado según Kg. /peso del animal.	Dosis: 0,8 mL/kg Y la indometacina con dosis de 0.8 mg/kg c/12h por 1 día, media hora después del látex	Cuantitativa de razón
V.Dependiente Efecto antiulceroso	Favorece la curación al promover la quimiotaxis y la proliferación de células involucradas en la reparación de heridas.	El efecto antiulceroso está relacionado por la cuantificación de úlceras en los estómagos que son obtenidas a partir de fármaco (indometacina)	Número de úlceras	Cuantitativa de razón

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnicas

4.4.1. Obtención del látex:

La extracción “cosecha del látex” se realiza a partir de los 9 años de edad de la planta. La extracción se efectúa sin tumbar el árbol, donde se realiza mediante el corte en espiral o el corte en forma de V, sobre la corteza del fuste. a la altura del tórax de una persona; para que se logre coleccionar el máximo de látex. El nombre de “Sangre de grado” del látex, se debe a su parecido en color y densidad a la sangre humana en forma tal que cuando unas gotas recién extraídas, son recogidas en un dedo de la mano, para luego ponerlo en un recipiente el líquido del látex.

Con el corte en espiral practicado en el sentido de izquierda a derecha, se consigue un mayor rendimiento del látex. Los factores que influyen en el rendimiento del látex son: Radiación solar, diámetro del árbol, follaje, ángulo de corte, precipitación y fase lunar, siendo lo más conveniente entre cuarto creciente y luna llena. El látex después de la extracción, debe conservarse envasado herméticamente y en lugares frescos. La adición de aguardiente en pequeña cantidad, evita que el producto se cristalice

4.4.2. Conservación de la muestra:

La muestra obtenida se conservó en alcohol, para evitar el ataque de hongos, que es común por que el látex que posee sustancias glicosídicas.

4.4.3. Purificación del látex:

Se procedió a filtrar la muestra para separar impurezas y astillas pequeñas del proceso de extracción de la Sangre de grado.

4.4.4. Preparación de los animales

Los animales fueron traídos desde el INS en Lima, se alojaron en jaulas metálicas de crianza para su alimentación por una semana previa a los experimentos, con libre acceso a agua y alimento. La temperatura fue de 37 ° C y 40 – 70% de humedad relativa con 12 horas de luz/oscuridad. Toda la manipulación de los animales se realizó de acuerdo con los principios éticos para el uso de animales de experimentación recomendados por el INS.

Al concluir la cuarentena o pasada la semana, los animales fueron marcados de diferentes colores en la cola; posteriormente, fueron pesados y agrupados con mínimas diferencias de peso y depositadas en cajas de alambres con fondo de rejillas, para conformar los grupos experimentales utilizando una tabla de números aleatorios, para luego la realización del experimento, se les pone en ayuno a los animales solamente se les administrara agua.

4.4.5. Preparación de la dosis administrada vía sondeo del látex

Se preparó la dilución del látex sangre grado, que se obtuvo del árbol siendo 10ml, y que solo se utilizó 1ml del látex en 10 ml de agua destilada, seguidamente se realizó los cálculos con una regla de tres simple con el peso de cada espécimen, según una

dosis de 750mg/kg de peso. Este estudio se llevó a cabo en *Rattus rattus var. albinus* de sexo femenino según su respectivo peso en gramos que fueron tomados en la preparación de los 3 grupos de ratas y reconocidos según la marca, la cual se administra con sonda vía oral, también al mismo tiempo se administró el fármaco con el que se va a observar el efecto, donde se trabajó con el grupo experimental.

4.4.6. Sacrificios de los animales de experimentación

Los animales fueron sacrificados cinco horas después de la inducción de las úlceras con el fármaco indometacina: se les provocó la muerte con la administración de halotano con una dosis de 100mg/kg de peso, vía intraperitoneal. Luego se les paso a abrir con sumo cuidado y se les extrajo los estómagos. Seguidamente se abrió los estómagos y se limpió con abundante agua destilada para su posterior observación, después se pasó a extender los estómagos en una plancha de microporoso deteniéndoles con alfileres con sumo cuidado, luego se pasó a determinar mediante conteo, el número de úlceras en cada estómago. La inhibición de la producción de las úlceras se obtuvo teniendo en cuenta el área dañada en los grupos de estudio en relación con la del grupo control, los animales del grupo 2 y 3 fueron sacrificados después de 1 día de administrados los tratamientos y se prosiguió tan como los del grupo 1

Instrumentos

Como instrumento de recolección de datos se utilizó una ficha de registro de: los pesos de las ratas y la hora de alimentación. Los materiales empleados: bisturí, vasos de precipitación, pinzas, tijeras, equipo de disección, las cuales que se usaron en el sacrificio del espécimen de experimentación en la realización de los resultados.

4.5 Plan de análisis:

Para el análisis de datos se utilizó el programa informático Microsoft Excel 2016. Los resultados se obtuvieron de los grupos de estudios, presentados en tablas y sometidos a las pruebas de Chi cuadrado, los cuales se expresaron como medias y desviaciones estándar (DS) para las variables cuantitativas y el nivel de confianza fue de 95 % con un error de 5 %, Anova y pos Anova (tukey).

4.5. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo de Investigación y diseño	Variables	Definición operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis
Efecto antiulceroso del látex de <i>Croton lechleri</i> “sangre de grado” en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con úlceras inducidas por indometacina	¿Tendrá efecto antiulceroso el látex de <i>Croton lechleri</i> “sangre de grado” en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con úlceras inducidas por indometacina?	<p>Objetivo general. Determinar el efecto antiulceroso del látex de <i>Croton lechleri</i> “Sangre de grado” en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con úlceras inducidas por indometacina</p> <p>Objetivo específicos. Identificar la acidez del contenido gástrico expresado en valores de pH. Determinar el número de úlceras encontradas en cada grupo de experimentación.</p>	<p>Hipótesis alternativa. El látex <i>Croton lechleri</i> “sangre de grado” tiene efecto antiulceroso en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con úlceras inducidas por indometacina antimicótico</p> <p>Hipótesis nula. El látex <i>Croton lechleri</i> “sangre de grado” no tiene efecto antiulceroso en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con úlceras inducidas por indometacina.</p>	<p>Tipo: Experimental de enfoque Cuantitativo y corte longitudinal</p>	<p>Variable independiente Látex de <i>croton lechleri</i> “sangre de grado”</p> <p>Variable dependiente Efecto antiulceroso en <i>Rattus rattus var. albinus</i></p>	<p>Es un líquido de color rojo intenso extraído de la corteza del árbol milenario. Es obtenido mediante el conteo de úlceras gástricas.</p>	<p>Grupo experimental <i>croton lechleri</i> + indometacina Grupo control positivo indometacina Grupo control negativo Agua destilada</p>	<p>Prueba estadística ANOVA</p>

4.6. Principios éticos:

En el presente trabajo de investigación se consideró el siguiente código de ética conforme al manual establecido por el código de ética de ULADECH versión 05 del 22 de agosto del 2022 tales como: Cuidado del medio ambiente y la biodiversidad: Donde toda investigación involucra el medio ambiente y las plantas, los animales, donde se deben tomar medidas para evitar daños. En toda investigación se debe tener en cuenta el cuidado del medio ambiente como también la dignidad de los animales, por ciertos fines científicos, para ello se deben tomar estrictas medidas para evitar daños, efectos adversos y magnificar los beneficios, la justicia: el investigador debe de tener un juicio y razonable, tomar precauciones de sus sesgos, las limitaciones de su capacidad y conocimiento donde no deben dar cabida a prácticas injustas. Se reconoce la igualdad y la justicia para todos que participan en la investigación donde tienen derecho a acceder a sus resultados. El investigador está obligado a participar en todos los procesos asociados a la investigación (37).

V. RESULTADOS

5.1. Resultados

Tabla 01. Acidez del contenido gástrico expresado en valores de pH.

Número de Ratas	Grupo Control (-) Agua	Grupo control (+) Indometacina	Grupo Experimental Indometacina + S.G
1	3.9	4.1	6.5
2	3.1	2.8	5.4
3	3.6	3.2	6.2
4	4.2	3.5	5.6
5	3.3	3.4	5.3
Media	3.6	3.4	5.8
Desviación estándar	0.44	0.47	0.52

Fuente. Datos obtenidos por el Investigador.

Tabla 02. Número de úlceras encontradas en cada grupo de experimentación.

Número de Ratas	Grupo Control (-) Agua	Grupo control (+) Indometacina	Grupo Experimental Indometacina + S.G
1	0	14	2
2	0	10	1
3	0	9	2
4	0	10	4
5	0	17	0
Media	0	12.0	1.8
Desviación estándar	0.00	3.39	1.48

Fuente. Datos obtenidos por el Investigador.

Tabla 03. Prueba Anova unifactorial para encontrar la significancia del número de úlceras.

ANOVA					
Fuentes de variación	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tratamientos	418.800	2	209.400	45.854	0.000
Error experimental	54.800	12	4.567		
Total	473.600	14			

Fuente. Datos obtenidos en la Investigación.

Tabla 04. Prueba de comparaciones Múltiples de Tukey para el número de úlceras.

HSD Tukey			
Número de úlceras	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Grupo Control (-) Agua	5	0.0	
Grupo Experimental Indometacina + SG	5	1.8	
Grupo control (+) Indometacina	5		12.0
Sig.		0.405	1.000

Fuente. Datos obtenidos en la Investigación.

Tabla 05. Prueba Anova unifactorial para encontrar la significancia de la acidez del contenido gástrico.

ANOVA					
Fuentes de variación	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tratamientos	17.601	2	8.801	37.879	0.000
Error experimental	2.788	12	0.232		
Total	20.389	14			

Fuente. Datos obtenidos en la Investigación.

Tabla 06. Prueba de comparaciones Múltiples de Tukey para la acidez del contenido gástrico.

HSD Tukey			
Acidez	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Grupo control (+) Indometacina	5	3.4	
Grupo Control (-) Agua	5	3.6	
Grupo Experimental Indometacina + SG	5		5.8
Sig.		0.756	1.000

Fuente. Datos obtenidos en la Investigación.

5.2. Análisis de resultados

En la Tabla 1 se observó respecto a la acidez del contenido gástrico que el grupo experimental indometacina + SG tuvo un promedio de 5.8 con una desviación de 0.52, seguido del grupo control (-) agua tiene un promedio de 3.6 con una desviación estándar de 0.44, en tanto que del grupo control (+) indometacina tiene un promedio de 3.4 con una desviación estándar de 0.47.

En la Tabla 2 se observó respecto al número de úlceras que el grupo control (+) indometacina tuvo un promedio de 12.0 con una desviación de 3.39, seguido del grupo experimental indometacina + SG tiene un promedio de 1.8 con una desviación estándar de 1.48, en tanto que del grupo control (-) agua tiene un promedio de 0 con una desviación estándar de 0.00.

En la Tabla 3 se observó que el nivel de significancia de la prueba anova para el número de úlceras es sig. = 0.000 la cual es menor al 5% (sig. < 0.05) demostrándose que existe diferencias significativas sobre el número de úlceras de los tratamientos con látex de *Croton lechleri* “sangre de grado”, donde se rechaza la H_0 y se acepta H_1 .

En la Tabla 4 se observó que en la prueba pos anova (Tukey) donde el grupo control (-) agua y el grupo experimental indometacina + SG son similares en el número de úlceras las cuales estuvieron agrupados, en tanto que el grupo control (+) indometacina se situó en un grupo distinto a los otros dos grupos de estudio; demostrándose la significancia estadística respecto al número de úlceras.

En la Tabla 5 se observó que el nivel de significancia de la prueba anova para la acidez del contenido gástrico es sig. = 0.000 la cual es menor al 5% (sig. < 0.05) demostrándose que existe diferencias significativas sobre la acidez del contenido gástrico de los tratamientos con látex de *Croton lechleri* “sangre de grado”, donde se rechaza la H_0 y se acepta H_1 .

En la Tabla 6 se observó que en la prueba pos anova (Tukey) donde el grupo control (-) agua y el grupo control (+) indometacina son similares en la acidez del contenido gástrico las cuales están agrupados, en tanto que el grupo experimental indometacina + SG se sitúa en un grupo distinto a los otros dos grupos de estudio; demostrándose la significancia estadística respecto a la acidez del contenido gástrico.

VI. CONCLUSIONES

- Se pudo identificar el valor de la acidez del contenido gástrico de *Rattus rattus var. albinus* mediante pruebas de pH de las cuales en el grupo control negativo: M=3.6, el grupo control positivo: M=3.4, el grupo experimental: M=5.8.
- Se observó un número macroscópicamente de úlceras que fueron encontradas de la siguiente manera: en el grupo control negativo: M=0.0, el grupo control positivo: M=12, el grupo experimental: M=1.8.
- Se identifico macroscópicamente pocas úlceras en la parte superficial en los estómagos de las ratas tratadas con el látex *Croton lechleri* “Sangre de grado” en el grupo experimental, mientras el estómago del grupo control positivo permaneció con perforaciones de úlceras severas y el grupo control negativo no se encontró úlceras.
- Se comprobó el efecto de antiulceroso del látex *Croton lechleri* “Sangre de grado” que se presentó sobre el daño gástrico inducido por indometacina en *Rattus rattus var. albinus*, el cual fue en el grupo experimental.

RECOMENDACIONES:

- Investigaciones actuales de este tipo son escasas por lo cual se recomienda que en futuras investigaciones se realice un aislamiento de los componentes que contiene el látex de *Croton lechleri* “Sangre de grado” para poder identificar el componente principal que posee el efecto antiulceroso
- Es recomendable incentivar a los investigadores la continuación de esta línea de investigación con *Croton lechleri* “Sangre de grado”, para lograr la identificación de nuevos efectos farmacológicos, teniendo en cuenta la dosis a utilizar, ya que es necesario tener cuidado al momento de usarla, apoyándose en estudios y revistas científicas donde se pudo comprobar el efecto antiulceroso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Castillo Quiliano, Andrés y Domínguez Torrejón, Gilberto. Evaluación de la producción de látex de sangre de grado (*Croton lechleri*) en función al diámetro y cuatro periodos de precipitación en poblaciones naturales de Ucayali, Perú. Ecol. apl. [Internet]. 2010 [citado el 5 de Febrero del 2020]; Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-22162010000200001&lng=es.
2. Arbildo, L., Pérez, J. Rendimiento de taspina aislada de 2 muestras de *Croton lechlerii* (Sangre de grado) de las cuencas del Bajo Nanay y Alto Napo respectivamente [Tesis].: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana; 2014. [internet] 2020 [citado el 6 de Marzo del 2020]; <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/3577>
3. Hierro González A, Lema Ramos CM. Aspectos farmacológicos y reacciones adversas a nivel gástrico y hepático de inhibidores de la bomba de protones. Arch.cuba.gastroenterol. [Internet]. 2020 [citado el 6 de enero del 2020]; Disponible en: <https://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/31>
4. Fernández Travieso J. C, Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. Revista CENIC. Ciencias Biológicas [Internet]. 2020 [citado el 6 de enero del 2022]; Disponible de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181230079002>

5. Allaica Tenesaca, Nancy P. “Comparación del efecto cicatrizante de tinturas elaboradas a base de guarango (*caesalpinia spinosa*) y sangre de drago (*Croton lechleri*). [Tesis de Pregrado] Escuela Superior Politécnica de Chimborazo- Ecuador. [Internet]. 2015 [Citado el 10 de octubre del 2020]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4009/1/56T00532%20UDCTFC>. Pdf
6. Sandoval Miguel, Ayala Salomón, María Oré, Valdivieso Lázaro, Loli Rudi, Ricra Vides et al. Evaluación de la toxicidad hepática y renal aguda y subaguda del látex de *Croton palanostigma* (sangre de grado) en animales de experimentación. An. Fac. med. [Internet]. 2005 [Citado el 18 de octubre del 2020]; Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832005000200006&lng=es.
7. Frisancho Velarde O. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna - Vol.10 N°3 –Lima, Perú. [Internet]. 1997. [Citado el 18 de octubre del 2020]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v10n3/gastrop_antiinflam.htm
8. Ramírez G, Sangre de drago (*Croton lechleri*) Muell. Fitoterapia. Revisiones Monográficas, Programa Nacional de Medicina Complementaria de EsSalud, Lima. Perú [Internet]. 2003. [Citado el 20 de octubre del 2019]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4956317.pdf>

9. Alberto H. Fitoterapia. Bases científicas y legales para su aplicación; Aceptado: 8 de octubre de Cuba. [Internet]. 2004 [Citado 02 de diciembre del 2020]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/blacpma_v4_fitoterapia.bases_legales._pdf.pdf
10. Hernández Rodríguez A, Fitoterapia. Bases científicas y legales para su aplicación. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas [Internet]. 2005; [Citado 02 de diciembre del 2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85640404>
11. Iglesias J. Actualidad de los fármacos de origen biológico. discurso inaugural del curso Real Academia de Farmacia de Cataluña, Sesión Inaugural. España. [Internet]. 2015. [Citado 02 de diciembre del 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/228863288_La_Fitoterapia_una_terapeutica_para_el_tercer_milenio
12. Molina C. Plantas medicinales en el mercado Libertad, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. División de Ciencias Biológicas; [Tesis de grado Licenciado en Biología]. Universidad de Guadalajara. México. [Internet]. 2014. [Citado 02 de diciembre del 2020]. Disponible en: http://repositorio.udh.edu.pe/bitstream/handle/123456789/651/047_22480703_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y

13. Olga L, Rosario R, Química y Farmacología de *Croton lechleri* Muell. Arg (sangre de grado), Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima 32, Perú. [Internet]. 2004 [citado el 20 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/18661>
14. Andrés Castillo Q. CRECIMIENTO DE SANGRE DE GRADO (*Croton lechleri* Muell. Arg.) [TRABAJO DE INVESTIGACIÓN] EN PLANTACIONES EN UCAYALI, PERÚ. [Internet]. 2005 [Citado el 25 de octubre del 2020]. Disponible en: http://www.cnf.org.pe/secretaria_conflat/memorias/DOCUMENTO%20MESAS/MESA%203/Andr%E9s%20Castillo%20Quiliano.pdf
15. Gupta D, Bleakley B, Gupta RK. Sangre de dragón: botánica, química y usos terapéuticos. J Etnofarmac. 12 de febrero de 2008; Epub [Internet]. 2007. [Citado el 25 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18060708/>
16. Heisler Elisa Vanessa, Budó Maria de Lourdes Denardin, Schimith Maria Denise, Badke Marcio Rossato, Ceolin Silvana, Heck Rita Maria. Uso de plantas medicinales en el cuidado de la salud: la producción científica de tesis y disertaciones de enfermería brasileña. Enferm. glob. [Internet]. 2015 [Citado el 5 de septiembre del 2020]; Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412015000300018&lng=es.

17. Gallegos-Zurita Maritza. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. An. Fac. med. [Internet]. 2016 [Citado el 25 de octubre del 2016]. Disponible http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000400002&lng=es.
18. Fachin Vargas, Noe Cristian. Determinación Cuantitativa De Los Componentes Químicos En Corteza Y Madera De *Croton Lechleri* (Sangre De Grado). [Tesis] Universidad Nacional Ucayali, Pucallpa- Perú [Internet] 2009 [Citado el 25 de octubre del 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unu.edu.pe/handle/UNU/2119>
19. Condo Curipallo A. “Estudio in vitro de las propiedades Antibacterianas del *Croton lechleri* (sangre de drago). Universidad regional autónoma de los andes “uniandes”- Ambato, Ecuador. [Internet]. [Citado el 25 de octubre del 2016]. Disponible en: <http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/2857/1/TUAODO014-2014.pdf>
20. Risco E, Iglesias J, Salvador C. Interés Terapéutico del látex de *Croton lechleri*. 12éme Forum De Natura Rerum. París, Francia [Internet]. 2001 [Citado el 25 de octubre del 2016]. Disponible en: <http://rodalab.com/drago.pdf>
21. Cancapa Victor. Análisis comparativo del efecto citoprotector y terapéutico de la monoterapia y tratamiento combinado con ch’aqo (silicato de aluminio hidratado) y sangre de grado (*croton lechleri*), en unidades *experimentales* inducidas a gastritis

- aguda. Arequipa, 2016". [Internet]. [Citado el 01 de Diciembre del 2018]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/1856>.
22. Ayala Pio, Salomón, David Díaz, Manuel Palomino, Segundo Armas, & Juan Paz. "Efecto Protector de *Croton palanostigma* y Aloe frente a Injuria Aguda de Mucosa Gástrica inducida por Etanol en Ratas." Anales de la Facultad de Medicina [Internet], 1999 [Citado el 08 de diciembre del 2019]. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/4498>
23. Sandoval Miguel, Salomón Ayala, Raquel Ore, Rudi Loli, & Oscar Huamán. "Estimulación de la actividad péptica del jugo gástrico, inducida por látex de *Croton palanostigma* (sangre de grado)." Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2008 [Citado el 08 de diciembre del 2019]. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/1134/941>
24. García J. La historia de la úlcera péptica: ¿hemos llegado a su final? ArsMédica. 2007. 1:54-68. [Internet]. 2000 [Citado 05 de diciembre del 2019]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-la-ulcera-peptica-su-tratamiento-15468>
25. Montenegro S. Tuhay N. Miranda G. et al. Manejo de la Ulcera Aguda por Stress. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. (120). 2002. [Citado 05 de diciembre del 2019]. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista120/ulcera_stress.html

26. Valle M., Ravelo Y. Carvajal D., Ferreiro R. Efectos del D-002 en la úlcera gástrica inducida por aspirina. 2011. Recuperado el 28 de febrero del 2018, [Citado 05 de diciembre del 2019]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/anu/vol_1_1_12/tox04111.htm
27. Emilio G. práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de úlcera péptica aguda complicada en el adulto. 2015. Recuperado el 9 de mayo del 2018, [Citado 05 de diciembre del 2019]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/169_GPC_ULCERA_PEPTICA/Gpc_ulcera_peptica.pdf
28. Vásquez Sandoval, Kevin Oswaldo. Asociación De *Croton Lechleri* (sangre De Grado) a La Terapia Triple En El Tratamiento De Gastritis Crónica Por *Helicobacter Pilory* En Ratas Albinas Holtzman. Universidad Nacional de Trujillo. [Internet]. 2018 [Citado el 08 de Diciembre del 2019]. Disponible en: http://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNIT_d56b5a114008e5f7fa7b4ae48c75024d
29. Ferrer L, Pérez P, Herrerías G. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica.: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF); 2015. [Citado 05 de diciembre del 2019]. Disponible en: http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf

30. Páez. Fisiología Digestiva para Medicina. Facultad de Medicina, ULA. 2006.57: 29-50 [Citado 05 de diciembre del 2019]. Disponible en: http://www.Cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/516_GPC_Gastritis/aguda_erosiva/GPC_EYR_GASTRITIS_EROSIVA.pdf
31. Koeppen B, Stanton B. La fase gástrica de la respuesta integrada ante una comida. Berne y Levy Fisiología. 6° ed.: Elsevier Mosby; 2009. p. 504-516. [citado 05 diciembre 2019] Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=RLNCDwAAQBAJ&dq=Plantas+Medicinales+de+Uso+Popular+en+la+Amazon%C3%ADa+Peruana&source=gbs_navlinks_s
32. Velarde O. Helicobacter pylory y la fisiopatogenia de la úlcera péptica. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna; 1996. [Citado 05 de diciembre del 2019]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SOFIA%20GARCIA%20MARTIN.pdf>
33. López G. Guía medicinal y espiritual de plantas tropicales: Organización Mundial de la Salud. Definición de fitoterapia. 2009. [Citado 02 de diciembre del 2019]. Disponible en: <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/fitoterapia?page=6>
34. Guillermo José Gallardo Vásquez, Bach. Laura Barboza Mejía. Redalyc.org. Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* “Sangre de Drago” [citado el

22de octubre de 2022]. Disponible en:

<https://www.redalyc.org/pdf/4260/426041256003.pdf>

35. Sandoval Miguel, Ayala Salomón, Oré Raquel, Loli Amalia, Huamán Óscar, Valdivieso Rubén et al. Antioxidant capacity of sangre de grado (*Croton palanostigma*) on gastric mucosa in experimentation animals. An. Fac. med. [Internet]. 2006 [citado el 2022 Oct 22]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832006000300002&lng=en.
36. Delgado R. Evaluación del efecto gastroprotector del extracto liofilizado de *Capsicum annum* L en ratas. Lima: Universidad nacional mayor de San Marcos; 2009. [citado el 15 noviembre 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/43782/1/BCIEQ-T-0438%20San%20Lucas%20Castro%20Daniela%20Jocelyne.pdf>
37. Comité Institucional de Ética en Investigación. Código de ética para la investigación [Internet]. CHIMBOTE - PERÚ; 2022 p. 1–9. [citado el 30 Enero 2023]. Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2022/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v05.pdf>.

ANEXOS

El látex de la planta medicinal *Croton lechleri* “sangre de grado”.



Lugar de donde se obtuvo la planta medicinal para el presente proyecto.



Departamento de Loreto

CERTIFICACIÓN DE LA PLANTA SANGRE DE GRADO

**Herbarium Truxillense (HUT)**
Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú



Constancia N 22 – 2017

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

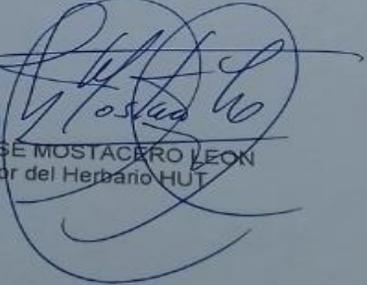
División : Angiospermae
Clase : Dicotyledoneae
Orden : Euphorbiales
Familia : Euphorbiaceae
Género : *Croton*
Especie : *C. lechleri* Muell. Arg

Muestra alcanzada a este despacho por CHRISTIAN ALEXANDER ALAYO VÁSQUEZ, identificado con DNI N° 70009694, con domicilio legal en Garcilazo de la Vega Mz. 8 Lote 23- El Milagro; estudiante procedente de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, cuya determinación taxonómica servirá para la realización del proyecto tesis titulado: "Efecto cicatrizante del látex sangre de grado (*Croton lechleri*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con daño gástrico por inducción de Indometacina.

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 24 de Mayo del 2017


Dr. JOSÉ MOSTACERO LEÓN
Director del Herbario HUT



cc. Herbario HUT

Figura 01: Tabletas de indometacina.



Fuente: Comprado en la botica Inkafarma.

Figura 02: Preparación de las tabletas de indometacina para administración a las ratas.



Fuente: Laboratorio de Microbiología. UNT.

Figura 03: Peso de las ratas para su administración.



Fuente: Laboratorio de Farmacología ULADECH.

Figura 04: Inducción de indometacina a las ratas vía nasogástrica del grupo experimental.



Fuente: Laboratorio de Biología de la UNT.

Figura 05: Corte vertical a la rata para abrir su estómago y determinar el número de úlceras.



Fuente: Laboratorio de Biología de la UNT.

Figura 06: Abrir cada estómago de la rata para el conteo de úlceras.

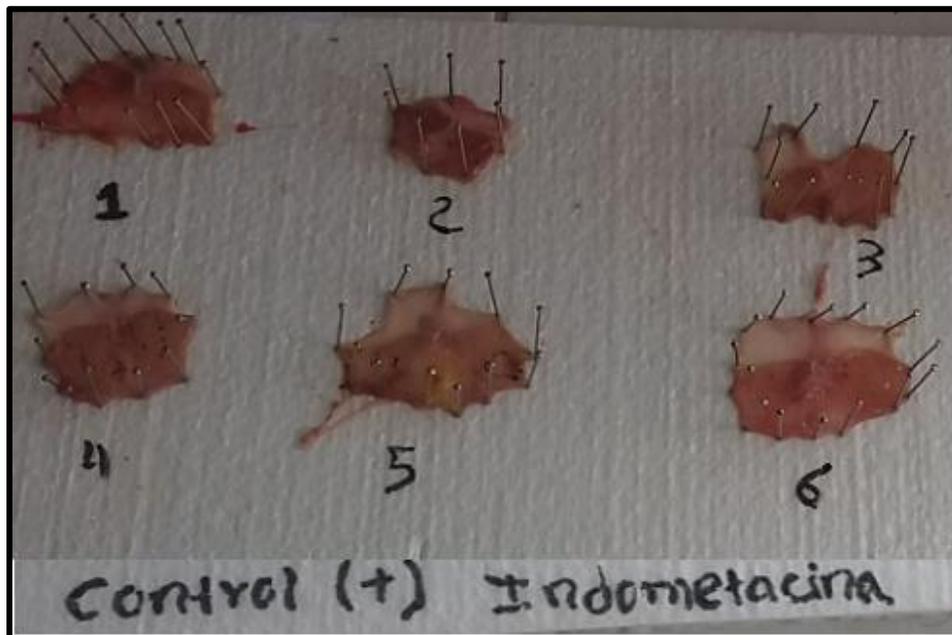


Fuente: Laboratorio de Biología de la UNT.

Figura 07: Observar el número de úlceras en cada estomago de la rata.



Fuente: Laboratorio de Biología de la UNT.



Fuente: Laboratorio de Biología de la UNT.



Fuente: Laboratorio de Biología de la UNT.



Fuente: Laboratorio de Biología de la UNT.

Escala de valoración de úlceras gástricas según Lacroix & Guillaume.

Valoración	Descripción
0	Sin ulceraciones, o daño en la mucosa.
1	Hasta 15 pequeñas ulceraciones en la mucosa (1 mm de diámetro), observable sólo como ligeras depresiones en luz reflejada.
2	Pequeñas ulceraciones en la mucosa y ulceraciones medias (1-4 mm de diámetro); no ulceraciones >4 mm de diámetro.
3	Ulceraciones pequeñas y medias y ulceraciones >4 mm de diámetro, no adhesiones intestinales.
4	Ulceraciones grandes y medias predominantemente (>5 total); ulceraciones grandes que exhiben signos de perforación y adhesiones las cuales hacen difícil remover el intestino intacto.
5	Necropsia de muerte o animales eutanizados revelan evidencia de peritonitis masiva resultado de perforaciones intestinales.

Fuente: (Delgado, 2009).