



---

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES  
DE CHIMBOTE  
FILIAL TRUJILLO

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

**EFECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *Piper  
aduncum L.* (MATICO) EN *Rattus rattus var. albinus* CON  
ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUCIDAS POR  
INDOMETACINA**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORA:

Bach. MIRIAM GLADYS VALDERRAMA URBINA

ASESOR:

Mgtr. CÉSAR ALFREDO LEAL VERA

TRUJILLO – PERÚ

2018

## **JURADO EVALUADOR DE TESIS**

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

**Presidente**

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

**Miembro**

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

**Miembro**

Mgtr. Q.F. César Alfredo Leal Vera

**Docente Tutor Investigador**

## AGRADECIMIENTO

*Primeramente a Dios por protegerme y darme fuerzas para seguir cada día sin importar las dificultades que se hayan presentado a lo largo del camino.*

*Quisiera hacer extensiva mi gratitud a mis amigas la cual siempre estuvieron apoyándome, lo cual no tiene precio. Por todo ese tiempo que me han dado, por esas conversaciones que tanto provecho he sacado, por el respaldo y la amistad.*

*A mis padres Julio Valderrama y Doris Urbina, a mi querido hijo, que sin duda alguna en el trayecto me demostraron su gran amor corrigiendo mis fallas y celebrando mis triunfos y que sé que están orgullosos de la persona en el cual me han convertido.*

*Finalmente al docente tutor por las correcciones brindadas y por las aportaciones que hicieron posible este proyecto y por su gran calidad humana que me han demostrado y por su amistad.*

## DEDICATORIA

*A dios:*

*Por haberme dado la vida, salud y permitirme llegar hasta este momento de mi vida tan importante en mi formación profesional.*

*A mí querido hijo:*

*Por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño, apoyo y comprensión por eso este logro también es tuyo.*

*A mis padres:*

*Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su cariño y amor brindado.*

*A mi tutor:*

*Por ser la persona que guio mi trabajo y que impartió sus sabios conocimientos, lo que me llevó a desarrollar un buen trabajo.*

## RESUMEN

El presente estudio de investigación de tipo experimental, cuantitativo y corte longitudinal, tiene como objetivo determinar la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum* L. (matico) al 35% p/v, en *Rattus rattus* var. *albinus* con úlcera gástrica inducida por indometacina. Se utilizaron 20 ratas divididas en 4 grupos de 5 especímenes; G1: grupo control negativo, G2: grupo control positivo, G3: grupo estándar, G4: grupo experimental, finalmente los estómagos fueron removidos y examinados determinándose la cantidad de úlceras gástricas.

Los resultados muestran que con *Piper aduncum* L. (matico) al 35% p/v a la dosis de 750 mg/Kg se obtuvo un porcentaje de gastroprotección de la lesión ulcerosa de 46.7%, presentándose la mayor eficacia antiulcerosa con ranitidina de 83.3%. Para la comparación entre el grupo Ranitidina (100mg/kg pc) y el extracto de *Piper aduncum* (35%), presentan un valor  $p = 0.000$  lo que indica que el fármaco de referencia muestra un efecto gastroprotector que difiere significativamente frente al extracto hidroalcohólico de *Piper aduncum* L. En conclusión queda demostrado que la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico del matico tiene menor actividad comparable con la de Ranitidina.

**Palabras claves:** Úlcera gástrica, *Piper aduncum* L., gastroprotección, hidroalcohólico.

## ABSTRACT

The present research study of experimental, quantitative and longitudinal type, aims to determine the gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Piper aduncum* L. (matico) at 35% w / v, in *Rattus rattus* var. *albinus* with gastric ulcer induced by indomethacin. Twenty rats divided into 4 groups of 5 specimens were used; G1: negative control group, G2: positive control group, G3: standard group, G4: experimental group, finally the stomachs were removed and examined determining the amount of gastric ulcers.

The results show that with *Piper aduncum* L. (matico) at 35% w / v at a dose of 750 mg / kg, a percentage of gastroprotection of the ulcerous lesion was obtained of 46.7%, with the highest antiulcerous efficacy with ranitidine of 83.3%. For the comparison between the Ranitidine group (100mg / kg pc) and the *Piper aduncum* extract (35%), they have a  $p = 0.000$  value, which indicates that the reference drug shows a gastroprotective effect that differs significantly from the hydroalcoholic extract of *Piper aduncum* L. In conclusion it is demonstrated that the gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract of the matico has lower activity comparable to that of Ranitidine.

**Key words:** Gastric ulcer, *Piper aduncum* L., gastroprotection, hydroalcoholic.

# CONTENIDO

	Pág.
AGRADECIMIENTO.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vi
CONTENIDO.....	vii
ÍNDICE DE GRÁFICOS, TABLAS Y CUADROS.....	viii
I.- INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	6
2.1. Antecedentes.....	6
2.2. Bases teóricas.....	8
III. HIPÓTESIS.....	23
IV. METODOLOGÍA.....	24
4.1 Diseño de la investigación.....	24
4.2 Población y muestra.....	25
4.3. Definición y Operacionalización de las variables.....	27
4.4.- Técnicas e instrumentos.....	28
4.5. Plan de análisis.....	33
4.6.- Matriz de consistencia.....	34
4.7.- Principios éticos.....	35
V.- RESULTADOS.....	36
5.1.- RESULTADOS.....	36
5.2.- ANALISIS DE RESULTADOS.....	38
VI.- CONCLUSIONES Y RESOMENDACIONES.....	41
Aspectos complementarios.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
Anexos.....	53

## ÍNDICE DE GRÁFICOS, TABLAS Y CUADROS

	Pág.
<b>TABLA 1:</b> Evaluación de la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum L.</i> (Matico) al 35% p/v por número de úlceras y porcentaje de gastroprotección en <i>Rattus rattus var. albinus</i> .....	36
<b>TABLA 2:</b> Comparación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum L.</i> (Matico) al 35% p/v frente a ranitidina a 100mg/kg en <i>Rattus rattus var. albinus</i> .....	37



## **I.- INTRODUCCIÓN**

El uso de plantas medicinales de manera tradicional fueron actividades cruciales a inicios de la humanidad, debido a que las plantas son una materia prima importante, por los beneficios terapéuticos que se les atribuye a cada especie vegetal. Sin duda la popularidad de las plantas medicinales, es amplia, debido a la combinación de los estudios, a partir de las prácticas de medicina tradicional, el cual forma parte del nacimiento de la medicina moderna, que ha evolucionado a gran magnitud dando origen a la creación de drogas sintéticas. En efecto, según el avance de la ciencia y la tecnología, existen grandes posibilidades de producir nuevos fármacos de origen vegetal como alternativa para tratar afecciones de distinta índole restando efectos adversos <sup>(1)</sup>.

La úlcera péptica es una afección gastrointestinal que abarca tanto “úlceras gástricas y duodenales”, es relativamente frecuente aproximadamente el 10% de la población general presentará síntomas de esta enfermedad durante su vida. La incidencia anual se encuentra entre un 0.04% y 2.4% para las úlceras duodenales y entre 0.02% y 0.34% para las úlceras gástricas. En el Perú el 83,09 por cada 1000 pacientes sufren de úlcera péptica <sup>(2,3)</sup>.

La enfermedad péptica es atribuida al desequilibrio entre factores agresivos como acidez, pepsina, e infección por *Helicobacter pylori*, y las defensas de la mucosa local como la secreción de bicarbonato, moco y prostaglandinas. Estos son los principales factores etiológicos relacionados con la úlcera péptica: la infección por *Helicobacter pylori*, uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), el estrés emocional, el abuso de alcohol y el tabaquismo <sup>(3,4)</sup>.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), todos ellos actúan a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o ciclooxigenasa (COX). Existen dos isoformas: ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). La COX-1 es la forma constitutiva de la enzima, por lo que se encuentra en casi todos los tejidos y tiene un efecto citoprotector a nivel gastrointestinal. Por otra parte, la isoenzima COX-2 es la enzima inducible y se expresa en los tejidos en respuesta a estímulos por sustancias como el factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento epidérmico, lipopolisacáridos, factor activador de plaquetas y citocinas proinflamatorias (IL-1); el resultado es la producción de mediadores del dolor y la inflamación <sup>(5)</sup>.

Una úlcera puede ser definida como una lesión profunda generalmente de forma circular u ovalada, de aproximadamente 5 mm de diámetro, habitualmente localizada en el estómago denominándose úlcera gástrica o al inicio del duodeno en donde reciben el nombre de úlcera duodenal <sup>(6)</sup>. Por ende la terapéutica de esta enfermedad tiene diversos tratamientos, entre ellos inhibidores de la bomba de H/K antiácidos, inhibidores del H<sub>2</sub>, en la actualidad se está usando productos naturales que contienen flavonoides <sup>(7)</sup>.

Actualmente se está usando la medicina tradicional que es un recurso fundamental para la salud humana. Las plantas y árboles empleados son la base para el desarrollo de la medicina actual, y en algunos lugares rurales e indígenas, son el único recurso del que disponen a falta de instituciones médicas y recursos monetarios para la adquisición de medicina moderna <sup>(1)</sup>.

La organización mundial de la salud (OMS) y el parlamento europeo han creído por conveniente adoptar resoluciones que ponen de evidente la necesidad de racionalizar

el uso de muchos productos derivados de las plantas que tienen propiedades medicinales con el objeto de limitar la prescripción, de aquellos productos de fitoterapia que carezcan de estudios previos para avalar el uso de los mismos, o de las plantas de las que no se conocen suficientemente los riesgos que pueden causar en su utilización <sup>(1)</sup>.

En el Perú, el uso de plantas medicinales es una práctica ancestral, desde la época precolombina hasta nuestros días, las plantas han sido utilizadas para tratar diferentes enfermedades, debido a la concentración de metabolitos responsables de numerosos efectos farmacológicos. El uso de preparados realizados a partir de plantas medicinales (tinturas, decocciones, extractos, infusiones, etc.) es hoy en día una práctica frecuente en nuestra sociedad <sup>(1)</sup>.

Precisamente el *Piper aduncum* L. es uno de los vegetales empleados para diferentes usos medicinales, entre ellas el tratamiento empírico de cólicos, dispepsia flatulenta, insuficiencia de la circulación periférica y externamente para neuralgia, sin embargo existen estudios que demuestran que tiene un efecto gastroprotector sobre la formación de lesiones inducidas por etanol o AINES en la mucosa gástrica de ratas <sup>(7)</sup>. Usado también en problemas intestinales, molestias gástricas, desórdenes hepáticos, propiedades antioxidantes y protectoras de la membrana celular; debido a la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos y taninos <sup>(8)</sup>.

Los estudios fitoquímicos efectuados en algunas de las especies del género piper han conducido al aislamiento de una amplia variedad de metabolitos secundarios, dentro de ellos alcaloides, lignanos, neolignanos, terpenoides, kavapironas, piperolidas, chalconas y dihidrochalconas, flavonas y flavanonas, los cuales presentan una amplia

gama de actividades biológicas y con potencial farmacológico, como calmantes, antimicrobianos, antifúngicos e insecticidas <sup>(9)</sup>. Desde tiempos ancestrales, las hojas de diversas especies del género *Piper* se usan en infusión para tratar tanto malestares estomacales como úlceras estomacales <sup>(10)</sup>.

Es por ello que se pretende demostrar el efecto del extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum L.* en las úlceras inducidas. A fin de aportar conocimientos científicos sobre la actividad terapéutica de esta planta y con el propósito de buscar una posible presentación y forma farmacéutica adecuada. Para que con posteriores estudios clínicos y tóxicológicos la población podría disponer de un tratamiento natural, eficaz, seguro, al alcance económico, mejorando su calidad de vida.

Frente a todo lo expuesto e información dada hasta aquí sobre la investigación planteamos la siguiente problema: ¿Tendrá efecto gastroprotector el extracto hidroalcohólico de hojas de *Piper aduncum L.* (matico), frente a úlceras inducidas por indometacina en *Rattus rattus var. albinus*?

## **1.1. Objetivos de la Investigación**

### **1.1.1. Objetivo general**

- Determinar la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas *Piper aduncum l.* (matico) al 35% p/v en *Rattus rattus var. albinus* con ulcera gástrica inducida por indometacina.

### **1.1.2. Objetivos específicos**

- Evaluar la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum l.* (matico) al 35% p/v por número de úlceras y porcentaje de gastroprotección en *Rattus rattus var. albinus*.
- Comparar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum l.* (matico) al 35% p/v frente a ranitidina a 100 mg/kg en *Rattus rattus var. albinus*.

## II. REVISIÓN DE LITERATURA

### 2.1. Antecedentes

Arroyo et al, en el 2013, en Perú, realizó un estudio para determinar el efecto gastroprotector del extracto de etanol a partir de las hojas de matico (*Piper aduncum L.*) en modelo animales. Se asignaron al azar en 22 grupos de diez animales cada uno, se indujo las úlceras gástricas con indometacina. Estos extractos han logrado una disminución de la inflamación a más de 66% ( $p < 0,05$ ). El extracto etanólico muestra la actividad de 100% en la reducción del número de bandas hemorrágicas ( $p < 0,05$ ). El extracto cloroformico muestra actividad antiulcerosa al 75% ( $p < 0,05$ ). El fitoquímico en cápsulas que contienen el extracto logra reducción del 72% del volumen de la secreción gástrica ( $p < 0,01$ ) y el aumento del pH 104,3% ( $p < 0,01$ )<sup>(8)</sup>.

Béjar, en el 2016, en la Universidad Nacional Mayor De San Marcos en Perú, estudio para determina el efecto antioxidante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Jungia paniculata* (DC.) A. Gray “matico serrano” sobre el tejido gástrico de ratas injuriado por etanol 70%. La capacidad antioxidante se evalúa mediante DPPH. Se distribuyen 24 ratas en 4 grupos: I (NaCl - NaCl), II (NaCl - EtOH), III (Extracto 600 mg/kg – EtOH) y IV (Extracto 600 mg/kg – NaCl). Observa un incremento de GSH reducido y total en el grupo IV. El extracto hidroalcohólico tiene buena actividad antioxidante y presenta efecto gastroprotector, previniendo la lipoperoxidación e incrementando la capacidad antioxidante (GSH y SOD)<sup>(11)</sup>.

Yáñez, en el 2003, en Chile. En un análisis, 40 ratas machos. Los animales fueron anestesiados con éter y sus abdómenes fueron abiertos. Se inyectó a la submucosa 0,03 ml de ácido acético al 30%, posteriormente se suturaron. Un grupo de 8 ratas se trató por VO con ranitidina (50 mg/Kg), control positivo. Otro grupo se trató VO con suero, control negativo. Los otros 3 grupos se trataron con dosis de extracto de *Buddleja globosa* de 125 mg/Kg, 250 mg/Kg y 500 mg/Kg. Las drogas se administraron 1 v/d x14 días. Al término del tratamiento, los animales se sacrificaron, se removieron y abrieron los estómagos para su análisis. Observando que el extracto etanólico, a dosis de 250 mg/Kg y 500 mg/Kg, curó las lesiones gástricas inducidas por ácido acético, siendo más efectiva la dosis mayor, comparable al efecto de la ranitidina <sup>(12)</sup>.

Burci et al, en el 2013, en Brazil, llegó a investigar las propiedades gastroprotectoras y antisecretoras de la fracción de diclorometano del fruto de *Piper tuberculatum* (DFPT) en ratas. Las úlceras se indujeron en ratas en ayunas VO de etanol y se midieron los niveles de contenido de moco y glutatión (GSH). La DFPT (DE50 = 29 mg / kg, p.o.), promovieron la gastroprotección contra las lesiones agudas inducidas por etanol, efecto que está relacionado con el mantenimiento de los niveles de GSH en la mucosa gástrica. demuestran marcados efectos gastroprotectores acompañados por el aumento y mantenimiento de la mucosidad gástrica y los niveles de GSH, así como una reducción en la secreción de ácido gástrico a través de la vía gastrinérgica <sup>(13)</sup>.

Chiriboga X, en el 2008, en Ecuador, realizó un estudio del extracto de *Eupatorium glutinosum* Lam (Matico) tiene actividad gastroprotectora superior a la Ranitidina (droga utilizada como patrón de referencia), actividad evaluada mediante el modelo biológico de úlcera gástrica aguda inducida por etanol. Se desarrolló en forma artificial la lesión gástrica en ratones mediante la administración de un agente necrosante para

crear en forma exógena lesiones gástricas evaluables. Se administró en forma oral diferentes concentraciones de extracto hidroalcohólico total (50 y 100 mg/Kg) a ratones y ratas, se evaluó el efecto gastroprotector. La actividad porcentual fue de 86,95 % de inhibición del índice de ulceración con respecto a la Ranitidina con una actividad porcentual 82,60 %; por lo que se concluyó que tiene una actividad gastroprotectora superior a la ranitidina, droga utilizada como patrón de referencia <sup>(14)</sup>.

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Fitoterapia**

El empleo de plantas con fines terapéuticos es una costumbre tan antigua que se sigue usando hasta nuestros días. Esta medicina herbolaria tradicional tiene dos aspectos: A través de la historia de la humanidad, experiencias obtenidas por diversas culturas. Las propiedades medicinales que tienen algunos vegetales solo se basan en creencias y testimonios personales siendo un lado negativo, debido a que las sustancias no son reveladas al igual que sus mecanismos bioquímicos de acción que van a ser responsables de las actividades terapéuticas <sup>(15)</sup>.

La Organización mundial de la Salud (OMS), define a la fitoterapia como “La ciencia que estudia el uso de plantas medicinales, con fines terapéuticos, para prevenir, atenuar, incluso curar enfermedades”, resaltando la limitaciones sobre su uso, debido a que no se han realizados investigaciones exhaustivas de los efectos tanto terapéuticos y tóxicos <sup>(16)</sup>.



### **2.2.2. Plantas medicinales**

Las plantas medicinales, son aquellas que, en una o diferentes partes de la misma, están presentes los compuestos llamados “principios activos”, estos componentes cumplen diferentes actividades terapéuticas, por sí solos o sinérgicamente, además pueden ser precursores para dar origen a productos semisintéticos <sup>(17,18)</sup>.

### **2.2.3. Principios activos**

El principio activo, es aquel componente o sustancia química, ya sea de origen natural o sintético, responsable de ejercer una actividad farmacológica <sup>(19)</sup>.

### **2.2.4. Uso de las plantas medicinales**

Según la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo, el uso de plantas como recurso terapéutico natural se remonta a tiempos muy remotos. Pero también se pueden usar los recursos vegetales con propiedades medicinales para la preparación de extractos estandarizados de plantas o de sus órganos o partes que son denominados fitofármacos. Los fitofármacos alcanzan un papel relevante en la terapéutica moderna y pueden ser utilizados con fines preventivos o de tratamiento de las más diversas patologías y basado en lo que se conoce como la medicina basada en la evidencia. Los fitofármacos incluyen aquellos extractos estandarizados producidos a partir de la totalidad de una planta o de sus partes u órganos <sup>(20)</sup>.

A partir del uso de las plantas medicinales, los usuarios buscan atenuar enfermedades y mejorar la calidad de vida. Siendo muy variados las plantas y su uso para diversas afecciones, el uso de las plantas medicinales es de suma importancia, ya que nos ayuda a controlar la enfermedad <sup>(21)</sup>.

### **2.2.5. Extractos vegetales**

Los extractos vegetales se han definido como un concentrado obtenido por tratamiento de productos vegetales con solventes apropiados, tales como agua, etanol, o éter, de elementos solubles, dichos extractos están constituidos por una mezcla de principios activos y sustancias inertes que se producen de la totalidad o de partes de material vegetal fresco o seco, del matico (*Piper aduncun L.*) para tratar una diversidad de enfermedades, incluyendo la cicatrización de heridas, las úlceras y el dolor estomacal <sup>(22)</sup>.

### **2.2.6. Piper aduncum l. (matico)**

Es un árbol perenne de 5-8 metros de altura con tallo delgado y erecto, nudoso, ramificado y de color amarillento. Con hojas de color verde claro, alternas y en forma de lanza con el ápice en punta y base redondeada de 12-22 cm de largo y 4-9 cm de ancho. Presenta inflorescencia en espiga floral, nace del nudo de los tallos principales de forma opuesta a las hojas. La espiga mide 6-16 centímetros de largo. Su fruto es una pequeña drupa con semillas de color pardo. <sup>(23)</sup>. (anexo N° 1)

Originario de Chile, Perú y Argentina. En Chile habita desde Santiago hasta la Patagonia, generalmente en sitios húmedos, a la vera de los caminos matorrales cordilleranos.

**Nombre científico:** Piper aduncum L.

**Sinónimo taxonómica:** piper angustifolium R & P.; piper celtidifolium (ham.ex kunth); piper elongatum (poir.ex vahl) c.dc.; Buddleja globosa Hope.; Piper ossanum. P. reciprorum Trelease, Piper elongatifolium Trelease, P. purpurascens D. <sup>(24)</sup>.

**Familia:** Piperaceae o piperáceas

**Nombres comunes:** Matico.

**Sinónimos del nombre común:** cordoncillo. Hierba del soldado, oreja de abad, Mata matico, Matecllu, higuillo, pimentero de hoja angosta, moho-moho <sup>(24)</sup>.

#### a) Descripción botánica

**Forma:** Arbusto erecto o árbol de 5 a 8 m. de altura. <sup>(24,25)</sup>.

**Hojas:** Hojas simples estrechamente ha ampliamente lanceado de 13-20 cm de largo y 4 – 9 cm de ancho, abrupta y estrechamente largo acuminadas, muy escabrosas y ásperas en el haz, frecuentemente lustrosas en el envés. <sup>(24)</sup>.

**Tronco:** Distinto con copa estrecha y elongada.

**Ramas:** rectas y elongadas, estrigilosas o hiertelas con pelos muy cortos, blancos, dispersos <sup>(24)</sup>.

**Inflorescencias:** espiga solitaria opuestas a las hojas, sobre delgados o robustos pedúnculos de 1.5 cm de largo o más cortos, normalmente curvos, cuando maduran principalmente de 10-13 cm de largo, cerca de 3mm de diámetro <sup>(24,25)</sup>.

**Flores:** Cada flor consta de una bráctea pilosa, de 3-6 estambres, ovario supero unicapelar, unilocular y uniovular <sup>(24,25)</sup>.

**Fruto:** Bayas pequeñas, ovoides y trigonal <sup>(24)</sup>.

#### **b) Hábitat:**

El *Piper aduncum* L. crece en los climas húmedos, templados y cálidos de las zonas subtropicales de América, China, Oceanía e India.

En América podemos encontrarlo desde el Sur de México hasta el Perú y Brasil, también en Cuba, Jamaica, Puerto Rico, Granada, Barbados y Trinidad de Tobago.

En nuestro país lo encontramos originalmente en la parte del norte ribereño de la selva en zonas cuyo clima es templado y cálido, pero algunas de las especies piper han sido muy bien adaptadas al clima de la costa y la sierra <sup>(26)</sup>.

#### **c) Principios activos**

**Hojas:** Contiene dillapiol y alcanfor, alcaloides, saponinas, esteroides, taninos flavónicos, flavonoides (kaempferol), aceites esenciales, fenoles, esteroles, diterpenos, triterpenos (friedilenol, friedelina, d-amirenona, darnrnaradienilo), resina, azúcares reductores y glucósidos, guayanólidos, eupatorina, eupatilina,

cumarinas, emodina, antracenos, ácidos y vitamina K y compuestos reductores, maticina, éter maticico, cínelo, ácido tartárico.

Las saponinas y también en taninos, sustancias que respecto a los cuales se ha estudiado que también presentarían propiedades antiulcerosas <sup>(27)</sup>.

**Tallos y raíces:** estos contiene aceites esenciales que son de gran importancia y un principio semejante al ácido tartárico; fenoles, esteroides, terpenos, azúcares reductores y glucósidos, alcaloides, saponinas, esteroides, taninos flavónicos, flavonoides.

**Los frutos contienen:** ácido 4-metoxi-3, 5-bis (3'-metil-but-2'-en-1')-benzoico. El aceite esencial contiene 5-metoxi-6 (2'-propen) – benzodioxole, etoxidillapiol y piperitona <sup>(27, 28)</sup>.

Estos mecanismos están explicando el efecto gastroprotector de las hojas de *Piper aduncum L*, (matico); sin embargo, se requieren más estudios para aislar los componentes activos responsables de la actividad antiulcerosa, siendo esto una limitación del presente estudio <sup>(28)</sup>. (Anexo n° 02)

#### **d) Actividad Biológica:**

El matico se puede usar para hemorragias internas y externas, en casos de caídas, inflamaciones de la garganta, diarreas, disenterías, contusiones, golpes, tumores de la matriz, úlceras sencillas en el estómago, vaginitis, la bronquitis, el herpes, infecciones urinarias, etc <sup>(30)</sup>.

Según muchas literaturas biomédicas, existen gran cantidad de estudios que señalan la actividad antiulcerosa de una variedad de especies del género Piper<sup>(29)</sup>. Encontraron que los extractos que contienen gran cantidad de flavonoides pertenecientes al género Piper demostró un efecto antiulceroso semejante al efecto del sucralfato<sup>(30)</sup>.

Esta familia se caracteriza por su diversidad estructural de tal manera que se a identificado gran cantidad de metabolitos secundarios como los flavonoides cuya propiedad biológica depende en gran medida de su estructura, es decir de su grupos funcionales, grado de oxidación, formas diméricas, entre otras<sup>(30)</sup>.

Los flavonoides por glicosilación, oxidación, reducción o alquilación, el núcleo fenilpropanoide generan un escaso número de estructuras básicas de las cuales derivan la amplia gama de flavonoides entre los que se incluyen: flavanonas, flavonoles, flavonas, flavanoles, antocianinas, flavanolones, chalconas y neoflavonas. Las diferentes clases de flavonoides difieren en el nivel de oxidación y la sustitución de grupos en el anillo C, mientras los componentes individuales dentro de una clase difieren en la sustitución en los anillos A y B<sup>(30,31)</sup>.

### **2.2.7. Úlceras gástricas**

Las úlceras gástricas se distinguen por la disrupción de la integridad de la mucosa gástrica debida al desequilibrio entre los factores agresivos (secreción ácida, pepsina, H. pylori, antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]) y defensivos (secreción de mucus y bicarbonato, microcirculación sanguínea, prostaglandinas, factores de crecimiento) que actúan como defensa sobre la mucosa gástrica<sup>(32)</sup>.

Se manifiesta mediante una lesión en forma de herida más o menos profunda localizada siempre en regiones del tracto digestivo expuestas a la acción del ácido clorhídrico y pepsina, siendo necesario como sustrato mucosa gástrica o áreas de metaplasia gástrica (en localizaciones diferentes a la cavidad gástrica). Según su localización, destacan la úlcera gástrica, en el estómago, y la úlcera duodenal, en el duodeno, aunque también puede producirse a nivel del esófago, de otras porciones del intestino delgado o de la boca anastomótica <sup>(33,34)</sup>.

Estas úlceras pueden formarse ante cualquier situación que provoque estrés, por ejemplo, en pacientes con shock, quemaduras extensas, aumento de la presión intracraneal, etc <sup>(35)</sup>.

#### a. **Prevalencia**

La úlcera péptica (UP) o enfermedad ulcerosa péptica es una de las patologías más frecuentes del aparato digestivo. Con una prevalencia del 10% de la población general es, además, una de las más comunes en la práctica clínica diaria y al menos en un 25% de los casos conlleva complicaciones graves que requieren asistencia hospitalaria <sup>(33)</sup>.

#### b. **Fisiopatología**

La úlcera péptica (UP) es una enfermedad heterogénea que se le atribuyen una serie de factores, que de forma separada o en combinación, actúan de forma que producen un desequilibrio entre los elementos agresivos y defensivos que se encuentran en la mucosa gastroduodenal que son los responsables de la aparición de lesiones en el estómago y/o en el duodeno. En la úlcera duodenal (UD) la labor

del ácido pasa a formar parte de uno de los factores agresivos, mientras que en la úlcera gástrica puede que pase a fracasar los factores defensivos <sup>(33,36)</sup>.

- **Factores agresivos:** ácido, pepsina, tabaco, alcohol, ácidos biliares, AINE, isquemia, *Helicobacter pylori*
- **Factores defensivos:** bicarbonato, moco, flujo sanguíneo, prostaglandinas, regeneración celular, crecimiento celular.

Entre los factores patogénicos que son los más conocidos, que son causantes de estos desequilibrios, encontramos los AINE y la infección por *Helicobacter pylori*. Estos sirven de guía para la clasificación del tipo de úlcera péptica y por consiguiente, para una buena elección del tratamiento <sup>(36)</sup>.

### c. Fisiología de la secreción gástrica

La producción de secreción gástrica, es en mayor medida, durante 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 <sup>(37)</sup>.

En las principales vías paracrina está involucrada en la liberación de histamina, que estimula la liberación de la secreción ácida. Las respuestas motoras y secretoras están inducidas por la activación de estas vías; y las respuestas secretoras son las que incluyen la secreción de H<sup>+</sup>, pepsinógeno, moco, factor intrínseco, gastrina, lipasa y bicarbonato <sup>(1, 37,38)</sup>.



#### **d. Protección de mucosa gástrica**

Los diferentes mecanismos de defensa de la mucosa gástrica permiten soportar la exposición frecuente a factores dañinos. Estos se tratan de mecanismos locales de defensa y mecanismos neurohormonales y es un proceso dinámico. La resistencia de la mucosa gástrica a una lesión se ve mejorada en un organismo sano cuando los irritantes están presentes en el estómago, por ejemplo, mediante un incremento de la mucosa, el flujo de sangre y un flujo de salida de moco de las células epiteliales superficiales <sup>(38)</sup>.

Hay algunas condiciones en las que existe mayormente un deterioro de estas respuestas adaptativas, haciendo a la mucosa gástrica más susceptibles a lesión inducida por factores irritantes lumbinales. Varios mecanismos de defensa se han identificado. Los diversos niveles de defensa de la mucosa se pueden ver en un sentido estructural, comenzando en la luz y pasar a niveles más profundos de tejido gástrico. De cuál de estos componentes participarán en una respuesta defensiva depende del grado en que cualquier toxina es capaz de difundirse en la mucosa <sup>(38, 39)</sup>.

#### **2.2.8. Úlcera inducida por AINE.**

Este tipo de lesiones se establecen a consecuencia de la administración de estos fármacos incluso a bajas dosis, a corto, medio y largo plazo, pudiéndose presentar éstas, con diferentes intensidades estando en relación con la composición química del fármaco y las condiciones específicas de cada paciente <sup>(35)</sup>.

Los AINE inhiben la actividad de la ciclooxigenasa 1 (cox-1) lo que ocasiona una disminución en la síntesis de prostaglandinas (PG), prostaciclina y tromboxanos <sup>(40)</sup>. Las PG tienen un efecto citoprotector de la mucosa gástrica ya que aumentan, la secreción de mucus, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo y la restauración epitelial. Su inhibición altera los mecanismos de protección y permite que los ácidos biliares, la pepsina y el ácido clorhídrico ataquen a la mucosa <sup>(35, 17)</sup>.

### **2.2.9. Úlcera inducida por Indometacina**

Los AINES, como la Indometacina, se ha demostrado que provoca 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 <sup>(38)</sup>.

Este efecto de la PGE2 fue imitado por sulprostona y 17-fenil PGE2, tanto que tiene una fuerte afinidad por los receptores EP1, y significativamente atenuada por el antagonista EP1 ONO-AE-829, siendo el resultado similar a la acción protectora contra HCl /etanol. Ni butaprost, ONO-NT-012, ni 11-deoxi PGE1 aportaron una protección significativa contra las lesiones gástricas generadas con indometacina <sup>(38)</sup>.

### **2.2.10. Úlcera inducida por *Helicobacter pylori***

*Helicobacter pylori* (HP) es un bacilo flagelado espiral Gram (-) que se obtiene principalmente durante la etapa de la infancia (Anexo n°: 04), es el productor de ureasa, que se puede encontrar en el estómago en una gran cantidad de pacientes, cerca del 90 - 95% de los pacientes que padecen con úlcera duodenal y del 60-80% de aquellos que sufren con úlceras gástricas <sup>(36)</sup>.

El HP sólo puede invadir el epitelio que es de tipo gástrico, debido a que su aceptación sobre la mucosa se genera en la presencia de la unión a los receptores, como fosfatidil etanol amina o Nacetil neuroaminil lactosa, que únicamente se encuentran en este. El epitelio gástrico que se encuentra presente en otros puntos también podría ser infectado. Esto ocurre, por ejemplo en la metaplasia gástrica (UD) <sup>(36,40)</sup>.

Se encuentra situado por debajo de la capa de moco utiliza su actividad ureasa para hidrolizar la urea del jugo gástrico y la transforma en amonio y bicarbonato, creando un microentorno alcalino que le permite sobrevivir en el estómago. La infección por *Helicobacter pylori* genera, principalmente, la concentración disminuida de somatostatina y también la disminución de la población de células D (productoras de somatostatina). Se pierde o disminuye el efecto inhibitorio sobre la gastrina en el estómago, con la consiguiente hipergastrinemia que origina un determinado aumento de células parietales y también un aumento de la secreción ácida <sup>(36,40)</sup>.

Además produce la liberación de una serie de compuestos que aumentarán el daño celular: citotoxinas, óxido nítrico, proteína del shock térmico <sup>(39)</sup>.

### **2.2.11. Antagonistas de los receptores H2.**

Son sustancias obtenidas a través de modificaciones de la molécula de la histamina partiendo de la observación que, para que un compuesto pueda competir con la histamina, debe ser reconocido por el receptor y unirse a él con mayor afinidad que la histamina sin producir efectos histamínicos. Para ello, se valoraron una serie de sustancias cuya estructura inicial fuera similar a la de la histamina y no a la de los antihistamínicos convencionales. De este modo, y a partir de modificaciones realizadas sobre la molécula de la histamina (sobre la estructura de su anillo y cadenas laterales), se sintetizaron los antagonistas de los receptores H2 (anti-H2) <sup>(32)</sup>.

Estos agentes se ligan de forma selectiva y reversible a los receptores H2 de la histamina de la célula parietal, inhibiendo la actividad de la adenilciclase y, por consiguiente, la producción intracelular de AMP cíclico, así como la potente acción secretora de ácido de la histamina. Debido a la participación de la histamina en el efecto estimulador de la gastrina y de la acetilcolina, los antagonistas de los receptores H2 de la histamina inhiben también parcialmente la secreción ácida estimulada por estos secretagogos (anexo n° 05) <sup>(32)</sup>.

Los efectos fisiológicos extra histamina receptor de los bloqueantes H2 son probablemente el resultado de la importante interdependencia que existe entre los efectos de la vía neuroendocrina (acetilcolina), endocrina (gastrina) y paracrina (histamina) sobre la secreción ácida de la célula parietal. Los bloqueantes H2 no afectan la motilidad gástrica, tiempo de vaciamiento gástrico, tono del esfínter esofágico o función exocrina pancreática <sup>(32)</sup>.

### **2.2.12. Mecanismo de acción de la ranitidina**

Se les usa como antagonistas competitivos de los receptores de histamina llamados H2. Bloquean la secreción gástrica del HCl. En las úlceras los antagonistas H2 disminuyen en un grado importante la secreción basal y nocturna de ácido y la estimulada por los alimentos y otros factores, reducen el dolor y apresuran la cicatrización <sup>(40)</sup>.

### **2.2.13. Mecanismo de acción de la indometacina**

Actúa impidiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición competitiva y reversible de la actividad ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas <sup>(36)</sup>.

Presenta gran actividad antiinflamatoria, antitérmica y analgésica (esta última independiente de su acción antiinflamatoria ejerciéndose a nivel central y periférico). Es uno de los AINE con mayor potencia inhibidora de la síntesis de prostaglandinas <sup>(36)</sup>.

### **2.2.14. Mecanismo de acción del *Piper aduncum L.***

La gastroprotección la producen muchos extractos vegetales que contienen terpenoides, flavonoides, alcaloides, taninos, gomas, mucílagos, glucósidos y esteroides. Se ha encontrado que la gastroprotección que muchos productos naturales causan es efectiva, ya que mejoran la calidad de la cicatrización de las úlceras,

restablecen la estructura y función de la mucosa que previene su recurrencia y, además, producen muy pocos efectos colaterales <sup>(41)</sup>.

Los mecanismos mediante los cuales muchas plantas medicinales producen la gastroprotección son variados, los más frecuentes son los que están vinculados a efectos antisecretores y antioxidantes, pero también algunas causan disminución de la actividad de la mieloperoxidasa e incremento de los niveles de prostaglandinas en la mucosa gástrica <sup>(41)</sup>.

Los mecanismos por los cuales ocurre esta citoprotección gástrica aún no son bien entendidos. No obstante, se ha postulado como mecanismos probables la inhibición del volumen de la secreción gástrica y modificación del pH gástrico, aunque no se pueden descartar otros mecanismos, como la regulación negativa de secreción de la hormona gastrina y la inhibición de la bomba de protones  $H^+/K^+-ATPasa$ , mecanismos atribuidos al compuesto verbascósido <sup>(41)</sup>.

### **III. HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis afirmativa: H1**

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico) al 35%, tiene un efecto gastroprotector frente a ulcera gástrica inducida por indometasina en *Rattus rattus var. albinus*.

#### **Hipótesis nula: H0**

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico) al 35%, no tiene un efecto gastroprotector frente a ulcera gástrica inducida por indometacina en *Rattus rattus var. albinus*.

## IV. METODOLOGÍA

El presente trabajo de investigación es de tipo experimental con un nivel de investigación de enfoque cuantitativo y corte longitudinal.

### 4.1 Diseño de la investigación

Se usaron 20 ratas hembras divididas en 4 grupos, 5 ratas por cada grupo.

**Grupo control negativo:** a este grupo de *Rattus rattus var. albinus* se administraba solo su alimento especial que se trajo del INS y agua que este apta para el consumo humano.

**Grupo control positivo:** inducción de ulcera gástrica por indometacina con una dosis de 120 mg/kg, c/12h por 1 día, con previo ayuno de 12h.

**Grupo estándar:** Ranitidina + Indometacina. Administrando ranitidina con una dosis de 100mg/kg de peso c/12h por 1 día vía sonda nasogástrica, administrado media hora antes de la indometacina con una dosis de 120mg/kg, c/12h por 1 día vía intraperitoneal. Estando los especímenes en ayuno desde 12 horas antes.

**Grupo experimental:** Extracto de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico) al 35% + indometacina. Administrando el extracto hidroalcohólico de *Piper aduncum L.* a una dosis de 750mg/kg, c/24h por 3 días, el 4 día se administró c/12h vía sonda nasogástrica y al 3 día se administró indometacina con una dosis de 120 mg/kg, c/12h por 1 día vía intraperitoneal, media hora después del extracto.



## **4.2 Población y muestra**

### **4.3.1. Población**

Se utilizó 20 ratas, de sexo femenino, fueron adaptadas en instalaciones adecuadas, en un ambiente de 12 horas de luz, y con 12 horas de oscuridad, con temperatura ambiente de 27°C; alimentadas con concentrado para ratas especial compradas del INS y agua destilada.

#### **Criterio de Inclusión**

- ❖ Ratas con 12 horas de ayuno
- ❖ Adaptadas 1 semana antes del experimento.

**Criterios de Exclusión:** Se les excluyo a las ratas que tengan:

- Una malformación congénita evidente
- Lesiones físicas producto del ayuno de 12 horas
- Que estén embarazadas
- Que mueran antes de cualquier etapa del experimento

#### **4.3.2. Muestra**

Se recolectaron 1kg de hojas de *Piper aduncum L.* (matico), del distrito de Cajabamba, departamento de Cajamarca, posee un clima bastante variado. Esta planta se puede recolectar en cualquier temporada pero en este caso se recolecto durante el mes de Junio del 2017. Deben de estar en buen estado y conservándolos adecuadamente en el traslado para la realización de los siguientes procesos que requiere el experimento.

#### **Criterio de Inclusión**

- ❖ Las hojas deben estar libres de bacterias y hongos
- ❖ Las hojas no estén en estado de putrefacción
- ❖ Las hojas deben tener un color normal

**Criterios de Exclusión:** Se les excluyo a las hojas que tengan:

- Hojas de color amarillo, oscuras
- Hojas que presenten alguna plaga
- Hojas sucias

### 4.3. Definición y Operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de medición
<p><b>INDEPENDIENTE</b></p> <p>Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum</i> L. (matico al 35%)</p>	<p>Son sustancias obtenida a partir de la concentración de los principios activos totales de las hojas mediante maceración alcohólica, luego una evaporación del componente alcohólico.</p>	<p>Es efectuado con hojas secas molidas diluidas en cierta cantidad de alcohol. Siendo administrado según kg. /peso del animal.</p>	<p><b>DOSIS:</b></p> <p>Dosis 35%: 750mg/kg c/24h por 4 días y la indometacina con una dosis de 120 mg/kg, c/12h por 1 día., media hora después del extracto en el último día.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>
<p><b>DEPENDIENTE</b></p> <p>Efecto gastroprotector</p> <p>Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum</i> L. (matico al 35%)</p>	<p>El efecto gastroprotector está relacionado por sustancias que protegen la mucosa gástrica de agentes agresivos o irritantes.</p>	<p>El efecto gastroprotector está relacionado por la cuantificación de úlceras en los estómagos que son obtenidas a partir de la inducción del fármaco (indometacina).</p>	<p>Número de úlceras</p>	<p>Cuantitativa de razón</p>

#### **4.4.- Técnicas e instrumentos**

##### **4.4.1. Recolección de la muestra**

Se recolectaron 1kg de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico), del distrito de Cajabamba departamento de Cajamarca, durante el mes de Junio entre las 9 am a 1 pm, fueron recolectadas en buen estado de conservación, con hojas verdes y que hayan alcanzado un buen estado biológico.

##### **4.4.2. Desección de la muestra**

La muestra de las hojas verdes de *Piper aduncum L.* (matico), se separó de su tallo, luego fueron sometidas a limpieza con agua destilada, para luego someterlas a un proceso de secado a una temperatura ambiente, bajo sombra, durante un periodo de cinco días en una mesa debidamente limpio y apto para que se realice el secado.

##### **4.4.3. Preparación de la muestra**

La muestra después de ser secado fue triturado hasta convertirlo lo más pequeñas posibles, luego es pesado todo la muestra obteniendo un peso de 383g, posteriormente fue llenada en un frasco color ámbar boca ancha.

#### **4.4.4. Preparación de extractos hidroalcohólico**

La muestra secada y triturada con un peso de 383g se realiza los cálculos para saber la cantidad de alcohol a utilizar. Se preparara con alcohol de 70°, cubriendo toda la muestra, durante un periodo de 3 días en un frasco de color ámbar bajo sombra, con agitación constante para distribuir el alcohol homogéneamente en la muestra, durante los primeros días.

Luego se filtró la solución con gasa estéril y papel filtro; el extracto se colocó en una fuente debidamente limpia y estéril a temperatura ambiente bajo sombra pero con corriente de aire para eliminar el alcohol, obteniéndose un extracto semiseco, posteriormente se le llevo a estufa en un crisol hasta sequedad realizando los cálculos por diferencia de pesos se logró obtener un extracto hidroalcohólico al 35% p/v.

#### **4.4.5. Conservación de la muestra**

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncun l.* al 35%, fue conservado a una temperatura de 1-5°C en frasco ámbar herméticamente cerrado y refrigerado evitando su exposición a la luz solar para prevenir su degradación.

#### **4.4.6. Preparación de los animales**

Los animales fueron traídos desde el INS en Lima; alojados en jaulas metálicas de crianza para su alimentación por una semana previa a los experimentos, con libre acceso a agua y alimento. La temperatura ambiental 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 agrupadas con diferencias mínimas 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.

#### **4.4.7. Preparación de la dosis administrada vía sondeo del extracto**

Se preparó el extracto hidroalcohólico seco que se obtuvo fue de 35g diluido en 100ml de agua estéril, seguidamente se pasó a realizar 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 4 grupos de ratas y reconocidas 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 comparar el efecto se trabajó solo con el grupo estándar y el grupo experimental.

**Procedimiento a realizar:**

- a) **Grupo estándar:** Se administró vía oral con sonda preparada cuidadosamente para no provocar ninguna lesión gástrica o de algún órgano y con la técnica adecuada para la administración de sondeo de ranitidina con una dosis de 100mg/kg de peso c/12h se le administro por 1 día.
- b) **Grupo experimental:** Se administró vía oral con sonda preparada cuidadosamente para no provocar ninguna lesión gástrica o de órganos y con la técnica adecuada para la administración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico) al 35% con una dosis de 750mg/kg de peso c/24h realizado los cálculos con regla de tres simple se le administro por 4 días 1v/d.

**4.4.8. Inducción de las úlceras con el fármaco indometacina**

La inducción de las úlceras se realizó de la siguiente forma: se formaron cuatro grupos de 5 animales, a los que se les administro indometacina con una dosis de 120 mg/kg media hora después de administrar el fármaco y el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico) al 35% p/v:

- a) **Grupo control negativo:** no se administró ningún tipo de medicamento ni extracto, solo se administró agua estéril.

- b) **Grupo control positivo:** Se inyectó vía intraperitoneal indometacina 120 mg/Kg, c/12h por 1 día a 5 ratas, la última dosis fue media hora antes de ser sacrificadas.
- c) **Grupo estándar:** Se administró vía intraperitoneal indometacina 120 mg/kg, c/12h por 1 día. media hora después de la dosis del ranitidina 100mg/kg de peso c/12h por 1 día.
- d) **Grupo experimental:** Se administró vía intraperitoneal indometacina 120 mg/kg de peso, c/12h por 1 día. En el último día de la administración del extracto a 5 ratas, media hora después de la dosis del extracto hidroalcohólico de *Piper aduncum L.* (matico) al 35% p/v.

#### 4.4.9. Sacrificación de los animales de experimentación

Los animales fueron sacrificados cinco horas después de la inducción de las úlceras con el fármaco indometacina; la cual se les provocó la muerte con la administración de halatal con una dosis de 100mg/kg de peso varía según el peso de cada espécimen vía intraperitoneal, luego se les paso a abrir con sumo cuidado se les extrajo los estómagos, seguidamente abrimos los estómagos y limpiamos con abundante agua destilada para su posterior observación, después se pasó a extender los estómagos en una plancha de microporoso deteniéndolos 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 <sup>(42)</sup>.



#### **4.4.8.- Instrumentos**

##### **Materiales usados en laboratorio**

Los materiales usados fueron bisturí, vasos de precipitación, pinzas, tijeras, equipo de disección, entre otras que se usaron en el sacrificio de los especímenes de experimentación en la realización de los resultados.

#### **4.5. Plan de análisis**

Al tratarse de un estudio de correlación los resultados serán sometidos a un análisis de datos utilizando el programa informático Microsoft Excel 2016 y un software SPSS v 19.0. Los resultados se sometieron a pruebas como la de SHAPIRO-WILKS para determinar la normalidad de los grupos de estudio y a la prueba de ANOVA para determinar la significancia y el error de ( $P < 0.05$ ) y la prueba de T-STUDENT para la comparación de los grupos.

#### 4.6.- Matriz de consistencia

Título de la investigación	Enunciado del problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo de investigación y diseño	Variables	Definición operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis
Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum l.</i> (matico) en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con úlceras gástricas inducidas por indometacina	¿Tendrá mayor efectividad antiulcerosa el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum L.</i> (matico), en comparación con ranitidina, frente a úlcera inducida por indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i> ?	<p><b>Objetivo general:</b> Determinar la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Piper aduncum l.</i> (matico) al 35% p/v en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con úlcera gástrica inducida por indometacina.</p> <p><b>Objetivos específicos</b> Evaluar la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum l.</i> (matico) al 35% p/v por número de úlceras y porcentaje de gastroprotección en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Comparar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum l.</i> (matico) al 35% p/v frente a ranitidina a 100 mg/kg en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	<p><b>H1:</b> El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum L.</i> (matico) al 35%, tiene un efecto gastroprotector comparado con ranitidina frente a úlcera gástrica inducida por indometasina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p><b>H0:</b> El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum L.</i> (matico) al 35%) no tiene un efecto gastroprotector comparado con ranitidina frente a úlcera gástrica inducida por indometacina en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	De tipo experimental de enfoque cuantitativo y corte longitudinal.	<p><b>Independiente</b> Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Piper aduncum L.</i> (matico).</p> <p><b>Dependiente</b> Efecto gastroprotector en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	Es el producto que se obtuvo mediante la maceración de las hojas de <i>Piper aduncum L.</i> en alcohol diluido al 70%.	<p>Grupo experimental extracto de hojas de <i>Piper aduncum L.</i>+ indometacina</p> <p>Grupo estándar ranitidina + indometacina</p> <p>Grupo control positivo indometasina</p> <p>Grupo control Negativo. Suero fisiológico</p> <p><b>Variables</b> Cualitativa nominal y cuantitativa y de razón.</p>	<p>Prueba CHAPIRO WILKS para determinar la normalidad de los grupos de estudio.</p> <p>Pruebas estadísticas ANOVA y TSTUDEN T para el análisis de los resultados.</p>

#### **4.7.- Principios éticos**

Para la ejecución de este trabajo de investigación, se consideró los principios éticos que consistió en proporcionar bienestar físico y psíquico a los animales de experimentación, respetando la vida, el sufrimiento, tanto en el proceso de experimentación, como también en la ejecución, teniendo en cuenta que el empleo de animales en las investigaciones implica responsabilidad por su bienestar de los especímenes <sup>(43)</sup>.

## V.- RESULTADOS

### 5.1.- RESULTADOS

**TABLA 1:** *Evaluación de la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas de Piper aduncum L. (Matico) al 35% p/v por número de úlceras y porcentaje de gastroprotección en Rattus rattus var. albinus*

Grupos n = 5	Número de Úlceras Media ± Desv. St	Porcentaje de gastroproteccion	Significancia (Valor P)
Blanco (Agua)	0.0	-----	
Indometacina (120mg/kg pc)	12.0 ± 3.3	-----	
Ranitidina (100mg/kg pc) + indometacina (120mg/kg)	2.0 ± 1.0	83.3%	0.000*
Extracto de <i>Piper aduncum</i> 35% + indometacina (120mg/kg)	6.4 ± 0.6	46.7%	

\*ANOVA (P<0.05).

*Fuente:* Datos Recolectados durante la investigación y procesados en el software SPSS v 19.0

**TABLA 2:** Comparación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum* L. (Matico) al 35% p/v frente a ranitidina a 100mg/kg en *Rattus rattus* var. *albinus*

Grupos	Número De Úlceras de los 2 grupos comparados		Significancia (Valor P)
	X ± Ds		
Extracto de <i>Piper aduncum</i> (35%) + indometacina (120mg/kg) vs Indometacina (120mg/kg pc)	6.4 ± 0.6	12.0 ± 3.3	0.007*
Ranitidina (100mg/kg pc) + indometacina (120mg/kg) vs Indometacina (120mg/kg pc)	2.0 ± 1.0	12.0 ± 3.3	0.000*
Ranitidina (100mg/kg pc) + indometacina (120mg/kg) vs Extracto de <i>Piper aduncum</i> (35%) + indometacina (120mg/kg)	2.0 ± 1.0	6.4 ± 0.6	0.000*

Prueba T para comparación de medias (\*p<0.05)

Fuente: Datos obtenidos en la investigación y en el software SPSS

## 5.2.- ANALISIS DE RESULTADOS

En la evaluación del efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de *Piper aduncum L.* de la administración por vía oral a una concentración del 35% en ratas a las que se les indujo químicamente úlcera gástrica por la administración de Indometacina.

Las úlceras inducidas por la indometacina tienen su origen en que dicho compuesto es un inhibidor de la ciclooxigenasa y por consiguiente de la síntesis de las prostaglandinas. Esta produce úlceras predominantemente lineales, en el segmento glandular en forma de lesiones mucosales, su acción no es sólo tópica pues cuando este compuesto es administrado por vía intraperitoneal también se podrían producir úlceras gástricas y en el intestino <sup>(36)</sup>.

En los resultados obtenidos en la Tabla 1 se observa que el número de úlceras producidas en mayor cantidad se localizaron en el grupo inducido con Indometacina; con un valor medio de  $12.0 \pm 3.3$  úlceras, la disminución de ulceraciones a valores de  $2.0 \pm 1.0$  úlceras y  $6.4 \pm 0.6$  úlceras para los Grupos Ranitidina 100mg/kg pc y del extracto de *P. aduncum* al 35% respectivamente. Aplicando la prueba ANOVA se observa que el valor  $p < 0.05$  (0.000) por lo que se rechaza la hipótesis nula de la investigación y se acepta la hipótesis alternativa, es decir existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de investigación por lo que se afirma que el extracto de *Piper aduncum L.* Tiene efecto gastroprotector frente a las úlceras gástricas (gastritis) inducida por indometacina. El porcentaje de gastroprotección según el número de úlceras producidas para el grupo estándar Ranitidina +

indometacina fue de 83.3% mientras que para el grupo experimental del extracto de *Piper aduncum L.* + Indometacina fue de 46.7%.

Es así que según estudios realizados de marcha Fitoquímica a esta planta se ha descrito que los flavonoides entre ellos: flavanonas, flavonoles, flavonas, flavanonoles, isoflavonas, Chalconas, poseen propiedades antioxidantes, además fortalecerían el sistema de defensa de la mucosa gástrica a través de la estimulación de la secreción de moco gástrico. Dados que los flavonoides interfieren en el metabolismo de la prostaglandinas especialmente en PGE2 que son responsables de la inhibición de la secreción del ácido clorhídrico producido por el mucocitoprotector <sup>(44)</sup>.

Según un estudio de Arroyo (2013) evaluó el “Efecto gastroprotector y antisecretor del extracto etanólico de las hojas de matico (*Piper aduncum*) en modelos animales con úlceras gástricas”. Encontrando una disminución de la inflamación de las paredes gástricas de más del 66% ( $p < 0,05$ ) <sup>(8)</sup>. En nuestro trabajo de investigación se evidenció que el tratamiento con el extracto hidroalcohólico de hojas de *Piper aduncum l.* (matico al 35%) con una dosis de 750mg/kg presenta efecto gastroprotector.

En la Tabla 2 se describe la comparación entre el Grupo Extracto de *Piper aduncum* (35%) vs Indometacina (120mg/kg pc) podemos ver que el valor  $p = 0.007$  es decir entre el grupo Experimental y el control existe diferencia estadísticamente significativa en la actividad gastroprotectora de las úlceras inducidas en los especímenes. Esto indica que el Extracto de *Piper aduncum* muestra que a una concentración del 35% se produjo la respuesta deseada para el matico en comparación con el grupo que sólo tuvo la inducción de la patología.

En la comparación entre Ranitidina (100mg/kg pc) vs Indometacina (120mg/kg pc) el valor de  $p = 0.000$  lo que indica que el fármaco de referencia mostro actividad

gastroprotectora estadísticamente significativa frente al grupo sólo inducido con indometacina. Para la comparación entre el grupo Ranitidina (100mg/kg pc) y el Extracto de *Piper aduncum* (35%), presentan un valor  $p = 0.000$  lo que indica que el fármaco de referencia muestra una diferencia significativa frente a la planta en estudio, es decir la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de matico no es comparable con la de Ranitidina.

Se puede apreciar que los compuestos fenólicos, en especial los flavonoides, parecen ser metabolitos determinantes en la protección de la mucosa gástrica. Numerosos mecanismos han sido propuestos para explicar el efecto gastroprotector de los flavonoides, como por ejemplo el aumento del contenido mucosal de prostaglandinas mediada por la prostaglandina (PGE<sub>2</sub>) y la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) son las principales prostaglandinas que sintetiza la mucosa gástrica. Se unen al receptor EP<sub>3</sub> en células parietales y estimula la vía Gi, y en consecuencia disminuyen el AMP cíclico intracelular y la secreción gástrica de ácido. La PGE<sub>2</sub> y la PGF<sub>2</sub>, mediante la inducción de formación de moco, señalan la acción citoprotectora <sup>(45)</sup>.

Los flavonoides son considerados protectores celulares, conociendo su actividad como antioxidantes, además incrementan las prostaglandinas que se encuentran disminuidas por inhibición de la COX posterior al uso de AINEs <sup>(45)</sup>.

Finalmente se demostró que el extracto hidroalcohólico de hojas de piper aduncum l. si presentan efecto gastroprotector en ratas inducidas con indometacina.



## VI.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 6.1.- Conclusiones

El extracto hidroalcohólico de las hojas *Piper aduncum l.* (matico) al 35% p/v, tiene efecto gastroprotector en úlceras gástricas inducida por indometacina en *Rattus rattus var. albinus*, a una dosis de 750mg/kg de peso, el cual se demostró mediante las pruebas estadísticas en la que se observa un porcentaje de 46.7%.

Según los grupos formados del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Piper aduncum l.* (matico) al 35% p/v, frente al de ranitidina a 100 mg/kg en *Rattus rattus var. albinus*, presentan un valor  $p = 0.000$  lo que indica que el fármaco de referencia muestra una diferencia significativa frente a la planta en estudio, es decir la actividad gastroprotectora del matico es menor comparado con la de Ranitidina.

## **6.2.- Recomendaciones**

Se recomienda que todo el trabajo sea realizado con responsabilidad y dedicación sobre todo en estos que son de investigación para recopilar la información necesaria y principal para realizar la investigación, debido a que este trabajo podría constituirse como evidencia preliminar para futuros estudios, orientados al desarrollo de un fitofármaco con efecto gastroprotector.

Para una mejor realización de la investigación se recomienda la realización de pruebas para la determinación de una posible dosis toxica con el extracto alcohólico del *Piper aduncum L.* utilizando diferentes dosis, para una mejor realización de la investigación.

## **ASPECTOS COMPLEMENTARIOS**

Se recomienda para este tipo de investigaciones trabajar con los animales de experimentación hembras, debido que los machos son muy agresivos y pueden matarse entre ellos, la cual dificultaría la ejecución de la investigación.

Es necesario incentivar a seguir con más investigaciones de esta planta medicinal, para determinar cuáles son los metabolitos que son los responsables del efecto gastroprotector, para así poder recomendar a la población a usarla con seguridad y eficacia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Echegaray R, Echegaray G, Mosquera F. Fitoterapia y sus aplicaciones. Revista Española de Patología. 2011; 22(6): 258-267 [Citado 27 de noviembre del 2018]. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000300001.&script=sci\\_arttext](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000300001.&script=sci_arttext)
2. Sánchez R; Enfermedad ulcerosa péptica. Tratamiento de las enfermedades digestivas Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2008. p. 49-58. [Citado 27 de noviembre del 2018]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v96n1/paciente.pdf>
3. Delgado R. Evaluación del efecto gastroprotector del extracto liofilizado de *Capsicum annun L* en ratas. Universidad Nacional Al Mayor De San Marcos. 2009. Lima-Perú. Recuperado el 10 de Enero del 2018. [Citado 27 de noviembre del 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v35n2/a04v35n2.pdf>
4. Ingrid F; José P; Juan M. Guía De Seguimiento Farmacoterapéutico Sobre Úlcera Péptica. Universidad de Granada. 2015. [Citado 27 de noviembre del 2018]. Disponible en: [https://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_ULCERA.pdf](https://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf)
5. Burke A, Smyth E. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents; pharmacotherapy. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (ed.). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York:

McGraw-Hill, 2006. 673-687.

6. Silva P, Duran N, et al. Comparison of the gastroprotective effect of a diterpene lactone isolated from *Croton cajucara* with its synthetic derivatives. *Journal Ethnopharmacol.* ; 2007. p: 169-174. [Citado 27 de noviembre del 2018]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/609/art21.pdf>
7. Chávez J. Estudio fitoquímico y efecto antiulcerosa del extracto acuoso de hojas de *Va/tea Estupularis* l.f. "Chuillur" en ratas [tesis de maestría]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2006.
8. Arroyo J. Efecto protector en cirrosis hepática inducida en ratas del extracto etanólico de las hojas de *Piper aduncum* comparado con silimarina. *AnFacMed (Lima)*; 2013; 72(2): 85 – 91. [Citado 27 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448937>
9. Rodríguez D. Chemical Composition and Antimicrobial Properties of *Piper ovatum* Vahl. *Molecules*; 2009, 14, 1171-1182. [Citado 27 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1234738>
10. Brack E. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. Cusco: Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé de las Casas; 2012. [Citado 27 de noviembre del 2018]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342013000400011](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000400011)

11. Béjar C. Tesis de maestría. Universidad nacional mayor de san marcos. Lima. Peru. 2016. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/5594>
12. Yáñez T. Tesis para optar al Título de Licenciado en Ciencias Biológicas Universidad de Talca-Chile. Matico, otro arbusto chileno con potencial exportador: Efecto de la infusión de hojas de matico en la úlcera gástrica. 2003. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2007/fce.77s/doc/monografias/Buddleja\\_Globosa.pdf](http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2007/fce.77s/doc/monografias/Buddleja_Globosa.pdf)
13. Burci L, Pereira I, Silva L, et al. Departamento de Farmacología, Sector de Ciencias Biológicas, Universidad Federal de Paraná, PO Box 19031, Curitiba 81530-900, PR, Brasil. 2013. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588092>
14. Chiriboga X. Taller "Medicina Ancestral en Ecuador". Quito, Ecuador: Universidad Central de Ecuador. (2008). [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/2157/1/T-UCE-0008-32.pdf>
15. Alberto H. Fitoterapia. Bases científicas y legales para su aplicación; Aceptado: 8 de octubre de Cuba. 2004. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/blacpma\\_v4\\_fitoterapia.bases\\_legales.\\_pdf.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/blacpma_v4_fitoterapia.bases_legales._pdf.pdf)
16. Iglesias J. Actualidad de los fármacos de origen biológico. discurso inaugural

- del curso 2015. Real Academia de Farmacia de Cataluña, Sesión Inaugural. 2015. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: file:///C:/Users/SYSTEMA/Downloads/La\_Fitoterapia\_una\_terapeutica\_para\_el\_tercer\_mile.pdf
17. López G. Guía medicinal y espiritual de plantas tropicales: Organización Mundial de la Salud. Definición de fitoterapia. 2009. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/fitoterapia?page=6>
18. Falconi M. “Elaboración y control de calidad de comprimidos Fitofarmacéuticos a base de extractos de manzanilla (*Matricaria chamomilla* L.), Ajo (*Allium sativum*) y jengibre (*Zingiber officinale*)”. Riobamba Ecuador. 2011. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: file:///C:/Users/SYSTEMA/Downloads/56T00291%20(1).pdf
19. Molina C. Plantas medicinales en el mercado Libertad, Guadalajara, Jalisco, México. [Tesis de grado Licenciado en Biología]. Guadalajara: Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. División de Ciencias Biológicas; 2014. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://repositorio.udh.edu.pe/bitstream/handle/123456789/651/T047\\_22480703\\_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.udh.edu.pe/bitstream/handle/123456789/651/T047_22480703_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
20. Kuete V, Medicinal Spices and Vegetables from Africa Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases 2017, Pages 645-673. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en:

[http://www.fundacionfrs.es/archivos/manual\\_plantas\\_medicinas\\_v2.pdf](http://www.fundacionfrs.es/archivos/manual_plantas_medicinas_v2.pdf)

21. Soria N, Ramos P. Uso de plantas medicinales en la atención primaria de salud en Paraguay: algunas consideraciones para su uso seguro y eficaz. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. 2015. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://www.revista-portalesmedicos.com/revistamedica/utilizacionconocimientos-plantas-medicinales/>.
22. Luziatelli G, Sorensen M, Theilade I, et al. Asháninka medicinal plants: a case study from the native community of Bajo Quimiriki, Junín, Peru. *J Ethnobiol Ethnomed*. 2010. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/artrevista/pdf/rpmesp.2013.v30.n4.a11.pdf>
23. Taylor L. Technical Data Report for Matico (*Piper aduncum*, *angustifolium*). Raintree Nutrition, Inc. 2006. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://www.botanical-online.com/pimienta\\_piper\\_aduncum.htm](http://www.botanical-online.com/pimienta_piper_aduncum.htm)
24. Mostacero J, Mejía F, Gamarra O. Taxonomía de las fanerógamas útiles del Perú. 1ra ed. Trujillo: editora normas legales S.A.C. 2011. p. 472-473 [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://jardinbotanicoffybb.jimdo.com/clasificaci%C3%B3n-por-nombre-cient%C3%ADfico/piper-aduncum/>
25. Berdonces J. Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales. España: Ed. Océano; 2009. P.830-831 [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: <https://jardinbotanicoffybb.jimdo.com/clasificaci%C3%B3n-por-nombre-cient%C3%ADfico/piper-aduncum/>



26. Agapito T, Sung I. Fitomedicina 1100 Plantas Medicinales. 1ra ed. Lima: Editorial Isabel I.R.L.; 2010. vol.2 p.321-322 [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://jardinbotanicooffybb.jimdo.com/clasificaci%C3%B3n-por-nombre-cient%C3%ADfico/piper-aduncum/>
27. Nwafor P. Okwuasaba F. Binda L. Antidiarrhoeal and antiulcerogenic effects of methanolic extracts of *Asparagus pubescens* root in rats. *J Ethnopharmacol.* 2000. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://www. Scielo org.pe/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=921587&pid=S17264634201300040001100022&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=921587&pid=S17264634201300040001100022&lng=es)
28. Apecechea M. Larionova M. Salazar S. et al Evaluación de la actividad antiulcerosa del 2-O-ramnosil 4-O-metil-vitexina de las hojas de *Piper Ossanum* . *Rev Cubana Med Milit.* . 2000. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=921555&pid=S1726-4634201300040001100006&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=921555&pid=S1726-4634201300040001100006&lng=es)
29. Quílez A. Berenguera B. Gilardoni G. et al. Anti-secretory, anti-inflammatory and anti-*Helicobacter pylori* activities of several fractions isolated from *Piper carpunya* Ruiz & Pav. *J Ethnopharmacol.* 2010. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=921557&pid=S1726-4634201300040001100007&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=921557&pid=S1726-4634201300040001100007&lng=es)
30. Padrón P, Noel F. Ebrotidina: nuevo antagonista H2. *Revista Cubana de Medicina General Integral.* 1999. [Citado 05 de diciembre del 2018].

Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251999000400016&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251999000400016&lng=es)

31. Taxonera S. Uso inapropiado de antiseoretos en el medio hospitalario. *Anales de Medicina Interna (Madrid)*. 2002. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992002001100001&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002001100001&lng=es)
32. 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 2018]. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/169\\_GPC\\_ULCERA\\_PEPTICA/Gpc\\_ulcera\\_peptica.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/169_GPC_ULCERA_PEPTICA/Gpc_ulcera_peptica.pdf)
33. García J. La historia de la úlcera péptica: ¿hemos llegado a su final? *Ars Médica*. 2007. 1:54-68. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-la-ulcera-peptica-su-tratamiento-15468>
34. Montenegro S. Tuhay N. Miranda G. et al. Manejo de la Úlcera Aguda por Stress. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. (120). 2002. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://med.unne.edu.ar/revista/revista120/ulcera\\_stress.html](http://med.unne.edu.ar/revista/revista120/ulcera_stress.html)
35. 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 2018]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/>

anu/vol\_1\_1\_12/tox04111.htm

36. 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 2018]. Disponible en: [http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_ULCERA.pdf](http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ULCERA.pdf)
37. Páez. Fisiología Digestiva para Medicina. Facultad de Medicina, ULA. 2006. 57: 29-50 [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [http://www.Cene tec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/516\\_GPC\\_Gastritis/aguda erosiva/GPC\\_EYR\\_GASTRITIS\\_EROSIVA.pdf](http://www.Cene tec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/516_GPC_Gastritis/aguda erosiva/GPC_EYR_GASTRITIS_EROSIVA.pdf)
38. Koepfen 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 2018] Disponible en: [https://books.google.com.pe/books?id=RLNCDwAAQBAJ&dq=Plantas+Medicinales+de+Uso+Popular+en+la+Amazon%C3%ADa+Peruana&source=gbs\\_navli nks\\_s](https://books.google.com.pe/books?id=RLNCDwAAQBAJ&dq=Plantas+Medicinales+de+Uso+Popular+en+la+Amazon%C3%ADa+Peruana&source=gbs_navli nks_s)
39. Salís G. Actualizaciones en Diagnóstico y tratamiento de enfermedades digestivas. Guías Distinguidas Gastroenterología. 2012. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [https://www.siicsalud.com/pdf/guias\\_gastroenterologia\\_1.1\\_51412.pdf](https://www.siicsalud.com/pdf/guias_gastroenterologia_1.1_51412.pdf)
40. 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 2018]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SOFIA%20GARCIA%20MARTIN.pdf>

41. Alessandra G, Gianni S, Damiano R, et al. Bioactivities of *Piper aduncum* L. and *Piper obliquum* Ruiz & Pavon (Piperaceae) essential oils from Eastern Ecuador. ScienceDirect. [Revista on-line]. 2009 Ene [citado 05 diciembre 2018]; 27(1):39-48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S13826689080012> X
42. Huamán O. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (achiote), en ratas. 2012. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://webquery.ujmd.edu.sv/siab/bvirtual/BIBLIOTECA%20VIRTUAL/TESIS/07/MED/ADTESAE0001488.pdf>
43. Montenegro S, Gayol M, Tarres C. Aspectos éticos de la investigación con animales. Méd. Rosario 77. 2013. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: [https://fveter.unr.edu.ar/wpcontent/uploads/2018/01/Aspectos\\_%C3%A9ticos\\_de\\_la\\_inv.\\_con\\_anim.pdf](https://fveter.unr.edu.ar/wpcontent/uploads/2018/01/Aspectos_%C3%A9ticos_de_la_inv._con_anim.pdf)
44. Gonzalez F, Stasi L. Anti-ulcerogenic and analgesic activities of the leaves of *Wilbrandia ebracteata* in mice. *Phytomedicine*; 2002; 9 (2):125-34 [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rpb/v12n2/v12n2a12.pdf>
45. Hurtado P. Evaluación de la actividad gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Juglans neotropica* Diels" Nogal peruano". Tesis de Grado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. 2014. [Citado 05 de diciembre del 2018]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/54216348.pdf>

## Anexos

### Anexos 1: *Piper aduncum* L. (matico)



FUENTE: *Piper aduncum* L. (matico),

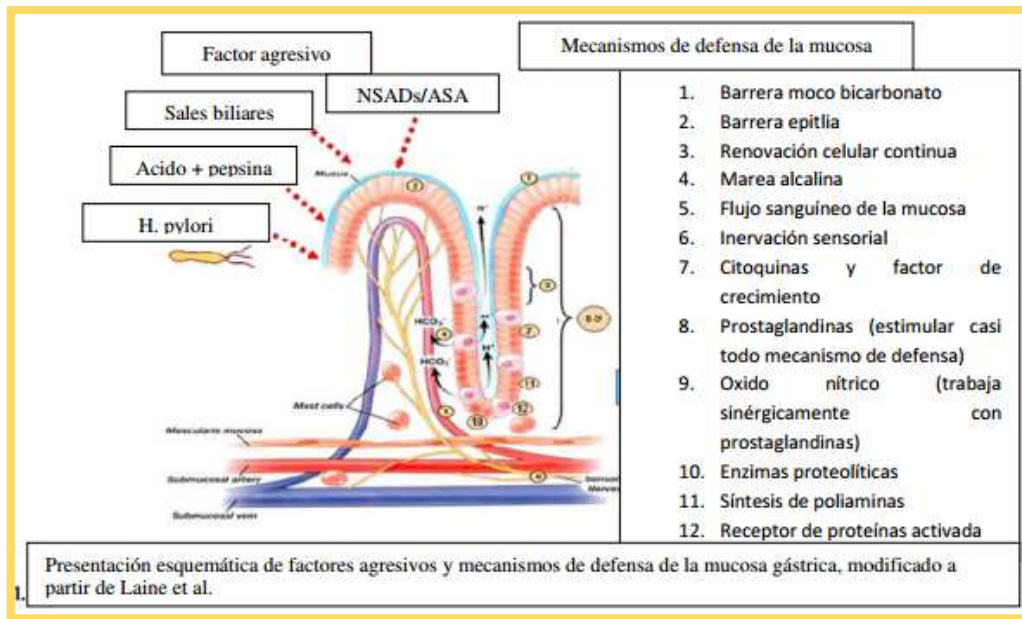
[http://www.botanicalonline.com/pimienta\\_piper\\_aduncun.htm](http://www.botanicalonline.com/pimienta_piper_aduncun.htm)

### Anexos 2: niveles de protección de la mucosa gástrica.

Tabla 1 Varios niveles de protección de la mucosa gástrica <sup>41</sup>
<b>Mecanismos locales de defensa de la mucosa gástrica</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Factor luminal</li><li>• Barrera moco bicarbonato</li><li>• Barrera epitelial</li><li>• Barrera endotelial</li><li>• Marea alcalina</li><li>• Renovación celular continua</li><li>• Generación de prostaglandinas y óxido nítrico</li><li>• Flujo sanguíneo de la mucosa y la microcirculación</li><li>• Inervación sensorial</li></ul>
<b>Regulación neurohormonal de la inflamación</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prostaglandinas</li><li>• Óxido nítrico</li><li>• Citoquinas</li><li>• Factor de crecimiento</li><li>• Enzimas proteolíticas</li><li>• Poliaminas</li><li>• Receptor de proteinasa activada</li></ul>

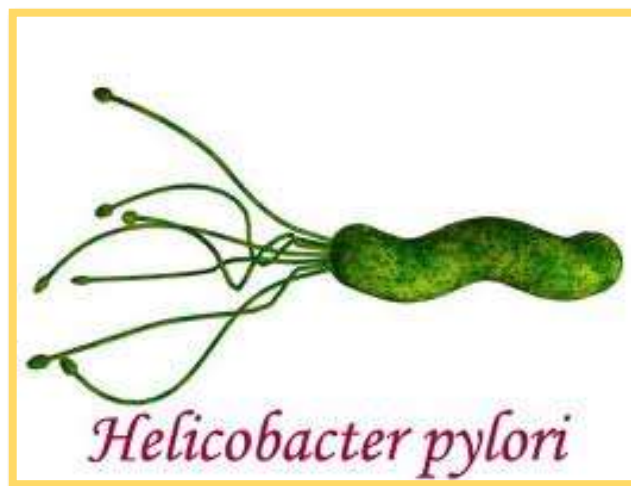
FUENTE: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227024>

### Anexos 3: mecanismo de defensa de la mucosa gástrica



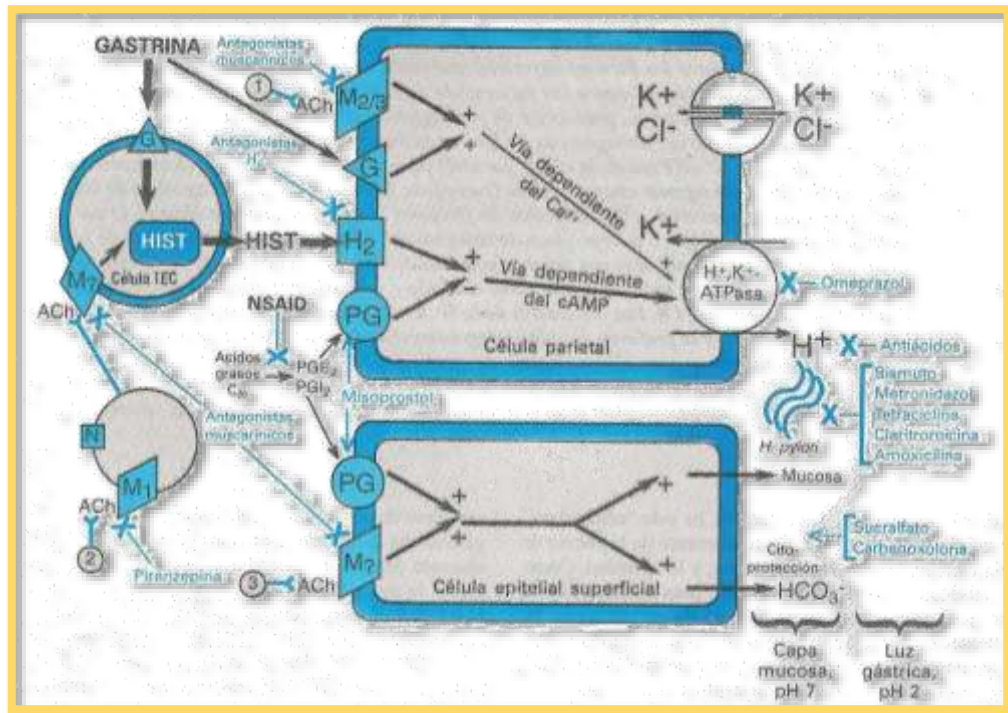
FUENTE: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227024>

### Anexos 4: Helicobacter pylori



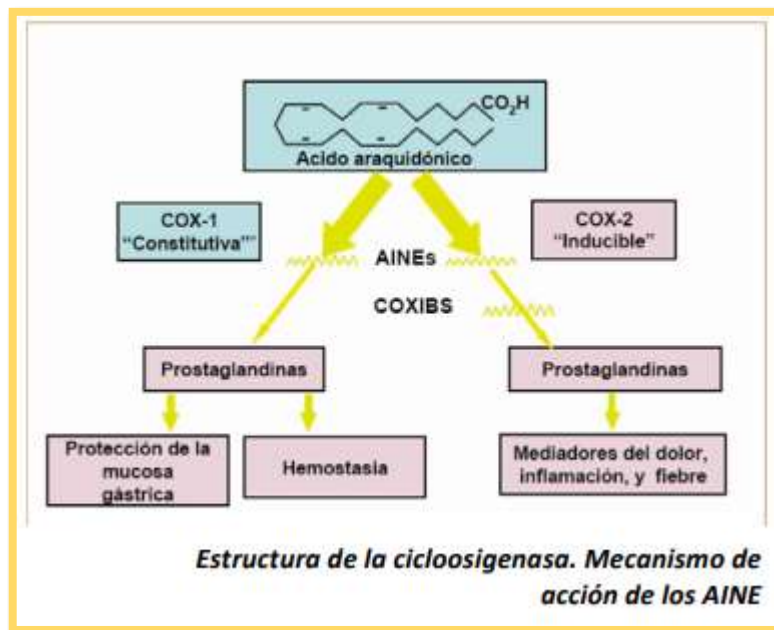
FUENTE: [www.cielo.com.pe/search?q=HELYCOBACTR+PYLORI&source](http://www.cielo.com.pe/search?q=HELYCOBACTR+PYLORI&source)

**Anexo 5:** bloqueo de los receptores H2



FUENTE: [www.cielo.com.pe/search?q=bloqueo+de+receptores+h2&source](http://www.cielo.com.pe/search?q=bloqueo+de+receptores+h2&source).

**Anexos 6:** mecanismo de acción de los AINEs





**Anexos 7:** ubicación geografía del lugar que será recolectado el *Piper aduncum* L.



FUENTE:[http://cajabamba-cob.over-blog.es/pages/PROVINCIA\\_DE\\_CAJABAMBA-4615082.html](http://cajabamba-cob.over-blog.es/pages/PROVINCIA_DE_CAJABAMBA-4615082.html)

**Anexos 8:** En la recolección de la planta en la localidad de Cajabamba-Cajamarca





**Anexos 9:** En el secado de la muestra extendiéndolos en mesas limpias



**Anexos 10:** En la preparación del extracto para su posterior maceración y posteriormente se encuentre listo el extracto.





Anexo 11: certificación de la planta de *Piper aduncum* l.



**Anexos 12:** Obtención de las ratas de experimentación traídas desde el INS-LIMA.



**Anexos 13:** Pesado de las ratas de experimentación cada una para la selección y dosis del extracto.





**Anexos 14:** Realizando la preparación para la dosis del extracto que será sondeado a los animales de experimentación.



**Anexos 15:** En la inducción del extracto a las ratas de experimentación.



**Anexos 16:** Preparado de la ranitidina para la administración al grupo que se comparara con el extracto.



**Anexos 17:** Preparación de la indometacina para la inducción de úlceras a las ratas de experimentación.



**Anexos 18:** En la inyección por vía intraperitoneal de la indometacina a las ratas de experimentación.



**Anexos 19:** En la sacrificación de las ratas de experimentación realizadas.





**Anexos 20:** Abriendo los estómagos de las ratas de experimentación y lavando posteriormente con abundante agua destilada.

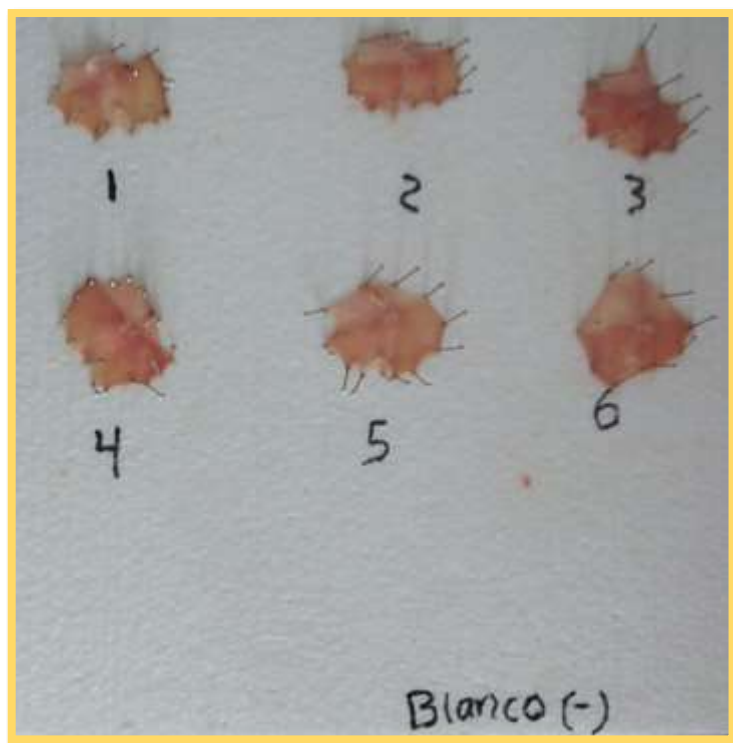


**Anexos 21:** Extendiendo los estómagos limpios de las ratas de experimentación para su posterior observación.

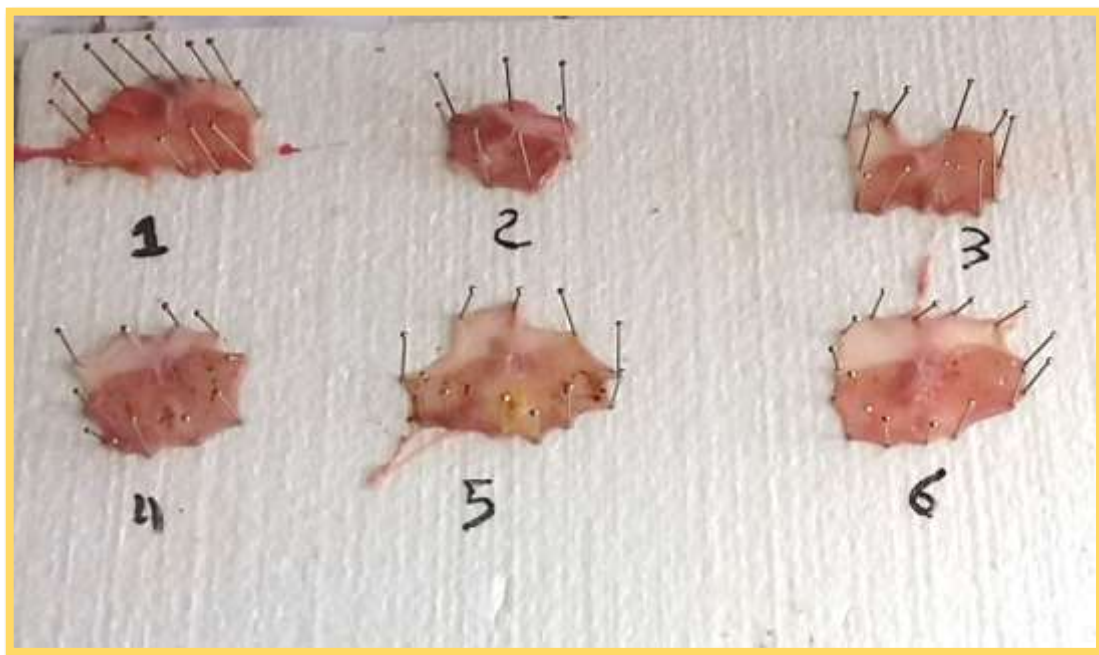




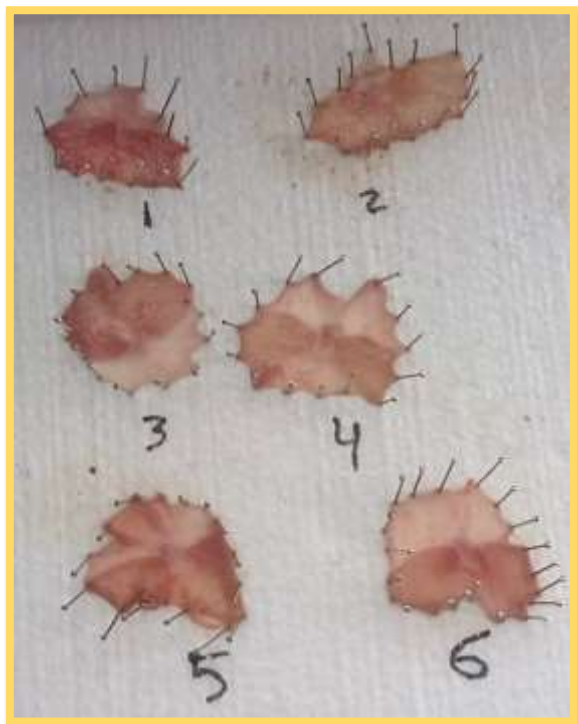
**Anexos 22:** Grupo control (-) blanco



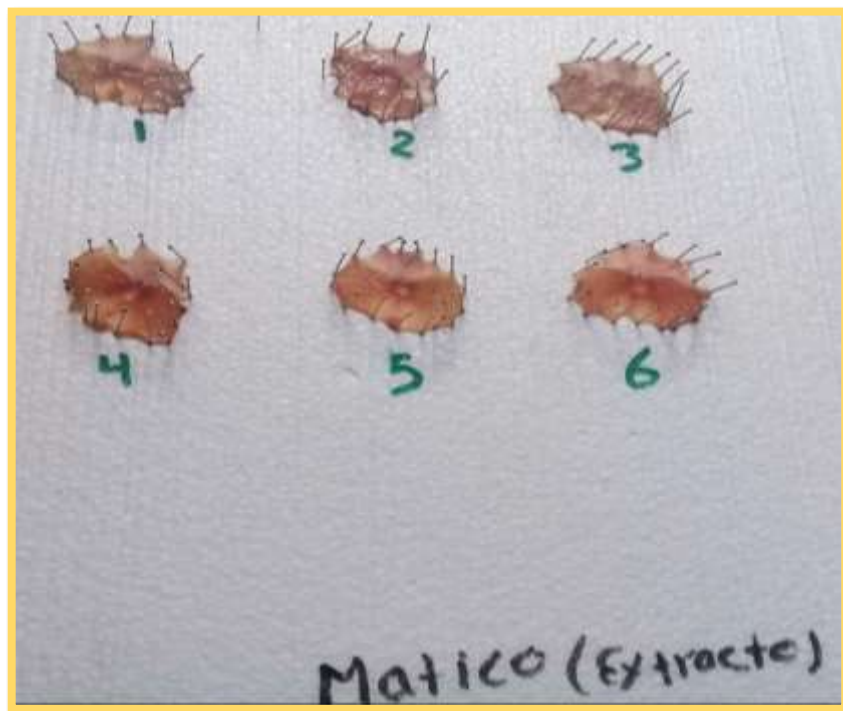
**Anexos 23:** Grupo control (+) indometasina



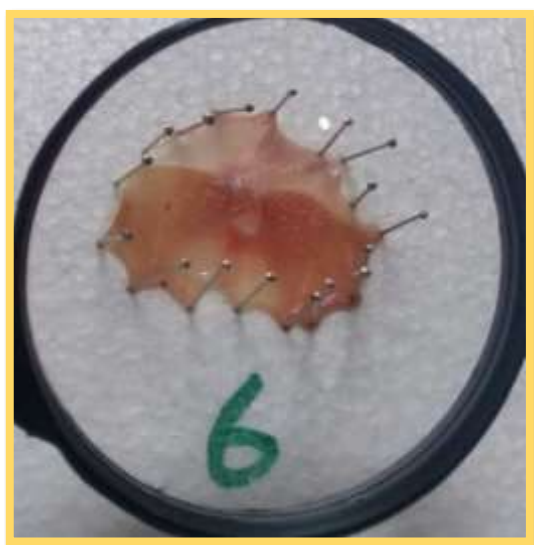
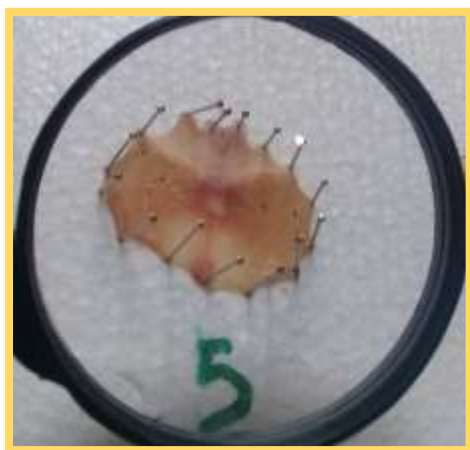
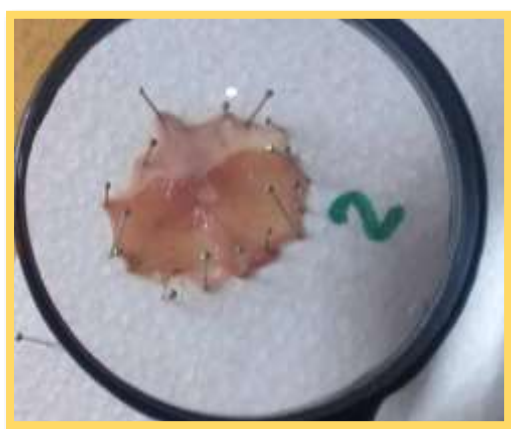
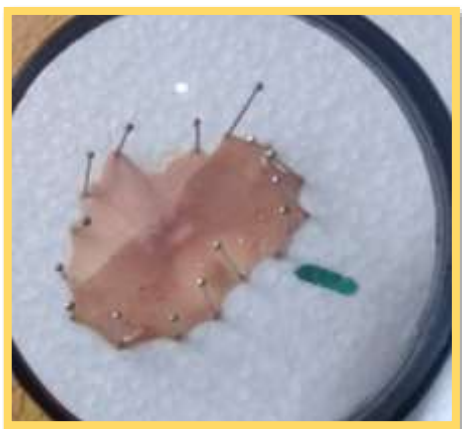
**Anexos 24:** grupo experimental farmacológico de ranitidina + indometasina



**Anexos 25:** grupo experimental con indometacina + extracto *piper aduncum l.* (matico)



**Anexos 26:** observación macroscópica de los estómagos de las ratas con extracto de matico



Anexo 27: registro sanitario de las rattus rattus var. Alvinus otorgado por el INS.

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

**CERTIFICADO SANITARIO N°** 136-2017

Producto	Rata Albina	Lote N°	R - 06- 2017
Especie	<i>Rattus norvegicus</i>	Cantidad	42
Cepa	Holtzman	Edad	1.5 meses
Peso	100 g.	Sexo	hembra
G.R.	034412	Destino	Valderrama Urbina, Miriam (Trujillo)
Lima	23-06-2017		

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

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

Chorrillos, 23 de Junio del 2017  
(Fecha de atención y emisión del certificado)

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

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

**Anexos 28: NÚMERO DE ÚLCERAS ENCONTRADAS POR CADA GRUPO DE EXPERIMENTACIÓN**

<b>RATAS</b>	<b>Grupo Control (-)</b>	<b>Grupo control (+)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL FARMACOLOGICO</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL</b>
<b>n°</b>	Agua	Indometacina	Indometacina + Ranitidina	Indometacina + extracto <i>Piper aduncum</i> l.
<b>1</b>	0	14	3	6
<b>2</b>	0	10	2	7
<b>3</b>	0	9	1	6
<b>4</b>	0	10	3	6
<b>5</b>	0	17	1	7
<b>MEDIA</b>	0	12	2	6.4
<b>DESVIACION ESTANDAR</b>	0.000	3.391	1.000	0.548

**Anexos 29: PRUEBA DE SHAPIRO WILKS PARA DETERMINAR LA NORMALIDAD DE LOS GRUPOS**

<b>GRUPOS</b>		<b>Shapiro-Wilk</b>		
		Estadístico	gl	Sig.
<b>ULCERAS</b>	INDOMETACINA	.858	5	.221
	RANITIDINA	.821	5	.119
	INDO+EXTRACTO	.684	5	.060

\* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors

b ULCERAS es una constante cuando GRUPOS = CONTROL NEGATIVO y se ha desestimado.

**Anexos 30: PRUEBA ANOVA PARA LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

**Úlceras**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	424.600	3	141.533	44.229	.000
<b>Intra-grupos</b>	51.200	16	3.200		
<b>Total</b>	475.800	19			

**Anexos 31: Comparación 01: PRUEBA T – STUDENT PARA COMPARAR RANITIDINA VS INDOMETACINA**

**Estadísticos de grupo**

	GRUPOS	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
<b>úlceras</b>	RANITIDINA	5	2.00	1.000	.447
	INDOMETACINA	5	12.00	3.391	1.517

**Prueba T para la igualdad de medias**

	t	Gl	Sig. (bilateral)
	Inferior	Superior	Inferior
<b>úlceras</b>	-6.325	8	.000

**Anexos 32: Comparación 02: PRUEBA T – STUDENT PARA COMPARAR EXTRACTO VS  
INDOMETACINA**

**Estadísticos de grupo**

	<b>GRUPOS</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típ.</b>	<b>Error típ. de la media</b>
<b>úlceras</b>	INDO+EXTRACTO	5	6.40	.548	.245
	INDOMETACINA	5	12.00	3.391	1.517

**Prueba T para la igualdad de medias**

	<b>t</b>	<b>gl</b>	<b>Sig. (bilateral)</b>
	Inferior	Superior	Inferior
<b>úlceras</b>	-3.645	8	.007

**Anexos 33: Comparación 03: PRUEBA T – STUDENT PARA COMPARAR RANITIDINA VS  
EXTRACTO**

**Estadísticos de grupo**

	<b>GRUPOS</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típ.</b>	<b>Error típ. de la media</b>
<b>úlceras</b>	RANITIDINA	5	2.00	1.000	.447
	INDO+EXTRACTO	5	6.40	.548	.245

**Prueba T para la igualdad de medias**

	<b>t</b>	<b>gl</b>	<b>Sig. (bilateral)</b>
	Inferior	Superior	Inferior
<b>úlceras</b>	-8.629	8	.000