



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

**EFFECTO ANTIULCEROSO DEL EXTRACTO ETANÓLICO
DE LAS HOJAS DE *Baccharis latifolia* “chilca” EN RATAS
CON INDUCCIÓN DE LESIONES GÁSTRICAS POR
INDOMETACINA**

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

AUTORES:

Bach. ZAVALA JULCARIMA, JULIO CÉSAR
Bach. AQUINO AQUINO, JACQUELINE ROSA

ASESOR:

Mg. ACARO CHUQUICAÑA, FIDEL ERNESTO

LIMA – PERÚ

2020

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación va dedicado a Dios, quien como guía estuvo presente en el caminar nuestra vida, bendiciéndome y dándome fuerzas para continuar con mis metas trazadas en cada instante. A mis padres que, con apoyo incondicional, amor y confianza permitieron que logre culminar nuestros estudios profesionales.

A mis padres, por ser nuestro pilar más importante y por demostrarme siempre sus consejos y apoyo incondicional sin importar nuestras diferencias de opiniones. A mis familiares, a pesar de nuestra distancia física, siento que están conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por compartir juntos, sé que este momento hubiera sido tan especial para ustedes como lo es para nosotros.

Un sentimiento especial de gratitud hacia mis amigos, cuyas palabras de aliento y empuje por la tenacidad, y apoyarme espiritualmente durante el compartir de las aulas.

Jacqueline Rosa y Julio César

AGRADECIMIENTO

Agradecer a mi Universidad María Auxiliadora por permitirme llevar a cabo mi investigación y proporcionar cualquier asistencia solicitada. Un agradecimiento especial a los miembros a la Escuela de Farmacia y Bioquímica y recursos humanos por su continuo apoyo.

Me gustaría expresar mi agradecimiento a mi maestro asesor, el Mg. QF. Fidel Ernesto Acaro Chuquicaña, ha sido un gran mentor para mí. Me gustaría agradecerle por alentar mi investigación y por permitirme crecer como investigadora científica. Sus consejos tanto en investigación como en mi carrera profesional han sido invaluable. Fue un gran privilegio, honor trabajar y estudiar bajo su guía. Estoy extremadamente agradecido por lo que me ha ofrecido

A la Dra. Flor Acustupa por su constante apoyo orientación y consejo en el desarrollo de la tesis.

A Luis Escudero, Tecnólogo del laboratorio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad María Auxiliadora por su colaboración y paciencia durante la ejecución de tesis.

Agradecer a los maestros, de nuestra universidad que ayudaron con esta investigación. Su dinamismo, visión, sinceridad y motivación me han inspirado profundamente.

Jacqueline Rosa y Julio César

RESUMEN

Título: Efecto antiulceroso del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina. **Objetivos:** Determinar el efecto antiulceroso del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina. **Metodología:** Se realizó un estudio experimental, de nivel explicativo, para la evaluación del efecto antiulceroso se utilizó 30 ratas de la cepa Holtzman, los cuales fueron aleatorizados en 6 grupos de cinco animales cada uno, a los cuales se les indujo la formación de úlceras gástricas con indometacina, el efecto antiulceroso se determinó a través de tres indicadores: inflamación, número de bandas hemorrágicas y número de úlceras, se analizó mediante el Programa Estadístico SPSS versión 21, y se aplicó el análisis de Kruskal Wallis para analizar la varianza entre tratamientos y para determinar la diferencia entre los mismos mediante la prueba no paramétrica de Games Howell **Resultado:** Los metabolitos secundarios hallados fueron: flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides, triterpenoides/esteroides, azúcares reductores, aminoácidos saponinas, cumarinas y quinonas. Para la actividad antiulcerosa, el extracto etanólico de *Baccharis latifolia*, a dosis de 200 mg/kg logró una inhibición de las lesiones gástricas del 94% ($p < 0,05$), un promedio de sólo 2 lesiones y una severidad de 1, por lo que mostró ser efectivo respecto a las dosis ensayadas de 100 y 400 mg/kg del extracto y similar en actividad antiulcerosa que el omeprazol. **Conclusiones:** En condiciones experimentales el extracto etanólico de *Baccharis latifolia* tiene actividad antiulcerosa en ratas.

Palabras clave: Antiulceroso, *Baccharis latifolia*, inflamación, metabolitos.

ABSTRACT

Title: Antiulcer effect of the ethanolic extract of the leaves of *Baccharis latifolia* “chilca” in rats with induction of gastric lesions due to indomethacin. **Objectives:** To determine the antiulcer effect of the ethanolic extract of the leaves of *Baccharis latifolia* “chilca” in rats with induction of gastric lesions due to indomethacin. **Methodology:** An experimental study was carried out, with an explanatory level, for the evaluation of the antiulcer effect, 30 rats of the Holtzman strain were used, which were randomized in 6 groups of five animals each, which were induced to form gastric ulcers with Indomethacin, the antiulcer effect was determined through three indicators: inflammation, number of hemorrhagic bands and number of ulcers, was analyzed using the SPSS Statistical Program version 21, and Kruskal Wallis analysis was applied to analyze the variance between treatments and for determine the difference between them using the non-parametric test of Games Howell. **Result:** The secondary metabolites found were: flavonoids, phenolic compounds, alkaloids, triterpenoids / steroids, reducing sugars, saponin amino acids, coumarins and quinones. For the antiulcer activity, the ethanol extract of *Baccharis latifolia*, at a dose of 200 mg / kg, achieved an inhibition of gastric lesions of 94% ($p < 0.05$), an average of only 2 lesions and a severity of 1, for which proved to be effective with respect to the tested doses of 100 and 400 mg / kg of the extract and similar in antiulcer activity than omeprazole. **Conclusions:** Under experimental conditions, the ethanol extract of *Baccharis latifolia* has antiulcer activity in rats.

Key words: Antiulcer, *Baccharis latifolia*, inflammation, metabolites.

INDICE

	Página
PORTADA	i
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE	vi
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABLAS	x
INTRODUCCIÓN	1
1. PROBLEMA DE INVESTIGACION	2
1.1. Planteamiento del problema	2
1.2. Formulación del problema	3
1.2.1. Problema General	3
1.2.2. Problemas Específicos	4
1.3. Objetivos	4
1.3.1. Objetivo General	4
1.3.2. Objetivo Específicos	4
1.4. Justificación	5
1.4.1. Justificación teórica	5
1.4.2. Justificación práctica	5
1.4.3. Justificación social	6
1.4.4. Justificación metodológica	6

2. MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes	7
2.1.1. Antecedentes internacionales	7
2.1.2. Antecedentes nacionales	11
2.2. Base teórica	13
2.2.1. Úlceras pépticas	13
2.2.2. Principales enfermedades del sistema digestivo	15
2.2.3. <i>Baccharis latifolia</i>	25
2.3. Definición de términos básicos	31
2.4. Hipótesis	33
3. METODOLOGÍA	34
3.1. Tipo de investigación	34
3.2. Nivel de investigación	34
3.3. Diseño de la investigación	34
3.4. Área de estudio	35
3.5. Población y muestra: Criterios de inclusión y exclusión	35
3.5.1. Población	35
3.5.2. Muestra	35
3.6. Variables y Operacionalización de variables	36
3.7. Instrumentos de recolección de datos	37
3.8. Validación de los instrumentos de recolección de datos	37
3.9. Procedimientos de recolección de datos	37
3.10. Componente ético de la investigación	41
3.11. Procesamiento y análisis de datos	41

4. RESULTADOS	42
5. DISCUSIÓN	47
6. CONCLUSIONES	52
7. RECOMENDACIONES	53
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
9. ANEXOS	62
9.1. Matriz de consistencia	62
9.2. Instrumento de recolección de datos	64
9.3. Información complementaria estadística	67
9.4. Identificación taxonómica	71

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. (A): Mucosa gástrica normal Gastritis crónica	
(B): Inflamación mononuclear ocupa toda la mucosa	16
Figura 2. Úlceras en el estómago y duodeno	17
Figura 3. Sitios de acción de las opciones farmacológicas más utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de la úlcera péptica	18
Figura 4. Farmacoterapia en la EUP, asociada a <i>H. pylori</i>	20
Figura 5. Los AINES inducen lesión de la mucosa	21
Figura 6. <i>Baccharis latifolia</i>	26
Figura 7. Estructuras químicas en <i>Baccharis latifolia</i>	28
Figura 8. Número de lesiones gástricas por grupo experimental	48
Figura 9. Porcentaje de inhibición de lesiones gástricas por grupo experimental	49
Figura 10. Número de lesiones gástricas por grupo experimental	50

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Identificación de metabolitos secundarios de <i>Baccharis latifolia</i>	45
Tabla 2. Porcentaje de inhibición de lesiones gástricas y grado de severidad	47

INTRODUCCIÓN

Los profesionales de la salud, como parte de su quehacer profesional, realizan investigación científica: evaluación de la calidad de la salud, someten a prueba diferentes métodos de índole experimental y descriptivo. Es indiscutible que el investigar se constituye en una necesidad vital y permanente del ser humano, quien aspira al conocimiento, en busca de la verdad y el sentido de la vida.

Prácticamente todas las sociedades humanas han utilizado las plantas no solo como fuentes de nutrición, sino también como terapia contra enfermedades y dolencias. Teniendo en cuenta el hecho que la síntesis de un producto farmacéutico requiere una enorme inversión de investigación, el descubrimiento de plantas medicinales útiles que se han utilizado durante milenios es muy atractivo.

Los trastornos gastrointestinales se encuentran entre los más prevalentes, y los más comunes incluyen la úlcera gástrica y péptica. Aunque todavía existen brechas significativas en la comprensión de los trastornos gastrointestinales, es probable que surjan nuevas terapias a partir de la investigación y el desarrollo actuales.

Varios investigadores han evaluado una gran cantidad de especies y hierbas por sus efectos antiulcerosos para lograr un resultado favorable. Se ha demostrado que grandes cantidades de plantas medicinales y nutrientes dietéticos poseen actividades gastroprotectoras y muchas de ellas son aún utilizadas por la medicina folklórica, por ello nuestro interés de evidenciar en un estudio experimental con hojas de *Baccharis latifolia*.

Por ello, la investigación nos ayuda a mejorar el estudio porque nos permite establecer contacto con la realidad a fin de que la conozcamos mejor, la finalidad de esta radica en formular nuevas teorías o modificar las existentes, en incrementar los conocimientos; es el modo de llegar a elaborar teorías.

El objetivo del presente estudio es determinar el efecto antiulceroso del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “Chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina.

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del Problema

La enfermedad de la úlcera péptica (UP) es el resultado de un desequilibrio entre el ácido estomacal-pepsina y las barreras de defensa de la mucosa. Afecta a 4 millones de personas en todo el mundo anualmente. La incidencia de UP se ha estimado en alrededor del 1,5% al 3%. Una revisión sistemática de siete estudios de países desarrollados estimó que las tasas de incidencia anual de UP fueron del 0,10% -0,19% para la UP diagnosticada y del 0,03% -0,17% cuando se basaron en los datos de hospitalización.¹ La prevalencia de por vida de la úlcera péptica en general se estima que la población es de aproximadamente 5-10%.²

Sin embargo, la prevalencia y la incidencia de la enfermedad úlcera péptica ahora es probablemente más baja que estas estimaciones en todo el mundo, especialmente en países de altos ingresos, porque los estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte tendencia decreciente en la incidencia, las tasas de ingresos hospitalarios y la mortalidad asociada con la enfermedad en el últimos 20-30 años.^{3,4}

Aunque el manejo se ha vuelto más desafiante debido a la amenaza de aumentar la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo y al uso generalizado de la terapia antitrombótica compleja en la población que envejece. Las úlceras pépticas no asociadas con *H. pylori* o el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ahora también están imponiendo desafíos diagnósticos y terapéuticos sustanciales.⁵

Los principales factores de riesgo para las úlceras gástricas y duodenales son la infección por *H. pylori* y el uso de AINES. En cambio, solo una pequeña proporción de personas afectadas con *H. pylori* o que usan AINES desarrollan enfermedad ulcerosa péptica, lo que significa que la susceptibilidad individual es importante al comienzo del daño de la mucosa.⁶

El uso concomitante de AINES o aspirina con anticoagulantes, los corticosteroides y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina aumentan el riesgo de hemorragia digestiva alta. Aunque muchas personas que usan AINE o aspirina tienen infección concurrente por *H. pylori*, su interacción en la patogénesis de la úlcera péptica sigue siendo controvertida. En estudios observacionales dio como conclusión que los AINES, el uso de aspirina y la infección por *H. pylori* aumentan el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica de forma independiente.⁷

El uso crónico de AINES, incluidas las dosis bajas de aspirina, se asocia con lesiones de la mucosa gastrointestinal. Sin embargo, los principales eventos adversos son relativamente poco frecuentes. Los pacientes con múltiples factores de riesgo, como antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica, aumento de la edad, co-prescripción de corticosteroides y anticoagulantes, y el uso de dosis altas y a largo plazo de AINE tienen el mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal grave.^{8,9} Además son costosos y es probable que produzcan más efectos secundarios en comparación con los medicamentos a base de hierbas medicinales

Es evidente que la evaluación experimental de las plantas medicinales para el tratamiento de la úlcera gástrica es bastante impresionante, pero muy pocos han llegado a ensayos clínicos y todavía pocos se han comercializado. Esto muestra que los beneficios de la investigación no están llegando a las personas a quienes se dirige la investigación médica y, por lo tanto, el tiempo, la mano de obra y los recursos no se utilizan de manera eficiente.

1.2. Formulación del Problema

1.2.1. Problema General

¿Tiene efecto antiulceroso el extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina?

1.2.2. Problemas Específicos

- ¿Cuáles son los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” con efecto antiulceroso?
- ¿Cuál es la dosis que tiene la mayor eficacia del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina?
- ¿Qué porcentaje de inhibición de úlceras tiene el extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Determinar el efecto antiulceroso del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina.

1.3.2. Objetivo Específicos

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca”.
- Evaluar dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina.
- Evaluar el porcentaje de inhibición de los indicadores (bandas hemorrágicas, inflamación y úlceras) del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina.

1.4. Justificación

1.4.1. Justificación teórica

Hoy en día, la medicina a base de hierbas se está convirtiendo en un tratamiento alternativo viable sobre medicamentos sintéticos disponibles comercialmente en el tratamiento de UP. Esto se basa en su menor costo, efectividad percibida, disponibilidad, así como pocos o ningún efecto adverso. Debido a la creciente concentración en las terapias alternativas en los años actuales, los productos herbales se han vuelto populares.¹⁰

Subrayamos y sustentamos claramente que los productos vegetales representan una rica fuente de moléculas bioactivas con potencial antiulceroso. Pasando de los usos tradicionales a los estudios preclínicos, la eficacia de ciertos remedios herbales ha sido investigada sustancialmente por estudios *in vitro* e incluso *in vivo*, y, en algunos casos, su actividad se ha atribuido a clases específicas de fitoquímicos como recursos naturales, seguros y efectivos que pueden usarse en la prevención e incluso el tratamiento de las úlceras. Sin embargo, la escasez de estudios en humanos, en la parte superior de la pirámide de medicina basada en la evidencia, ralentiza estos hallazgos prometedores, lo que requiere, en un futuro cercano, más ensayos clínicos para respaldar e incluso validar la infinidad de datos preclínicos.

1.4.2. Justificación práctica

Justificamos desde la perspectiva práctica porque pueden representar un punto de partida para una mayor investigación etnofarmacológica intercultural comparativa, que puede contribuir a aumentar el conocimiento actual de las plantas medicinales populares y podría conducir a las estrategias de conservación y dirigidas a proteger posibles especies de plantas raras. La investigación actual contribuye a la literatura farmacológica existente al identificar una serie de nuevos usos de las plantas y sus beneficios para la

salud percibidos para los humanos. Los datos completos obtenidos beneficiarán a la comunidad científica para validar y evaluar aún más los beneficios medicinales de varias especies de plantas y simplificar el proceso de descubrimiento de fármacos. Más aún el contenido de esta tesis podría ser útil para la comunidad científica que se dedica al campo del descubrimiento de fármacos y el desarrollo de nuevas formulaciones de fármacos. Además, se puede utilizar como fuente de información para académicos.

1.4.3. Justificación social

La justificación del presente estudio está dirigida a mejorar la calidad de atención de los pacientes con úlceras de origen digestivos, a través del análisis de una alternativa medicinal con evidencia probada. Los resultados de este estudio podrían ayudar a las pequeñas empresas a utilizar los recursos vegetales locales para la medicina, ya que los productos naturales satisfacen la demanda de los pacientes. Por consiguiente, las plantas medicinales también pueden proporcionar beneficios económicos a las comunidades locales.

1.4.4. Justificación metodológica

La elaboración y aplicación de los criterios para cada una de los ítems elaborados y desarrollados durante la experimentación ha sido diseñado en base al método científico, situaciones que pueden ser investigadas por la ciencia, una vez que sean demostrados su validez y confiabilidad podrán ser utilizados en otros trabajos y en otras instituciones de investigación. Por lo tanto, destacamos la credibilidad de la información rigurosamente analizada y su importancia particular para la investigación y para una correcta comprensión del mundo humano.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes internacionales

Siddiqui *et al.* (2018), tuvieron el objetivo de evaluar los efectos antiinflamatorios del aceite esencial de hoja y los extractos de *Mikania cordata* (Asteraceae). El método de estudio fue experimental. Entre los resultados destaca que la actividad antiinflamatoria, el aceite esencial (50 mg/kg) produjo la mayor inhibición del edema del 72,80% a las 4 horas después de la administración de carragenina, que fue comparable con la del fenilbutazona estándar (87,87%). Por otro lado, el extracto de cloroformo (800 mg/kg) y el extracto de acetato de etilo (800 mg/kg) mostraron hasta un 34,31% y un 15,27% de inhibición del edema, respectivamente, a las 4 horas después de la administración de carragenina. Los investigadores concluyeron que *Mikania cordata*, podría ser la opción terapéutica contra las inflamaciones y confirman el uso tradicional.¹¹

Boeing *et al.* (2016), tuvieron el objetivo de evaluar la actividad antiulcerogénica del extracto etanólico crudo de hojas de *Vernonia condensata* (EEVC) de la familia Asteraceae. El método de estudio era experimental, se establecieron modelos experimentales de úlcera utilizando etanol e indometacina. Los resultados fueron que el EEVC de 30 y 300 mg/kg exhibió actividad antiulcerosa y evitó ambas lesiones gástricas inducidas por etanol o indometacina en ratas. El efecto de curación gástrica del EEVC (300 mg/kg, por vía oral dos veces al día durante siete días) se confirmó al examinar la apariencia macroscópica y microscópica de las úlceras gástricas crónicas inducidas por ácido acético en ratas. Los investigadores concluyeron que el EEVC demuestra efectos antiulcerosos mediante la inhibición de la secreción gástrica a través de vías colinérgicas gastrinérgicas.¹²

De Barros *et al.* (2016), tuvieron el objetivo de evaluar efectos antiulcerosos del extracto metanólico de las hojas de *Solidago chilensis* (Asteraceae) en modelos de úlcera gástrica aguda. El método de estudio fue experimental. Los principales resultados fueron que el extracto metanólico de *S. chilensis* (EMSC) a 100 o 300 mg/kg redujo el área de la úlcera inducida por etanol/HCl en ratones en comparación con el grupo de vehículos. El EMSC también fue capaz de disminuir la úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas a una dosis de 100 mg/kg. Los autores concluyeron que el extracto metanólico de las hojas de *Solidago chilensis* presenta efecto potencial sobre la curación gástrica y proporcionaron apoyo al uso tradicional de *S. chilensis* para la prevención y el tratamiento de las lesiones gástricas.¹³

Dos Reis Lívero *et al.* (2016), aplicaron el objetivo evaluar los efectos gastroprotectores de dosis más bajas de extracto hidroetanólico de *Baccharis trimera* (EHB) contra la exposición aguda y crónica al etanol. El método de estudio fue experimental. Los resultados fueron que la administración oral del EHB (3, 10 y 30 mg/kg) 1 hora antes de la inducción de lesiones gástricas agudas con etanol redujo significativamente el área de la lesión en un 68, 63 y 79%, respectivamente, en comparación con el grupo de control ($99.50 \pm 14.50 \text{ mm}^2$). El omeprazol (el control positivo) inhibió las lesiones gástricas en un 99%. La administración oral de EHB u omeprazol dos veces al día durante 7 días redujo la ulceración gástrica crónica inducida por el ácido acético en un 64 y un 61%, respectivamente, en comparación con el grupo control ($151,00 \pm 12,80 \text{ mm}^2$). Los autores concluyeron que en el presente estudio proporciona evidencia que la administración oral del EHB tiene potentes efectos antiulcerosos contra las úlceras agudas y crónicas, que se reflejan en una reducción del área de la lesión y la supresión del estrés oxidativo gástrico, sin signos de toxicidad sistémica.¹⁴

Hariprasath *et al.* (2012), se plantearon el objetivo de evaluar los efectos gastroprotectores y la toxicidad oral aguda del extracto acuoso de hoja de

Senecio candicans (Asteraceae) en modelos experimentales. El método de estudio fue experimental, la actividad antiulcerogénica se realizó en el modelo inducido por etanol usando ratas albinas Wistar. Los resultados afirman que mostraron En el modelo inducido por etanol, el índice de úlceras (IU) en las ratas control fue de $32,42 \pm 2,82$ mientras que el pretratamiento de las ratas con 250 y 500 mg/kg de *Senecio candicans* disminuyó drásticamente el IU a $10,75 \pm 2,72$ y $4,33 \pm 0,52$, respectivamente. Entre los grupos tratados previamente con *Senecio candicans*, las ratas con 500 mg/kg mostró un porcentaje máximo de inhibición (83,52), mientras que 250 mg/kg el pretratamiento mostró solo el 66,73% de inhibición. En conclusión, es evidente que el extracto acuoso de hoja de *Senecio candicans* exhibe actividad antiulcerogénica de una manera dependiente de la dosis y su eficacia es mayor a la dosis máxima (500 mg/kg). El presente estudio proporciona apoyo adicional para el uso tradicional de esta planta en el tratamiento de la úlcera gástrica.¹⁵

Massignani *et al.* (2009), tuvieron el objetivo de evaluar la actividad antiulcerosa del aceite esencial de *Baccharis dracunculifolia* en modelos animales. El método de estudio fue experimental, los ensayos antiulcerosos se realizaron utilizando los siguientes protocolos en ratas: úlcera inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), úlcera inducida por etanol, úlcera inducida por estrés y determinación de secreción gástrica utilizando píloro ligado, el tratamiento en las dosis fue de 50, 250 y 500 mg/kg del aceite esencial de *Baccharis dracunculifolia*. Los resultados hallados fueron que el aceite esencial de *Baccharis dracunculifolia* disminuyó significativamente el índice de lesión, el área total de la lesión y el porcentaje de lesiones en comparación con los grupos de control positivos y negativos. Los investigadores concluyeron que el aceite esencial de *B. dracunculifolia* probablemente podría ser un buen agente terapéutico para el desarrollo de una nueva medicina fitoterapéutica para el tratamiento de la úlcera gástrica.¹⁶

Petrovic *et al* (2008), se plantearon el objetivo de evaluar las actividades antiinflamatorias, gastroprotectoras y antioxidantes de un extracto de cloruro de metileno de *Hieracium gymnocephalum* (Asteraceae). El método de estudio fue experimental, la prueba de edema de pata en rata inducida por carragenano se utilizó como modelo experimental para detectar la actividad antiinflamatoria. El extracto se administró vía oral en dosis de 25, 50, 100 y 200 mg/kg a ratas y sus efectos en comparación con la indometacina, se usó como fármaco de referencia. Los resultados mostraron que el extracto investigado redujo el edema de una manera dependiente de la concentración. El efecto antiinflamatorio obtenido fue del 5,9%, 11,7%, 31,2% y 44,1% a dosis de 25, 50, 100 y 200 mg/kg, respectivamente, siendo estadísticamente significativo a una dosis de 100 mg/kg. La indometacina tuvo un fuerte efecto antiinflamatorio del 73,4% a una dosis de 8 mg/kg, pero causó grandes lesiones gástricas. Cuando el extracto de la planta en la dosis más alta probada (200 mg/kg) se administró concomitantemente con indometacina, el efecto antiinflamatorio aumentó ligeramente, pero las lesiones gástricas se redujeron significativamente. Los investigadores concluyeron que las actividades inflamatorias y antiulcerosas del extracto de cloruro de metileno de *H. gymnocephalum* son causadas por la presencia de alcoholes triterpénicos. Por lo tanto, los mecanismos de inhibición de la peroxidación lipídica y la eliminación de radicales libres contribuyen parcialmente, pero no significativamente, a los efectos demostrados.¹⁷

Bucciarelli *et al.* (2007), tuvieron el objetivo de evaluar la actividad gastroprotectora del extracto de *Solidago chilensis* (Asteraceae) ex frente a un modelo experimental de lesiones gástricas agudas inducidas por etanol. El método de estudio era experimental, los animales control recibieron excipiente (5 mL/kg) y los tratados a dosis de extracto acuoso 1 (350mg/kg), extracto acuoso 2 (700 mg/kg) y extracto metanólico (350 mg/kg). Cada animal recibió 8,5 mL/kg de etanol absoluto en forma oral para inducir la

formación de úlceras. Los resultados resaltan que el extracto acuoso ejerció una protección total en uno de los estómagos del grupo tratado, con una inhibición de las lesiones del 91,9 %; una dosis equivalente al doble de la anterior (extracto Acuoso 2), produjo una tasa de prevención de úlcera de 2/7 y una gastroprotección del 91,1 %, entre tanto el extracto metanólico protegió totalmente 5 de los 7 estómagos tratados, exhibiendo una inhibición del 97,4 %. Los investigadores concluyeron que los resultados obtenidos demuestran la capacidad antiulcerosa de *Solidago chilensis* al inhibir significativamente la formación de lesiones gástricas inducidas por etanol en ratones.¹⁸

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Castañeda y Miranda (2018), se plantearon el objetivo de determinar la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanólico de la raíz *Taraxacum officinale* (Asteraceae) en ratones. El método de estudio era experimental, para determinar el efecto antiinflamatorio se empleó el método de edema subplantar, los fármacos que se usaron como estándares fueron: Dexametasona 4 mg/kg y diclofenaco 50 mg/kg. Los resultados fueron que la actividad efectiva antiinflamatoria en la dosis de 25 mg/kg, tiene una evolución porcentual de inhibición del 56% al 99 % en un lapso de seis horas. Los autores concluyeron que el extracto etanólico de la raíz *Taraxacum officinale* posee un importante efecto antiinflamatorio, la presencia de los compuestos de relevancia farmacológica deberían ser aislados e identificados para su mejor aprovechamiento terapéutico.¹⁹

Rivera (2018), se planteó el objetivo de evaluar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla” en ratones. El método de estudio era experimental, para determinar la actividad antiinflamatoria se utilizó 42 ratones albinos utilizándose el extracto en concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg de peso corporal y como estándar los fármacos dexametasona 4 mg/kg y diclofenaco 50 mg/kg

de peso respectivamente. Los principales resultados fueron que el mayor efecto antiinflamatorio se observó a dosis de 400 mg/kg con un porcentaje de inhibición de la inflamación de 62% comparado con las dosis del extracto en menor concentración 100 mg/kg con 10%, 200 mg/kg con 28% y los fármacos estándar diclofenaco 50 mg/kg con 31% y dexametasona 4 mg/kg con un porcentaje de inhibición de la inflamación de 48%. El autor concluye que el extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* presenta actividad antiinflamatoria a una dosis de 400 mg/kg.²⁰

Béjar (2016), tuvo el objetivo de determinar el efecto antioxidante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Jungia paniculata* (Asteraceae) “matico serrano” sobre el tejido gástrico de ratas injuriado por etanol 70%. El método de estudio era experimental, la capacidad antioxidante se evaluó mediante el método del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH) distribuidos aleatoriamente en 24 ratas Sprague Dawley. Entre los principales resultados, el extracto presentó una capacidad antioxidante de concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) 4,15 µg/mL en comparación a Vitamina C 2,29 µg/mL y Trolox 3,38 µg/mL. El autor concluye que el extracto hidroalcohólico tiene buena actividad antioxidante y presenta efecto antiulceroso previniendo la lipoperoxidación e incrementando la capacidad antioxidante de glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa.²¹

Borja (2013), se planteó el objetivo de comprobar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* ‘chinchilcuma’ (Asteraceae). El método de investigación era experimental, la actividad antiulcerosa se determinó induciendo úlcera gástrica con naproxeno en el estómago en ratas albinas. Los resultados demostraron que el tratamiento con mayor eficacia fue el extracto hidroalcohólico de las hojas a dosis de 400mg/kg y 600mg/kg, observándose 78 y 76 % de inhibición de úlcera gástrica. Comparados con el grupo patrón que obtuvo un 24% de inhibición. El estudio concluye que el extracto hidroalcohólico de las hojas

de *Mutisia acuminata* a una dosis de 400 y 600mg/kg presenta efecto antiulceroso, comprobados con los cortes anatomopatológicos seriados del estómago en animales de experimentación.²²

Hoyos y Yep (2008), se plantearon el objetivo de diseñar una formulación de aplicación tópica a base de *Baccharis latifolia* (Chilca), con efecto antiinflamatorio, El método de estudio fue experimental, se evaluó el efecto antiinflamatorio utilizando el método del edema plantar inducido por carragenina en ratones, empleándose concentraciones de 1,25 mg/g, 2,5 mg/g, 3,75 mg/g, 5 mg/g y 7 mg/g del extracto frente a un grupo control; se determinó que la menor concentración que mantiene una inhibición de la inflamación mayor al 70% después de 5 horas de la inyección de carragenina es la concentración de 2,5 mg/g. Entre los resultados resaltan que el 2,5% crema-gel del *Baccharis latifolia* (Chilca), presenta efecto antiinflamatorio superior al extracto hidroalcohólico de *Baccharis latifolia*. Los autores concluyeron que el efecto antiinflamatorio es mayor al del extracto, comprobando que el efecto antiinflamatorio del extracto en crema-gel se mantiene y es incluso superior.²³

2.2. Base Teórica

2.2.1. Úlceras pépticas

Las úlceras pépticas son llagas o lesiones en la mucosa gastrointestinal que se extienden a lo largo de la mucosa muscular, caracterizadas típicamente por diferentes estadios de necrosis, infiltración de neutrófilos, reducción del flujo sanguíneo, aumento del estrés oxidativo e inflamación. Se manifiesta como una enfermedad no mortal, representada principalmente por síntomas periódicos de dolor epigástrico, que a menudo se alivian con alimentos o álcali, además de provocar mucha incomodidad a los pacientes, interrumpiendo sus rutinas diarias y también causando agonía mental.^{10,24}

La enfermedad de la úlcera péptica se debe a un desequilibrio entre las barreras estomacales ácido-pepsina y defensa de la mucosa.¹

Los AINES, *Helicobacter pylori*, el estrés fisiológico, el tabaquismo, los corticosteroides y la historia previa de úlceras pépticas son factores de riesgo para la úlcera péptica. En presencia de factores de riesgo, la recurrencia de la úlcera es común a pesar del tratamiento inicial exitoso.¹

En similitud al tema, la prevalencia decreciente de infección por *Helicobacter pylori* y la mejora del tratamiento de la úlcera péptica como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o las terapias de erradicación de *H. pylori* redujeron la incidencia de la enfermedad no complicada de úlcera péptica en las últimas décadas. Sin embargo, varios estudios han mostrado resultados controvertidos que muestran una incidencia constante de enfermedad de úlcera péptica complicada, que puede deberse a factores de riesgo multifactoriales que incluyen el aumento del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o ácido acetilsalicílico (AAS), especialmente en pacientes ancianos con comorbilidades múltiples, hábitos de fumar o etiologías desconocidas.²⁵

El tratamiento de la úlcera péptica se centra en la erradicación de la HP en pacientes con HP positivos y reduce el riesgo de úlceras inducidas por AINES y complicaciones relacionadas con la úlcera. Los regímenes de medicamentos que contienen antimicrobianos, como la claritromicina, metronidazol, amoxicilina y sales de bismuto, y los medicamentos antiseecretorios, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas H₂ (AH-2), se utilizan para aliviar los síntomas de la úlcera, curar la úlcera y erradicar la infección por HP.⁷ Se utilizan IBP, AH-2 y sucralfato para curar las úlceras inducidas por AINE con HP negativo, pero la recurrencia de la úlcera es probable en pacientes de alto riesgo si se continúa con el AINES.²⁶

La coterapia profiláctica con IBP o misoprostol se usa para disminuir el riesgo de úlcera en pacientes que toman AINES no selectivos. Los inhibidores de la COX-2 se usan a menudo en lugar de un AINE no selectivo para reducir el riesgo de úlceras y complicaciones.²⁶

2.2.2. Principales enfermedades del sistema digestivo

a) Gastritis

La gastritis es una afección inflamatoria de la mucosa gástrica que muestra cambios relacionados con la etiología y la respuesta del huésped. Fue identificado en el siglo XIX como resultado de autopsias. Puede haber imágenes morfológicas similares de gastritis basadas en diferentes etiologías, y puede haber más de un agente etiológico en la gastritis.²⁷

Adicionalmente, la gastritis es considerada en las enfermedades acidopépticas como trastornos en los que el ácido gástrico y la pepsina son factores patogénicos necesarios, pero por lo general insuficientes. Si bien los cáusticos por sí mismos, normalmente el ácido y la pepsina en el estómago, no producen daños ni síntomas por los mecanismos de defensa intrínsecos. Las barreras que impiden el reflujo del contenido gástrico al esófago constituyen la principal defensa de este órgano. Cuando fallan dichas barreras protectoras y se da el reflujo, puede haber dispepsia, esofagitis erosiva y gastritis de índole aguda o crónica. Los tratamientos se dirigen a disminuir y mejorar los procesos inflamatorios gástricos.^{27,28}

La gastritis crónica (Figura 1) es una de las enfermedades más comunes de toda la vida, graves e insidiosas en los seres humanos. Se puede estimar que más de la mitad de la población mundial tiene esta enfermedad en algún grado, lo que indica que incluso cientos de millones de personas en todo el mundo pueden tener gastritis crónica de una forma u otra.²⁸

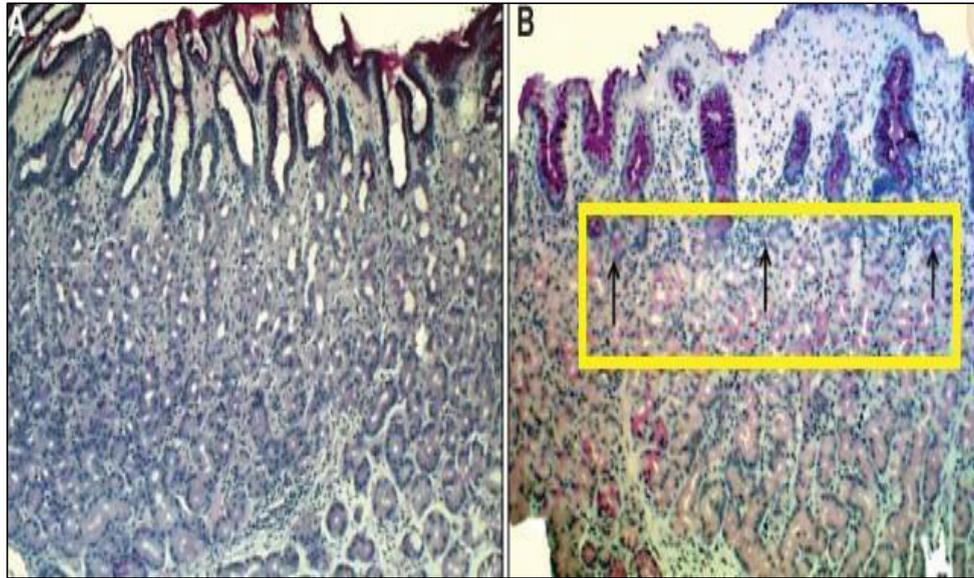


Figura 1. (A): Mucosa gástrica normal Gastritis no atrófica (B): Inflamación mononuclear leve en la capa superior de la mucosa ("gastritis crónica superficial")

Fuente: Sipponen P, *et al.* (2015).²⁸

Los exponentes de la gastritis crónica incluyen: infiltración de células linfoides y plasmáticas, y atrofia de las glándulas del cuerpo y el antro (con o sin metaplasia intestinal). La actividad del proceso inflamatorio se evidencia por la presencia de granulocitos eosinófilos y neutrófilos, que pueden generar microabscesos en la luminaria de los tubos glandulares.²⁹

Muchos médicos consideran que la gastritis crónica es equivalente a la infección por *Helicobacter pylori* (HP). Sin embargo, se sabe que hay muchas otras causas de la enfermedad.²⁹

La gastritis sin una infección por *H. pylori* es frecuente, y se estima en el 21% de todas las inflamaciones, y las causas del fenómeno son complejas. La GC avanza paso a paso, dentro de años y décadas, a la gastritis atrófica que se caracteriza por una pérdida de glándulas en la mucosa gástrica.²⁹

Por ello a las úlceras gástricas se les asocia a otras patologías incluyendo la gastritis.

b) Úlcera péptica gastrointestinales

La enfermedad de úlcera péptica incluye úlceras tanto gástricas como duodenales, que representaron una gran amenaza para la población mundial en los últimos dos siglos con una alta morbilidad y mortalidad.³⁰

Las úlceras pépticas (Figura 2)⁹ son lesiones inducidas por ácido que se encuentran en el estómago y el duodeno caracterizadas por una mucosa desnuda con un defecto que se extiende hacia la submucosa o la musculatura propia. Las lesiones que no alcanzan esta profundidad se llaman erosiones. El tratamiento de la enfermedad de la úlcera péptica y sus complicaciones siguen siendo un desafío.

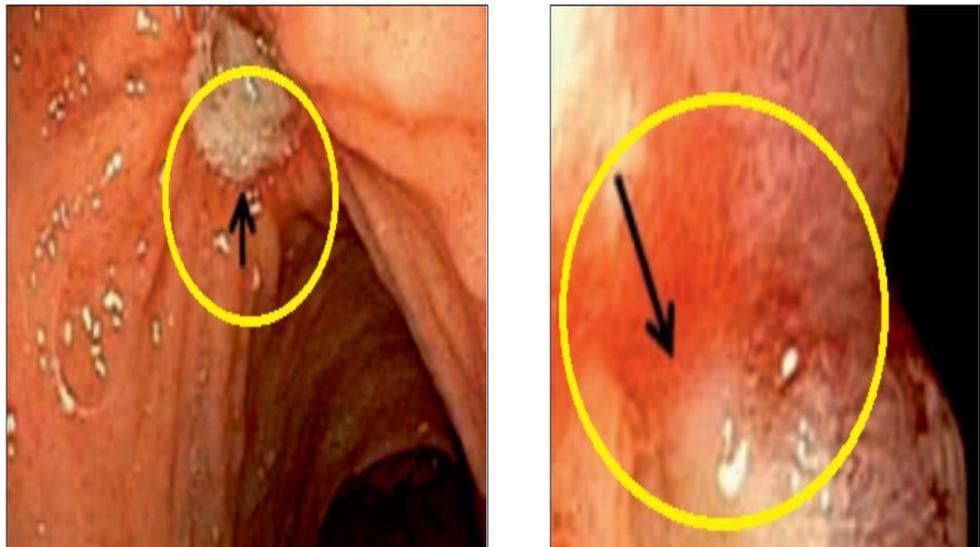


Figura 2. Úlceras en el estómago y duodeno.

Fuente: Narayanan M, *et al.* (2018).⁹

Además, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la aspirina en dosis bajas, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el estrés emocional y los factores psicosociales son causas cada vez más importantes

de las úlceras y sus complicaciones, incluso en pacientes con *H. pylori* negativos.²⁶ La enfermedad de úlcera péptica continúa siendo una fuente de morbilidad y mortalidad significativas en todo el mundo.

La mayoría de los casos de enfermedad de úlcera péptica están asociados con infección por *H. pylori* o el uso de AINES.⁹

Los principales mecanismos fisiopatológicos y los sitios de acción del tratamiento antiulceroso se muestran la Figura 3.⁶

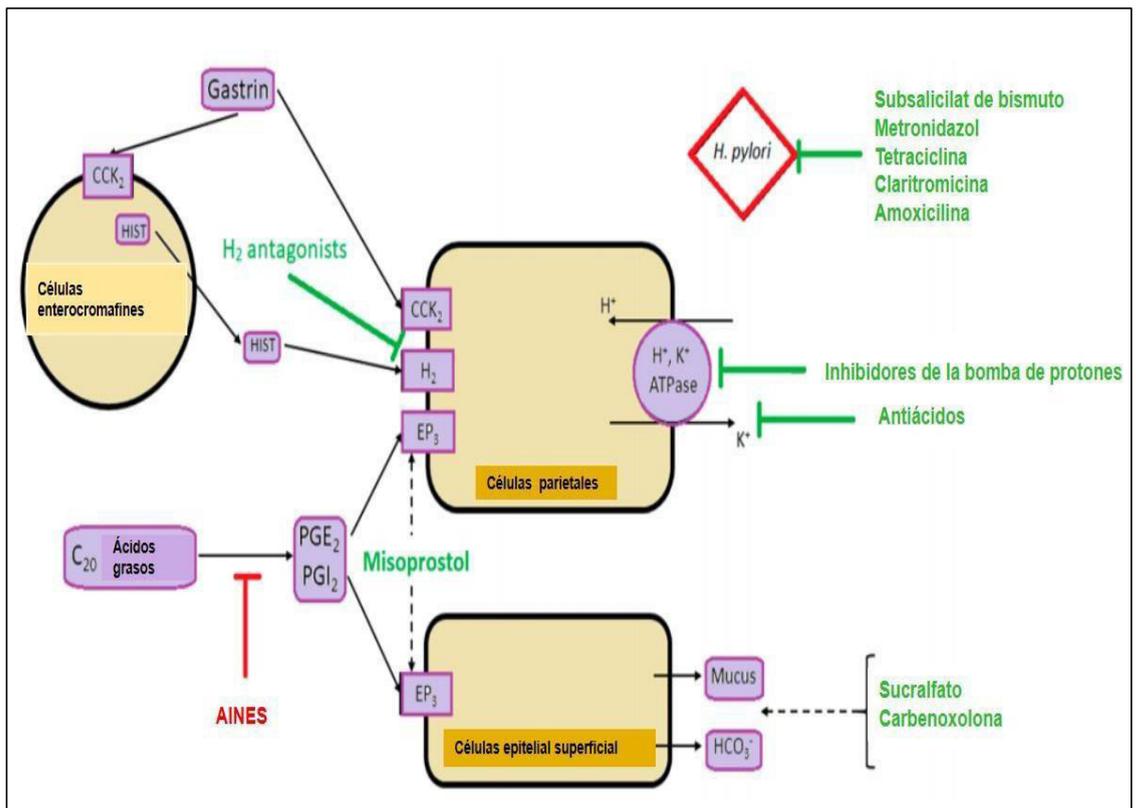


Figura 3. Sitios de acción de las opciones farmacológicas más utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de la úlcera péptica. CCK 2 = receptor de colecistocinina; PGE 2 = Prostaglandina E 2; PGI 2 = prostaglandina I- 2; EP 3 = receptor de prostaglandina E 3; HIST = histamina.

Fuente: Kuna L, *et al.* (2019).⁶

El tratamiento de la enfermedad del ácido péptico varía desde el uso del antagonista del receptor H-2, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) hasta la quimioterapia triple y el régimen secuencial para *H. pylori*. De manera similar, el tratamiento de la perforación varía de un enfoque conservador no operativo a un enfoque quirúrgico.³⁰

Todavía hay una pregunta abierta sobre cómo interactúan la infección por *H. pylori* y los AINES o la aspirina, dejando sin resolver la mejor estrategia para manejar a los pacientes con ambos riesgos. La patogenia de *H. pylori*. Las lesiones gástricas relacionadas aún no se conocen completamente. Su desarrollo está liderado por una combinación de factores virulentos de *H. pylori* y la respuesta inmune del huésped; sin embargo, la combinación precisa de los factores de *H. pylori* y el perfil genético del huésped aún no se han aclarado por completo.⁶

c) Úlceras por *Helicobacter pylori*

La enfermedad de úlcera péptica (EUP) es un problema que tradicionalmente es el centro de atención de los gastroenterólogos. Muchos aspectos de esta patología han sido bien estudiados. Existen muchas teorías sobre el desarrollo de la EUP, incluyendo vascular, inflamatorio-gastritis, neurogénica, psicósomática, ácido-péptica e infecciosa.³¹

Roberts et al. (2016) Con respecto a la prevalencia de HP, se observó una fuerte disminución y la incidencia de cáncer gástrico en toda Europa.³² En un grupo de 8661 niños sintomáticos de Polonia, se identificó *H. pylori* en 1390 (16,05%).³³ En África, un área con una alta prevalencia de infección por *H. pylori* y una baja incidencia de cáncer gástrico, la tasa de infección por *H. pylori* fue alta tanto en adultos como en niños³⁴ que puede atribuirse a malas condiciones socioeconómicas e higiénicas. Sin embargo, un estudio retrospectivo realizado en Ghana que comparó el *H. pylori* las tasas de infección en pacientes con síntomas gastrointestinales superiores en 1999 y

2012 encontraron una tendencia decreciente en la prevalencia de infección por *H. pylori*, es decir, 69,7% en 1999 y 45,2% en 2012 (Darko R, et al. 2015).³⁵ Los medicamentos farmacoterapéuticos en enfermedades de úlcera péptica (EUP), asociada a *H. pylori* se observan en la Figura 4.

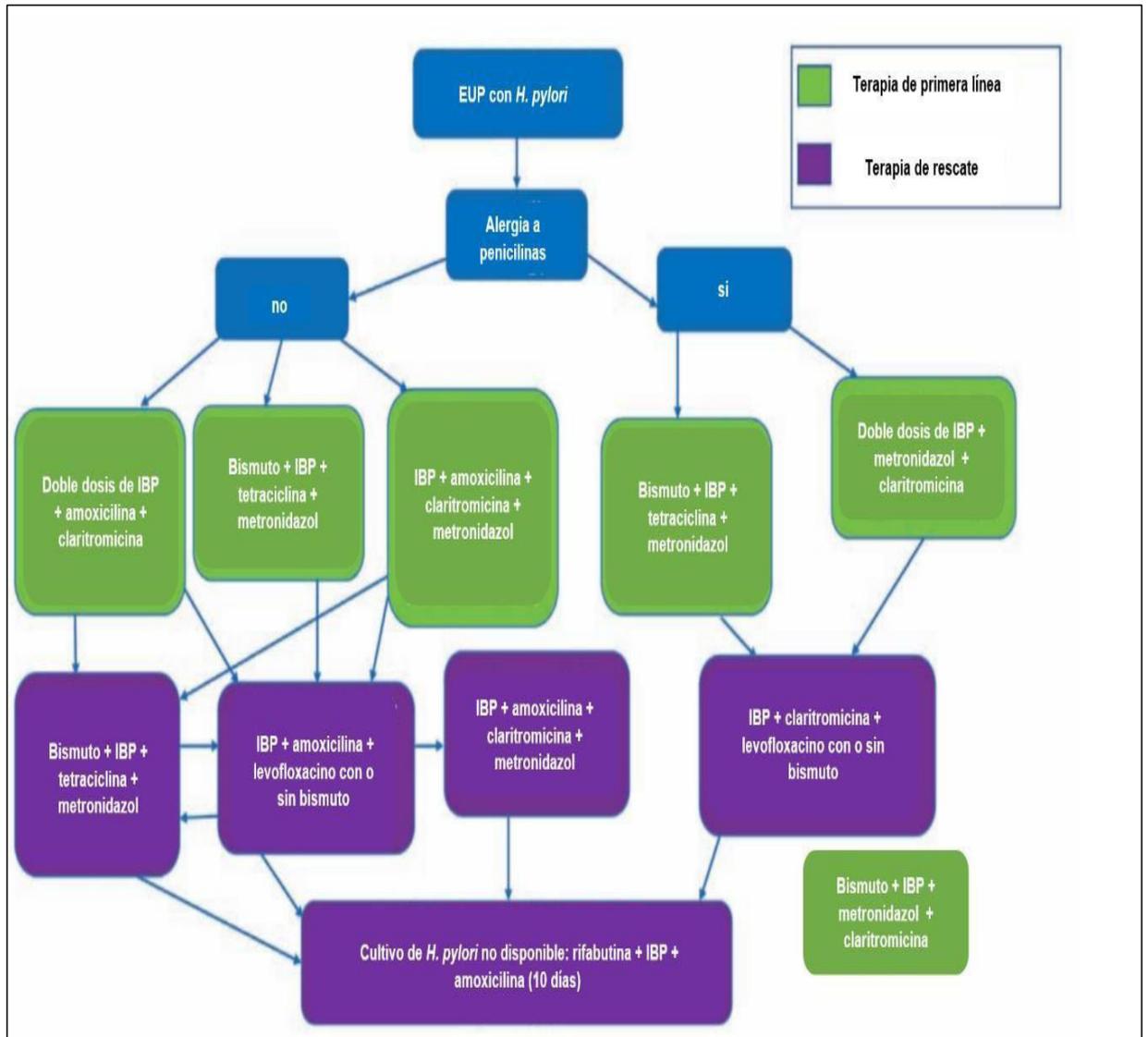


Figura 4. Farmacoterapia en la EUP, asociada a *H. pylori*.

Fuente: Narayanan M, et al. (2018).⁹

En la mayoría de los casos, la administración de fármacos antibacterianos lleva a la erradicación de HP, pero puede dar lugar a cepas bacterianas resistentes y facilitar la conversión de HP en formas de reposo (latentes). Por lo tanto, es relevante estudiar las formas latentes de HP, así como sus valores en la ulcerogénesis.³¹

d) Enfermedad de úlcera péptica por AINES

Las úlceras inducidas por AINES (Véase la Figura 5) forman un subconjunto importante de úlceras que se producen debido a la supresión de la síntesis de prostaglandina gástrica. Las prostaglandinas son importantes para la integridad de la mucosa.³⁰

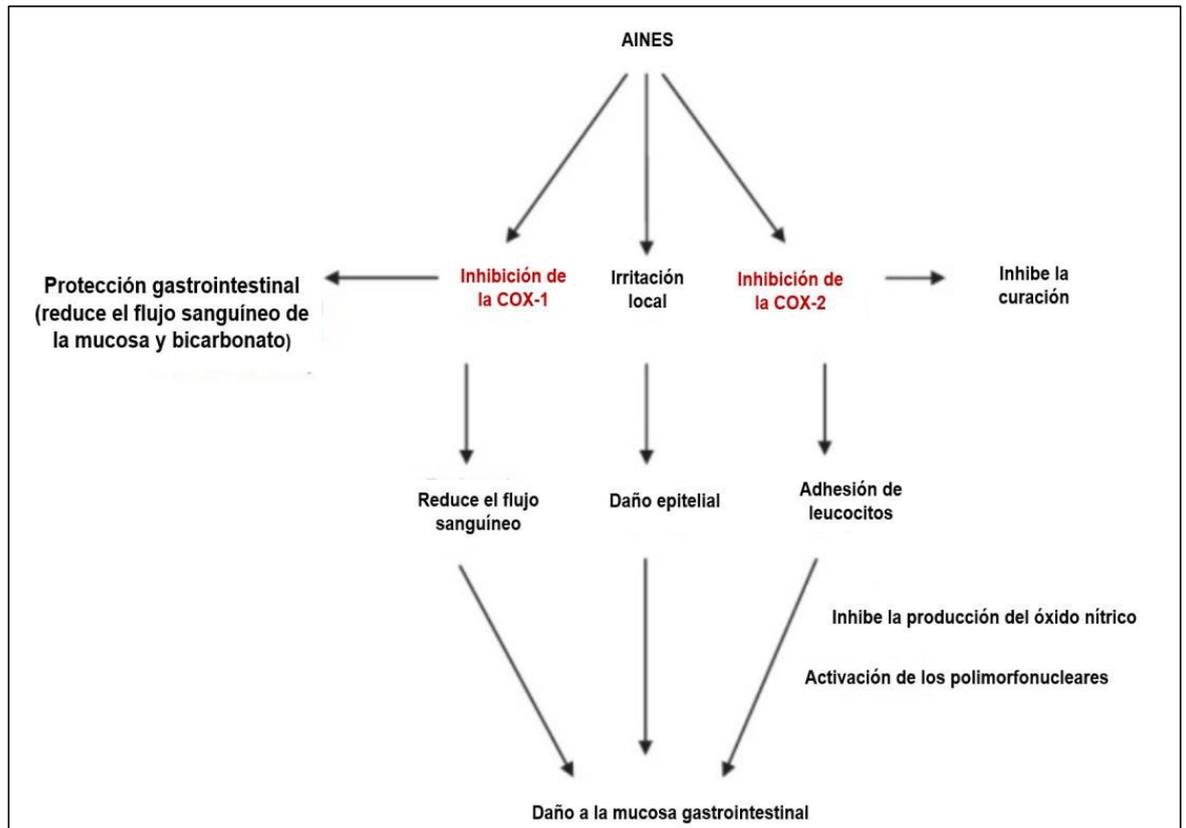


Figura 5. Los AINES inducen lesión de la mucosa.

Fuente: Prabhu V, *et al.* (2014).³⁰

La inhibición de la ciclooxigenasa (COX 1 y COX 2), más aún de la COX 2, se supone que causa la úlcera gástrica. Se sabe que la adherencia de los neutrófilos causa daño a la mucosa al liberar radicales libres de oxígeno, la liberación de proteasas y la reducción del flujo sanguíneo capilar. El papel del óxido nítrico (NO) y el sulfuro de hidrógeno (H₂S), en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica es bien conocido. El NO y H₂S, aumentan el flujo sanguíneo a la mucosa, estimula la secreción de moco, e inhiben la adherencia de los neutrófilos. Asimismo, los AINES, inhiben al NO y H₂S.³⁰

La inhibición de la COX-1 en el tracto gastrointestinal conduce a una reducción de la secreción de prostaglandinas y sus efectos citoprotectores en la mucosa gástrica. Esto por lo tanto aumenta la susceptibilidad a lesiones de la mucosa. La inhibición de la COX-2 también puede desempeñar un papel en la lesión de la mucosa.³⁶

En la enfermedad de la úlcera péptica (EUP) asociada a los AINES o a la aspirina, las úlceras sanan más del 85% del tiempo con 6 a 8 semanas de terapia con IBP si se suspende el agente causante. La curación de la úlcera todavía es alcanzable, pero se retrasa con el uso continuo de AINES. Se puede iniciar una terapia antisecretora para la prevención de la enfermedad de úlcera péptica en pacientes que toman aspirina. Aunque los IBP, los bloqueadores H-2, el sucralfato y el misoprostol pueden considerarse para tratar la enfermedad de úlcera péptica asociada a los AINES, los IBP son mucho más efectivos que otros agentes.³⁶

El sucralfato es eficaz para tratar las úlceras duodenales asociadas a los AINES, pero no para el tratamiento o la prevención de las úlceras gástricas asociadas a los AINES. Además de su poca eficacia, el misoprostol a menudo está limitado por su perfil de efectos secundarios, que incluye trastornos gastrointestinales y reacciones abortivas. En los casos de úlceras refractarias,

se debe explorar tanto el cumplimiento del fármaco con el uso del IBP como el uso inadvertido de AINES. ⁵

Para las úlceras refractarias, se puede recomendar duplicar la dosis de IBP durante seis a ocho semanas, aunque la evidencia que lo respalda es débil. Además, evaluando para falso negativo las pruebas de *H. pylori* (mediante serología), tumores malignos, infecciones, enfermedad de Crohn, vasculitis, radioterapia abdominal superior, consumo de cocaína y síndrome de Zollinger-Ellison deben considerarse para las úlceras que se han tratado adecuadamente y no se han curado.⁹

Se necesita precaución para minimizar los efectos adversos conocidos. Antes de prescribir, el historial médico debe revisarse para evaluar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Esto incluye preguntar sobre el uso de aspirina y AINES de venta libre. Se debe tener en cuenta la elección del AINE y la duración de la terapia. Los pacientes deben estar informados y conocer los posibles eventos adversos graves.⁹

Los agentes gastroprotectores con licencia para la profilaxis de ulceración con AINES se encuentran como medicamentos de venta libre. ³⁵

A continuación, los principales medicamentos en el tratamiento de las úlceras digestivas inducidas por AINES:

- Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones reducen la secreción de ácido gástrico al inhibir la H^+/K^+ -ATPasa. Son ampliamente utilizados para inducir la curación de úlceras gástricas y duodenales. En un ensayo aleatorio doble ciego, una dosis estándar de terapia con inhibidores de la bomba de protones fue eficaz para curar las úlceras y prevenir la recurrencia de lesiones gastroduodenales en pacientes que toman AINES.⁸

Los inhibidores de la bomba de protones son ligeramente mejores para prevenir las úlceras duodenales que las úlceras gástricas.⁸

Un metaanálisis reciente evaluó las estrategias actuales para la prevención de la toxicidad gastrointestinal. Se encontró que los inhibidores selectivos de la COX-2 en combinación con los inhibidores de la bomba de protones se asociaron con la probabilidad más baja de eventos absolutos para las complicaciones de la úlcera (0,07; intervalo de confianza del 95%: 0,02 a 0,18). Esta estrategia puede ser la forma más efectiva de reducir el riesgo de complicaciones de la úlcera, seguida del uso de un inhibidor selectivo de la COX-2 solo y un AINE no selectivo combinado con un inhibidor de la bomba de protones.³⁷

- Antagonistas del receptor H-2

Los antagonistas de los receptores H-2 tienen un perfil de efectos adversos que es comparable a la terapia con inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, el análisis de los datos combinados mostró que una sola dosis diaria no protege contra las úlceras gástricas relacionadas con los AINES, pero las dosis dobles de antagonista del receptor H-2 (al menos ranitidina 300 mg dos veces al día) fueron eficaces para prevenir las úlceras gástricas y duodenales cuando se compararon a placebo.⁸

- Misoprostol

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1. Su efecto gastroprotector se logra mediante la inhibición de la liberación de ácido gástrico y pepsina y mejora la resistencia de la mucosa gástrica. Este efecto es en gran medida dependiente de la dosis. Un gran análisis de datos agrupados mostró que el misoprostol fue eficaz para prevenir las úlceras gástricas (74%) y duodenales (53%) en comparación con el placebo. Desafortunadamente, la utilidad clínica del misoprostol está limitada en gran

medida por sus efectos adversos gastrointestinales, como calambres, dolor abdominal y diarrea, por lo que es una opción de medicamento de tercera línea.⁸

El uso crónico de AINES que incluye aspirina en dosis bajas se asocia con lesión de la mucosa gastrointestinal. Sin embargo, los eventos adversos mayores son relativamente infrecuentes. Los pacientes con múltiples factores de riesgo, como antecedentes de enfermedad de úlcera péptica, aumento de la edad, prescripción conjunta de corticosteroides y anticoagulantes, y el uso prolongado de AINES a altas dosis y a largo plazo tienen el mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal importante.⁸

Medidas simples, como el uso de la dosis más baja durante cortos períodos de tiempo cuando sea posible, prevendrán algo de la toxicidad relacionada con los AINES. Los inhibidores selectivos de la COX-2 también reducirán los eventos adversos gastrointestinales en comparación con los AINES no selectivos. La terapia con inhibidores de la bomba de protones es eficaz y tiene un perfil de efectos adversos aceptable en comparación con el misoprostol.⁸

2.2.3. *Baccharis latifolia*

a) Características generales de *Baccharis latifolia*

El género *Baccharis* pertenece a la familia Asteraceae, que representa una de las familias de angiospermas con más de 1500 géneros y más de 20000 especies. Esta familia es reconocida en el Perú por presentar alrededor de 245 géneros y 1530 especies. El género *Baccharis* es exclusivamente americano y presenta 250 especies, 70 de las cuales están presentes en el Perú y 20 de estas son endémicas. La mayor importancia del género está dada por el número de especies y en que las mismas, son elementos casi constantes de la vegetación de cualquier área estudiada. Por otra parte, existen entre ellas

malezas importantes, así como también, especies tóxicas o sospechosas de causar intoxicaciones al ganado.³⁸

Baccharis latifolia (Figura 6) es una especie espontánea que crece en las riberas de los ríos.³⁸



Figura 6. *Baccharis latifolia*

Fuente: Loja et al. (2017).³⁸

Baccharis latifolia, comúnmente conocida como "Chilca", es una planta nativa de América del Sur y ampliamente distribuida en la región andina que se extiende desde Mérida (Venezuela) hasta Tucumán (Argentina) Incluyendo Colombia, que crece en los trópicos, con temperaturas entre templado y frío templado.³⁸

En el Perú abunda en los departamentos de Amazonas, Ancash, Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huánuco, Huancavelica, Junín, Lima y Piura. Es una planta dioica arbustiva de 1 a 2 metros de altura. Presenta tallo cilíndrico, estriado longitudinalmente; hojas simples, alternas, pecioladas, con limbo aovadolanceolado; capítulo en cimas corimbosas y aquenio cilíndrico.³⁹

b) Descripción Taxonómica de *Baccharis latifolia*

A continuación, la representación botánica de *Baccharis latifolia* estudiada y calificada como *Baccharis latifolia* (Ruíz & Pav) Pers y tiene la siguiente posición taxonómica, según el sistema de clasificación de Cronquist (1981):³⁹

Reino: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Asterales

Familia: Asteraceae

Género: *Baccharis*

Especie: *Baccharis latifolia*

Nombre común: Chilca

c) Estudio fitoquímico de *Baccharis latifolia*

De los pocos estudios realizados sobre *B. latifolia* se encuentra reportado principalmente compuesto terpénicos y/o esteroidales (Figura 7). Para destacar, se han reportado compuestos como alfa-felandreno, canfeno y óxido de cariofileno, terpinen-4-ol y γ -gurjuneno. De extracciones a partir de raíz se han aislado cuatro compuestos: uno derivado de timol y tres

sesquiterpenos: germacreno D, escualeno y un sesquiterpeno sustituido altamente oxigenado, y de las hojas se aislaron siete compuestos, entre los que se cuentan diterpenos de núcleo labdano y sesquiterpenos de núcleo germacreno.⁴⁰

Los aceites esenciales han sido obtenidos de las hojas de varias especies del género, los cuáles han servido para propósitos taxonómicos, predominando de forma constante la ocurrencia de sesquiterpenos especialmente de aquellos de la ruta del germacreno, mientras que monoterpenos son más bien dependientes de factores estacionales.⁴⁰

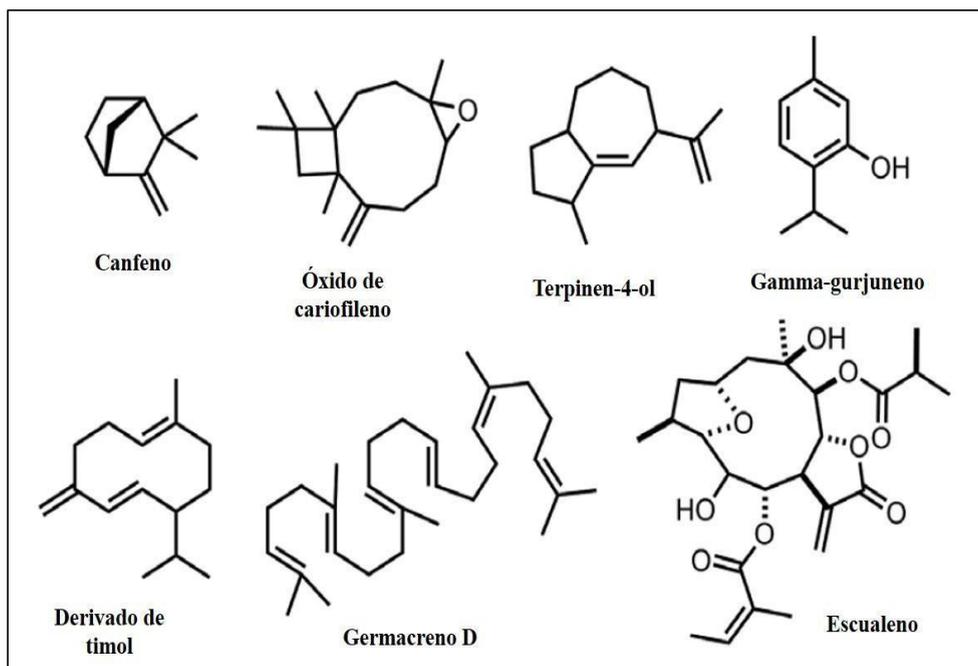


Figura 7. Estructuras químicas en *Baccharis latifolia*

Fuente: Prada J. *et al.* (2016).⁴⁰

La caracterización fitoquímica de extractos de etanol de *B. latifolia* de Bolivia fueron esterol, terpenos, flavonoides y saponinas. Los compuestos encontrados en las hojas fueron gallotaninos, leucoantocianidinas, compuestos fenólicos, alcaloides, cumarinas, esteroides, triterpenos, lactonas

sesquiterpénicas, flavonoides y aceites esenciales, por ejemplo, limoneno como el principal monoterpeno, beta- cubebenos, y d-cadineno. ⁴¹

d) Propiedades farmacológicas de *Baccharis latifolia*

Los aceites esenciales obtenidos de *B. latifolia* han mostrado una actividad antimicrobiana interesante contra la bacteria *Staphylococcus aureus* y también una buena actividad contra los hongos *Trichophytum rubrum* y *Trichophytum mentagrophytes* con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 31,25 y 62,5 µg/mL respectivamente y actividad moderada contra *Aspargillus fumigatus* (CMI = 157,4 ug/mL). Estaban inactivos contra las bacterias gramnegativas *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. typhimurium* y bacterias Gram-positivas *Enterococcus faecalis* y *S. aureus*. ⁴¹

El extracto de metanol de las hojas de *B. latifolia* inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno] también exhibe actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo* generalmente en forma de infusión o cataplasma. ⁴¹

Los extractos de etanol de *B. latifolia* no tienen propiedades antiproliferativas en la célula Cac0-2. El extracto de diclorometano proporciona actividad antiinflamatoria a dosis de 300 mg/kg cuando se usa el modelo de inhibición del edema del oído de ratón. ⁴¹

Los extractos de hexano y diclorometano de *B. latifolia* exhibieron actividad inhibitoria en COX-1 con porcentajes más altos que los presentados por el medicamento de referencia indometacina (100%), con un efecto significativo en la liberación de LTC4. El efecto inhibitorio sobre COX-2 fue evidente con el hexano, el diclorometano y los extractos acuosos en 98,8%, 100% y 98,1%, respectivamente y similares a los del fármaco de referencia. ⁴¹

El extracto de metanol de *B. latifolia* tuvo un efecto inhibitorio del 55% sobre las especies reactivas al oxígeno en la producción de neutrófilos humanos estimulados con forbol-12-miristato-13-acetato. ⁴¹

El extracto de etanol de *B. latifolia* muestra una actividad antiproliferativa significativa contra líneas celulares de Hep3B, HepG2, PLC PFR 5, SNU-182 y prueba de hepatocitos humanos primarios con un IC₅₀ de 10,8 ± 4,6; 33,3 ± 3,4; 24,3 ± 24,3; 20,1 ± 2,2 mg/mL, respectivamente. ⁴¹

El extracto de acetona (200 mg/mL) tiene un porcentaje de inhibición de 82 ± 3 y 89 ± 2 contra las líneas celulares de cáncer de piel y lengua. ⁴¹

e) Usos tradicionales de *Baccharis latifolia*

Esta especie tiene importantes usos en la medicina tradicional, principalmente en los pueblos de América. Es usada en cocimiento, en virtud de reducir la inflamación de las articulaciones. ⁴⁰

Propiedades analgésicas/antiinflamatoria útiles para adormecer nervios y tendones, facilitando de este modo el tratamiento de huesos dislocados. ⁴⁰

En infusión de las hojas para el dolor de estómago causado por el frío. La cocción de hojas, tallos e inflorescencias es un tónico antidiabético y para enfermedades hepáticas. ⁴⁰

Se usan las hojas molidas en cataplasma para torceduras, luxaciones y hernias, pues son eficaces para desinflamar y fortificar las áreas afectadas. ⁴⁰

La cataplasma de hojas secas, molidas con grasa (formando una pomada) es útil para cicatriza sin provocar infección, permitiendo el cierre de las heridas con mayor facilidad. También se usa como analgésico contra dolores reumáticos y de la cintura. ⁴⁰

f) Toxicidad *Baccharis latifolia*

El uso de *B. latifolia* es tóxico en altas dosis. Los estudios de toxicidad aguda realizados en el Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia revelaron una ligera depresión y heces blandas. No se observan cambios significativos en el aumento o pérdida de peso o cambios patológicos en los animales que recibieron el extracto. El estudio de toxicidad oral subaguda en ratas no mostró mortalidad, pero sí cambios en el peso relativo de los órganos como el bazo y los riñones, y la lesión del tejido renal sugiere una ligera respuesta tóxica.⁴¹

2.3. Definición de Términos Básicos

- **Ácido Acetil Salicílico (Aspirina):** La aspirina acetila la ciclooxigenasa e inhibe irreversiblemente la enzima ciclo oxigenasa-1 (COX-1). Los polimorfismos genéticos del gen COX-1 pueden afectar la inhibición inducida por la aspirina de la síntesis de prostaglandinas, lo que eventualmente puede provocar el desarrollo de úlcera péptica.⁴³
- **Ácido gástrico:** Es un líquido digestivo formado en el estómago y está compuesto de ácido clorhídrico (HCl), cloruro de potasio (KCl) y cloruro de sodio (NaCl). El ácido juega un papel clave en la digestión de las proteínas, al activar las enzimas digestivas y al desentrañar las proteínas ingeridas para que las enzimas digestivas rompan las largas cadenas de aminoácidos. El ácido gástrico es producido por células en el revestimiento del estómago, que se acoplan en sistemas de retroalimentación para aumentar la producción de ácido cuando sea necesario.⁴⁴
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** Los AINES inducen lesiones de la mucosa por varios mecanismos. La mayoría de los AINES son ácidos débiles y se convierten en protones y cruzan las membranas lipídicas para ingresar a las células epiteliales cuando se exponen al jugo ácido gástrico (pH 2). En la célula epitelial (pH 7,4), los AINES se ioniza y libera su H⁺ y no puede

atravesar la membrana lipídica y queda atrapado. Esto conduce al desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, lo que lleva a una disminución de la producción de energía mitocondrial, una integridad celular reducida y una mayor permeabilidad celular.⁹

- **Fitoquímicos:** Los fitoquímicos son químicos vegetales no nutritivos que tienen propiedades protectoras o preventivas de enfermedades. Son nutrientes no esenciales, lo que significa que el cuerpo humano no los necesita para mantener la vida. Es bien sabido que las plantas producen estos químicos para protegerse, pero investigaciones recientes demuestran que también pueden proteger a los humanos contra las enfermedades. Algunos de los fitoquímicos conocidos son el licopeno en los tomates, las isoflavonas en la soja y los flavonoides en las frutas.¹⁰
- ***Helicobacter pylori*:** Es una bacteria en forma de espiral que crece en el tracto digestivo y puede estar presente en más de la mitad de la población mundial. Infecta el estómago durante la infancia.⁴⁵
- **Indometacina:** La indometacina surgió como un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) extremadamente potente durante un esfuerzo masivo por encontrar medicamentos antiinflamatorios y analgésicos efectivos. Derivados del ácido acético. La indometacina fue probablemente el más potente de estos compuestos y uno de los primeros en participar en ensayos clínicos.⁴⁶
- **Mucosa gástrica:** El moco forma una capa protectora sobre la mucosa gástrica. La mucosa gástrica, contiene principalmente agua y pequeñas cantidades de electrolitos y glucoproteínas de mucina. Las glucoproteínas de mucina hacen que la mucosidad sea un gel viscoso. El principal estímulo fisiológico para la liberación de moco es la acetilcolina. El moco proporciona lubricación para el paso de los alimentos, protegiendo así la mucosa del estrés mecánico. El moco también contiene bicarbonato, que mantiene un pH casi normal en la superficie de la mucosa gástrica.⁴⁴

2.4.Hipótesis

H1: El extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” tiene efecto antiulceroso en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina

H0: El extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” no tiene efecto antiulceroso en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Investigación

De acuerdo a la finalidad del estudio es de tipo analítica debido a que presenta una relación causa-efecto. Desde la secuencia de la temporalidad es transversal porque son útiles para obtener una medición general tal como está en el momento del estudio. Están diseñados para estudiar algún fenómeno tomando una sección transversal de él a la vez. Dichos estudios son transversales con respecto tanto a la población de estudio como al momento de la investigación.⁴⁹

Es experimental, la misma tiene el propósito de estudiar o demostrar las propiedades clínicas o farmacológicas de sustancias, sus efectos secundarios y establecer su eficacia o seguridad.⁴⁹

3.2. Nivel de Investigación

Explicativo: Tiene por propósito de hallar una relación de explicación o casualidad entre las variables de estudio. No sólo encamina detallar o acercarse a un problema, sino que intenta encontrar las causas del mismo.⁴⁹

3.3. Diseño de la Investigación

El diseño de elección fue experimental, porque el investigador cambia o asigna valores de forma deliberada a variables independientes de manera planificada para determinar efectivamente su efecto en una o más variables dependientes.⁵⁰

Se realizó según el método modificado de Sahoo *et al.*⁵¹ para este ensayo los animales de experimentación fueron sometidos a acondicionamiento en el ambiente del laboratorio por una semana: condiciones de ciclo de luz – día de 12 horas, temperatura de 22 – 26 °C, agua y alimentos ad libitum. Se les privó de agua y alimentos 18 horas antes del inicio del ensayo. Se formaron 6 grupos de cada uno con 5 animales los que fueron sometidos a los siguientes tratamientos

seleccionados adecuadamente con el extracto etanólico de *Baccharis latifolia* (EEBL):

Grupo 1 (grupo control) suero fisiológico 4 mL/kg

Grupo 2 (control positivo) indometacina 80 mg/kg + omeprazol 20mg/kg

Grupo 3 (control negativo) indometacina 80 mg/kg

Grupo 4 (grupo tratamiento 1) indometacina 80 mg/kg + EEBL 100 mg/kg

Grupo 5 (grupo tratamiento 2) indometacina 80 mg/kg + EEBL 200 mg/kg

Grupo 6 (grupo tratamiento 3) indometacina 80 mg/kg + EEBL 400 mg/kg

3.4. Área de Estudio

Se llevó a cabo en la Universidad María Auxiliadora, Av. Canto Bello 434 del distrito de San Juan de Lurigancho. Se realizó la prueba de cualitativa, análisis fitoquímico y hallazgos de metabolitos secundarios, así también el tratamiento antiulcerosos del extracto de las hojas de *Baccharis latifolia* en el laboratorio de la institución.

3.5. Población y muestra: criterios de inclusión y exclusión

3.5.1. Población

Animal: ratas machos obtenidos del bioterio del Instituto Nacional de Salud, ubicado en el distrito de Chorrillos, provincia y región de Lima.

Vegetal: se consideró un total de 10 kilogramos de hojas frescas *Baccharis latifolia* “chilca” procedente del Distrito de Yauli, Provincia de Jauja y Departamento de Junín a 3580 m.s.n.m.

3.5.2. Muestra

La selección de los grupos fue constituida por la población total del número de animales, ratas machos de 12 semanas de edad, con un peso entre 200 ± 10 g, divididos en seis grupos (cada grupo constituido por 5 animales).

a) Criterios de inclusión

- Ratas albinas machos de la cepa Holtzman
- Ratas albinas libre de manipulación o investigaciones anteriores
- Ratas albinas mayores de tres meses de nacimiento

b) Criterios de exclusión

- Ratas albinas machos que presentaron alguna enfermedad o que sobrepasaron el peso promedio (200 ± 10 g).
- Ratas albinas procedentes de otras cepas (Sprague Dawley)
- Ratas albinas menores de 12 semanas de edad

3.6. Variables y Operacionalización de variables

Variable Dependiente	Indicador	Dimensión	Valor	Escala de medición
Actividad antiulcerosa	- Grado de inflamación.	- Normal.	0	Ordinal
	- Bandas hemorrágicas	- Leve.	1	
	- % de inhibición.	- Moderada	2	
	- Número de lesiones	- Severa.	3	
		- Número de úlceras		

Variable Independiente	Indicador	Dimensión	Valor	Escala de medición
Extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca”	Dosificación oral	100 mg/kg	100	Ordinal
		200 mg/kg	200	
		400 mg/kg	400	

3.7. Instrumentos de recolección de datos

Están conformadas por la ficha de observación y de datos obtenidos durante el tratamiento. Los formatos de los instrumentos de recolección de datos están adjuntados en los anexos.

3.8. Validación de los instrumentos de recolección de datos

La construcción del instrumento fue diseñada por los autores, con base en la adaptación y discusión de diversos estudios similares a la investigación. Los instrumentos fueron validados por juicio de expertos, integrado por tres profesionales de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad María Auxiliadora, designados por el Dr. Rubén Cueva Mestanza, Coordinador del área.

3.9. Procedimientos de recolección de datos

a) Animales de experimentación:

Se desarrolló en 30 ratas machos, los cuales se dividieron en 6 grupos en los que cada grupo estaban formados por 5 ratas, tenían de peso promedio de 200 ± 10 g. Se acondicionaron en el laboratorio de la Universidad María Auxiliadora, previo a las 48 horas, con agua y alimento *ad libitum*, ciclo luz-día de 12h y temperatura de 22 a 26 °C.

b) Recolección

Las plantas fueron recolectadas durante el periodo de lluvias en las primeras horas de la mañana, en los campos de cultivo en el Distrito de Yauli Provincia de Jauja y Departamento de Junín, la recolección se hizo en bolsas de papel kraft y bolsas de plástico (con 1ml de etanol al 96% para evitar el cambio de color de la planta), con la finalidad de preservar intactos los metabolitos secundarios de la planta, aproximadamente se recolectó unos 10 kg de muestra fresca de *Baccharis latifolia*. Una muestra de la planta entera (raíz, tallo y hojas) se llevó al Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional San Marcos para su identificación taxonómica.

c) Selección

La muestra se seleccionó cuidadosamente tomando en cuenta que las hojas estén enteras y libres de partículas de polvo manchas, insectos u hongos posteriormente se lavó con agua destilada y fueron ventiladas al medio ambiente. ³⁸

d) Secado

De las hojas seleccionadas se sometieron a un proceso de secado encima de papel Kraft, (para evitar el contacto directo con la superficie) en un área sombreada y ventilada a temperatura ambiente aproximadamente por dos semanas. ³⁸

e) Molienda

Una vez seco el material, se procedió a la molienda en un molino de granos previamente desinfectada, posteriormente se tamizó, para obtener un producto seco y molido que se almacenó en frascos de vidrio ámbar para su preparación. ³⁸

f) Preparación del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia*

El producto seco y molido de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” fueron maceradas en una solución etanólica al 96%, durante 14 días en un frasco de color ámbar a temperatura ambiente, con agitación constante durante los primeros siete días, después se procedió a filtrar la solución en papel filtro, los filtrados se concentraron a sequedad en una estufa, para finalmente obtener el extracto seco la muestra se guardó en un frasco de color ámbar con tapa, hasta el momento de su utilización. ³⁸

g) Porcentaje del extracto

El porcentaje de rendimiento se calcula mediante la siguiente expresión:

$$\% \text{ EES} = \frac{\text{Pf}}{\text{Pi}} \times 100$$

Dónde:

% EES: Porcentaje de extracción del extracto seco

Pf: Peso final (extracto seco)

Pi: Peso inicial (muestra molida)

Reemplazando:

$$\% \text{ EES} = \frac{130 \text{ g}}{1500 \text{ g}} \times 100 = 8,6\%$$

h) Pruebas de solubilidad

Se tomaron aproximadamente 100mg del extracto seco de las hojas de *Baccharis latifolia* “chilca” en diferentes tubos y luego se agregó 1 ml de disolvente de diferente polaridad, originando que sea soluble en agua destilada, metanol, etanol 40°, etanol 50°, etanol 70°, etanol 96°, acetona, acetato de etilo, éter etílico y cloroformo. Durante la extracción, los disolventes se difunden en el material de la planta sólida y se solubilizan compuestos con polaridad similar

i) Determinación de metabolitos secundarios

Se utilizó reacciones de coloración para determinar la presencia de los metabolitos secundarios del extracto seco etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* por análisis cualitativo.

j) Inducción química de úlcera gástrica con indometacina

De acuerdo al método modificado por Sabiu *et al.* (2015)⁵² se procedió a lo siguiente:

- Las ratas fueron aclimatadas por una semana en jaulas metálicas con viruta de madera; en condiciones de temperatura y luminosidad estándar para disminuir el efecto del estrés, los alimentos y agua son administrados *ad libitum*, pero son sometidos a ayuno 24 horas antes del experimento.
- Al inicio del experimento, se registró el peso de cada rata y la identificación de las mismas.
- El extracto etanólico de *Baccharis latifolia*, fármaco de referencia (omeprazol 20mg/kg), suero fisiológico, se administró intragástricamente 60 minutos después de la administración oral de indometacina (80 mg/kg).
- Se administró vía intragástrica los siguientes tratamientos.
- La indometacina (80mg/kg) será disuelta en NaHCO₃ al 4% se administrará por vía oral.

- Sesenta minutos después de la administración de la indometacina se administró los productos a evaluar.
- Los animales fueron sacrificados 6 horas después de la administración de indometacina con una sobredosis de pentobarbital sódico (100 mg/kg) y los estómagos fueron abiertos por la curvatura mayor. Se removió el estómago intacto y se colocó el tejido en papel filtro humedecido en 0,9% NaCl diseccionándose el estómago a lo largo de la curvatura mayor.
- Usando una jeringa con solución salina, se lavó y se extrajo el material residual del estómago, los estómagos se fijaron en una plancha porosa de tecnopor para su evaluación.
- Las severidades de las lesiones gástricas fueron evaluadas considerando tres indicadores: inflamación, bandas hemorrágicas y número de úlceras. La inflamación por el grado de enrojecimiento se medirá como: 0 ausencia; 1 leve; 2 moderado; 3 severo, y las bandas hemorrágicas se observó de manera macroscópica y según la magnitud de la lesión observada en la mucosa gástrica (perdida de continuidad o rotura) fue calificada usando la escala de Alada modificada.⁵³

Escala de Alada *et al.* (2008) modificada⁵³

Puntaje	Característica
0	Normal
1	Leve (úlceras puntiformes < 1mm o micro-hemorragias)
2	Moderada (2 o más úlceras hemorrágicas pequeñas)
3	Severa (úlceras grandes > 2mm de diámetro)

- La obtención del porcentaje de inhibición de úlceras gástricas se calculó la puntuación total (la suma del puntaje total para todas las ratas del mismo grupo) y

el promedio de ambas escalas. El puntaje total se expresó en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{\text{P. media de grupo control} - \text{P. media de grupo patrón} \times 100}{\text{P. media de grupo control}}$$

3.10. Componente ético de la investigación

La ética animal no son reglas estrictas que obligan a los investigadores a realizar investigaciones con animales de ciertas maneras, sino un espacio para promover la expresión de las obligaciones morales humanas hacia los animales utilizados en la investigación. Durante la investigación desarrollada, se evitó el dolor, sufrimiento y muerte prematura a las muestras en estudio. Para abordar esta dimensión ética, se abogó por el concepto de “3Rs”: Refinamiento (de métodos experimentales para minimizar daños y maximizar beneficios), Reducción (del número de animales utilizados) y Reemplazo (con métodos alternativos que no usan animales).⁵⁴

3.11. Procesamiento y análisis de datos

En esta fase se aplicó el Programa Estadístico SPSS versión 21, año 2013 con el fin de procesar los datos, en cuanto a la clasificación, ordenamiento y codificación de datos, tabulación, presentación en tablas y figuras. Se aplicó el análisis de Kruskal Wallis de la varianza, debido a que los datos no cumplieron el supuesto de normalidad al evaluar la variable severidad de carácter ordinal, posteriormente la prueba de Games Howell (Análisis no paramétrico) para comparar las medias por grupo y determinar sus diferencias. Se consideró significativa una $p < 0,05$, con intervalo de confianza al 95%.

4. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de acuerdo a los objetivos específicos formulados en la presente investigación, y considerando los indicadores se desarrolla el siguiente análisis de resultados. De acuerdo a la Tabla 1, los análisis de identificación fitoquímica preliminar por el método cualitativo, se logró identificar los siguientes constituyentes secundarios: flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides, triterpenoides/esteroides, azúcares reductores, aminoácidos saponinas, cumarinas y quinonas, estuvieron ausente los mucilagos/gomas

Tabla 1. Identificación de metabolitos secundarios de *Baccharis latifolia*

Reactivos	Metabolitos Secundarios	Resultados
Shinoda	Flavonoides	+
Cloruro Férrico	Compuestos fenólicos	+
Dragendorff	Alcaloides	+
Liebermann - Burchard	Triterpenoides/esteroides	+
Acetato neutro de plomo	Mucilagos/gomas	-
Felhing AyB	Azúcares reductores/glicósidos	+
Ninhidrina	Aminoácidos libres	+
Ácido sulfúrico	Saponinas	+
Ensayo de Baljet	Cumarinas	+
Bortranger	Quinonas	+

Leyenda: Ausencia (-); Presencia (+)

Para el análisis de las características evaluadas se comprobó primero los supuestos de normalidad (Prueba de Kolmogorov-Smirnov) para el análisis de varianza (Prueba de Kruskal Wallis para casos no paramétricos o que no siguen una distribución normal) y luego de homogeneidad de varianzas (Prueba de Levene).

Luego cuando se encontró diferencias estadísticas entre tratamientos mediante el análisis de varianza, se ejecutó la Prueba de Games Howell para comparar los grupos experimentales al encontrarse que las varianzas no eran homogéneas, los detalles y valores de estas pruebas se muestran en el anexo (Información complementaria estadística).

De acuerdo a la Tabla 2, referente al porcentaje de inhibición de las úlceras, las dosis de 100 y 200 mg/kg del extracto etanólico de *Baccharis latifolia* (EEBL) asociado a indometacina 80 mg/kg resultó estadísticamente diferente al tratamiento control (indometacina 80 mg/kg), por lo tanto son dosis eficaces en la inhibición de lesiones, las mismas diferencias significativas se aprecian para el número de lesiones gástricas (úlceras); mientras que el análisis de severidad basado en la escala de Alada, nos muestra que sólo el tratamiento de 200 mg/kg del extracto resultó efectivo en disminuir la severidad de las lesiones gástricas, no en el mismo grado que Omeprazol pero sí a diferencia de las otras dosis ensayadas, por lo que sí existe efecto antiulceroso (Figuras: 8, 9 y 10).

Tabla 2. Porcentaje de inhibición de lesiones gástricas y grado de severidad

Tratamiento	Número de lesiones	Porcentaje de inhibición de lesiones	Severidad (Grado)
Suero fisiológico (4 mL/kg)	0	-	-
Indometacina 80 mg/kg + Omeprazol 20 mg/kg	0	100	0
Indometacina 80 mg/kg	24	-	2
Indometacina 80 mg/kg + Extracto 100 mg/kg	7 *	80 *	2
Indometacina 80 mg/kg + Extracto 200 mg/kg	2 *	94 *	1 *
Indometacina 80 mg/kg + Extracto 400 mg/kg	23	37	2

Los valores se expresan como la media en seis observaciones

*p < 0,05 (disminución en relación al control: Indometacina 80mg/kg)

En la Figura 8, se observa que la indometacina 80 mg/kg + omeprazol 20 mg/kg inhibe las lesiones gástricas (bandas hemorrágicas) al 100%, el grado de severidad es nulo. La administración de solo indometacina 80 mg/kg no produjo ningún efecto farmacológico sobre los indicadores del estudio. Si comparamos con los resultados de la Tabla 2, son significativos los resultados a dosis de 200 mg/kg del EEBL en combinación indometacina 80 mg/kg solo dejando 2 lesiones gástricas latentes, si se equipara con los grupos de dosis a 100 y 400 mg/kg del EEBL donde las lesiones gástricas latentes son superiores.

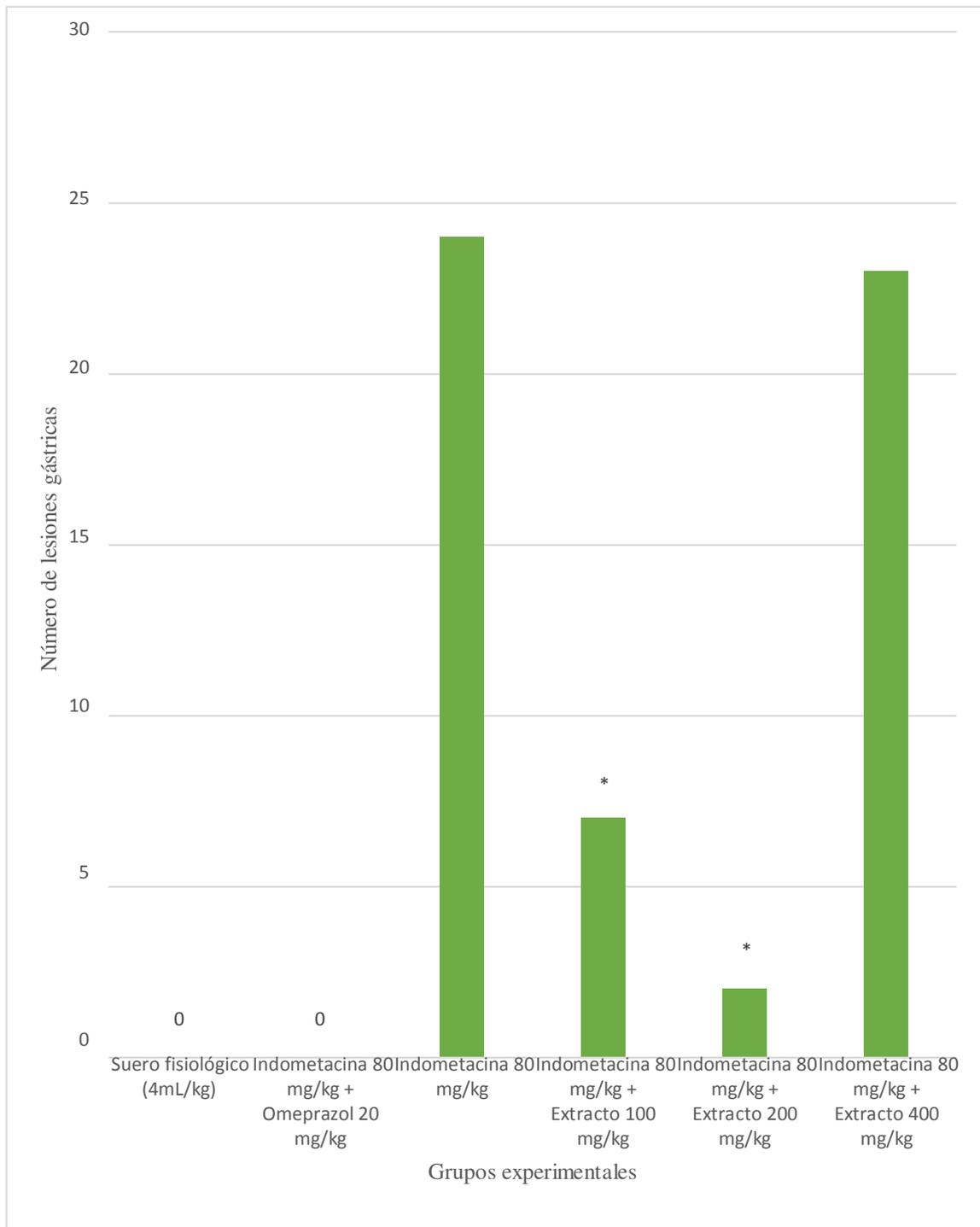


Figura 8. Número de lesiones gástricas por grupo experimental

*p < 0,05 (disminución en relación al control: Indometacina 80mg/kg)

En la Figura 9, el EEBL a partir de 200 mg/kg el porcentaje de inhibición de lesiones gástricas es 94 %, seguido de la dosis de 100 mg/kg era de 80%, entre tanto la dosis del EEBL de 400 mg/kg está representado por 37%.

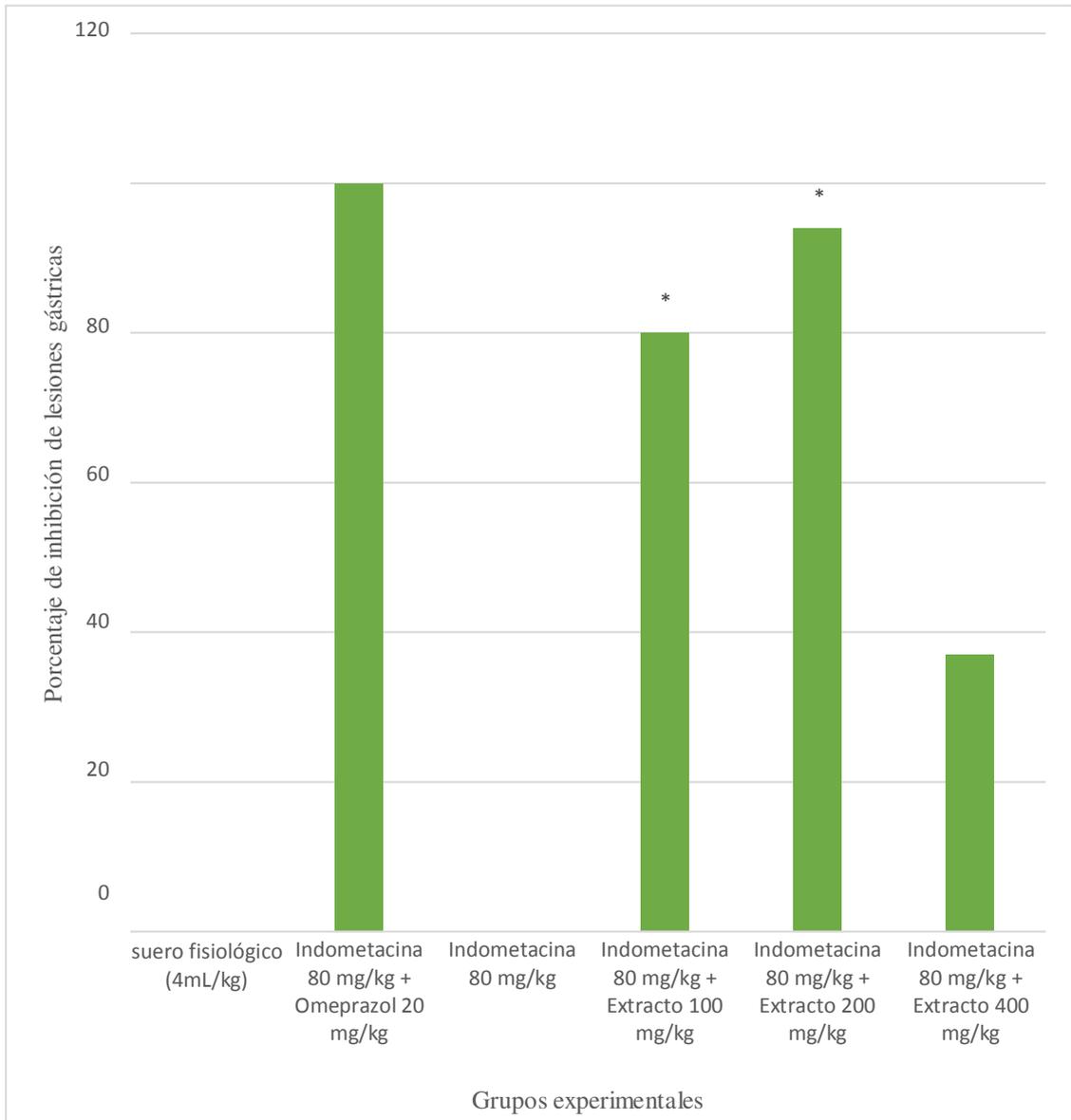


Figura 9. Porcentaje de inhibición de lesiones gástricas por grupo experimental

*p < 0,05 (disminución en relación al control: Indometacina 80mg/kg)

En relación a la Figura 10, representados por el grado de severidad, la indometacina 80 mg/kg, indometacina 80 mg/kg + EEEBL 100 mg/kg e indometacina 80 mg/kg + EEEBL 400 mg/kg fue de 2, es decir tuvo consecuencias erosivas durante el tratamiento experimental. Sin embargo, el grado de severidad fue menor en 1, con el EEBL a 200 mg/kg, aunque indometacina 80 mg/kg + omeprazol 20 mg/kg no presentó ningún grado de severidad.

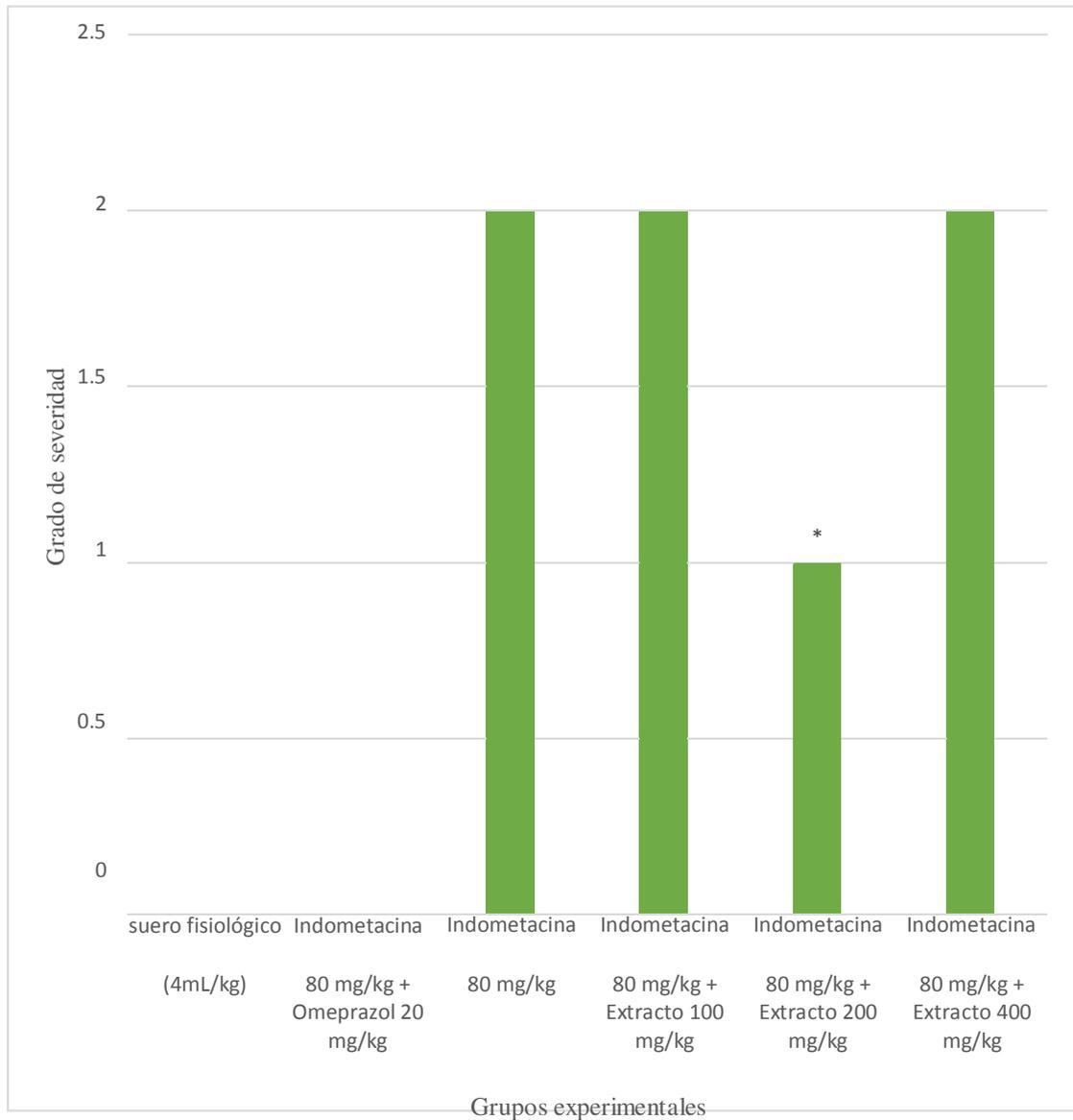


Figura 10. Número de lesiones gástricas por grupo experimental

*p < 0,05 (disminución en relación al control: Indometacina 80mg/kg)

5. DISCUSIÓN

En relación a los resultados de la Tabla 1, los hallazgos confirmaron que el extracto etanólico de *Baccharis latifolia* (EEBL) libera fitoquímicos diversos, como flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides, triterpenoides/esteroides, azúcares reductores, aminoácidos saponinas, cumarinas y quinonas. Es posible que los efectos combinados de diferentes componentes bioactivos de la planta sean responsables de la acción antiulcerogénica, que puede deberse a inhibición de la generación de radicales libres, acción antiinflamatoria y la protección de la barrera mucosa. Estos resultados posibilitan su capacidad antiulcerosa, detallado con las investigaciones de Abebaw *et al.* (2017), afirmando que los flavonoides aumentarían el contenido de prostaglandina de la mucosa, actúan como captadores de radicales libres e inhiben la H^+/K^+ -ATPasa; las saponinas pueden activar los factores protectores de la membrana mucosa, y los taninos hacen que la capa más externa de la mucosa sea menos permeable y previenen el desarrollo de úlceras debido a sus efectos precipitantes de proteínas y vasoconstricción, en cuanto a los triterpenos se encuentran entre los principios activos citoprotectores para los cuales se ha confirmado ampliamente la eficacia antiulcerogénica⁵⁵, entre tanto en la investigación de Wang *et al.* (2017), informa que los alcaloides tienen la capacidad de inhibir úlceras y es mayor que el grupo tratado con omeprazol, además, aumentan significativamente el factor de crecimiento epidérmico y aceleraron la curación de las úlceras gástricas⁵⁶, los taninos pueden prevenir el desarrollo de úlceras debido a sus efectos precipitantes de proteínas y vasoconstricción, la acción astringente puede ayudar a precipitar micro proteínas en el sitio de la úlcera, formando así una capa impermeable y protegiendo la mucosa subyacente de toxinas y otros irritantes (Mabeku et al; 2017)⁵⁷, mientras que Sepulveda *et al.* (2016), confirma que las cumarinas naturales muestran actividad antiulcerosa en el modelo de lesión gástrica inducida por etanol/HCl en ratones fue tan activa como el lansoprazol a 20 mg/kg y redujeron las lesiones gástricas en un promedio del 76%.⁵⁸ Del mismo modo, Dos Reis Lívero *et al.* (2016), evaluaron el extracto hidroetanólico de *Baccharis trimera* (EHBT) redujó significativamente el área de la lesión y el estrés

oxidativo inducido por el consumo agudo y crónico de etanol aceleró la curación de las úlceras gástricas crónicas en ratas, lo que probablemente contribuyó a la eficacia de los flavonoides en el EEBT, puede ser parcialmente atribuible a la inhibición de la generación de radicales libres y la posterior prevención de la peroxidación lipídica.¹⁴ Estos estudios explicarían el efecto antiulceroso de los fitoconstituyentes encontrados en el EEBL pueden ser los posibles agentes en el tratamiento de las úlceras inducidas en ratas. Aunque no hay datos disponibles de estudios en humanos, los beneficios antiulcerogénicos de los ingredientes naturales se han demostrado bien en modelos animales.

De acuerdo a la Tabla 2, referente al porcentaje de inhibición de las úlceras, las dosis de 100 y 200 mg/kg del EEBL asociado a indometacina 80 mg/kg resultó estadísticamente diferente al tratamiento control (indometacina 80 mg/kg), por lo tanto son dosis eficaces en la inhibición de lesiones, las mismas diferencias significativas se aprecian para el número de lesiones gástricas (úlceras); mientras que el análisis de severidad basado en la escala de Alada,¹⁹ nos muestra que sólo el tratamiento de 200 mg/kg del extracto resultó efectivo en disminuir la severidad de las lesiones gástricas, no en el mismo grado que omeprazol pero sí a diferencia de las otras dosis ensayadas, por lo que sí existe efecto antiulceroso de acuerdo a las Figuras 8, 9 y 10. Estos resultados están de acuerdo a los resultado De Barros *et al.* (2016), demostraron el efecto antiulceroso del extracto metanólico de las hojas de *Solidago chilensis* (Asteraceae) la cual fue capaz de disminuir la úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas a una dosis de 100 mg/kg¹³ mientras tanto, Petrovic *et al.* (2008), con el extracto de la planta de *Hieracium gymnocephalum* (Asteraceae) en la dosis más alta probada (200 mg/kg) se administró concomitantemente con indometacina, el efecto antiinflamatorio aumentó ligeramente, pero las lesiones gástricas se redujeron significativamente al 44,1%,¹⁷ mientras tanto la actividad antiulcerosa, el EEBL a dosis de 200 mg/kg logró una inhibición de las lesiones gástricas del 94% (p <0,05), al comparar la dosis de 250 mg/kg del aceite esencial de *Baccharis dracunculifolia* disminuyó significativamente el índice y porcentaje de lesiones gástricas en

comparación con los grupos experimentales.¹⁶ Aunque Boeing *et al.* (2016), a partir del extracto de *Vernonia condensata* (Asteraceae) a dosis de 300 mg/kg exhibió actividad antiulcerosa y evitó lesiones gástricas inducidas por etanol o indometacina en ratas.¹² Diametralmente opuesto, a dosis menores investigados por Siddiqui *et al.* (2018) reporta que *Mikania cordata* (Asteraceae) 50 mg/kg produce mayor inhibición de la inflamación a nivel de úlceras inducidas al 72,80%.¹¹ Da Silva *et al.* (2013), evaluaron el extracto etanólico de raíces de *Arctium lappa* (Asteraceae) en la curación de úlceras gástricas crónicas inducidas por ácido acético al 80% en ratas a dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/kg redujo el área de la lesión gástrica en 29,2%, 41,4%, 59,3% y 38,5%, respectivamente, y a 10 mg/kg promovió una regeneración significativa de la mucosa gástrica, promoviendo la regeneración de la mucosa gástrica dañada, probablemente a través de sus mecanismos antiulcerosos y antioxidantes.⁵⁹ Referente a los 400 mg/kg del EEBL, no demostró una actividad antiulcerosa significativa, sin embargo, Borja (2013), demostró que el tratamiento con mayor eficacia fue el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* (Asteraceae) a dosis de 400mg/kg observándose 78 % de inhibición de ulcera gástrica.²²

En la presente investigación se ha demostrado el efecto antiulceroso al evaluar el EEBL mostró una reducción significativa en la lesión de la mucosa, lo que indicó que pueden depender de la acción sinérgica de todos los compuestos presentes como los flavonoides podrían haber contribuido a las propiedades antiulcerosas de esta planta, incluso pudiendo eliminar agentes dañinos de la mucosa gástrica conferidos por su prominente actividad antioxidante así como con el efecto estimulante sobre los niveles de prostaglandina E₂ (PGE₂) y prostaglandina I₂ (PGI₂) de la mucosa gástrica asimismo una disminución resultante en la actividad de la fosfolipasa A₂ sérica (sPLA₂) y un declive en los niveles de mieloperoxidasa (MPO),⁶⁰ asimismo existe la probabilidad de reponer el nivel de óxido nítrico (NO) gástrico y desempeñar un papel en el mantenimiento de la integridad gástrica, aumentando la citoprotección y mejorar el efecto antiulceroso, por lo tanto, el EEBL puede ejercer su efecto antiulcerogénico

mediante el aumento de NO endógeno en la mucosa gástrica.^{61,62} Quizás conferidos por los fitoconstituyentes antioxidantes presentes en la muestra de estudio. En la presente investigación, observamos que el tratamiento con el extracto etanólico de *Baccharis latifolia* protege la mucosa de las ratas contra el daño gástrico de indometacina, lo que sugiere que exhiben un efecto antiulceroso significativo.

6. CONCLUSIONES

- El examen fitoquímico confirma la presencia de los compuestos como flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides, triterpenoides/esteroides, azúcares reductores, aminoácidos saponinas, cumarinas y quinonas, son de particular interés, ya que han sido reportados por su capacidad de reducir la gravedad de las lesiones de las bandas hemorrágicas, disminuir la inflamación y aumentar la tasa de curación de heridas en roedores. Estas acciones pueden atribuirse a cualquiera de los componentes activos o como resultado de efectos sinérgicos.
- Los resultados mostraron efectos protectores contra las erosiones gástricas inducidas por la indometacina en modelos animales por *Baccharis latifolia* como lo demuestra la ausencia de daño a la mucosa a la dosis de 100 mg / kg y 200 mg/kg fue estadísticamente diferente a 400 mg/kg, y puede atribuirse a sus actividades contra el daño hemorrágico e inflamación a nivel gástrico. Los componentes activos pueden ser responsables de las propiedades antiulcerosas y proteger la mucosa gástrica.
- La dosis de 100 mg/kg del extracto etanólico de *Baccharis latifolia* (asociado a indometacina 80 mg/kg), el nivel de inhibición de lesiones gástricas fue 80% dejando latente 7 lesiones, entre tanto a 200 mg/kg está representado por 94% con 2 lesiones pendientes, aunque con menor grado de severidad, en relación a dosis de 400 mg/kg inhibió las lesiones gástricas fue 37%, fue la que tuvo menor acción antiulcerosa y mayor número de lesiones gástricas que registró durante el tratamiento.
- Sobre la base de los resultados de este estudio, se indica claramente que el extracto etanólico de *Baccharis latifolia*, a partir de 200 mg/kg el porcentaje de inhibición de lesiones gástricas es 94 %, seguido de la dosis de 100 mg/kg con el 80%, entre tanto la dosis del EEBL de 400 mg/kg está representado por 37%.

7. RECOMENDACIONES

- Los investigadores deben tener un interés más activo en la evaluación de los medicamentos a base de plantas medicinales para determinar la posible actividad antiulcerosa y la estandarización para ser clínicamente efectivos y competitivos a nivel mundial. Adicionalmente la estandarización es indispensable para mantener una calidad reproducible en la evaluación biológica.
- La escasez de estudios en humanos con plantas medicinales, en la parte superior de la pirámide de medicina basada en la evidencia, ralentiza estos hallazgos prometedores, lo que requiere, en un futuro próximo, más ensayos clínicos para respaldar e incluso validar los datos preclínicos.
- Se recomienda trabajar más para dilucidar los mecanismos moleculares que podrían ser responsables de esta nueva actividad de *Baccharis latifolia*.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chung KT, Vishalkumar GS. Perforated peptic ulcer - an update. *World J Gastrointest Surg.* 2017; 9(1): 1–12. doi: 10.4240/wjgs. v9. i1.1.
2. Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine (19th edn)*. New York, NY: McGraw Hill Education, 2015: 1911–32.
3. Leow AH, Lim YY, Liew WC, Goh KL. Time trends in upper gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* infection in a multiracial Asian population — a 20-year experience over three time periods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 831–37. doi: 10.1111/apt.13550.
4. Malmi H, Kautiainen H, Virta LJ, Färkkilä N, Koskenpato J, Färkkilä MA. Incidence and complications of peptic ulcer disease requiring hospitalisation have markedly decreased in Finland. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 496–506. doi: 10.1111/apt.12620.
5. Lanas A, Chan KL. Peptic ulcer disease. *The Lancet.* 2017; 390(10094), 613–624. doi:10.1016/s0140-6736(16)32404-7.
6. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 179. doi:10.3390/jcm8020179.
7. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, de Ridder, M.; Romio, S.; Schuemie, M.J.; Herings, R.; Gini, R.; Mazzaglia, G.; Picelli, G.; et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology.* 2014; 147: 784–792. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.007.

8. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr.* 2017 Jun; 40(3): 91–93. doi: 10.18773/austprescr.2017.037.
9. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med.* 2018 May-Jun; 115(3): 219–224. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140150/pdf/ms115_p0219.pdf
10. Sharifi-Rad M, Tsouh-Fokou P, Sharopov F, Martorell M, Ademiluyi A, Rajkovic J, et al. Antiulcer Agents: From Plant Extracts to Phytochemicals in Healing Promotion. *Molecules.* 2018 Jul; 23(7): 1751. doi: 10.3390/molecules23071751.
11. Siddiqui SA, Rahman A, Oliur Rahman M, Akbar MA, Shamsur Rouf AS, Ali MA, et al. Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyretic potential of *Mikania cordata* (Burm. f.) Robinson in experimental animal model. *Saudi J Biol Sci.* 2018 Sep;25(6):1049-1055. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.01.009.
12. Boeing T, da Silva LM, Somensi LB, Cury BJ, Michels Costa AP, Petreanu M, Niero R, de Andrade SF. Antiulcer mechanisms of *Vernonia condensata* Baker: A medicinal plant used in the treatment of gastritis and gastric ulcer. *J Ethnopharmacol.* 2016 May 26; 184:196-207. doi: 10.1016/j.jep.2016.02.049.
13. De Barros M, Mota da Silva L, Boeing T, Somensi LB, Cury BJ, De Moura Burci L, et al. Pharmacological reports about gastroprotective effects of methanolic extract from leaves of *Solidago chilensis* (Brazilian arnica) and its components quercitrin and afzelin in rodents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016 Apr; 389(4):403-17. doi: 10.1007/s00210-015-1208-0.

14. Dos Reis Lívero FA, da Silva LM, Ferreira DM, Galuppo LF, Borato DG, Prando TB, et al. Hydroethanolic extract of *Baccharis trimera* promotes gastroprotection and healing of acute and chronic gastric ulcers induced by ethanol and acetic acid. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016 Sep;389(9):985-98. doi: 10.1007/s00210-016-1262-2.
15. Hariprasath LI, Raman J, Nanjian R. Gastroprotective effect of *Senecio candicans* DC on experimental ulcer models. *J Ethnopharmacol.* 2012 Mar 6;140(1):145-50. doi: 10.1016/j.jep.2012.01.002.
16. Massignani JJ, Lemos M, Maistro EL, Schaphauser HP, Jorge RF, Sousa JP, Bastos JK, de Andrade SF. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* on different experimental models in rats. *Phytother Res.* 2009 Oct; 23(10):1355-60. doi: 10.1002/ptr.2624.
17. Petrović S, Dobrić S, Mimica-Dukić N, Simin N, Kukić J, Niketić M. The antiinflammatory, gastroprotective and antioxidant activities of *Hieracium gymnocephalum* extract. *Phytother Res.* 2008 Nov;22(11):1548-51. doi: 10.1002/ptr.2485.
18. Bucciarelli A, Mancini M, Skliar M. *Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromaticas.* 2007; 6 (6); 332-333. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/856/85617472010.pdf>
19. Castañeda CR, Miranda VA. Actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente león” en ratones (*Mus musculus*). [Tesis]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2018.
20. Rivera VD. Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla” en ratones. [Tesis]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2018.

21. Béjar CE. Efecto antioxidante del extracto hidroalcohólico de hojas de *Jungia paniculata* (dc.) A. Gray “matico serrano” en un modelo de daño gástrico en ratas inducido por etanol 70%. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
22. Borja BK. Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. ‘chinchilcuma’. [Tesis]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2013.
23. Hoyos VK, Yep CM. Diseño de una formulación de aplicación tópica a base de *Baccharis latifolia* (Chilca), con efecto antiinflamatorio. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008.
24. Peery A, Crockett S, Barritt A, Dellon E, Eluri S, Gangarosa L, *et al.*, Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Dec. 149 (7): 1731–41. e3. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663148/pdf/nihms719596.pdf>.
25. Yang Y, Bang C, Shin S, Park T, Suk K, Baik G, *et al.*, Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea. *World J Gastroenterol*. 2017 Apr; 23(14): 2566–74. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394520/pdf/WJG-23-2566.pdf>.
26. Kumar A, Ashwlayan V, Verma M. Diagnostic approach & pharmacological treatment regimen of Peptic Ulcer Disease. *Pharmacy and Pharmaceutical Research Open Access Journal*. 2019; 1(1):1–12. Disponible en:
http://ologyjournals.com/pproaj/pproaj_00001.pdf.
27. Kayaçetin S, Güreşçi S. What is gastritis? What is gastropathy? How is it classified? *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 233-47. Disponible en:
<http://www.turkjgastroenterol.org/sayilar/277/buyuk/233-472.pdf>.

28. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol. 2015 Jun; 11; 50(6): 657–67. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673514/pdf/igas-50-657.pdf>.
29. Muszyński J, Ziółkowski B, Kotarski P, Niegowski A, Górnicka B, Magdalena Bogdańska M, *et al.*, Gastritis – facts and doubts. Prz Gastroenterol. 2016; 11(4): 286–95. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209458/pdf/Pg-11-26930.pdf>.
30. Prabhu V, Shivani A. An Overview of History, Pathogenesis and Treatment of Perforated Peptic Ulcer Disease with Evaluation of Prognostic Scoring in Adults. Ann Med Health Sci Res. 2014; 4(1): 22–9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3952291/>.
31. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7: 168. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418237/pdf/fcimb-07-00168.pdf>.
32. Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016; 43, 334–45. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26592801>.
33. Biernat MM, Iwanczak B, Binkowska A, Grabinska J, Gosciniak G. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: a 13-year observational study in the lower Silesian region. Adv. Clin. Exp. Med. 2016; 25, 303–08. Disponible en:
www.researchgate.net/publication/301943664_The_Prevalence_of_Helicobacter_pylori_Infection_in_Symptomatic_Children_A_13-Year_Observational_Study_in_the_Lower_Silesian_Region.

34. Tadesse E, Daka D, Yemane D, Shimelis T. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and its related risk factors in symptomatic patients in southern Ethiopia. BMC Res. Notes. 2014; 7:834. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255656/pdf/13104_2014_Article_3356.pdf
35. Darko R, Yawson AE, Osei V, Owusu-Ansah J, Aluze-Ele S. Changing Patterns of the prevalence of *Helicobacter pylori* among patients at a corporate hospital in Ghana. Ghana Med. J. 2015; 49, 147–53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676602/pdf/GMJ4903-0147.pdf>.
36. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver. 2017; 11: 27–37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5221858/pdf/gnl-11-027.pdf>.
37. Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Fifth Edition. London: Elsevier; 2012.
38. Loja HB, Alvarado YA, Salazar GA; Eva Ramos YE. Cribado fitoquímico del *Baccharis latifolia* (R&P.) Pers. (chilca). Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2017; 22(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v22n1/pla15117.pdf>
39. Benito NA, De la Cruz TF. Actividad antioxidante y antimicrobiana in vitro de los extractos de *Schkuhria pinnata* y *Baccharis latifolia*. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.
40. Prada J, Orduz-Diaz L, Coy-Barrera E. *Baccharis latifolia*: Una asteraceae poco valorada con potencialidad química y medicinal en el neotrópico. 2016;12 (1): 92-105. doi: 10.18359/rfcb.1858.

41. Sequeda-Castañeda LG; Célis C, Luengas-Caicedo PE. Phytochemical and therapeutic use of *Baccharis Latifolia* (Ruiz & Pav.) Pers. (Asteraceae). Pharmacologyonline. 2015; 2:14-17. Disponible en: file:///C:/Users/Lab_10/Downloads/2015_PharmacologyOnline201514-17.pdf
42. Vimala G, Shoba G. A Review on Antiulcer Activity of Few Indian Medicinal Plants. Int J Microbiol. 2014; 2014: 519590. doi: 10.1155/2014/519590.
43. Cho JH, Cho JS, Chun SW, Lee S, Han KJ, Kim HM. The IL-1B Genetic Polymorphism Is Associated with Aspirin-Induced Peptic Ulcers in a Korean Ethnic Group. Gut Liver. 2016 May; 10(3): 362–368. doi: 10.5009/gnl15129.
44. Ramsay PT, Carr A. Gastric Acid and Digestive Physiology. Surgical Clinics of North America. 2011; 91(5), 977–982. doi:10.1016/j.suc.2011.06.010.
45. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu, A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. J Med Life. 2017; 10(2): 112–117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467250/pdf/JMedLife-10-112.pdf>.
46. Lucas S. The Pharmacology of Indomethacin. Headache. 2016; 56 (2):436-46. doi: 10.1111/head.12769.
47. Greenwood-Van Meerveld B. Gastrointestinal Pharmacology. First edition. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.
48. Priyanka. Some of The Medicinal Plants with Anti-Ulcer Activity- A Review. Journal Pharm. Sci. & Res. 2015; 7(9), 2015, 772-775. Disponible en: <https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol7Issue09/jpsr07091537.pdf>.

49. Kumar R. Research Methodology: A Step-by-Step Guide for Beginners. Third edition. London: SAGE Publications Ltd; 2011.
50. Pruzan P. Research Methodology. The Aims, Practices and Ethics of Scien. First edition. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
51. Sahoo SK, Sahoo HB, Priyadarshini D, Soundarya G, Kumar CK, Rani KU. Antiulcer Activity of Ethanolic Extract of *Salvadora indica* Leaves on Albino Rats. J Clin Diagn Res. 2016 Sep;10(9): FF07-FF10. doi: 10.7860/JCDR/2016/20384.8470.
52. Sabiu S, Garuba T, Sunmonu T, Ajani E, Sulyman A, Nurain I, Balogunc A. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. Toxicol Rep. 2015; 2: 261–267. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.01.002.
53. Callohuari QR. Actividad gastroprotectora del extracto acuoso de las vainas de *Caesalpinia spinosa* (Molina) Kuntze "tara" frente a la injuria aguda inducida en ratas. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.
54. Bara M, Joffe A. The ethical dimension in published animal research in critical care: the public face of science. Crit Care. 2014; 18(1): R15. doi: 10.1186/cc13694.
55. Abebaw M, Mishra B, Gelayee D. Evaluation of anti-ulcer activity of the leaf extract of *Osyris quadripartita* Decne. (Santalaceae) in rats. Journal of Experimental Pharmacology. Dovepress.2017; 1-11. Disponible en: <https://www.dovepress.com/evaluation-of-anti-ulcer-activity-of-the-leaf-extract-of-osyris-quadri-peer-reviewed-fulltext-article-JEP>.
56. Wang L, Wang X, Zhu XM, Liu YQ, Du WJ, Ji J, et al. Gastroprotective Effect of Alkaloids from Cortex Phellodendri on

- Gastric Ulcers in Rats through Neurohumoral Regulation. *Planta Med.* 2017 Feb;83(3-04):277-284
doi: 10.1055/s-0042114044.
57. Mabeku L, Nana B, Bille B, Tchuenguem R, Nguépi E. Anti - *Helicobacter pylori* y actividad antiulcerogénica de semillas de *Aframomum prunosum* en úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas. *Pharm Biol.* 2017; 55 (1): 929–936. doi: 10.1080 / 13880209.2017.1285326.
58. Sepulveda B, Quispe C, Simirgiotis M, Torres-Benítez A, Reyes-Ortíz J, Areche C, García-Beltrán O. Gastroprotective activity of synthetic coumarins: Role of endogenous prostaglandins, nitric oxide, non-protein sulfhydryls and vanilloid receptors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016; 26(23):5732-5735. Doi: 10.1016/j.bmcl.2016.10.056.
59. Da Silva LM, Allemand A, Mendes DA, Dos Santos AC, André E, de Souza LM, Cipriani TR, et al. Ethanolic extract of roots from *Arctium lappa* L. accelerates the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the antioxidant system. *Food Chem Toxicol.* 2013 Jan; 51:179-87.
doi: 10.1016/j.fct.2012.09.026.
60. Magierowski M, Magierowska K, Kwiecien S, Brzozowski T. Gaseous mediator's nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules.* 2015 May; 20(5):9099-123. doi: 10.3390/molecules20059099.
61. Shahin N, Abdelkader N, Safar M. A Novel Role of Irbesartan in Gastroprotection against Indomethacin-Induced Gastric Injury in Rats: Targeting DDAH/ADMA and EGFR/ERK Signaling. *Sci Rep.* 2018; 8: 4280. doi: 10.1038/s41598-018-22727-6.

62. Gong J, Zhang Z, Zhang X, Chen F, Tan Y, Li H, et al. Effects and possible mechanisms of *Alpinia officinarum* ethanol extract on indomethacin-induced gastric injury in rats. *Pharm Biol.* 2018; 56(1):294-301. doi: 10.1080 138802092018.1450426.

9. ANEXO

9.1. Matriz de Consistencia

Formulación del problema	Objetivo	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico
<p>Problema general - ¿Tiene efecto antiulceroso el extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina?</p> <p>Problemas específicos 1. ¿Cuáles son los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” con efecto antiulceroso? 2. ¿Cuál es la dosis que tiene la mayor eficacia del extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina?</p>	<p>Objetivo general - Determinar el efecto antiulceroso del extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina.</p> <p>Objetivos específicos 1. Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca”. 2. Evaluar dosis de 100, 200 y 400 mg/kg del extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina</p>	<p>H1: El extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” tiene efecto antiulceroso en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina</p> <p>H0: El extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” no tiene efecto antiulceroso en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina</p>	<p>Dependiente Actividad antiulcerosa</p> <p>Independiente Extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca”</p>	<p>Tipo de investigación De acuerdo a la finalidad del estudio es de tipo analítica debido a presenta una relación causa-efecto. Desde la secuencia de la temporalidad es transversal porque son útiles para obtener una medición general tal como está en el momento del estudio. Es experimental, la misma tiene el propósito de estudiar o demostrar las propiedades clínicas o farmacológicas</p> <p>Nivel de investigación Explicativo: Tiene por propósito de hallar una relación de explicación o casualidad entre las variables de estudio. No sólo encamina detallar o acercarse a un problema, sino que intenta encontrar las causas del mismo.</p> <p>Diseño de investigación El diseño de elección fue experimental, porque el investigador cambia o asigna valores de forma deliberada a variables independientes de manera planificada para determinar efectivamente su efecto en una o más variables dependientes.</p>

<p>3. ¿Qué porcentaje de inhibición de úlceras tiene el extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina?</p>	<p>3. Evaluar el porcentaje de inhibición de los indicadores (bandas hemorrágicas, inflamación y úlceras) del extracto etanólico de las hojas de <i>Baccharis latifolia</i> “chilca” en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina.</p>			<p>Población Ratas machos obtenidos del bioterio del Instituto Nacional de Salud, ubicado en el distrito de Chorrillos, Región Lima.</p> <p>Muestra La selección de los grupos fue constituida por la población total del número de animales, ratas machos de 12 semanas de edad, con un peso entre 200 ± 10 g, divididos en seis grupos (cada grupo constituido por 5 animales).</p> <p>Procesamiento y análisis de datos Programa Estadístico SPSS versión 21, con el fin de procesar los datos, en cuanto a la clasificación, ordenamiento y codificación de datos, tabulación, presentación en tablas y figuras. Se aplicó el análisis de Kruskal Wallis de la varianza, debido a que los datos no cumplieron el supuesto de normalidad al evaluar la variable severidad de carácter ordinal, posteriormente la prueba de Games Howell (Análisis no paramétrico) para comparar las medias por grupo y determinar sus diferencias.</p>
---	---	--	--	---

9.2. Instrumento de recolección de datos

Diseño de investigación

		Concentración	Grupo Biológico	Observación
1	Blanco	Suero fisiológico (4 mL/kg)	5 ratas	-
2	Control positivo	Indometacina 80mg/kg + Omeprazol (20mg/kg)	5 ratas	-
3	Control negativo	Indometacina 80mg/kg	5 ratas	-
4	Tratamiento 1	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 100 mg/kg	5 ratas	-
5	Tratamiento 2	Indometacina 80mg/kg + EEBL 200 mg/kg	5 ratas	-
6	Tratamiento 3	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 400 mg/kg	5 ratas	-

Datos obtenidos de la investigación

Grupo	Especies		Tratamiento/ dosis	Lesiones Gástricas			
	Peso	Identificación		Bandas Hemorrágicas	Inflamación	Nº de úlceras	Índice de ulceración
G-1	270 g	1	Suero fisiológico (4 ml/kg)	0	0	0	-
	276 g	2	Suero fisiológico (4 ml/kg)	0	0	0	-
	285 g	3	Suero fisiológico (4 ml/kg)	0	0	0	-
	267 g	4	Suero fisiológico (4 ml/kg)	0	0	0	-
	297 g	5	Suero fisiológico (4 ml/kg)	0	0	0	-
			Promedio de grupo:	0	0	0	-
G-2	273 g	1	Indometacina 80mg/kg + Omeprazol (20 mg/kg)	0	0	0	-
	262 g	2	Indometacina 80mg/kg + Omeprazol (20 mg/kg)	0	1	0	-
	277 g	3	Indometacina 80mg/kg + Omeprazol (20 mg/kg)	0	1	0	-
	263 g	4	Indometacina 80mg/kg + Omeprazol (20 mg/kg)	0	1	0	-
	280 g	5	Indometacina 80mg/kg + Omeprazol (20 mg/kg)	0	1	0	-
	271 g		Promedio de grupo:	0	0.8	0	-
G-3	242 g	1	Indometacina 80mg/kg	2	2	23	-
	268 g	2	Indometacina 80mg/kg	1	2	21	-
	232 g	3	Indometacina 80mg/kg	2	2	36	-
	232 g	4	Indometacina 80mg/kg	0	1	12	-
	235 g	5	Indometacina 80mg/kg	3	3	29	-
	241.8 g		Promedio de grupo:	5.6	7.6	99.8	-
G-4	298 g	1	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 100 mg/kg	1	2	14	-
	304 g	2	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 100 mg/kg	1	2	7	-
	309 g	3	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 100 mg/kg	2	1	8	-
	313 g	4	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 100 mg/kg	0	1	5	-
	293 g	5	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 100 mg/kg	0	1	2	-
	303.4 g		Promedio de grupo:	2.4	6.2	34.4	-
G-5	329 g	1	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 200 mg/kg	1	0	7	-
	312 g	2	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 200 mg/kg	0	0	0	-
	335 g	3	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 200 mg/kg	1	0	0	-
	250 g	4	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 200 mg/kg	0	1	1	-
	296 g	5	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 200 mg/kg	0	0	2	-
	304.4 g		Promedio de grupo:	0.4	0.2	8.4	-
G-6	352 g	1	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 400 mg/kg	1	2	19	-
	300 g	2	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 400 mg/kg	2	1	23	-
	326 g	3	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 400 mg/kg	0	1	10	-
	308 g	4	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 400 mg/kg	2	2	34	-
	323 g	5	Indometacina 80mg/kg+ EEBL 400 mg/kg	2	2	27	-
	321.8 g		Promedio de grupo:	5.4	6.4	91.4	-

Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia*

Reactivos	Resultados
Agua destilada	+
Metanol	+
Etanol 40°	+
Etanol 50°	+
Etanol 70°	+
Etanol 96°	+
Acetona	+
Acetato de Etilo	+
Éter Etílico	+
Cloroformo	+

Leyenda: Ausencia (-); Positiva (+).

9.3. Información complementaria estadística

Determinación de la normalidad en la distribución del número de úlceras según grupo de experimentación

Hipótesis Nula (H₀): La distribución del número de úlceras por grupo de experimentación es de tipo normal.

Hipótesis alterna (H₁): La distribución del número de úlceras por grupo de experimentación NO es de tipo normal.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		Número de úlceras
N		30
Parámetros normales ^{a,b}	Media	9,33
	Desv. Desviación	11,604
Máximas diferencias extremas	Absoluto	,236
	Positivo	,236
	Negativo	-,211
Estadístico de prueba		,236
Sig. asintótica(bilateral)		,000 ^c

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

Nivel de significancia: 95%; alfa (α) = 0.05.

p-valor de la prueba de Kolmogorov-Smirnov: 0.000

El p-valor es menor que alfa (α); por lo tanto se rechaza la H₀ y se acepta la alterna (H₁).

Conclusión:

- Los datos no se distribuyen de manera normal.
- Por tal motivo un Análisis de Varianza (ANOVA) pierde significado estadístico.
- Es necesario realizar pruebas de comparación no paramétricas (Kruskall-Wallis) para confirmar posibles diferencias entre grupos.

Determinación de la homogeneidad entre las varianzas relativas al promedio del número de úlceras según grupo de experimentación

Hipótesis Nula (H₀): Las varianzas en el número de úlceras por grupo de experimentación son homogéneas.

Hipótesis alterna (H₁): Las varianzas en el número de úlceras por grupo de experimentación NO son homogéneas.

Prueba de homogeneidad de varianzas

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de úlceras	Se basa en la media	4,092	5	24	,008
	Se basa en la mediana	3,412	5	24	,018
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	3,412	5	11,519	,040
	Se basa en la media recortada	4,062	5	24	,008

Nivel de significancia: 95%; $\alpha = 0.05$.

p-valor de la prueba de Levene: 0.008

El p-valor es menor que α ; por lo tanto, se rechaza la H₀ y se acepta la alterna (H₁).

Conclusión:

- Las varianzas en el número de úlceras por grupo de experimentación NO son homogéneas
- Por tal motivo un análisis Post-Hoc de Tukey pierde significando estadístico.
- En cambio, se realizará un análisis Post-Hoc de Games-Howell.

Análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis del número de úlceras según grupo de experimentación.

Hipótesis Nula (H₀): La distribución del número de úlceras es la misma entre los grupos de experimentación.

Hipótesis alterna (H₁): La distribución del número de úlceras NO es la misma entre los grupos de experimentación.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Número de úlceras es la misma entre las categorías de Grupo de experimentación.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es 05.

Nivel de significancia: 95%; $\alpha = 0.05$.

p-valor de la prueba de Kruskal-Wallis: 0.000

El p-valor es menor que α ; por lo tanto, se rechaza la H₀ y se acepta la alterna (H₁).

Conclusión:

- Si hay diferencias en la distribución del número de úlceras gástricas entre los grupos de experimentación. Por lo tanto, también se concluye que hay diferencias del promedio del número de úlceras gástricas entre los grupos de experimentación.
- Es necesario evaluar si esas diferencias se deben a los tratamientos empleados (extractos de la planta, omeprazol). Para ello se realizará un análisis Pos-Hoc.

Análisis Post-Hoc del número de úlceras según grupo de experimentación.

Se realizará la prueba de Games-Howell debido a que las varianzas del número de úlceras entre grupos de experimentación resultaron no ser homogéneas (Item 4 del reporte estadístico). Extrayendo los resultados más importantes del cuadro de Games-Howell.

Grupo de experimentación (I)	Grupo de experimentación (J)	Sig.	Interpretación
Suero fisiológico (4 mL/kg)	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 100 mg/kg	0,116	Similitud estadística
	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 200 mg/kg	0,668	Similitud estadística
Indometacina 80 mg/kg + Omeprazol 20 mg/kg	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 100 mg/kg	0,116	Similitud estadística
	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 200 mg/kg	0,668	Similitud estadística
Indometacina 80 mg/kg	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 400 mg/kg	1	Similitud estadística
Indometacina 80 mg/kg + EEBL 100 mg/kg	Suero fisiológico (4 mL/kg)	0,116	Similitud estadística
	Indometacina 80 mg/kg + Omeprazol 20 mg/kg	0,116	Similitud estadística
	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 200 mg/kg	0,346	Similitud estadística
	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 400 mg/kg	0,092	Similitud estadística
Indometacina 80 mg/kg + EEBL 200 mg/kg	Suero fisiológico (4 mL/kg)	0,668	Similitud estadística
	Indometacina 80 mg/kg + Omeprazol 20 mg/kg	0,668	Similitud estadística
	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 100 mg/kg	0,346	Similitud estadística
Indometacina 80 mg/kg + EEBL 400 mg/kg	Indometacina 80 mg/kg	1	Similitud estadística
	Indometacina 80 mg/kg + EEBL 100 mg/kg	0,092	Similitud estadística

Conclusión:

- La cantidad de úlceras obtenidas luego del tratamiento con extracto etanólico de *Baccharis latifolia* en concentraciones de 100 mg/kg y 200 mg/kg es estadísticamente la misma comparada con el tratamiento de Omeprazol. Ambos tratamientos son similares estadísticamente a la cantidad de úlceras obtenidas de un estómago sano (Suero fisiológico 4 mL/kg).
- La cantidad de úlceras obtenidas luego del tratamiento con extracto etanólico de *Baccharis latifolia* en concentración de 400 mg/kg es estadísticamente la misma comparada con un estómago enfermo de úlcera gástrica (Indometacina 80 mg/kg).

9.4. Identificación taxonómica

 VICERRECTORADO DE INVESTIGACION Y POSGRADO	 UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO MUSEO DE HISTORIA NATURAL	
"Año del Diálogo y Reconciliación Nacional"		
CONSTANCIA N° 211-USM-2018		
EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:		
La muestra vegetal (rama fértil), recibida de Jacqueline Rosa Angela Aquino Aquino y Julio César Zavala Julcarima, de la Facultad de Farmacia Y Bioquímica, de la Universidad María Auxiliadora; ha sido estudiada y clasificada como: <i>Baccharis latifolia</i> (Ruiz & Pav.) Pers. y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1981):		
DIVISION: MAGNOLIOPHYTA		
CLASE: MAGNOLIOPSIDA		
SUB CLASE: ASTERIDAE		
ORDEN: ASTERALES		
FAMILIA: ASTERACEAE		
GENERO: Baccharis		
ESPECIE: <i>Baccharis latifolia</i> (Ruiz & Pav.) Pers.		
Nombre vulgar: "Chilca". Determinado por: Blgo. Severo Baldeón Malpartida		
Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.		
Lima, 31 de mayo de 2018		
		
 MAG. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)		
ACE/ddb		
<i>Av. Arenales 1256, Jesús María Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú</i>	<i>Teléfono: 619-7000 anexo 5701, 5703, 5704</i>	<i>E-mail: museohn@unmsm.edu.pe http://museohn.unmsm.edu.pe</i>

Validación de los instrumentos

ANEXO N° VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

	Menos de 50	50	60	70	80	90	100
1. ¿En qué porcentaje estima Usted que con esta prueba se logrará el objetivo propuesto?	()	()	()	()	()	<input checked="" type="radio"/>	()
2. ¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?	()	()	()	()	()	<input checked="" type="radio"/>	()
3. ¿Qué porcentaje de los ítems planteados son suficientes para lograr los objetivos?	()	()	()	()	()	<input checked="" type="radio"/>	()
4. ¿En qué porcentaje, los ítems de la prueba son de fácil comprensión?	()	()	()	()	()	<input checked="" type="radio"/>	()
5. ¿En qué porcentaje los ítems siguen una secuencia lógica?	()	()	()	()	()	<input checked="" type="radio"/>	()
6. ¿En qué porcentaje valora Usted que con esta prueba se obtendrán datos similares en otras muestras?	()	()	()	()	()	<input checked="" type="radio"/>	()

SUGERENCIAS

1. ¿Qué ítems considera Usted que deberían agregarse?

.....

2. ¿Qué ítems considera Usted que podrían eliminarse?

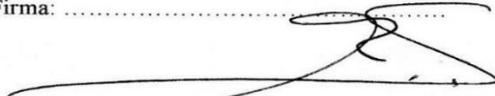
.....

3. ¿Qué ítems considera Usted que deberán reformularse o precisarse mejor?

.....

Fecha: 08 MARZO 2019

Validado por: D.R. Randall Samuino J.

Firma: 

ANEXO N°

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

	Menos de 50	50 – 60 – 70 – 80 – 90 – 100
1. ¿En qué porcentaje estima Usted que con esta prueba se logrará el objetivo propuesto?	()	() () () () () (/)
2. ¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?	()	() () () () () (/)
3. ¿Qué porcentaje de los ítems planteados son suficientes para lograr los objetivos?	()	() () () () () (/)
4. ¿En qué porcentaje, los ítems de la prueba son de fácil comprensión?	()	() () () () () (/)
5. ¿En qué porcentaje los ítems siguen una secuencia lógica?	()	() () () () () (/)
6. ¿En qué porcentaje valora Usted que con esta prueba se obtendrán datos similares en otras muestras?	()	() () () () () (/)

SUGERENCIAS

1. ¿Qué ítems considera Usted que deberían agregarse?

.....

2. ¿Qué ítems considera Usted que podrían eliminarse?

.....

3. ¿Qué ítems considera Usted que deberán reformularse o precisarse mejor?

.....

Fecha: 11-03-2019

Validado por: Mg. Víctor Humberto Chero Pacheco

Firma: 