



UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER

Escuela de Posgrado

Tesis

**Seguridad y Actividad Antiulcerosa de la savia
liofilizada de la *Musa acuminata colla* (plátano de
seda) en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro**

Para optar el grado académico de:

DOCTOR EN SALUD

AUTOR

Nesquen José Tasayco Yataco

2017

**SEGURIDAD Y ACTIVIDAD ANTIULCEROSA DE LA SAVIA
LIOFILIZADA DE LA *Musa Acuminata* COLLA (PLÁTANO DE
SEDA) EN RATAS INDUCIDAS A ÚLCERA GÁSTRICA E IN VITRO**

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Investigación de nuevas sustancias activas con fines terapéuticos

Asesora: Dra. Juana Elvira Chávez Flores

DEDICATORIA

A mí adorada familia por su constante apoyo y ser mi estímulo para seguir adelante

Nesquen

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Norbert Wiener, por darme la oportunidad de realizar los estudios de Posgrado y permitirme ser mejor profesional

A mi asesor de tesis Dra. Juana Elvira Chávez Flores, por sus sabias enseñanzas y permitirme ser analista, crítico e investigador en el desarrollo del presente trabajo de investigación

El Autor

ÍNDICE GENERAL

	Pág
Portada	i
Título	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice General	v
Índice de Tablas	viii
Índice de Figuras	x
Resumen	xi
Abstract	xii
Introducción	xiii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1. Descripción de la realidad problemática	1
1.2. Identificación y formulación del problema	3
1.2.1. Problema general	3
1.2.2. Problemas específicos	4
1.3. Objetivos de la investigación	4
1.3.1. Objetivo general	4
1.3.2. Objetivos específicos	4
1.4. Justificación de la investigación	5
1.5. Limitaciones de la investigación	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1. Antecedentes de la investigación	6
2.1.1. Antecedentes internacionales	6

2.1.2. Antecedentes nacionales	12
2.2. Bases legales	15
2.2.1. Normas nacionales	15
2.2.2. Normas internacionales	16
2.3. Bases teóricas	16
2.3.1. Úlcera gástrica	16
2.3.2. <i>Musa acuminata Colla</i>	27
2.3.3. Metabolitos secundarios de las Plantas	31
2.4. Formulación de hipótesis	36
2.4.1. Hipótesis general	36
2.4.2. Hipótesis específicos	37
2.5. Operacionalización de variables e hipótesis	37
2.6. Definición de términos básicos	39
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	42
3.1. Tipo y nivel de la investigación	42
3.2. Diseño de la investigación	42
3.3. Población y muestra de la investigación	50
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	51
3.5. Técnicas de procesamiento de datos y análisis estadístico	55
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	56
4.1. Procesamiento de datos: Resultados	56
4.2. Prueba de hipótesis	65
4.3. Discusión de los resultados	67
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	72
5.1. Conclusiones	72

5.2. Recomendaciones	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
ANEXOS	82
Anexo 1: Clasificación taxonómica de <i>Musa acuminata Colla</i>	82
Anexo 2: Matriz de consistencia	83
Anexo 3: Análisis descriptivo de la variación de peso corporal durante 28 días de tratamiento	85
Anexo 4: Análisis descriptivo de la variación de química sanguínea durante 28 días de tratamiento	86
Anexo 5: Análisis descriptivo de la variación de datos hematológicos durante 28 días de tratamiento	87
Anexo 6: Análisis ANOVA de la actividad antiulcerosa de la <i>Musa acuminata Colla</i> en estudio in vivo	88
Anexo 7: Análisis de comparaciones múltiples prueba de post hoc	89

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág
Tabla 1. Tratamiento de erradicación del <i>Helicobacter pylori</i>	22
Tabla 2. Farmacocinética, dosis y vía de administración de los IBP	23
Tabla 3. Farmacocinética, dosis y vía de administración de los Antihistamínicos H ₂	24
Tabla 4. Escala de Marhuenda	48
Tabla 5. Determinación de los principales grupos de metabolitos secundarios	51
Tabla 6. Evaluación de toxicidad aguda oral: Determinación de la DL ₅₀	51
Tabla 7. Valores del peso corporal durante el ensayo de Toxicidad oral a dosis repetidas durante 28 días	52
Tabla 8. Valores de los parámetros hematológicos luego de 28 días de tratamiento	52
Tabla 9. Valores de parámetros de química sanguínea luego de 28 días de tratamiento	53
Tabla 10. Valores de peso relativo de órganos luego de 28 días de tratamiento	53
Tabla 11. Lectura de observaciones de tejidos de estómago de ratas	54
Tabla 12. Actividad antiulcerosa de la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda) en ratas con inducción a úlcera gástrica	54
Tabla 13. Actividad de la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda) frente al <i>Helicobacter pylori</i>	55
Tabla 14. Compuestos presentes en la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda) y sus fracciones (evaluación cualitativa, de acuerdo a reacción de color y precipitación)	57
Tabla 15. Porcentaje de mortalidad obtenido con la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda)	57
Tabla 16. Variación en el peso corporal durante el ensayo con tratamiento diario de 300 mg/Kg de savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> (Plátano de seda)	59
Tabla 17. Variaciones en los parámetros hematológicos después de 28 días	60

	de tratamiento diario con 300 mg/Kg de savia liofilizada de <i>Musa acuminata Colla</i> (Plátano de seda)	
Tabla 18.	Variaciones en los parámetros de química sanguínea después de 28 días de tratamiento diario con 300 mg/Kg de <i>Musa acuminata Colla</i> (Plátano de seda)	61
Tabla 19.	Variaciones de peso relativo de órganos después de 28 días de tratamiento diario con 300 mg/Kg de savia Liofilizada de <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda)	62
Tabla 20.	Lectura de las observaciones de la actividad antiulcerosa de la <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda) en un modelo experimental de úlcera gástrica inducida por indometacina	63
Tabla 21.	Actividad antiulcerosa de la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda)	64
Tabla 22.	Actividad de la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda) frente al <i>Helicobacter pylori</i> estudio <i>in vitro</i>	65

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág
Figura 1.	Comportamiento de mortalidad de animales de experimentación según dosis de savia liofilizada de <i>Musa acuminata Colla</i>	58
Figura 2.	Comportamiento del peso corporal de ratas machos durante 4 semanas de estudio	59
Figura 3.	Comportamiento del peso corporal de ratas hembras durante 4 semanas de estudio	60

RESUMEN

El objetivo fue determinar en la medida en que la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* incide en la seguridad y actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro. La seguridad se evaluó a dosis única en ratones albinos y a dosis repetidas durante 28 días en ratas Holtzmann. La actividad antiulcerosa se evaluó en ratas inducidas a úlcera gástrica con indometacina 80 mg/Kg vía oral. En el estudio in vitro se evaluó la actividad frente al *Helicobacter pylori*. Resultados; la dosis letal media fue de 10000 mg/Kg, el ensayo de toxicidad a dosis repetidas no mostró síntomas tóxicos ni cambios significativos en los parámetros hematológicos y química sanguínea. La dosis de 800 mg/Kg en la actividad antiulcerosa produjo una inhibición del 86% comparado con el grupo control que obtuvo 65% de inhibición; la actividad frente al *Helicobacter pylori* en concentraciones de savia liofilizada de 1000 ug/mL, 500 ug/mL, 250 ug/mL y 125 ug/mL resultó ser inactivo, la actividad antiulcerosa probablemente se debe a la presencia de taninos, alcaloides y flavonoides. Concluyéndose que la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* ha evidenciado ser seguro y tener actividad antiulcerosa en ratas pero no tienen actividad in vitro frente al *Helicobacter pylori*.

Palabras clave: *Musa acuminata Colla*, antiulceroso, toxicidad, *Helicobacter pylori*

ABSTRACT

The objective was to determine to the extent that the lyophilized sap of *Musa acuminata Colla* affects the safety and antiulcer activity in rats induced gastric ulcer and in vitro. Safety was evaluated at single dose in albino mice and at repeated doses for 28 days in Holtzmann rats. Anti-ulcer activity was evaluated in rats induced gastric ulcer with indomethacin 80 mg / kg orally. In the in vitro study the activity against *Helicobacter pylori* was evaluated. Results; The mean lethal dose was 10000 mg / kg, the repeated dose toxicity test showed no toxic symptoms or significant changes in hematological parameters and blood chemistry. The 800 mg/Kg dose in the antiulcer activity produced 86% inhibition compared to the control group which obtained 65% inhibition; The activity against *Helicobacter pylori* at concentrations of lyophilized sap of 1000 ug / mL, 500 ug / mL, 250 ug / mL and 125 ug / mL was found to be inactive, antiulcer activity is probably due to the presence of tannins, alkaloids and flavonoids. Concluding that lyophilized sap of *Musa acuminata Colla* has been shown to be safe and have antiulcer activity in rats but have no in vitro activity against *Helicobacter pylori*.

Key Words: *Musa acuminata*, antiulcer, toxicity, *Helicobacter pylori*

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo surgió por la alta prevalencia existente en la población de la enfermedad de úlcera gástrica o gastritis crónica, hasta hace poco se creía que la úlcera aparecía cuando los factores agresivos (ácido clorhídrico, pepsina y sales biliares) superaban los factores defensivos de la mucosa (mucus, bicarbonato, flujo sanguíneo y restauración epitelial). Actualmente se cree que la principal causa de la úlcera es la colonización del tracto gastrointestinal del *Helicobacter pylori*, causa más de 90% de las úlceras duodenales y más de 80% de las úlceras gástricas, de modo que ciertos factores externos o psicológicos sólo son agentes precipitantes y que potencian el efecto del microorganismo sobre la secreción del ácido. La prevalencia del *Helicobacter pylori* difiere en el mundo, llegando hasta 50% en los países desarrollados y cerca del 90% en los países en vías de desarrollo. La creciente resistencia del *Helicobacter pylori* a los antibióticos induce el fracaso de la terapia de erradicación, por lo que se pretende modificar no solo la duración de la misma sino el régimen de antibióticos, los esquemas existentes presentan tasas de resistencia cada vez más altas. Existen múltiples regímenes para tratar la infección por *Helicobacter pylori*, sin embargo, no ha sido definido el tratamiento óptimo. Su efectividad se ha visto cada vez más comprometida debido a la aparición de cepas resistentes, así como por la mala adherencia al tratamiento. Para atender dicha problemática se hizo una exhaustiva búsqueda de bases teóricas sólidas.

Estas bases teóricas fueron complementadas por otras experiencias que han permitido orientar la propuestas de buscar nuevas alternativas de tratamiento mediante el uso de productos naturales como es nuestro caso la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda).

Para determinar la actividad antiulcerosa se diseñó una metodología de estudio pre clínico in vivo e in vitro, empleando técnicas y métodos sustentados en estudios previos de investigaciones nacionales e internacionales que garantizan la confiabilidad de los datos obtenidos. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal experimental del tipo “casos y controles”; estuvo orientada a evaluar la seguridad y

actividad antiulcerosa de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* en ratas inducidas a úlcera gástrica y actividad frente a *Helicobacter pylori*. Se realizó estudio de toxicidad aguda en ratones y toxicidad subaguda a dosis repetidas en ratas cepa Holtzmann, la actividad antiulcerosa se evaluó en ratas inducidas a úlcera gástrica y la actividad frente a *Helicobacter pylori* se realizó en estudio in vitro.

Luego de la aplicación del diseño y metodología se puede evidenciar que la savia liofilizada es una sustancia no tóxica; y en el ensayo de toxicidad a dosis repetidas no mostró síntomas tóxicos ni cambios significativos en parámetros hematológicos y química sanguínea. La dosis de 800 mg/Kg en la actividad antiulcerosa produjo una inhibición del 86% comparado con el grupo control que obtuvo 65% de inhibición, frente al *Helicobacter pylori* la concentración de savia liofilizada de *Musa acuminata Colla* de 1000 ug/mL, 500 ug/mL, 250 ug/mL y 125 ug/mL mostró no tener actividad. La actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica probablemente se debe a la presencia de taninos y flavonoides.

La presente investigación consta de 5 capítulos cuyo contenido se describe a continuación:

Capítulo I: Planteamiento del problema, se describe la situación problemática de la úlcera gástrica o gastritis crónica y la alta prevalencia de infección y resistencia al tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori* tomando de apoyo otros trabajos de investigación que fueron fundamentales para relevar la importancia del problema planteado. Se propuso una hipótesis general y tres hipótesis específicas del cual se estableció la relación entre las variables de estudio del presente trabajo de investigación. En cuanto a los objetivos estos permitieron mejorar el conocimiento de la seguridad y propiedades terapéuticas antiulcerosa de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* en estudio in vivo e in vitro.

Capítulo II: Marco teórico, se describe los antecedentes internacionales y nacionales así como la fundamentación científica y teórica importantes para el presente trabajo de investigación.

Capítulo III: Metodología, donde se detallan los conceptos, las características y aspectos principales tanto de la variable dependiente como independiente. Contiene los planteamientos metodológicos que sigue la investigación destacando los estudios de toxicidad, la actividad antiulcerosa en ratas y estudio frente al *Helicobacter pylori* en ensayo in vitro, se seleccionó la técnica de observación directa y las fichas de observación como instrumento de medición además el método de análisis de datos.

Capítulo IV: Presentación y análisis de resultados, se hace un recorrido por lo que fue el desarrollo de la investigación y su credibilidad, describiendo los resultados mediante un análisis e interpretación de los mismos. Se presentan los resultados en tablas y gráficas con sus respectivo comentario e interpretación, los resultados se expresan en media aritmética y desviación estándar, se discuten los resultados obtenidos.

Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones, se aborda una síntesis de las conclusiones más relevantes obtenidas en el trabajo de investigación. Además se detallan algunas sugerencias para continuar con el estudio a nivel clínico y/o en otras condiciones experimentales.

En las referencias bibliográficas, se detallan los libros, publicaciones científicas nacionales e internacionales utilizados para la búsqueda de la información para el presente trabajo de investigación.

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

En atención a la línea de investigación de la Escuela de Posgrado de la Universidad Privada Norbert Wiener sobre investigación de nuevas sustancias activadas con fines terapéuticos, se ha realizado la presente investigación, Seguridad y Actividad Antiulcerosa de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro para lograr mejorar los niveles de conocimiento referidos a la planta del plátano de seda en relación a la úlcera gástrica.

La úlcera gástrica es una erosión del tracto gastrointestinal que se extiende a través de la submucosa hasta la muscularis mucosa. Hasta hace poco se creía que la úlcera aparecía cuando los factores agresivos (ácido clorhídrico, pepsina y sales biliares) superaban los factores defensivos de la mucosa (mucus, bicarbonato, flujo sanguíneo y restauración epitelial). Actualmente se cree que la principal causa de la úlcera es la colonización del tracto gastrointestinal del *Helicobacter pylori*, de modo que ciertos factores externos o psicológicos sólo son agentes precipitantes y que potencian el efecto del microorganismo sobre la secreción del ácido.¹

La prevalencia del *Helicobacter pylori* difiere en el mundo, llegando hasta 50% en los países desarrollados y cerca del 90% en los países en vías de desarrollo.² En los primeros se está observando una marcada disminución de las enfermedades asociadas a esta infección (úlcera gástrica, úlcera duodenal, y gastritis crónica activa). Esta disminución se ha asociado con múltiples cambios, incluyendo mejoría en la disposición de excretas, cloración del agua, preparación higiénica de alimentos, disminución del hacinamiento y educación.³ En los países en vías de desarrollo hasta el momento no se ha reportado la variación

de la prevalencia de esta infección en el tiempo y los fenómenos epidemiológicos asociados. La alta prevalencia de la infección en los países en vías de desarrollo se ha asociado con las pobres condiciones sanitarias,⁴ observación apoyada por la aparente transmisión fecal-oral de la infección, la alta prevalencia en los niveles socioeconómicos más bajos de la población y el rol del agua en la propagación de la bacteria.^{5,6} Se ha encontrado al *Helicobacter pylori* en el agua para consumo humano^{5,6} y en aguas servidas, identificándose como factores de riesgo para adquirir la infección, el consumo de vegetales crudos irrigados con aguas servidas no tratadas y en el Perú el consumir agua procedente de la Atarjea, central de procesamiento desde donde se distribuye el agua a toda la ciudad de Lima.⁶

La creciente resistencia del *Helicobacter pylori* a los antibióticos induce el fracaso de la terapia de erradicación, por lo que se pretende modificar no solo la duración de la misma sino el régimen de antibióticos, los esquemas existentes presentan tasas de resistencia cada vez más altas. Existen múltiples regímenes para tratar la infección por *Helicobacter pylori*, sin embargo, no ha sido definido el tratamiento óptimo.^{7,8} Su efectividad se ha visto cada vez más comprometida debido a la aparición de cepas resistentes, así como por la mala adherencia al tratamiento.⁹ Las resistencias a amoxicilina y a metronidazol se han mantenido relativamente estables, mientras que la resistencia a claritromicina ha ido en aumento, lo que se considera un factor de riesgo importante de fracaso de los regímenes que la contienen.^{7,9}

En nuestro país el uso de plantas medicinales con atributos antiulcerosos es muy difundido, y por ello se han llevado a cabo diferentes estudios sobre su acción farmacológica; como ejemplo tenemos a *Buddleia globosa* (carbol bola naranja),¹⁰ *Piper angustifolium*

(matico),^{11,12} *Croton palanostigma* (sangre de grado), *Aloe vera* (sábila).¹³

Para inducir úlcera gástrica a ratas se han empleado diferentes técnicas, por ejemplo se ha empleado alcohol 96% administrado por vía orogástrica, mediante canulación, a dosis de 10mL/Kg.¹⁴ El alcohol es una molécula con gran capacidad de incrementar el estrés oxidativo celular, a nivel de los tejidos, incrementa la apoptosis celular, que es uno de los principales tipos de muerte celular, además de inflamación y necrosis, especialmente gástrica y hepática.¹⁵ La indometacina en dosis superiores a 50 mg/Kg de peso produce lesiones lineales, engrosamiento y dilatación del intestino delgado, adhesiones, obstrucción parcial, inflamación granulomatosa transmural aguda y crónica, absceso en las criptas y fibrosis.¹⁶

Existen fármacos estándares para el tratamiento de úlceras gástricas, con reconocidos efectos adversos y acceso limitado debido a su costo.¹⁷ Sin embargo es necesario investigaciones que permitan incorporar productos naturales alternativos de bajo costo, que puedan ser una opción terapéutica en el tratamiento de las úlceras gástricas con la menor cantidad de efectos adversos. Para este fin es necesario promover investigaciones que busquen obtener productos a base de materia prima vegetal. Para ello es necesario investigaciones en modelos animales de experimentación, para generar sustratos científicos que posteriormente permitan el uso en seres humanos.

1.2. Identificación y formulación del problema

1.2.1. Problema general

1. ¿En qué medida la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* incide en la seguridad y actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro?

1.2.2. Problemas específicos

1. ¿La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* desarrolla seguridad en ratones y ratas?
2. ¿La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* desarrolla actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica?
3. ¿La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* no desarrolla actividad frente al *Helicobacter pylori* en estudio in vitro?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

1. Determinar en la medida en que la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* incide en la seguridad y actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro

1.3.2. Objetivos específicos

1. Determinar en la medida en que la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* desarrolla seguridad en ratones y ratas
2. Determinar en la medida en que la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* desarrolla actividad antiulcerosa en ratas inducida a úlcera gástrica
3. Determinar en la medida en que la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* no desarrolla actividad frente al *Helicobacter pylori* en estudio in vitro

1.4. Justificación de la investigación

El presente trabajo pretende contribuir con el conocimiento sobre la actividad de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) en el tratamiento de la úlcera gástrica y su actividad in vitro frente al *Helicobacter pylori* que es la principal causa de esta enfermedad, contribuyendo así a dar una respuesta al aumento de resistencia a los antibióticos disponibles en los esquemas actuales de tratamiento proponiendo una nueva alternativa de tratamiento. Se pretende proporcionar evidencias científicas sobre el uso terapéutico en la úlcera gástrica de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) en la población y orientar su producción con fines terapéuticos. Serán beneficiados con los resultados del presente trabajo de investigación la industria farmacéutica y la comunidad científica y estimular futuras investigaciones para beneficio de los pacientes que sufren de úlcera gástrica al brindar sustento científico sobre el uso seguro de la planta en estudio y beneficio de los productores y comercializadores de *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) porque al demostrar su efectividad se generará mayor demanda de compra.

1.5. Limitaciones de la investigación

1.5.1. Limitación Interna: La presente investigación limita sus resultados en la medida que los datos obtenidos son válidos sólo para la muestra en estudio no pudiendo extenderse a otras muestras similares sin el control de las variables en estudio

1.5.2. Limitación externa: Referidas en torno a lo siguiente; disponibilidad presupuestaria y la obtención de recursos económicos para la ejecución del programa experimental y otros recursos materiales, disponibilidad de tiempo para recolección de datos y búsqueda de información, así como establecer las coordinaciones administrativas a fin de aplicar la variable independiente.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Agama-Acevedo E, et al.¹⁸ 2016. Potencial de la harina de cáscara de plátano (*Musa paradisiaca*) como una fuente de fibra dietética y compuesto antioxidante. Estudiaron la composición química, las fracciones y composición de la fibra dietética, la cantidad de polifenoles y su capacidad antioxidante de la harina de cáscara de plátano (HCP). La cáscara de plátano verde se obtiene cuando la pulpa se utiliza en un proceso posterior tal como el aislamiento del almidón o la producción de harina. El principal componente de la fibra dietética en la fracción insoluble fue la celulosa y en menor cantidad la hemicelulosa y lignina. El ácido urónico, de los monosacáridos ácidos, predominó en la fracción insoluble, mientras que en la fracción soluble fue la manosa. Encontraron una cantidad baja de polifenoles extraíbles, pero mostraron alta capacidad antioxidante. La HCP con mayor contenido de fibra dietética, alta capacidad antioxidante y características funcionales, podría ser utilizada como ingrediente funcional para la elaboración de alimentos

Eleazu C, et al.¹⁹ 2016. Efecto de la malanga (*Colocasia esculenta*), el plátano verde (*Musa paradisiaca*) o su combinación sobre la hemoglobina glucosilada, enzimas lipogénesis y el metabolismo lipídico de ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina. Evaluaron las acciones de hipoglucemia y antihiperlipidémico del plátano verde *Musa paradisiaca* y malanga *Colocassia esculenta* en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (65 mg/Kg de peso corporal) Doce días después de la inducción de estreptozotocina, los respectivos grupos de ratas diabéticas fueron alimentados con malanga (810 g/Kg), el plátano verde (810 g/Kg), y el plátano verde + malanga (405:405 g/Kg) durante 28 días. Encontraron que el plátano verde por sí solo de forma significativa ($p < 0,05$) mejoran los

pesos corporales (18,89 y 19,95%, respectivamente) disminuye los parámetros bioquímicos en comparación con las de los controles de estreptozotocina (31,21% de disminución). Mientras la combinación de malanga y plátano verde significativamente ($p < 0,05$) mejoró los parámetros bioquímicos de las ratas (excepto HbA1C). Las muestras de alimento contenían cantidades considerables de saponinas, alcaloides, flavonoides y taninos. Concluyen que el plátano verde mejora la acción hipoglucemiante y antihiperlipidémico de su combinación con malanga.

Delchier J, et al.²⁰ 2014. Uso de una formulación de combinación de Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina con Omeprazol como terapia de rescate para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Evaluaron la erradicación del *Helicobacter pylori* con una terapia cuádruple con Subcitrato de Bismuto 140 mg, Metronidazol 125 mg y Tetraciclina 125 mg cuatro veces al día y Omeprazol 20 mg dos veces al día, durante 10 días mediante un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo. El criterio de valoración del *Helicobacter pylori* fue la prueba de aliento con urea ≥ 28 días después del tratamiento. Encontraron que las tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* variaron de 93,2% a 93,8% en los sujetos en estudios. Observaron la resistencia a Metronidazol en 16/49 (32,7%) sujetos y resistencia a la Claritromicina en 31/49 (63,3%) sujetos. Treinta y tres sujetos (67,3%) informaron 87 eventos adversos, y sólo uno (2%) interrumpió el estudio de un evento adverso. Esto demuestra que un régimen cuádruple de Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina más Omeprazol produce una alta tasa de erradicación de *Helicobacter pylori*. Este régimen basado en bismuto ofrece una opción eficaz como terapia de rescate.

Cruz-Herrera, et al.²¹ 2013. Principales indicaciones para el tratamiento de erradicación contra *Helicobacter pylori* y evaluación de tres esquemas de tratamiento. Compararon tres esquemas de tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*: Inhibidor de Bomba de Protones, Claritromicina,

Amoxicilina (ICA) 66,3%; Inhibidor de Bomba de Protones, Levofloxacino, Amoxicilina (ILA) 18,5%; e Inhibidor de Bomba de Protones, Metronidazol, Amoxicilina (IMA) 15,1%. Hubo efectividad similar entre ICA versus ILA. La erradicación con ICA fue superior al comparar con IMA; así como ILA versus IMA. El tratamiento menor a 10 días se asoció a falla en la erradicación. Concluyen que ICA e ILA son terapias aceptables.

Según los resultados de los esquemas de tratamiento estudiados indican que no existe tratamiento que erradiquen al 100% la infección producida por *Helicobacter pylori*, el cual es motivo de buscar nuevas alternativas de tratamiento sobre todo de sustancias activas obtenidas de productos naturales.

Llano R, et al.²² 2013. Evaluación para comparar dos esquemas de terapia estándar (7 frente a 10 días) contra *Helicobacter pylori*, con seguimiento clínico a 1 año. Compararon dos esquemas de tratamiento estándar de 7 días (grupo 1) frente a 10 días (grupo 2) con Omeprazol 20 mg más Amoxicilina 1 g y Claritromicina 500 mg, todos por vía oral (VO) cada 12 horas en pacientes con dispepsia no ulcerosa (DNU) y dispepsia ulcerosa (DU). La tasa de erradicación fue similar para ambos grupos independiente del grado de infección por *Helicobacter pylori* y no se encontraron diferencias en el grado de infección y la presencia de DNU o DU. Concluyen que la terapia estándar durante 7 o 10 días es insuficiente para la erradicación del *Helicobacter pylori*, independiente del grado de infección por este microorganismo o del tipo de hallazgo endoscópico (DNU o DU). Ambas terapias mostraron unas tasas de erradicación subóptimas y una pobre respuesta clínica al año de seguimiento en el grupo con DNU.

Gómez Z, et al.²³ 2013. Comparación de la terapia secuencial de la triple terapia estándar en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Compararon las tasas de erradicación y los efectos colaterales de la terapia secuencial (TS) versus la terapia triple estándar (TTE). Al finalizar el estudio se incluyeron

165 pacientes, 85 en el grupo de TTE y 80 en el grupo de TS. En el grupo A (TTE), completaron el tratamiento 60 de 80 (75%) y en estos la infección fue erradicada en 51, dando una eficacia por protocolo de 85% y por intención de tratar de 63,75%. En el grupo de TS completaron el tratamiento 70 pacientes de 85 (82%) y en estos la infección fue erradicada en 53, dando una eficacia por protocolo de 75% y por intención de tratar de 62%. Concluyen que existió una baja tasa de éxito tanto con la TTE como con la TS, utilizando medicamentos genéricos.

Se recomienda realizar estudios similares usando medicamentos originales e investigar la resistencia a los antimicrobianos en la población de estudio.

Malferteine P, et al.²⁴ 2013. Erradicación de *Helicobacter pylori* es beneficioso en el tratamiento de la dispepsia funcional. Evaluaron si la erradicación de *Helicobacter pylori* conduce a un alivio a largo plazo de los síntomas de la dispepsia funcional. Los pacientes con dispepsia funcional fueron aleatorizados para recibir tratamiento doble ciego; dos veces al día 30 mg de Lansoprazol, 1000 mg de Amoxicilina y 500 mg de Claritromicina durante 7 días (grupo L), dos veces al día 15 mg de Lansoprazol, 1000 mg de Amoxicilina y 500 mg de Claritromicina durante 7 días (grupo AC), o una vez al día 15 mg de Lansoprazol durante 14 días (grupo LP). La dispepsia y el reflujo fueron controlados durante 12 meses. Hallaron un beneficio estadísticamente significativo en términos de alivio de los síntomas del grupo L, grupo AC ($P = 0,0068$) en comparación con el grupo LP. Cuando todos los pacientes de los dos grupos de terapia de erradicación se consideraron en conjunto, la erradicación exitosa tuvo un beneficio significativo en cuanto a la ausencia total de síntomas ($p < 0,04$). El estudio sugiere que la infección por *Helicobacter pylori* causa síntomas dispépticos en pacientes con dispepsia funcional, y que estos pacientes pueden obtener un beneficio sintomático a largo plazo después de la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Malfertheiner P, et al.⁷ 2012. Grupo de estudio europeo, gestión de la infección por *Helicobacter pylori*. Encontraron las tasas de resistencia del *Helicobacter pylori* a los siguientes antibióticos: Amoxicilina (0,5%), Tetraciclina (0,9%), Claritromicina (12%), Levofloxacino (14%) y Metronidazol (28%). Esto demuestra que la tasa de resistencia del *Helicobacter pylori* a Claritromicina, se encuentra todavía por debajo del límite del 15-20% a partir del cual se recomienda no emplear dicho antibiótico empíricamente como tratamiento de primera línea. La tasa de resistencia a Levofloxacino, que se emplea frecuentemente en los tratamientos de segunda línea, es considerable. La resistencia a Metronidazol es elevada y puede reducir la respuesta al tratamiento, aunque podría superarse utilizando dosis y duración adecuadas.

Pérez G, et al.²⁵ 2012. Efecto secuestrador del D-002 sobre radicales oxidrilo en mucosa gástrica. Estudiaron si el D-002 es capaz de capturar el radical hidroxilo in vitro o in vivo en ratas con úlcera gástrica inducida por indometacina. En la experiencia in vitro el D-002 usaron concentraciones entre 0,9 y 1 000 µg/mL. En la experiencia in vivo las ratas se distribuyeron en seis grupos: un control negativo y cinco que recibieron indometacina: un control positivo tratado con el vehículo, tres con D-002 (5 mg/Kg, 25 mg/Kg, y 100 mg/Kg, respectivamente, vía oral) y otro con omeprazol (20 mg/Kg i.p.). Administraron los tratamientos una hora (vehículo y D-002) o 30 min (omeprazol), respectivamente, antes de inducir las úlceras. En ambas experiencias se tomaron alícuotas de mucosa gástrica, y se determinó el daño a la 2-desoxirribosa por el radical hidroxilo. Determinaron que el D-002 (25 mg/Kg y 100 mg/Kg) administrado por vía oral para secuestrar el radical hidroxilo, generado en la mucosa gástrica por la indometacina, puede contribuir a sus efectos antioxidantes y gastroprotectores sobre el daño que los antiinflamatorios no esteroideos producen sobre la mucosa gástrica.

Nisha P, Mini S.²⁶ 2011. Propiedades antioxidantes y antiglicación in vitro del extracto de metanol y sus diferentes fracciones de disolvente de la *Musa paradisiaca*. Estudiaron la actividad antioxidante y antiglicación del extracto metanólico de la inflorescencia de *Musa paradisiaca* y sus diferentes fracciones de disolvente, éter de petróleo, acetato de etilo, butanol, agua y su contenido de compuestos fenólico y de flavonoides. Encontraron que la fracción de acetato de etilo presentó significativamente mayor contenido de compuestos fenólicos totales y presenta mayores propiedades antioxidantes que las otras fracciones.

Boffill C, et al.²⁷ 2008. Efecto gastroprotector del fruto de la *Musa sp* ABB sobre úlceras experimentales inducidas por indometacina. Comprobaron experimentalmente que el fruto de la *Musa sp* ABB tiene efecto gastroprotector, prepararon concentraciones acuosas de 20%, 30% y 40% de la pulpa y la cáscara previamente desecada, molida y tamizada. Las preparaciones fueron administradas 30 minutos antes de administrar indometacina y los animales fueron sacrificados 5 horas después de la inducción de la úlcera, hallaron que las preparaciones de la pulpa y la cáscara presentaron efectos gastroprotectores, la pulpa fue más efectiva, atribuyeron a esta actividad a la presencia de taninos y alcaloides.

Boffill C, et al.²⁸ 2007. Actividad gastroprotectora de la *Musa sp* ABB sobre úlceras inducidas por etanol. Comprobaron experimentalmente la actividad gastroprotectora atribuida al fruto de la *Musa sp* ABB sobre úlceras inducidas por etanol en ratas Sprague Dawley machos, empleando suspensiones acuosas de la cáscara y la pulpa en concentraciones de 200mg/100g, 300mg/100g y 400mg/100g, que fueron administrado por vía oral 30 minutos antes de administrar el agente ulcerogénico; hallaron que las preparaciones de la pulpa y la cáscara del fruto presentan efecto gastroprotector lo que puede atribuirse al predominio de polifenoles y alcaloides en su composición.

Se recomienda realizar extracto alcohólicos o hidroalcohólicos del fruto e investigar su composición química, actividad gastroprotectora y efectos toxicológicos para ampliar el conocimiento y valorar mejor sus propiedades terapéuticas.

Carbajal D, et al.²⁹ 2005. D-002 (Abexol) sobre la úlcera duodenal inducida por cisteamina. Estudiaron la acción protectora en la úlcera duodenal inducida por cisteamina en ratas del D-002 que es un producto natural aislado y purificado de la cera de abejas (*Apis mellifera*), que consiste en una mezcla bien definida de alcoholes alifáticos primarios. Administraron a Ratas Sprague Dawley hembras por vía oral D-002 (50 a 400 mg/Kg) y cimetidina (200 a 400 mg/Kg) una hora previa a la inyección subcutánea de cisteamina. Los efectos inducidos por D-002 a 200 mg/Kg fueron comparables a los de la cimetidina, a la misma dosis, si bien la eficacia de la cimetidina fue superior, ya que a 400 mg/Kg se observa una mayor inhibición del desarrollo de la úlcera duodenal (76 %). El mecanismo de las úlceras duodenales resulta muy dependiente de ácido, hecho por el cual, fueron necesarias dosis más elevadas de D-002 para observar dicha protección. Concluyen que la administración oral de D-002 a dosis altas (200 y 400 mg/Kg), protege la mucosa gástrica de las úlceras duodenales inducidas por cisteamina, sugiriendo un valor potencial para la terapia de estas úlceras.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Arroyo J, et al.³⁰ 2013. Efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*). Determinaron el efecto gastroprotector y antisecretor del extracto etanólico de las hojas de matico (*Piper aduncum*) en modelos de animales. Para evaluar el efecto gastroprotector utilizaron 220 ratones de la cepa Balb C57, a los cuales se les indujo la formación de úlceras gástricas con indometacina 120 mg/Kg de peso, la gastroprotección se determinó a través de tres aspectos:

inflamación, número de bandas hemorrágicas y número de úlceras. Para evaluar el efecto antisecretor utilizaron 64 ratas machos cepa holtzmann, la antisecreción se realizó con el ensayo de ligazón pilórica, al grupo control se le administró ranitidina 100mg/Kg. Concluyen que en condiciones experimentales los extractos etanólicos, sus fracciones y su fitofármaco son gastroprotectores en ratones y antisecretores en ratas.

Castañeda C, et al.¹⁶ 2013. Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *Lupinus mutabilis sweet* (tarwo, chocho) en ratas. Evaluaron el efecto del extracto acuoso y del extracto metanólico de la semilla de *Lupinus mutabilis sweet* sobre las lesiones producidas en la mucosa gástrica inducido por indometacina administrado por vía oral en dosis de 75 mg/Kg. Utilizaron ratas machos de aproximadamente 250 g de peso. El fármaco patrón utilizado fue la ranitidina vía oral 100 mg/Kg. Las sustancias fueron administradas por vía oral, previo ayuno de 48 horas, media hora antes de la indometacina. A las 5 horas, los animales fueron sacrificados; realizándose la laparotomía para extraer el estómago y observar las lesiones producidas. La observación se realizó por inspección macroscópica directa y microscópica confirmándose estadísticamente la existencia de propiedades antiulcerosas para el extracto acuoso al 10% en cocimiento por 10 minutos, determinaron que la acción protectora parece ser independiente de la secreción de ácido.

Figueroa M, et al.³¹ 2012. Sensibilidad in vitro a Amoxicilina y Claritromicina de *Helicobacter pylori* obtenido de biopsias gástricas de pacientes en zona de bajo riesgo para cáncer gástrico. Investigaron la prevalencia de la infección y la sensibilidad antibiótica in vitro de *Helicobacter pylori* en 203 pacientes con gastritis crónica mediante pruebas histopatológicas y microbiológicas y, además, su resistencia a amoxicilina y claritromicina mediante el método de dilución en agar. Hallaron que la prevalencia de la infección para *Helicobacter pylori* con pruebas histopatológicas y

microbiológicas es de 88,7 % y 84,7 % respectivamente; la prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori* a amoxicilina y claritromicina y a ambos antibióticos, fue de 20,5 %, 19,8 % y 10,96 %, respectivamente. Concluyen que los resultados de este estudio indican que es alta la incidencia de *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina y amoxicilina en pacientes con gastritis crónica. También, se encontraron cepas multirresistentes a claritromicina y amoxicilina.

La infección producida por *Helicobacter pylori* es un problema de salud que debería abordarse con mayor frecuencia y rigurosidad para encontrar la terapia adecuada y erradicarlo al 100%.

Saravia C, et al.³² 2011. Efecto de la savia liofilizada de *Musa acuminata* Colla “plátano de seda” sobre la respuesta inmune de *Mus musculus* BALB/c frente a *Escherichia coli* 0157:H7. Demostraron que inhibe el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, observándose que los halos de inhibición dependen de los volúmenes de la savia.

Huamán O, et al.¹⁴. 2009. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa Orellana* (achiote) en ratas. Evaluaron el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Bixa Orellana* (achiote) en ratas. Usaron ratas machos cepa holtzmann de aproximadamente 190 g de peso, tuvieron un tiempo de adaptación de 7 días, a una temperatura de 20 a 22°C con dieta balanceada y agua ad libitum. Para inducir úlcera gástrica a ratas usaron alcohol 96% vía oral a dosis de 10 mL/Kg, el fármaco patrón utilizado fue Ranitidina 100mg/Kg administrado por vía oral. Concluyen que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bixa Orellana* presenta efecto antiulceroso frente a la injuria con etanol al 96%, tanto a nivel macroscópico como microscópico.

Ortiz M.³³ 2008. Efecto bactericida de la savia de *Musa acuminata* (plátano) utilizada individualmente y en asociación con Kanamicina y Etionamida contra *Mycobacterium tuberculosis* multidrogorresistente en modelo animal. Demostró que la savia acuosa de *Musa acuminata* tiene acción bactericida complementado con la Kanamicina y Etionamida contra *Mycobacterium tuberculosis*. Hallaron que la savia de *Musa acuminata* eliminan los *Mycobacterium tuberculosis* detectables bacteriológicamente observándose la progresión hacia la curación histológica y radiográfica de la tuberculosis pulmonar.

La savia de la *Musa acuminata* resulta ser efectivo al disminuir el riesgo de sufrir el ataque de microorganismos.

Cuba J, et al.³⁴ 2007. Efecto cicatrizante de la savia de plátano *Musa balbisiana Colla* en ratas albinas holtzmann inducidas a úlcera gástrica. Encontraron que la savia de plátano *Musa balbisiana Colla*, posee un efecto cicatrizante en úlceras gástricas inducidas a ratas, a una dosis de 5 mL/Kg al 100%.

2.2. Bases legales

2.2.1. Normas nacionales

La ley General de Salud³⁵ N° 26842 en el ítem XV del título preliminar establece que el estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud. En este sentido es necesario realizar investigaciones como el presente trabajo que pretende contribuir con nueva alternativa de tratamiento para una enfermedad de gran prevalencia en la población como es la úlcera gástrica.

2.2.2. Normas internacionales

En el comentario VI del texto Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas perspectivas del programa regional de bioética de la OPS/OMS establece que se debe prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar al medio ambiente y cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.³⁶

2.3. Bases teóricas

2.3.1. Úlcera gástrica:

Desde una perspectiva clínica, una úlcera es la pérdida de la superficie de la mucosa, visible por endoscopía o radiología, que, además de tener una profundidad inequívoca o visible y una extensión mayor a 5 mm en diámetro, se acompaña de un conjunto de síntomas o signos que indican su presencia. El término enfermedad ulcerosa péptica se refiere a la tendencia a desarrollar úlceras en lugares expuestos a la acción del jugo péptico (ácido y pepsina). La bacteria llamada *Helicobacter pylori* es una de las mayores causas de las úlceras pépticas. Otra causas comunes, son los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE por sus siglas). Es poco común que los tumores cancerosos o no cancerosos en el estómago, duodeno o páncreas causen úlceras. Las úlceras pépticas no son causadas por estrés ni por comer comidas picantes, pero ambas pueden empeorar los síntomas de la úlcera. Fumar y tomar bebidas alcohólicas puede empeorar las úlceras y hasta evitar que sanen.³⁷

2.3.1.1. Úlceras inducidas por antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son fármacos muy efectivos con efecto antiinflamatorio, antipirético y analgésico, ampliamente utilizados en el mundo sobre todo en personas mayores. Su empleo se asocia muy frecuentemente a una amplia gama de reacciones colaterales en: Hígado, riñones, piel, plaquetas, aparato cardiovascular y digestivo. El más comúnmente afectado es este último, en particular estómago y

duodeno. Los AINE inhiben la actividad de la ciclooxigenasa 1 (cox-1) presente en diversos tejidos y que media las reacciones fisiológicas, y la ciclooxigenasa 2 (cox-2) presente en el tejido lesionado. La inhibición de cox-2 media los efectos no deseados de la inflamación, pero la simultánea inhibición de cox-1 ocasiona efectos colaterales que son consecuencia de la disminución en la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos.³⁸ Las propiedades fisicoquímicas y el mecanismo de acción de estos fármacos, están directamente implicados en la patogenia de las lesiones gastrointestinales, es decir, el efecto tóxico de los AINES es doble, por una parte tienen un efecto tóxico local dependiente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, y por otra tienen un efecto tóxico sistémico tras la absorción y activación hepática del fármaco, mediado este por el mecanismo de acción farmacológico que es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas tienen un efecto citoprotector de la mucosa gástrica, ya que aumentan la secreción de mocos, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo y la restauración epitelial; por lo tanto su inhibición altera los mecanismos de protección y permite que los ácidos biliares, la pepsina y el ácido clorhídrico ataquen la mucosa.³⁹

2.3.1.2. Úlcera inducida por *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* desde su descripción original por Warren y Marshal, en 1983, sigue siendo motivo de controversia en la bibliografía internacional, en lo que respecta a su patogenia en gastritis, enfermedad ácido-péptica y malignidad gástrica. La colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* origina la infección bacteriana más frecuente en el mundo, que es la principal causa de enfermedades gastrointestinales en humanos. *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa de forma espiral, que se encuentra en la capa mucosa o adherida al epitelio de la mucosa gástrica. Los estudios serológicos retrospectivos y prospectivos han demostrado que la incidencia de *Helicobacter pylori* aumenta con la

edad. En los países industrializados se detecta poco en individuos menores de 20 años de edad, mientras que en las naciones en vías de desarrollo la incidencia en niños de diez años es superior a 50%, situación que se correlaciona con la incidencia del microorganismo infectante y malas condiciones sanitarias. El único huésped de *Helicobacter pylori* es el hombre y, si bien se ha encontrado en otros mamíferos, sólo en los monos rhesus se ha asociado la gastritis. Se ha encontrado *Helicobacter pylori* en individuos sanos. La incidencia alcanza valores de 40%; sin embargo, a pesar de que no existan síntomas menos de 5% de esas personas tienen histología normal. *Helicobacter pylori* causa más de 90% de las úlceras duodenales y más de 80% de las úlceras gástricas.⁴⁰

La infección por *Helicobacter pylori* es común, sobre todo en países en vías de desarrollo, y usualmente comienza durante la niñez. Los síntomas por lo general no aparecen hasta alcanzar la edad adulta, aunque la mayoría de personas nunca presentan síntomas. *Helicobacter pylori* causa más de la mitad de las úlceras pépticas en todo el mundo. La bacteria causa las úlceras pépticas al dañar el revestimiento mucoso que protege el estómago y el duodeno. El daño al revestimiento mucoso permite que los potentes ácidos estomacales atraviesen el sensible revestimiento debajo del estómago y duodeno. Juntos, el ácido estomacal y *Helicobacter pylori* irritan el revestimiento del estómago, duodeno y causa úlcera. Sin embargo, la mayoría de personas con *Helicobacter pylori* no desarrollan úlceras. Aún se desconoce porque la bacteria causa úlceras en ciertas personas pero no en otras. Es probable, que el desarrollo de la úlcera dependa de las características de la persona infectada; del tipo de cepa de *Helicobacter pylori* presente. No está determinado la manera en que se propaga *Helicobacter pylori*, pero se cree que puede ser transmitido por medio de alimentos o agua contaminados. Las personas pueden contraer la bacteria a través de alimentos que no se lavaron o prepararon adecuadamente, o al beber agua que proviene de un lugar contaminado o sucio. Otros estudios están investigando cómo se propaga la infección de

una persona infectada a una persona no infectada. Los estudios sugieren que al entrar en contacto con la materia fecal o el vómito de una persona infectada, se puede propagar la infección *Helicobacter pylori*.³⁷ En 1991 Peter Klein, del Grupo de Fisiología Gastrointestinal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Universidad Johns Hopkins, y miembros de la Universidad de Baylor hallaron en el agua del consumo humano el DNA del *Helicobacter pylori*, planteando al mundo que el agua era fuente de contagio de esta infección. Posteriormente en el Japón y en los EE.UU. de Norteamérica se confirmaron estos hallazgos. Esto permitió sostener que uno de los mecanismos de infección era el fecal-oral.^{5,6} Estos mismos autores, estudiando la infección en niños de diferentes niveles socioeconómicos y que consumían agua de diversas fuentes, demostraron igual prevalencia de la infección en niños de nivel socioeconómico bajo y alto que consumían agua de la fuente de abastecimiento estatal de Lima Metropolitana, en tanto que los niños de nivel socioeconómico que consumían agua de pozos particulares tenían un porcentaje de infección menor. Analizando 48 muestras de agua procedente de la fuente estatal, tomada de diferentes grifos, hallaron el DNA del *Helicobacter pylori* en 24 muestras, en tanto que la mayoría de muestras de agua de pozos particulares fueron negativas.^{5,6}

2.3.1.3. Síntomas y Signos de la Úlcera Péptica

Los pacientes de úlcera péptica presentan usualmente dolor epigástrico, que los despierta en la madrugada y se atenúa con la ingesta de comidas, sin embargo no son los únicos síntomas a considerar. Más del 90% de los pacientes con úlcera péptica presentan dolor epigástrico ardoroso asociando náuseas, vómitos, tos, meteorismo y en ocasiones pérdida de peso. Este dolor es usualmente localizado, no irradiado, dando inicio cuando el estómago se encuentra vacío, 2 a 5 horas después de la ingesta de comida. El dolor se alivia con la ingesta de comida o con el uso de antiácidos. El 66% de los pacientes con úlcera duodenal y el 33% de

aquellos con úlcera gástrica suelen despertarse entre 12 y 3 am refiriendo dolor epigástrico. Un 46% de los pacientes presenta síntomas de reflujo gastroesofágico como: Pirosis, dolor torácico, disfagia y reflujo.^{41,42} Pacientes con edad avanzada tienen menor probabilidad de presentar síntomas, pero aumentan el riesgo de complicaciones como: Perforación, hemorragia y obstrucción. La sintomatología más común en pacientes mayor a 80 años es la siguiente: Dolor epigástrico (74%), náuseas (24%) y vómitos (20%).⁴¹

2.3.1.4. Pruebas Diagnóstica de la Úlceras

El diagnóstico de úlcera gastroduodenal que suele emplearse es la endoscopia oral. Permite visualizar el nicho ulceroso y valorar sus características morfológicas, localización, estado evolutivo y, además permite la toma de muestras para valorar la infección por *Helicobacter pylori* y la histología de la lesión. La infección de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* puede diagnosticarse mediante métodos invasivos, que precisan de la realización de endoscopia, y no invasivos.⁴³

2.3.1.4.1. Métodos invasivos

a. Histología (biopsia de mucosa gástrica)

Permite identificar *Helicobacter pylori* por su morfología y características microscópicas. Las muestras obtenidas mediante endoscopia, preferiblemente de antro y cuerpo gástricos, se tiñen con hematoxilina-eosina. Este método tiene una sensibilidad del 80-90% y una especificidad del 80%.

b. Prueba de la ureasa en biopsia gástrica

La ureasa del *Helicobacter pylori* desdobla la urea del medio gástrico en amoníaco y CO₂, aumentando con ello el pH. Al introducir una muestra de biopsia gástrica en un contenedor con urea, si esta muestra contiene *Helicobacter pylori* con actividad

ureasa, se producirá una alcalinización del medio y un viraje del color de la solución (de color ámbar a fucsia). En estos momentos se dispone de un test de ureasa rápida que permite diagnosticar la infección por *Helicobacter pylori* en unos pocos minutos. Este método tiene una especificidad del 90% y una sensibilidad del 90-95%.

c. Cultivo microbiológico

El cultivo de muestras de biopsia gástrica suele reservarse para casos de fracaso del tratamiento erradicador habitual. El antibiograma correspondiente permite confirmar la sensibilidad antimicrobiana en caso de resistencias o alergias a los antibióticos utilizados convencionalmente.

2.3.1.4.2. Métodos no invasivos

a. Test del aliento

Este método utiliza urea marcada con ^{13}C (inocuo), que es ingerida en una solución por el paciente. Si hay actividad ureasa en el estómago (paciente infectado), se produce liberación de $^{13}\text{CO}_2$ (marcado), que se elimina por el aire espirado. La muestra de aire es procesada por un espectrómetro de masas y su lectura permite confirmar o descartar la existencia de *Helicobacter pylori*. Es una prueba sencilla y de fácil cumplimiento. Es muy útil para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* y, sobre todo, para confirmar la erradicación tras el tratamiento (se realiza al menos cuatro semanas después de haberlo finalizado). La sensibilidad y especificidad del método son superiores al 95%.

b. Serología

Se basa en la detección de anticuerpos, de clase IgG e IgA, producidos en respuesta a la infección por *Helicobacter pylori*.

Existen dos tipos de pruebas serológicas: Las ultrarrápidas y las basadas en la técnica ELISA (enzimoinmunoensayo). Las primeras, detectan títulos de IgG específico frente a *Helicobacter pylori*. Tienen buena sensibilidad pero su especificidad es moderada. Las segundas cuantifican el título de IgG y su evolución durante el tiempo. Tienen una sensibilidad y especificidad mayores que la anterior (90-95%).

2.3.1.5. Tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori*

Para el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* se han propuesto diversos regímenes de tratamiento, entre los que se incluyen, principalmente, la terapia triple, la cuádruple y la secuencial⁸ (Tabla 1).

Tabla 1. Tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori*.^{7,8,44}

TRATAMIENTO		ESQUEMA TERAPÉUTICO	DURACIÓN
TRIPLE TERAPIA O TERAPIA ESTÁNDAR	Clásica	IBP*/12h Amoxicilina 1g/12h Claritromicina 500 mg/12h	7 – 14 días
	Si alergia a penicilinas	IBP*/12h Claritromicina 500 mg/12h Metronidazol 500 mg/12h	7 – 14 días
	Si resistencia a Claritromicina	IBP*/12h Amoxicilina 1g/12h Metronidazol 500 mg/12h	7 – 14 días
TERAPIA CUADRUPLE	Alternativa a triple terapia	IBP*/12h Bismuto 120 mg/6h Tetraciclina 500 mg/6h Metronidazol 250 mg/6h	10 – 14 días
TERAPIA SECUENCIAL	Si resistencia a Claritromicina	IBP*/12h + Amoxicilina 1 g/12h IBP*/12h + Claritromicina 500 mg/12h + Tinidazol o metronidazol 500 mg/12h	Días 1 a 5 Días 6 a 10

*Omeprazol/Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg/12h

2.3.1.6.- Fármacos Antiulcerosos

a. Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

Los IBP, son profármacos que bloquean de manera irreversible al enzima ATPasa dependiente de K^+H^+ . Esta enzima denominada bomba de protones, interviene en la formación de HCl que solo actúa cuando se produce un estímulo de la secreción ácida. Los IBP se activan mediante la formación de un compuesto sulfonado y a continuación se unen a un residuo de cisteína de la bomba de protones mediante un enlace covalente. De esta manera se bloquea la ATPasa de forma permanente y como consecuencia también se bloquea la vía final común de la secreción de HCl. Producen supresión de la secreción ácida gástrica durante largos periodos de tiempo, especialmente la secreción nocturna.⁴⁵ Existen pocas diferencias en el efecto antisecretor y éstas son generalmente de tipo farmacocinético.⁴⁶ El efecto es dependiente de la dosis y desde las primeras horas la secreción disminuye entre el 50-80%.

Tabla 2. Farmacocinética, dosis y vía de administración de los IBP.^{45,46}

Fármaco	Absorción oral	Vida media (h)	Unión a proteínas	Dosis	Vía de administración
Omeprazol	60%	1	95%	20 mg/24h/hasta 12 meses 40 mg/24h	Oral, sonda nasogástrica Infusión IV lenta (2º min)
Lanzoprazol	80 – 90%	0,8-4,1	97%	30 mg/24h/4 semanas	Oral
Pantoprazol	90%	1	98%	20 mg/24h/4 semana 40 mg/12h 40 mg/24h(<8 semana)	Oral (esofagitis por reflujo) Intravenosa lenta
Rabeprazol	52%	0,7-1,5	97%	20 mg/24h/4-8 semana	Oral
Esomeprazol	60%	1	95%	40 mg/24h/4 semanas	Oral

b. Antihistamínicos H₂

Los receptores H₂ se encuentran fundamentalmente en las células parietales de la mucosa gástrica. Los antagonistas bloquean el efecto de la histamina endógena sobre los receptores H₂, impidiendo que se forme AMP cíclico. Este es el mensajero intracelular que inicia la secuencia de reacciones bioquímicas que producen la liberación de H⁺ y la consiguiente formación de HCl. Actúan sobre los tres mecanismos de producción de HCl. Inhiben la secreción ácida estimulada por histamina, gastrina y reducen la secreción estimulada por acetilcolina, disminuyendo tanto el volumen del jugo gástrico como su concentración en H⁺. También disminuyen la secreción de pepsina y potencian los aumentos postprandiales de gastrina. Su eficacia es mayor cuando se administran por la noche debido a que inhiben de manera predominante la secreción basal de HCl.⁴⁷

Tabla 3. Farmacocinética, dosis y vía de administración de los Antagonistas H₂.⁴⁷

Fármaco	Absorción oral	Vida media (h)	Dosis	Vía de administración
Cimetidina	60%	1-2	400-800 mg/12h/4-8 semanas	Oral Intra venoso lento. Intra muscular
Famotidina	40%	1-3.5	20-40 mg/24h/4 semanas	Oral Intravenoso lento
Ranitidina	50%	2-3	150 mg/12h/4-6 semanas 150 mg/24h	Oral, intravenoso lento, Intra muscular
Nizatidina	70-100%	1-3	300 mg/24h/8 semanas	Oral
Roxatidina	99%	1-2	75 mg/12h 150 mg/24h/4-6 semanas	Oral

c. Antiácidos

Los antiácidos neutralizan la acidez gástrica y proporcionan un alivio rápido del dolor. En ayunas su efecto dura solo 30 minutos, en cambio, si se toma una hora después de la comida, el antiácido neutralizará la acidez gástrica durante ocho horas. Se dividen en 2 tipos:⁴⁷

1. Antiácido absorbibles o sistémicos: El citrato sódico y el bicarbonato sódico. El prototipo es el Bicarbonato sódico. Produce un efecto rápido. Se absorbe en el intestino, pudiendo producir alcalosis metabólica, que va a ser compensada mediante su eliminación renal. Puede producir retención de líquidos por sobrecarga de sodio, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o edemas. La formación de CO₂ produce gases, con la consiguiente distensión gástrica.

2. Antiácidos no absorbibles: Hidróxido de calcio e hidróxido de aluminio. El Hidróxido de aluminio, es el más utilizado de los derivados del aluminio. La velocidad de reacción es lenta y poco potente. Posee propiedades astringentes debido a que el ión aluminio reacciona con las proteínas de la mucosa intestinal formando complejos. La constipación se previene asociando el hidróxido de aluminio con hidróxido de magnesio. Puede producir hipercalcemias en cuyo caso, existe la posibilidad de formación de cálculos en las vías urinarias. Interfiere con la absorción de otros fármacos si se administran conjuntamente como Beta-bloqueantes, etambutol, isoniazida, quinolonas, antagonistas H₂ y tetraciclinas.

d. Protectores de la Mucosa

1. Sucralfato: Favorece la liberación de prostaglandinas estimulando el recambio celular y la secreción de moco y bicarbonato. Posee efecto citoprotector de la mucosa gástrica protegiéndola de los efectos de pepsina, HCl y sales biliares. Se adhiere selectivamente a la úlcera formando una pasta alrededor, y actúa adsorbiendo pepsina y sales biliares. Se asocia con otros antiulcerosos y antimicrobianos en la erradicación del *Helicobacter pylori*. Aunque se absorbe escasamente, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia.⁴⁷

2. Sales de bismuto: El bismuto coloidal inactiva a la pepsina in vivo. Se combina con las proteínas del borde ulceroso, protegiéndolo de la acción enzimática y estimulando la producción de moco. Se utiliza por vía oral y con el estómago vacío. No se debe tomar con leche. Se emplea en el tratamiento de gastritis crónicas y úlceras gastroduodenales a dosis de 240 mg/12h /28 días.⁴⁷

3. Misoprostol: Análogo semisintético de la PGE1 que inhibe la secreción de ácido clorhídrico y enzimas proteolíticas e incrementa la secreción de bicarbonato y mucina. Se usa fundamentalmente en la prevención de la ulceración gástrica en pacientes que toman AINE a la dosis de 200 microgramos 2-4 veces al día. Puede causar diarrea severa, que obliga a interrumpir el tratamiento, y además vómitos, dolor abdominal, sangrado vaginal. No debe usarse durante el embarazo porque incrementa la motilidad uterina.⁴⁷

4. Dosmalfato: Es un derivado flavonoide, que actúa sobre la mucosa gastroduodenal y carece de efectos antiseoretos. Se une a la mucosa formando una película, disminuyendo la actividad de la pepsina sin modificar su volumen y neutralizando parcialmente el pH gástrico. Estimula las defensas naturales de la mucosa gastroduodenal a través del aumento de la PGE2. Con ello se estimulan de manera indirecta los mecanismos defensivos dependientes de las prostaglandinas, que, entre otros, incluyen el aumento de la secreción de moco, los fosfolípidos de membrana, el bicarbonato, la renovación celular y el flujo sanguíneo. Controla rápida y eficazmente la sintomatología derivada de las lesiones en la mucosa inducidas por AINE. Presenta un número escaso de efectos secundarios.⁴⁷

2.3.2. *Musa acuminata Colla*

2.3.2.1 Origen y características botánicas de la *Musa acuminata*

La *Musa acuminata Colla* es una especie originaria de Borneo, China, Filipinas, India, Malasia, Tailandia y Vietnam, donde crece en zonas pantanosas o semipantanosas, desde el nivel del mar hasta cerca los 1200 m de altitud. Algunos autores indican que el género habría sido dedicado al médico y botánico romano Antonio Musa (63 a.C – 14 d.C.), según otros el nombre deriva del árabe “mawzah” = banana; el nombre de la especie es el término latino “acuminata” = acuminata, en punta, con referencia al fruto con ápice puntiagudo. La *Musa acuminata Colla* (1820) es una planta monocotiledónea, rizomatosa, cespitosa, con un tallo corto y subterráneo y un pseudo tallo, constituidos desde las bases foliares estrechamente envolventes una sobre otra, hasta cerca de los 4 m de altura, de color verde con largas manchas marrones o negras. El pseudo tallo termina con un penacho de hojas oblongas, de hasta 2,3 m de largo y 50 – 70 cm de ancho, de color verde y pruinosas superiormente, verde amarillento inferiormente, con nervadura central prominente en la página

inferior, de color blanco amarillento, y sutiles nervaduras laterales paralelas. El pecíolo largo hasta 70 cm y recubierto por una pruina cerosa, es acanalado superiormente con los márgenes de las acanaladuras abiertas. La inflorescencia, es una espiga terminal sub horizontal larga hasta cerca 1,2 m con flores tubulares reunidas en grupos a lo largo de eje floral, con cada grupo recubierto por una espesa bráctea lanceolada con ápice agudo, caduca, intensamente de color amarillo en la base, púrpura en la extremidad, externamente amarilla, rosa o púrpura. Las flores en la base son femeninas, reunidas en cerca 8 grupos o más con hasta 20 flores cada uno, largas cerca 10 cm, y dispuestas en dos filas, sigue una zona de flores hermafroditas, generalmente caducas, con los órganos masculinos y femeninos abortados, seguidos a su vez de las masculinas, hasta 20 brácteas, dispuestas en dos filas, largas cerca 6 cm, de color blanco o crema. Los frutos, son bayas cilíndricas recurvas largas 10 – 15 cm, cerosas, de color verde o verde amarillento, con ápice afilado, conteniendo numerosas semillas globosas de 5 – 6 mm de diámetro, de color marrón, inmersas en una blancuzca. Luego de la floración, el pseudo tallo muere, pero desde el rizoma continúan produciéndose nuevos brotes. La reproducción de las variedades estériles de la *Musa acuminata* se realiza naturalmente sólo por división, o a través de vástagos provistos de raíces; existen dos tipos, aquellos de hoja inicial largas, que nacen de las yemas superficiales del rizoma, y aquellas de hojas inicialmente lanceoladas de las yemas profundas, para la reproducción son preferidas las de hojas lanceoladas por su mayor vigor. La especie de la *Musa acuminata* son cultivadas en zonas tropicales en pleno sol sobre tierras sueltas, fértiles, drenantes, subácidas o neutras, ricas en potasio y magnesio fertilizadas periódicamente y con regular y abundante aporte de agua, siendo muy sensible a los déficit hídricos, por lo tanto donde las lluvias son insuficientes es necesario intervenir con los riegos. Las temperaturas óptimas para el crecimiento se colocan entre los 26 y 30 °C, temperaturas inferiores a 20 °C provocan una desaceleración del

crecimiento, temperatura alrededor de los 15 °C, son soportadas por breves períodos, pero a lo largo pueden inducir deformaciones en la inflorescencia, entre los 10 y 12 °C las plantas dejan de vegetar, alrededor de los 5 °C se pueden producir daños irreversibles y finalmente una permanencia prolongada alrededor de 0 °C, o un poco más baja, es generalmente letal. En el campo de las altas temperaturas el detenimiento de la vegetación sucede a partir de los 38 °C mientras las hojas se destruyen alrededor de los 47 °C (Mazza G.).⁴⁸

2.3.2.2. Componentes químicos del género Musa

La *Musa acuminata Colla* presenta un látex que es de consistencia lechosa en cuyo estudio fitoquímico se ha determinado los componentes más característicos, encontrándose proteínas, gomas, mucílagos, saponinas, almidón, resinas, cumarinas, flavonoides, esteroides y/o triterpenoides, algunos de los cuales tienen importancia desde el punto de vista farmacológico.⁴⁹

El órgano más estudiado de *Musa paradisiaca*, desde el punto de vista químico es el fruto. En la pulpa se han identificado los triterpenos cicloartenol, 24-metilen-cicloartenol, cicloeucalenol, citrostadienol y 24-etil-lofenol; los esteroides campesterol, daucosterol, estigmasterol, sitoindósido I, sitoindosterol I, II, III y IV, β -sitosterol y su gentiobiósido y mio-inositol- β -glucósido; los alcaloides dopamina, nor-epinefrina y salsolinol; el flavonoide delphinidín y el componente lipídico sulfoquinovósil-diacil-glicerol. La cáscara del fruto contiene los mismos alcaloides encontrados en la pulpa; los triterpenos 24-metilene-cicloartenol, su palmtato, cicloartenol y cicloeucalenol; los esteroides campesterol, estigmasterol, β -sitosterol y los compuestos fenólicos 3-4-dihidroxi-benzaldehído y 3-4-benzopireno. En la hoja se han detectado esteroides similares a los del fruto, el triterpeno cicloeuncalenol, el flavonoide ácido vainíllínico. Las flores contienen los triterpenos 9-19-ciclo-4-14-dimetil-

colesenona, 4-14-24-trimetil-colestadienol, 24-metilene-cicloartanol, cicloeucalenol, ciclolaudenol 9 ciclolandenona y los esteroides β -sitosterol y estigmasterol. Los mismos esteroides se han detectado en el tallo y el rizoma, además de los triterpenos cicloartenol y 24-metilen-cicloartanol³⁴. Los frutos de *Musa acuminata* contienen los alcaloides 6-(isopent-2-enil-amino)-purina, zeatina y su ribósido. En las hojas se han detectado los flavonoides camferol y quercetina, y los ácidos orgánicos, aspártico, cítrico, fumárico, glutámico, α -ceto-glutámico, glicólico, málico, oxálico, pirúvico, shikimico y succínico.⁵⁰

2.3.2.3. Actividad farmacológica del género Musa

Varios reportes han comprobado la actividad antiulcerosa del fruto de esta planta, utilizando animales de experimentación a los que se les indujo úlceras por medios químicos con ácido acetil salicílico, histamina, indometacina, fenilbutazona o cisteamina. La actividad antiulcerosa de la pulpa del fruto llevado a polvo, evaluado en ratas por vía oral, a la dosis de 0,5 g/Kg, se vio afectada por la fecha de cosecha del fruto, siendo positiva la actividad en los frutos recolectados a partir del mes de septiembre hasta el mes de mayo. Mientras que los resultados fueron negativos para aquellos que se cosecharon durante el verano, en los meses de julio o agosto. La efectividad de la planta en el tratamiento de las úlceras en animales de experimentación fue sugerida al estudiar extractos etanólico-acuosos del fruto fresco evaluado en ratas por vía oral a la dosis de 22,5 mg/Kg. En este estudio se comprobó un efecto antisecretorio en las condiciones experimentales descritas anteriormente. El fruto administrado a pacientes adultos por vía oral, provocó la estimulación de la secreción gástrica. Mientras que polvo del fruto, administrado a ratas por vía oral a la dosis de 0,5 g/Kg, mostró un efecto liberador de la serotonina, específicamente en la mucosa gástrica, no así en el cerebro de los animales de experimentación. La actividad hipoglicémica se observó en un estudio realizado con extractos acuosos de flores, frutos y raíces,

evaluado en conejos por la vía oral, a razón de 10 mg/Kg, y en otro estudio, con frutos y fibras, administradas a ratas en raciones de hasta un 25% de la dieta, que fueron tratadas durante 30 días. Esta actividad también fue observada al evaluar una tintura, con conejos de ambos sexos tratados por la vía oral, a la dosis de 10 mg/Kg. Un extracto acuoso del fruto, mostró actividad antibacteriana frente a *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus stercorarius*, y *Clostridium sporogenes*. Extractos preparados con benceno, hexano y etanol de raíces secas, mostraron actividad antibacteriana frente a las especies *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas pyocyanae*. El jugo del fruto también presentó actividad antibacteriana, aunque débil, frente a la especie *Mycobacterium tuberculosis*. Por otra parte, extractos acuoso de diclorometano y éter de petróleo, preparados a partir de las raíces, mostraron actividad antibiótica frente al hongo *Candida albicans*. La fibra del fruto, administrada a ratas por 30 días, en una proporción de 25% de la dieta, provocó la estimulación de las enzimas Glucosa-1-fosfato uridyl transferasa, Glucosa-6-fosfatasa, glicógeno fosforilas, glicógeno sintetasa, y la inhibición de las enzimas hexoquinasa, fosfoglucomutasa y piruvato quinasa, así como un incremento en el contenido de glicógeno. Un extracto del fruto, preparado con buffer, mostró actividad inhibidora de la enzima cisteína proteasa, evaluada frente a la actividad de la papaína, de la ficina y de la bromelaína. En este último caso, la actividad sólo se observó al utilizar el fruto verde, mientras que con el fruto maduro no se observó la actividad evaluada.⁵¹

2.3.3. Metabolitos secundarios de las Plantas

El estudio sistemático y uso adecuado de las sustancias de origen vegetal con fines terapéuticos, comercial o industrial se enfoca particularmente al estudio de los metabolitos secundarios o componentes activos de las

plantas para el desarrollo de la industria farmacéutica con repercusiones en las ciencias médicas y relevancia para el progreso de la industria alimentaria, cosmética, entre otras.

2.3.3.1. Aspectos históricos.

El uso de los recursos naturales para curar algún tipo de dolencias, a la par de aplicar mezclas de grasas animales, vegetales o minerales que se combinaban con un ambiente rodeado por el humo proveniente de la incineración de plantas y por una decoración mística del lugar de curación que daba un toque sagrado al ritual; quizás el hombre, conocedor de las propiedades curativas de las plantas, confundió el efecto de las sustancias psicotrópicas con el poder de “seres supremos” que le impidió distinguir entre lo real y lo imaginario. No obstante, muchos de esos conocimientos antiquísimos que estuvieron envueltos en un ambiente mágico-religioso fueron pasando verbalmente generación tras generación hasta consolidarse como una materia de estudio con la finalidad de mantener el bienestar del ser humano y obtener materias primas naturales que le proporcionaran una mejor calidad de vida. Así, diferentes civilizaciones, de las llamadas desarrolladas, dieron muestra de un profundo conocimiento del uso y manejo de los recursos naturales para su bienestar, lo cual se puede percibir en culturas de Asia, África, Europa y América, entre otras. En América, la herbolaria indígena precolombina jugó un papel importante en el campo de la medicina debido a que el uso de las plantas medicinales y otros productos de origen natural tenía ya una historia de por lo menos 3500 años. Aunque estudios recientes de la paleobotánica han comprobado la existencia de una historia de más de 4000 años de antigüedad detectada en algunos vestigios de tejidos vegetales y polen petrificado encontrados en las excavaciones en zonas arqueológicas de América que sugieren el uso de especies vegetales que aún en la actualidad son perfectamente conocidas y utilizadas en la medicina tradicional. es evidente que la adquisición empírica acerca del

uso de los recursos naturales con fines curativos fue puerta de entrada a un gran cúmulo de conocimientos que de manera amplia podemos considerar el punto de partida para el crecimiento de diversas ciencias. Entre ellas, sin duda influyó en el avance de la farmacognosia, la farmacología, la farmacia y, consecuentemente, de la medicina. Así, el desarrollo científico de la farmacognosia tiene repuntes en la búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades que a la fecha carecen de un tratamiento adecuado; además de su aplicación en la industria alimenticia y cosmética.⁵² Muchos compuestos obtenidos de plantas y microorganismos, no sólo tienen una aplicación directa en la terapéutica o la industria, sino que muchas de ellas han servido como instrumento de diversas investigaciones que han cambiado el curso de la humanidad. Por ejemplo, el aislamiento de la colchicina a partir del azafrán de otoño (*Colchicum autumnales*) además de su uso terapéutico en el tratamiento de la artritis gotosa y como antitumoral, permitió amplias investigaciones en el campo de la citogenética y la biología celular debido a que este alcaloide detiene la división celular en vegetales y animales permitiendo ver los cromosomas y estudiar varios procesos durante la replicación celular. Así mismo, La presencia de los taninos y alcaloides en el fruto de la musa como metabolitos secundarios mayoritarios puede explicar el gran efecto gastroprotector en úlceras experimentales inducidas por indometacina.²⁷

2.3.3.2. Tipos de metabolitos secundarios

1. Alcaloides: Son compuestos fisiológicamente activos, son muy heterogéneos, su característica principal es que posee nitrógeno, además de ello los alcaloides provienen de los aminoácidos. Los alcaloides constituyen el grupo más grande de metabolitos secundarios de plantas. Se encuentran en las semillas, raíces, cortezas y hojas; al estado libre o como glicósidos o formando sales con ácidos orgánicos.⁵³

2. Flavonoides: Son uno de los grupos más numerosos y ampliamente distribuidos de constituyentes naturales. Se conoce como diez clases de flavonoides, todos contienen quince átomos de carbonos en su núcleo básico y están arreglados bajo un sistema C6-C3-C6, en el cual dos anillos aromáticos llamados A y B están unidos por una unidad de tres carbonos que pueden no formar un tercer anillo. Las antocianinas pertenecen también a esta clase de compuestos. Cada una de las clases de flavonoides, suele encontrarse bajo la forma de glucósidos con una o tres unidades de azúcar, generalmente en los carbonos 3 y/o 7, siendo los azúcares más comunes la glucosa, galactosa, xilosa y arabinosa; es frecuente que diferentes azúcares se hallen unidos a una misma aglicona y en diferentes posiciones lo que hace mayor el número glicósidos conocidos. Los flavonoides son compuestos fenólicos derivados del 2-fenilcromano, cuya estructura base es el núcleo benzopiran-4-ona con un sustituyente aromático en el carbono. En función de su estructura química los flavonoides se clasifican en flavonas y flavonoles, flavanonas y dihidroflavonoles, isoflavonas, chalconas y auronas, antocianidinas. Los flavonoides son responsables de la coloración de las flores y frutos. También se localizan en la cutícula y en las células epidérmicas de las hojas, de forma que aseguran la protección de los tejidos contra los efectos nocivos de las radiaciones ultravioleta.⁵³ A los flavonoides se les han reconocido las propiedades y actividades antiinflamatoria, antioxidante, antialérgica, hepatoprotectora, antitrombótica, antiviral y anticarcinogénica. Entre ellas, las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes han sido empleadas desde hace tiempo tanto en medicina tradicional como en la industria se han propuesto diferentes mecanismos que explican la actividad antiinflamatoria, demostrándose in vitro el efecto de los flavonoides sobre diferentes mediadores y enzimas proinflamatorias. Hay pruebas contundentes del efecto de los flavonoides en la producción de mediadores inflamatorios a través de la inhibición de enzimas implicados en el metabolismo del ácido araquidónico, así como

en la producción de óxido nítrico. En los últimos tiempos se ha afianzado el hecho de que los flavonoides son capaces de modular la supresión de genes proinflamatorios. La quercetina y la catequina son los flavonoides que presentan una mayor actividad antioxidante, debido a sus propiedades estructurales. La quercetina presenta un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en la posición 3 del anillo C, mientras que la catequina posee un grupo -OH en la posición 3 del anillo C. Dicha estructura hace que ejerzan una acción inhibitoria contra los radicales hidroxilo y superóxido, que son los principales inductores de la peroxidación de lípidos.^{54,55} Por su parte, Escamilla y cols. Sostienen que la actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelatantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; evitando así la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos. Aunado a esto, se ha visto que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2; al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa.⁵⁶

3. Compuestos fenólicos. Los compuestos fenólicos se refieren a un grupo de sustancias que poseen en común un anillo aromático con uno o más sustituyentes hidroxilo y que ocurren frecuentemente como glicósidos, combinados con unidades de azúcar. Son relativamente polares y tienden a ser solubles en agua, pueden ser detectados por el intenso color verde, púrpura, azul o negro, que producen cuando se les agrega una solución acuosa o alcohólica al 1% de cloruro férrico. Su naturaleza aromática les permite que tengan una intensa absorción en la región UV del espectro siendo este método muy importante para su identificación.⁵³

4. Terpenoides y esteroides. Los Terpenoides son un grupo de sustancias que poseen un origen biosintético común. La unidad fundamental que define estos esqueletos contiene cinco átomos de carbono y se la conoce como isopreno.⁵³ Los Triterpenos; son terpenos compuestos de 30 carbonos, generalmente son generados por unión cabeza-cabeza por dos cadenas de 15 cadenas, cada una de estas formado por unidades de isopreno unidas cabeza-cola, en total formado por 6 unidades de isopreno. Su estructura es generalmente tetracíclicos y pentacíclicos, estas pueden contener grupos cetónicos, hidroxilo y ácido carboxílico. Los esteroides son derivados del núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno o esterano; que se compone de carbono e hidrógeno formando cuatro anillos fusionados, tres hexagonales y uno pentagonal; posee 17 átomos de carbono.⁵³

5. Taninos: Son compuestos fenólicos solubles en agua, con pesos moleculares entre 500-3000, que además de dar las reacciones fenólicas usuales, poseen la habilidad de reaccionar y precipitar con alcaloides, gelatinas y otras proteínas. La capacidad de formar complejos con las proteínas, que les confiere una característica gustativa interesante, asociada al término conocido como astringencia o gusto tánico. Su poder antirradicalario y su capacidad de consumir oxígeno disuelto, atribuyéndole su propiedad antioxidante, muy utilizada en la industria agroalimentaria y farmacéutica.⁵⁷

2.4. Formulación de hipótesis

2.4.1. Hipótesis general

La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* incide sobre la seguridad y actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro

2.4.2. Hipótesis específicas

1. La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* desarrolla seguridad en estudio de toxicidad en ratones y ratas
2. La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* desarrolla actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica
3. La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* no desarrolla actividad frente al *Helicobacter pylori* en estudio in vitro

2.5. Operacionalización de variables e indicadores

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión o aspecto	Indicadores
Independiente: Savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> (plátano de seda)	La <i>Musa acuminata Colla</i> presenta un látex en cuyo estudio fitoquímico se ha determinado los componentes más característicos, encontrándose proteínas, gomas, mucílagos, saponinas, almidón, resinas, cumarinas, flavonoides, esteroides y/o triterpenoides, algunos de los cuales tienen importancia desde el punto de vista farmacológico. ⁴⁹	Los metabolitos secundarios se distribuyen diferencialmente entre grupos taxonómicos, presentan propiedades biológicas y se caracterizan por sus diferentes usos y aplicaciones como medicamentos, insecticidas, herbicidas, perfumes o colorantes, entre otros.	Componentes activos	Metabolitos secundario: Saponinas, taninos, flavonoides, esteroides y/o triterpenoides compuestos fenólicos y alcaloides

<p>Dependiente: Seguridad y actividad antiulcerosa en ratas con inducción a úlcera gástrica e in vitro</p>	<p>Las pruebas preclínicas de toxicidad a dosis única y en dosis repetidas brindan una valiosa información sobre la seguridad del producto, al incluir el estudio macroscópico e histopatológico de órganos importantes, así como evaluaciones de las vías de administración y el esquema de dosificación.⁵¹</p> <p>La atención de la úlcera gástrica se ha centrado en algunos trastornos, entre ellos mencionaremos la hipersecreción del ácido, anomalía pilórica, aumento en secreción de gastrina, trastorno de la motilidad del píloro,</p>	<p>Las pruebas toxicológicas preclínicas consiste en determinar los efectos tóxicos del compuesto de prueba sobre los sistemas de órganos en los animales</p> <p>En la actualidad existe la tendencia de rescatar las bondades de los productos naturales en el tratamiento de diversas</p>	<p>Toxicidad agudo oral en ratones</p> <p>Toxicidad oral a dosis repetida por 28 días en ratas</p> <p>Actividad antiulcerosa en ratas con inducción a úlcera gástrica</p> <p>Actividad frente a</p>	<p>Dosis</p> <p>Peso de cada animal, parámetros hematológicos (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos) parámetros de química sanguínea (glucosa, colesterol total, triglicéridos, alaninoaminotransferasa)</p> <p>Porcentaje de inhibición de la actividad antiulcerosa</p> <p>Concentración mínima</p>
--	--	---	---	---

	<p>disminución del moco protector de la mucosa gástrica, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), presencia de <i>Helicobacter pylori</i>, el estrés y el estilo de vida.⁵⁸</p>	<p>enfermedades entre ellas la úlcera gástrica, empleando para el estudio métodos objetivos aplicados en animales de experimentación e in vitro.</p>	<p><i>Helicobacter pylori</i></p>	<p>inhibitoria (CMI) Concentración mínima bacteriana (CMB)</p>
--	---	--	-----------------------------------	--

2.6. Definición de términos básicos

2.6.1. Alcaloides: Son moléculas nitrogenadas de bajo peso molecular con una amplia variedad de estructuras químicas y de actividades biológicas, como la vincristina y el taxol usados como fármacos anticancerígenos, la morfina como potentes analgésico.

2.6.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Son fármacos utilizados en el tratamiento de afecciones reumáticas o como parte del tratamiento sintomático o etiológico del dolor; presentan evidentes manifestaciones adversas a nivel gastrointestinal, atribuyéndose dicho efecto, entre otros, a la disminución de la síntesis de prostaglandinas, por inhibición de la ciclooxigenasa.⁵⁹

2.6.3. Antioxidantes: Conjunto de compuestos químicos o productos biológicos que contrarrestan de una manera directa o indirecta los efectos nocivos de los radicales u oxidantes como oxidación a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, alterando sus funciones vitales.

2.6.4. Astringente: Que produce contracción y sequedad

2.6.5. Carminativo: Dícese a los agentes que previenen la formación de gases en el tubo digestivo o provocar la expulsión de los mismos

2.6.6. Colesterol: Tipo de lípido que el cuerpo necesita para funcionar apropiadamente. Demasiado colesterol puede aumentar la probabilidad de padecer una enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y otros problemas.

2.6.7. Droga: Parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica. (OMS)

2.6.8. Fitoterapia: Ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, para atenuar o para curar un estado patológico.

2.6.9. Flavonoide: Pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, sustancias químicas presentes en los alimentos y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana.

2.6.10. *Helicobacter pylori*: Bacteria gram negativa que infecta la mucosa gástrica, la infección se ha asociado con el desarrollo de gastritis crónica, úlceras gástricas y/o duodenales, así como el linfoma del tejido linfoide asociado con mucosa gástrica.⁶⁰

2.6.11. Inflamación: Respuesta del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica.

2.6.12. Inmunidad: Conjunto de mecanismos de defensa que le permiten a un organismo protegerse de los microorganismos que encuentra en su medio ambiente, evitar el desarrollo de células tumorales y eliminar moléculas nocivas originadas en su interior como consecuencia del envejecimiento, infecciones, traumatismo o crecimiento neoplásico.

2.6.13. Metabolitos secundarios: Constituyentes químicos no esenciales de la planta que se sintetizan en pequeñas cantidades y se le atribuyen propiedades terapéuticas.⁶¹

2.6.14. Plantas Medicinales: Según la OMS, es aquella que en uno o más de sus órganos, contiene sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o preventivos o que son precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica.⁶¹

2.6.15. Seguimiento Farmacoterapéutico: Acto profesional en el cual el profesional Químico Farmacéutico orienta y supervisa al paciente en relación al cumplimiento de su farmacoterapia mediante intervenciones farmacéuticas dirigidas a prevenir, identificar y resolver los problemas relacionados con los medicamentos.

2.6.16. Saponinas: Heterósidos muy frecuentes en los vegetales. Se caracterizan por sus propiedades tenso-activas; se disuelven en agua formando disoluciones espumosas.

2.6.17. Transaminasas: Enzimas ampliamente difundidas en el organismo con elevada concentración en corazón, hígado, músculo esquelético, riñón y eritrocitos. La actividad sérica en condiciones normales es baja o nula. Un daño o enfermedad en cualquiera de estos tejidos conduce a un aumento en los niveles séricos.

2.6.18. Úlcera péptica: Lesión de la mucosa duodenal o gástrica que se produce en un punto en el que epitelio de la mucosa está expuesto a factores agresivos.⁶²

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio es un estudio prospectivo, longitudinal experimental del tipo “casos y controles”.

- a. Prospectivo: Porque se realizó del presente al futuro
- b. Longitudinal: Porque se realizó varias mediciones
- c. Experimental: Porque se manipuló la variable independiente con la finalidad de comprobar los efectos de los tratamientos en condiciones controladas, los datos de la muestras se obtuvieron de manera aleatoria y se trabajó con grupos controles

3.2. Diseño de la investigación

3.2.1. Recolección, identificación y preparación de la muestra (Método Madalengoitia,²⁰ 2007; Rojas,⁶³ 2009)

La muestra de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) fue obtenida del distrito de Shipasbamba, provincia Bongara, departamento de Amazonas. La identificación taxonómica se realizó en el Herbario San Marcos del Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Para la obtención de la muestra, se realizó un orificio en la parte central del pseudotallo, luego se filtró utilizando un papel de filtro rápido con poros de 4,7 – 4,6 micras, se depositó en un frasco estéril ámbar de boca ancha, conservándose en la parte media del refrigerador hasta su uso. Luego, se centrifuga, se extrae el sobrenadante y se filtra al vacío obteniéndose la savia en su forma acuosa. Esta se separa y es tratado mediante liofilización a -45°C y 100 atmósferas de presión durante 48 horas, finalmente el liofilizado se almacena en frasco color ámbar de boca ancha y se conserva en el refrigerador hasta posterior uso.

3.2.2. Determinación de los principales grupos de metabolitos secundarios (Método Dominguez,⁶⁴ 1973; Lock de Ugaz,⁵⁸ 1994)

A una solución de la savia liofilizada se realizó las siguientes pruebas:

a) Determinación de saponinas

1. Prueba de la espuma

A una solución acuosa de la muestra conteniendo 5 mg/mL, se sometió a una agitación vigorosa durante 30 segundos. La presencia de la saponina se manifiesta por la formación de una espuma persistente durante 3 min.

2. Reactivo de Liebermann – Buchard

A una pequeña cantidad de la muestra se añadió unas pocas gotas de ácido acético más 3 mL de anhídrido acético/H₂SO₄ (50:1 v/v), con lo cual las saponinas triterpenoidales dan color rosado a púrpura, mientras las esteroidales dan azul – verdoso.

b) Determinación de taninos

1. Con gelatina – cloruro de sodio

A 1 mL de muestra se agrega III gotas de reactivo, en un principio se forma en la solución una sustancia en forma de nube, luego se centrifugó, queda en el fondo un precipitado de color blanco que confirma la presencia de taninos.

2. Con Cloruro Férrico o Alumbre férrico

A la muestra se agregó unas gotas de cloruro férrico o alumbre férrico; la coloración negra azulada nos indica que el tanino pertenece a los derivados del ácido pirogálico, mientras que la coloración verde nos indica que deriva de la catequina.

c) Determinación de flavonoides

1. Con Reactivo de Shinoda

En un tubo de ensayo se colocó 1 mL de muestra con 1 limadura de magnesio pequeña, con un gotero se añadió III gotas de HCl Q.P. Se observó un intenso burbujeo por la reacción de las limaduras y la solución adquirió una débil coloración naranja al principio; conforme va reaccionando más, la coloración naranja se va intensificando, hasta que después de 10 minutos la solución tiene un color anaranjado intenso, indica un resultado positivo.

d) Determinación de esteroides

En un tubo de ensayo se colocó X gotas de muestra, se llevó a sequedad a baño maría y se adicionó X gotas de cloroformo y III gotas de anhídrido acético luego se adicionó III gotas de H₂SO₄ Q.P. por las paredes sin agitar, una coloración verde-azul indica positivo la reacción.

e) Determinación de compuestos fenólicos

En un tubo de ensayo se colocó X gotas de muestra luego se adicionó III gotas de FeCl₃ al 10%, una coloración verde o azul indica positivo la reacción.

f) Determinación de alcaloides

1. Reactivo de Dragendorff

Se disolvió 8 g de Bi(NO₃)₃·5H₂O en 20 mL de HNO₃ se mezcló con 50 mL de una solución acuosa conteniendo 27,2 g de KI, se dejó reposar la solución, se decantó el sobrenadante y se diluyó a un volumen de 100 mL. Se agregó unas cuantas gotas de este reactivo a una solución ácida de la muestra se observó la aparición de un precipitado que va del naranja al rojo.

2. Reactivo de Mayer

Se disuelve 1,36 g de HgCl_2 en 60 mL de agua y se adicionó 10 mL de una solución conteniendo 5 g de KI y se diluyó hasta un volumen de 100 mL. Al agregar un exceso de reactivo a la solución acidulada de la muestra se observó la aparición de un precipitado de blanco a crema.

3.2.3. Evaluación de la seguridad en animales

a. Toxicidad aguda oral: Determinación de la DL50 (Método Silvero.⁶⁶ 2016)

Se utilizó 70 ratones albinos de 18-22 g de peso corporal, adquirido del Instituto Nacional de Salud. Después de una semana de aclimatación, los animales se distribuyeron aleatoriamente en 7 grupos (n=10), según el siguiente diseño experimental:

Grupo 1 (n=10): 2,500 mg/Kg del extracto de savia liofilizada

Grupo 2 (n=10): 5,000 mg/Kg del extracto de savia liofilizada

Grupo 3 (n=10): 7,500 mg/Kg del extracto de savia liofilizada

Grupo 4 (n=10): 10,000 mg/Kg del extracto de savia liofilizada

Grupo 5 (n=10): 12,500 mg/Kg del extracto de savia liofilizada

Grupo 6 (n=10): 15,000 mg/Kg del extracto de savia liofilizada

Grupo 7 (n=10): 17,500 mg/Kg del extracto de savia liofilizada

Previo ayuno de 4 horas se administró por vía oral a los 7 grupos en dosis de 2,500; 5,000; 7,500; 10,000; 12,500; 15,000 y 17,500 mg/Kg. Los animales fueron observados individualmente después de la dosificación al menos una vez durante los primeros 30 minutos, periódicamente durante las primeras 24 horas, con especial atención durante las primeras 4 horas, y diariamente de allí en adelante por un total de 14 días. Las observaciones de signos tóxicos se registraron sistemáticamente e incluye cambios en la piel y pelaje, ojos y

membranas mucosas, y también sistema respiratorio, sistema nervioso autónomo y sistema nervioso central, y patrón de comportamiento. La atención estuvo dirigida a observaciones de temblores, convulsiones, salivación, diarrea, letargia, sueño, coma y muerte. Se registraron el número de animales muertos en cada grupo y se calculó la dosis letal media (DL₅₀).

b. Toxicidad oral a dosis repetidas durante 28 días (Método OECD,⁶⁷ 2008)

Se utilizó 20 ratas holtzmann (10 de cada sexo), con un peso promedio de 250 g; los animales fueron aclimatados por un período de 5 días. Un día antes del inicio del ensayo se conformaron 2 grupos experimentales de 10 animales (5 de cada sexo). Un grupo para el control (Grupo control I), al cual se le administró vehículo (agua destilada) y al otro grupo (Grupo tratado II) al cual se le administró savia liofilizada 300 mg/Kg una vez al día vía oral durante 28 días. Se realizó diariamente observaciones clínicas a los animales, las mismas que incluye fundamentalmente cambios en la piel y el pelaje, ojos, membranas mucosas, ocurrencia de secreciones y excreciones, actividad autonómica (ejemplo lacrimación, piloerección, tamaño de pupila, patrón respiratorio inusual). Cambios en el peso, postura, y respuesta a la manipulación, también como la presencia de movimientos tónicos o clónicos, estereotipias (ejemplo dar vueltas repetitivas) o comportamiento extraño (ejemplo automutilación, caminar hacia atrás). En la cuarta semana de exposición, se evaluó la fuerza de agarre y evaluación de la actividad motora. Los animales fueron pesados al inicio del estudio y los días 7, 14, 21 así como al terminar el mismo. Al finalizar el estudio se promedió el peso de los animales por semana y grupo, teniendo en cuenta el sexo para observar cómo se comportó este parámetro durante el ensayo.

Las determinaciones hematológicas y bioquímica clínica se llevaron a cabo a los 28 días de exposición de la savia liofilizada. La obtención de sangre se realizó por punción cardiaca previo ayuno de 12 horas de los animales. Se determinó el hemograma, alanino aminotransferasa (ALAT), glucosa, colesterol total y triglicéridos.

Al finalizar el tratamiento, todos los animales fueron eutanizados con sobredosis de pentobarbital sódico (100 mg/Kg). Los animales fueron sometidos a necropsia grosera completa, lo cual incluyó examen cuidadoso de la superficie externa del cuerpo, todos los orificios, y las cavidades craneales, torácicas, abdominales y sus contenidos: Corazón, pulmones, riñones, bazo, hígado, ovario o testículos fueron extraídos, separados de tejido adherente y pesados.

3.2.4. Determinación de la actividad antiulcerosa

a. Inducción de úlcera gástrica experimental en ratas (Método Lee,⁶⁸ 1971)

Se utilizó 48 ratas hembras cepa Holtzmann de 250-280 g de peso corporal obtenidos del Instituto Nacional de Salud, se aclimataron 7 días en el lugar de trabajo. Luego, se mantuvieron en ayunas 24 horas antes de iniciar el experimento dejándolos únicamente con agua ad libitum. Para inducir úlcera gástrica se utilizó indometacina 80 mg/Kg de peso corporal.

Las 48 ratas fueron distribuidos aleatoriamente en 6 grupos (n=8) según el siguiente diseño experimental.

Grupo I control: Suero Fisiológico 5 mL/Kg

Grupo II control positivo: Indometacina 80 mg/Kg

Grupo III control farmacológico: Ranitidina 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg

Grupo IV problema: Savia liofilizada 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg

Grupo V problema: Savia liofilizada 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg

Grupo VI problema: Savia liofilizada 800 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg

Los tratamientos mencionados se administraron por vía oral una hora antes de la administración de indometacina según dosificación anteriormente enunciada. Los animales fueron sacrificados al transcurrir 6 horas después de la administración de indometacina e inmediatamente se efectuó una laparatomía en el tercio anterior de la línea media abdominal. Se extrajo el estómago y se abrió por la curvatura mayor, se lavó cuidadosamente con una corriente suave de solución salina fisiológica. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de tecnopor mediante alfileres, observándose las úlceras formadas y se procedió a valorar de acuerdo a la escala de Marhuenda¹⁵ teniendo en cuenta los siguientes indicadores de evaluación.

Tabla 4. Escala de Marhuenda.¹⁵

Signos	Puntaje			
	0	1	2	3
Pérdida de pliegues de mucosa	No presenta	Si presenta		
Decoloración de la mucosa	No presenta	Si presenta		
Edema	No presenta	Si presenta		
Hemorragia	No presenta	Si presenta		
Número de petequias	Ninguno	De 1 – 5	De 5 – 10	Más de 10
Intensidad de la ulceración	No presenta úlcera	Úlcera menor de 1mm	Úlcera mayor de 1mm	Úlcera perforada

El puntaje total se expresa en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, según la siguiente expresión:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \frac{(\text{Puntaje grupo tratado} \times 100)}{\text{Puntaje grupo control}}$$

3.2.5. Determinación de la actividad frente al *Helicobacter pylori* de la savia liofilizada de *Musa acuminata Colla*

a. Cepas de *Helicobacter pylori*

Se usó la cepa de *Helicobacter pylori* ATCC 43504 obtenidas del Laboratorio de Investigación y Desarrollo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, mantenido en caldo de Mueller-Hinton a -20 °C.

b. Preparación del extracto de la savia liofilizada

Con el liofilizado obtenido de la savia de *Musa acuminata Colla* se realizaron diluciones en agua destilada esterilizada, las concentraciones finales fueron: 125, 250, 500 y 1000 ug/mL del extracto de la planta.

c. Ensayo de Microdilución en Caldo.⁶⁹:

Este ensayo permite la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI). A cada pocillo en el microplaca se añadieron 100 uL de caldo Mueller-Hinton suplementado con suero de ternera fetal 10%, se inoculó 6×10^8 de *Helicobacter pylori* y 100 uL del preparado del extracto, también se añadió para alcanzar las concentraciones finales de 125, 250, 500 y 1000 ug/mL, Claritromicina 5 ug/mL que fue utilizado como el medicamento estándar para la inhibición del crecimiento. A continuación, la microplaca se incubó a 37 °C bajo microaerofilia en una atmósfera de 5 – 15% de O₂ y 5 – 10% CO₂, durante 3 a 5 días. Después de la incubación, se examinaron visualmente las placas y cada pocillo se replica en agar sangre (Mueller-Hinton agar con 5% de sangre de oveja, Newprov, Pinhais – PR, Brasil) para determinar si el crecimiento se había producido, el

CMI se define como la concentración más baja para causar la inhibición completa de crecimiento bacteriano (actividad bactericida).

d. Ensayo de difusión en disco

Se emplearon discos estériles (6 mm- CECON^R) el cual fue embebido en 25 uL de cada dosis de las diluciones de savia liofilizada. Estos fueron depositados en la superficie de la placa y se inoculó *Helicobacter pylori* en una suspensión de 6×10^8 CFU/mL (MCFarland turbidez estándar 2), usando Claritromicina (15 ug – CECON^R) como fármaco estándar, se incubó a 37 °C bajo condiciones de microaerofilia en una atmósfera de 5 – 15% de O₂ y 5 – 10% de CO₂ durante 3 a 5 días. Luego de este período los halos de inhibición del crecimiento fueron cuantificados con una cámara digital paquímetro, los valores ≥ 10 mm se consideraron activos.⁷⁰

3.3. Población y muestra de la investigación

La población para el estudio de evaluación de seguridad en animales de experimentación estuvo conformada por 70 ratones y 20 ratas, de los cuales se obtuvieron 20 muestras de sangre de ratas para estudios bioquímicos y hematológicos. La población para el estudio de actividad antiulcerosa fue de 48 ratas de los cuales se obtuvieron 48 muestras de estómago para observar el porcentaje de inhibición antiulcerosa. Para el estudio de la actividad frente al *Helicobacter pylori*, la población y muestra estuvo conformada por cepas de *Helicobacter pylori* obtenidos de Laboratorio de Investigación y Desarrollo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El muestreo fue de tipo Probabilístico aleatorio simple. Las ratas y ratones se aclimataron a 22 °C de temperatura y 60 % de humedad, 12 horas luz y 12 horas noche, agua a voluntad y con alimento balanceado obtenido del Instituto Nacional de Salud.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Los datos fueron recogidos individualmente de cada muestra en estudio y fueron tabulados como se indica a continuación:

Tabla 5. Determinación de los principales grupos de metabolitos secundarios

Metabolito secundario	Reactivo utilizado	Savia liofilizada de <i>Musa acuminata Colla</i> Positivo (+); Negativo (-)
Saponinas Taninos Flavonoides Esteroides y/o triterpenoides Compuestos fenólicos Alcaloides		

Tabla 6. Evaluación de la toxicidad aguda oral: Determinación de la DL₅₀

Animales	Dosis de Savia liofilizada en mg/Kg						
	2,500	5,000	7,500	10,000	12,500	15,000	17,500
Vivos							
Muertos							

Tabla 7. Valores del peso corporal durante el ensayo de Toxicidad oral a dosis repetidas durante 28 días

Sexo	Semana	Peso corporal (g)	
		Grupo control	Grupo tratado
Machos	0		
	1		
	2		
	3		
	4		
Hembras	0		
	1		
	2		
	3		
	4		

Los valores se expresan en media aritmética \pm Error estándar

Tabla 8. Valores de los parámetros hematológicos luego de 28 días de tratamiento

Grupo	Leucocitos ($\times 10^3/uL$)	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	Monocitos (%)	Eosinófilos (%)	Basófilos (%)
Machos						
V.N.*						
Control						
Tratado						
Hembras						
V.N.*						
Control						
Tratado						

* Valores Normales

Los valores se expresan en media aritmética \pm Error estándar

Tabla 9. Valores de parámetros de química sanguínea luego de 28 días de tratamiento

Grupo	Glucosa (mg/dL)	Colesterol Total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Alanino aminotransferasa (U/L)
Machos V.N.* Control Tratado				
Hembras V.N.* Control Tratado				

* Valores Normales

Los valores se expresan en media aritmética \pm Error estándar

Tabla 10. Valores de peso relativo de órganos luego de 28 días de tratamiento

Grupo	Corazón	Hígado	Bazo	Riñones	Pulmón	Ovarios	Testículos
Machos Control Tratado							
Hembras Control Tratado							

Los valores se expresan en media aritmética \pm Error estándar

Tabla 11. Lectura de las observaciones de tejidos de estómago de ratas

Tratamiento	Signos						
	Pérdida de pliegues de mucosa	Decoloración de mucosa	Edema	Hemorragias	Nº de petequias	Intensidad de ulceración	Total
Control SSF* 5 mL/Kg							
Indometacina 80 mg/Kg							
Ranitidina 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg							
Savia liofilizada 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg							
Savia liofilizada 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg							
Savia liofilizada 800 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg							

*SSF = Solución Salina Fisiológica

Tabla 12. Actividad antiulcerosa de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) en ratas con inducción a úlcera péptica

Tratamiento	Nº rata por grupo	Puntaje	% Inhibición
Control SSF 5 mL/Kg	8		
Indometacina 80 mg/Kg	8		
Ranitidina 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	8		
Savia liofilizada 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	8		
Savia liofilizada 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	8		
Savia liofilizada 800 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	8		

Tabla 13: Actividad de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) frente al *Helicobacter pylori*.

Tratamientos	CMI (ug/mL)	CMB (ug/mL)
Savia liofilizada repetición 1		
Savia liofilizada repetición 2		
Savia liofilizada repetición 3		
Claritromicina repetición 1		
Claritromicina repetición 2		
Claritromicina repetición 3		

Las concentraciones de savia evaluadas fueron: 1,000; 500, 250 y 125 ug/mL

Las concentraciones de Claritromicina evaluados fueron: 0,12; 0,06; 0,03 ug/mL

3.5. Técnicas de procesamiento de datos y análisis estadístico

Los datos fueron expresados como media aritmética \pm error estándar, porcentajes, figuras, etc. Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se empleó el análisis de varianza de una vía (One-way ANOVA) para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa para la variable evaluada intergrupos e intragrupos, se realizó un análisis post hoc mediante el test de Scheffé. El nivel de significancia fijado es $P < 0.05$. Se usó el software estadístico SPSS for Windows versión 19.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. PROCESAMIENTO DE DATOS: RESULTADOS

4.1.1. Identificación taxonómica

La muestra vegetal fue identificada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y de acuerdo al Sistema de Clasificación de Cronquist (1988), se ubica en la siguiente categoría.

DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: LILIOPSIDA
SUBCLASE	: ZINGIBERIDAE
ORDEN	: ZINGIBERALES
FAMILIA	: MUSACEAE
GENERO	: Musa
ESPECIE	: <i>Musa acuminata Colla</i>

4.1.2. Determinación de los principales grupos de metabolitos secundarios

En la Tabla 14 se presentan los metabolitos secundarios presentes en la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla*, en ella se puede apreciar la presencia principalmente de Flavonoides, compuestos fenólicos y taninos, además presenta saponinas, esteroides y/o triterpenoides y alcaloides

Tabla 14. Compuestos presentes en la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) y sus fracciones (evaluación cualitativa, de acuerdo a reacción de color o precipitación)

Metabolito secundario	Reactivo utilizado	Savia liofilizada de <i>Musa acuminata Colla</i> Positivo (+); Negativo (-)
Saponinas	Espuma	+
Taninos	Gelatina/NaOH	+
Flavonoides	Shinoda	+
Esteroides y/o triterpenoides	Lieberman Burchard	+
Compuestos fenólicos	Tricloruro férrico	+
Alcaloides	Dragendorff	+

4.1.3. Evaluación de la toxicidad aguda oral: Determinación de la DL₅₀

Los signos observados con frecuencia en relación directa con la dosis fue aumento de sueño, en algunos casos desapareció en las primeras 18 horas luego de la administración de la savia liofilizada y en otros casos produjo la muerte del animal. La mortalidad obtenida por cada dosis de ensayo de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Porcentaje de mortalidad obtenido con la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda)

Animales	Dosis de Savia liofilizada en mg/Kg						
	2,500	5,000	7,500	10,000	12,500	15,000	17,500
Vivos	10%	80%	60%	50%	20%	10%	0%
Muertos	0%	20%	40%	50%	80%	90%	100%

La dosis letal 50 (DL₅₀) estimada para la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* fue 10000 mg/Kg como se muestra en la tabla 15.

El comportamiento de mortalidad de los animales tiene una relación directa con la dosis administrada de savia liofilizada, la mortalidad aumenta al aumentar la dosis como se muestra en la figura 1.

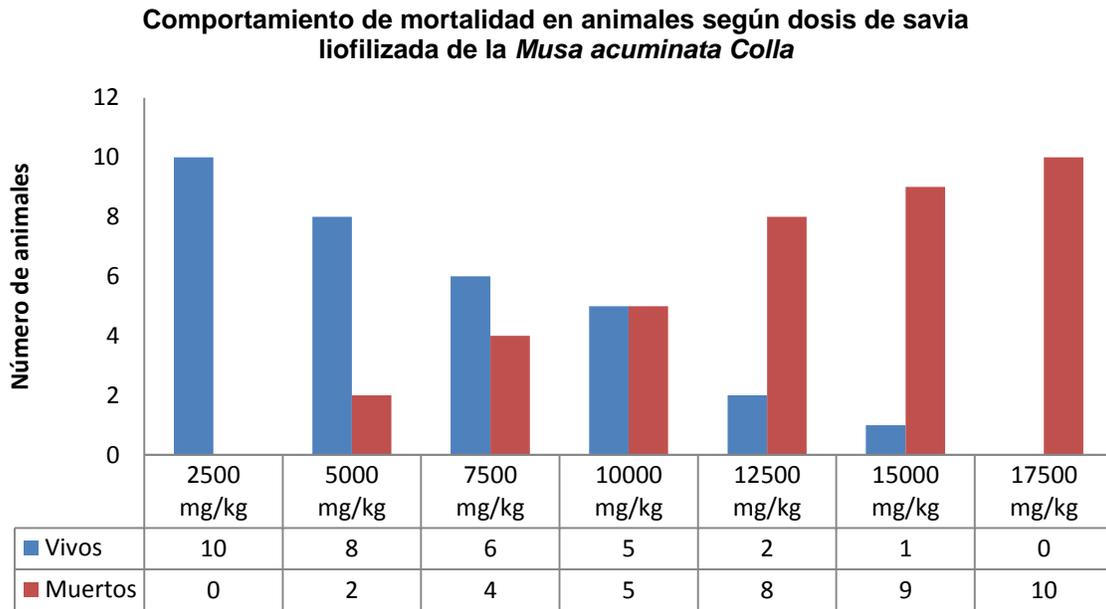


Figura 1, Comportamiento de mortalidad en animales según dosis de savia liofilizada de *Musa acuminata Colla*

4.1.4. Toxicidad oral a dosis repetidas durante 28 días

Durante el periodo de tratamiento de 28 días, no se observaron síntomas tóxicos a la dosis administrada, tanto a nivel físico general como del comportamiento; tampoco se presentó mortalidad de los animales, observándose 100% de supervivencia al final del estudio; ni disminución del peso corporal, y la tendencia al aumento fue una constante durante el estudio en ambos sexos. Los datos se analizaron de manera independiente para cada sexo y el análisis estadístico no mostró diferencias significativas del grupo tratado respecto al control en ambos sexos.

Tabla 16. Variación en el peso corporal durante el ensayo con tratamiento diario de 300 mg/Kg de savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda)

Sexo	Semana	Peso corporal (g)	
		Grupo control	Grupo tratado
Machos	0	260.8 ± 8.1	260.6 ± 7.9
	1	259.8 ± 9.1	260.8 ± 3.6
	2	258.2 ± 8.3	264.2 ± 8.7
	3	262.0 ± 6.8	263.2 ± 6.8
	4	266.2 ± 4.4	265.4 ± 4.8
Hembras	0	259.6 ± 11.1	260.6 ± 7.3
	1	260.2 ± 9.6	263.2 ± 5.1
	2	259.4 ± 9.0	263.6 ± 7.3
	3	262.4 ± 8.1	266.8 ± 6.0
	4	262.4 ± 8.8	268.8 ± 4.9

Los valores se expresan en media aritmética ± Error estándar

La variación del peso corporal en ratas machos y hembras durante 28 días de tratamiento en el grupo control y tratado no es significativa ($p > 0,05$) como se muestra en tabla 16, figura 2 y figura 3.

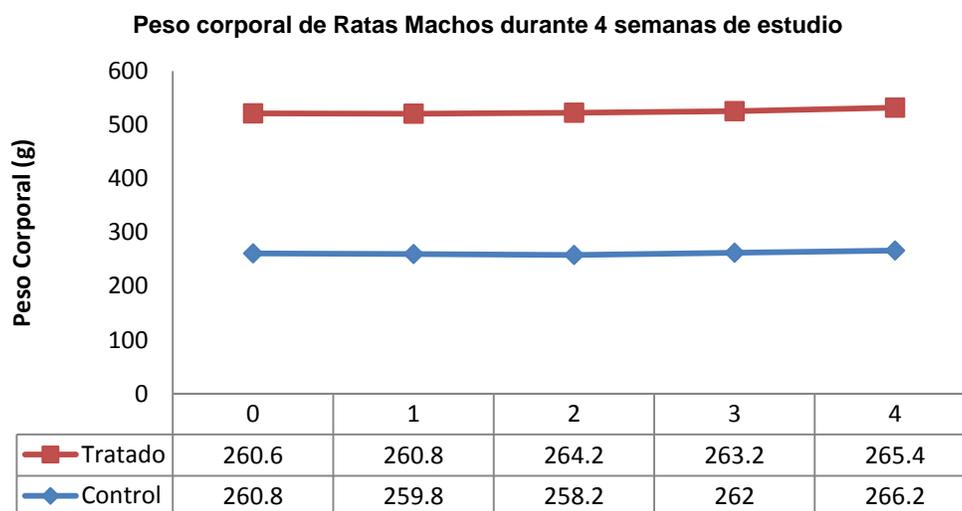


Figura 2. Comportamiento del peso corporal de ratas machos durante 4 semanas de estudio

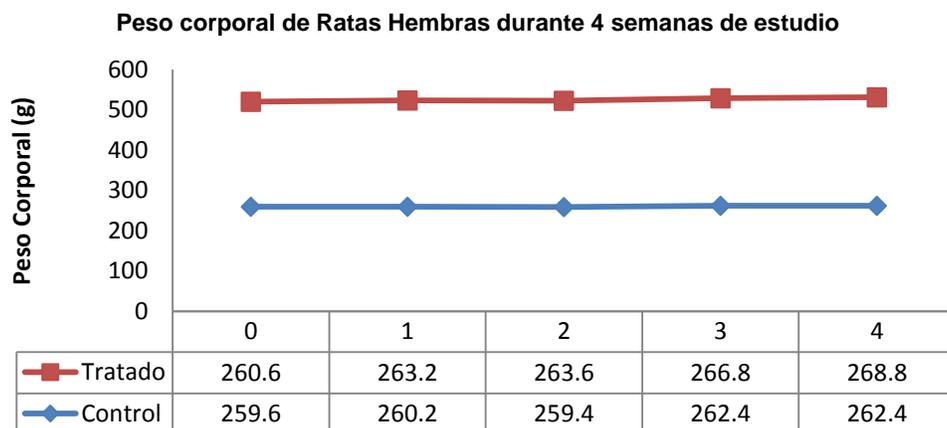


Figura 3. Comportamiento del peso corporal de ratas hembras durante 4 semanas de estudio

En la tabla 17 se muestran los valores medios de los indicadores hematológicos. No se observaron alteraciones en la fórmula leucocitaria, no se observaron diferencias significativas en los valores medios de los grupos tratados ($p > 0,05$).

Tabla 17. Variaciones en los parámetros hematológicos después de 28 días de tratamiento diario con 300 mg/Kg de savia liofilizada de *Musa acuminata Colla* (plátano de seda)

Grupo	Leucocitos ($\times 10^3/uL$)	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	Monocitos (%)	Eosinófilos (%)	Basófilos (%)
Machos						
V.N.*	3.4-5.6	22.8-28.3	70.5-75.8	0-4	0-4	0-4
Control	3.4 \pm 0.4	23.5 \pm 0.5	71.1 \pm 3.8	1.8 \pm 0.5	1.1 \pm 0.6	0.8 \pm 0.4
Tratado	3.8 \pm 0.5	23.7 \pm 1.1	69.8 \pm 5.3	1.7 \pm 0.3	1.1 \pm 0.6	0.8 \pm 0.3
Hembras						
V.N.*	2.8-5.4	21.1-27.3	70.8-77.8	0-4	0-4	0-4
Control	3.7 \pm 0.4	23.1 \pm 0.7	73.1 \pm 3.4	1.8 \pm 0.3	1.0 \pm 0.4	0.8 \pm 0.4
Tratado	3.6 \pm 0.5	23.7 \pm 1.4	72.8 \pm 0.8	1.9 \pm 0.3	1.5 \pm 0.7	0.9 \pm 0.4

Los valores se expresan en media aritmética \pm Error estándar. V.N: Valor normal

*Fuente: González Y, Scull⁷¹, et al. Ensayo de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días del extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. (yagruma) en ratas Cenp: SPRD. Rev Cubana Plant Med, Jun 2006, vol.11, no.2. ISSN 1028-4796.

En la tabla 18 se muestra los valores medios de química sanguínea. Los valores medios de Glucosa, Colesterol Total y Alaninoaminotransferasa se encuentran dentro de los valores normales establecidos para la especie y no existe diferencia significativa entre los grupos tratados de ambos sexos ($p>0,05$). Los valores medios de triglicéridos en el grupo control y tratado de las ratas hembras es superior a los grupos de ratas machos ($p<0,05$) sin embargo se encuentran dentro de los valores normales (V.N.)

Tabla 18. Variaciones en los parámetros de química sanguínea después de 28 días de tratamiento diario con 300 mg/Kg de savia liofilizada de *Musa acuminata* Colla (plátano de seda)

Grupo	Glucosa (mg/dL)	Colesterol Total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Alanino aminotransferasa (U/L)
Machos				
V.N.*	95.7-147.7	36.6-57.2	33.3-65.5	35.1-53.5
Control	104.8±10.5	47.4±9.8	42.4±4.5	51.8±7.2
Tratado	96.6±5.9	51.4±4.6	47.2±7.2	43.8±10.2
Hembras				
V.N.*	112.9-170.9	44.4-68.2	38.1-66.1	28.8-46.0
Control	102.0±6.6	46.0±5.1	55.6±7.1	43.4±7.0
Tratado	100.2±4.6	50.8±6.1	55.4±7.6	41.6±5.2

Los valores se expresan en media aritmética ± Error estándar

*Fuente: González Y, Scull I⁷¹, et al. Ensayo de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días del extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. (yagruma) en ratas Cenp: SPRD. Rev Cubana Plant Med, Jun 2006, vol.11, no.2. ISSN 1028-4796

En la tabla 19 se muestran los valores medios de los pesos de los órganos de las ratas después de 28 días de tratamiento. No hubo muerte de ningún animal durante el estudio. Los valores de los pesos relativos de los órganos, no mostraron diferencias significativas respecto al control, tanto para machos como para hembras.

Tabla 19. Variaciones de peso relativo de órganos después de 28 días de tratamiento diario con 300 mg/Kg de savia liofilizada de *Musa acuminata Colla* (plátano de seda)

Grupo	Corazón	Hígado	Bazo	Riñones	Pulmón	Ovarios	Testículos
Machos							
Control	0.40±0.10	3.04±0.09	0.40±0.07	0.66±0.15	0.62±0.15		0.48±0.08
Tratado	0.32±0.08	3.06±0.18	0.28±0.08	0.70±0.10	0.52±0.13		0.52±0.08
Hembras							
Control	0.40±0.16	3.00±0.15	0.34±0.11	0.66±0.11	0.74±0.11	1.04±0.13	
Tratado	0.34±0.11	3.06±0.40	0.40±0.10	0.60±0.10	0.60±0.10	1.04±0.17	

Los valores se expresan en media aritmética ± Error estándar

No existe diferencia significativas respecto al control ($p > 0,05$), tanto para machos como para hembras, analizados por ANOVA de un factor y una prueba post hoc de Scheffe.

4.1.5. Determinación de actividad antiulcerosa

La tabla 20 refleja la lectura de las observaciones de tejido de estómago de ratas, el grupo control con solución salina fisiológica (SSF) no presento signos de lesión (puntaje cero), el grupo de indometacina presentó mayor puntaje (62), el grupo de la savia liofilizada de 800 mg/Kg presentó el menor puntaje de signos de lesión en estómago de rata.

Tabla 20. Lectura de las observaciones de la actividad antiulcerosa de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda), en un modelo experimental de úlcera gástrica inducida por indometacina

Tratamiento	Signos						
	Pérdida de pliegues de mucosa	Decoloración de mucosa	Edema	Hemorragias	Nº de petequias	Intensidad de ulceración	Total
Control SSF 5 mL/Kg	0	0	0	0	0	0	0
Indometacina 80 mg/Kg	7	7	8	7	22	11	62
Ranitidina 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	1	1	5	2	12	1	22
Savia liofilizada 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	3	3	5	4	13	1	29
Savia liofilizada 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	0	3	6	2	10	3	24
Savia liofilizada 800 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	0	0	1	0	8	0	9

La tabla 21 refleja el porcentaje de inhibición de la actividad antiulcerosa. La dosis de 800 mg/Kg de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) presenta mejor actividad antiulcerosa (86%) seguido de la dosis de 600 mg/Kg (61%) y 300 mg/Kg (53%) comparado con el grupo control de indometacina.

Tabla 21. Actividad antiulceroso de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda)

Tratamiento	Nº rata por grupo	Puntaje	% Inhibición
Control SSF 5mL/Kg	8	0	100
Indometacina 80mg/Kg	8	62	0
Ranitidina 100mg/Kg + Indometacina 80mg/Kg	8	22	65
Savia liofilizada 300mg/Kg + Indometacina 80mg/Kg	8	29	53
Savia liofilizada 600mg/Kg + Indometacina 80mg/Kg	8	24	61
Savia liofilizada 800mg/Kg + Indometacina 80mg/Kg	8	9	86

Mayor porcentaje de inhibición con la dosis 800 mg/Kg

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \frac{(\text{Puntaje grupo tratado} \times 100)}{\text{Puntaje grupo control}}$$

4.1.6. Actividad de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) frente al *Helicobacter pylori*.

La tabla 22 refleja la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y la Concentración Mínima Bacteriana (CMB) de tres repeticiones de concentraciones de savia liofilizada (125, 250, 500 y 1000 ug/mL) y Claritromicina (0,03; 0,06 y 0,12 ug/nL). La Claritromicina que se utilizó como antibiótico de referencia resultó que su CMI fue 0,06 ug/mL y su CMB fue 0,12 ug/mL, en el caso de las concentraciones de la savia liofilizada estudiadas no se halló CMI ni CMB, el cual se puede afirmar que la savia liofilizada no es activo frente al *Helicobacter pylori*.

Tabla 22. Actividad de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) frente al *Helicobacter pylori* estudio *in vitro*

Tratamientos	CMI (ug/mL)	CMB (ug/mL)
Savia liofilizada repetición 1	>1000	>1000
Savia liofilizada repetición 2	>1000	>1000
Savia liofilizada repetición 3	>1000	>1000
Claritromicina repetición 1	0.06	0,12
Claritromicina repetición 2	0.06	0,12
Claritromicina repetición 3	0.06	0,12

Las concentraciones de savia evaluadas fueron: 1,000; 500, 250 y 125 ug/mL

Las concentraciones de Claritromicina evaluados fueron: 0,12; 0,06; 0,03 ug/mL

4.2. Prueba de hipótesis

4.2.1. Formulación de la hipótesis de trabajo

La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* incide frente a la actividad y seguridad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e *in vitro*

4.2.2. Formulación de la hipótesis estadística

1. VARIABLE DEPENDIENTE

Seguridad y actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e *in vitro*

Tipo de Variable : Cuantitativa

Estadístico : Promedio

Conclusión : Se van a comparar los promedios o medias

2. VARIABLE INDEPENDIENTE

Savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla*

Número de grupos : 6

Grupo 1, 2 y 3 : Grupo Control blanco, Control negativo y Control positivo

Grupo 4, 5 y 6 : Grupos experimentales sometidos a tratamientos con dosis distintas de savia liofilizada

Conclusión : Se van a comparar los promedios o medias de cada grupo

3. HIPÓTESIS NULA

$$u_1 = u_2$$

u_1 = Promedio de Porcentaje de inhibición antiulcerosa en los grupos control

u_2 = Promedio de Porcentajes de inhibición antiulceroso en los grupos tratados con savia liofilizada

4. HIPÓTESIS ALTERNA

$$u_1 \neq u_2$$

4.2.3. Prueba estadística

Los datos son de distribución normal y se trabajan con más de tres grupos, se realizó el análisis ANOVA. Para determinar la significancia estadística para la variable intergrupos e intragrupos se realizó el análisis post hoc mediante el test de Scheffé. (Anexo 7)

4.2.4. Interpretación de los resultados

El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 19, y los resultados son expresados en promedios y presentados en tablas y gráficos, se trabajó a un nivel de significancia del 95% ($p < 0,05$)

4.3. Discusión de los resultados

En la evaluación de la toxicidad aguda oral de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda), la dosis letal media (DL₅₀) estimada fue de 10,000 mg/Kg (tabla 15, figura 1) el cual supera los 2,000 mg/Kg, que según las normas de la Comunidad Europea⁷², para la toxicidad aguda oral, se considera no tóxico.

Asimismo; el peso corporal está involucrado en cambios orgánicos en diferentes etapas de la vida, una variación en su comportamiento sugiere algún efecto adverso de drogas y se considera significativa si hay una disminución de más del 10% del peso corporal inicial.⁷³ Este indicador, en este estudio tuvo un comportamiento normal de peso y no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$), además se observó que con dosis repetidas de la savia de *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) durante 28 días, no hubo mortalidad ni síntomas tóxicos, además de no existir alteración alguna de parámetros físicos y de comportamiento evaluados (tabla 16, figuras 2 y 3).

Los análisis de parámetros hematológicos y parámetros de química sanguínea aportan valor en los ensayos toxicológicos a largo plazo ya que son indicativos del alcance y profundidad de un daño, además los resultados alcanzados pueden correlacionarse con los posibles daños sobre un órgano específico⁷⁴. Los valores obtenidos en los indicadores hematológicos no mostraron alteraciones importantes (tabla 17), las variaciones encontradas están dentro del rango establecido por el grupo control y por la literatura especializada⁷⁵. Dentro de los indicadores bioquímicos; glucosa, colesterol total y alanino aminotransferasa no se observó diferencias significativas importantes entre el grupo control y grupo tratado, en el indicador de Triglicéridos se encontró diferencias significativas ($p < 0,05$), sin embargo estos valores se encuentran dentro de los valores normales establecidos para la especie (tabla 18). La enzima Alanino aminotransferasa es citosólica

y se encuentra en concentraciones más altas en hepatocitos, de manera que el incremento en el suero podría ser debido a modificaciones de la permeabilidad transmembrana o daño celular, por eso es considerado como un indicador altamente sensible de hepatotoxicidad⁷⁶, en el presente estudio según las condiciones experimentales la savia liofilizada de *Musa acuminata Colla* no es hepatotóxico, muy probable por su capacidad antioxidante, tal como demostró Agama E, et al¹⁸ en su estudio con harina de cáscara de plátano en el que encontraron polifenoles extraíbles con alta capacidad antioxidante. La determinación de colesterol total y triglicéridos es importante porque contribuyen al diagnóstico y clarificación de las dislipidemias⁷⁷, los resultados del estudio sugieren que la savia liofilizada de *Musa acuminata Colla* no conducen a dislipidemias, similares resultados halló Eleazu C et al¹⁹ en su estudio sobre el plátano verde en el cual mejoró la acción antihiperlipidémico.

En el presente estudio para inducir úlcera gástrica a ratas se usó la indometacina 80 mg/Kg de peso corporal el cual exhiben los eventos bioquímicos y anatomopatológicos de la úlcera gástrica.⁶⁸ Por otro lado el daño oxidativo es considerado por diferentes modelos experimentales y clínicos como un factor común en la patogénesis de la úlcera gástrica⁷⁸. Los flavonoides desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo^{79,80}, sus propiedades contra los radicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidróxido y superóxido, especies altamente reactivas⁸¹, de esta manera bloquean la acción deletérea de dichas sustancias sobre las células⁸². Además, los flavonoides son apreciados por su amplia actividad farmacológica pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas y ADN, quelar iones metálicos transitorios, tales como hierro, cobre y zinc, catalizan el transporte de electrones y depurar radicales libres. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y

duodenal, e inflamaciones⁸³. Los agentes antioxidantes al atrapar los radicales libres previenen la formación de la lesión ulcerogénica causada por estímulos estresantes, previniendo complicaciones mayores como el cáncer⁸⁴. En el presente estudio se halló que la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) contiene componentes como flavonoides, saponinas, taninos, esteroides y/o triterpenoides, compuestos fenólicos y alcaloides (tabla 14). Algunos de estos componentes bioactivos se han asociado con efectos gastroprotectores y antiulcerosos en estudios previos.^{18,34} Es así que se ha descrito que los flavonoides poseen propiedades antioxidantes, además fortalecerían el sistema de defensa de la mucosa gástrica a través de la estimulación de la secreción de moco gástrico,^{85,86} asimismo los taninos y alcaloides presentes en el la savia de la *Musa acuminata Colla*, estarían coadyuvando con dicho efecto farmacológico.²⁴ En estudios previos los compuestos flavonoides demostraron tener efecto antisecretor y propiedades citoprotectoras, también se cree que aumentan la resistencia capilar y mejoran la microcirculación.³⁴ Además, la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda) son también ricos en taninos, sustancia respecto a los cuales se ha señalado que también presentarían propiedades antiulcerosas. Los taninos tienen efectos vasoconstrictores y precipitan las proteínas, esta precipitación de proteínas formaría una película protectora impermeable sobre las úlceras que hace a estas lesiones menos permeables a sustancias tóxicas y más resistentes al ataque de enzimas proteolíticas.⁸⁵ Estos mecanismos explicarían la actividad antiulcerosa (tabal 20 y tabla 21) de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda); sin embargo, se requieren más estudios para aislar los componentes activos responsables de la actividad antiulcerosa, y realizar estudios experimentales para evaluar el mecanismo de acción, siendo esto una limitación del presente estudio.

El *Helicobacter pylori* se encuentra en la mitad de la población mundial. Su prevalencia muestra una alta variabilidad según la región geográfica, raza,

edad, y factores socioeconómicos, es alta en países en desarrollo y más baja en el mundo desarrollado. La finalidad de la erradicación de *Helicobacter pylori* es curar la enfermedad de úlcera péptica y reducir el riesgo de cáncer gástrico.⁸⁶ En el presente estudio de modelo *in vitro* no se encontró actividad frente al *Helicobacter pylori* (tabla 22). Cruz H, et al²¹ indica que no existe tratamiento que erradiquen al 100 % la infección producida por *Helicobacter pylori* el cual es motivo de buscar nuevas alternativas de tratamiento. La resistencia antibiótica es un factor clave en el fracaso de la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. Las tasas de resistencia a los antibióticos están aumentando a nivel mundial; varían geográficamente y son más altas en los países en desarrollo.⁸⁶ Por otro lado Delchier J, et al²⁰ sugiere terapia cuádruple (Bismuto, Metronidazol, Teraciclina y Omeprazol) para erradicar al *Helicobacter pylori*.

En la presente investigación se ha demostrado actividad antiulcerosa *in vivo* de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* (plátano de seda), esta actividad parece estar presente también en otras especies del género *Musa*. Se ha demostrado el efecto cicatrizante de la savia de plátano *Musa balbisiana Colla* en ratas holtzmann inducidas a úlceras gástricas, así como un efecto gastroprotector del fruto de la *Musa ABB* sobre las úlceras experimentales inducidas por indometacina y por etanol.^{27,28} Asimismo, se ha estudiado la actividad antiulcerosa de un flavonoide nuevo aislado 2-O-ramnosil 4-O-metil-vitexina de las hojas de *Piper ossanum*, mediante extracción con alcohol etílico al 70%, la solución de flavonoides mostró una evidente actividad antiulcerosa expresada por el índice de lesión y el porcentaje de inhibición de formación de lesiones, por lo que se concluyó que ese flavonoide actuó como un antiulceroso similar al sucralfato, por su capacidad de formar mucosidad, al parecer, por eliminación de radicales libres, esto acelera la curación de úlceras gástricas.⁸⁷ Otro estudio estableció que las proteínas identificadas en las hojas de *Piper aduncum* poseen un dominio en común ampliamente conservado el cual pertenecen a la

superfamilia “STI” de tipo Kunitz (inhibidores de tripsina) los cuales son inhibidores de proteasas. Las proteasas en situaciones de heridas ocasionan prolongación de la fase inflamatoria, por esta razón estas proteínas podría favorecer el proceso de cicatrización al tener actividad inhibitoria sobre proteasas⁸⁸. Estos mecanismo podría estar asociado a la actividad antiulcerosa de la *Musa acuminata Colla* por sus componente activos como los flavonoides y taninos; y por su capacidad antioxidante²⁶, tal como sugiere. Pérez G, et al²⁵ en su estudio sobre el D-002 (mezcla de seis alcoholes alifáticos primarios superiores purificada de la cera de abejas) que es capaz de capturar el radical hidroxilo en ratas con úlcera gástrica inducida por indometacina y que puede contribuir a efectos antioxidantes y gastroprotectores producidos por antiinflamatorios no esteroideos. Asimismo Boffil C, et al²⁸ establece que el efecto gastroprotector puede deberse a polifenoles y alcaloides. Por su parte Cuba J, et al³⁴ encontró que la savia de plátano *Musa balbisiana Colla* posee efecto cicatrizante en úlceras gástricas inducidas a ratas. En el presente estudio no se estudió el mecanismo exacto de acción, por lo que se sugiere realizar en estudios posteriores.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES:

1. La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* incide en la actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlceras gástricas entre 53% y 86% comparado con el grupo control indometacina
2. En condiciones experimentales la dosis de 800 mg/Kg de peso de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* presentó mayor actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlceras gástricas
3. La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* mostró ser una sustancia no tóxica ya que su DL₅₀ supera ampliamente los 2000 mg/Kg de peso según las condiciones experimentales del presente estudio
4. La savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* en concentraciones de 1,000; 500; 250 y 125 ug/mL no presenta actividad frente al *Helicobacter pylori* en estudio *in vitro*, no se halló CMI ni CMB.

5.2. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios experimentales para determinar el mecanismo exacto de acción de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla*.
2. Realizar estudios experimentales de toxicidad crónico para determinar efectos teratogénicos y/o mutagénicos
3. Realizar estudios para aislar los componentes activos responsables de la actividad antiulcerosa
4. Realizar estudios experimentales para evaluar la sinergia de la savia liofilizada de la *Musa acuminata Colla* con otros componentes activos frente al *Helicobacter pylori*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shi R, Xu S, Zhang H, Ding Y, Sun G, Huang X, Chen X, Li X, Yan Z, Zhang G. Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Chinese Populations. *Helicobacter*. 2008; 13: 157–165
2. Everhart J, Kruszon D, Perez G, Sue T, Maquillan G. Seroprevalence and Ethnic Differences in *Helicobacter pylori* Infection among Adults in the United States. *JID* 2000; 181: 1359 - 63
3. Cover T, Berg M, Mobley H. *Helicobacter pylori*. Pathogenesis: (Chapter 11) Principles of Bacterial Pathogenesis. Academic Press. 2001: 509 - 558
4. Pajares J, Correa P, Pérez G. *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal lesions, the second decade, 1^{ra} ed. Barcelona: Prous Science, 2000
5. Horiuchi T, Ohkusa T, Watanabe M, et al. *Helicobacter pylori* in Drinking Water in Japan. *Microbiol Immunol* 2001; 45(7): 515 - 19
6. Klein P, Gastrointestinal Physiology Working Group, Graham D, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503 – 1506.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Atherton J, Axon A, Bazzoli F et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61:646 - 64.
8. Crowe S. Treatment regimens for Helicobacter pylori. 2012. Consultado el 09/03/2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori>
9. Chey W, Wong B and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1808 - 25.
10. Placencia M. Evaluación Farmacológica de la *Buddleia globosa* (matico) en el tratamiento de úlcera gástrica inducida en animales de experimentación.

- Tesis de Maestría. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 2001
11. Arroyo A, Bonilla R, Tomás Ch, Huamán M. Estudio fitoquímico del extracto etanólico y de las fracciones de las hojas de *Piper aduncum* "matico". Rev. Per. Quím. Ing. Quím. 2011; 14(12): 62 - 67
 12. Arroyo A. Actividad antiulcerosa de *Piper angustifolium* (matico). Tesis de Doctor. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 1998
 13. Ayala S, Díaz D, Palomino M, Armas S, Paz J. Efecto protector de *Croton palanostigma* y *Aloe vera* frente a la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en ratas. An Fac med. 1999; 60(1):22-9
 14. Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Béjar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (achiote), en ratas. An Fac med. 2009; 70(2): 97-102
 15. Marhuenda R, Bravo D. Manual de Farmacoterapia. Madrid: Elsevier; 2005
 16. Castañeda C, Manrique M, Ibáñez V, Gamarra C, Galán L. Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *lupinus mutabilis sweet* (tarwo, chocho) en ratas. Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú. 2003
 17. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. 11va edición. México: Mc Graw Hill Lange; 2009.
 18. Agama E, Sañudo J, Vélez R, González G, Bello L. Potential of plantain peels flour (*Musa paradisiaca* L) as a source of dietary fiber and antioxidant compound. Journal Of Food. México. 2016; 14(1): 117 - 123.
 19. Eleazu C, Eleazu K, Iroaganachi M. Effect of cocoyam (*Colocasia esculenta*), unripe plantain (*Musa paradisiaca*) or their combination on glycosylated hemoglobin, lipogenic enzymes, and lipid metabolism of streptozotocin-induced diabetic rats. Pharmaceutical Biology. Nigeria. 2016; 54(1): 91 - 97.
 20. Delchier J, Malfertheiner P, Thieroff R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue

- therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 40(2): 171 - 177.
21. Cruz J, Servín A, Pérez J, Serralde A, Higuera M. Principales indicaciones para el tratamiento de erradicación contra *Helicobacter pylori* y evaluación de tres esquemas de tratamiento. *Revista Médica del Hospital General de Mexico*. 2013; 76 (1): 15 - 22
 22. Llano R, Vélez M, Velásquez L, et al. Evaluación para comparar dos esquemas de terapia estándar (7 frente a 10 días) contra el *Helicobacter pylori*, con seguimiento clínico a 1 año. *Revista Colombiana De Gastroenterología*. 2013; 27(2): 80 - 87.
 23. Gómez Z, Melgar B, Otero W. Comparación de la terapia secuencial con la triple terapia estándar en la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Revista Colombiana De Gastroenterología*. 2013; 26(3): 171 - 177.
 24. Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Puchs W, et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 18(6): 615.
 25. Pérez G, Oyarzábal Y, Jiménez D, Molina C, Mas Ferreiro C. Efecto secuestrador del D-002 sobre radicales hidroxilo en mucosa gástrica. *Revista Cubana De Farmacia*. Habana. 2012; 46(1): 87 - 96
 26. Nisha P, Mini S. In Vitro Antioxidant and Antiglycation Properties of Methanol Extract and Its Different Solvent Fractions of *Musa paradisiaca L.* (Cv. Nendran) Inflorescence. *International Journal Of Food Properties*. India. 2014; 17(2): 399 - 409
 27. Boffill C, Marcel R, Monteagudo J, Sánchez A. Efecto gastroprotector del fruto de la *Musa sp ABB* sobre úlceras experimentales inducidas por indometacina. *Medicentro*. Villa Clara Cuba. 2008; 12(1)
 28. Boffill C, Marcel R, Monteagudo J, Sánchez A, Díaz C, Iglesias R. Actividad gastroprotectora de la *Musa sp ABB* sobre úlceras inducidas por etanol. *Medicentro*. Villa Clara Cuba. 2007; 11(1)

29. Carbajal D, Molina V, Arruzazabala L, Más R. D-002 (Abexol) sobre la úlcera duodenal inducida por cisteamina. Revista CENIC Ciencias Biológicas. Habana. 2005; 36(3): 167 - 169
30. Arroyo J, Bonilla P, Moreno E, Ronceros G, Tomás G, Huamán J, et al. Efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*). Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2013; 30(4):608 - 15
31. Figueroa M, Cortés A, Pazos Á, Bravo L. Sensibilidad in vitro a amoxicilina y claritromicina de *Helicobacter pylori* obtenido de biopsias gástricas de pacientes en zona de bajo riesgo para cáncer gástrico. Biomédica: Revista Del Instituto Nacional De Salud. Lima. 2012; 32(1): 32 - 42
32. Saravia C, Luján V, Chávez C, Becerra G, Jiménez C, Cabeza R. Efecto de la savia liofilizada de *Musa acuminata* Colla “plátano de seda” sobre la respuesta inmune de *Mus musculus* BALB/c frente a *Escherichia coli* O157:H7. UCV – Scientia. Lima. 2011; 3(1)
33. Ortiz M. Efecto bactericida de la savia de *Musa acuminata* (plátano) utilizada individualmente y en asociación con kanamicina y etionamida contra *Mycobacterium tuberculosis* multidrogorresistente en modelo animal. Intramed Journal Trujillo. 2008; 1(2): 1 - 7
34. Cuba J, Villanueva C, Mendoza J. Efecto cicatrizante de la savia de “plátano” *Musa balbisiana* Colla, en ratas albinas holtzmann inducidas a úlcera gástrica. An Fac Med. Lima. 2007; 82
35. El Peruano. Ley General de Salud. Lima. Congreso de la República. 20 de julio de 1997
36. Lola S, Quezada S. Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas. Programa Regional de Bioética OPS/OMS. 2013
37. National Digestive Diseases Information Clearinghouse. *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcers. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health NIH. 2010
38. Ofmara Y, Carrillo G, Pérez S, Medina S, Rodríguez O. Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la COX-2. Crítica relacionada con su

- administración en los pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis. Revista Alergia México. 2007; 54(4): 116 - 22
39. Regalado V, Sánchez P, Mancebo D. Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. Revista Cubana De Farmacia. 2012; 46(1): 127 - 137
40. Avendaño R, Bernardo R, Marín F, Souza V, Acosta V, Jaramillo R. Prevalencia de anticuerpos anti-VacA y anti-CagA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con úlcera péptica y neoplasia en población del Hospital General de Mexicali. Med Int Mex. 2011; 27(4): 327 - 332
41. Najm W. Peptic Ulcer Disease. Primary Care. Clin Office Part. 2011; 38: 383 - 394
42. Napolitano L. Refractory Peptic Ulcer Disease. Gastroenterol Clin Am. 2009; 38: 267 - 288
43. Sebastian D. Úlcera Péptica. Abordaje Terapéutico. Elsevier. 2003; 17(6): 67 - 72
44. Pérez E, Ramírez M, Villar H, Royo G, Montes M, Lario S, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* a diversos antibióticos: un estudio multicéntrico español. Gastroenterol Hepatol. 2011; 34: 236
45. Katz P. Putting Immediate-Release Proton Pump Inhibitors into Clinical Practice: Improving Nocturnal and Control and Avoiding the Possible Complications of Excessive Acid Exposure Alimentary. Pharmacology & Therapeutics, 2005; 22(3): 31 - 38
46. Pantoflika D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17(12): 1507 - 14
47. Alsasua A. Fármacos antiulcerosos. Farmacología y Terapéutica. Madrid. 2012; 10(3): 180 - 193
48. Mazza G. Journalist Scientific Photographer. *Musa acuminata*. Fecha de acceso 30 julio 2017. URL disponible en: <http://www.photomazza.com/?Musa-acuminata&lang=es>

49. Mostanero J, Mejía F, Gamarra O. Taxonomía de las fanerógamas útiles del Perú. Trujillo. Editora Normas Legales. 2002
50. Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana. Consultado el 23 noviembre 2014. Disponible en: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/atlas.php?mo=moe&nombre=popular&action=pop>
51. Arencibia D, Rosario L, López Y, Fariñas M, Infante J, Díaz D, Prieto J. Algunas consideraciones sobre la determinación de la toxicidad aguda. Retel. 2009; 22(1): 1 – 15
52. Cortez G, Macedo C, Hernández A, Arteaga A, Espinosa G, Rodríguez L. Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. Rev. Biomed. 2004; 15: 123 – 136
53. Kuklinski, Claudia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural, Farmacognosia. Barcelona: Omega. 2003.
54. Álvarez C, Orallo C. Actividad biológica de los flavonoides (I). Acción frente al cáncer. Bioquímica. 2003 (10): 130-140.
55. Limón D, Díaz A, Mendieta L, Luna F, Zenteno E, Guevara J. Los Flavonoides: Mecanismo de acción, neuroprotección y efectos farmacológicos. Universidad Nacional Autónoma de México. 2010; 34: 143 – 154
56. Escamilla C, Cuevas E, Guevara J. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. Rev Fac Med UNAM. 2009; 52(2)
57. Álvarez J. Tanino la revolución enológica mito o realidad. Revista Enología. 2007; 2(4)
58. Magallán A, Venegas S. *Helicobacter pylori*: agresor común de la mucosa gástrica. Medicina Interna De México. 2009; 25(4): 295 - 299
59. Osorio A, Regino W, Zuleta M. Utilización de AINES y uso de IBP profilácticos en pacientes de medicina interna. Revista Colombiana De Gastroenterología. 2014; 29(2): 125 - 130.
60. Barragán V, Gutiérrez E, Castiblanco R. Membrana externa de *elicobacter pylori* y su papel en la adhesión al epitelio gástrico. Universitas Médica. 2015; 56(1): 44 - 62

61. Ávalos G, Pérez C. Metabolismo secundario de plantas. Reduca (biología). Serie biología vegetal. 2009; 2(3): 119 - 145
62. Rao C, Sairam K, Goel R. Experimental evaluation of *Bacopa monniera* on rat gastric ulceration and secretion. Ind J Phy Pharmacol. 2000; 44:35-41
63. Rojas A. Estudio preclínico y clínico de la seguridad y actividad antihipertensiva de *Pasiflora adulis Sims* (maracuyá). Tesis para optar el grado de Doctor en Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 2009
64. Domínguez A. Métodos de Investigación Fitoquímica. México: Limusa Edición 1973: 11 - 115
65. Lock, O. Investigación Fitoquímica. 2^{da} Ed. Lima: Editorial Fondo Pontificia Universidad Católica del Perú. 1994.
66. Silvero A, Morínigo G, Meza O, Mongelós C, González A, Figueredo T. Toxicidad aguda de las hojas de *Xanthium spinosum* en ratones balb/c. Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Pública. 2016; 33(1): 113 - 119.
67. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents. 1995, Nº 47. Consultado el 12 mayo 2008. Disponible en: <http://www.oecd.org>
68. Cytel Programa iberoamericano de ciência y tecnologia para el desarrollo. Técnicas de investigación en plantas medicinales. 1995
69. Do Carmo S, Selhorst B, Martins D, Villa R, Nunes D, Satyanarayana R, Matos D, De Oliveira T. In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of *Calophyllum brasiliense* Camb. Journal of Ethnopharmacology. 2009; 123: 452 - 458
70. Do Carmo S. In Vitro and In Vivo Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Natural Products. Federal University of Mato Grosso. 2011; 427 - 436
71. González Y, Scull I, et al. Ensayo de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días del extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. (yagruma) en ratas Cenp: SPRD. Rev Cubana Plant Med, Jun 2006; 11(2)

72. Unión Europea. Decisión 2000/368/CE de la Comisión: aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas. Diario Oficial. 2000; L136:108 - 125.
73. Ramesh T, Lee K, Lee H, Kim S. Acute oral toxicity study of *Asiasari radix* extract in mice. *International Journal of Toxicology*, 2007; 26: 247 - 251
74. González Y, Scull I, Bada Ana, Fuentes D, González B, Arteaga M, et al. Ensayo de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días del extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. (yagruma) en ratas Cenp: SPRD. *Rev Cubana Plant Med*. 2006; 11(2).
75. Wolford S, Schroer R, Gohs F, Gallo P, Brodeck M, Falk H, et al. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J Toxicol Environm Health* 1986; 18: 161 - 188.
76. Al-Habori M, Al-Aghbari A, Al-Mamary M, Baker M. Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals. *J Ethnopharmacol* 2002; 83: 209 - 217.
77. Feldman G, Chain S, Soria N, Bautista N, Martínez R. Presencia de síndrome metabólica en ratas inducido por distintas concentraciones de plomo. *Insuf Card*, 2011; 6(3): 112 - 116
78. Sairam K, Rao V, Babu O, Kumar V, Agrawal K, Goel K Antiulcerogenic effect of methanolic extract of *Embllica officinalis*: an experimental study. *J Ethnopharmacol*. 2002; 82(1): 1 - 9
79. Escamilla J, Cuevas M, Guevara F. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. *Rev Fac Med UNAM*. 2009; 52(2): 73 - 75
80. Ballester I, Camuesco D, Gálvez J, Sánchez F, Zarzuelo A. Flavonoides y enfermedad inflamatoria intestinal. *Ars Pharm*. 2006; 47 (1): 5 - 21
81. Zavaleta J, Muñoz A, Blanco T, Alvarado O, Loja B. Antioxidant capacity and main phenolic acids and flavonoids from some food. *Acta Médica Sanmartiniana* 2005; 1(1): 81 - 85

82. Soto H. Actividad Antioxidante de flavonoides del tallo de orégano mexicano (*Lipia graveolens* HBK Var *Berlandieri* Schauer). *Revista de fitoterapia Mexicana*. 2007; 30(1): 43 - 49
83. Pérez G, Pérez J. Métodos para medir el daño oxidativo. *Revista Cubana Medica Militar*. 2000; 29(3): 192 – 198
84. Anchetas H, Gusmán S. Efecto citoprotector del extracto acuoso de hojas de *Bixa orellana* (achiote) en úlceras gástricas inducidas por indometacina en un modelo de ratones. Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Dr. José Matías Delgado. El Salvador. 2011.
85. Nwafor P, Okwuasaba F, Binda L. Antidiarrhoeal and antiulcerogenic effects of methanolic extracts of *Asparagus pubescens* root in rats. *J Ethnopharmacol*. 2000; 72(3): 421 - 427.
86. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. 2010; 1 - 14
87. Apecechea M, Larionova M, Salazar S, Abín G. Evaluación de la actividad antiulcerosa del 2"-0-ramnosil 4"-0-metil-vitexina de las hojas de *Piper Ossanum*. *Rev Cubana Med Milit*. 2000; 29(2): 114 - 7.
88. Paco K, Ponce S, Lopez M, Aguilar J. Determinación del efecto cicatrizante de *Piper aduncum* (matico) en fibroblastos humanos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016; 33(3): 438 - 47

ANEXOS

ANEXO 1. Clasificación taxonómica de *Musa acuminata* Colla



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"

CONSTANCIA N° 236 -USM-2014

LA JEFA (E) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (planta y frutos) recibida de **Nesquen Jose TASAYCO YATACO**, ha sido estudiada y clasificada como: ***Musa acuminata* Colla.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: LILIOPSIDA

SUBCLASE: ZINGIBERIDAE

ORDEN: ZINGIBERALES

FAMILIA: MUSACEAE

GENERO: *Musa*

ESPECIE: *Musa acuminata* Colla.

Determinado por Mag. María Isabel La Torre.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.



Fecha, 12 de agosto 2014

Dra. BETTY MILLÁN SALAZAR
JEFA (E) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

ANEXO 2. Matriz de consistencia

Título: Seguridad y Actividad Antiulcerosa de la savia liofilizada de la *Musa acuminata colla* (plátano de seda) en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro

Autor: Nesquen José Tasayco Yataco

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables e indicadores																				
<p>Problemas General</p> <p>¿En qué medida la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> incide en la seguridad y actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar en la medida en que la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> incide en la seguridad y actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>La savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> incide sobre la seguridad y actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica e in vitro</p>	<p>Variable Dependiente</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dimensiones</th> <th>Indicador</th> <th>Nº ítems</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Componentes activos</td> <td>Metabolito secundario</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Estudio de toxicidade aguda</td> <td>Determinación de la dosis letal media</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Estudio de toxicidade subagudo</td> <td>Determinación de efectos tóxicos anivel bioquímico y hematológico</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Estudio de actividad antiulcerosa</td> <td>Detreminación del % de inhibición de la actividad antiulcerosa</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Estudio de actividad frente a <i>Helicobacter pylori</i>.</td> <td>Detremincaión de la CMI y CMB</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>			Dimensiones	Indicador	Nº ítems	Componentes activos	Metabolito secundario	6	Estudio de toxicidade aguda	Determinación de la dosis letal media	7	Estudio de toxicidade subagudo	Determinación de efectos tóxicos anivel bioquímico y hematológico	2	Estudio de actividad antiulcerosa	Detreminación del % de inhibición de la actividad antiulcerosa	60	Estudio de actividad frente a <i>Helicobacter pylori</i> .	Detremincaión de la CMI y CMB	2
Dimensiones	Indicador	Nº ítems																					
Componentes activos	Metabolito secundario	6																					
Estudio de toxicidade aguda	Determinación de la dosis letal media	7																					
Estudio de toxicidade subagudo	Determinación de efectos tóxicos anivel bioquímico y hematológico	2																					
Estudio de actividad antiulcerosa	Detreminación del % de inhibición de la actividad antiulcerosa	60																					
Estudio de actividad frente a <i>Helicobacter pylori</i> .	Detremincaión de la CMI y CMB	2																					
<p>Problemas específicos</p> <p>¿La savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> desarrolla seguridad en ratones y ratas?</p>	<p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar en la medida en que la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> desarrolla seguridad en ratones y ratas</p>	<p>Hipótesis específicas</p> <p>La savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> desarrolla seguridad en estudio de toxicidad en ratones y ratas</p>																					
<p>¿La savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> desarrolla actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica?</p>	<p>Determinar en la medida en que la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> desarrolla actividad antiulcerosa en ratas inducida a úlcera gástrica</p>	<p>La savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> desarrolla actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica</p>																					
<p>¿La savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> no desarrolla actividad frente al <i>Helicobacter pylori</i> en estudio in vitro?</p>	<p>Determinar en la medida en que la savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> no desarrolla actividad frente al <i>Helicobacter pylori</i> en estudio in vitro</p>	<p>La savia liofilizada de la <i>Musa acuminata Colla</i> no desarrolla actividad frente al <i>Helicobacter pylori</i> en estudio in vitro</p>																					

Método y Diseño	Población	Técnicas e Instrumentos	Método de Análisis de datos
<p>Enfoque: Cuantitativo</p> <p>Tipo: Experimental</p> <p>Tipo de estudio: Estudio prospectivo, longitudinal experimental del tipo “casos y controles”</p> <p>Diseño de Investigación: Diseño para evaluar la actividad antiulcerosa en ratas inducidas a úlcera gástrica</p> <p>Grupo I control: Suero Fisiológico 5 mL/Kg</p> <p>Grupo II control positivo: Indometacina 80 mg/Kg</p> <p>Grupo III control farmacológico: Ranitidina 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg</p> <p>Grupo IV problema: Savia liofilizada 5 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg</p> <p>Grupo V problema: Savia liofilizada 10 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg</p> <p>Grupo VI problema: Savia liofilizada 20 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg</p>	<p>Población: 48 ratas hembras cepa Holtzmann de 250-280 g de peso corporal obtenidos del Instituto Nacional de Salud</p> <p>Muestras: Órganos y tejidos para estudio macroscópico y microscópico</p>	<p>Técnica: Observación</p> <p>Instrumento: Ficha de observación</p>	<p>Los datos se expresan como media aritmética \pm error estándar, porcentajes, figuras, etc. Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se emplea el análisis de varianza de una vía (One-way ANOVA). El nivel de significancia fijado es $P < 0,05$. Se usa el software estadístico SPSS for Windows versión 20.</p>

ANEXO 3. Análisis descriptivo de la variación de peso corporal durante 28 días de tratamiento

Semana / Tratamientos	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Semana 0	Control hembras	5	259.60	11.082	4.956	245.84	273.36	245	273
	Control machos	5	260.80	8.106	3.625	250.74	270.86	249	271
	Tratado hembra	5	262.60	7.301	3.265	253.54	271.66	253	270
	Tratado macho	5	260.60	7.893	3.530	250.80	270.40	251	269
	Total	20	260.90	8.078	1.806	257.12	264.68	245	273
Semana 1	Control hembras	5	260.20	9.602	4.294	248.28	272.12	246	270
	Control machos	5	259.80	9.121	4.079	248.47	271.13	245	269
	Tratado hembra	5	263.20	5.070	2.267	256.91	269.49	256	268
	Tratado macho	5	260.80	3.564	1.594	256.38	265.22	257	265
	Total	20	261.00	6.844	1.530	257.80	264.20	245	270
Semana 2	Control hembras	5	259.40	9.044	4.045	248.17	270.63	246	270
	Control machos	5	258.20	8.289	3.707	247.91	268.49	244	265
	Tratado hembra	5	263.60	7.335	3.280	254.49	272.71	255	271
	Tratado macho	5	264.20	8.701	3.891	253.40	275.00	255	275
	Total	20	261.35	8.126	1.817	257.55	265.15	244	275
Semana 3	Control hembras	5	262.40	8.142	3.641	252.29	272.51	250	271
	Control machos	5	262.00	6.819	3.050	253.53	270.47	254	272
	Tratado hembra	5	266.80	6.017	2.691	259.33	274.27	261	275
	Tratado macho	5	263.20	6.834	3.056	254.71	271.69	254	270
	Total	20	263.60	6.707	1.500	260.46	266.74	250	275
Semana 4	Control hembras	5	262.40	8.792	3.932	251.48	273.32	249	270
	Control machos	5	266.20	4.438	1.985	260.69	271.71	262	273
	Tratado hembra	5	268.80	4.868	2.177	262.76	274.84	264	276
	Tratado macho	5	265.40	4.775	2.135	259.47	271.33	259	271
	Total	20	265.70	5.975	1.336	262.90	268.50	249	276

ANEXO 4. Análisis descriptivo de la variación de química sanguínea durante 28 días de tratamiento

Samana / Tratamiento		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Glucosa	Control hembras	5	102.00	6.595	2.950	93.81	110.19	95	110
	Control machos	5	104.80	10.545	4.716	91.71	117.89	94	117
	Tratado hembra	5	100.20	4.550	2.035	94.55	105.85	95	105
	Tratado macho	5	96.60	5.899	2.638	89.28	103.92	90	104
	Total	20	100.90	7.319	1.637	97.47	104.33	90	117
Colesterol total	Control hembras	5	46.00	5.148	2.302	39.61	52.39	41	54
	Control machos	5	47.40	9.813	4.389	35.22	59.58	38	62
	Tratado hembra	5	50.80	6.058	2.709	43.28	58.32	44	58
	Tratado macho	5	51.40	4.615	2.064	45.67	57.13	46	57
	Total	20	48.90	6.593	1.474	45.81	51.99	38	62
Triglicéridos	Control hembras	5	55.60	7.057	3.156	46.84	64.36	45	63
	Control machos	5	42.40	4.506	2.015	36.81	47.99	37	46
	Tratado hembra	5	55.40	7.635	3.415	45.92	64.88	43	62
	Tratado macho	5	47.20	7.155	3.200	38.32	56.08	39	58
	Total	20	50.15	8.425	1.884	46.21	54.09	37	63
Alaninoamino transferasa	Control hembras	5	43.40	6.986	3.124	34.73	52.07	36	51
	Control machos	5	51.80	7.225	3.231	42.83	60.77	42	60
	Tratado hembra	5	41.60	5.225	2.337	35.11	48.09	36	47
	Tratado macho	5	43.80	10.183	4.554	31.16	56.44	34	56
	Total	20	45.15	8.067	1.804	41.37	48.93	34	60

ANEXO 5. Análisis descriptivo de la variación de datos hematológica durante 28 días de tratamiento

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Leucocitos	Control hembras	5	3.740	.4037	.1806	3.239	4.241	3.1	4.1
	Control machos	5	3.440	.3847	.1720	2.962	3.918	3.0	4.0
	Tratado hembra	5	3.620	.5263	.2354	2.967	4.273	3.1	4.2
	Tratado macho	5	3.760	.5128	.2293	3.123	4.397	3.1	4.3
	Total	20	3.640	.4430	.0990	3.433	3.847	3.0	4.3
Neutrófilos	Control hembras	5	23.100	.7176	.3209	22.209	23.991	22.1	24.0
	Control machos	5	23.520	.5119	.2289	22.884	24.156	22.7	24.1
	Tratado hembra	5	23.680	1.3791	.6168	21.968	25.392	22.5	25.9
	Tratado macho	5	23.720	1.0918	.4883	22.364	25.076	22.3	25.1
	Total	20	23.505	.9372	.2096	23.066	23.944	22.1	25.9
Linfocitos	Control hembras	5	73.060	3.4421	1.5394	68.786	77.334	68.2	77.1
	Control machos	5	71.080	3.8245	1.7104	66.331	75.829	65.3	75.3
	Tratado hembra	5	72.760	4.0079	1.7924	67.784	77.736	67.8	77.3
	Tratado macho	5	69.820	5.3223	2.3802	63.211	76.429	61.2	75.3
	Total	20	71.680	4.0905	.9147	69.766	73.594	61.2	77.3
Monocitos	Control hembras	5	1.760	.2881	.1288	1.402	2.118	1.4	2.1
	Control machos	5	1.760	.5128	.2293	1.123	2.397	1.3	2.4
	Tratado hembra	5	1.860	.2302	.1030	1.574	2.146	1.5	2.1
	Tratado macho	5	1.740	.3362	.1503	1.323	2.157	1.4	2.1
	Total	20	1.780	.3318	.0742	1.625	1.935	1.3	2.4
Eosinófilos	Control hembras	5	.980	.3834	.1715	.504	1.456	.5	1.5
	Control machos	5	1.120	.6340	.2835	.333	1.907	.4	1.7
	Tratado hembra	5	1.540	.7232	.3234	.642	2.438	.5	2.3
	Tratado macho	5	1.100	.5701	.2550	.392	1.808	.7	2.1
	Total	20	1.185	.5842	.1306	.912	1.458	.4	2.3
Basófilos	Control hembras	5	.840	.4037	.1806	.339	1.341	.4	1.4
	Control machos	5	.780	.3564	.1594	.338	1.222	.4	1.2
	Tratado hembra	5	.920	.4266	.1908	.390	1.450	.5	1.4
	Tratado macho	5	.820	.3347	.1497	.404	1.236	.4	1.2
	Total	20	.840	.3545	.0793	.674	1.006	.4	1.4

ANEXO 6. Análisis ANOVA de la actividad antiulcerosa de la *Musa acuminata*
Colla en estudio in vivo

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Pérdida de pliegues de mucosa	Inter-grupos	4.854	5	.971	11.248	.000
	Intra-grupos	3.625	42	.086		
	Total	8.479	47			
Decoloracion de mucosa	Inter-grupos	4.417	5	.883	6.745	.000
	Intra-grupos	5.500	42	.131		
	Total	9.917	47			
Edema	Inter-grupos	5.854	5	1.171	8.029	.000
	Intra-grupos	6.125	42	.146		
	Total	11.979	47			
Hemorragia	Inter-grupos	4.438	5	.888	6.345	.000
	Intra-grupos	5.875	42	.140		
	Total	10.313	47			
Numero de petequias	Inter-grupos	32.104	5	6.421	39.225	.000
	Intra-grupos	6.875	42	.164		
	Total	38.979	47			
Intensidad de ulceración	Inter-grupos	11.167	5	2.233	17.055	.000
	Intra-grupos	5.500	42	.131		
	Total	16.667	47			

ANEXO 7. Análisis de comparaciones múltiples prueba de post hoc

Variable dependiente	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Pérdida de pliegues de mucosa	SSF	Indometacina 80 mg/kg	-.875	.147	.000	-1.17	-.58
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.147	.400	-.42	.17
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.375	.147	.014	-.67	-.08
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.000	.147	1.000	-.30	.30
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.000	.147	1.000	-.30	.30
	Indometacina 80 mg/kg	SSF	.875	.147	.000	.58	1.17
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.750	.147	.000	.45	1.05
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.500	.147	.001	.20	.80
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.875	.147	.000	.58	1.17
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.875	.147	.000	.58	1.17
	Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	.125	.147	.400	-.17	.42
		Indometacina 80 mg/kg	-.750	.147	.000	-1.05	-.45
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.250	.147	.096	-.55	.05
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.125	.147	.400	-.17	.42
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.125	.147	.400	-.17	.42
	Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	.375	.147	.014	.08	.67
		Indometacina 80 mg/kg	-.500	.147	.001	-.80	-.20
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.147	.096	-.05	.55
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.375	.147	.014	.08	.67
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.375	.147	.014	.08	.67
Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	.000	.147	1.000	-.30	.30	
	Indometacina 80 mg/kg	-.875	.147	.000	-1.17	-.58	
	Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.147	.400	-.42	.17	

600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg		Indometacina 80 mg/kg	-500	.181	.008	-.87	-.13	
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.181	.174	-.12	.62	
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.000	.181	1.000	-.37	.37	
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.375	.181	.044	.01	.74	
Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	Indometacina 80 mg/kg	.000	.181	1.000	-.37	.37	
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.875	.181	.000	-1.24	-.51	
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.181	.493	-.49	.24	
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.375	.181	.044	-.74	-.01	
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.375	.181	.044	-.74	-.01	
Edema	SSF	Indometacina 80 mg/kg	-1.000	.191	.000	-1.39	-.61	
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.625	.191	.002	-1.01	-.24	
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.625	.191	.002	-1.01	-.24	
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.750	.191	.000	-1.14	-.36	
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.191	.516	-.51	.26	
	Indometacina 80 mg/kg	SSF	Indometacina 80 mg/kg	1.000	.191	.000	.61	1.39
			Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.375	.191	.056	-.01	.76
			Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.375	.191	.056	-.01	.76
			Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.191	.198	-.14	.64
			Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.875	.191	.000	.49	1.26
	Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	Indometacina 80 mg/kg	.625	.191	.002	.24	1.01
Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg			-.375	.191	.056	-.76	.01	
Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg			.000	.191	1.000	-.39	.39	
Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg			-.125	.191	.516	-.51	.26	
Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg			.500	.191	.012	.11	.89	
Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	Indometacina 80 mg/kg	.625	.191	.002	.24	1.01	
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.375	.191	.056	-.76	.01	
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.000	.191	1.000	-.39	.39	

		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.187	.188	-.13	.63
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.500	.187	.011	.12	.88
	Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF Indometacina 80 mg/kg	.250	.187	.188	-.13	.63
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.625	.187	.002	-1.00	-.25
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.000	.187	1.000	-.38	.38
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.250	.187	.188	-.63	.13
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.187	.188	-.13	.63
	Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF Indometacina 80 mg/kg	.000	.187	1.000	-.38	.38
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.875	.187	.000	-1.25	-.50
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.250	.187	.188	-.63	.13
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.500	.187	.011	-.88	-.12
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.250	.187	.188	-.63	.13
Numero de petequias	SSF	Indometacina 80 mg/kg	-2.750	.202	.000	-3.16	-2.34
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-1.500	.202	.000	-1.91	-1.09
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-1.625	.202	.000	-2.03	-1.22
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-1.250	.202	.000	-1.66	-.84
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-1.000	.202	.000	-1.41	-.59
	Indometacina 80 mg/kg	SSF	2.750	.202	.000	2.34	3.16
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	1.250	.202	.000	.84	1.66
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	1.125	.202	.000	.72	1.53
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	1.500	.202	.000	1.09	1.91
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	1.750	.202	.000	1.34	2.16
	Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	1.500	.202	.000	1.09	1.91
		Indometacina 80 mg/kg	-1.250	.202	.000	-1.66	-.84
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.202	.540	-.53	.28
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.202	.223	-.16	.66
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.500	.202	.018	.09	.91
	Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	1.625	.202	.000	1.22	2.03
		Indometacina 80 mg/kg	-1.125	.202	.000	-1.53	-.72
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.125	.202	.540	-.28	.53

		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.375	.202	.071	-.03	.78
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.625	.202	.004	.22	1.03
	Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	1.250	.202	.000	.84	1.66
		Indometacina 80 mg/kg	-1.500	.202	.000	-1.91	-1.09
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.250	.202	.223	-.66	.16
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.375	.202	.071	-.78	.03
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.202	.223	-.16	.66
	Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	1.000	.202	.000	.59	1.41
		Indometacina 80 mg/kg	-1.750	.202	.000	-2.16	-1.34
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.500	.202	.018	-.91	-.09
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.625	.202	.004	-1.03	-.22
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.250	.202	.223	-.66	.16
Intensidad de ulceracion	SSF	Indometacina 80 mg/kg	-1.375	.181	.000	-1.74	-1.01
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.181	.493	-.49	.24
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.181	.493	-.49	.24
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.375	.181	.044	-.74	-.01
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.000	.181	1.000	-.37	.37
	Indometacina 80 mg/kg	SSF	1.375	.181	.000	1.01	1.74
		Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	1.250	.181	.000	.88	1.62
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	1.250	.181	.000	.88	1.62
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	1.000	.181	.000	.63	1.37
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	1.375	.181	.000	1.01	1.74
	Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	.125	.181	.493	-.24	.49
		Indometacina 80 mg/kg	-1.250	.181	.000	-1.62	-.88
		Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.000	.181	1.000	-.37	.37
		Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.250	.181	.174	-.62	.12
		Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.125	.181	.493	-.24	.49
	Savia liofilizada 300 mg/kg +	SSF	.125	.181	.493	-.24	.49
		Indometacina 80 mg/kg	-1.250	.181	.000	-1.62	-.88

Indometacina 80 mg/kg	Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.000	.181	1.000	-.37	.37
	Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.250	.181	.174	-.62	.12
	Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.125	.181	.493	-.24	.49
Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	.375	.181	.044	.01	.74
	Indometacina 80 mg/kg	-1.000	.181	.000	-1.37	-.63
	Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.181	.174	-.12	.62
	Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.250	.181	.174	-.12	.62
	Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	.375	.181	.044	.01	.74
Savia liofilizada 800 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	SSF	.000	.181	1.000	-.37	.37
	Indometacina 80 mg/kg	-1.375	.181	.000	-1.74	-1.01
	Ranitidina 100 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.181	.493	-.49	.24
	Savia liofilizada 300 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.125	.181	.493	-.49	.24
	Savia liofilizada 600 mg/kg + Indometacina 80 mg/kg	-.375	.181	.044	-.74	-.01