



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y  
BIOQUÍMICA**

**ACTIVIDAD ANTIULCEROSA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE  
LAS HOJAS DE *Ficus carica* L. “HIGO” EN RATAS**

**Tesis para optar el Título profesional de Químico Farmacéutico**

Presentada por:

Br. Erika Victoria Abarca Vega

Asesora:

Dra. Juana Elvira Chávez Flores

Lima-Perú

2018

## **DEDICATORIA**

A mi amada hija por ser mi motivo y fuente de inspiración para poder luchar por un futuro mejor.

A mi querida madre y hermana quienes con sus palabras de aliento me ayudaron a seguir adelante.

A mi amado esposo por su esfuerzo, comprensión y amor. Gracias por ser parte de mi vida.

Br. Erika Victoria Abarca Vega

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Juana Elvira Chávez Flores, mi asesora a quien le agradezco por su valiosa asesoría, por sus recomendaciones y orientación permanente durante el trabajo de investigación.

Al Presidente y Miembros del Jurado Calificador:

Presidente: Dr. Ernesto Raúl Torres Veliz

Miembros: Mg Marilú Ricardina Jaramillo Briceño

Mg Hugo Villanueva Vilchez

Q.F Antonio Guillermo Ramos Jaco

Por todo su apoyo y tiempo dedicado a las correcciones del presente trabajo.

Br. Erika Victoria Abarca Vega

## RESUMEN

La medicina tradicional ha sido una alternativa para los problemas de salud desde hace mucho, y hoy en día existen diversos estudios científicos que avalan su uso. *Ficus carica* L. “Higo” se utiliza tradicionalmente como antiulceroso. Objetivo: Determinar la actividad antiulcerosa del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” en ratas. Métodos: Se realizó una maceración etanólica de las hojas de la especie vegetal, obteniendo un extracto seco al cual se le realizó la prueba de solubilidad, análisis fitoquímico preliminar y la actividad antiulcerosa se determinó por la técnica de Lee 1971 modificada, a dosis de 300, 600 y 800 mg/kg, utilizando como muestra biológica 60 ratas cepa Holtzman que fueron distribuidos aleatoriamente en seis grupos para posteriormente inducirlos a úlcera gástrica con naproxeno 200 mg/kg y como muestra patrón la ranitidina 30 mg/kg; Resultados: Se demostró que es soluble en metanol, etanol, agua destilada. En el análisis fitoquímico preliminar se evidenció la presencia de flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos y grupos aminos libre. Para la actividad antiulcerosa el tratamiento con mayor eficacia fue el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” a dosis de 800 mg/kg, obteniendo un 83,01 % de inhibición de ulceración gástrica y comparando con el grupo patrón de ranitidina que obtuvo un 73,58 % de inhibición. Estos resultados fueron obtenidos en el análisis macroscópico (escala de Marhuenda). Conclusión: Se determinó que el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” a dosis de 800 mg/kg tiene actividad antiulcerosa en ratas.

**Palabras clave:** *Ficus carica* L. “Higo”, extracto etanólico, actividad antiulcerosa, flavonoides.

## SUMMARY

Traditional medicine has been an alternative for health problems for a long time, and today there are several scientific studies that support its use. *Ficus carica* L. "Fig" is traditionally used as an antiulcer. Objective: To determine the antiulcer activity of the ethanolic extract of the leaves of *Ficus carica* L. "Fig" in rats. Methods: An ethanolic maceration of the leaves of the plant species was carried out, obtaining a dry extract to which the solubility test was carried out, preliminary phytochemical analysis and the antiulcer activity was determined by the modified Lee 1971 technique, at a dose of 300, 600 and 800 mg/kg, using as a biological sample 60 Holtzman strain rats that were randomized into six groups to subsequently induce them to gastric ulcer with naproxen 200 mg/kg and as a standard sample ranitidine 30 mg/kg; Results: It was shown to be soluble in methanol, ethanol, distilled water. In the preliminary phytochemical analysis the presence of flavonoids, alkaloids, phenolic compounds, free amino groups was evidenced. For the antiulcer activity the treatment with greater effectiveness was the ethanolic extract of the leaves of *Ficus carica* L. "Higo" at a dose of 800 mg/kg, obtaining an 83.01% inhibition of gastric ulceration and comparing with the standard group of ranitidine that obtained a 73.58% inhibition. These results were obtained in the macroscopic analysis (Marhuenda scale). Conclusion: It was determined that the ethanolic extract of the leaves of *Ficus carica* L. "Higo" at doses of 800 mg/kg has antiulcer activity in rats.

Key words: *Ficus carica* L. "Fig", ethanolic extract, antiulcer activity, flavonoids.

# ÍNDICE GENERAL

	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN</b>	
<b>SUMMARY</b>	
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	2
1.3. Objetivos	2
1.3.1. Objetivo general	2
1.3.2. Objetivos específicos	2
1.4. Justificación	2
1.5. Hipótesis	3
1.6. Variables	3
1.6.1. Independiente	3
1.6.2. Dependiente	3
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>4</b>
2.1. Antecedentes Internacionales	4
2.2. Antecedentes Nacionales	5
2.3. Generalidades	7
2.3.1. Clasificación taxonómica del higo	7
2.3.2. Propiedades del higo	7
2.3.3. Características botánicas	8
2.4. La úlcera péptica	9
2.4.1. Definición de la úlcera péptica	9
2.4.2. Fisiología de la úlcera péptica	9
2.4.3. Fisiopatología de la úlcera	11
2.4.4. Sintomatología	12
2.4.5. Tratamiento de la úlcera péptica	12
2.5. Bioensayos para evaluar la actividad antiulcerosa	14
2.5.1. Úlcera gástrica aguda inducida por indometacina	14
2.5.2. Úlcera gástrica aguda inducida por ligadura de piloro	15
<b>III. METODOLOGÍA</b>	<b>16</b>

3.1.	Materiales, equipos, solventes y reactivos.	16
3.2.	Muestra	17
3.2.1.	Muestra biológica	17
3.2.2.	Muestra vegetal	18
3.3.	Diseño metodológico	18
3.4.	Estudio fitoquímico	18
3.4.1.	Recolección de la especie vegetal	18
3.4.2.	Obtención de extracto etanólico	18
3.4.3.	Prueba de solubilidad	19
3.4.4.	Análisis cualitativo	19
3.5.	Estudio farmacológico	19
3.5.1.	Determinación del índice de úlcera	19
3.5.2.	Obtención del índice de inhibición de lesión gástrica	20
3.5.3.	Evaluación de la acción gastroprotectora	21
3.6.	Análisis estadístico	21
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS</b>	22
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	29
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	31
<b>VII.</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>	32
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	33
<b>IX</b>	<b>ANEXOS</b>	37

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Puntajes de la escala de Marhuenda.	21
<b>Tabla 2.</b> Prueba de solubilidad del extracto etanólico de <i>Ficus carica</i> L. “Higo”.	22
<b>Tabla 3.</b> Análisis cualitativo preliminar del extracto etanólico de <i>Ficus carica</i> L. “Higo”.	23
<b>Tabla 4.</b> Análisis descriptivo del número de úlceras gástricas inducidas por naproxeno 200 mg/kg en ratas tratadas con el extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus Carica</i> L.”Higo”.	24
<b>Tabla 5.</b> Porcentaje de ulceración según escala de marhuenda en ratas tratadas con el extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> L. “Higo”.	25
<b>Tabla 6.</b> Porcentaje de inhibición de las úlceras gástricas según escala de Marhuenda en ratas tratadas con el extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> L. “Higo”.	27



## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Regulación fisiológica y farmacológica de la secreción gástrica: Las bases para la terapéutica de trastornos acidopépticos.	10
<b>Figura 2.</b> Prueba de solubilidad del extracto etanólico de la especie <i>Ficus carica</i> L. “Higo”.	22
<b>Figura 3.</b> Análisis cualitativo preliminar del extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> L. “Higo”.	23
<b>Figura 4.</b> Comparación de las úlceras gástricas inducidas por naproxeno, obtenidas por los grupos de tratamiento.	26
<b>Figura 5</b> Comparación del efecto inhibitorio de las úlceras gástricas inducidas por naproxeno, obtenidas por los grupos de tratamiento.	28

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Planteamiento del problema.

La úlcera péptica se define como una pérdida de sustancia en aquellas partes del tracto digestivo, expuestas a la acción del ácido y de la pepsina secretados por el estómago. Estas regiones incluyen el tercio inferior del esófago, el estómago y el duodeno, siendo la úlcera duodenal la más frecuente, seguida de la gástrica<sup>1</sup>.

Previamente la úlcera péptica se consideraba una enfermedad idiopática y crónica sin embargo esta situación cambió con la identificación de *Helicobacter pylori* como un agente nocivo y tratable, con la identificación de los AINES y la aspirina como factores de riesgo. Así como también el tabaquismo y el estrés. Se evidenció que sólo una pequeña fracción de las úlceras se encuentra asociada a trastornos neoplásicos, estados de hipersecreción ácida, otros medicamentos, enfermedades poco frecuentes y trastornos idiopáticos<sup>2</sup>.

En los países orientales la incidencia de la úlcera péptica ha descendido en los últimos 30 años, mientras que en los occidentales el descenso en la incidencia sólo ha sido evidente en la última década. En Estados Unidos se calcula que 4 millones de personas tienen úlcera duodenal o gástrica<sup>3</sup>. La prevalencia en el Perú se estima entre el 5 y el 10 % de la población general con marcadas variaciones regionales y raciales.<sup>4</sup>

Actualmente existen muchos fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, fármacos que incrementan las defensas de la mucosa con reconocidos efectos adversos, generalmente estos tratamientos duran de 4 a 8 semanas, presentan recidivas con frecuencias.<sup>5,6</sup>

El alto índice de morbilidad y mortalidad de esta patología, exige la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, en este sentido, la literatura científica informa que la especie vegetal *Ficus carica L.* “Higo”, contiene enzimas y flavonoides que ayudan en el proceso digestivo<sup>7</sup>. La decocción de las hojas se emplea como remedio para la diabetes y calcificaciones en los riñones y el hígado<sup>8</sup>.

Ante la falta de investigaciones relacionadas con la actividad antiulcerosa de esta especie, se hace necesario indagar su comportamiento fitoquímico, farmacológico

y toxicológico. Por lo tanto, el presente trabajo de investigación pretende realizar un estudio fitoquímico preliminar del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” y determinar el efecto antiulceroso inducido por naproxeno.

## **1.2. Formulación del problema.**

¿Tendrá actividad antiulcerosa el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” en ratas?

## **1.3. Objetivos:**

### **1.3.1. Objetivo general.**

Determinar la actividad antiulcerosa del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” en ratas.

### **1.3.2. Objetivos específicos:**

1. Realizar el análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo”.
2. Evaluar la actividad antiulcerosa del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” en ratas, mediante la técnica de Lee 1971 modificada.

## **1.4. Justificación.**

La razón fundamental del estudio radica en la falta de investigaciones relacionadas con la actividad antiulcerosa de esta especie utilizada tradicionalmente por los pobladores de nuestra región.

Este estudio apunta a incrementar los conocimientos acerca del uso de la especie *Ficus carica* L. por lo que posibilitará a la comunidad científica el continuar con las investigaciones fitofarmacológicas de esta planta. Las plantas medicinales como fuentes naturales suelen ser abundantes y pueden proporcionar productos

galénicos seguros, estables, estandarizados, eficaces para el uso en la atención primaria de salud o conducir al descubrimiento de nuevos principios biológicamente activos derivados de plantas y buscar alternativas naturales para la lucha contra las úlceras gástricas, que pueden ayudar a aquellas personas que no desean emplear medicamentos, o a quienes por diversas razones de salud, no pueden emplear los medicamentos sintéticos.

### **1.5. Hipótesis.**

El extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” posee actividad antiulcerosa.

### **1.6. Variables.**

#### **1.6.1. Independiente.**

Extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo”.

#### **1.6.2. Dependiente.**

Actividad antiulcerosa.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes Internacionales.

Mena Y et al. Cuba (2017)<sup>9</sup>, publicó un estudio titulado “Actividad gastroprotectora y toxicidad aguda del extracto de hojas de *Cnidoscolus Chayamansa* Mc Vaugh”, cuyo objetivo fue evaluar la actividad gastroprotectora y la toxicidad aguda de esta especie en un estudio preclínico, en el que se evaluó el efecto gastroprotector en un modelo de etanol absoluto, en dosis de 100, 200 y 400 mg/kg, y la toxicidad aguda oral mediante el procedimiento de dosis fija (2000 mg/kg) de *Cnidoscolus chayamansa* Mc. Vaugh, en ratas Sprague Dawley. Se observó un aumento del porcentaje de inhibición del grado de ulceración, desde 21 % en dosis de 100 mg/kg, hasta un 99 y 100 % en dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg, respectivamente. Los valores obtenidos no presentaron diferencias estadísticamente significativas con relación al Omeprazol (99 %), utilizado como control positivo. Se comprobó que la *Cnidoscolus chayamansa* posee actividad gastroprotectora y es inocua por vía oral.

Villalba E. Ecuador (2013)<sup>10</sup>, publicó un estudio titulado “Elaboración y control de calidad de un gel astringente a base de “*Costus spicatus*, *Ficus carica* L., *Salvia officinalis*”, cuyo objetivo fue realizar la elaboración y control de calidad del gel para después del afeitado con caña agria *Costus spicatus*, higo *Ficus carica* L. y salvia real *Salvia officinalis* como extractos vegetales. La elaboración y control de calidad fue experimental. Para elaborar el gel se usó materia prima cosmética de calidad, conejos donde se comprobó la actividad y extractos vegetales sustituidos en la formulación. El gel se obtiene por mezcla de carbopol al 15% en agua destilada caliente y 0,2% extracto de higo, jugo de caña agria y aceite esencial de salvia. Se seleccionó 10 conejos del tipo New Zealand que previo al análisis se rasuró su pelaje. Una vez aplicado el gel se midió a 1, 2, 4, 24, 48 horas, al mismo grupo de conejos, igual en el producto control. Observándose los resultados positivos con disminución progresiva de irritabilidad y actividad astringente en zonas seleccionadas. Se concluyó que la aplicación del gel es adecuada siendo el mejor resultado el gel mezcla de extractos dando un valor de 1,0425 y las otras formulaciones varían de 1,2 a 1,4.

Mawa S. Malaysia (2013)<sup>11</sup>. “*Ficus carica* L. (Moraceae): Phytochemistry, Traditional Uses and Biological Activities”. Con el Objetivo de describir las características botánicas de *Ficus carica* L. (Moraceae), su amplia variedad de componentes químicos, su uso en medicina tradicional como remedios para muchos problemas de salud y sus actividades biológicas. Se estudió mediante un diseño descriptivo. Se obtuvo como resultado: Estudios fitoquímicos sobre las hojas y frutos de las plantas han demostrado que son ricos en compuestos fenólicos, ácidos orgánicos y compuestos volátiles. Sin embargo, hay poca información sobre los fitoquímicos presentes en el tallo y la raíz. Los informes sobre las actividades biológicas de la planta están principalmente en sus extractos crudos que han demostrado poseer muchas actividades biológicas. Algunos de los efectos terapéuticos más interesantes incluyen anticancerígenos, hepatoprotectores, hipoglucémicos, hipolipemiantes y antimicrobianos. Se concluyó que muchas actividades biológicas interesantes de *Ficus carica* L. han sido llevadas a cabo, que puede ser explorado más a fondo para hacer uso de ellos como un método de curación para el futuro.

## 2.2. Antecedentes Nacionales.

Chuquicaña S et al. Perú (2017)<sup>12</sup> desarrollaron un estudio titulado “Desarrollo de una suspensión oral a base de *Mynthostachys mollis* (Kunth) Griseb (muña) con efecto gastroprotector en lesiones gástricas inducidas en ratones”, cuyo objetivo fue, desarrollar una suspensión oral a base de *Minthostachys mollis* (Kunth) Griseb (Muña) a diferentes dosis (50, 150 y 300 mg/kg) a la cual se evaluó el efecto gastroprotector para tratar la enfermedad de úlcera péptica; para el estudio de este efecto se utilizaron 30 ratones machos cepa Balb/c dividido en 5 grupos (de 6 animales c/u). Los animales fueron distribuidos en GA: suspensión oral control (control 1), GB: Ranitidina 50 mg/kg (control 2), GC: suspensión oral de Muña (50 mg/kg), GD: suspensión oral de Muña (150 mg/kg) y GE: suspensión oral de Muña (300 mg/kg). La suspensión oral de 50 y 300 mg/kg presentó mejor eficacia que la ranitidina, la suspensión oral de 300 mg/kg presentó mejor actividad antiulcerosa que la ranitidina y las tres dosis ensayadas presentaron mejor actividad antiinflamatoria que la Ranitidina, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. La suspensión oral a base de extracto etanólico

de las partes aéreas *Minthostachys mollis* (kunth) Griseb (Muña) tuvo efecto gastroprotector debido a la presencia de flavonoides.

Borja K. Perú (2013)<sup>13</sup>, publicó un estudio titulado “Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. ‘Chinchilcuma’, cuyo objetivo fue comprobar el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P., ‘Chinchilcuma’, mediante un diseño estudio experimental. La actividad antiulcerosa se determinó por la técnica de Lee 1971, induciendo úlcera gástrica con naproxeno en el estómago de rata cepa Holtzman; el resultado demuestra que el tratamiento con mayor eficacia fue el extracto hidroalcohólico de las hojas a dosis de 400 mg/kg y 600 mg/kg, observándose 78 y 76 % de inhibición de úlcera gástrica. La especie vegetal presenta actividad antiulcerosa por vía intragástrica; dicha actividad probablemente se debe a la presencia de flavonoides en el extracto hidroalcohólico de *Mutisia acuminata* R. & P., ‘Chinchilcuma’. En conclusión, se demostró el efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P., ‘Chinchilcuma’ a una dosis de 400 y 600 mg/kg.

Márquez G. Lima (2011)<sup>14</sup>. “Capacidad antioxidante y caracterización estructural de las antocianinas de los frutos rojos de *Prunus doméstica* L., *Ficus carica* L. y *Vitis vinífera* L. c.v. “red globe” cultivados en el Perú”. Se tuvo como objetivo realizar el estudio fitoquímico de los frutos rojos de las especies vegetales *Prunus domestica* L., *Ficus carica* L. y *Vitis vinifera* L. c.v. “Red Globe”, conocidas como ciruela, higo y uva “Red Globe”, respectivamente. Con el extracto metanólico se realizaron ensayos cromatográficos utilizando papel Whatman N° 3 y como fase móvil el BAW donde se obtuvo como resultado la presencia de antocianinas. La cromatografía por HPLC advierte que en la muestra de higo se encuentran la cianidina 3-glucósido y cianidina 3-ramnoglucósido. Concluyeron que la cuantificación de las antocianinas monoméricas totales de los tres frutos mostró que hay mayor cantidad de antocianinas monoméricas (expresado en mg de cianidina 3-glucósido /100g) en la ciruela 39,92, seguido del higo 30,09. Asimismo, se determinó la actividad biológica de las antocianinas mediante la capacidad antioxidante de los frutos, encontrándose que el higo presenta una IC50 ( $\mu\text{g/mL}$ ) de 8,50.

## 2.3. Generalidades.

### 2.3.1 Clasificación taxonómica del higo.<sup>7</sup>

El higo pertenece al reino *Plantae*, filo *Magnoliophyta*, clase *Urticales*, familia *Moraceae*, género *Ficus* y especie *Ficus carica* L.

- Según el Sistema de Clasificación de Cronquist 1988: (Anexo 1)

DIVISIÓN: Magnoliophyta

CLASE: Magnoliopsida

SUB CLASE: Hamamelidae

ORDEN: Urticales

FAMILIA: Moraceae

GÉNERO: *Ficus*

ESPECIE: *Ficus carica* L

NOMBRE VULGAR: Higo

### 2.3.2. Propiedades del higo.<sup>8</sup>

Las hojas de la higuera son fuente de alimento para ganado en la India y en Francia son utilizadas en la fabricación de perfumes. En América la decocción de las hojas se emplea como remedio para la diabetes y calcificaciones en los riñones y el hígado. En Latinoamérica, los higos, son mucho más empleados como remedios populares. Con la decocción de las frutas se hacen gárgaras para aliviar el dolor de garganta, hervidos en leche se usan para aliviar las encías inflamadas y son muy usados como cataplasmas sobre los tumores<sup>8</sup>.

Los higos son una excelente fuente de compuestos fenólicos, tales como proantocianidinas. A comparación del vino tinto y el té que aún siendo buenas fuentes de compuestos fenólicos, poseen menor contenido de fenoles que los higos<sup>15</sup>.

Debido a que posee fibra posee un alto valor en calcio c/gr así como de potasio, lo que lo hace muy atractivo y aditivo de los alimentos; trozos y



pasta de higo están siendo incorporados en cereales, galletas y alimentos naturales.<sup>16</sup>

El higo maduro es muy digestivo porque contiene sustancia especial llamada cradina y tanto secos como frescos, son un excelente tónico para las personas que realizan un esfuerzo físico e intelectuales. El higo, un suave laxante, un buen diurético y un excelente tónico. Por todo ello, los higos son recomendados para los niños, adolescentes, mujeres embarazadas, intelectuales y deportistas.<sup>17</sup>

### **2.3.3. Características botánicas.<sup>18</sup>**

El higo es un árbol de madera blanda, que a libre crecimiento, bajo condiciones naturales puede alcanzar los 6 a 8 metros, mientras que en cultivos comerciales no sobrepasan los 3 metros de altura. El sistema radicular del higo (*Ficus carica* L.) es del tipo fibroso, pero se extiende lateralmente a distancias considerables (11-15m) dependiendo del tipo de suelo. “Las raíces son capaces de permitir a la planta sobrevivir en suelos muy pobres, salinos, calizos y pedregosos. El tronco o tallo del higo es de madera suave y blanda, de un color blancuzco, la misma que tiene poco valor comercial. Las yemas fructíferas se encuentran localizadas sobre la parte media de las ramas, no hay floración ni en el tejido tierno ni en el muy leñoso. Las yemas de la parte más vieja de las ramas, solamente brotan en caso de que se haga la poda de la parte terminal y dan origen a nuevas ramas. Las hojas de la higuera son muy grandes (10-20 cm. de largo), palmeadas y alternas, con un pecíolo largo (2-5cm) y grueso. La higuera originariamente es monoica (presencia de flores masculinas y femeninas en un mismo receptáculo), aunque en ciertas variedades ha evolucionado a dioica, ya que las flores masculinas de un grupo han desaparecido por selección en el proceso de domesticación de esta especie, y las femeninas están adaptadas al himenóptero *Blastophaga psenes* (insecto polinizador), con quien adquieren una perfecta simbiosis.

El fruto es un sicono blando, carnoso recubierto por una piel muy fina, de sabor dulce, mucilaginoso, con pequeños y numerosos aquenios en su interior, los mismos que son los frutos verdaderos..

## 2.4. La úlcera péptica.

### 2.4.1. Definición de úlcera péptica<sup>19</sup>

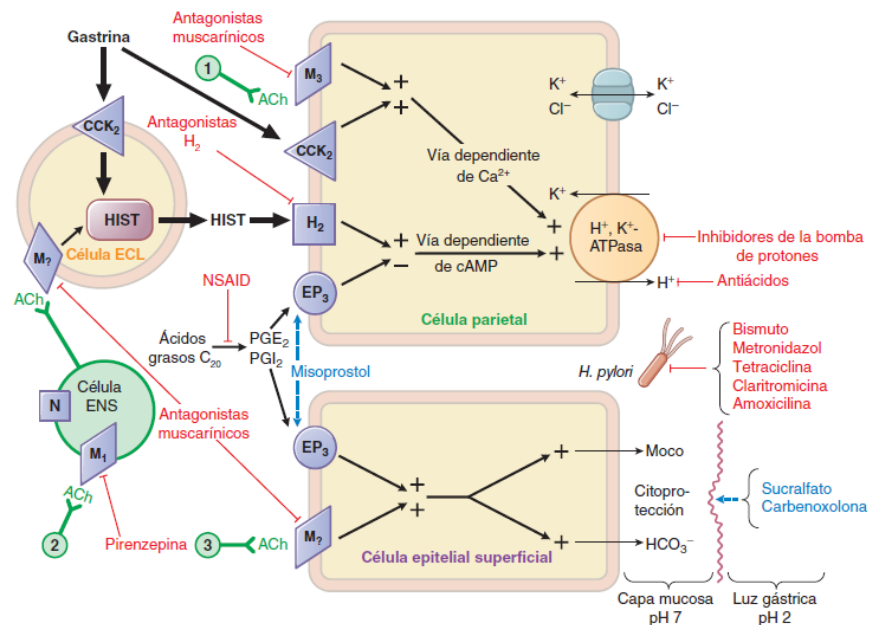
La úlcera péptica, o enfermedad ulcerosa péptica, es una lesión en forma de herida más o menos profunda, en la capa más superficial (denominada mucosa) que recubre el tubo digestivo. Cuando esta lesión se localiza en el estómago se denomina úlcera gástrica y cuando lo hace en la primera porción del intestino delgado se llama úlcera duodenal.

### 2.4.2. Fisiología de la úlcera péptica.<sup>5</sup>

La secreción de ácido gástrico es una función compleja y continua en la que contribuyen múltiples factores centrales y periféricos para un resultado final común: la secreción de H<sup>+</sup> por las células parietales. Los factores neuronales (acetilcolina, ACh), paracrinos (histamina) y endocrinos (gastrina) regulan la secreción de ácido (fig. 1). Sus receptores específicos (M<sub>3</sub>, H<sub>2</sub> y CCK<sub>2</sub>, respectivamente) se encuentran en la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y el fondo del estómago. Algunos de estos receptores también están presentes en las células enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like cells*), donde regulan la liberación de histamina. El receptor H<sub>2</sub> es un GPCR que activa la vía de G5-adenililciclase-AMP cíclico-PKA. La acetilcolina y la gastrina señalizan a través de los receptores GPCR que acoplan la vía Gq-PLC-IP3-Ca<sup>2+</sup> en las células parietales. En estas, el AMP cíclico y la vía dependiente del Ca<sup>2+</sup> activan la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa (la bomba de protones), que intercambia iones de hidrogeno y potasio a través de la membrana de la célula parietal. Esta bomba genera el gradiente de iones más importante conocido en los vertebrados, con un pH intracelular de ~7,3 y un pH intracanalicular de ~0,8.

Las estructuras más importantes para la estimulación de la secreción de ácido gástrico por el sistema nervioso central son el núcleo motor dorsal del nervio vago, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario. Las fibras eferentes que se originan en los núcleos motores dorsales descienden al

estómago a través del nervio vago y hacen sinapsis con células ganglionares del sistema nervioso entérico. La liberación de ACh por las fibras vagales posganglionares estimula directamente la secreción de ácido gástrico cuyos receptores  $M_3$  muscarínicos están presentes en la membrana basolateral de las células parietales. El SNC modula de manera predominante la actividad del sistema nervioso entérico a través de la ACh, estimulando la secreción de ácido gástrico en respuesta a la vista, el olor, el sabor o la anticipación de alimento (la fase “cefálica” de la secreción de ácido). La ACh también afecta de manera indirecta a las células parietales al incrementar la liberación de histamina por las células ECL presentes en el fondo del estómago y de gastrina por las células G situadas en el antro gástrico. Las células ECL, fuente de histamina gástrica, por lo general están muy cercanas a las células parietales. La histamina hace las veces de un mediador paracrino, difundiéndose desde su lugar de liberación hasta las células parietales cercanas, donde activa a los receptores  $H_2$ . La función decisiva de la histamina en la secreción de ácido gástrico se demuestra de manera espectacular por la eficacia de los antagonistas de receptor  $H_2$  para reducir la secreción de ácido gástrico.



**Figura 1.** Regulación fisiológica y farmacológica de la secreción gástrica: Las bases del tratamiento de los trastornos acidopépticos<sup>5</sup>

### 2.4.3. Fisiopatología de la úlcera<sup>20,21</sup>

En la úlcera duodenal la acción del ácido supondría el factor agresivo, mientras que en la úlcera gástrica fracasarían los factores defensivos.

Factores agresivos: ácido, pepsina, tabaco, alcohol, ácidos biliares, AINEs, isquemia, *Helicobacter pylori*.

Factores defensivos: bicarbonato, moco, flujo sanguíneo, prostaglandinas, regeneración celular, crecimiento celular.

Entre los factores patogénicos más conocidos, causantes de estos desequilibrios, encontramos los AINEs y la infección por *Helicobacter pylori*. Estos van a servir de guía para la clasificación del tipo de úlcera péptica y, por consiguiente, para la elección del tratamiento.

Entre los factores patogénicos más conocidos, causantes de estos desequilibrios, encontramos los AINEs y la infección por *Helicobacter pylori*.<sup>20</sup>

- **Úlcera inducida por *Helicobacter pylori*.**

El *Helicobacter pylori* es un bacilo espiral flagelado Gram (-) que se adquiere principalmente en la infancia, productor de ureasa, que se encuentra en el estómago de cerca del 90 - 95% de los pacientes con úlcera duodenal y del 60-80% de aquellos con úlceras gástricas.<sup>20</sup>

La infección por *Helicobacter pylori* provoca, principalmente, una disminución de la concentración de somatostatina y una disminución de la población de células D (productoras de somatostatina). Se pierde el efecto inhibitorio sobre la gastrina, con la consiguiente hipergastrinemia que origina un aumento de células parietales y un aumento de la secreción ácida.<sup>20,21</sup>

- **Úlcera inducida por AINEs.**

Los AINEs inhiben la actividad de la ciclooxigenasa 1 (cox-1) lo que ocasiona una disminución en la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina

y tromboxanos.<sup>22</sup> Las PG tienen un efecto citoprotector de la mucosa gástrica ya que aumentan, la secreción de mucus, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo y la restauración epitelial. Su inhibición altera los mecanismos de protección y permite que los ácidos biliares, la pepsina y el ácido clorhídrico ataquen a la mucosa.<sup>22</sup>

#### **2.4.4. Sintomatología<sup>23</sup>.**

El síntoma más frecuente de la úlcera péptica es el dolor abdominal a nivel de epigastrio, se suele describir por los pacientes como ardor, dolor corrosivo o sensación de “hambre dolorosa”. El dolor suele presentar un ritmo horario relacionado con la ingesta de alimentos. Rara vez aparece antes del desayuno, sino que suele hacerlo entre 1 y 3 horas tras la ingesta; sin embargo, el complejo clásico de síntomas de un paciente con úlcera gástrica incluye dolor que aparece de 5 a 10 minutos tras la ingesta y desaparece con el ayuno, por esto los pacientes aprenden a dejar de comer y por lo tanto pierden peso. En contraste los enfermos con úlcera duodenal pueden aquejar de dolor en presencia de la secreción de ácido sin el amortiguador que representa el alimento, por lo que el paciente presenta alivio al comer pero el dolor reaparece 2 horas después. El 50% de los pacientes presenta dolor nocturno. Las náuseas y vómitos pueden o no estar presentes, además, algunos pacientes pueden referir otros síntomas dispépticos como eructos, saciedad precoz, distensión abdominal. En ocasiones los pacientes pueden cursar sin ningún síntoma y debutar con alguna complicación, regularmente con hemorragia o perforación. La evaluación física de pacientes sin ninguna complicación puede estar normal o presentar solo dolor a la palpación profunda en epigastrio, hallazgo que es totalmente inespecífico.

#### **2.4.5. Tratamiento de la úlcera péptica.**

##### **Farmacos reductores de la secreción del ácido<sup>24</sup>**

- **Inhibidores de la bomba de protones (IBP)**

El omeprazol y el lansoprazol son ejemplos de IBP.

Mecanismo de acción: los IBP inhiben irreversiblemente la  $H^+/K^+$ -ATPasa, que es la responsable de la secreción de  $H^+$  desde las células parietales. Se trata de profármacos inactivos que se convierten, a pH ácido, en sulfamida, que se combina covalentemente (y, por lo tanto, de forma irreversible) con los grupos -SH de la  $H^+/K^+$  ATPasa. Esta inhibición es muy específica y localizada.

- **Antihistamínicos  $H_2$**

Ejemplos de antagonistas del receptor  $H_2$ , son los siguientes: cimetidina y ranitidina.

Mecanismo de acción: los antagonistas del receptor  $H_2$  bloquean competitivamente la acción de la histamina en los receptores de  $H_2$ , de las células parietales.

### **Reforzadores de la mucosa Misoprostol<sup>24</sup>**

- **Misoprostol**

Mecanismo de acción: el misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E que imita la acción de las prostaglandinas endógenas ( $PGE_2$  y  $PGI_2$ ), manteniendo la integridad de la barrera mucosa digestiva y favoreciendo su cicatrización.

- **Quelatos**

El quelato de bismuto y el sucralfato parecen proteger la mucosa gástrica de varias formas, inhibiendo la acción de la pepsina, favoreciendo la síntesis de prostaglandinas protectoras y estimulando la secreción de bicarbonato.

## **Erradicación de *Helicobacter pylori*.**<sup>25</sup>

Dado el papel primordial de la infección por *Helicobacter pylori*, su erradicación es el tratamiento etiológico principal tanto para el control de las úlceras gastroduodenales, como para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica o la gastropatía por AINEs. El *Helicobacter pylori* muestra una elevada susceptibilidad *in vitro* a gran número de antimicrobianos. Sin embargo, la eficacia *in vivo* de estos agentes es baja y el uso de antibióticos en régimen de monoterapia se abandonó porque ninguno logra una tasa de erradicación superior al 25%. La combinación de dos agentes conseguía niveles superiores, pero sin sobrepasar el 50% por término medio. La mayor contribución de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) estriba en lograr valores de pH intragástrico superiores a 5 que permiten alcanzar en la vecindad del epitelio gástrico las concentraciones de antibiótico requeridas para su correcta acción bactericida. La pauta más frecuente combina durante 1 semana un IBP con claritromicina y amoxicilina (o con metronidazol, en caso de alergia a penicilinas), logrando tasas de erradicación de entre el 80 y el 85%, y tasas de cicatrización cercanas al 100%, independientemente de que las úlceras sean duodenales o gástricas.

## **2.5. Bioensayos para la determinación de la actividad antiulcerosa.**<sup>26</sup>

### **2.5.1. Úlcera gástrica inducida por Indometacina.**<sup>26</sup>

Este modelo experimental fue propuesto por Lee en el año 1971, quien propone el desarrollo del siguiente procedimiento:

#### Protocolo experimental

Se utilizan ratas machos de raza Sprague – Dawley de  $175 \pm 10$  gr de peso. Los animales se mantienen en ayunas durante 48 horas antes de comenzar la experiencia, dejándolos únicamente con agua *ad libitum*. Se utiliza como agente ulcerogénico a la indometacina a la dosis de 50 mg/kg. El patrón se prepara disolviendo agua destilada la cantidad necesaria de

ranitidina para administrar una dosis de 100 mg/kg. El material biológico se distribuye en lotes de 10 animales; un lote tratado con vehículo (agua destilada), un segundo lote tratado con el fármaco patrón (ranitidina) y el lote problema tratado con el liofilizado de la planta objeto de estudio. Terminada la intervención se administra vía intraperitoneal el tratamiento correspondiente en un volumen de 1 mL/100g de peso del animal. Transcurridas 5 horas de la administración de la indometacina, los animales son sacrificados por desnucamiento, e inmediatamente se les efectúa laparotomía, en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago que es abierto por la curvatura mayor, lavándose cuidadosamente con una corriente suave de agua, Se extienden los estómagos sobre una tabla de corchos mediante alfileres observándose y cuantificándose las úlceras formadas.

### **2.5.2. Úlcera gástrica aguda inducida por ligadura de píloro.<sup>26</sup>**

El mecanismo de producción de este tipo de úlceras señalan al ataque péptico provocado por la retención en el estómago de una abundante secreción gástrica y a los trastornos vasomotores causados directamente por el trauma pilórico, como inductores de la digestión de la mucosa. La elección del modelo descrito por Shay (1945) obedece a las siguientes razones:

- Alto porcentaje de las lesiones halladas.
- Relativa sencillez operativa
- Permite la recogida del jugo gástrico para estudiar en él, diferentes factores como volumen, acidez, actividad péptica, electrolitos e histamina.



### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. Materiales, equipos, solventes y reactivos.

Material farmacológico:

- Naproxeno Q.P. (Farminustria)
- Ranitidina Q.P. (Farminustria)
- Halatal Fco x 50 mL

Materiales de vidrio:

- Beacker de vidrio 1000, 500 y 100 mL (Pyrex)
- Pipeta de vidrio 1, 2, 5, 10 mL
- Bagueta de vidrio
- Embudos de vidrio (Pyrex)
- Frasco de vidrio color ambar (5 L)
- Tubos de ensayo 13x100 mL de Pyrex

Materiales de metal:

- Soporte universal
- Aros para soporte universal
- Pinza de metal
- Espátula de metal
- Gradilla de metal

Equipos:

- Balanza analítica Mettler (precisión de 0,01g)
- Estufa Mermmert
- Jaulas metálicas de acero inoxidable
- Equipo de diserción (Accumax)

Reactivos:

- Etanol

- Metanol
- N-butanol
- Cloroformo
- Acetato de etilo
- Hexano
- Acetona
- Benceno
- Éter etílico
- Éter de petróleo
- Alcohol etílico 70° (Aky)
- Tricloruro de aluminio
- Shinoda
- Tricloruro de hierro
- Dragendorff
- Mayer
- Popoff
- Wagner
- Fehling A y B
- Molish
- Ninhidrina
- Bertrand
- Sonnenschein

### **3.2. Muestra**

#### **3.2.1. Muestra biológica:**

Se utilizaron 60 ratas albinas de cepa Holtzman de peso corporal de 200 – 300 g del Bioterio de la Universidad Norbert Wiener, con 7 días de aclimatación (12 horas de luz y 12 hora de oscuridad).

### **3.2.2. Muestra vegetal:**

Hojas frescas de *Ficus carica* L. “Higo”. (Anexo 2)

### **3.3. Diseño metodológico.**

El presente trabajo se desarrolló utilizando un diseño experimental, en este sentido Hernández S.<sup>27</sup> refiere que un “experimento es aquel estudio en el que se manipulan una o más variables independientes, para analizar las consecuencias que la manipulación tiene sobre una o más variables dependientes, dentro de una situación de control para el investigador”.

### **3.4. Estudio fitoquímico.**

#### **3.4.1. Recolección de la especie vegetal**

Se recolectaron las hojas frescas de *Ficus carica* L. “Higo” en el Centro poblado Sunampe, distrito los Aquijes, departamento Ica, Perú. El peso de la muestra recolectada fue 5 kg, fueron lavadas cuidadosamente con agua bajo presión y posteriormente asperjadas con alcohol 70°. Una muestra fue enviada al Museo de Historia Natural de la UNMSM para su clasificación botánica.

#### **3.4.2. Obtención del extracto etanólico**

Se pesaron 5 kg de las hojas frescas de *Ficus carica* L. “Higo”, se licuaron las hojas con una solución etanólica. El producto se dejó macerar por 7 días en la oscuridad con agitación diaria, posteriormente se filtró y colocó el extracto en una fuente de vidrio para su evaporación parcial en la campana extractora. Finalmente se llevó a la estufa a una temperatura de 40 °C y así obtener el extracto seco.(Anexo 3)

### **3.4.3. Prueba de solubilidad.**

Se usaron 11 tubos de ensayo y se colocaron 20 mg del extracto seco de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo”, además se le agregó a cada tubo de ensayo 1 mL de los solventes: Agua destilada, etanol, metanol, n-butanol, acetato de etilo, cloroformo, n-hexano, acetona, benceno, eter etílico, eter de petróleo. Se agitó y se observaron los resultados de las diferentes polaridades. (Tabla 2, Figura 5)

### **3.4.4. Análisis cualitativo.<sup>28</sup>**

En esta etapa se realizó el análisis fitoquímico preliminar, mediante pruebas físico-químicas de caracterización según Lock de Ugaz. Se utilizaron reactivos de coloración y precipitación para identificar metabolitos secundarios. La muestra se diluyó en 20 mL de solvente soluble, se agregó la muestra diluida a los 12 tubos de ensayo y 1 mL de los reactivos: Shinoda, Dragendorff, Ninhidrina, Tricloruro férrico, Fehling, Molish, Popoff, Mayer, Wagner, Sonneschein, Bertrand, Tricloruro de aluminio.

## **3.5. Estudio farmacológico.<sup>26</sup>**

### **3.5.1. Determinación del índice de úlcera gástrica<sup>26</sup>**

Se usó la técnica de Lee 1971 modificada, la que indica la utilización de ratas machos. El diseño experimental que se utilizó fue el Diseño experimental básico con post- prueba y con grupo control.

Las ratas se mantuvieron en ayunas 24 horas antes de iniciar el experimento. El material biológico se distribuyó aleatoriamente en grupos de 10 animales dando lugar al cumplimiento del principio de aleatorización de los procedimientos experimentales, asimismo se cumplió con la manipulación de la variable independiente, en este caso, se tuvo que descomponer en diferentes tratamientos:

Grupo blanco: Tratado únicamente con agua destilada 1 mL/100g.

Grupo control: Tratado con naproxeno 200 mg/kg.

Grupo patrón: Tratado con Ranitidina 30 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg.

Grupo con tratamiento 1: Extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. "Higo" 300 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg.

Grupo con tratamiento 2: Extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. "Higo" 600 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg.

Grupo con tratamiento 3: Extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. "Higo" 800 mg/kg. + naproxeno 200 mg/kg

Los productos mencionados fueron administrados vía oral una hora antes de la administración de naproxeno que se utilizó para inducir a la úlcera gástrica (Agente úlceroagénico); a una dosis de 200 mg/kg del peso del animal de experimentación. Los animales fueron sacrificados transcurrida 5 horas desde la administración de naproxeno. En seguida, se les efectuó una laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago que fue abierto por la curvatura mayor, se lavó cuidadosamente con una corriente suave de solución fisiológica. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de tecnopor mediante alfileres, observándose las úlceras formadas y procediendo a sus valoraciones de acuerdo a las escalas de Marhuenda.

### **3.5.2. Obtención del porcentaje de ulceración e inhibición de las lesiones gástricas.**

La evaluación de las lesiones producidas en la capa mucosa y muscular del estómago se realizó mediante la escala de Marhuenda modificada:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{\text{P. media del GC} - \text{P. media de GT} \times 100}{\text{P. media del GC}}$$

Siendo:

Promedio (P)

Grupo control (GC)

Grupo de tratamiento (GT)

### 3.5.3. Evaluación de la acción gastroprotectora

La evaluación de las lesiones producidas en la capa mucosa y muscular del estómago se realizó mediante la escala de Marhuenda modificada:

**Tabla 1.** Puntajes de la Escala de Marhuenda.<sup>29</sup>

SIGNOS	PUNTAJE			
	0	1	2	3
<b>Perdida de pliegues</b>	No presenta	Si presenta		
<b>Decoloración de la mucosa</b>	No presenta	Si presenta		
<b>Edema</b>	No presenta	Si presenta		
<b>Hemorragia</b>	No presenta	Si presenta		
<b>Número de petequias</b>	Ninguna	De 1 - 5	De 6-10	Más de 10
<b>Intensidad de la úlcera</b>	No presenta	Úlcera menor de 1mm	Úlcera mayor de 1mm	Úlcera perforada

### 3.6. Análisis estadístico.<sup>30</sup>

Los datos fueron analizados usando el paquete estadístico SPSS (versión 23) para PC. Estos se presentan como valores medias ( $\bar{X}$ )  $\pm$  error estándar (EE). Las diferencias significativas de los grupos que recibieron tratamiento se determinó con el análisis de varianza (ANOVA) y por el test de comparaciones múltiples Duncan. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado para establecer la significancia estadística.

## IV. RESULTADOS

**Tabla 2.** Prueba de solubilidad del extracto etanólico de *Ficus carica* L. “Higo”.  
(20 mg de extracto de hojas/1 mL de solvente)

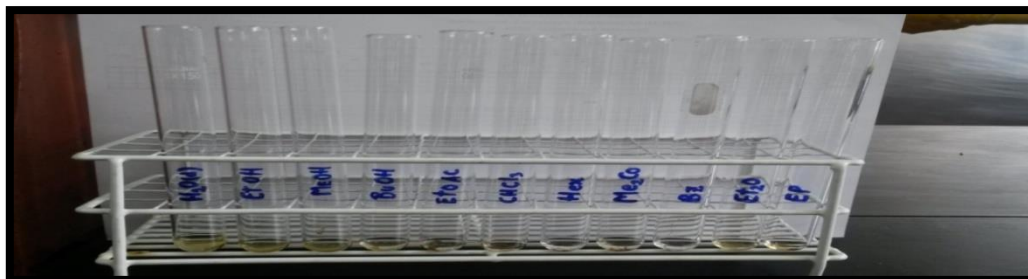
N°	SOLVENTES	NOMENCLATURA	RESULTADO
1	Agua destilada	H <sub>2</sub> O	+
2	Etanol	EtOH	+
3	Metanol	MeOH	+
4	n-butanol	n-buOH	-
5	Cloroformo	CHCl <sub>3</sub>	-
6	Acetato de etilo	EtoAc	-
7	Hexano	Hex	-
8	Acetona	Me <sub>2</sub> CO	-
9	Benceno	Bz	-
10	Éter etílico	Et <sub>2</sub> O	-
11	Éter de petróleo	EP	-

**Leyenda:**

- Soluble (+)
- Insoluble (-)

El extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” es soluble en agua destilada y es importante porque va permitir la administración a las ratas. Así mismo ayuda en la formulación y elaboración de fitomedicamentos.

En cuanto a seguir con el estudio fitofarmacológico, el etanol es un buen solvente para ser utilizado como fase móvil en la cromatografía.



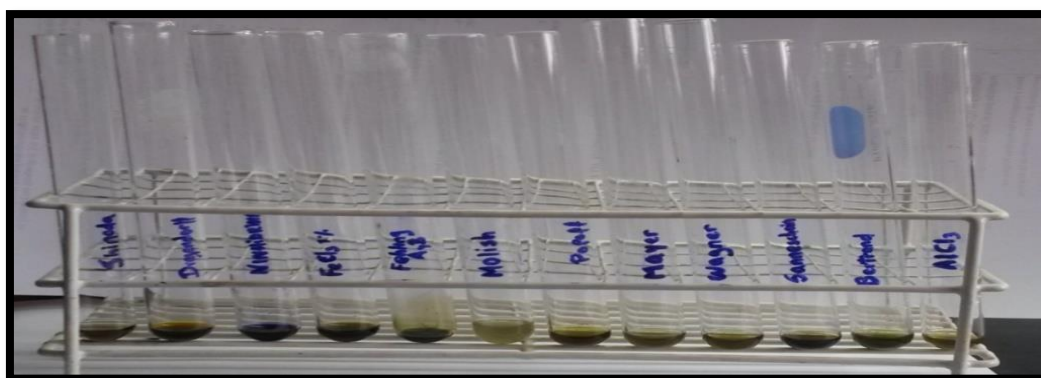
**Figura 2.** Prueba de solubilidad del extracto etanólico de la especie *Ficus carica* L. “Higo”

**Tabla 3.** Análisis cualitativo preliminar del extracto etanólico de *Ficus carica* L. “Higo”

N°	ENSAYO	METABOLITO	RESULTADO
1	AlCl <sub>3</sub>	Flavonoides	+
2	Shinoda	Flavonoides	+
3	FeCl <sub>3</sub>	Compuestos fenólicos	+
4	Dragendorff	Alcaloides	+
5	Mayer	Alcaloides	+
6	Popoff	Alcaloides	+
7	Wagner	Alcaloides	+
8	Bertrand	Alcaloides	+
9	Sonnenschein	Alcaloides	+
10	Ninhidrina	Grupo amino libre	+
11	Fehling A y B	Azucares reductores	-
12	Molish	Carbohidratos	-

**Leyenda:**

- **Presencia (+)**
- **Ausencia (-)**



**Figura 3.** Análisis cualitativo preliminar del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L.



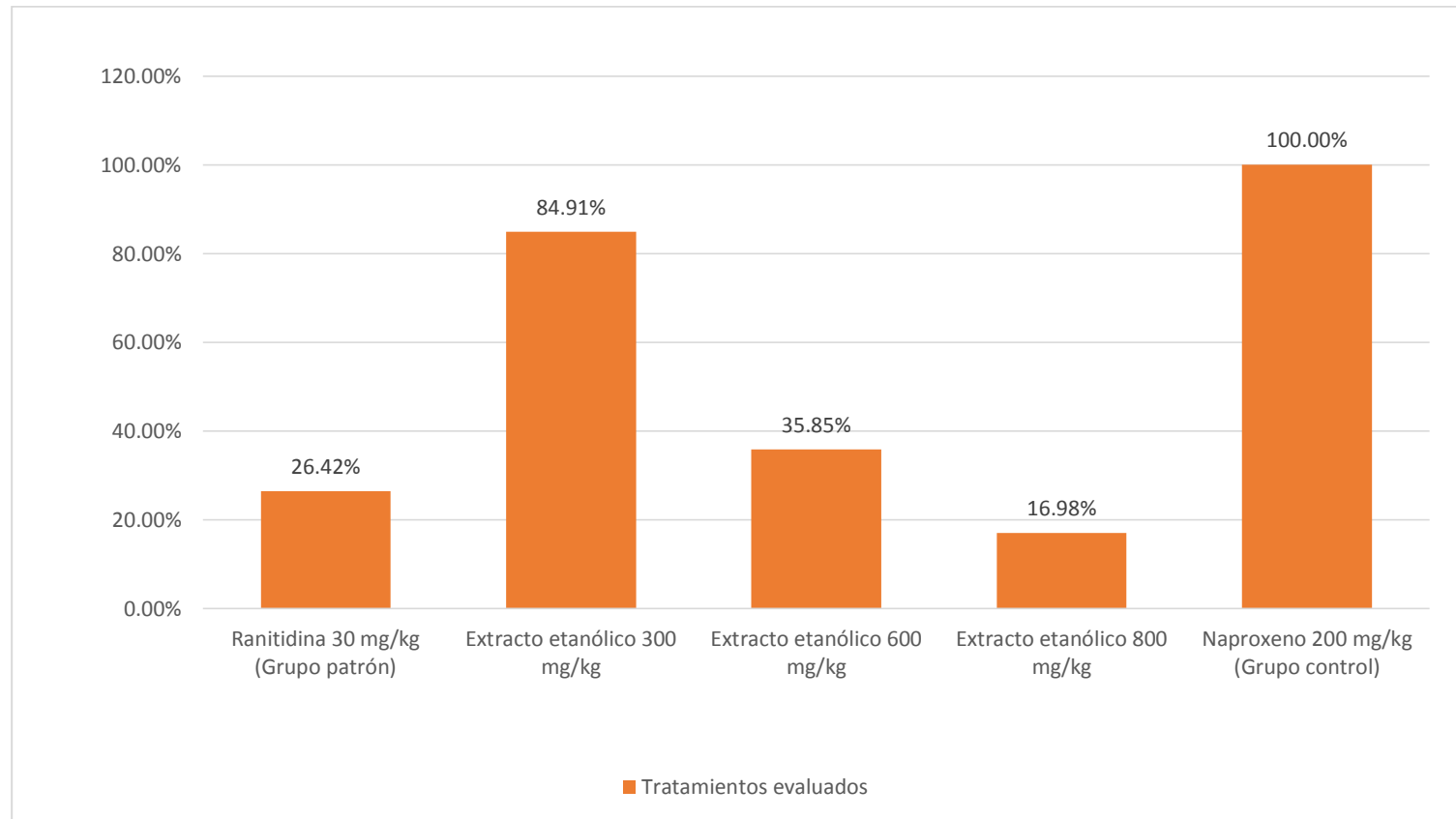
**Tabla 4.** Análisis descriptivo del número de úlceras gástricas inducidas por naproxeno 200 mg/kg en ratas tratadas con el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo”

		Perdida de pliegues	Decoloración de la mucosa	Edema	Hemorragia	Petequias			Intensidad			Total
						1 a 5	6 a 10	Más de 10	Úlcera menor de 1mm	Úlcera mayor de 1 mm	Úlcera perforada	
<b>Tratamiento</b>	Grupo patrón tratado con ranitidina 30 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	5	2	3	0	4	0	0	0	0	0	14
	Grupo con tratamiento 1: Extracto etanólico 300 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	7	5	8	7	3	0	1	2	5	0	45
	Grupo con tratamiento 2: Extracto etanólico 600 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	5	3	2	2	4	0	0	1	1	0	19
	Grupo con tratamiento 3: Extracto etanólico 800 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	3	2	1	0	2	0	0	1	0	0	9
	Grupo control (naproxeno 200 mg/kg)	9	8	9	9	5	0	2	3	2	0	53
	Grupo blanco (agua destilada)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tabla 5.** Porcentaje de ulceración según escala de marhienda en ratas tratadas con el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo”.

No. de rata por grupos	Tratamiento evaluados	Puntaje	Promedio	% de Ulceración
10	Grupo patrón tratado con ranitidina 30 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	14	1,4	26,41
10	Grupo con tratamiento 1: Extracto etanólico 300 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	45	4,5	84,91
10	Grupo con tratamiento 2: Extracto etanólico 600 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	19	1,9	35,85
10	Grupo con tratamiento 3: Extracto etanólico 800 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	9	0,9	16,98
10	Grupo control (naproxeno 200 mg/kg)	53	5,3	100,00
10	Grupo blanco (agua destilada)	0	0	0,00

En la tabla 5 nos indica que los extractos a dosis de 800 mg/kg, 600 mg/kg y ranitidina tienen menor porcentaje de ulceración con respecto al control. evidenciando que no existe diferencia significativa. Así mismo el extracto etanólico a dosis de 800 mg/kg presenta menor porcentaje de ulceración.

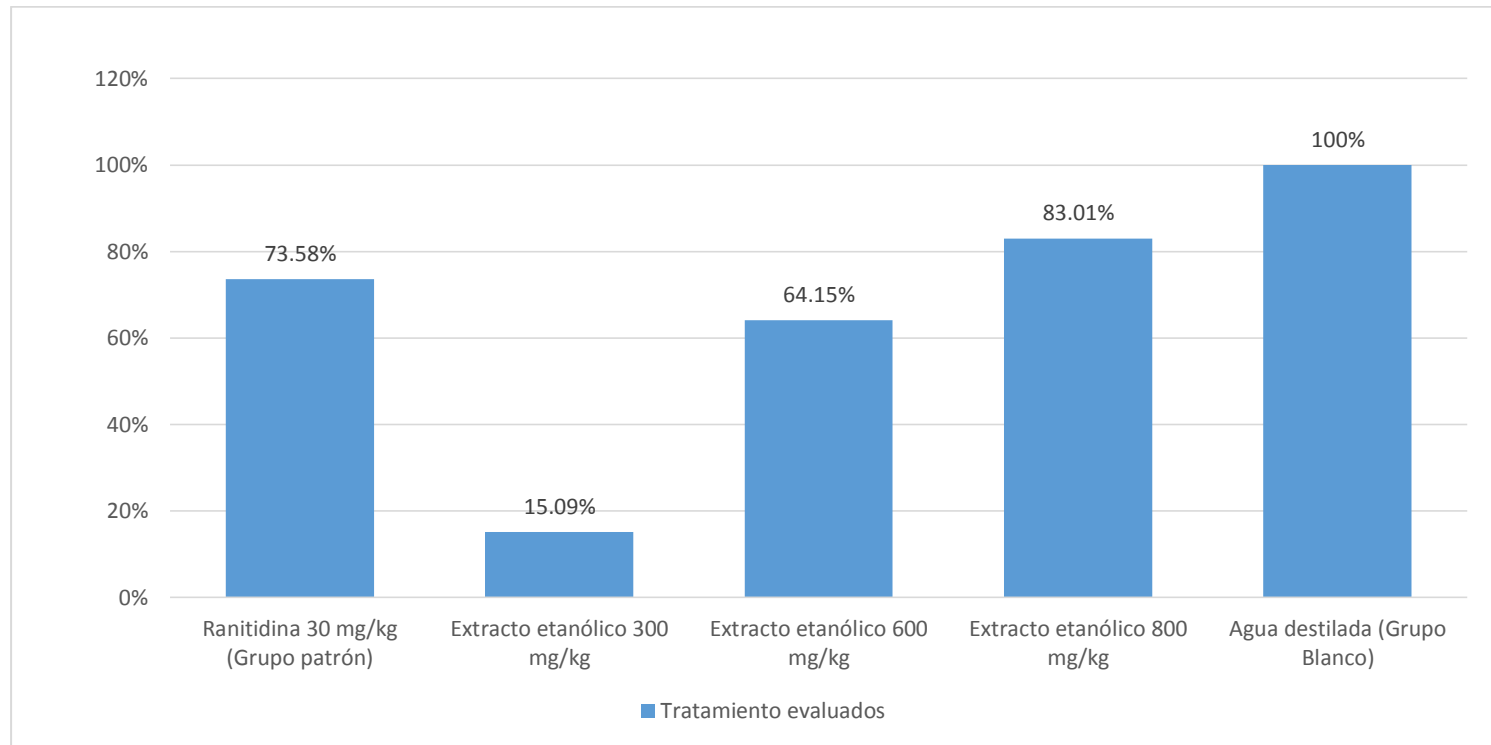


**Figura 4.** Comparación de las úlceras gástricas inducidas por naproxeno, obtenidas por los grupos de tratamiento.

**Tabla 6.** Porcentaje de inhibición de las úlceras gástricas según escala de Marhuenda en ratas tratadas con el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo”.

No. de rata por grupos	Tratamiento evaluados	Puntaje	Promedio	% de inhibición
10	Grupo patrón tratado con ranitidina 30 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	14	1,4	73,58
10	Grupo con tratamiento 1: Extracto etanólico 300 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	45	4,5	15,09
10	Grupo con tratamiento 2: Extracto etanólico 600 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	19	1,9	64,15
10	Grupo con tratamiento 3: Extracto etanólico 800 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	9	0,9	83,01
10	Grupo control (naproxeno 200 mg/kg)	53	5,3	0,00
10	Grupo blanco (agua destilada)	0	0	100,00

En la tabla 6 nos demuestra que los extractos a dosis de 800 mg/kg, 600 mg/kg y ranitidina tienen mayor porcentaje de inhibición, evidenciando que no existe diferencia significativa. Así mismo se observa que a dosis de 800 mg/kg presenta mayor porcentaje de inhibición.



**Figura 5.** Comparación del efecto inhibitorio de las úlceras gástricas inducidas por naproxeno, obtenidas por los grupos de tratamiento.

## V. DISCUSIÓN

En la presente investigación se determinó la actividad antiulcerosa del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” en ratas, contribuyendo de esta manera con estudios científicos y considerando el estudio de la actividad antiulcerosa del extracto acuoso de las hojas *Vallea stipularis* L.f. «Chuillur» Bonilla et al. (2007)<sup>31</sup> la cual demostró poseer en las hojas propiedades antiulcerosas.

Con respecto a la prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” se encontró que son solubles en solventes polares como: Agua destilada, etanol y metanol como se observa en la tabla 2 y figura 2, presentando mayor solubilidad en etanol, el cual facilita la disolución de la muestra tal como lo manifiesta Lock de Ugaz O (1994)<sup>28</sup>. Los solventes son empleados tanto en la administración y formulación de fórmulas farmacéuticas, así como también en la elaboración de fitomedicamentos y en sus posteriores investigaciones fitofarmacológicas.

Al realizar el análisis fitoquímico preliminar del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. se evidenció la presencia de los siguientes metabolitos secundarios: Flavonoides, compuestos fenólicos, grupo amino libre y alcaloides como se muestra en la tabla 3 y figura 3, mediante ensayos de precipitación y coloración, cuyos métodos están descritos por Lock de Ugaz O (1994)<sup>28</sup> en su libro de investigación fitoquímica. Estos resultados son similares a los encontrados por Huaman O et al. (2009)<sup>32</sup> donde se observó una mayor cantidad de compuestos fenólicos, flavonoides y alcaloides.

Analizando los resultados se demostró que el efecto antiulceroso se dió a dosis de 800 mg/kg, el efecto observado se puede explicar por la presencia de flavonoides dado que los flavonoides interfieren en el metabolismo de las prostaglandinas especialmente en PGE<sub>2</sub>; responsables de la inhibición de la secreción del ácido clorhídrico producido por el mucocito protector como lo menciona Alarcón et al.(1993)<sup>33</sup>, Los compuestos fenólicos y grupo amino libre presentes en el extracto tienen capacidad antioxidante ; como lo demostró Márquez G (2011)<sup>14</sup>, quién determinó la actividad biológica de las antocianinas (cianidina 3-glucósido y cianidina 3-ramnoglucósido), mediante la capacidad antioxidante de los frutos del “Higo”.

En relación a la actividad antiulcerosa y utilizando la técnica de Lee 1971 modificada demuestra que los extractos a dosis de 800 mg/kg, 600 mg/kg y ranitidina tienen menor

porcentaje de ulceración con respecto al control, evidenciando que no existe diferencia significativa. En comparación con los dos extractos mencionados se demuestra que a dosis de 800 mg/kg presenta menor porcentaje de ulceración y mayor porcentaje de inhibición, obteniendo un 83,01 % de inhibición de úlcera gástrica con respecto al patrón que obtuvo un 73,58 % de inhibición observados en la tabla 6 . Estos resultados se comparan con el estudio de Bonilla et al. (2007)<sup>31</sup>, en el que, al usar estas dosis se redujo significativamente el índice de lesiones gástricas y se determinó la actividad antiulcerosa del extracto acuoso de las hojas *Vallea stipularis* L.f. «Chuillur» usando la técnica de Lee 1971, induciendo úlcera gástrica en estómago de rata cepa Holtman; el tratamiento con mayor eficacia fue el extracto acuoso de hojas a dosis de 600 mg/kg observándose una inhibición del 62% comparado con el grupo patrón que obtuvo un 18% de inhibición.

Borja K (2013)<sup>13</sup> evaluó la actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. ‘chinchilcuma’ utilizando la técnica de Lee 1971 modificada, induciendo úlcera gástrica con naproxeno en el estómago de rata cepa Holtzman; el resultado demuestra que el tratamiento con mayor eficacia fue el extracto hidroalcohólico de las hojas a dosis de 400 mg/kg y 600 mg/kg, observándose 78 y 76 % de inhibición de úlcera gástrica. Comparados con el grupo patrón que obtuvo un 24% de inhibición, estos resultados evidenciaron en los análisis macroscópico (escala de Marhuenda). En la presente investigación se demostró que el tratamiento con el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L. “Higo” a dosis de 600 y 800 mg/kg y utilizando la técnica de Lee modificada, presentan un porcentaje de inhibición de 64,15 y 83,01 % , evidenciándose su actividad antiulcerosa.

Se utilizó la prueba de ANOVA y la prueba de comparaciones múltiples de DUNCAN, para validar los resultados obtenidos en la determinación de la actividad antiulcerosa de *Ficus carica* L. “Higo” observados en el anexo 7 y 8, en donde el tratamiento con extracto etanólico es efectivo a dosis de 600 y 800 mg/kg en comparación con el grupo control. Sin embargo no existe diferencia estadísticamente significativa con los tratamientos con extracto etanólico con 800 mg/kg, con 600 mg/kg y con ranitidina.

## VI. CONCLUSIONES

Se identificó por análisis cualitativo la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides y grupo amino libre en el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica L.* “Higo”.

Se determinó que el extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica L.* a dosis de 800 mg/kg y 600 mg/kg tienen efecto antiulceroso significativo, obteniendo un porcentaje de inhibición de 64,15% a dosis de 600 mg/kg y 83,01% a dosis de 800 mg/kg.



## VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar la investigación con pruebas biológicas para determinar la eficacia de otras partes de la planta mediante procesos de extracción con otros solventes.
2. Aislar e identificar los principios activos responsables de la actividad antiulcerosa del extracto de las partes aéreas de *Ficus carica* L., “Higo”.
3. Continuar el estudio de plantas medicinales y su aprovechamiento en la incorporación en formas farmacéuticas.
4. Continuar con los estudios toxicológicos de mayor complejidad de la especie *Ficus carica* L. (Higo)

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrachina M, Alvarez A Galeote M. Enfermedades relacionadas con el ácido. En: López A, Moreno L Villagrasa V. Manual de Farmacología: Guía para el uso racional del medicamento. Barcelona – España: Elsevier – España S. L.; 2010. p 219-34.
2. Coste P y Paez R. Actualización en enfermedad ácido péptica. Revista clínica de la Escuela de Medicina, 2017; Vol 7(1): 11-19.
3. Raña R, Villanueva M, Avendaño J, Noriega J y Jiménez R. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica. Rev Gastroenterol Mex, 2009; Vol 74 (2): 144-148.
4. Vásquez H, Cruz Y, Cruz Y, Calzadilla I, Rodríguez R y López Y. Caracterización de úlceras gástricas y duodenales. Rev enferm Herediana. 2014; 7 (1): 3-9.
5. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: Mc Graw-Hill Interamericana editores S.A. de C.V.; 2012; 1309 – 1322 p.
6. Divins M. Antiácidos y antiulcerosos. Farmacia profesional 2006; Vol. 20 (10).
7. Flores D y Jiménez V. Desarrollo del cultivo del higo (*Ficus carica*) para consumo fresco y procesado, como una alternativa de diversificación del sector agrícola [Tesis presentada en el Centro de Investigaciones en Biotecnología] [Costa Rica]: Instituto Tecnológico de Costa Rica; 2007.
8. Rodríguez J. La higuera (*Ficus carica* L.), su cultivo y usos. CitriFrut. 2012; 29 (2): 57-59.

9. Mena Y, Gonzáles D, Valido A, Escobar R, Pizarro A y Castillo O. Actividad gastroprotectora y toxicidad aguda del extracto de hojas de *Cnidioscolus Chayamansa* Mc Vaugh. *Medicen Electrón.* 2017; 21(1).
10. Villalba E. Elaboración y control de calidad de un gel astringente a base de *Costus spinacus*, *Ficus carica*, *Salva officinalis* [tesis para obtener el título de Bioquímico Farmacéutico] [Ecuador]: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2013.
11. Mawa S, Husain K, Jantan I. *Ficus carica* L. (Moraceae): Phytochemistry, Traditional Uses and Biological Activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013; Article ID 974256, 8 pages.
12. Chuquicaña S, Quispe G y Rodriguez Y. Desarrollo de una suspensión oral a base de *Myrthostachys mollis* (Kunth) Griseb (muña). [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] [Perú]: Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica; 2016.
13. Borja K. Efecto gastroprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R. & P. ‘Chinchilcuma’. [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] [Perú]: Universidad Wiener; 2013.
14. Márquez G. Capacidad antioxidante y caracterización estructural de las antocianinas de los frutos rojos de *Prunus doméstica* L., *Ficus carica* L. y *Vitis vinífera* L. c.v. “red globe” cultivados en el Perú. [Tesis para obtener el título de Bioquímico Farmacéutico] [Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2011.
15. Kislev, M.E.; Hartmann, A. y Bar-Yosef, O. “Early domesticated fig in the Jordan Valley”. *Science.* 2006; 312, 1372-1374.

16. Barbosa F. El higo y sus posibilidades de mercado Tecnología en Marcha. 2008; 21:14-22 N.º 3, Julio-Setiembre.
17. Mendoza J. y Sánchez L. Proyecto de Inversión para desarrollo y creación de una empresa dedicada a la elaboración y comercialización de higos cristalizados en la ciudad de Guayaquil. Guayaquil: Escuela Superior Politécnica de Litoral; 2012.
18. Pucha L. Evaluación de nueve accesiones de higo (*Ficus carica* L.) en la estación experimental del austro del INIAP, cantón Gualaceo provincia del Azuay – Ecuador [Tesis para obtener el título de Magister en Agroecología y Ambiente] [Ecuador]: Universidad de Cuenca; 2016.
19. Moreira F y López A. Úlcera péptica. Revista Española de Enfermedades Digestivas (Madrid) 2004; 96 (1): 81-82.
20. Ferrer I, Pérez J y Herrerías J. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. Grupo de investigación en atención farmacéutica (GIAF); 2004.
21. Velarde O. *Helicobacter pylori* y la fisiopatogenia de la úlcera péptica. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. 1996; 9 (1).
22. Regalado A, Sánchez L y Mancebo B. Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. Revista cubana de farmacia. 2012; 46 (1): 127-37.
23. Sociedad Dominicana de Gastroenterología. Mantener el más alto nivel académico y científico de la República Dominicana [Internet]. Santo Domingo: Sociedad Interamericana de gastroenterología. (República Dominicana); 2016. Recuperado de: <http://sodogastro.com/esp/ulcera-peptica/>
24. Battista. Lo Esencial en Farmacología. 4ª edic. Barcelona: Edit. Elsevier; 2013.
25. Flores J. Farmacología humana. 6ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 2014.

26. Cyted. Manual de técnicas de Investigación. Perú: Programa Iberoamericano de ciencias y tecnología para el desarrollo; 1995.
27. Hernández S. Metodología de la investigación. México: Mc GrawHill; 2006.
28. Lock de Ugaz O (1994). Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de Productos Naturales. 2da edición Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú.
29. Marhuenda RE, Bravo DL. Manual de Farmacoterapia. Madrid: Elsevier; 2005. p. 729.
30. Daniel W. Bioestadística. Bases para el análisis de las ciencias de la salud. 4ta ed. México: Editorial Limusa; 2004. 295 p.
31. Bonilla P, Arroyo J, Chávez J. Estudio fitoquímico y efecto antiulceroso del extracto acuoso de hojas *Vallea stipularis* L:f. «chuillur» en ratas- Rev Acad Perú Salud;2007; 14(2).
32. Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Bejar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa Orellana* (achiote), en ratas. An Fac med. 2009; 70(2):97-102.
33. Alarcón de la Lastra C, López A, Motilva V. Gastroprotection and prostaglandin E2 generation in rats by flavonoids of *Dittrichia viscosa*. Plantas Med 1993;59: 497-501.

## IX. ANEXOS

### Anexo 1. Clasificación taxonómica de la especie vegetal *Ficus carica* L. “Higo”



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



"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

#### CONSTANCIA N°278 -USM-2016

EL JEFE (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 (rama fértil), recibida de **Erika Victoria ABARCA VEGA**, estudiante de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Particular Norbert Wiener; ha sido estudiada y clasificada como: ***Ficus carica* L.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

**DIVISION:** MAGNOLIOPHYTA

**CLASE:** MAGNOLIOPSIDA

**SUB CLASE:** HAMAMELIDAE

**ORDEN:** URTICALES

**FAMILIA:** MORACEAE

**GENERO:** *Ficus*

**ESPECIE:** *Ficus carica* L


Nombre vulgar: "higo"

Determinada por: Mg. Asunción A. Cano Echevarría

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

Fecha, 24 de noviembre de 2016



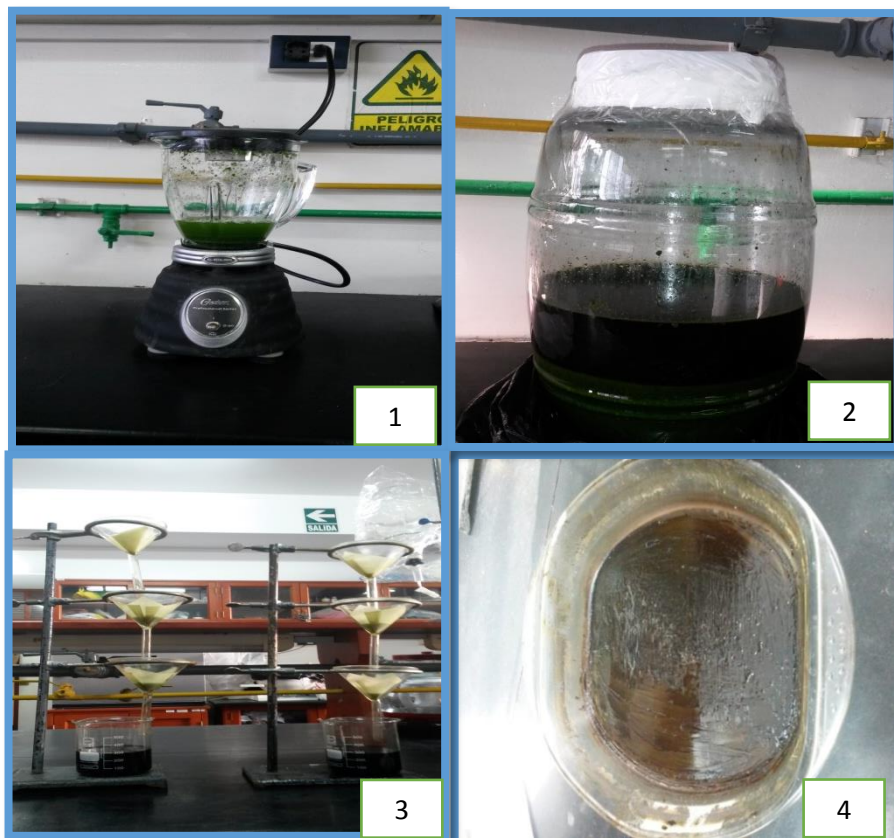
  
**Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA**  
JEFE (e) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

DD6

**Anexo 2.** Hojas frescas de *Ficus carica* L. “Higo”

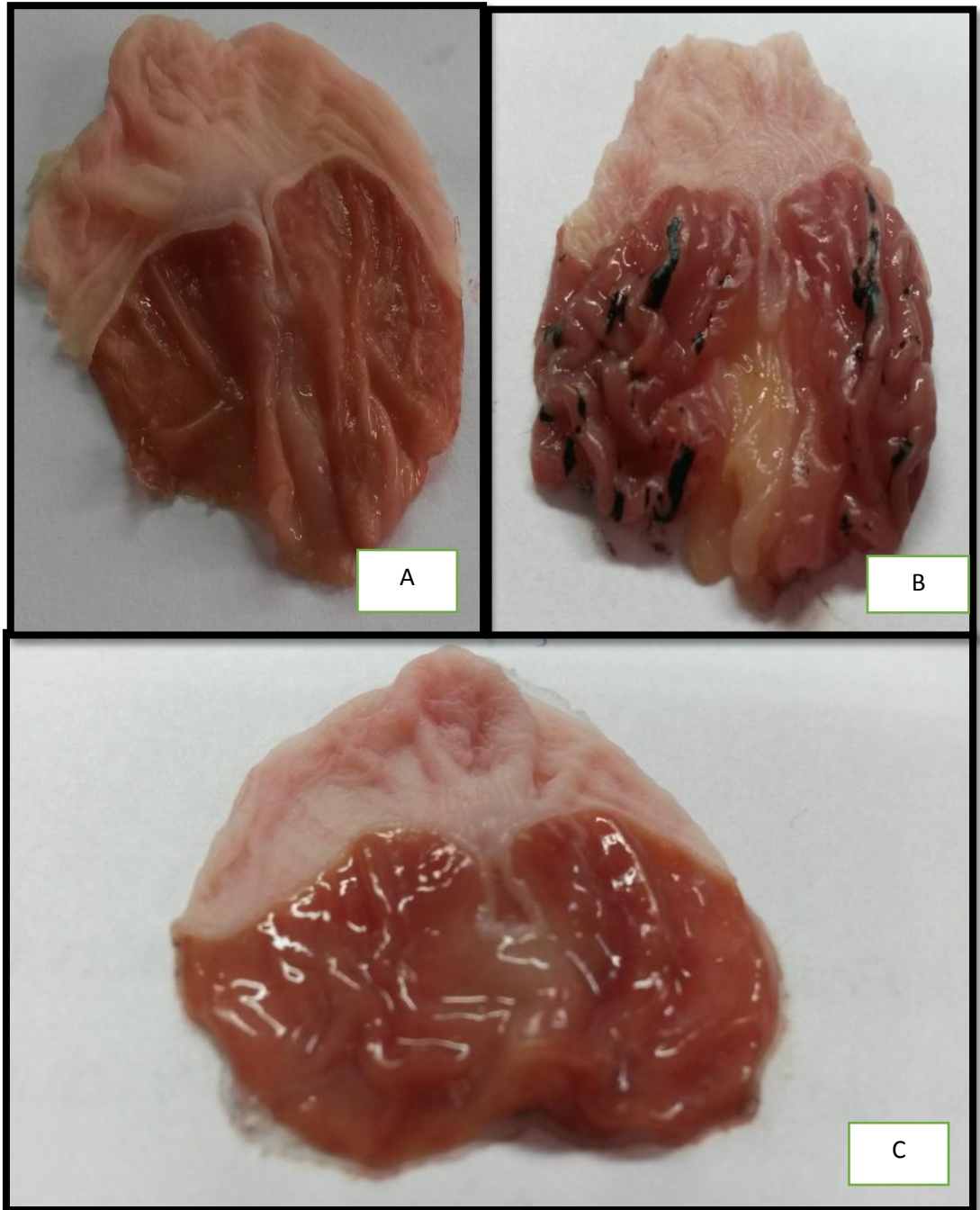


**Anexo 3.** Obtención del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* L.  
“Higo”



**Leyenda:** 1: Licuado de la especie vegetal 2: Macerado de la especie vegetal 3: Filtrado de la especie vegetal 4: Especie vegetal seco.

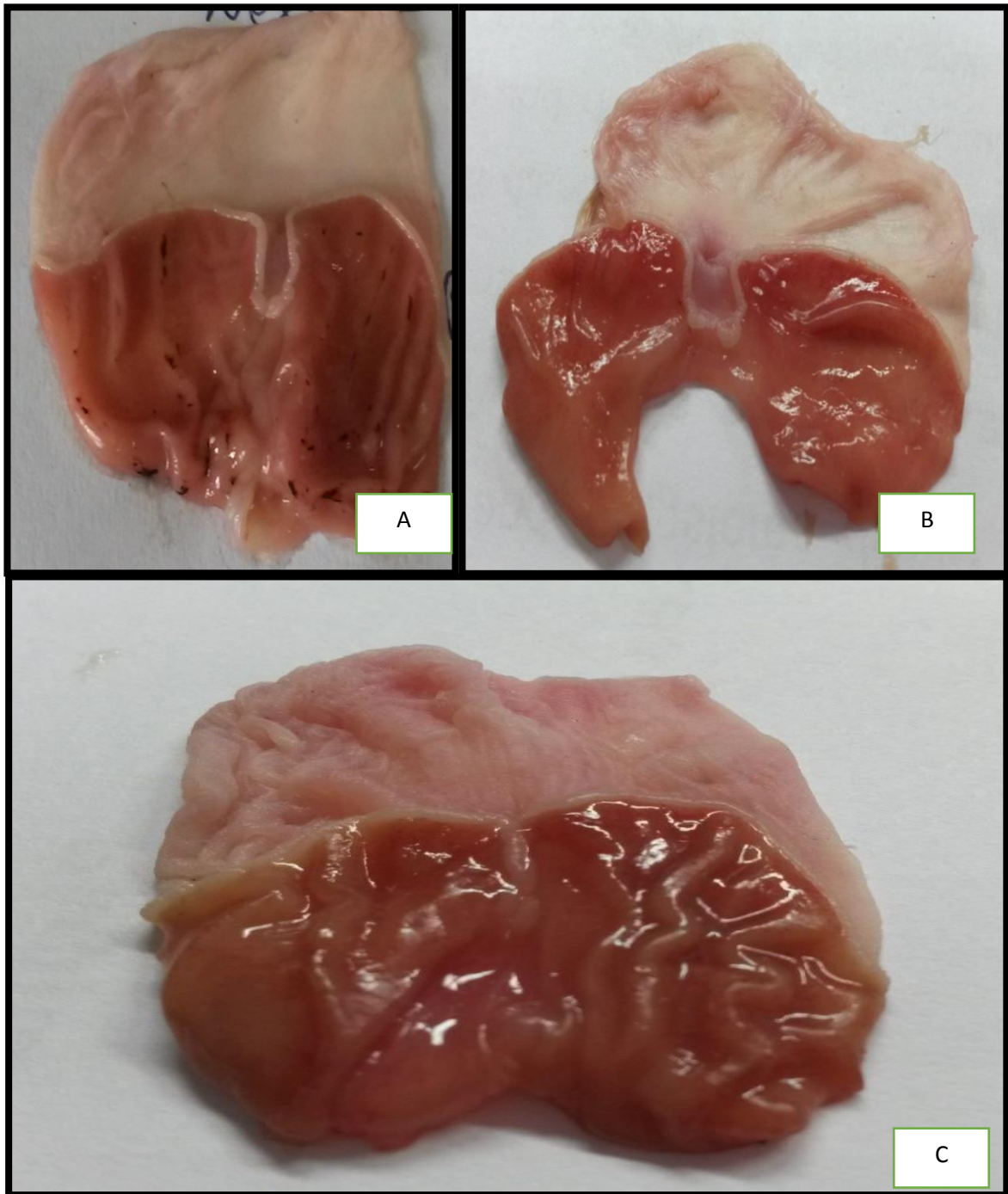
**Anexo 4.** Observación macroscópica de los estómagos.



**Leyenda:** **A.** Grupo Blanco: Agua destilada, **B.** Grupo control: naproxeno 200 mg/kg, **C.** Grupo patrón:Ranitidina 30 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg.



**Anexo 5.** Estómagos tratados con el extracto etanólico de la hojas de *Ficus carica* L.  
“Higo”



**Leyenda:** A. Ext.etan. 300 mg/kg, B. Ext.etan. 600 mg/kg, C. Ext. etan. 800 mg/kg.

**Anexo 6.** Análisis estadístico descriptivo de los promedios de los puntajes en la escala de Marhuenda de los tratamientos con extracto etanólico de *Ficus carica* L. “Higo” y ranitidina.

Tratamiento	N	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media	
				Límite inferior	Límite superior
Grupo patrón tratado con ranitidina 30 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	10	1,40	,966	,71	2,09
Grupo con tratamiento 1: Extracto etanólico 300 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	10	4,50	1,354	3,53	5,47
Grupo con tratamiento 1: Extracto etanólico 600 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	10	1,90	1,449	,86	2,94
Grupo con tratamiento 1: Extracto etanólico 800 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	10	,90	1,287	-,02	1,82
Grupo control (naproxeno 200 mg/kg)	10	5,30	2,163	3,75	6,85
Grupo blanco (agua destilada)	10	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	60	2,80	2,286	2,15	3,45

En el anexo 6 nos indica que el tratamiento con extracto etanólico de 800 mg/kg presenta menor promedio en la escala de Marhuenda que los demás tratamientos, demostrando mayor eficacia antiulcerosa.

**Anexo 7.** Resultados del análisis estadístico inferencial para la comparación de promedios de los puntajes mediante ANOVA del grupo control vs tratamiento.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	220,533	5	44,107	23,629	,000
Dentro de grupos	100,800	54	1,867		
Total	321,333	59			

En el anexo 7. se observa el análisis de varianza, el que indica que existe al menos uno de los promedios comparados que se diferencia de los demás promedios, lo demuestra que al menos uno de los tratamientos presenta mayor eficacia que los demás tratamientos.

**Anexo 8.** Resultados de la prueba de comparaciones múltiples de DUNCAN del grupo control vs tratamiento.

Duncan				
Tratamientos	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Grupo Control (agua destilada)	10	,00		
Grupo con tratamiento 3: Extracto etanólico 800 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	10	,90	,90	
Grupo patrón tratado con ranitidina 30 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	10		1,40	
Grupo con tratamiento 2: Extracto etanólico 600 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	10		1,90	
Grupo con tratamiento 1: Extracto etanólico 300 mg/kg + naproxeno 200 mg/kg	10			4,50
Grupo control (naproxeno 200 mg/kg)	10			5,30
Sig.		,147	,128	,196
Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.				
a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 10,000.				

En la tabla 8 se observa la prueba de comparaciones múltiples de DUNCAN, cuyos resultados indican que el extracto etanólico de 800 mg/kg presenta mayor eficacia frente a los demás tratamientos, sin embargo no existe diferencia estadísticamente significativa con los tratamientos con extracto etanólico a dosis de 800 mg/kg, 600 mg/kg y con ranitidina.