

Efecto gastroprotector de *Plantago major* y *Matricaria chamomilla* en el tratamiento de la úlcera péptica

Gastroprotective effect of plantago major and matricaria chamomilla in the treatment of peptic ulcer

José Elías Cabrejo-Paredes^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7335-0541>

Yovanna Idrogo-Bustamante² <https://orcid.org/0000-0001-7919-0975>

Richard Fredy García-Ishimine³ <https://orcid.org/0000-0002-6675-9779>

Juan Luis Rodríguez-Vega⁴ <https://orcid.org/0000-0002-2639-7339>

¹Universidad Norbert Wiener, Escuela de Posgrado. Lima, Perú.

²Universidad María Auxiliadora, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima, Perú.

³Hospital Regional Lambayeque, Servicio de Farmacia. Chiclayo, Perú.

⁴Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Ciencias Biológicas. Lambayeque, Perú.

*Autor para la correspondencia: galloide@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La úlcera péptica constituye una patología gastrointestinal prevalente a nivel mundial. Su prevención y tratamiento requieren de alternativas terapéuticas efectivas y seguras. Plantas medicinales como *Plantago major* y *Matricaria chamomilla* representan opciones viables por su actividad gastroprotectora.

Objetivo: Evaluar el efecto gastroprotector de extractos de *Plantago major* y *Matricaria chamomilla* en un modelo inducido de úlcera gástrica en ratas.

Métodos: Se realizó un estudio experimental a 35 ratas machos. Se testaron extractos etanólicos a dosis de 500 y 200 mg/kg, mediante inducción de úlcera con ketorolaco durante siete días. El área de las lesiones gástricas se midió con análisis de imágenes, y se efectuó la evaluación histopatológica de la mucosa.

Resultados: Ambos extractos mostraron actividad gastroprotectora dosis-dependiente. La *Matricaria chamomilla* (500 mg/kg) inhibió en un 67,57 % el daño ulceroso, comparable con la ranitidina. El análisis histológico confirmó la preservación de la mucosa ante la inflamación aguda producida por ketorolaco.

Conclusiones: Se evidenció que los extractos estudiados pueden ser alternativas terapéuticas naturales, efectivas y seguras para la prevención, y la coadyuvancia en el tratamiento de la patología ulcerosa gastrointestinal.

Palabras clave: efecto gastroprotector; úlcera experimental; extracto vegetal.

ABSTRACT

Introduction: Peptic ulcer constitutes a prevalent gastrointestinal pathology worldwide. Its prevention and treatment require effective and safe therapeutic alternatives. Medicinal plants such as *Plantago major* and *Matricaria chamomilla* represent viable options for their gastroprotective activity.

Objective: To evaluate the gastroprotective effect of extracts of *Plantago major* and *Matricaria chamomilla* in an induced model of gastric ulcer in rats.

Methods: An experimental study was performed on 35 male rats. Ethanolic extracts at doses of 500 and 200 mg/kg were tested by ulcer induction with ketorolac for seven days. The area of gastric lesions was measured by image analysis and histopathological evaluation of the mucosa was performed.

Results: Both extracts showed dose-dependent gastroprotective activity. *Matricaria chamomilla* (500 mg/kg) inhibited ulcer damage by 67.57 %, comparable to ranitidine. Histological analysis confirmed mucosal preservation in the face of acute inflammation by ketorolac.

Conclusion: It was evidenced that the extracts studied can be natural, effective

and safe therapeutic alternatives for the prevention and coadjuvant treatment of gastrointestinal ulcer pathology.

Keywords: gastroprotective effect; experimental ulcer; plant extract.

Recibido: 14/01/2024

Aceptado: 14/04/2024

Introducción

La úlcera gástrica se forma en la mucosa del estómago y altera la integridad normal de su barrera protectora. Esta lesión se extiende hacia capas más profundas de la submucosa, debido a la inflamación activa.⁽¹⁾ A nivel mundial constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, con una prevalencia estimada de al menos el 10 % de la población.^(2,3) Su incidencia varía según la edad, el sexo y la región geográfica.

La úlcera gástrica se origina por un desbalance entre los factores protectores de la mucosa, y los factores erosivos o inhibidores de dicha protección. Los antiinflamatorios, los antibióticos, el tabaquismo, los irritantes químicos o el alcohol destruyen la mucosa protectora del estómago y desencadenan la formación de úlceras.^(4,5)

Los tratamientos actuales buscan mejorar las defensas de la mucosa gástrica o contrarrestar los agentes nocivos. Se distinguen los que reducen la secreción de ácido gástrico y la terapia antibiótica para erradicar el *Helicobacter pylori*. Sin embargo, se requieren otras alternativas viables ante los efectos adversos y las recurrencias a la terapia convencional.^(6,7,8)

Las plantas medicinales resultan una valiosa fuente de compuestos bioactivos para tratar diversas enfermedades, incluidos los trastornos gastrointestinales.^(9,10,11) En las últimas décadas, numerosos estudios científicos han confirmado los efectos terapéuticos de extractos, fracciones y metabolitos,

derivados de especies vegetales, sobre la mucosa y la función gastrointestinal.

Varias investigaciones han reportado resultados prometedores sobre el potencial gastroprotector de varias plantas medicinales, algas y cianobacterias.^(12,13) El *Plantago major* (llantén) y la *Matricaria chamomilla* (manzanilla) han demostrado actividad gastroprotectora a diferentes concentraciones si se administran por vía oral.^(14,15,16) Diversos grupos de sustancias bioactivas en las partes aéreas de estas plantas protegen la mucosa gastrointestinal. Por ejemplo, los polifenoles, especialmente el plantamajósido en el caso de *Plantago major*, constituyen algunos de los metabolitos más relevantes para cicatrizar heridas gástricas.⁽¹⁷⁾

Los resultados previos indican que estas y otras plantas medicinales representan una alternativa terapéutica para la prevención y el tratamiento de la patología ulcerosa gastrointestinal; pero se requieren más estudios para caracterizar los mecanismos moleculares involucrados en dicha actividad. Por consiguiente, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto gastroprotector de extractos de *Plantago major* y *Matricaria chamomilla* en un modelo de úlcera gástrica inducida en ratas.

Métodos

Se obtuvieron muestras de las especies vegetales *Plantago major* y *Matricaria chamomilla* en un mercado local de la ciudad de Chiclayo, Perú, en diciembre de 2019. Las muestras se identificaron taxonómicamente para confirmar la especie. Se emplearon las hojas adultas. El material vegetal se secó a la sombra durante 14 días. Luego se seleccionaron los ejemplares en mejor estado y se cortaron en fragmentos de menos de 1 cm de longitud.

Para cada especie se prepararon extractos etanólicos a partir de 500 g del material vegetal seco y triturado, los cuales se sometieron a extracción por percolación con dos litros de etanol al 96 % durante 14 días. Las muestras se agitaban diariamente para mejorar la eficiencia de extracción. Transcurrido este período, se filtraron al vacío con papel Whatman No. 40 y luego se concentraron mediante rotoevaporación. Los extractos etanólicos secos se colocaron en cápsulas de porcelana y se llevaron a la estufa a 40 °C hasta eliminar toda traza

de solvente. Después se emplearon en la preparación de diferentes formulaciones experimentales para los análisis farmacológicos posteriores.^(18,19)

Se utilizaron 35 ratas machos albinas de la cepa *Rattus norvegicus var. albinus*, con pesos entre 100-150 g. Estas se aclimataron durante siete días, previos al experimento, en ciclos luz/oscuridad de 12 horas y con acceso *ad libitum* a alimento y agua. Se conformaron al azar distintos grupos experimentales: el grupo blanco (GB) no recibió ningún tratamiento gastrolesivo, tampoco el grupo control negativo (CN) utilizó extractos vegetales; el grupo control positivo (CP) se trató con ranitidina (4 mg/kg/día) como gastroprotector de referencia; dos grupos recibieron extracto etanólico de *Plantago major* a dosis de 500 (PMDA) y 200 mg/kg/día (PMDB), respectivamente. Asimismo, otros dos grupos emplearon extracto de *Matricaria chamomilla* a 500 (MCDA) y 200 mg/kg/día (MCDB).

Excepto al grupo blanco, a todos los animales (n = 30) se les indujo una úlcera gástrica a partir de la administración de ketorolaco (15 mg/kg/día) durante siete días. Transcurrido este período, las ratas se sacrificaron y se les extrajeron los estómagos para analizar la severidad de las lesiones ulcerosas. Los estómagos se abrieron a lo largo de la curvatura mayor, se enjuagaron con solución salina fría para retirar el contenido luminal y medir las áreas afectadas, cuya suma determinó el área total de la úlcera. Se empleó el programa ImageJ para cuantificar el daño, y el porcentaje de gastroprotección se calculó según la ecuación:

$$\% \text{ Gastroprotección} = \frac{\text{área de la úlcera control} - \text{área de la úlcera tratada}}{\text{área de la úlcera control}} \times 100$$

Los estómagos extraídos se fijaron en formalina tamponada al 10 %, previo a su procesamiento histológico, con el fin de preservar adecuadamente los tejidos y estructuras celulares. Luego, las muestras se incluyeron en bloques de parafina para facilitar su manejo y corte. Mediante un micrótopo rotatorio, se obtuvieron secciones delgadas de aproximadamente 4 micras de grosor. Estos cortes tisulares se montaron sobre portaobjetos, y se tiñeron con hematoxilina y eosina, tinción estándar para la observación microscópica de la arquitectura y la morfología tisular general. La evaluación y el análisis histológico de las

preparaciones permitieron estudiar los cambios estructurales de la mucosa gástrica, el grado de lesión tisular, la hemorragia, el edema, la infiltración celular y otros marcadores asociados al daño ulceroso experimental en los diferentes grupos de tratamiento.

Los resultados cuantitativos se expresaron como medias más/menos el error estándar de la media (SEM) y representaron la variabilidad de los datos para cada grupo experimental. Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se determinaron a partir de un análisis de varianza (ANOVA), complementado con la prueba *post-hoc* de Tukey para comparaciones múltiples ($n = 5$). Se consideró que diferencias con un valor de $p < 0,05$ tenían significación estadística en el contexto del estudio. Los animales de experimentación se trataron de acuerdo con las formas internacionales de ética: enriquecimiento ambiental adecuado, alimentación pertinente y metodología de eutanasia propia para minimizar su sufrimiento.

Resultados

El grupo control negativo desarrolló un área ulcerosa de $14,8 \text{ mm}^2$, mientras que el grupo blanco, que no recibió tratamiento ulcerogénico, no presentó lesión gástrica. El grupo control positivo, tratado con ranitidina, redujo la zona afectada ($3,4 \text{ mm}^2$) y mostró un 77 % de gastroprotección con respecto al grupo control negativo. En las ratas que utilizaron extractos vegetales también se observó la mucosa gástrica protegida en comparación con el control negativo, aunque este efecto dependió de la dosis.

El extracto de manzanilla a 500 mg/kg resultó el más eficaz, al disminuir el área de ulceración en un 67,57 % con respecto al control negativo. Las especies vegetales estudiadas, especialmente *Matricaria chamomilla*, tuvieron un efecto gastroprotector dosis-dependiente en este modelo animal de úlcera gástrica inducida por ketorolaco; aunque su actividad no superó al fármaco antiulceroso de referencia (tabla 1).

Tabla 1 - Efecto gastroprotector de *Plantago major* y *Matricaria chamomilla* en *Rattus norvegicus* var. *albinus*

Grupos	Dosis (mg/kg)	Área de úlcera (mm ²)	Gastroprotección (%)
GB	0	0	-
CN	0	14,8 ± 0,37	-
CP	4	3,4 ± 0,24	77,03
PMDA	500	7,6 ± 0,24	48,65
PMDB	200	10,6 ± 0,24	28,38
MCDA	500	4,8 ± 0,20	67,57
MCDB	200	11,6 ± 0,24	21,62

Nota: Los datos se expresaron como media ± SEM y se analizaron mediante ANOVA, seguido de la prueba *post hoc* de Tukey (n = 5); p < 0,05 en comparación con el control (CN).

En conjunto, los resultados histopatológicos concuerdan con el efecto citoprotector gástrico de los extractos vegetales estudiados. Las figuras muestran las fotomicrográficas de cortes histológicos de los estómagos teñidos con hematoxilina-eosina de los distintos grupos experimentales.

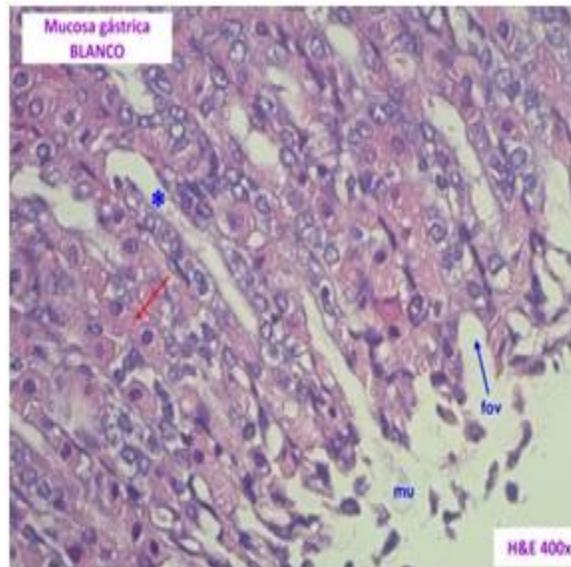


Fig. 1 - Grupo blanco con mucosa gástrica de aspecto normal, túbulos glandulares activos con células accesorias productoras de mucus (flecha) y mucus en la luz glandular.

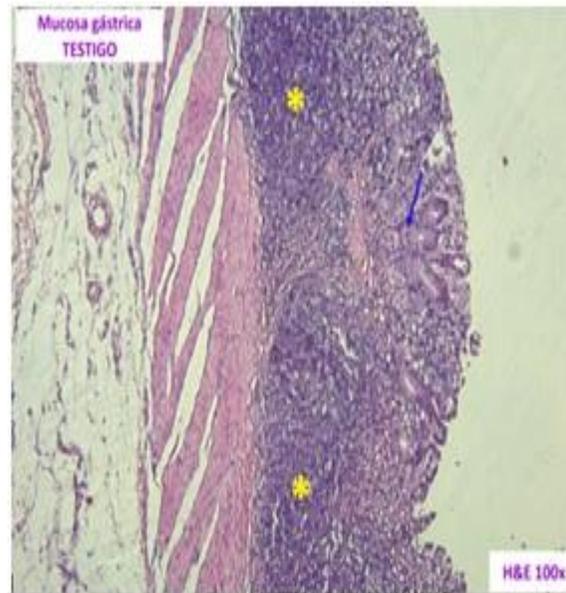


Fig. 2 - Grupo control negativo con daño inflamatorio intenso por la acción ulcerogénica del ketorolaco(*) y desorganización de las glándulas gástricas (flecha).

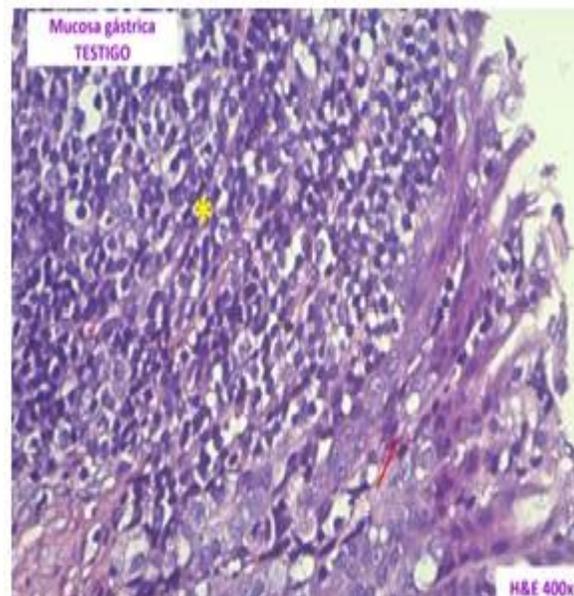


Fig. 3 - Grupo control negativo con daño mucoso extenso, masiva infiltración inflamatoria por células linfoides y plasmáticas (*) que alteraron la estructura glandular normal (flecha).

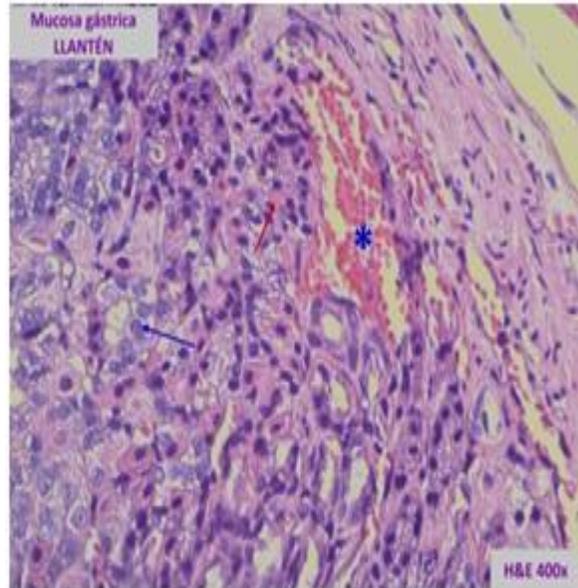


Fig. 4 - Grupo *Plantago major* dosis alta con moderada infiltración leucocitaria (flecha roja) e hiperemia vascular (*) atribuible a la actividad antiinflamatoria del extracto. Leve edema celular en glándulas (flecha azul).

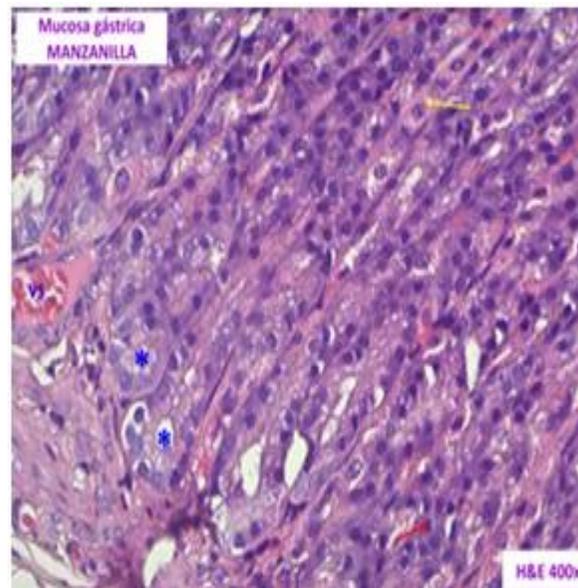


Fig. 5 - Grupo *Matricaria chamomilla* dosis alta con leve infiltrado inflamatorio (flecha roja) y congestión vascular (vs). Se apreció recuperación de las células caliciformes productoras de mucus (flecha amarilla), y mayor actividad de criptas y glándulas (*).

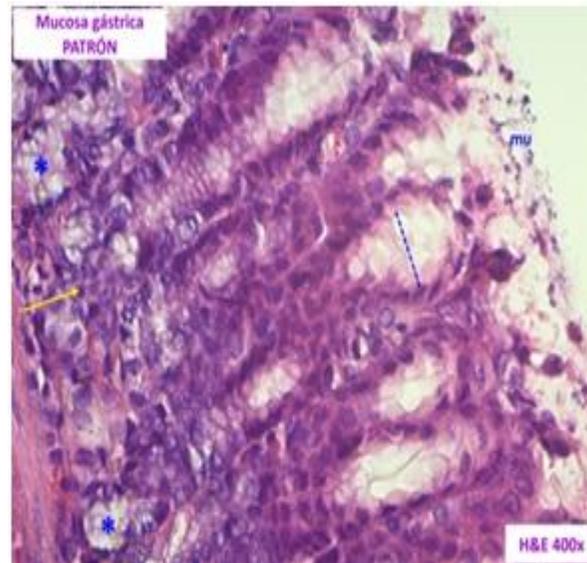


Fig. 6 - Grupo control positivo con ranitidina con discreta inflamación en la base glandular (flecha), probablemente residual por antagonismo sobre receptores H2 de la histamina. Glándulas activas con edema intersticial (línea discontinua).

Discusión

Las enfermedades ulcerosas del estómago constituyen un problema de salud pública mundial, que, por lo general, se asocia al consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos fármacos provocan la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX)-1; por tanto, reducen los niveles protectores de prostaglandinas en la mucosa gástrica. Aunque se utilizan ampliamente como analgésicos y antiinflamatorios, sus efectos adversos gastrointestinales limitan su uso clínico. En consecuencia, se intentó encontrar alternativas terapéuticas naturales con menor toxicidad para prevenir la patología ulcerosa estomacal y mejorar la calidad de vida de la población afectada.^(20,21)

Los productos naturales con potencial actividad gastroprotectora podrían constituir una opción accesible y económica para muchas regiones del mundo. Particularmente, las hojas de llantén se han usado como cicatrizante de heridas en distintas culturas y para tratar trastornos digestivos, dérmicos, respiratorios, circulatorios y reproductivos, gracias a sus propiedades analgésicas, antiinfecciosas y anticancerígenas.⁽²²⁾ Estudios farmacológicos actuales

sustentan muchas de estas aplicaciones tradicionales, incluida la actividad protectora sobre la mucosa gástrica.^(2,23,24) El presente trabajo confirmó dicho efecto gastroprotector dosis-dependiente del extracto etanólico de *Plantago major*. Se ha propuesto que este efecto integrado no se debe a un solo metabolito, sino a la acción sinérgica entre sus diversos constituyentes bioactivos con capacidad citoprotectora gástrica.^(22,25)

Investigaciones previas han evaluado la actividad antiulcerosa de extractos de *Plantago major* frente a diferentes agentes erosivos en modelos experimentales y han demostrado su protección contra las lesiones gástricas inducidas por sustancias necrotizantes como HCl, NaOH, NaCl o etanol.⁽²⁶⁾ Los análisis fitoquímicos han revelado la presencia de ácido oleanólico, flavonoides tetrahidroxilados y polimetoxilados, metabolitos a los cuales se atribuyen efectos citoprotectores. Además, el llantén contiene abundantes polisacáridos, lípidos, derivados del ácido cafeico, glucósidos iridoideos, terpenoides, alcaloides y ácidos orgánicos con potencial actividad biológica.⁽²²⁾ En el presente estudio se evidenció su efecto protector al atenuar las lesiones hemorrágicas de la mucosa gástrica del grupo control, inducidas por el AINE ketorolaco.

El etanol se considera el mejor solvente para la extracción de metabolitos de *Plantago major*, relacionados con la actividad gastroprotectora, en comparación con el agua, el metanol o el hexano.⁽²⁷⁾ Ello concuerda con el marcado efecto protector del extracto etanólico, que pudo deberse a taninos y flavonoides con propiedades antisecretoras y antiulcerogénicas.⁽²⁸⁾

Asimismo, se ha empleado *Matricaria chamomilla* para padecimientos digestivos inflamatorios. Científicamente se ha confirmado la actividad antiulcerosa de los extractos de sus capullos florales, y su poder de cicatrización en úlceras provocadas por ácido acético o calor.⁽¹⁶⁾ Su efecto protector frente a agentes necrotizantes como AINEs se asocia a la presencia del sesquiterpeno α -bisabolol, que es capaz de impedir el daño de la mucosa por estrés, etanol o antiinflamatorios.

Cuando los extractos de manzanilla superan los 400 mg/kg, ejercen su máximo efecto gastroprotector,^(29,30) lo cual concuerda con los reportes de este artículo. Se han propuesto diversos mecanismos responsables de esta actividad citoprotectora, incluida la inhibición de secreción ácida y pepsina, la estimulación de moco protector gástrico y los sistemas antioxidantes endógenos.^(29,30,31,32) Se

ha prestado mucha atención a la contribución del sesquiterpeno α -bisabolol, componente activo presente en las flores de *Matricaria chamomilla*. Este alcohol monoterpénico insaturado se emplea en perfumería y cuida las lesiones gástricas inducidas químicamente, si se administra por vía oral a dosis de 100 y 200 mg/kg.^(33,34) Su mecanismo de acción se relaciona con la modulación de las vías de las prostaglandinas.^(35,36) Sin embargo, se requieren más investigaciones para confirmar otras vías de acción involucradas en este efecto conjunto de la manzanilla sobre la mucosa gástrica dañada.

Este trabajo demostró que los extractos etanólicos de *Plantago major* y *Matricaria chamomilla* protegen la mucosa gástrica en un modelo de úlcera inducida experimentalmente en ratas. Ambas especies vegetales atenuaron la formación de lesiones erosivas en el estómago, en comparación con el grupo control patológico, y evidenciaron su capacidad para preservar el revestimiento estomacal ante la acción ulcerogénica del fármaco antiinflamatorio ketorolaco.

También se confirmó una relación dosis-respuesta en la actividad gastroprotectora de los extractos. La acción del extracto de manzanilla a 500 mg/kg en el área ulcerada resultó comparable con la ranitidina. Los análisis histopatológicos corroboraron este efecto citoprotector sobre las estructuras glandulares y superficiales de la mucosa ante la inflamación aguda inducida químicamente. Los resultados sustentan el uso tradicional de *Plantago major* y *Matricaria chamomilla* en trastornos digestivos inflamatorios; por tanto, sus extractos constituyen alternativas terapéuticas naturales, accesibles y con un perfil de toxicidad favorable para la prevención y la coadyuvancia en el tratamiento de la patología ulcerosa gastrointestinal.

Referencias bibliográficas

1. Ismail NW, Noor AK, Mohtarrudin N, Omar MH, Tohid S, Cheema M, *et al.* Semipurified ethyl acetate partition of methanolic extract of melastoma malabathricum leaves exerts gastroprotective activity partly via its antioxidant-antisecretory-anti-inflammatory action and synergistic action of several flavonoid-based compounds. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6542631. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2017/6542631>

2. Rodríguez-Hernández AA, Flores-Soria FG, Patiño-Rodríguez O, Escobedo-Moratilla A. Sanitary registries and popular medicinal plants used in medicines and herbal remedies in Mexico (2001–2020): a review and potential perspectives. *Horticult*. 2022;8(5):377. DOI: <https://doi.org/10.3390/horticulturae8050377>
3. Velarde J, Moya V, Escobar M, Tames J, Orellana J. Actividad cicatrizante de geles con extractos vegetales versus el Cicatricure gel en heridas de conejos. *Rev Inv Inf Sal*. 2022;17(43). DOI: <https://doi.org/10.52428/20756208.v17i43.402>
4. Zhou D, Yang Q, Tian T, Chang Y, Li Y, Duan LR, *et al*. Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. *Biomed Pharmacother*. 2020;126:110075. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110075>
5. García R, Rodríguez J, Lora M. Plantas medicinales antivirales: una revisión enfocada en el COVID-19. *Medic Natur*. 2021 [acceso 23/09/2023];15(1):38-45. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7747849>
6. Martínez-Pizarro S. Papel de la curcumina en la infección por *Helicobacter pilory*. *Medic Natur*. 2021 [acceso 23/09/2023];15(1):6-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7747843>
7. Saz-Periró P, Tejero M. ESPINO ALBAR Majuelo *Crataegus monogyna-oxyacanta*. *Medic Natur*. 2017 [acceso 23/09/2023];11(1):20-6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5819460>
8. Acostupa FM. Efecto gastroprotector y antisecretorio del extracto etanólico de *Chenopodium ambrosioides* (L.) (paico) en ratas con inducción de lesiones gástricas por indometacina y ligado pilórico [Tesis de Maestría]. Lima, Perú: Universidad Mayor de San Marcos; 2020 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/15843>
9. Baldeon NL, Montañez MW. Efecto gastroprotector del extracto etanólico de las hojas secas de *dracontium lorentense* “jergon sachá” en ratas albinas cepa holtzman [Tesis de Licenciatura]. Huancayo, Perú: Universidad Privada de Huancayo “Franklin Roosevelt”; 2021 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <https://repositorio.uoosevelt.edu.pe/handle/20.500.14140/381>

10. Barzallo MA. Determinación de compuestos volátiles en las bebidas tradicionales horchata y guabiduca [Tesis de Maestría]. Loja, Ecuador: Universidad Técnica Particular de Loja; 2020 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <https://dspace.utpl.edu.ec/handle/20.500.11962/26216>
11. Zavaleta-Espejo G, Zavaleta-Castro C, Saldaña-Jiménez J, Aguilar-Sánchez A. Actividad antimicrobiana del extracto hidroalcohólico de Piper angustifolium (Piperaceae) sobre Proteus mirabilis. Rev Investig Univ Le Cordon Blue. 2019;6(1):77-84. DOI: <https://doi.org/10.36955/RIULCB.2019v6n1.006>
12. Becerra LJ, Iberico G, Tejada TN, Forentino K, Cerna SL. Identificación y uso de plantas medicinales de la ciudad de Cajamarca. Rev Ocronos. 2020 [acceso 23/09/2023];3(6):30. Disponible en: <https://repositorio.inia.gob.pe/items/c7e96de0-99bc-4b5f-a44c-519fe8e5b480>
13. Muñoz L, Tueros J. Efecto cicatrizante del gel elaborado con extracto etanólico de las flores de Matricaria chamomilla L. (manzanilla) en ratones albinos [Tesis de Licenciatura]. Lima, Perú: Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2019 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.11818/4540>
14. Tullmo NM. Preferencia del tratamiento convencional frente al tratamiento con plantas medicinales en los adultos mayores en la provincia Cotopaxi, cantón Pujilí, barrio San Juan [Tesis de Licenciatura]. Ambato, Ecuador: Universidad Técnica de Ambato; 2018 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/27527>
15. Orellana A, Achig D, Angulo A, Barrera G, Brito L, Mosquera L. Sabiduría ancestral andina y el uso de plantas medicinales. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca; 2020 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <https://editorial.ucuenca.edu.ec/omp/index.php/ucp/catalog/view/14/274/487>
16. Escobedo-Hinojosa W, Gomez-Chang E, García-Martínez K, Guerrero R, Cardoso-Taketa A, Romero I. Gastroprotective mechanism and ulcer resolution effect of cyrtocarpa procera methanolic extract on ethanol-induced gastric injury. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;2018:2862706. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2862706>
17. Zavaleta LC. Efecto del extracto Etanólico de hojas de Piper angustifolium Matico sobre el crecimiento de Proteus mirabilis en condiciones de laboratorio

[Tesis de Maestría]. Trujillo, Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2018 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14414/11513>

18. Vallejo AE. Determinación de dosis efectiva de la actividad citoprotectora gástrica de las especies malva sylvestris y pseudolavatera Webb & Berthel [Tesis]. Guayaquil, Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2019 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/39991>

19. Jerez JE. Guía de manejo de enfermería para el uso de plantas medicinales en los tratamientos de los habitantes de la parroquia de Salasaca [Tesis de Licenciatura]. Ambato, Ecuador: Universidad Regional Autónoma de los Andes; 2019 [acceso 23/09/2023]. Disponible en: <https://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/10125>

20. Najafian Y, Hamedi S, Farshchi M, Feyzabadi Z. Plantago major in Traditional Persian Medicine and modern phytotherapy: a narrative review. Electron Physician. 2018;10(2):6390-9. DOI: <https://doi.org/10.19082/6390>

21. Ferreras I, Molares S, Hechem V. Intermedicality in official health contexts: Use of medicinal plants by the inhabitants of a city in Argentinean Patagonia. In J Trad Knowldg. 2022 [acceso 23/09/2023];21(1):145-56. Disponible en: <https://nopr.nispr.res.in/handle/123456789/59152>

22. Casagrande A, Rejane M, Regina R. Traditional knowledge in medicinal plants and intermedicality in urban environments: a case study in a popular community in southern Brazil. Ethnobot Res Applic. 2023 [acceso 23/09/2023];25:1-34. Disponible en: <https://ethnobotanyjournal.org/index.php/era/article/view/4397>

23. Gonçalves da Silva G, do Nascimento S, Pereira LA, Pereira L. Uso popular de plantas medicinais para tratamento de ansiedade por moradores do Sítio Retiro município de Lagoa Seca-PB. DELOS. 2023;16(49):3914-37. DOI: <https://doi.org/10.55905/rdelosv16.n49-025>

24. Morales JG, León-Figueroa DA, Picón MS, Arbulú MA, Llontop EG, Coaguila LA, *et al.* Traditional medicine in Incahuasi: An ethnobotanical study. F1000Res. 2023;12:1075. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.138398.1>

25. Martínez GJ. Medicinal plants of ethnopharmacological relevance in Sierra de Ancasti, Catamarca, Argentina. J Medic Herbs Ethnomedic. 2021;7:18-46. DOI: <https://doi.org/10.25081/jmhe.2021.v7.7106>

26. Pestana CA. Ecotoxicity of plant extracts [Tesis de Maestría]. Covilhã, Portugal: Universidad Beira Interior; 2021.
27. Milanesi P, Barbosa MF, Clarete E, Porto L, Spiller C, Hilares SH. Plant diversity in campo novo do parecis homegardens, mato grosso, brazil. *J Glob Biosci.* 2020 [acceso 23/09/2023];9(6):7467-83. Disponible en: www.mutagens.co.in/jgb/vol.09/06/090602.pdf
28. Pereira EA, Alcántara AC, Rodrigues I, Lisboa MA, Kamdem JP, Cruz JV, *et al.* Ethnoknowledge of medicinal and mystical plants used by healers in Juazeiro do Norte, Ceará, Northeast Brazil. In *J Trad Knowledg.* 2021 [acceso 23/09/2023];20(1):154-66. Disponible en: <http://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/56292>
29. González DM, Rejane M, Konrath EL. Medicinal plants for digestive disorders: A review of ethnobotanical studies conducted in southern Brazil. *BLACPMA.* 2023;22(6):770-95. DOI: <https://doi.org/10.37360/blacpma.23.22.6.53>
30. Acosta M, Lambaré DA, Ladio AH. Urban trading of medicinal plants in San Salvador de Jujuy (Argentina): How does species composition vary between different biocultural supply sites? *Ethnobiol Conserv.* 2021;10. DOI: <https://doi.org/10.15451/ec2021-10-10.34-1-25>
31. Oliveira B, de Moraes IL, de Oliveira AP. Medicinal plants and their popular use in Boa Esperança Settlement, Piracanjuba, Goiás, Brazil. *BLACPMA.* 2022;21(4):485-513. DOI: <https://doi.org/10.37360/blacpma.22.21.4.30>
32. Sánchez A. The situation of the Traditional Medicine in Spain and Jordan and the influence of the Andalusí period [Tesis]. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.23481.24165>
33. Peña-Guamán C, Guerrero-Tipantuña M, Arcos-Bosques V, Bayas-Morejón F. Cosmovisión etnobiológica de la cultura ancestral florística de la comunidad Kichwa Quindihua (Ecuador). *Annals Roman Soc Cell Biol.* 2021 [acceso 23/09/2023]:3109-30. Disponible en: <http://annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/1775>
34. Maldonado JJ. Medicinal plants and their traditional uses in different locations. *Phytomedic.* 2021:207-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824109-7.00014-5>

35. Salazar-Gómez A, Velo-Silvestre AA, Alonso-Castro AJ, Hernández- Zimbrón LF. Medicinal plants used for eye conditions in Mexico-A review. *Pharmaceuticals*. 2023;16(10):1432. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16101432>
36. Benítez G, Molero-Mesa J, Reyes M. Wild edible plants of Andalusia: traditional uses and potential of eating wild in a highly diverse region. *Plants*. 2023;12(6):1218. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants12061218>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: José Elías Cabrejo-Paredes y Yovanna Idrogo-Bustamante.

Curación de contenidos y datos: Richard Fredy García-Ishimine y Juan Luis Rodríguez-Vega.

Análisis formal: José Elías Cabrejo-Paredes, Yovanna Idrogo-Bustamante, Richard Fredy García-Ishimine y Juan Luis Rodríguez-Vega.

Metodología: Yovanna Idrogo-Bustamante, Richard Fredy García-Ishimine y Juan Luis Rodríguez-Vega.