



**UNIVERSIDAD ALAS PERUANAS
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS
DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGÍA**

TESIS

**“EVALUACIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Plantago major*
Y NISTATINA PARA INHIBIR EL CRECIMIENTO *IN VITRO* DE
Candida albicans, JULIACA 2018”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

**PRESENTADO POR:
BEATRIZ CALDERON PONGO**

**ASESORA:
DRA. KAREN PAOLA PINEDA PALOMINO**

Juliaca – Perú

2018

HOJA DE APROBACIÓN

CALDERON PONGO, BEATRIZ

**“EVALUACIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Plantago major* Y
NISTATINA PARA INHIBIR EL CRECIMIENTO *IN VITRO* DE
Candida albicans, JULIACA 2018”**

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del Título de
Cirujano Dentista por la Universidad Alas Peruanas

CD. Cesar Pedro Mamani Catacora
Nº de colegiatura: 21070
Miembro

C.D. Paul Tineo Cayo
Nº de colegiatura: 19707
Secretario

CD. Milton Emilio Salcedo Molina
Nº de colegiatura: 21067
Presidente

Juliaca – Perú

2018

En primer lugar a Dios que me da la oportunidad de vivir, quien me dio la fe, la salud, la fortaleza para poder seguir adelante y la esperanza de que todo sea posible en esta vida.

A mis padres, por toda una vida de trabajo y esfuerzo que hicieron para darme una profesión, por los sacrificios, por la paciencia y comprensión incondicional que demostraron todos estos años.

Gracias a toda mi familia, por guiarme y enseñarme a cumplir mis metas.

Mi agradecimiento muy especial a mi asesora por todos sus consejos, su paciencia, su asesoría en el desarrollo de este trabajo y la confianza depositada en mí.

A mí Universidad Alas Peruanas, especialmente la Escuela Profesional de Estomatología por abrirme sus puertas y haber permitido formarme como una profesional.

De igual manera para todos los docentes que me brindaron sus conocimientos, experiencia y motivación que sirvieron de gran ayuda para la culminación de mi carrera y poder servir a la sociedad.

Resumen

Objetivo: Evaluar el extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Cándida albicans*. **Metodología,** Investigación es de tipo cuantitativo, de nivel investigativo aplicativo, el tipo de estudio es transversal, prospectivo de diseño experimental; la muestra de n=30, luego de preparar el extracto etanólico de *Plantago major* al 40%, embeberlos en discos de difusión tipo Whatman N°3 , se colocaron en medios de cultivos preparados con agar Saboraud glucosado con la siembra de *Candida albicans* a escala de turbides de Mcfarland 0.5, así también se utilizó como control a la nistatina de 100 000 UI/ml embebido en discos de difusión; las muestras se llevaron a la incubadora a 37° Celsius por 24 horas, se midió el diámetros del halo inhibitorio con un calibrador Pie de Rey. **Resultados:** el extracto etanólico de *Plantago major* presentó una inhibición de crecimiento promedio de 6.67mm, con una desviación estándar de 0.71mm, el halo inhibitorio mínimo fue de 6 mm y el máximo de 8 mm, por otra parte la nistatina tuvo un promedio de 15.63 mm, con una desviación estándar de 0.85 mm, el halo inhibitorio mínimo fue de 13 mm y el máximo de 17mm. **Conclusiones:** Al evaluar el extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans*, existe diferencia significativa.

Palabras clave: *Plantago major*, Nistatina, medios de cultivos, discos de difusión, escala McFarland.

Abstract

Objective: To evaluate the ethanol extract of *Plantago major* and nystatin to inhibit fungal growth in vitro in samples of *Candida albicans*, Juliaca 2018. **Methodology,** Research is of quantitative type, of investigative level, the type of study is transversal, prospective of experimental design; the sample of $n = 30$, after preparing the 40% *Plantago major* ethanol extract, embed them in Whatman No. 3 diffusion discs, were placed in culture media prepared with Saboraud glucosado agar with the seeding of *Candida albicans* at the scale of Mcfarland 0.5 turbidity, this was also used as control to 100 000 IU / ml nystatin embedded in diffusion discs; the samples were taken to the incubator at 37 ° Celsius for 24 hours, the diameters of the inhibitory halo were measured with a foot gauge. **Results:** the ethanol extract of *Plantajo major* presented an inhibition of average growth of 6.67mm, with a standard deviation of 0.71mm, the minimum inhibitory halo was of 6mm and the maximum of 8mm, on the other hand the nystatin had an average of 15.63mm, with a standard deviation of 0.85 mm, the minimum inhibitory halo was 13mm and the maximum was 17mm. **Conclusions:** When assessing the ethanol extract of *Plantago major* and nystatin to inhibit fungal growth in vitro in samples of *Candida albicans*, Juliaca 2018, there is a significant difference.

Key words: Plantago major, Nystatin, culture media, diffusion discs, McFarland scale

LISTA DE CONTENIDO

Carátula	1
Hoja de aprobación	2
Dedicatoria.....	3
Agradecimiento	4
Resumen.....	5
Abstract.....	6
LISTA DE CONTENIDO.....	7
LISTA DE TABLAS	10
LISTA DE GRÁFICOS	11
INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO I:	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.1. Descripción de la Realidad Problemática	13
1.2. Formulación del Problema	14
1.2.1. Problema General.....	14
1.2.2. Problemas Específicos.....	14
1.3. Objetivos de la Investigación	15
1.3.1. Objetivo General	15
1.3.2. Objetivos Específicos	15
1.4. Justificación de la Investigación.....	15
1.4.1. Importancia de la Investigación.....	16
1.4.2. Viabilidad de la Investigación	16
1.5. Limitaciones del Estudio	17

CAPÍTULO II:	18
MARCO TEÓRICO	18
2.1. Antecedentes de la Investigación.	18
2.2. Bases Teóricas	24
CAPÍTULO III	44
HIPÓTESIS Y VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN	44
3.1. Formulación de la Hipótesis principal y derivadas	44
3.1.1. Hipótesis General.....	44
3.1.2. Hipótesis Específicas	44
3.2. Variables	45
3.2.1. Operacionalización de Variables.....	46
CAPÍTULO IV	47
METODOLOGÍA	47
4.1. Diseño Metodológico	47
4.1.1. Tipo de Investigación	47
4.1.2. Nivel de Investigación	47
4.1.3. Diseño de la Investigación	47
4.2. Diseño muestral	48
4.2.1. Población y Muestra de la Investigación	48
4.3. Técnicas e Instrumentos de recolección de datos	49
4.3.1. Técnicas.....	49
4.3.2. Instrumentos	52
4.3.3. Validez	52
4.4. Técnicas de Procesamiento de la información	52
4.5. Técnicas Estadísticas utilizadas en el análisis de la información	53
CAPITULO V	54

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	54
5.1. Análisis Descriptivo de Tablas y Gráficos.....	54
Comprobación de hipótesis	60
5.2. Discusión	62
CONCLUSIONES.....	64
RECOMENDACIONES	65
FUENTES DE INFORMACIÓN	66
ANEXOS	70
Anexo 01: Matriz de consistencia.....	70
Anexo 02: Carta de presentación.....	71
Anexo 03: Consentimiento informado	72
Anexo 04: Ficha de recolección de datos	73
Anexo 05: Matriz de datos	74

LISTA DE TABLAS

Pág.

TABLA N°1: Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina, Juliaca 2018.....55

TABLA N°2: Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con extracto etanólico de *Plantago major*, Juliaca 2018.....57

TABLA N°3: Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con nistatina, Juliaca 2018.....59

LISTA DE GRÁFICOS

Pag.

GRÁFICO N°1: Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina, Juliaca 2018.....56

GRÁFICO N°2: Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con extracto etanólico de *Plantago major*, Juliaca 2018.....57

GRÁFICO N°3: Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con nistatina, Juliaca 2018.....59

INTRODUCCIÓN

La Candidiasis bucal causada por la *Candida albicans* comúnmente se observa en el infante, adulto mayor, pacientes inmunocomprometidos y puede ser dolorosa, interfiriendo con el proceso de alimentación, si persiste más de dos semanas necesita tratamiento.(1) Clínicamente se caracteriza por presentarse como una placa blanda y blanca en la boca, debajo de este material puede estar enrojecida aumentando la lesión; el odontólogo casi siempre puede diagnosticar esta lesión bucal ayudada de la evaluación microscópica de una muestra bucal y el cultivo de las lesiones bucales, para el tratamiento de la Candidiasis bucal se dispone de colutorios, antimicóticos específicos y/o sistémicos.(1)

La disponibilidad de estos medicamentos se ha visto limitado en ciertas sociedades, lo que ha estimulado a la búsqueda de alternativas en los productos naturales con propiedades medicinales, con los trabajos investigativos se garantiza su producción de preparados que posteriormente se adquieren por la población.

CAPÍTULO I:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la Realidad Problemática

Las Lesiones en cavidad bucal provocadas por hongos es una de las enfermedades más frecuentes de la mucosa bucal y la afección micótica más común en esta localización: la Candidiasis Seudo-membranosa aguda de la mucosa bucal asociada a etapas de la vida temprana y tardía (infancia y vejez) ; y donde los estudios con medicina tradicional han sido efectivos en algunas ramas de la medicina, sin embargo son pocos los estudios en el área de Estomatología; Por esto en el presente estudio se considera a este producto comparándolo con la Nistatina fármaco convencional para tratar infecciones por hongos en la cavidad bucal.

Mencionamos además que existen poblaciones del medio rural sin alcance de los medicamentos convencionales y estas son descritas como inequidades en salud oral, estando principalmente asociadas a nivel socio-económico.

La presente investigación tiene importancia teórica ya que definirá nuevas alternativas de tratamiento con antifúngicos de compuestos naturales, además contribuirá socialmente a las poblaciones aisladas fuera del ámbito urbano, reduciendo el costo del tratamiento y en mejorando la calidad de Vida.

El propósito del presente estudio es determinar la eficacia de la evaluación del Extracto etanolico de *Plantago Major* versus la nistatina para inhibir el crecimiento in vitro de muestras de *Candida Albicans*, Juliaca 2019.

1.2. Formulación del Problema

1.2.1. Problema General

¿Cuál será el resultado de la evaluación del extracto etanólico de *Plantago major* versus nistatina para inhibir el crecimiento *in vitro* de *Candida albicans*, Juliaca 2018?

1.2.2. Problemas Específicos

- ¿Cómo será la inhibición del crecimiento fúngico en el grupo del extracto etanólico de *Plantago major* después de la intervención?
- ¿Cómo será la inhibición del crecimiento fúngico en el grupo la nistatina después de la intervención?

1.3. Objetivos de la Investigación

1.3.1. Objetivo General

Evaluar el extracto etanólico de *Plantago major* y la nistatina para inhibir el crecimiento *in vitro* de *Cándida albicans*, Juliaca 2018.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Determinar la inhibición del crecimiento fúngico en el grupo del extracto etanólico de *Plantago major* después de la intervención.
- Determinar la inhibición del crecimiento fúngico en el grupo la nistatina después de la intervención.

1.4. Justificación de la Investigación

Los productos extraídos del *Plantago major*, tienen probadas propiedades antimicrobianas (antibacteriana, antiviral y antimicótica) estudiadas en el campo de la medicina, Veterinaria y odontología, con disminuida especificación en el área estomatológica en el Perú. Teniendo en cuenta que también nuestro país cuenta con este producto natural que puede ser empleado en estas áreas médicas, como una alternativa de tratamiento. Considerando la Candidiasis pseudomembranosa aguda como un problema, cuando la resistencia a la infección es baja, el hongo

Candida albicans puede crecer, llevando a que se presenten lesiones en la boca y la lengua cuando la persona está inmunocomprometida por algún tipo de enfermedad, la infección prevalece y se puede diseminar a otros órganos, como el esófago (causando dolor al deglutir), o por todo el cuerpo, lo cual puede ser mortal. El uso de medicamentos puede ser costoso, demanda de tiempo y puede producir efectos colaterales, se plantea la necesidad de buscar una forma de controlarlas y prevenirlas en base a los recursos naturales como una alternativa de tratamiento.

El estudio del *Plantago major* es de gran importancia en los últimos años debido a que encuentran propiedades que benefician en las ciencias médicas contra las infecciones microbianas, esto probada científicamente en los diversos estudios que en su mayoría realizados en el extranjero.

1.4.1. Importancia de la Investigación

La presente investigación tiene importancia teórica y social ya que ayuda a enriquecer los conceptos de utilización de compuestos naturales a base de *Plantago major* y para la prevención y tratamiento de enfermedades fúngicas de la cavidad bucal, así en futuras investigaciones según sea el resultado, se podría utilizar en investigaciones de la misma línea o adicionando este componente a estudios con otras materias de investigación.

1.4.2. Viabilidad de la Investigación

La presente investigación es viable en el sentido de la estandarización de las variables y aplicación de los instrumentos, además del acceso a los sujetos de estudio in vitro de las respectivas muestras.

1.4.2.1. Teórico.

La presente investigación contó con la suficiente información primaria tanto en libros, internet, Journals, etc. Extrayendo la información de los buscadores CienceDirect, Scielo, Web of science y Scopus.

1.4.2.2. Humano.

Éticamente la investigación no alteró, ni causo ningún daño al paciente, comunidad o ambiente.

1.4.2.3. Financiero.

Autofinanciado por el investigador

1.4.2.3. Temporal.

La investigación se realizó de agosto a noviembre del 2018.

1.5. Limitaciones del Estudio

Las muestras serán obtenidas de cavidad bucal lo suficientemente necesarias para este estudio siendo una limitante en número, para que se cumplan los criterios de selección. Además del factor económico para los medios de cultivo, el transporte y el mantenimiento específico del microorganismo para el estudio con el agar que se cuenta en laboratorio para este tipo de hongo.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la Investigación.

2.1.1. Antecedentes Internacionales:

Cargua R. E. (2018) Actividad antifúngica del extracto alcohólico y aceite esencial de plantago mayor (llantén) frente a *Candida albicans*. Las propiedades demostradas por especies del género Plantaginaceae se deben a su composición química, basada principalmente en flavonoides, taninos, un glucosido iridoide denominado aucubina y otro llamado catapol. Este género ha sido objeto de numerosos estudios fitoquímicos y de actividad biológica. El presente trabajo evaluó la actividad antimicrobiana in vitro del extracto etanólico y aceite esencial de Plantago mayor sobre cepas de *Candida albicans* mediante la técnica de difusión de disco en agar. Se evaluaron cuatro concentraciones del extracto etanólico al 25%, 50%, 75% y 100%, alcohol absoluto como blanco y ketoconazol como antifúngico, el aceite esencial de Plantago mayor no pudo ser obtenida a partir de la metodología empleada en el presente estudio. Se realizó la lectura de los halos de inhibición a las 24 horas de incubada la muestra. Como resultado se encontró que los extractos

etanólicos de *Plantago major* presentaron actividad antimicrobiana contra *Candida albicans* (100% HI promedio= 18.0 mm; 75%, HI promedio= 14.33 mm; ketoconazol HI promedio= 13.0 mm) y los extractos etanólicos al 25%, 50% y alcohol absoluto no poseen actividad antimicrobiana. Se estableció que la actividad antifúngica aumenta de forma proporcional a la concentración del extracto. En conclusión, existe un efecto bactericida mostrado por el extracto bruto etanólico de *Plantago major* sobre *Candida albicans*. Estudios posteriores son necesarios para elucidar su efecto in vivo y evaluar su toxicidad. (2)

Bucay L.C. (2018) evaluación de la actividad antimicrobiana *in vitro* de mentha frente a *Candida albicans*. El uso de la medicina natural tradicional es actualmente una parte importante relacionada con la salud, en algunos países de Latinoamérica se la conoce como medicina complementaria, la cual históricamente se ha utilizado para mantener la salud, prevenir y tratar enfermedades crónicas. En el presente proyecto de investigación se propuso determinar si existe algún efecto antimicrobiano significativo contra el microorganismo *Cándida albicans* en el extracto alcohólico o aceite esencial obtenidos a partir de la planta menta. La investigación comprendió tres etapas: el estudio etnofarmacológico, el análisis fitoquímico y el análisis de actividad antimicrobiana. Al concluir la primera etapa se estableció que las plantas de acuerdo al nivel de uso significativo (UST%), presentan los siguientes valores: menta (29,41%), sábila (23,08%) y manzanilla (21,72%). En el análisis fitoquímico se determinó la presencia de ciertos metabolitos secundarios de la planta medicinal menta como los terpenoides y compuestos fenólicos (cumarinas, flavonoides, lignina y taninos). Dentro del análisis microbiológico, se presentó mayor efectividad a una concentración de 100%,

obteniéndose halos promedio de 17,67mm y 16,67mm para aceite esencial y extracto etanólico respectivamente. La prueba de varianzas realizada como análisis estadístico determinó que alguna de las medias de las distribuciones de la variable cuantitativa (halos de inhibición) en los extractos y aceites de menta es diferente (15,907 con un valor de $p < 0,05$), afirmando que existen efecto antimicrobiano de la menta sobre *Cándida albicans*. Palabra claves: Evaluación de la actividad antimicrobiana, Planta medicinal menta, *Cándida albicans*.(3)

Rodríguez Y, Vera, Moreno K. (2014). Conocimiento sobre el uso del *Plantago major* como terapia alternativa en lesiones inflamatorias bucales. El *Plantago major*, herbácea conocida como “Llantén”, posee enorme potencial de comercialización, por sus propiedades antiinflamatoria, astringente y cicatrizante. Por esto, anteriormente se utilizaba para sanar cualquier inflamación, principalmente en boca. De tal modo surge la iniciativa del presente trabajo para evaluar el conocimiento que tienen los odontólogos de clínicas privadas del Municipio Libertador del estado Mérida, Venezuela, acerca de la planta medicinal *Plantago major* (llantén) como terapia en lesiones inflamatorias de la cavidad bucal. Método: Se realizó una investigación descriptiva de corte transversal, cuya muestra estuvo constituida por 60 odontólogos seleccionados al azar que ejercen en las clínicas privadas del Municipio Libertador del Estado Mérida, a quienes se les aplicó una encuesta estructurada de 12 preguntas, fundamentadas en el conocimiento, uso y frecuencia con la que el odontólogo recomienda dicha planta, siendo estas las variables cualitativas, tipo nominal de la investigación. Resultados: se encontró que 58,3% de los Odontólogos utilizan el *Plantago major* en inflamaciones orales, como gingivitis (48,3%), aftas (16,7%) y periodontitis (15%). Conclusión: Con la

investigación realizada se ratificó que el mayor porcentaje de los Odontólogos del Municipio Libertador del Estado Mérida usa el *Plantago major* como terapia complementaria en los tratamientos indicados para inflamación bucal, inclinándose este hecho hacia la odontología holística. Palabras clave: *Plantago major*, lesiones inflamatorias. (4)

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Casana C. (2018). Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Plantago major* L. (llanten) y su efecto antibacteriano sobre cultivos de *Streptococcus pyogenes* estudios in vitro. En el presente trabajo de investigación, se evaluó el extracto hidroalcohólico de *Plantago major* L. “Llantén” y su influencia en el efecto antibacteriano en los cultivos de *Streptococcus pyogenes*, estudios in vitro. La muestra fue recolectada en el departamento de Apurímac de la Provincia de Abancay del Distrito de Condebamba en la Comunidad Marcahuasi, Perú. Se identificó los posibles metabolitos mediante la marcha fitoquímica y se obtuvo: alcaloides, flavonoides, taninos, compuestos fenólicos y cumarinas. Se realizó la cromatografía del extracto Hidroalcohólico. El microorganismo utilizado fué cepa *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615. La actividad antibacteriana se evaluó mediante el método de difusión en agar (Método de Kirby- Bauer). Las concentraciones aplicadas del extracto hidroalcohólico fueron de 50 por ciento, 75 por ciento, y 100 por ciento. Se comprobó que el extracto hidroalcohólico a una concentración de 50 por ciento tiene poca actividad antibacteriana, mientras que la del 75 por ciento presenta moderada actividad antibacteriana significativa y al 100 por ciento se evidenció buena actividad antibacteriana. Siendo la concentración de

100 por ciento la que presentó mejores resultados en la medición de los halos de inhibición a lo largo de todos los momentos de tiempo comparado con el control positivo. En las condiciones experimentales realizadas se demostró que el extracto Hidroalcohólico en las concentraciones de 75 por ciento y 100 por ciento poseen efecto antibacteriano e influye en los cultivos de *Streptococcus pyogenes*. (5)

Mozombite A. (2009). Evaluación del efecto antifúngico *in vitro* de una crema de *Plantago major* en cepas de *Candida albicans*. La Candida es un hongo dimorfo de distribución universal que forma parte de la flora residente de la boca, tracto digestivo y genital femenino de sujetos sanos. Bajo algunas condiciones, por razones a veces bien establecidas y en otros casos no bien conocidos, pudieran ser responsables de patologías de alto riesgo y en ocasiones fatales. Pueden producir lesiones en piel, uñas, cavidad oral, bronquios, pulmones y alcanzar todos los órganos y sistemas mediante la diseminación sanguínea de la levadura, lo que se denomina fungemia o candidemia. El aumento de las infecciones causadas por levaduras es un fenómeno creciente a nivel mundial y Perú no escapa a esta problemática. El tratamiento antifúngico se ha enriquecido, recientemente, con nuevos preparados que están mejorando las opciones terapéuticas de muchos de estos pacientes. Las determinaciones de este estudio experimental nos dan ciertas esperanzas en una posible alternativa para tratamiento antimicótico para *Cándida albicans*. Se demostró mediante un estudio *in vitro*, según el método de difusión con discos en agar Sabouraud, el efecto antifúngico de una crema elaborada con las hojas de *Plantago major* en una concentración de 18.5 g de sólidos por cada gramo de crema; ésta resultó muy efectiva frente a la *Candida albicans* los halos de inhibición producidos por las cremas de *Plantago major* L., nistatina y ketoconazol

2% en cepas de *Candida albicans*, se observó una diferencia mínima entre sus diámetros, las cuales corresponden 0.15 ± 0.05 mm. y 0.32 ± 0.05 para crema de *Plantago major* - Crema de Ketoconazol 2% y Crema de *Plantago de major* L.- Nistatina. El porcentaje de inhibición de la crema de *Plantago Major* L. frente a los fármacos (ketoconazol 2% y Nistatina), es 95.63 % y de 99.06 %, lo cual indica que existe un buen efecto antifúngico; el análisis estadístico de los datos obtenidos en el experimento, con un valor de significancia del 0.95 y con un valor de $P < 0.05$; se obtuvo un valor de $P > 0.05$, lo cual indica que no existe significancia entre las cremas antifúngicas utilizadas con respecto a la puesta en evaluación (6)

Estacio M. (2011) Estudio Comparativo del Efecto Antiinflamatorio del *Plantago Major* "Llantén" y del Diclofenaco .Se determinó la Dosis Letal 50(DL50) del extracto metanólico del *Plantago major* "Llantén" administrado por vía intraperitoneal, hallándose como resultado una DL50 equivalente a 4,000 mg/Kg de peso de animal utilizándose para ello 36 ratones divididos en 6 grupos de 6 animales cada uno. Se utilizaron 40 ratas albinas divididas en 4 grupos de 10 animales cada uno, a las cuales se les infiltró en el lomo 2ml de carragenina al 1% a las bolsas de aire. Después de 30' de haber colocado la carragenina se administró los extractos y el diclofenaco. A las seis horas fueron sacrificados los animales. Del exudado obtenido se utilizó una parte para el recuento de Leucocitos en el Coulter Counter, el resto se centrifugó para determinar la concentración de proteínas totales por el método colorimétrico de Gornall utilizando el reactivo de Biuret y un patrón de proteína de 70 g/L. Se evidenció las propiedades antiinflamatorias significativas del extracto metanólico, administrado por vía intraperitoneal, a la dosis de 400 mg/Kg y 800 mg/Kg de peso frente al diclofenaco, utilizando la técnica estandarizada de Edwards (CYTED), del Granuloma de Pouche. (7)

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Medicina Tradicional

Desde tiempos prehistóricos hasta comienzos del siglo XIX las plantas medicinales se utilizaron por ensayos error; aquellos extractos que brindaban curar enfermedades. Esta práctica médica se perfeccionaba de generación en generación por lo cual se denominó medicina tradicional (8).

El reconocimiento del uso y valor de la medicina tradicional a nivel mundial se incrementan día a día, por un lado, debido a que 80% de la población mundial y 60% de la población ecuatoriana, recurren a la medicina tradicional y a las plantas medicinales para atender sus necesidades de asistencia médica (9).

Es así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la importancia de la medicina tradicional en el control de la salud y ha generado un programa orientado a la promoción de la medicina tradicional en los países de desarrollo (10).

2.2.1.1. Uso de las plantas medicinales

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, más del 80% de la población mundial, especialmente en los países en desarrollo, utiliza tratamientos tradicionales a base de plantas medicinales para sus necesidades de atención primaria de salud y que gran parte de los tratamientos tradicionales implica el uso de extractos de plantas o sus principios activos (11,12).

Las plantas tienen importantes aplicaciones en la medicina moderna, son fuente directa de agentes terapéuticos, se emplean como materia prima para la fabricación de medicamentos semisintéticos más complejos, la estructura química de sus principios activos puede servir de modelo para la elaboración de drogas sintéticas y tales principios se pueden utilizar como marcadores taxonómicos en la búsqueda de nuevos medicamentos (13).

2.2.1.2. Estudios Etnobotánicos y Etnofarmacológicos

La investigación etnobotánica puede ayudar a evitar la pérdida de dicho conocimiento y proteger, simultáneamente, la biodiversidad de las plantas medicinales. La naturaleza interdisciplinaria de la etnobotánica permite una amplia variedad de enfoques y aplicaciones. Sin embargo, hasta el presente ha existido poco intercambio de teorías y métodos entre disciplinas relacionadas, lo que ha favorecido el predominio de trabajos descriptivos, que se limitan a compilar listas de plantas útiles (14).

Por otra parte, en pocos casos son reconocidos los derechos de propiedad intelectual que tienen las comunidades locales sobre el conocimiento tradicional. Para superar esta situación, los enfoques actuales de la etnobotánica enfatizan el desarrollo de proyectos interdisciplinarios de gran alcance, que comiencen con la documentación del conocimiento tradicional, reconozcan los derechos de propiedad intelectual y culminen con estrategias para retribuir a las comunidades por los beneficios obtenidos en la investigación (14).

La industria farmacéutica se ha basado en estudios Etnofarmacológicos para la

extracción y elaboración de fármacos modernos. Ejemplo de esto es la aspirina, una de las medicinas más comunes es producida por la corteza del *Salix alba*; vinblastina y vincristina, son dos importantes alcaloides para tratar ciertos tipos de cáncer los cuales se extraen de *Catharanthus roseus* (15,16).

2.2.2. Plantago Major (Planta de Llantén)

2.2.2.1. Características

El llantén es una herbácea perenne, de raíces blancas de tamaño uniforme, tallos subterráneos no ramificados y hojas ovaladas de color verde claro. Popularmente se la conoce como: llantén mayor, llantén común o llantén grande (16).

Para curar determinadas patologías que afectan la salud, los indígenas mesoamericanos y suramericanos han tenido que recurrir al uso de las plantas medicinales; que han contribuido notablemente en el avance de modernas terapias (17-18).

En tal sentido, a partir de la década de los 60, a nivel mundial empezaron a utilizarse plantas medicinales como el “colirio” y el *Plantago major*, empleadas en zonas rurales, para afecciones cutáneas y del aparato digestivo y para inflamaciones poco agudas de la garganta o de la cavidad bucal (19-20).

El llantén es una planta con grandes propiedades medicinales, de ella se utiliza tanto la hoja como las semillas. Históricamente el llantén se ha utilizado de forma

común por sus propiedades antiinflamatoria, antibacteriana, astringente y antihemorrágica; también como cicatrizante de heridas, tanto interna como externa.

El compuesto de mayor relevancia es la aucubigemina (derivado de la aucubina) y se cree que es el responsable de la actividad antibacteriana de la planta (16).

El hábitat del vegetal es espontáneamente en zonas templadas y frías de la región centro y sur de Ecuador, localizado en Carchi, Chimborazo, Cotopaxi, Imbabura, Pichincha, y Tungurahua, por ser una planta de fácil localización, no se cultiva, se considera una maleza (16).

2.2.2.2. Actividad Biológica

El *Plantago major* ha demostrado contener varias clases de compuestos biológicamente activos; flavonoides, alcaloides, glucósido iridoide (aucubina), ácidos grasos, vitaminas, fenólicos compuestos (ácido cafeico) y terpenoides. Las actividades biológicas y propiedades medicinales de *Plantago major* dependen principalmente de las actividades de los componentes químicos activos. Esta planta se ha utilizado desde épocas muy antiguas para cicatrización de heridas, tiene propiedades antiulcerantes, antidiabéticas, antidiarreica, antiinflamatorias, anticoncentivas, antibacterianas, antifúngicas, antivirales, antioxidantes, anticancerígenas y su consumo disminuye la fatiga.

Los principales glucósidos iridoide presentes en *Plantago major* son aucubin, que Long et al. Aisló de las hojas, y se cree que es el responsable de la actividad antibacteriana de la planta (19).

2.2.2.3. Actividad Antimicrobiana

Partiendo de varios estudios se ha descubierto que *Plantago major* posee propiedades, bactericidas y fungicidas. Además, varios trabajos han informado sobre la actividad antibacteriana del extracto de *Plantago major* contra una amplia gama de organismos que comprenden microorganismos grampositivos y gramnegativos, levaduras y hongos. En estos estudios se encontró que el extracto de *Plantago major* es efectivo contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Escherichia coli* (21).

El extracto acuoso en frío, los extractos líquidos y el jugo de las hojas de *Plantago lanceolata* demostraron efecto bacteriostático y bactericida mientras las infusiones y la decocción no tuvieron ese efecto. El efecto antibacteriano es provocado por el aglicón de la aucubina (aucubigenina) liberado por una β -glucosidasa. En caso de cocción se destruye la β -glucosidasa por el calor y se evita la hidrólisis de la aucubina. En un test de Loch se encontró que 1 ml de solución acuosa de aucubina al 2 % en conjunto con la glucosidasa tiene el mismo efecto que 600 U.I. de penicilina para tratar al *Stafilococcus aureus* (21).

La decocción de la hoja de *Plantago major* demostró inhibición de los microorganismos *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* aislados de conjuntivitis humana. Varios estudios en animales de extractos acuosos de *Plantago major* demostraron la acción hipotensora arterial del mismo (21).

2.2.2.4. Obtención de extractos

Para lograr una concentración adecuada de los principios activos contenidos en las plantas y que su acción sea más efectiva es necesario realizar diversos procedimientos mediante los cuales sean extraídos aquellos, con solventes adecuados que se seleccionan de acuerdo a la solubilidad y la estabilidad que posean las sustancias beneficiosas (24).

Los extractos son preparaciones todavía más concentrados que las tinturas. Se basan en el principio de que las sustancias como el agua o el alcohol pueden disolver las sustancias curativas de las plantas, así tenemos que hay extractos hidroalcohólicos y extractos puramente acuosos. Los extractos hidroalcohólicos tienen la ventaja que se les puede calcular en dosis exactas. Así, 1 ml de extracto fluido representa un gramo de la droga en polvo (24).

Mediante calor y evaporación con baño María se logra que el extracto tome diferentes consistencias, pueden quedar blandos como la miel, secos como polvo y líquidos o fluidos (24).

2.2.2.4.1. Métodos de obtención de extractos

Cuando se realiza un estudio fitoquímico se debe tener claro qué tipo de metabolitos es posible determinar en la planta que está siendo estudiada, y aún más en concreto, en la parte de la planta de la que se va a realizar el extracto, ya que de estos factores depende el método de extracción que se debe utilizar para el material vegetal. En la mayoría de los estudios se hace la extracción de material vegetal

seco y pulverizado para que se logre mayor permeabilidad del solvente y por lo tanto se genere un mayor rendimiento en la extracción. La polaridad de los compuestos a extraer es un factor determinante en el tipo de solvente que se debe emplear. La extracción con etanol es muy común ya que con este se extraen sustancias de todas las polaridades, además este es un solvente estable (poco reactivo) y económico, también se puede evaporar fácilmente (22).

Los métodos de extracción permiten obtener los productos en formas farmacéuticas adecuadas para su administración oral o externa de acuerdo al lugar de acción que se recomiende.

2.2.2.4.2. Maceración

El principio de la maceración consiste en la obtención de extractos, gracias al duradero tiempo de contacto que el solvente debe tener con el material vegetal, que debe estar pulverizado o molido para lograr una mayor superficie de contacto con el solvente, este proceso es realizado a temperatura ambiente. Es conveniente realizar agitaciones frecuentes para la homogenización del procedimiento y así tratar de influenciar el rendimiento de la extracción, el poder de extracción del solvente va disminuyendo a medida que pasa el tiempo de contacto con el material vegetal; para la realización de este tipo de extractos es conveniente la protección del recipiente de extracción de la luz solar, ya que esta puede llegar a descomponer sustancias fotolábiles. Después de la realización del extracto por medio de un filtrado es necesario lavar el material vegetal restante con más solvente para la obtención del extracto total (22).

2.2.2.4.3. Percolación o lixiviación

Consiste en el paso del disolvente a temperatura ambiente sin la aplicación de presión (solo por la acción de la gravedad), a través del material vegetal finamente molido, el hecho de que el solvente pase detenidamente por las partículas del sólido hace que disuelva la mayor cantidad de metabolitos que le es posible y debido a que es continua la adición de solvente se logra una extracción muy efectiva utilizando esta técnica (22).

2.2.2.4.4. Método de obtención de aceites esenciales

Los aceites esenciales son productos volátiles de naturaleza compleja, elaborados por ciertos vegetales a los que confieren un aroma agradable. Oficialmente, se denominan aceites esenciales los productos que se pueden obtener por arrastre con corriente de vapor de agua. Los aceites esenciales son generalmente líquidos a temperatura ambiente, aunque algunos solidifican a baja temperatura. Algunos aceites esenciales son inflamables. Poseen índices de refracción elevados y presentan actividad óptica (desvían el plano de la luz polarizada, tienen poder rotatorio) (25).

2.2.2.4.5. Método destilación por arrastre con vapor

Es una técnica usada para separar sustancias orgánicas insolubles en agua y ligeramente volátiles, de otras no volátiles que se encuentran en la mezcla, como

resinas o sales inorgánicas, u otros compuestos orgánicos no arrastrables (25). En las investigaciones revisadas no se reporta que *Plantago major* presenta aceite esencial.

2.2.2.4.6. Caracterización Fitoquímica

El tamizaje fitoquímico permite contrastar cualitativamente los componentes que se encuentran presentes en la planta. Para dicha información existen distintos métodos que se emplea para realizar la técnica de tamizaje fitoquímico Tabla N° 1 (24).

Tabla 1. Técnica para el tamizaje fitoquímico

Ensayo	Metabolito	Procedimiento	Resultado
Dragendorff	Alcaloides.	Si la alícuota del extracto está disuelta en un solvente orgánico, éste debe evaporarse, en un baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de ácido clorhídrico al 1 % en agua. Si el extracto es acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado. Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3 gotas del reactivo.	Si hay opalescencia se considera (+) turbidez definida (++) , precipitado (+++).
Wagner y Mayer		Se parte de igual manera en los casos anteriores de la solución acida, añadiendo 2 ó 3 gotas del reactivo.	
Baljet	Lactonas.	Si la alícuota del extracto se encuentra en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y redisolverse en la menor cantidad de alcohol (1mL). En estas condiciones se adiciona 1mL de reactivo.	La aparición de una coloración roja (++) o precipitado rojo (+++).
Borntrager	Quinonas.	Si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1mL de cloroformo. Se adiciona 1mL hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amonio al 5% en agua. Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación.	Si la fase acuosa alcalina se colorea de rosado o rojo. Coloración rosada (++) , coloración roja (+++).
Liebermann-Burchard	Triterpenos y/o esteroides.	Se adiciona 1mL de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayo se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar.	1. Rosado 2. Verde intenso-visible 3. Verde oscuro-negro

Catequinas	Catequinas	Tome una gota de la fracción alcohólica, con la ayuda de un capilar y aplique la solución sobre papel filtro. Sobre la mancha aplique solución de carbonato de sodio.	Verde carmelita a la luz UV.
Fehling	Azúcares Reductores.	Si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1–2 mL de agua. Se adicionan 2mL del reactivo y se calienta en baño de agua 5–10 min la mezcla.	Solución se colorea de rojo o aparece precipitado rojo.
Cloruro Férrico	Compuestos fenólicos y/o taninos.	Si el extracto es acuoso se añade acetato de sodio para neutralizar y tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica a una alícuota del extracto alcohólico se adiciona el reactivo.	Coloración rojo- vino, verde intenso, azul.
Shinoda	Flavonoides.	Si la alícuota del extracto se encuentra en alcohol, se diluye con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de cinta de magnesio metálico. Después de la reacción se espera 5 minutos, se añade 1 mL de alcohol amílico, se mezclan las fases y se deja reposar hasta que se separen.	Cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmelita o rojo; intenso en todos los casos.
Antocianidinas	Estructuras de secuencia C6-C3-C6 del grupo de los flavonoides.	Se calientan 2 mL del extracto etanólico 10 minutos con 1 mL de HCl concentrado. Se deja enfriar y se adiciona 1mL de agua y 2 mL de alcohol amílico. Se agita y se deja separar las dos fases.	La aparición de color rojo a marrón en la fase amílica.
Resinas	Resinas.	Adicione a 2mL de la solución alcohólica, 10 mL de agua destilada.	Precipitado.
Espuma	Saponinas.	Si la alícuota se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5–10 min.	Si aparece espuma en la superficie del líquido.

2.2.3. Candidiasis Bucal:

Candidiasis es hoy un término ampliamente aceptado para abarcar muchas formas clínicas de infección por miembros del género *Candida*. Se le conoce también como: candidosis bucal; candidosis oral; estomatitis candidósica; muguet. (26)

2.2.3.1. Definición:

Es una infección por un hongo llamado *Candida albicans* de las membranas mucosas de la boca y la lengua. Usualmente es mantenido a raya por organismos sanos que también viven allí. (26)

La infección por *Candida* se acompaña de lesiones blancas bucales queratósicas y no queratósicas. *Candida* es un agente infeccioso oportunista que a pesar de poseer varias proteasas, está mal acondicionado para invadir y destruir tejido, a menos que se le proporcione una oportunidad para reproducirse con rapidez y una vía de entrada. No se ha definido con claridad el sitio de *Candida* como invasor oportunista comparado con el de agente causal en lesiones blancas de la boca queratósica y no queratósica. Sin embargo, la demostración de la función catalítica de algunas cepas de *Candida* en la producción celular endógena de nitrosamina, la relación de cepas similares con lesiones blancas y rojas precancerosas (leucoplasia manchada) y los efectos hiperplásicos de *Candida* in Vitro indican que puede ser un carcinógeno o cocarcinógeno, más que un agente oportunista inocuo.

2.2.3.2. Incidencia y factores de riesgo:

Cuando la resistencia a la infección es baja, el hongo puede crecer, llevando a que se presenten lesiones en la boca y la lengua.

Las siguientes circunstancias pueden reducir la resistencia a la infección e incrementar las probabilidades de desarrollar Candidiasis bucal:

- Tomar antibióticos o usar medicamentos esteroideos
- Tener infección por VIH o SIDA
- Recibir quimioterapia para el cáncer o medicamentos inmunosupresores después de un trasplante de un órgano
- Ser muy viejo o muy joven
- Tener mala salud
- Padecer diabetes

La Candidiasis bucal se observa comúnmente en bebés y no se considera anormal en ellos a menos que dure por más de dos semanas.

La *Candida albicans* también puede causar infección por levaduras en la vagina.

2.2.3.3. Aspecto clínico:

Las variantes clínicas que se ven más frecuentes en niños son:

Candidiasis pseudomembranosas, queilitis angular, candidiasis eritematosa, candidiasis mucocutánea. Candidiasis hiperplásica y candidiasis, glositis romboidal

media. (27)

a. Candidiasis pseudomembranosa o algodoncillo: es la variante más común visto en niños, es usualmente aguda. Clínicamente se caracteriza por placas amarillo – blanquecina ligeramente elevadas que pueden ser removidas por raspado dejando una mucosa normal o rojiza. Puede haber xerostomia, sabor desagradable y sensación de quemadura de mediana intensidad. (26,27)

Es el prototipo de infecciones bucales por el hongo tipo levadura *Candida*, es una infección superficial de las capas superiores del epitelio mucoso y resulta en la formación de las placas o listas blancas difusas en la superficie de la mucosa, compuesta de células epiteliales descamadas, células de inflamación, fibrina, levaduras y elementos miceliales. La mucosa circundante puede estar o no enrojecida, pero la eliminación de las placas mediante fricción o raspado suaves suele descubrir un área de eritema incluso ulceración superficial. Debido a su prevalencia, aspecto bastante característico y facilidad para quitarlas, las lesiones del algodoncillo suelen citarse como representativas del grupo de lesiones blancas no queratósicas. (26)

El algodoncillo suele diagnosticarse por el aspecto de la lesión, con confirmación o sin ella, mediante frotis o cultivo de *Candida* (estrictamente, el diagnóstico firme del algodoncillo solo debe establecerse cuando se identifica el microorganismo en un frotis teñido o en un cultivo por impresión preparado de la lesión clínica característica. Es posible que se presenten lesiones de la mucosa bucal de aspecto similar por otras causas, por ejemplo, medicamentos, restos de alimentos, otros

agentes infecciosos y quemaduras químicas).

Las especies de *Candida* son un componente normal de la flora microbiana bucal y se establecen ahí durante el nacimiento o poco después, por lo general por diseminación directa desde el aparato genital de la madre, contacto con piel o fómites contaminados. Las lesiones del algodoncillo se ven en niños y adultos de todas las edades siempre que aumenta de manera importante el número de *Candida* en la cavidad bucal o se alteran las condiciones ambientales de la boca que promueven la formación de colonias de este microorganismo oportunista en el epitelio superficial. Las lesiones de algodoncillo desaparecen con rapidez cuando se reduce o elimina el número de *Candida* por la administración de antimicóticos. Pueden ocurrir fenómenos aislados que desaparecen espontáneamente con un tratamiento mínimo, o sin el, y no se relaciona con ningún factor predisponente reconocido (las infecciones de este tipo son comunes en recién nacidos y niños pequeños). De manera alternativa las lesiones pueden recurrir poco después del tratamiento, y ello sugiere a la persistencia de un factor predisponente. Un cuadro clínico de este tipo es más frecuente en la Candidiasis del adulto, en la que también es más probable que la lesión característica del algodoncillo se acompañe de eritema, atrofia difusa de la mucosa y otras formas de infección bucal por *Candida*.
(28)

Las lesiones típicas en lactantes son placas adherentes blandas de color blanco o blanco azulado en la mucosa bucal, que a veces se extienden a los tejidos circumorales. (28)

b. Candidiasis eritematosa: es la variante más común en niños HIV positivos o que han estado en tratamiento con antibióticos de amplio espectro (1). Clínicamente La mucosa esta delgada lisa y de color rojo brillante con síntomas de ardor y aumento de sensibilidad, normalmente se encuentra en el paladar debajo de una dentadura protésica pero también se ve en la lengua y otras superficies mucosas (27). Se caracteriza por parches eritematosos o grandes áreas que tienen predilección por el dorso de la lengua y el paladar. La sensación de quemadura es común. (1)

c. Queilitis angular: es relativamente rara en niños se caracteriza por eritema, costra fisurada con o sin erosión, cubierta generalmente por unas manchas o placas blanquecinas. (1)

d. Candidiasis mucocutanea: es rara y las variantes aguda y crónica se caracterizan por lesiones de piel, uñas y mucosas. La enfermedad aparece durante la infancia y está asociada con disfunciones inmunológicas y endocrinopatías (hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, hipoadrenalismo, diabetes mellitus e hipogonadismo), y anemia severa por deficiencia de hierro. Clínicamente las lesiones se ven placas blanquecinas gruesas y rugosas usualmente sobre una base eritematosa. Característicamente las lesiones son múltiples y generalizadas con predilección por la mucosa bucal, comisuras, lengua y paladar y pueden extenderse a la orofaringe y al esófago. (1)

e. Candidiasis hiperplásica Crónica: forma clínica de infección por *Candida albicans* que consiste en placas o papulas blancas sobre un fondo eritematoso que contiene hifas en la capa paraqueratinizada del epitelio engrosado suele denominarse

también “leucoplasia candidiasica” no se elimina por fricción. (29)

f. Glositis romboidal media: placa eritematosa alargada asintomática, de mucosa atrófica de la superficie dorsal media de la lengua, debida a infección por *Candida albicans*. (29)

2.2.3.4. Síntomas

La Candidiasis bucal aparece como placas blandas de color blanquecino en la boca y en la lengua. Debajo de este material blanquecino, se presenta enrojecimiento que puede sangrar y las lesiones pueden aumentar lentamente en número y tamaño.

Si la persona está inmunocomprometida (por ejemplo, es VIH positiva o recibe quimioterapia), la infección se puede diseminar a otros órganos, como el esófago (causando dolor al deglutir), o por todo el cuerpo, lo cual puede ser mortal. (29)

2.2.3.5. Signos y exámenes

El médico o el odontólogo casi siempre pueden diagnosticar la Candidiasis bucal observando la boca y la lengua, ya que estas lesiones micóticas tienen una apariencia distintiva. Si no está claro del todo, se puede llevar a cabo uno de los siguientes exámenes para buscar los organismos *Cándida*:

- Examen microscópico de cepas aisladas de cavidad bucal.

- Cultivo de lesiones bucales

2.2.3.6. Tratamiento

Para la Candidiasis bucal, a menudo no es necesario el tratamiento, debido a que ésta se resuelve por sí sola en un par de semanas en el caso de los recién nacidos y niños menores. (26)

Existen dos metas en el tratamiento de la Candidiasis bucal en adultos. La primera es mejorar la capacidad de funcionamiento del sistema inmune del individuo; por ejemplo, en los pacientes diabéticos, el buen control de la diabetes puede ser suficiente para eliminar la infección sin necesidad de otro tratamiento. (26)

La segunda meta es el tratamiento directo de la infección. Para este propósito, el médico puede prescribir enjuagues bucales antimicóticos o tabletas para chupar y generalmente se administran por 5 a 10 días. Si esto no funciona, se puede prescribir otro medicamento.

Se dispone en general de las siguientes alternativas terapéuticas:

1. Control de factores predisponentes.
 2. Colutorios.
 3. Antimicóticos específicos tópicos y/o sistémicos en uso tópico:
- Derivados poliénicos: Nistatina, Anfotericina B.

- Derivados imidazólicos: Miconazol, Ketoconazol, Clotrimazol, Econazol.
 - Derivados triazólicos: Fluconazol, Itraconazol.
4. Tratamiento sistémico: se utilizan los derivados imidazólicos y triazólicos, así como en casos muy excepcionales la Anfotericina B.

El primer apartado consistirá en extremar la higiene y controlar los factores locales y sistémicos antes mencionados. Las prótesis dentales se pueden colocar en una solución de hipoclorito sódico diluido (5-10 %) durante la noche después de haberlas cepillado enérgicamente con detergente. Si presentan depósitos calcáreos se pueden dejar unas horas en ácido acético diluido.(26)

Si la causa detectada es local, se deberán eliminar estos factores (pérdida de la dimensión vertical, suspensión de antibióticoterapia, si es posible; adaptación de prótesis, etc.). Para el control de cualquier alteración sistémica es imprescindible la derivación a un médico. (29)

Los buches alcalinos (agua bicarbonatada, etc.) mejoran los cuadros leves. También se puede usar hidróxido de magnesio y gluconato de clorhexidina al 0,2%, la violeta de genciana en solución acuosa al 0,5- 1 % o en pincelaciones del 1 al 5 % al igual que el azul de metileno, con el inconveniente de que estos últimos manchan antiestéticamente los tejidos bucales. (30)

Si la infección se ha diseminado a todo el cuerpo o si la persona tiene VIH/SIDA, se pueden utilizar medicamentos más fuertes como ketoconazol (Nizoral) o fluconazole (Diflucan). (30,31)

2.2.3.7. Expectativas (Pronóstico)

La Candidiasis bucal en bebés puede ser dolorosa, pero rara vez es grave. Debido a la molestia, puede interferir con el proceso de alimentación y, si no se resuelve espontáneamente en dos semanas, se debe llamar al pediatra. (29)

La Candidiasis bucal en adultos puede curarse; sin embargo, la perspectiva a largo plazo depende del estado inmune del individuo y de la causa del déficit inmunológico. (30, 31)

2.2.3.8. Complicaciones

El organismo *Candida* se puede diseminar a todo el cuerpo, causando infección en el esófago (esofagitis), cerebro (meningitis), corazón (endocarditis), ojos (endoftalmitis) o articulaciones (artritis). (29)

2.2.4. Nistatina:

Solución oral, 100,000 UI/ mL en frasco de 100 ml; comprimidos de 100,000 y 500,000 UI; óvulos de 100,000 UI. La Nistatina, un antibiótico antifúngico poliénico derivado de *Streptomyces noursei*, es eficaz sobre infecciones producidas por un amplio grupo de levaduras y hongos similares a las levaduras. Su absorción es escasa por vía gastrointestinal y no se absorbe a través de la piel ni de las membranas mucosas tras su aplicación tópica. (29)

2.2.4.1. Indicaciones:

Candidiasis oral, esofágica, intestinal, vaginal y cutánea. En pacientes inmunosuprimidos no se recomienda el uso de Nistatina como profilaxis y tratamiento de la Candidiasis. En la práctica se recomienda Fluconazol (32). No está indicada en el tratamiento de micosis sistémicas ya que no se absorbe desde el tracto gastrointestinal. (29)

2.2.4.2. Dosificación:

Candidiasis oral: en adultos y niños mayores de 1 mes, 100,000 UI PO 4 veces al día, después de las comidas.

Candidiasis intestinal y esofágica: en adultos, 500,000 UI 4 veces al día; en niños mayores de 1 mes, 100,000 UI 4 veces al día; continuar durante 48 horas tras la curación clínica.

Candidiasis vaginal: en adultos, aplicar 1 – 2 óvulos por la noche durante 2 semanas como mínimo. (29)

2.2.4.3. Efectos adversos

Efectos que necesitan atención si son persistentes. Menos frecuentes náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal. Con las presentaciones tópicas y vaginales, puede ocurrir irritación de piel y mucosa vaginal no presentes antes de la terapia. (30)

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS Y VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Formulación de la Hipótesis principal y derivadas

3.1.1. Hipótesis General

Al evaluar el extracto etanólico de *Plantago Major* y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans*, Juliaca 2018, existe diferencia significativa.

3.1.2. Hipótesis Específicas

- Se presenta inhibición del crecimiento fúngico de 10 mm en el grupo del Extracto etanólico de *Plantago major* después de la intervención.

- Se presenta inhibición del crecimiento fúngico de 15 mm en el grupo de la Nistatina 100 000 UI/ml después de la intervención.

3.2. Variables

a) Variable Independiente

- Extracto etanólico de *Plantago major*

a.1. Variable de grupo control

- Nistatina

b) Variable Dependiente

- Inhibición del crecimiento fúngico:

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA

4.1. Diseño Metodológico

4.1.1. Tipo de Investigación

- Experimental
- Prospectivo
- Transversal
- Analítico

4.1.2. Nivel de Investigación

- Explicativo

4.1.3. Diseño de la Investigación

- Cuasi - experimental

4.2. Diseño muestral

4.2.1. Población y Muestra de la Investigación

4.2.1.1. Población

La población de Estudio se obtendrá de muestras de lesiones blancas del paladar de boca de pacientes que acuden a la clínica estomatológica, previo consentimiento informado, para luego aislar al microorganismo fúngico: *Cándida albicans* “*in vitro*” en el laboratorio de Universidad Alas Peruanas Filial- Juliaca.

4.2.1.1.1. Criterios de Inclusión

- Tinción Gram Positivo
- Análisis microbiológico positivo para *Cándida albicans*
- Medios de cultivo vigentes a la fecha de vencimiento

4.2.1.1.2. Criterios de Exclusión

- Tinción Gram Negativo
- Análisis microbiológico negativo para *Cándida albicans*.
- Medios de cultivo contaminados por otros microorganismos
- Medios de cultivo dañados y mal manipulados.

4.2.1.2. Muestra

La selección del número de muestras se hizo muestreo no probabilístico por conveniencia. Con un tamaño de muestra de = 30 medios de cultivos.

4.3. Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

4.3.1. Técnicas

1. Se realizó la prueba piloto en 5 muestras de *Cándida albicans* por cada grupo de estudio para la validación del instrumento.

2. Selección de las unidades de estudio:

. La Hierva *Plantago major* se Preparó en laboratorio de la Universidad Alas Peruanas propóleos provenientes de los valles de Sandía, el procesamiento se hizo de la siguiente manera:

- El *Plantago major* se trituro en pequeñas partículas y posteriormente se pulverizo en mortero de porcelana y es extraído con alcohol de 96° y agua.
- Se prepararon extractos alcohólicos al 40% por maceración durante tres días a 37°C contenidos en frascos de color ámbar en estufa.
- Al cuarto día la solución se sometió a 0°C durante dos horas y luego se filtró a través de papel de filtro tipo Wahrtman, en medio estéril. (7)

- . La Nistatina se obtuvo convencionalmente en una farmacia.
- . Calibración para niveles óptimos de seguridad con el asesor.
- . Las muestras de *Cándida* se tomaron de un paciente que presentó Candidiasis pseudomembranosa aguda, a los cuales se les explicó el asunto previo consentimiento informado (Anexo 2), se procedió a llenar la ficha de recolección de datos y se transportó la muestra en un tubo de ensayo de tapa rosca hacia el laboratorio de la Universidad Alas Peruanas. Donde se realizaron los siguientes procedimientos supervisados y dirigidos en todo momento con el asesor:
 - a. Se sembró la muestra recolectada en agar saboraud en tubo de ensayo.
 - b. El tubo de ensayo que contenía el agar saboraud con la siembra de micosis bucal se llevó a la incubadora a 37° como detalla la literatura por un periodo de dos días para el crecimiento de colonias.
 - c. Se realizaron pruebas de tinción Gram para la identificación de levaduras.
 - d. Confirmadas las levaduras en microscopio se procedió a la diferenciación de tubos germinativos de la muestra de levadura, para luego ser transportado a una lámina de vidrio (porta-objeto) junto con un aceite de inmersión para poder observarlo al microscopio a 40X.
 - e. Se confirmó la presencia de tubos germinativos y la presencia de *Cándida albicans* y se procedió a seleccionar las muestras positivas.
 - f. Se estandarizaron las muestras de *Cándida albicans* a la escala de Mc Farland 0.5 como estipula en la literatura y por el método de comparación de turbidez con agua destilada estéril.

- g. Obtenidas las escalas de turbidez 0.5 de Mc Farland, se procedieron a inocular la superficie de la placa de agar saboraud glucosado al 2% (con cloranfenicol) estriando con el hisopo en tres direcciones para asegurar una distribución uniforme del inóculo (*Cándida albicans*).

El grupo experimental estuvo conformado por discos de papel whatman N°3 de 6mm de diámetro con Extracto hidroalcohólico de *Plantago major*, utilizando la técnica del disco de difusión se aplicó la sustancia a base de Extracto hidroalcohólico de *Plantago major* al 40% a cada disco, estos fueron inoculados en un medio de cultivo con agar saboraud que contenía *Cándida albicans*, validado al estándar de turbidez 0.5 de Mc. Farland. Y el grupo experimental con Nistatina en discos filtros tipo Whatman, embebido en una solución líquida de Mycostatin (nistatina) de 100 000 UI/ml. inoculados al medio de cultivo con agar saboraud que contiene *Cándida albicans*.

3. La aplicación de la sustancia se realizó cerca de un mechero búnzen en llama

de la siguiente manera:

- se depositaron los discos de papel tipo Whatman N° 3 de 6 milímetros de diámetro impregnados con 20ul de las soluciones alcohólicas de *Plantago major* correspondientes al 40% y un segundo disco impregnado con 20ul de la solución Nistatina 100 000 UI/ml.

- Los discos depositados fueron aplicados con una pinza estéril hacia el medio de cultivo de agar saboraud sembrado con *Cándida albicans*,

Las placas petry con agar saboraud se cubrieron con sus respectivos cubreplacas para ser depositados en una incubadora a 37°C hasta 24 horas.

4.3.2. Instrumentos

- Ficha de recolección de datos

4.3.3. Validez

Se elaboró una ficha de recolección de datos la cual se validó por juicio de expertos.

4.4. Técnicas de Procesamiento de la información

Los controles del grado de inhibición de la sustancia experimental fueron por medio de la medida del diámetro del halo inhibitorio.

- Se retiraron de la incubadora y se secaron con algodón.
- Se observó la formación de del halo inhibitorio en la
- Sustancia del extracto hidroalcohólico de *Plantago major* al 40%.
- El halo inhibitorio se midió con una regla milimetrada calibrada tipo pie de rey. La medición se realizó desde la colonia más interna del halo inhibitorio medición hecha contando milímetro por milímetro.
- La medición se realizó con una regla milimetrada, apoyada en la parte posterior de la placa en un ambiente con luz sobre una superficie de color oscura para poder visualizar los halos de inhibición.

- El asesor y el investigador corroboraron las medidas diametrales de los halos inhibitorios observados en las placas y anotaron en la ficha de recolección de datos.
- El control se realizó a las 24 horas.
- Se revisaron las fichas de recolección de datos. (ANEXO 3)
- Se enviaron a una base de datos.
- Se tabularon los datos
- Se efectuaron los análisis de datos.
- Se Graficaron e interpretaron.
- Se Obtuvieron resultados.

4.5. Técnicas Estadísticas utilizadas en el análisis de la información

Se usó estadística descriptiva mediante el uso de tablas de frecuencia y gráfico de barras, Cajas-bigotes y también se utilizó estadística inferencial para la comprobación de hipótesis mediante la prueba t de Student por tratarse de un estudio experimental.

CAPITULO V

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

5.1. Análisis Descriptivo de Tablas y Gráficos

Tabla N°1

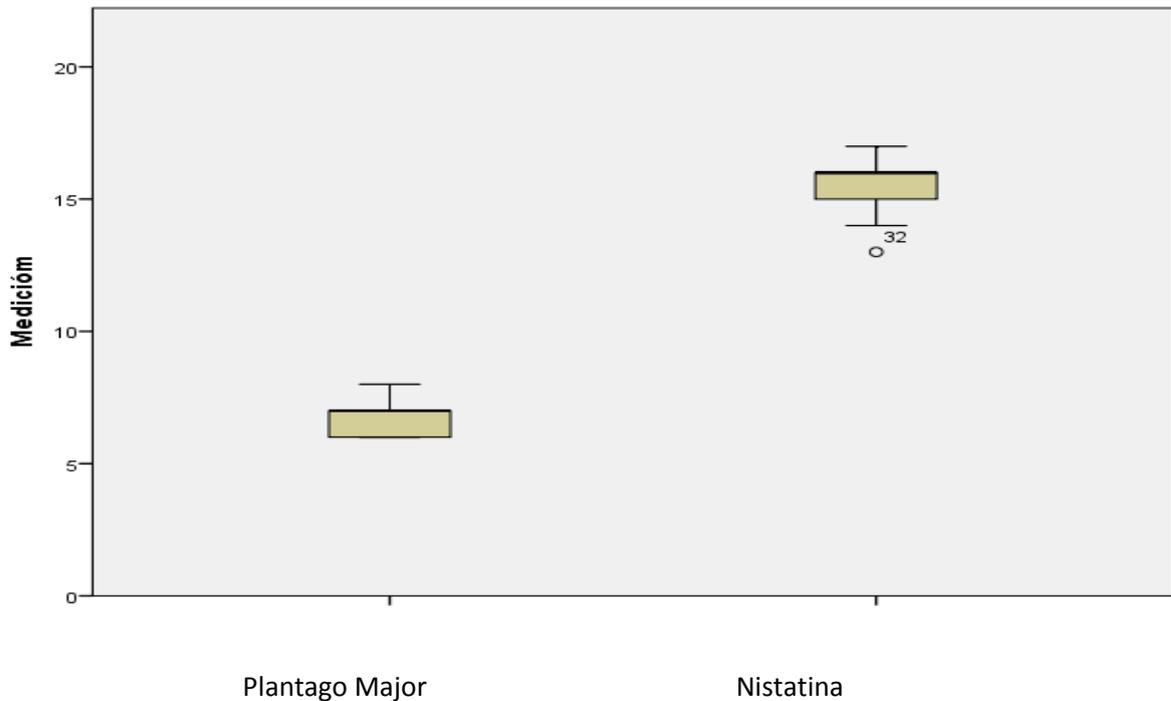
Inhibición del crecimiento fúngico in vitro en muestras de *Candida albicans* con extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina, Juliaca 2018

	<i>Plantago major</i>	Nistatina
N	30	30
Mínimo	6	13
Máximo	8	17
Media	6.67	15.63
Desviación estándar	0.71	0.85

Fuente: matriz de datos

Gráfico N°1

Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina, Juliaca 2018



Interpretación y análisis: En la tabla N°1 y gráfico N°1, en la muestra estudiada, se puede observar que el extracto etanólico de *Plantago major* presentó una inhibición de crecimiento promedio de 6.67mm, con una desviación estándar de 0.71mm, el halo inhibitorio mínimo fue de 6mm y el máximo de 8mm, por otra parte la nistatina tuvo un promedio de 15.63 mm, con una desviación estándar de 0.85mm, el halo inhibitorio mínimo fue de 13 mm y el máximo de 17mm.

Tabla N°2

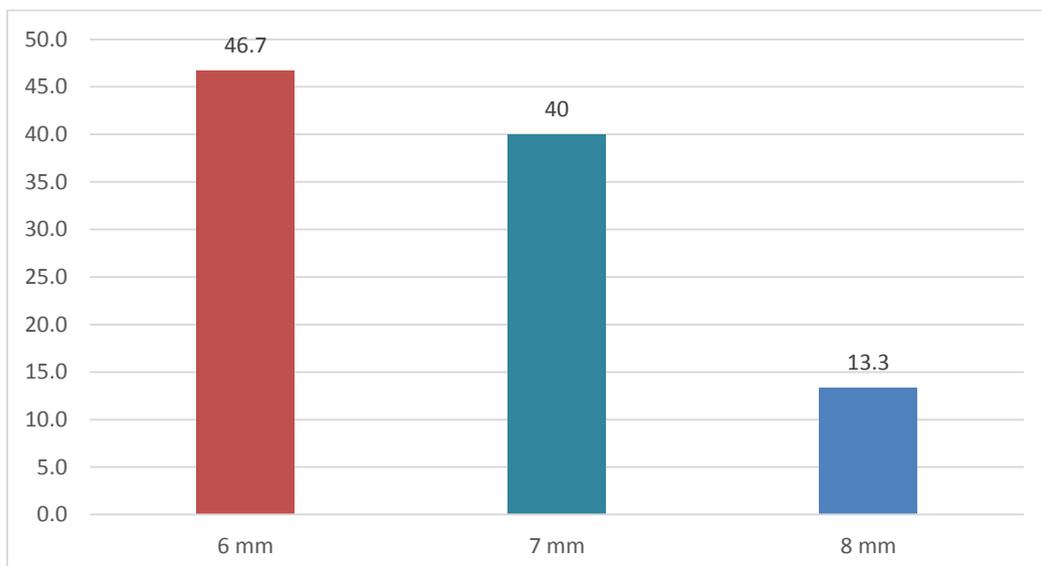
Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con extracto etanólico de *Plantago major*, Juliaca 2018

	N	%
6 mm	14	46.7
7 mm	12	40
8 mm	4	13.3
Total	30	100

Fuente: matriz de datos

Gráfico N°2

Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con extracto etanólico de *Plantago major*, Juliaca 2018



Interpretación y análisis: En la tabla N°2 y gráfico N°2, en la muestra estudiada, se puede observar que el extracto etanólico de *Plantago major* presentó un halo de inhibición de 6 mm en 46.7%, 7 mm en 40% y 8 mm en 13.3%, de todas las muestras estudiadas.

Tabla N°3

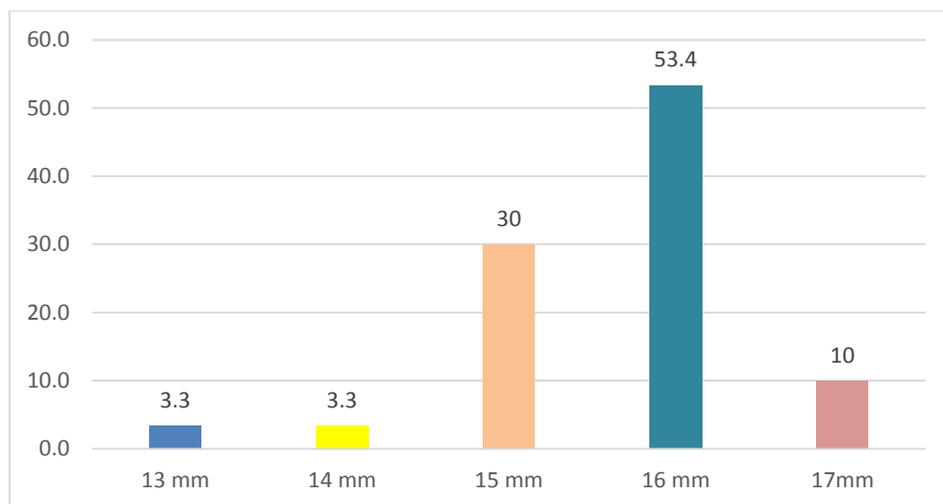
Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con nistatina, Juliaca 2018

	N	%
13 mm	1	3.3
14 mm	1	3.3
15 mm	9	30
16 mm	16	53.4
17mm	3	10
Total	30	100

Fuente: matriz de datos

Gráfico N°3

Inhibición del crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans* con nistatina, Juliaca 2018



Interpretación y análisis: En la tabla N°3 y gráfico N°3, en la muestra estudiada, se puede observar que la nistatina 100 000UI/ml presentó un halo de inhibición de 13 mm en 3.3%, 14 mm en 3.3%, 15 mm en 30%, 16 mm en 53.4% y 17 mm en 10%, de todas las muestras estudiadas.

Comprobación de hipótesis

PRUEBA DE HIPOTESIS GENERAL MEDIANTE EL USO DE LA PRUEBA DE t de STUDENT

Planteamiento de hipótesis estadística:

1. Hipótesis general

Ho: Al evaluar el extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans*, Juliaca 2018, no existe diferencia significativa

Hi: Al evaluar el extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans*, Juliaca 2018, existe diferencia significativa

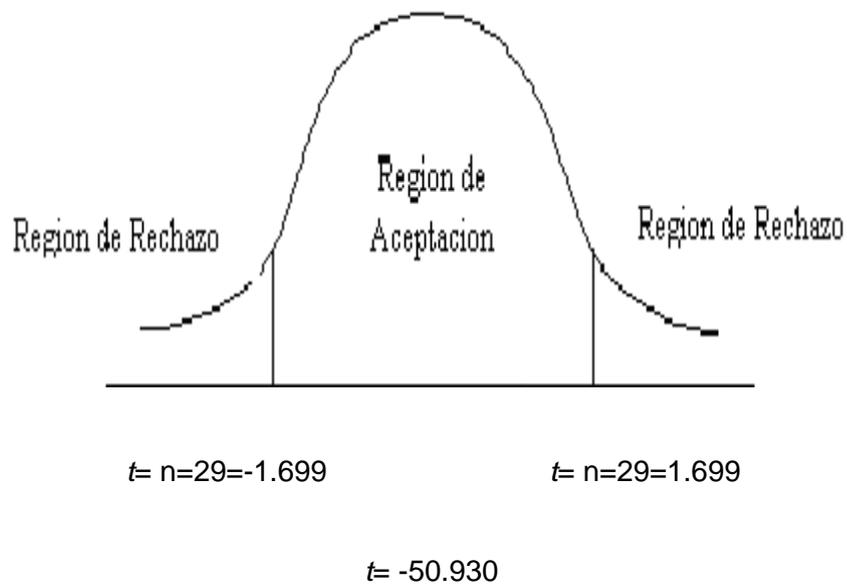
2. Nivel de Significancia:

$$\alpha = 0.05$$

3. Estadística de prueba

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{n}}$$

4. Regla de Decisión.



Como la $t = -50.930$, esta cae en la zona de rechazo para la H_0 , por lo que se acepta la H_1 .

5. Conclusión: Al determinar el p-valor= 0.000, y un nivel de significancia del 0.05 y con una probabilidad de error del 0.0%; Al evaluar el extracto etanólico o de *Plantago major* y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans*, Juliaca 2018, existe diferencia significativa.

5.2. Discusión

Al estudiar los productos naturales con fines terapéuticos en las ciencias de la estomatología se ha incrementado en la actualidad, en su mayoría destinados a controlar o eliminar un agente causal de la candidiasis bucal (muget) la *Cándida albicans* como el primer agente causal de esta lesión.

El *Plantago major* es una sustancia compleja constituida por una gran variedad de compuestos químicos, su composición no es estable y varía según la fuente de procedencia. Además una de las propiedades más importantes del *Plantago major* es su actividad antimicrobiana, la cual se le atribuye fundamentalmente a los flavonoides.

Los métodos que permiten evaluar el efecto antibacteriano de los extractos naturales son diversos. El más utilizado es la técnica “difusión de disco en agar” descrito por diversos autores como Cargua R.E. (2018) los cuales evaluaron la actividad antibacteriana mediante el uso de discos de papel whatman, embebidos con el extracto etanólico de *Plantago major*, sobre la superficie microbiana, para luego medir los halos de inhibición.

Se concuerda con Bucay L.C. (2018) y Cargua R.E. al obtener efecto inhibitorio de concentración de extracto etanólico de *Plantago major*. Rodriguez Y, Vera, Moreno K. (2014), refiere que a mayor concentración del extracto etanólico de *Plantago major* existe mejor actividad antimicótica sobre el crecimiento *in vitro* de *Cándida*

albicans coincidiendo con los resultados del presente estudio al 80% pero no superior al medicamento sintético Nistatina de 100 000 UI/ml utilizado como referencia en ambos casos. Todas con menor efecto que la Nistatina. Se está de acuerdo con el estudio de Casana C. (2018). Al encontrar efecto antibacteriano de *Plantago major* elaborado en el laboratorio y tengan actividad antibacteriana frente a variadas cepas de microorganismos.

Se discrepa con Mozombite A.(2014); Estacio M. (2013) en las concentraciones de extracto etanólico del *Plantago major* ya que estos tuvieron medidas mayores (promedio de 9 mm y 11 mm correspondientemente) a concentraciones menores (25% y 50% correspondientemente) a la presente investigación, que podemos excusar a un factor determinante para estas diferencias de concentración alcohólica de efecto de esta investigación con la Ramirez y De la Cruz, posiblemente sea el lugar donde se extrajo el *Plantago major* por variación en la composición.

CONCLUSIONES

- Al evaluar el extracto etanólico de *Plantago major* y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico *in vitro* en muestras de *Candida albicans*, Juliaca 2018, existe diferencia significativa.
- Se presenta inhibición del crecimiento fúngico de 15.63 mm en el grupo control, Nistatina 100 000 UI/ml después de la intervención.
- Se presenta inhibición del crecimiento fúngico de 6.67 mm en el grupo del Extracto etanólico de *Plantago major* al 40%

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar investigaciones con variados productos de *Plantago major* de otras regiones del Perú donde se pueda encontrar este producto.
- Recomiendo aumentar la concentración alcohólica de extracto etanólico en nuevos estudios.
- Incentivar a los estudiantes de pregrado a desarrollar estudios con productos naturales.
- Difundir y considerar este producto en las infecciones fúngicas bucales que se presenten en la consulta del profesional.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ceccotti E. Micosis bucales. Clínica estomatológica SIDA, cáncer y otras afecciones. Buenos Aires: Panamericana; 1993:162-4.
2. Cargua Quishpi R. E. (2018) Actividad antifúngica del extracto alcohólico y aceite esencial de plantago mayor (llantén) frente a *Candida albicans* [internet] Universidad regional autónoma de los andes uniandes.ecuador .[diciembre del 2018.www. <http://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/8788>]
3. Bucay Morocho L.C. (2018) evaluación de la actividad antimicrobiana in vitro de mentha frente a *Candida albicans*.. [internet]. Universidad regional autónoma de los andes uniandes Ecuador [diciembre del 2018.www. <http://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/8795>]
4. Rodríguez Y, Luxfanay Vera, Moreno K. (2014). Conocimiento sobre el uso del plantago-mayor como terapia alternativa en lesiones inflamatorias bucales. el Plantago Mayor,[Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.](2014) ; p.2 (2): 106-115.
5. Casana Vargas C.(2018).Extracto hidroalcohólico de las hojas de plantago mayor I. (llanten) y su efecto antibacteriano sobre cultivos de *Streptococcus pyogenes* estudios in vitro.[internet] Universidad inca garcilaso de la Vega facultad de ciencias farmacéuticas y bioquímica.[enero 2019.www <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/2855>.]
6. Mozombite Asmat, C.A. Wagner(2009). Evaluación del efecto antifúngico in vitro de una crema de plantago mayor en cepas de *Candida albicans*.[internet].universidad nacional de Trujillo [enero 2019.www. **URI:** <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/2699>]

7. Estacio M. Gómez A.Gómez Z.C.Granda H.K.(2010)Estudio Comparativo del Efecto Antiinflamatorio del Plantago Major “Llantén” y del Diclofenaco [Docentes Asesores de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.](2010),P.
8. Acosta, Lerida y M. Granda. 1990. Sobre la Introducción al cultivo de Plantas Medicinales en Cuba. IV Congreso Internacional de Medicina Tradicional y Folklórica. Chiapas (Mex.), Dic. [citado el 17/02/2018]
9. Pons Sejas E. Medicina Tradicional, Conocimientos prácticos de las plantas medicinales Jimenez P, editor. La Paz: Fundación PIEB; 2005. [citado el 17/02/2018].
10. Acosta de la luz L. Investigaciones agrícolas en especies de uso frecuente en la medicina tradicional. I. Llantén (*plantago major* L.). Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2000 Enero - Abril; 5(1). [citado el 24/12/2018].
11. Fonnegra G., Jiménez R. (2007). Plantas medicinales aprobadas en Colombia. 2da Ed. Editorial Universidad de Antioquia (Medellín). 353 - [citado el 24/12/2018].
12. Fuentes V, Granda M. Conozca las plantas medicinales. La Habana: Ed. Científico Técnica. [citado el 24/12/2018].
13. Curvelo M, Jiménez A. Plantas medicinales tradicionales y su uso en la cultura Wayu. Aprendizaje de la medicina tradicional y el uso de plantas medicinales típicas de la zona a los alumnos de la sede cerritos - [citado el 24/12/2018]. Disponible en:
<http://lasticylamedicinatradicionalwayuu.blogspot.com>.

14. Sabag V, Pinto J, Vía S, Camacho M. Formulación de un fitomedicamento con actividad gastroprotectora a partir de extractos de llantén (*Plantago major*). BIOFARBO, 2010; 18(2):44 – 52 - [citado el 24/12/2018].
15. Pontón J, Moragues MD, Gené J, Guarro J, Quindós G. Revista iberoamericana de micología: Hongos y actinomicetos alérgicos, 2002 1era Edición. España: Bilbao - [citado el 24/12/2018].
16. Herrera Arias F C, García - Rico R, Evaluación in vitro del efecto bactericida de extractos acuosos de laurel, clavo, canela y tomillo sobre cinco cepas bacterianas patógenas de origen alimentario. Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas 2006 4 13-19. [citado el 24/12/2018].
17. Türel, et al., Hepatoprotective & anti-inflammatory activities of *Plantago major* L, Indian J. Pharmacol. 41 (3) (2009) 120–124. [citado el 24/12/2018].
18. Pumarola A. (1995). Microbiología y parasitología médica. 2da Ed. Elsevier España. 916 P. [citado el 24/12/2018].
19. Grosso L. El uso popular de las plantas medicinales en Uruguay. Associazione Italiana di Zootecnia Biologica y biodinamica. 2010; 6. [citado el 24/12/2018].
20. Vanaclocha B, Cañigüeral S. Fitoterapia Vademecum de prescripción. 4 ed. Barcelona: Editorial Masson, 2003:1001-15 - [citado el 18/02/2018]. Disponible en: <http://www.celtiberia.net/verrespuesta.asp?isp=406#ixzz0ggik3nX3>.
21. Atta H, Abo K. E.L-Sooud, The anti-nociceptive effect of some Egyptian medicinal plant extracts, J. Ethnopharmacol. 95 (2004) 235–238. [citado el 18/02/2018].
22. Banu KS, Cathrine L. General Techniques Involved in Phytochemical Analysis. Int J Adv Res Chem Sci [Internet]. 2015;2(4):25–32. - [citado el 18/02/2018]. Disponible en: www.arcjournals.or

23. Yuting C, et al., Flavonoids as superoxide scavengers & antioxidants, Free Radic. Biol. Med. 9 (1) (1990) 19–21. - [citado el 18/02/2018].
24. Sanz MJ, et al., Influence of a series of natural flavonoids on free-Radical generating systems & oxidative stress, Xenobiotica 24 (1994) 689–699. - [citado el 18/02/2018].
25. Philips J. Patología Oral y maxilo-facial contemporanea. Ed. Madrid: Harcourt Brae de España S.A. 1998; 7:228
26. Fredenthal M. Diccionario de Odontología. 2 Ed. Buenos Aires (AR): Medica panamericana 2003; 1:228.
27. Lynch M, Brightman V, Greenberg M. Medicina Bucal de Burket. 9 Ed. Mexico: Mc Graw – Hill Interamericana Editores, S.A. 1996; 3:60-73.
28. OMS. Formulario Modelo de la OMS 2004. Anti-infecciosos: Antifúngicos 2004: 134 – 137.
29. Martindale. The Complete Drug Reference. Nystatin. [Online]. March 15, [2005] [1] disponible en: URL <http://www.medicinescomplete.com>.
30. Hopkins J. Antibiotic Guide:Antibiotics: Nystatin. Last updated POC-IT [Points Of Care – Information Technology] 2004 Nov. [1] disponible en: URL: <http://hopkins-abxguide.org> en marzo 2005
31. British Medical Association and Royal Pharmaceutical of Great Britain British National Formulary. Nystatin. 48 edition; 2004 [online] [1]. Con acceso en <http://www.bnf.org>.
32. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 4 Ed. Mexico (MX): Mc Graw-Hill Interamericana 2006; 8:240-1.

ANEXOS

Anexo 01: Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DIMENSION	INDICADORES	METODOLOGIA
<p>Problema general</p> <ul style="list-style-type: none"> ¿Cuál será el resultado de la evaluación del extracto etanólico de <i>Plantago major</i> y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico <i>in vitro</i> en muestras de <i>Cándida albicans</i>, Juliaca 2018? <p>Problemas específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ¿Cómo será la inhibición del crecimiento fúngico en el grupo control después de la intervención? ¿Cómo será la inhibición del crecimiento fúngico en el grupo del Extracto etanólico de <i>Plantago major</i> después de la intervención? 	<p>Objetivo general</p> <p>Evaluar el extracto etanólico de <i>Plantago major</i> y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico <i>in vitro</i> en muestras de <i>Cándida albicans</i> Juliaca 2018</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar la inhibición del crecimiento fúngico del grupo control después de la intervención Determinar la inhibición del crecimiento fúngico del grupo del extracto etanólico de <i>Plantago major</i> después de la intervención 	<p>Hipótesis principal</p> <p>Al evaluar el extracto etanólico de <i>Plantago major</i> y nistatina para inhibir el crecimiento fúngico <i>in vitro</i> en muestras de <i>Cándida albicans</i>, 2018, existe diferencias significativas.</p> <p>Hipótesis derivadas</p> <ul style="list-style-type: none"> Se presenta inhibición de crecimiento fúngico de 15mm grupo control, nistatina 100 000UI/ml después de la intervención Se presenta inhibición del crecimiento fúngico de 10 mm en el grupo del extracto etanólico de <i>Plantago major</i> después de la intervención 	<p>Variable independiente</p> <p>Extracto etanólico de <i>Plantago major</i></p>	<p>Aplicación de: -EEPM al 40%</p>	<p>Indicador: solución líquida</p>	<p>Diseño Metodológico</p> <p>Tipo de Investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> Experimental Prospectivo Transversal Analítico <p>Nivel de Investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> Explicativo <p>Diseño de la Investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> Cuasi – experimental <p>Muestra</p> <p>La selección del número de muestras se hizo muestreo no probabilístico por conveniencia. Con un tamaño de muestra de = 30 medio de cultivos.</p>
			<p>Variable independiente</p> <p>Inhibición del crecimiento fúngico (<i>Candida albicans</i>)</p>	<p>--</p>	<p>Formación del Halo de inhibición ml</p>	

Anexo 02: Carta de presentación

Juliaca, 21 de diciembre 2018

Señor Doctor

Juan Gualberto Trelles Yenque

Decano de la Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud
Universidad Alas Peruanas

Asunto: Carta presentación del proyecto titulado "EVALUACIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Plantago major* Y NISTATINA PARA INHIBIR EL CRECIMIENTO *IN VITRO* DE *Candida albicans*, JULIACA 2018"

Respetado Doctor Trelles.

Mediante la presente presento mi trabajo de Investigación para su Aprobación e Inscripción y Autorización de Ejecución del Desarrollo de Tesis.

Para lo cual me comprometo a:

1. Realizar la investigación en el tiempo estipulado en el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad, así como cumplir con la entrega de los informes de avance (parcial y final) para su revisión por el comité evaluador.
2. Autorizar la publicación del producto o procesos de investigación/creación terminados, en espacios pertinentes para su valoración, así como en el Repositorio de la Universidad.
3. Anexar a esta investigación el acta o las cartas de participación de las instituciones vinculadas al proyecto.
4. Cumplir con las consideraciones Éticas de Helsinki y Nüremberg, así como garantizar las normas éticas exigidas por la aplicación de formatos de Consentimiento y/o Asentimiento Informado que requiera la investigación.

Además declaro:

1. Que es un trabajo de investigación es original.
2. Que son titulares exclusivos de los derechos patrimoniales y morales de autor.
3. Que los derechos sobre el manuscrito se encuentran libres de embargo, gravámenes, limitaciones o condiciones (resolutorias o de cualquier otro tipo), así como de cualquier circunstancia que afecte la libre disposición de los mismos.
4. Que no ha sido previamente publicado en otro medio.
5. Que no ha sido remitido simultáneamente a otra publicación.
6. Que todos los colaboradores han contribuido intelectualmente en su elaboración.

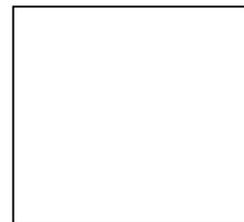
Cordialmente.

CALDERON PONGO, BEATRIZ
Cod. 2010218019
Facultad MHyCS
EP. De Estomatología

Anexo 03: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Yo,..... identificado con DNI N°.....doy mi consentimiento, para participar en el trabajo de investigación que titula **“EVALUACIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Plantago major* Y NISTATINA PARA INHIBIR EL CRECIMIENTO *IN VITRO* DE *Candida albicans*, JULIACA 2018”** donde acepto que se me tome una muestra de mi boca ya que se me ha referido que ello no comprometerá para nada en el estado actual de mi salud, además he realizado las preguntas que consideré oportunas, y el interesado me ha dado respuestas aceptables en la investigación anteriormente descrita. Nombre y Firma (o huella digital):



Firma: _____ Fecha_____

Anexo 04: Ficha de recolección de datos

Ficha de recolección de Datos de muestra

1. Lugar de obtención de la muestra:

A. tinción GRAM:

Presencia de levadura positivo () negativo ()

2. Observación al microscopio:

Cándida albicans: positivo () negativo ()

3. cultivo de la muestra

Crecimiento () no crecimiento ()

4. numero de colonias MC Farland 0.5

Anexo 05: Matriz de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS MEDIDA DEL HALO DE INHIBICION EN PLACA PETRY

Siembra de <i>Cándida albicans</i>	Extracto etanólico de <i>Plantago major</i> al 40%	Control Positivo Nistatina 100 000U/ml
Cultivo N° 01	6	13
Cultivo N° 02	7	14
Cultivo N° 03	7	16
Cultivo N° 04	6	16
Cultivo N° 05	6	15
Cultivo N° 06	7	15
Cultivo N° 07	6	15
Cultivo N° 08	6	15
Cultivo N° 09	6	16
Cultivo N° 10	7	17
Cultivo N° 11	7	16
Cultivo N° 12	7	16
Cultivo N° 13	6	15
Cultivo N° 14	6	16
Cultivo N° 15	6	17
Cultivo N° 16	8	16
Cultivo N° 17	6	15
Cultivo N° 18	7	16
Cultivo N° 19	8	16
Cultivo N° 20	7	17
Cultivo N° 21	6	15
Cultivo N° 22	8	16
Cultivo N° 23	7	16
Cultivo N° 24	7	15
Cultivo N° 25	6	16
Cultivo N° 26	6	16
Cultivo N° 27	6	15
Cultivo N° 28	7	16
Cultivo N° 29	7	16
Cultivo N° 30	8	16

