



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS**



**ESTUDIO DEL POSIBLE EFECTO PROTECTOR
ANTIULCERANTE GÁSTRICO DE TITHONIA (*Tithonia
diversifolia*) EN RATA ANTE ÁCIDO ACÉTICO Y ETANOL**

PROYECTO DE TITULACIÓN CURRICULAR QUE PARA
OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO INDUSTRIAL

PRESENTA:

KARLA NAYELY REYES TOLEDO

ASESORA: QFI. BLANCA BERDEJA MARTÍNEZ

COASESORA: BIOL. HORTENSIA MONTELLANO ROSALES

REVISION CURRICULAR

En la Ciudad de México, D. F., a las 10:00 horas del día 22 de febrero del 2016, reunidos en la **ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**, los profesores: *M. en C. Blanca Margarita Berdeja Martínez, M. en C. María Celia Germán Faz, M. en C. María Angélica Mojica Villegas, Biól. Hortensia Montellano Rosales y Dra. Amparo Celene Razo Estrada*. Designados para integrar el Jurado para la titulación del alumno:

KARLA NAYELY REYES TOLEDO

de la Carrera de: **QUÍMICO FARMACÉUTICO INDUSTRIAL**

Hacen constar que después de haber examinado y discutido el trabajo con el título de:

“Estudio del posible efecto protector antiulcerante gástrico de *tithonia (Tithonia diversifolia)* en rata ante ácido acético y etanol”

Que presentó el sustentante y que fue previamente enviado a los miembros del Jurado, se le hicieron las observaciones que a su juicio son necesarias para la presentación definitiva del trabajo; consecuentemente, este Jurado considera que el mencionado trabajo será aprobado cuando en él se incluyan los cambios sugeridos. Una vez que se tenga la presentación definitiva del trabajo, se procederá a fijar fecha y hora en que se celebrará su **Examen Profesional**. Para constancia, se levanta la presente acta a las 12:00 horas del día 22 de febrero del 2016.

PRESIDENTE



M. en C. María Celia Germán Faz
Cédula: 586309

SECRETARIO



M. en C. María Angélica Mojica Villegas
Cédula: 6206307

PRIMER VOCAL



M. en C. Blanca Margarita Berdeja Martínez
Cédula: 5266448801689
(ASESOR)

SEGUNDO VOCAL



Biól. Hortensia Montellano Rosales
Cédula: 404969
(COASESOR)

TERCER VOCAL



Dra. Amparo Celene Razo Estrada
Cédula: 5330962



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Investigación de Hipoglucemiantes del Departamento de Farmacia Unidad Zacatenco, en conjunto con el Laboratorio de Embriología del Departamento de Morfología, Unidad Santo Tomás, ambos laboratorios pertenecientes a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Juan Reyes García y Estela Toledo Hernández por su apoyo a lo largo de mis estudios, sus palabras de aliento para no renunciar y seguir en pie, por su cariño, su apoyo moral y económico, sus cuidados, sus regaños. Agradezco infinitamente su ayuda y por estar conmigo en los momentos más difíciles, a conseguir este logro que también es suyo.

A mis hermanas Gaby, Andy, Delia y Perla por ayudarme en todo lo que pudieron, por su compañía en las noches de desvelos, por alimentarme, por el tiempo que no pudimos estar juntas, por todos los momentos de diversión que me perdí con ustedes. Gracias por todos sus consejos y su apoyo incondicional siempre. A Benito por hacerme compañía en las noches.

Al IPN, a la ENCB y a todos los profesores de la misma que se cruzaron en mi trayectoria académica y que me brindaron su conocimiento y su experiencia, que gracias a ellos forje un carácter y disciplina en mi vida.

A la Profa. Blanca Berdeja por aceptarme en su laboratorio, por ayudarme a la culminación de este trabajo, y por todo el apoyo brindado a lo largo de estos años de escuela.

A la Profa. Hortensia Montellano por ayudarme en el estudio histológico de este trabajo, así como su tiempo y su paciencia que me brindó a pesar de toda su carga de trabajo.

A los compañeros con los que compartí clases, que me ayudaron a entender lo que se me dificultaba, y se convirtieron en mis amigos principalmente Angy, Azari, Javier, con los que compartí tantas experiencias y mucho conocimiento. Especialmente Mónica y Mayte que estudiamos juntas la carrera, y ahora somos grandes amigas.

INDICE GENERAL

Índice de Figuras	vi
Índice de Tablas	vii
Índice de Gráficas	vii
Resumen	viii
I. Introducción	1
I.1 Aparato digestivo.....	1
I.1.1 Secreción gástrica	1
I.1.2 Regulación de la secreción ácida de las células parietales	2
I.1.3 Función coordinada de acetilcolina, histamina y gastrina en la regulación de la secreción de ácido	4
I.2 Úlceras	5
I.2.1 Clasificación de úlceras	8
I.2.2 Etiología de la úlcera péptica	9
I.2.3 Factores determinantes de la úlcera péptica	9
I.3 Mucosa gástrica	10
I.3.1 Factores nocivos	10
I.3.2 Mecanismos de defensa de la mucosa gástrica	13
I.4 Fármacos empleados en el tratamiento de la úlcera gástrica	16
I.4.1 Antiácidos	16
I.4.2 Inhibidores de la bomba de protones	17
I.4.3 Antagonistas de los receptores de histamina tipo H ₂	17
I.4.4 Fármacos protectores de la mucosa	17
I.5 Plantas con actividad antiulcerosa	18
I.5.1 Bugambilia (<i>Bougainvillea glabra Choisy</i>)	18
I.5.2 Papaya (<i>Carica papaya L.</i>)	19
I.5.3 Achiote (<i>Bixa Orellana</i>)	19
I.5.4 Plátano manzano (<i>Musa paradisiaca L.</i>)	20
I.5.5 Caléndula (<i>Calendula officinalis</i>)	20
I.6 Tithonia (<i>Tithonia diversifolia</i>)	21

I.6.1 Descripción botánica y clasificación	22
I.6.2 Origen y distribución	23
I.6.3 Usos	23
I.6.3.1 Alimentación animal	24
I.6.3.2 Atracción de insectos	25
I.6.3.3 Usos medicinales	25
I.7 Diversas formas de inducción de úlceras	26
II. Justificación	27
III. Hipótesis	27
IV. Objetivos	28
V. Metodología	29
V.1 Actividad farmacológica	29
V.2 Estudio histológico	30
VI. Resultados	32
VI.1 Análisis fitoquímico de Tithonia	32
VI.2 Análisis estadístico	32
VI.3 Estudio histológico	36
VII. Discusión	45
VIII. Conclusiones	50
IX. Bibliografía	51

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la secreción de ácido clorhídrico por la célula parietal gástrica.	4
Figura 2. Esquema de las hipótesis monocelular y bicelular de la regulación de la secreción de ácido	6
Figura 3. Esquema de la localización de la úlcera gástrica según la clasificación de Johnson ...	9
Figura 4. <i>Tithonia diversifolia</i>	21
Figura 5. Estómago de rata tratada con vehículo	36
Figura 6. Estómago de rata tratada como testigo, utilizando como agente ulcerante ácido acético al 20%.	37
Figura 7. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto acuoso de <i>Tithonia diversifolia</i>	37
Figura 8. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con cimetidina, agente protector.	38
Figura 9. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto hexánico de <i>Tithonia diversifolia</i>	39
Figura 10. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto de cloruro de etileno de <i>Tithonia diversifolia</i>	39
Figura 11. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto de acetato de etilo de <i>Tithonia diversifolia</i>	40
Figura 12. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto metanólico de <i>Tithonia diversifolia</i>	40
Figura 13. Estómago de rata tratada como testigo utilizando como agente ulcerante etanol al 70%	41
Figura 14. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con cimetidina como agente protector.....	42
Figura 15. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con extracto hexánico de <i>Tithonia diversifolia</i>	43
Figura 16. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con extracto de cloruro de etileno de <i>Tithonia diversifolia</i>	43
Figura 17. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con extracto de acetato de etilo de <i>Tithonia diversifolia</i>	44
Figura 18. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con extracto metanólico de <i>Tithonia diversifolia</i>	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados del análisis fitoquímico de <i>Tithonia diversifolia</i>	32
Tabla 2. Resultados obtenidos en la inducción de úlceras con ácido acético al 20% en rata utilizando diferentes extractos de <i>Tithonia diversifolia</i>	32
Tabla 3. Resultados obtenidos en la inducción de úlceras con etanol al 70% en rata, utilizando diferentes extractos de <i>Tithonia diversifolia</i>	34

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1. Gráfica de la media del número de úlceras desarrolladas utilizado ácido acético como ulcerante y diferentes tratamientos de protección	33
Gráfica 2. Gráfica de la media del número de úlceras desarrolladas utilizado etanol como ulcerante y diferentes tratamientos de protección	35

RESUMEN

La úlcera péptica es el resultado de un desequilibrio entre los factores agresivos y los factores defensivos de la mucosa gastroduodenal donde hay pérdida de mucosa. Los factores que determinan la aparición de las úlceras son: la hipersecreción ácida, la pepsina, la motilidad, y la infección por *Helicobacter pylori*. Estadísticamente, en México, un 66% de la población está infectada con *Helicobacter pylori*, y la prevalencia de ésta bacteria en pacientes con la úlcera péptica es de 58.3%; por lo que este tipo de padecimiento gastrointestinal es muy común. A lo largo del tiempo se ha tomado en cuenta el uso de la herbolaria como un tratamiento eficaz y natural para el padecimiento de diversas enfermedades, así que en el presente trabajo se propone el uso de los extractos de hoja de *Tithonia diversifolia* como una alternativa natural, que de acuerdo al conocimiento popular se utiliza para el tratamiento de las úlceras.

Se realizaron los extractos: acuoso, hexánico, cloruro de etileno, acetato de etilo y metanólico de la planta *Tithonia*; que fue previamente recolectada en Malinalco, Edo. de México. En la caracterización fitoquímica de *T. diversifolia* de los extractos los grupos encontrados fueron los siguientes: flavonoides, cumarinas, saponinas, quinonas (antraquinonas) y taninos. Posteriormente fueron administrados a ratas cepa Wistar para probar su efecto protector antiulcerante, utilizando como agentes ulcerantes ácido acético al 20% y etanol al 70%. Se procedió a sacrificar a los animales de experimentación para cuantificar y medir el número de úlceras y con los datos obtenidos se llevó a cabo un análisis estadístico mediante una prueba de ANOVA.

Los extractos no polares fueron los que disminuyeron el número de úlceras, siendo el extracto de cloruro de etileno el que presentó mayor protección gástrica frente al ácido acético que presentó una media de úlceras de 0.2 y un porcentaje de inhibición del 94.31%, y el extracto de acetato de etilo el que presentó mayor protección frente al etanol con una media de úlceras de 1.6 y un porcentaje de inhibición del 88.88%. Ambos extractos presentan metabolitos secundarios antiulcerosos.

Palabras clave: úlceras, metabolitos secundarios, extractos no polares, protector gástrico.

I. INTRODUCCIÓN

I.1 Aparato digestivo

El aparato digestivo es uno de los principales sistemas endocrinos del organismo, y su principal función es la de digerir y absorber los alimentos. También posee su propia red neuronal integradora, el sistema nervioso entérico (Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008).

La regulación gástrica de la función gastrointestinal se caracteriza por un elevado grado de autonomía. Aunque recibe la influencia del sistema nervioso autónomo, también presenta características especiales que la separan de la regulación en otros órganos. Dichas características son:

1. Existencia de un Sistema Nervioso Entérico (SNE)
2. Existencia de un gran número de neuronas intrínsecas
3. Diversidad de neurotransmisores, específicamente, de neuropéptidos
4. Frecuencia con que una misma neurona contiene dos o más neurotransmisores

Es así como este sistema controla la motilidad, las secreciones exocrina y endocrina, la microcirculación del tubo digestivo y la regulación de sus procesos inmunológicos e inflamatorios (Florez, Armijo, & Villa, 1998).

I.1.1 Secreción gástrica

Según Lanas (2012) el estómago secreta agua, electrolitos (H^+ , K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^-), enzimas como pepsina y lipasa gástrica, además de diferentes glicoproteínas, incluyendo factor intrínseco y mucinas. Otros componentes secretados en menores cantidades son el zinc, hierro, calcio y magnesio. Los principales estimuladores de la secreción gástrica son la acetilcolina, la gastrina y la histamina.

Además el estómago secreta alrededor de 2,5 litros de jugo gástrico al día. Las principales secreciones exocrinas son protoenzimas, como prorenina y pepsinógeno, sintetizadas por las células principales o pépticas, ácido clorhídrico y factor intrínseco. En las células que revisten la superficie de la mucosa gástrica abundan las células secretoras de moco. De igual modo se secretan iones bicarbonato, que quedan

atrapados en el moco, creando una barrera protectora de tipo gel que mantiene un pH de 6.0-7.0 en la superficie de la mucosa a pesar de la mayor acidez del entorno (pH 1.0-2.0). El alcohol y la bilis pueden destruir esta capa. Las prostaglandinas citoprotectoras producidas localmente estimulan la secreción de moco y bicarbonato (Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008).

I.1.2 Regulación de la secreción ácida por las células parietales

En las glándulas oxínticas del fundus y del cuerpo del estómago también se localizan las células parietales, las cuales secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco. Tienen en su membrana basolateral receptores de tres estimulantes: un receptor de la histamina (H-2), un receptor colinérgico tipo muscarínico (M-3) para la acetilcolina liberada por las neuronas preganglionares, y un receptor tipo colecistoquinina (CCK-8) para la gastrina liberada por las células G pilóricas y duodenales. Las células parietales también tiene receptores en su membrana basolateral para los inhibidores de su función: somatostatina y prostaglandinas (Fábregas, 2002).

La regulación de la secreción ácida de las células parietales es especialmente importante en la úlcera péptica y representa una diana farmacológica destacada. La secreción de las células parietales es una solución isotónica de ácido clorhídrico (150mmol/L) con un pH menor de 1.0 y su concentración de H⁺ es más de un millón de veces superior a la plasmática. El Cl⁻ se transporta activamente a los canalículos celulares, que están comunicados con la luz de las glándulas gástricas, y por tanto con la luz del estómago. Esta secreción de Cl⁻ va acompañada de K⁺, que a continuación se intercambia por H⁺ del interior de la célula por una bomba K⁺/H⁺-ATPasa (*Figura 1*). La anhidrasa carbónica cataliza la combinación de dióxido de carbono y agua para formar ácido carbónico, que se disocia en iones H⁺ y bicarbonato. Este último se intercambia por Cl⁻ en la membrana basal (Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008).

Los principales estímulos que actúan sobre las células parietales son:

- a) Gastrina, es la hormona estimulante más potente de la secreción gástrica y es una segregada por las células G situadas en el antro y en el bulbo duodenal;

tras su unión a los receptores específicos de las células parietales (receptor de gastrina/colecistocinina-2) se produce un estímulo de la bomba de protones (por una ATPasa H/K) utilizando calcio iónico como segundo mensajero. La inhibición de esta enzima por benzoimidazoles, bloquea la secreción gástrica de ácido. Éste es el fundamento de la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) para el control de la secreción ácida gástrica con fines terapéuticos y de gastroprotección. A su vez, la liberación de gastrina también se encuentra regulada por factores estimulantes (vagal, bombesina, distensión antral y comidas ricas en proteínas, aminoácidos y calcio) e inhibitorios (somatostatina y secretina).

- b) Acetilcolina (neurotransmisor estimulador), es liberada por los nervios postganglionares, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el plexo submucoso de Meissner, y provoca estímulo de la secreción gástrica al actuar sobre los receptores muscarínicos (M3) de las células parietales, movilizándolo el calcio intracelular. Los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas están inervados por fibras vagales preganglionares y también por otras neuronas entéricas implicadas en reflejos locales. Se sabe que de manera indirecta puede estimular la secreción gástrica al estimular la secreción de gastrina. También sensibiliza las células parietales a los efectos de la histamina. Hay otros agentes implicados en esta vía como es el neuropéptido GRP, que parece ser un neurotransmisor en la vía colinérgica vagal a las células parietales.
- c) Histamina (hormona local), es otro factor estimulador liberado por las células enterocromafines (ECL) de la mucosa oxíntica y los mastocitos. Las células ECL, a su vez, pueden ser estimuladas por acetilcolina, gastrina y colecistocinina, mientras que son inhibidas por la somatostatina, liberada por las células D. Las células ECL liberan la histamina, que actúa a nivel paracrino y activa la bomba de protones utilizando c-AMP como segundo mensajero tras actuar sobre el receptor H₂ en la membrana (Lanas, Fernández, & Sáinz, s.f.).
- d) Prostaglandinas E₁ e I₂, hormonas locales que inhiben la secreción de ácido (Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008).

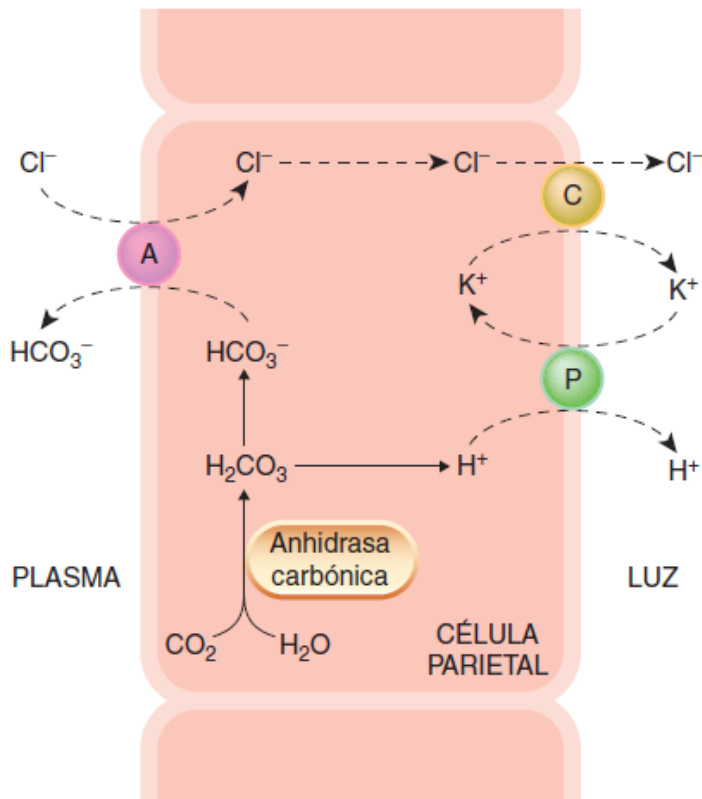


Figura 1. Esquema de la secreción de ácido clorhídrico por la célula parietal gástrica. En la secreción intervienen la bomba de protones (P) que es una H^+/K^+ -ATPasa, un simportador (C) para K^+ y Cl^- y HCO_3^- (Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008).

I.1.3 Función coordinada de acetilcolina, histamina y gastrina en la regulación de la secreción de ácido

Tal como menciona Ruíz (1996), el sistema secretor es activado secuencialmente en tres fases:

- Fase cefálica. Es puesta en marcha por el pensamiento, la visión o la olfacción de alimentos, lo cual produce la estimulación neurocrina, vía impulsos conducidos por el vago, los cuales actúan directamente sobre las células parietales e indirectamente a través de una acción sobre las células G del antro produciendo liberación de gastrina.
- Fase gástrica. La fase gástrica es iniciada por la presencia de proteínas y productos de su digestión (aminoácidos y polipéptidos), cafeína y alcohol; y por distensión antral, fenómenos que generan liberación de gastrina y posterior secreción de ácido por su

acción directa sobre la célula parietal e indirectamente sobre células enterocromafines y mastocitos productores de histamina.

-Fase intestinal. Es activada por la presencia en el intestino de productos de la digestión proteica, lípidos y soluciones hiperosmorales. En el caso específico de los lípidos, éstos inhiben la secreción ácida luego de ser convertidos en monoglicéridos y ácidos grasos siendo su efecto mediado por tres hormonas, incluyendo el polipéptido gástrico inhibitor (GIP), el péptido YY y la neurotensina, siendo esta última la que aparentemente posee la acción inhibitora más significativa.

Los trabajos realizados por Shankeley y cols. (1992) se han analizado detalladamente y se han establecido dos hipótesis; la bicelular: donde se explica la dependencia de la histamina a la respuesta de la gastrina con una cierta especificidad y la hipótesis monocelular, donde se pone de manifiesto que la célula parietal posee receptores H_2 y receptores M_2 para acetilcolina, además de receptores para gastrina. La estimulación sinérgica de los receptores H_2 (que incrementan las concentraciones de AMPc), de los receptores M_2 y de gastrina (que incrementan el Ca^{2+} citosólico) induce la secreción de ácido. Concluyeron que ambos modelos actúan simultáneamente y que la histamina liberada como consecuencia de la estimulación de los receptores muscarínicos podría formar parte de las respuestas secretoras locales y circulatorias de estas hormonas; mientras que las interacciones existentes entre la histamina, la acetilcolina y la gastrina regulan la secreción ácida a través de la célula parietal (*Figura 2*) (como se cita en Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008, p. 387).

I.2 Úlceras

Según Lozano (2000) la úlcera péptica es el resultado de un desequilibrio entre los factores agresivos y los factores defensivos de la mucosa gastroduodenal. Dicha disfunción del mecanismo defensivo puede producir distintos grados de lesión: gastritis, erosión, ulceración y de úlcera propiamente dicha. La úlcera péptica se define como la ulceración circunscrita de la mucosa que penetra en la *Muscularis mucosa* y afecta al área expuesta al ácido y a la pepsina.

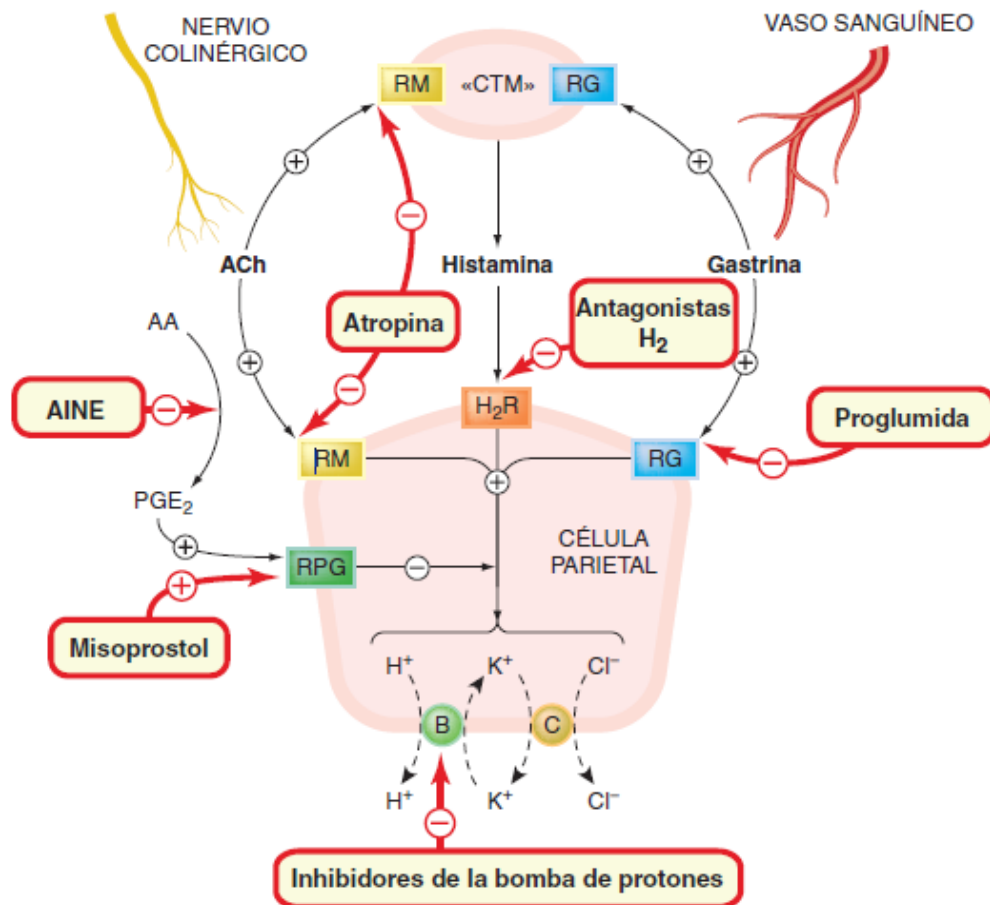


Figura 2. Esquema de las hipótesis monocelular y bicelular de la regulación de la secreción de ácido. Se señalan los lugares de acción de los fármacos que influyen en la secreción ácida (Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008).

Otra definición que podemos mencionar sobre la úlcera péptica es la de Rang, Dale, Ritter, & Flower (2008), en la que se señala que es una enfermedad que se caracteriza por la pérdida de la mucosa que puede extenderse a la submucosa e incluso a la capa muscular, afectando a zonas del aparato digestivo que están en contacto con ácido clorhídrico. La úlcera péptica incluye tanto a la úlcera gástrica como a la úlcera duodenal. Se sabe que la apoptosis de las células de la mucosa gástrica juega un papel importante en la ulceración gástrica.

Generalmente las úlceras suelen ser redondas u ovaladas, con bordes bien delimitados. La mucosa circundante está hiperémica y edematosa. Las úlceras penetran en la capa submucosa o muscular. En general, una fina capa de exudado gris o blanco cubre la base del cráter, que está formada por capas de tejido fibroso, de granulación y fibrinoide. Durante la cicatrización, el tejido fibroso de la base contrae la úlcera y puede distorsionar los tejidos circundantes. El tejido de granulación llena la base y, en el proceso de cicatrización, el epitelio originado en los bordes cubre su superficie (Lozano, 2000).

Estadísticamente se considera que el 50% de la población mundial está infectada con la bacteria *Helicobacter pylori*, causante de gastritis crónica y úlcera péptica; además se ha clasificado como carcinógeno tipo I; como resultado de su interferencia con la secreción de ácido por el estómago, esta bacteria es capaz de generar deficiencias en la absorción de nutrientes que pueden comprometer el estado nutricional de los individuos afectados y vincularse con la aparición de manifestaciones carenciales o con el agente causal de enfermedades crónicas (Hernández, 2001).

En México, un estudio de escrutinio en población abierta mostró una frecuencia global de infección por *H. pylori* del 66%, observándose que esta frecuencia se incrementó a medida que aumenta la edad de las personas. Se reporta una prevalencia de 67.8% de dicha bacteria en pacientes con sintomatología ácido-péptica enviados a estudio endoscópico. La prevalencia de *H. pylori* reportada en pacientes con úlcera péptica es de 58.3%. En otro estudio mexicano se reportó que la prevalencia de la infección por *H. pilory* en pacientes con úlceras hemorrágicas es menor que la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica no sangrante. La Secretaría de Salud informó en el año de 2005 que la úlcera péptica ocupa el 15° lugar como causa de mortalidad en individuos mayores de 65 años. En México la úlcera péptica es una de las 3 causas más comunes de hemorragia del tubo digestivo (Raña, Vilanueva, Avendaño, Noriega, & Jiménez, 2009).

Existe un acuerdo casi general en que el 90-95% de las úlceras duodenales y el 70% de las úlceras gástricas están asociadas a infección por *H. pylori*. Los factores involucrados en la virulencia de esta bacteria incluyen proteínas específicas para adherirse al epitelio gástrico, actividad ureasa y producción de fosfolipasas y citocinas. Sus consecuencias se caracterizan por la lesión epitelial y una intensa respuesta inflamatoria (Lozano, 2000).

I.2.1 Clasificación de úlceras

Según Dantree Johnson clásicamente existen tres formas de clasificar a las úlceras con base a su localización (Figura 3):

- Tipo I, el lugar frecuentemente ulcerado es la curvatura menor del estómago, cerca de la incisura *angularis*.
- Tipo II, úlceras concomitantemente gástricas y duodenales
- Tipo III, úlceras pre-pilóricas, altamente asociadas a la ingesta de anti-inflamatorios no esteroideos (Tamames Escobar, Martínez, Sánchez de Vega, & Tamames Gómez, 2000)

Con respecto a la cantidad de tejido conjuntivo dañado Carretero (2001) las clasifica en:

- Erosiones. Son lesiones superficiales redondeadas. Histológicamente la pérdida de tejido se limita a la mucosa, donde se observan restos necróticos. Por lo común estas erosiones se curan totalmente sin cicatrización.
- Aguda. La úlcera gástrica aguda difiere de una crónica debido a que el grado de erosión en la úlcera crónica afecta sólo la mucosa y submucosa sin llegar hasta la *Muscaris muscosae*
- Crónica. Pasa por ciclos de ulceración y cicatrización acompañados de mejorías clínicas.

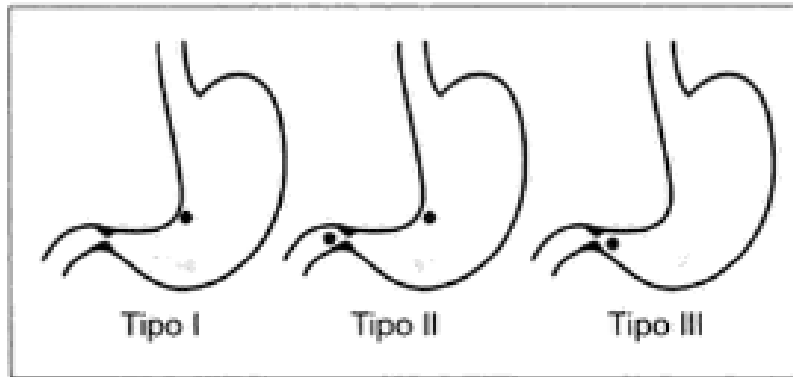


Figura 3. Esquema de la localización de la úlcera gástrica según la clasificación de Johnson (Tamames Escobar, Martínez, Sánchez de Vega, & Tamames Gómez, 2000).

I.2.2 Etiología de la úlcera péptica

La génesis de la úlcera péptica es de naturaleza multifactorial ya que diversos factores determinantes, actuando en conjunto y relacionándose entre sí, dan lugar a la enfermedad. Se considera que la úlcera péptica resulta del desequilibrio entre acciones de factores agresivos y factores defensivos-reparadores sobre la mucosa gastroduodenal (Cotillo, Rojas, & Carreño, 2004).

La úlcera sólo se produce en los lugares expuestos al ácido y al efecto dañino de las enzimas que digieren las proteínas, especialmente la pepsina desde el descubrimiento de que la infección por *Helicobacter pylori* causaba la mayoría de estas lesiones (Hospital General de México, 2016)

I.2.3 Factores determinantes de la úlcera pépticas según Cotillo, Rojas, & Carreño, (2004)

- **Ácido.** La hipersecreción de ácido en la úlcera duodenal, el síndrome de Zollinger-Ellison y la excelente respuesta de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica a los bloqueadores de receptores H₂ de histamina e inhibidores de la bomba de protones, confirman dicha posición. El control de la secreción ácida gástrica depende de estímulos nerviosos vagales, endocrinos y paracrinos.
- **Pepsina.** Se ha demostrado que el ácido es más dañino para la mucosa gastroduodenal cuando actúa en conjunto con la pepsina.

- Motilidad. Tanto en la úlcera duodenal como en la úlcera gástrica hay incremento en el reflejo duodeno-gástrico de bilis, siendo el incremento más marcado en la úlcera gástrica. Se piensa que las sales biliares y la lisolecitina, presentes en la bilis, potencian la acción agresiva del ácido sobre la mucosa gástrica.
- Defensa y reparación de la mucosa gastroduodenal. La protección de la mucosa contra la acción agresiva del ácido y la pepsina es posible gracias a varios mecanismos que, en conjunto, han recibido el nombre de “barrera defensiva de la mucosa”. El epitelio mucinoso de la superficie de la mucosa gástrica y las células calciformes de la mucosa duodenal producen moco. El moco está compuesto de glicoproteínas, las cuales al hidratarse dan lugar a un gel que cubre la mucosa impidiendo la difusión del ácido y la pepsina.

I.3 Mucosa Gástrica

I.3.1 A continuación se presentan los factores nocivos para la mucosa gástrica:

- a) *Helicobacter pylori*. Es una bacteria que desempeña un papel muy importante en la génesis de diversas formas de patología gastroduodenal (Cotillo, 2004); además de estar ligado al carcinoma gástrico y dispepsia funcional (Abdo-Francis, y otros, 2007). Cuando la bacteria coloniza el estómago, daña el epitelio mucinoso de superficie e induce infiltración de la túnica propia de la mucosa por leucocito polimorfonucleares y células redondas (Cotillo, 2004). *H. pilory* produce una variedad de enzimas (ureasa, proteasa, lipasa, fosfolipasa y otras) que atacan la capa de moco y el epitelio gástrico. Tiene particular importancia entre ellas la actividad de la ureasa, que al descomponer la urea, genera amonio y dióxido de carbono. El amonio crea un microclima de pH neutro que permite al microorganismo protegerse del ambiente bactericida del estómago y además, favorece la descomposición de la capa de moco, facilitando así la retrodifusión de ácido y la ulterior colonización por *Helicobacter pylori*. Una vez adquirida la infección, esta permanece de por vida a menos que sea tratada con antimicrobianos (Padrón & Fernández, 1998).

- b) Hipersecreción de ácido. El aumento de la secreción de ácido representa un riesgo de desarrollar una úlcera duodenal debido a que se incrementa el número de células parietales, por la alteración de los mecanismos estimuladores o inhibidores, hipersecreción de pepsina-pepsinógeno e hipersecreción ácida secundaria a la hipersecreción de pepsina (Llorens, 2000).
- c) Consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los AINE's se caracterizan por poseer en mayor o en menor medida, tres acciones: analgésica, antiinflamatoria y antitérmica. Dichos efectos terapéuticos así como los efectos adversos son debidos al mecanismo de acción que consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxygenasa (Carrasco & De Paz, 2000).

Las principales acciones citoprotectoras de las prostaglandinas se caracterizan por incrementar la secreción de moco y bicarbonato, el flujo sanguíneo, la hidrofobicidad de la membrana celular y la velocidad del recambio celular. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas adelgaza la capa protectora, lo que decrece la gradiente de pH entre la luz gástrica y la superficie epitelial; también se altera la microcirculación submucosa, aumenta la retrodifusión transcelular de hidrogeniones y se liberan radicales libres de oxígeno que son tóxicos. Al reducirse la barrera defensiva, la secreción ácido-péptica potencia el daño producido por los AINES, acrecentando las lesiones de la pared gástrica o intestinal (Frisancho, 1997).

Adicionalmente, los AINES inducen la síntesis del factor alfa de necrosis tumoral (TNE α) que junto con los leucotrienos estimulan la adhesión de neutrófilos al endotelio provocando la activación de estas células, con la consiguiente liberación de radicales libres (ROS) y proteasas, sustancias que pueden ser responsables de buena parte de las lesiones epiteliales y endoteliales inducidas por los AINE's (Quintero, 2000).

- d) Consumo de tabaco y alcohol. Estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado que el consumo de tabaco y las úlceras gástricas están

estrechamente relacionados. El fumar tabaco aumenta la producción de ácido e incrementa el flujo duodenogástrico, disminuye la producción de prostaglandinas, afecta la actividad de la sintasa del óxido nítrico, disminuye la proliferación de células epiteliales y la formación de vasos sanguíneos (Ma, Chuen, & Hin, 1999) e incrementa la secreción de bicarbonato por el páncreas lo que a su vez produciría un aumento en la secreción gástrica (Cotillo, Rojas, & Carreño, 2004). La nicotina es un alcaloide hidrosoluble que se absorbe rápidamente por el tracto respiratorio, gastrointestinal, piel y mucosas, disminuye el tono del esfínter pilórico con el correspondiente aumento del reflujo duodenal gástrico y además disminuye el moco gástrico, así como su viscosidad; por otra parte distiende el estómago por los gases que aumentan la secreción clorhidropéptica (Fernández, González, Díaz, Sarmiento, & Infante, 2000).

El alcohol etílico es tóxico para el organismo, pero consumido de forma esporádica y a dosis bajas, sus efectos son rápidamente reversibles. Dosis elevadas sobre el tubo digestivo dan lugar a trastornos de la motilidad esofágica, aparición de reflujo gastroesofágico debido a que tiene la capacidad de modificar los factores de defensa, tales como el moco y la circulación gástrica; con todas sus posibles consecuencias dando lugar a gastritis, trastornos del vaciado gástrico y diarreas. Inhibe la producción de prostaglandinas, interfiere con la producción de células epiteliales y aumenta la secreción de ácido (Estruch, 2002).

- e) Estrés. La úlcera gástrica causada por estrés es una complicación seria en humanos y animales. El mecanismo es complejo. Se sabe que la apoptosis de las células de la mucosa gástrica juega un papel importante en la ulceración gástrica (González, Mendoza, Colmenarez, Linárez, & López-Ortega, 2007).

Actualmente se sabe que la úlcera gástrica y duodenal que ocupan más del 95% de todas las úlceras se producen por los siguientes tres factores:

- Infección por *Helicobacter pylori*
- Consumo de AINES

- Enfermedad de Zollinger-Ellison

Más del 90% de los enfermos con úlcera duodenal y cerca del 80% de los pacientes con úlcera gástrica están infectados con *Helicobacter pylori* y se curan si lo logran erradicar con antimicrobianos; por otro lado los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), al inhibir la enzima cicloxigenasa producen disminución de los factores de defensa de la mucosa y el medicamento en sí produce daño directo, es por ello que son ulcerogénicos, especialmente si están infectados con *H. pylori*; es por ello que más del 99% de los casos pueden explicarse por estos dos factores. El tercer factor de prevalencia involucrado es la hipergastrinemia que se presenta si el paciente tiene la enfermedad de Zollinger-Ellison, en la que el tumor localizado en el páncreas o en el duodeno, produce una sustancia que estimula de manera muy importante la producción de jugo gástrico ácido, lo que a su vez produce úlceras múltiples (Hospital General de México, 2016).

I.3.2 Mecanismos de defensa de la mucosa gástrica

Para contrarrestar los daños producidos por los factores agresivos que dañan a la mucosa, el organismo dispone de mecanismos protectores, los cuales se dividen en factores funcionales, humorales y neuronales. Dentro de los factores funcionales se encuentran la secreción de moco, la microcirculación y la motilidad, en tanto que las prostaglandinas y el óxido nítrico corresponden a factores humorales y finalmente las neuronas sensibles a capsaicina y los grupos sulfhidrilo constituyen los factores neuronales (Arrieta, Reyes-Trejo, Reyes-Ramírez, & Sánchez-Mendoza, 2009).

a) Factores Funcionales

- Barrera moco-bicarbonato. La superficie de la mucosa gástrica está compuesta por mucina, otros lípidos y proteínas constituyen un gel continuo en cuyo interior se segrega un fluido rico en bicarbonato que proporciona un gradiente de pH protector. La barrera moco-bicarbonato es la primera línea de defensa de la mucosa gástrica y duodenal y establece un gradiente de pH con valores de 2 a 7 desde la luz gástrica a la superficie epitelial. Cualquier agente que altere significativamente esta

capa protectora, es potencialmente gastrolesivo ya que la pérdida de la integridad de la capa moco-bicarbonato facilita el paso de los hidrogeniones desde la luz a la mucosa, y la difusión de los iones sodio y potasio en sentido inverso, lesionando el epitelio (Carretero, 2001).

- Motilidad. Las principales funciones de la motilidad gástrica son: a) Permitir que el estómago actúe como depósito para la cantidad de alimento que se puede ingerir en una sola comida, b) Fragmentar el alimento en partículas más pequeñas y mezclar los alimentos con las secreciones gástricas, para comenzar la digestión, c) Vaciar el contenido gástrico en el duodeno a una velocidad controlada. La relación que existe entre la motilidad, el vaciamiento gástrico y la formación de úlceras ha sido ampliamente estudiada, y se ha observado que un vaciado gástrico demasiado rápido puede provocar úlceras duodenales, mientras que la regurgitación de contenido duodenal puede favorecer las úlceras gástricas (Quesada, Garita, & Fernández, s.f.).
- Microcirculación. La preservación de la integridad vascular gástrica y el subsiguiente mantenimiento de la circulación sanguínea es uno de los elementos clave de la citoprotección (Carretero, 2001). La microvasculatura subepitelial tiene el efecto protector más importante de la mucosa gástrica. Tiene a cargo mantener el flujo sanguíneo ininterrumpido hacia las células epiteliales, sirviendo como medio de transporte de nutrientes y productos de desecho, y es una fuente productora de prostaglandinas importante; siendo éstas las sustancias encargadas de estimular los mecanismos protectores (Díaz-Casasola, 2015).

b) Factores humorales

- Prostaglandinas. Son sintetizadas a partir de ácido araquidónico (fosfolípido de la membrana) e intervienen en una amplia variedad de funciones gastrointestinales. Todos los mecanismos de defensa son estimulados o facilitados por ellas, estos incluyen: la secreción granular, citoprotección,

motilidad y angiogénesis. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por agentes antiinflamatorios no esteroideos o la neutralización de las prostaglandinas endógenas por anticuerpos específicos resultan en la formación de úlceras gástricas e intestinales (Tornawski, 1995). Debido a que las prostaglandinas no se pueden almacenar, el estómago las produce de manera continua siendo la PGE2 la principal de las prostaglandinas formada por el estómago humano, de manera que las de la serie E y sus análogos sintéticos pueden inhibir la secreción de ácido, estimular la secreción de bicarbonato y mucosa, alterar el flujo sanguíneo y la motilidad (Wallace, McCready, Chin, Track, & Cohen, 1984).

- Óxido Nítrico. El endotelio microvascular genera vasodilatadores tales como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), que protegen a la mucosa gástrica y se oponen a la acción dañina de la mucosa de los vasoconstrictores, como leucotrieno C4' tromboxano A2 y endotelina.

La distensión del estómago estimula la secreción de ácido, proceso que es modificado por el NO endógeno, que es liberado a través de la vía colinérgica, acarreado un efecto negativo sobre la secreción ácida (Tornawski, 1995). Además Delgado (2015) reporta que incrementa el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, favoreciendo la producción de moco y el efecto citoprotector.

c) Factores Neuronales

- Neuronas sensibles a capsaicina. Mozsik y col. (2007) señalaron que la capsaicina activa los receptores vanilloides expresados por un subgrupo de neuronas nociceptivas aferentes primarias, estos receptores están ligados a canales iónicos que son susceptibles a ser estimulados en la mucosa gástrica y que estarían relacionados con la actividad antiulcerosa del *Capsicu*. Las neuronas sensibles a capsaicina forman el arco aferente de reflejo autonómico que controla las funciones secretora y motora del estómago creándose condiciones favorables para la restitución (como se cita en Delgado, 2015, p. 144).

- Grupos sulfhidrilo. Generalmente la progresión del daño en la mucosa gástrica se acompaña por un decrecimiento en la concentración de grupos sulfhidrilos. Dichos grupos protegen a la mucosa gástrica, ya que participan en la producción de moco, además se unen a los radicales libres y de esta forma evitan su acción nociva. Además inhibe las lesiones gástricas producidas por AINES (Arrieta, Reyes-Trejo, Reyes-Ramírez, & Sánchez-Mendoza, 2009).

I.4 Fármacos empleados en el tratamiento de la úlcera gástrica

El enfoque moderno para el tratamiento de la úlcera gástrica, consiste en inhibir la secreción ácida del estómago y promover la gastroprotección teniendo como objetivos: el alivio del dolor, estimular el proceso de cicatrización, prevenir las recidivas y complicaciones de la enfermedad (Cotillo, Rojas, & Carreño, 2004).

I.4.1 Antiácidos

Se utilizan como tratamiento inicial para controlar el dolor y ardor estomacal. Su efecto esta dado a través de neutralizar directamente el ácido que se encuentra en el estómago, lo que eleva el pH gástrico, además de inhibir las enzimas gástricas, que se interrumpe en su totalidad a pH 5. Administrados en tiempo y cantidad suficiente pueden conseguir la cicatrización de las úlceras duodenales, aunque no son tan efectivos para las úlceras gástricas (Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008). Desde el punto de vista químico se diferencian dos grupos de antiácidos: los óxidos e hidróxidos de metales di-trivalentes (aluminio y magnesio en especial) y las sales de ciertos cationes comunes; que ante la presencia de ácido clorhídrico del jugo gástrico son desplazados por el cloro para formar cloruros más la formación de agua y bióxido de carbono (Florez, Armijo, & Villa, 1998).

I.4.2 Inhibidores de la bomba de protones

Según Bruton, Lazo, & Parker (2007) los supresores más potentes de la secreción gástrica de ácido son los inhibidores de la bomba de protones ya que disminuyen la producción diaria de ácido de 80 a 95%. Son profármacos que requieren activarse en un ambiente ácido. Luego de la absorción, el profármaco se desplaza las células parietales del estómago y se acumula en los canículos secretores de ácido donde es activado para la formación de una sulfonamida tetracíclica catalizada, atrapando al fármaco de tal manera que no pueda retrodifundirse a través de la membrana canalicular. Posteriormente la forma activada se une covalentemente con los grupos sulfhidrilo de cisteínas en la bomba H^+ , K^+ -ATPasa, inactivando de manera irreversible a la bomba.

Algunos compuestos pertenecientes a esta familia son el lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, omeprazol, siendo éste último el compuesto principal de esta familia (Florez, Armijo, & Villa, 1998).

I.4.3 Antagonistas de los receptores de histamina tipo H_2

Desde su aparición en 1970 hasta lo principio de 1990 los antagonistas de los receptores H_2 fueron los fármacos más prescritos en el mundo en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica (Katzung, Masters, & Trevor, 2010). Los antagonistas del receptor histamínico H_2 inhiben la acción de la histamina de manera competitiva por su unión a los receptores H_2 en la membrana basolateral de las células parietales inhibiendo la secreción ácido gástrica. Además reducen la secreción ácida estimulada por los alimentos en un 90% y favorece la cicatrización de las úlceras duodenales. Los fármacos más empleados son la cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina (Rang, Dale, Ritter, & Flower, 2008).

I.4.4 Fármacos protectores de la mucosa

Se utilizan en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido y en la profilaxis de las lesiones de la mucosa gastroduodenal producidas por AINE's (Florez, Armijo, & Villa, 1998). Según Katzung, Masters, & Trevor (2010) a estos fármacos

también se les denomina “citoprotectores”, y su función es estimular los mecanismos protectores de la mucosa o formar una barrera física en la superficie de la úlcera. Los fármacos más utilizados que pertenecen a esta categoría son: compuestos de bismuto, sucralfato y misoprostol.

I.5 Plantas con actividad antiulcerosa

Numerosos productos naturales han sido evaluados como agentes terapéuticos para el tratamiento de una variedad de enfermedades, incluyendo la úlcera péptica. Se ha registrado una considerable investigación farmacológica sobre la actividad antiulcerosa de algunos compuestos. Los objetivos ideales de tratamiento de la enfermedad de úlcera péptica son aliviar el dolor, curar la úlcera y retrasar la recurrencia de úlceras. Alrededor del 70% de los pacientes con úlcera péptica están infectados por *Helicobacter pylori* y la erradicación de este microorganismo parece ser curativo para esta enfermedad (Gadekar, Singour, Chaurasiya, Pawar, & Patil, 2010).

Entre las plantas que se ha demostrado que tienen efecto antiulceroso se encuentran las siguientes:

I.5.1 Bugambilia (*Bougainvillea glabra Choisy*)

La *Bougainvillea glabra Choisy* (Nyctaginaceae), conocida como buganvilla o bugambilia, es una planta herbácea que se cultiva principalmente con fines ornamentales. Entre los constituyentes conocidos de la planta se encuentran el pinitol, betacianina, flavonoides, taninos y alcaloides. Se afirma que las hojas tienen efectos antiinflamatorios. La úlcera gástrica es a menudo una enfermedad crónica que puede durar entre 10 y 20 años y que se caracteriza por episodios repetidos en los que alternan períodos de cicatrización con otros de agravamiento. Los extractos de esta planta podrían evitar estos episodios. Otros estudios han demostrado que los flavonoides, saponinas, taninos y aceites volátiles de algunas plantas presentan una evidente actividad antiulcerosa (Edwin, Sheeja, Toppo, Tiwari, & Dutt, 2007).

I.5.2 Papaya (*Carica papaya L.*)

La papaya es una planta de la familia de las caricáceas de rápido crecimiento, tropical, semi-leñosa. El tallo es simple, recto y hueco y contiene prominentes cicatrices de las hojas. El látex de la papaya es muy útil para la curación de la dispepsia y se aplica externamente a las quemaduras y escaldaduras. La fruta y las semillas tienen actividades antihelmínticas. Contiene muchos compuestos biológicamente activos, dos compuestos importantes son la quimopapaína y la papaína, que son ampliamente conocidos como útiles para los trastornos digestivos y trastornos del tracto gastrointestinal.

La papaya es básicamente un agente que ayuda en el proceso digestivo, las hojas del árbol, así como el fruto, tanto maduro y crudo, se utilizan con fines medicinales para ayudar a la digestión. La savia lechosa blanca producida por el tronco del árbol de la papaya, es también un remedio útil y se aplica externamente para acelerar la curación de las abrasiones, úlceras, forúnculos, verrugas y crecimiento canceroso. Por otro lado, una infusión preparada con las flores de la planta, se puede utilizar para estimular la menstruación. La decocción preparada hirviendo la fruta madura en el agua, es útil para curar la diarrea y la disentería duradera entre los niños. Mientras que la papaya cruda contiene una sustancia blanca lechosa llamada papaína, la fruta madura es moderadamente laxante y ayuda en el movimiento de los intestinos. Las hojas del árbol de la papaya son útiles también, ya que a menudo se utilizan para curar las heridas y lesiones (Gadekar, Singour, Chaurasiya, Pawar, & Patil, 2010).

I.5.3 Achiote (*Bixa Orellana*)

El achiote pertenece a la familia Bixaceae, es una planta originaria de América tropical, se cultiva extensamente en todas las regiones tropicales del mundo. Estudios realizados científicamente refieren propiedades como la diurética, antidisentérica, antivenérea, hipoglicemiante y antiinflamatorio prostático; en las zonas de cultivo, los pobladores refieren el conocimiento ancestral medicinal de las hojas para tratar las enfermedades del hígado y del estómago como antiulceroso; estas propiedades han

sido estudiadas en décadas pasadas por algunos investigadores (Huamán, Sandoval, Arnao, & Béjar, 2009).

I.5.4 Plátano manzano (*Musa paradisiaca* L.)

Es una planta arborescente de 1 a 3m de altura, con follaje vistoso. Las flores masculinas y femeninas están organizadas en una espiga con racimos de color rosado, los pétalos son ondulados. Los frutos parecen dedos de manos sobrepuestas, primero son verdes y después se tornan amarillos o rojos. Esta planta es nativa de la India. Habita en clima cálido desde el nivel del mar hasta los 600m, y es ampliamente cultivada en los trópicos de América. En la hoja se han detectado esteroides, el triterpeno cicloeuncalenol y el flavonoide ácido vainillínico. Varios reportes han comprobado la actividad antiulcerosa del fruto de esta planta, utilizando ratas o cobayos como animales de experimentación a los que se les indujo úlceras por medios, de tratamientos con ácido acetilsalicílico, histamina, indometacina, fenilbutazona o cisteamina. Se evaluó también con resultados positivos de actividad antiulcerosa, una fracción cromatográfica obtenida de los frutos, utilizando ratas, administradas por vía intragástrica, a la dosis de 30mg/kg. El jugo del fruto administrado a adultos humanos por vía oral, provocó la estimulación de la secreción gástrica (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009).

I.5.5 Caléndula (*Calendula officinalis*)

Es una planta compuesta o Asteracea oriunda de Asia y Europa. Emite tallos erectos, algo ramificados en la parte superior, de 30 a 60 cm de altura. Cabezuelas florales terminales, solitarias, vistosas de 3.5 a 5 cm de diámetro; los radios planos, extendidos, desde amarillo pálido a naranja brillante. Contiene caedulina, resina y pigmento rojo (Lifchitz, 2006).

Se considera que tiene las siguientes propiedades:

- Colerética, aumenta la producción de bilis en el hígado y resulta indicada en casos de congestión o insuficiencia hepática.

- Antiulcerosa, tiene la capacidad de cicatrizar las úlceras del estómago y duodeno. Su efecto es más intenso si se asocia con la ortiga y la verónica. Por su efecto cicatrizante y antiinflamatorio, también resulta efectiva en los casos de gastritis (inflamación del estómago), gastroenteritis y vómitos.
- Antiinflamatoria, antiséptica y cicatrizante, es una de las plantas que más destaca por su propiedad vulneraria, esto es, curadora de heridas y contusiones. Aplicada localmente acelera notablemente la curación de heridas, inclusive las infectadas, así como de úlceras de la piel, quemaduras, furúnculos y eccemas. Aplicada sobre las articulaciones tiene acción antirreumática (Pamplona, 2006).

I.6 Tithonia (*Tithonia diversifolia*)

Tithonia diversifolia (Figura 4) es una planta herbácea de la familia Asteracea, originaria de Centro América (Nash & Williams, 1976). Tiene un amplio rango de adaptación, tolera condiciones de acidez y baja fertilidad en el suelo, es además una especie con buena capacidad de producción de biomasa, rápido crecimiento y baja demanda de insumos y manejo para su cultivo. Presenta características nutricionales importantes para su consideración como especie con potencial en alimentación animal (Ríos, 1998).



Figura 4. *Tithonia diversifolia* (Hanán & Mondragón, 2006)

Martínez (1979) menciona que los sinónimos de *Tithonia* son *Mirasolia diversifolia* y otros nombres comúnmente utilizados son mirasol, árnica, tanchiche, gigantón, rayo del sol, botón de oro en Sudamérica (citado por Hanán & Mondragón, 2006).

I.6.1 Descripción botánica y clasificación

Es una planta herbácea de 1.5 a 4.0 m de altura, con ramas fuertes, hojas alternas, pecioladas de 7 a 20 cm de largo y 4 a 20 cm de ancho. Presenta 3 a 5 lóbulos profundos cuneados, decurrentes en su mayoría en la base del pecíolo, bordes aserrados, pedúnculos de 4 a 20 cm de largo, lígulas amarillas a naranja de 3 a 6 cm de longitud y corolas amarillas de 8 mm de longitud.

- Hojas. Alternas, pecioladas, de hasta 20 cm de largo y de ancho, generalmente divididas en 3 a 5 lóbulos profundos, con dientes redondeados en el margen, con la base a veces algo trunca que se continua con el pecíolo largo y angosto, en cuya base se amplía en 2 lóbulos pequeños; la cara superior cubierta de pelos de base hinchada, generalmente con abundantes pelillos (a veces sin pelillos) y con puntos glandulares en la cara inferior.
- Inflorescencia. Varias cabezuelas grandes, agrupadas, o bien solitarias, sobre pedúnculos fuertes de hasta 20 cm de largo, y a veces cubiertos de pelillos, hinchados abajo de la cabezuela.
- Frutos y semillas. El fruto es seco y no se abre (indehiscente), contiene una sola semilla, se le conoce como aquenio (o cipsela), es oblongo, de hasta 6 mm de largo, cubierto de pelillos recostados sobre su superficie, en el ápice del fruto se presenta una estructura llamada vilano que consiste en 2 aristas (raramente ausentes) desiguales de hasta 4 mm de largo, además de 6 a 10 escamas de hasta 2.5 mm de largo, unidas en la base e irregularmente divididas en su margen superior en segmentos muy angostos.

Pertenece a la clase de Magnoliopsida (dicotiledóneas). Subclase Asteridae y orden Asterales (Nash & Williams, 1976).

I.6.2 Origen y Distribución

La familia Asteracea posee unas 15.000 especies distribuidas por todo el mundo. El género *Tithonia* comprende diez especies originarias de Centro América. *Tithonia diversifolia* fue introducida a Filipinas, la India y Ceilán. También se registra en México, Guatemala, Honduras, Salvador, Costa Rica, Panamá, Cuba, Venezuela y Colombia. Villaseñor y Espinosa (1998) mencionan que en México se ha registrado en Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz y Yucatán (citado por Hanán & Mondragón, 2006).

I.6.3 Usos

Se cultiva ampliamente como ornamental en los trópicos. La decocción de las hojas, que contienen un aceite amargo, se usa algunas veces como remedio para la malaria y como tratamiento para el eczema de la piel de animales domésticos. Se sabe que tiene efectos antiinflamatorios. Debido a su rápida producción de biomasa, se promueve como cultivo para los siguientes usos:

- forraje
- melífera
- abono verde
- el mejoramiento de suelos degradados, sobre todo para mejorar la adsorción de fósforo (P) y combatir a la erosión.

Además es una fuente posible de carotenoides para alimentos de gallinas que se utiliza para pigmentar las yemas y para controlar hormigas arrieras, esto es efectos insecticidas. En Costa Rica, al evaluar especies identificadas por agricultores como favorables para la producción de frijol, se encontró que éstas tenían altos contenidos foliares de fósforo, calcio y potasio (más de 2500 ppm). De las especies identificadas, se encontró que *T. diversifolia* presenta los mayores contenidos de fósforo. *T. diversifolia* puede jugar un papel muy importante en la depuración de nutrientes lábiles del suelo que de otra forma se perderían por lixiviación. En el caso del fósforo, la asociación con micorrizas puede estar cumpliendo un rol importante en su movilización. Este hecho además de la baja o nula demanda de capital o laboreo, es interesante en

especial cuando estos recursos son escasos. Es así como se puede cambiar el concepto de barbechos con malezas al de abono verde o cultivo de cobertura.

En la provincia de Bukidnon, Filipinas, *T. diversifolia* es utilizada para recuperar y mejorar áreas invadidas por el pasto *Imperata cylindrica*. La sombra de *T. diversifolia* controla el pasto en un año. Al final del segundo año, se cortan las plantas de *Tithonia* y se siembra un nuevo cultivo sin necesidad de aplicar fertilizantes ni arar, porque se mejoran las propiedades físicas del suelo (Ríos, 1998).

I.6.3.1 Alimentación animal

Tithonia diversifolia es apreciada por los apicultores como fuente de néctar en Luzon, Filipinas y en la zona cafetera de Colombia. El apiario se rodea con una franja ancha de *T. diversifolia*, sembrada a partir de estacas a 1 m de distancia. Se determinan tres anillos de corte, los cuales se cosechan en forma escalonada con un intervalo de 4 meses entre ellos, estableciendo una frecuencia anual de corte a las plantas. De esta manera hay disponibilidad de flores todo el año para la alimentación de las abejas y el cultivo cumple también con las funciones de rompevientos y protección del apiario. La biomasa producida por las plantas se deja en el sitio, para su descomposición e incorporación lenta al suelo. En este cultivo el manejo es mínimo, no se aplican agroquímicos; existiendo en Restrepo, Valle del Cauca en Colombia, un cultivo con diez años de edad, en buen estado, bajo este sistema de mínimo manejo y sin aplicación de agroquímicos. En el estado de Carabobo (Venezuela) la miel producida a partir de estas flores, alcanza un mayor precio (Ríos & Salazar, 1995).

Cairns (1997) menciona que se utiliza para alimentación de cabras en un sistema de corte y acarreo en Mindanao, Filipinas. El estiércol de los animales se aplica en los callejones del cultivo. Este sistema combina los beneficios de la producción pecuaria, el ciclaje eficiente de nutrientes y la conservación de suelos. También se aprovecha para el ramoneo de ovejas y, en Luzón, algunos agricultores esparcen hojas de *T. diversifolia* en los estanques para ser consumida por tilapias. Adicionalmente en Indonesia y Filipinas se han realizado ensayos con resultados promisorios, al incorporar hojas de esta especie en raciones para alimentación de gallinas. Sin

embargo, Solarte (1994) menciona que se encuentran registros de *Tithonia* como parte de la dieta de cerdos en mezcla con otros forrajes como nacedero (*Trichanthera gigantea*), plátano (*Musa sp.*), cidra (*Chayota edulis*) y otros recursos locales. También en Colombia, se ha observado en fincas campesinas como componente de la dieta de conejos, curíes (*Cavia porcellus*), cerdos y vacas. También se ha suministrado a búfalos (citado por Ríos, 1998).

I.6.3.2 Atracción de insectos

En una parcela de alta diversidad (cultivos de 10 o más especies en asociación), en Buga (Colombia), en donde se establecieron plantas alimenticias (fríjol de diferentes variedades, yuca, maíz, plátano, papaya y hortalizas), forrajeras (caña y nacedero). En este arreglo, *T. diversifolia* cumplía funciones de atracción y fuente de alimento para insectos, entre ellos polinizadores, productores de miel y controladores biológicos. Estas funciones son vitales para la producción sin agroquímicos, pues permite que el sistema alcance un equilibrio entre poblaciones de insectos y otros artrópodos, para producir con un mínimo impacto ambiental (Ríos, 1994).

También se establece en policultivo asociada con maíz, yuca (*Manihot sculenta*), canavalia (*Canavalia ensiformis*), y crotalaria (*Crotalaria juncea*); en este caso *T. diversifolia* se siembra alrededor de la parcela, con el propósito de atraer insectos benéficos dejando florecer algunas plantas y, producir forraje cortando las otras antes de floración (Ríos, 1997).

I.6.3.3 Usos medicinales

En Cobán, Alta Verapaz (Guatemala), se registra el uso de las hojas en cocción como remedio para la malaria y en el tratamiento de eczema y lastimaduras de la piel de animales domésticos (Nash & Williams, 1976).

Roig (1974), citado por Ríos & Salazar, (1995) menciona que en Cuba se utilizan las hojas en maceración con alcohol como si fuera árnica

En Colombia, en la zona del Pacífico (Valle del Cauca), se utilizan las hojas en cocción para el pasmo o frío y como medicina para problemas del hígado. En Venezuela, se utiliza en salud animal para disminuir los abortos y canibalismo en conejos, también

para depurar y arrojar la placenta, se suministra a las conejas 2 o 3 días antes del parto y 5 a 8 días después del parto. Los productores dicen que además se mejora la lactancia (Ríos, 1997).

I.7 Diversas formas de inducción de úlceras

- Inmovilización. Koyunco (2002) ha reportado que la inmovilización del animal es una condición estresante utilizada para inducir daño gástrico, al evaluar el efecto de la hormona tiroidea sobre la úlcera gástrica (González, Mendoza, Colmenarez, Linárez, & López-Ortega, 2007).
- Inducción de lesiones gástricas en ratas, empleando etanol absoluto y HCl 0,6 N como agentes inductores (Arroyo, et al., 2009), indometacina, ácido acetilsalicílico (Delgado, Flores, & Villalobos, 2015).
- Baja temperatura. Es una de las condiciones de estrés más empleada. Ratas hembras Sprague-Dawley colocadas a 4°C por 2 horas muestran un aumento significativo del grosor de la pared gástrica al compararlas con las ratas controles (González, Mendoza, Colmenarez, Linárez, & López-Ortega, 2007).
- Modelo de inducción de úlcera gástrica por ligamento pilórico
Los animales se someten a anestesia por inhalación con éter. Se realiza una incisión de 2 cm. de longitud en el tercio anterior de la línea media abdominal, localizándose el estómago y ligando el esfínter pilórico con un punto de sutura, simultáneamente, a la intervención quirúrgica. La pared abdominal debe ser cerrada y seis horas después se extrae el estómago; se centrifuga el contenido gástrico y finalmente se determina el volumen gástrico (ml) y el pH del mismo (Delgado, Flores, & Villalobos, 2015).

Las lesiones gástricas inducidas por indometacina, etanol y estrés son otros modelos representativos de la enfermedad ulcerosa gástrica en el humano (Silen, 1988).

La rata ha sido utilizada como modelo experimental para la inducción de úlceras gástricas, mediante la exposición a situaciones de estrés, debido a que se le puede mantener en condiciones estandarizadas de manejo, y los resultados obtenidos pueden en cierta medida ser extrapolados a otras especies animales y aún al humano (González, Mendoza, Colmenarez, Linárez, & López-Ortega, 2007).

II. JUSTIFICACIÓN

La incidencia de la población en México con respecto a problemas gastrointestinales es muy común, específicamente de padecimientos como lo son las úlceras. Sin embargo a lo largo del tiempo se ha tomado como una alternativa para el tratamiento de diversas enfermedades de forma natural, eficaz y no originando efectos secundarios significativos a la herbolaria, entonces se propone evaluar el posible efecto gastroprotector utilizando el extracto de la hoja de *Tithonia diversifolia*, que de acuerdo al conocimiento popular se utiliza para el tratamiento de úlceras.

III. HIPÓTESIS

Si se sabe que según la medicina tradicional la planta *Tithonia diversifolia* se considera útil en el tratamiento de úlceras gástricas, entonces se espera que presente un efecto protector gástrico en úlceras inducidas mediante agentes químicos en rata.

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo general

Determinar el efecto anti-ulcerante gástrico de los extractos de *Tithonia diversifolia* en ratas tratadas con ácido acético y etanol.

IV.2 Objetivos particulares

- Obtener el extracto acuoso, hexánico, cloruro de etileno, acetato de etilo y metanol de las hojas de *Tithonia diversifolia*.
- Realizar el análisis fitoquímico de los extractos acuoso, hexánico, cloruro de etileno, acetato de etilo y metanol de *Tithonia diversifolia*.
- Inducir úlceras gástricas en rata cepa Wistar por administración de ácido acético y etanol.
- Evaluar el efecto protector gástrico de las hojas de *Tithonia diversifolia* de los extractos antes mencionados.
- Cuantificar las úlceras gástricas y mediante el análisis histológico determinar la profundidad de la úlcera.

V. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la colecta de la planta *Tithonia diversifolia* en Malinalco, Estado de México. Se dejó secar durante dos semanas y se procedió a moler las hojas. Una vez molidas se pesaron 750g de la planta y se extrajo en un percolador utilizando como primer disolvente hexano (3 litros) se dejó reposar durante 72hrs. y se llevó a destilación simple. El disolvente recuperado se volvió a adicionar al percolador y la fracción obtenida del extracto se pasó a un frasco. Este procedimiento se repitió tres veces más, hasta obtener 4 fracciones de extracto, que se llevaron a sequedad. Posteriormente se realizó el mismo procedimiento utilizando cloruro de etileno, acetato de etilo y metanol. Una vez obtenidos los extractos se procedió a realizar el análisis fitoquímico preliminar para determinar la presencia de alcaloides, flavonoides, cumarinas, saponinas, quinonas, azúcares reductores y taninos (Berdeja, et al., 2014).

V.1 Actividad Farmacológica

Se formaron 8 lotes de 5 ratas cada una, utilizando el método de la culebra japonesa. Se dejaron en ayuno por 48 horas antes del experimento. Las dosis para cada extracto son de 200mg/kg de cada extracto y de cimetidina 25mg/g, siendo éste último el fármaco de referencia.

Lote 1. Control

Lote 2. Control positivo

Lote 3. Extracto hexánico

Lote 4. Extracto acetato de etilo

Lote 5. Extracto cloruro de etileno

Lote 6. Extracto metanol

Lote 7. Extracto acuoso

Lote 8. Cimetidina

Se administró a cada lote el extracto correspondiente y la cimetidina, una hora después se indujo la formación de úlceras:

- Ácido acético. Se administró por vía intragástrica a todos los lotes ácido acético al 20% (μL por gramo de peso de cada rata)
- Etanol. Se administró vía intragástrica etanol al 70%, 1mL/200g de peso corporal

En el caso del ácido acético, después de 2 horas de su administración se procedió a sacrificar a todas las ratas de los lotes obteniendo el estómago de cada rata para cuantificar la aparición de úlceras.

Con respecto a la administración de etanol, una hora después se procedió a sacrificar a las ratas obteniendo el estómago para observar el número de úlceras formadas y medirlas.

Los estómagos obtenidos se conservaron en formol al 10% para ser utilizados posteriormente en el estudio histológico

V.2 Estudio histológico

Técnica: Hematoxilina-Eosina

Los estómagos obtenidos recibieron el siguiente tratamiento:

- Fijación: se colocan los tejidos en formol al 10%
- Lavado con agua de llave
- Deshidratación: mediante cambios en alcoholes de concentración creciente (35%, 50%, 75%, 85%, 96-I, 96-II, 96-III, absoluto I, absoluto II, absoluto III) seguido de alcohol isobutilíco I y II.
- Celoidina 48hrs.
- Transparentación con tolueno fenicado.
- Inclusión en parafina para formar bloques de tamaño adecuado de acuerdo a la muestra.
- Se efectuaron cortes de 6 y 8 μm en un micrótopo para cortes en parafina.
- Montaje de los cortes obtenidos en portaobjetos utilizando solución Ruyter como adhesivo y para extenderlos se colocaron en una platina caliente

- Desparafinación con Xileno I y II.
- Hidratación con cambios en alcoholes de concentración decreciente (mezcla Alcohol absoluto-Xileno 1:1, Alcohol absoluto, 96°, 85°, 70°, 50° y agua.
- Tinción con Hematoxilina
- Lavado con agua de la llave para eliminar el exceso del colorante,
- Diferenciación con alcohol ácido.
- Viraje con agua amoniacal.
- Coloración de contraste con Eosina.
- Deshidratación con alcoholes de concentración creciente (96° I y II, Absoluto I y II, Xileno I, II y III).
- Montaje con resina sintética (Entellan).
- Observación de las preparaciones en el microscopio para la obtención de resultados (Ross & Pawlina, 2008).

VI. RESULTADOS

VI.1 Análisis fitoquímico de Tithonia

Tabla1. Resultados obtenidos del análisis fitoquímico al probar los extractos metanólico, acuoso, acetato de etilo, cloruro de etileno y hexano de tithonia con los reactivos correspondiente a cada metabolito secundario.

	Alcaloides	Flavonoides	Cumarinas	Saponinas	Quinonas	Azúcares Reductores	Taninos
Metanol	-	+	+	+	+	-	-
Acuoso	-	-	-	+	-	-	+
Acetato de etilo	-	+	-	-	-	-	-
Cloruro de etileno	-	+	-	-	-	-	-
Hexano	-	+	-	-	-	-	-

VII.2 Análisis estadístico

Tabla 2. Resultados obtenidos en la inducción de úlceras con ácido acético en rata utilizando diferentes extractos de *Tithonia diversifolia*

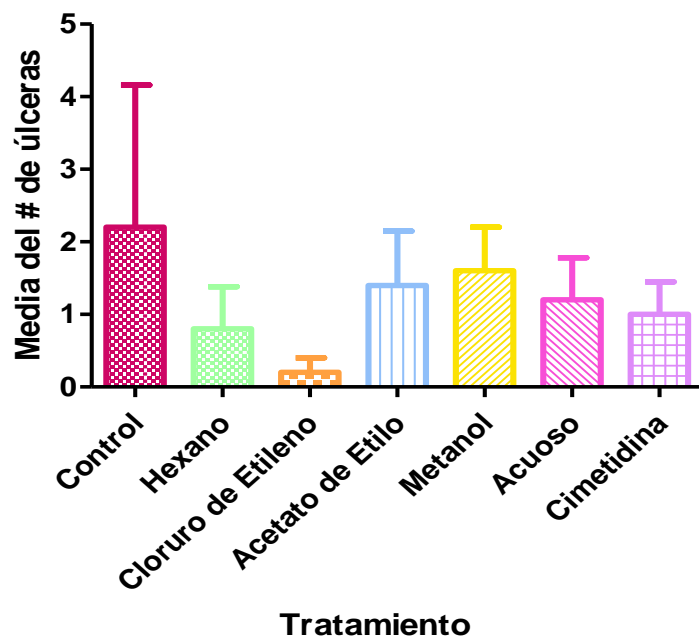
LOTE	DOSIS	NÚMERO DE ÚLCERAS TOTALES	MEDIA DEL # DE ÚLCERAS	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	INHIBICIÓN* (%)
Control Positivo	0.001mL/Kg	11	2.2	4.382	-
Hexano	200g/Kg	4	0.8	1.304	86.36%
Cloruro de Etileno	200g/Kg	1	0.2	0.4472	94.31%
Acetato de Etilo	200g/Kg	7	1.4	1.673	63.63%
Metanol	200g/Kg	8	1.6	1.342	44.31%
Acuoso	200g/Kg	6	1.2	1.304	53.40%
Cimetidina	25mg/Kg	5	1.0	1.000	48.86%

El porcentaje de inhibición de úlceras se calculó con la siguiente fórmula

$$*UI_{control}-UI_{tratada}/UI_{control} \times 100$$

UI=suma de las longitudes de todas las lesiones por cada estómago

Inducción de úlceras con Ácido acético



Gráfica 1. Gráfica de la media del número de úlceras desarrolladas utilizando ácido acético AL 20% como ulcerante y los siguientes tratamientos de protección: E. Hexano, E. Cloruro de etileno, E. Acetato de Etilo, E. Metanol, E. Acuoso, Cimetidina. $P < 0.05$

Las diferencias en los valores medios entre los grupos de tratamiento no son suficientes para excluir la posibilidad de que la gran diferencia se debe a la variabilidad del muestreo aleatorio; no hay una diferencia estadísticamente

Tabla 3. Resultados obtenidos en la inducción de úlceras con etanol al 70% utilizando diferentes extractos de *Tithonia diversifolia* en rata

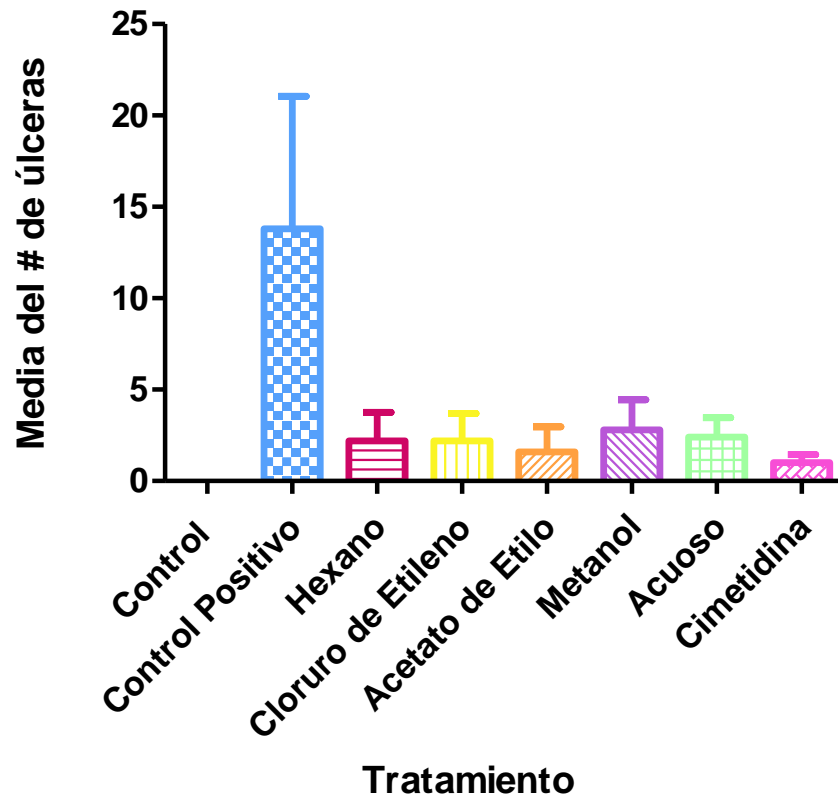
LOTE	DOSIS	NÚMERO DE ÚLCERAS TOTALES	MEDIA DEL # DE ÚLCERAS	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	INHIBICIÓN* (%)
Control Positivo	0.001mL/Kg	69	13.8	16.2080	-
Hexano	200g/Kg	11	2.2	3.4928	77.78%
Cloruro de Etileno	200g/Kg	11	2.2	3.3466	81.11%
Acetato de Etilo	200g/Kg	8	1.6	3.9496	88.88%
Metanol	200g/Kg	14	2.8	3.7014	68.88%
Acuoso	200g/Kg	12	2.4	2.4083	75.56%
Cimetidina	25mg/Kg	5	1.0	1.000	92.22%

El porcentaje de inhibición de úlceras se calculó con la siguiente fórmula

$$*UI_{control} - UI_{tratada} / UI_{control} \times 100$$

UI=suma de las longitudes de todas las lesiones por cada estómago

Inducción de úlceras con Etanol



Gráfica 2. Gráfica de la media del número de úlceras inducidas con etanol al 70%, y diferentes tratamientos de protección: E.Hexano, E. Cloruro de etileno, E. Acetato de Etilo, E. Metanol, E. Acuoso, Cimetidina. ($P = 0,149$)

VI.3 ESTUDIO HISTOLÓGICO

VI.3.1 Tratamiento con ácido acético al 20%, como agente ulcerante

En el análisis de los cortes histológicos correspondientes a los estómagos de las ratas tratadas con el ácido acético al 20 %, como agente ulcerante y con tratamiento previo con los diferentes extractos de *Tithonia diversifolia*, se observaron característicamente algunas alteraciones a nivel de la mucosa gástrica.

Histológicamente la pared del estómago se observa constituida por la mucosa, submucosa, muscular externa y serosa (Fig. 5).

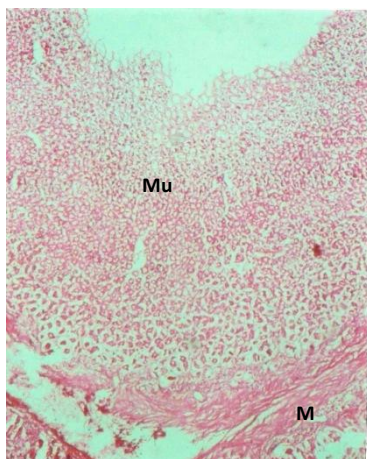


Figura 5. Estómago de rata tratada con vehículo, utilizado para los extractos no polares (aceite vegetal). Mu, mucosa; M, capa muscular. Hematoxilina-Eosina. 100X.

Particularmente en las ratas tratadas con el ácido acético al 20% como agente ulcerante, se observó que característicamente en los cortes histológicos de los estómagos, se localizaron a nivel de la mucosa gástrica, lesiones de erosión superficial (Fig. 6).

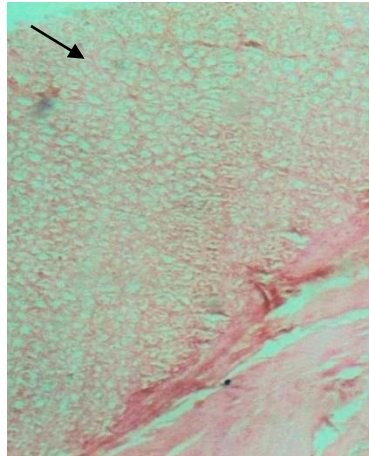


Figura 6. Estómago de rata tratada como testigo, utilizando como agente ulcerante ácido acético al 20%. Daño en la mucosa (flecha). Hematoxilina-Eosina 100X.

Histológicamente se observó que en el estómago de las ratas tratadas con el extracto acuoso de *Tithonia diversifolia* en la dosis de 200mg/Kg, como agente protector, la presencia de lesiones erosivas en la mucosa gástrica, además algunas acumulaciones de neutrófilos (Fig. 7).

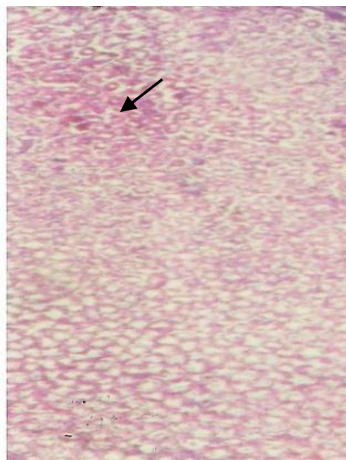


Figura 7. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto acuso de *Tithonia diversifolia* con una dosis de 200mg/Kg. Acumulación de leucocitos. Grado de lesión leve. H-E 100X.

En las ratas tratadas con Cimetidina como agente protector, se observó que histológicamente la pared del estómago, mostró las siguientes capas características: la mucosa, submucosa, muscular externa y serosa; en las cuales no se localizó ninguna lesión (Fig. 8).



Figura 8. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con cimetidina, como agente protector, se observó sin daño. Hematoxilina-Eosina. 100X.

Las ratas tratadas con el extracto hexánico de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg, característicamente presentaron en la mucosa gástrica, numerosas erosiones de poca profundidad (Fig. 9).

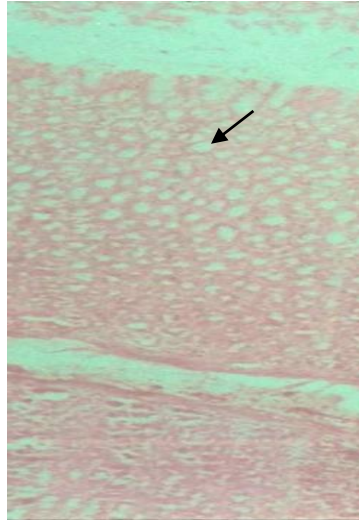


Figura 9. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto hexánico de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg. Daño leve en la mucosa (flecha), grado de lesión agudo. Hematoxilina-Eosina. 100X.

La pared del estómago de ratas tratadas con el extracto de Cloruro de etileno de *Tithonia diversifolia*, como agente protector; se caracterizó por presentar las diferentes capas constituidas normalmente, ya que no se localizó ninguna lesión (Fig. 10).



Figura 10. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto de cloruro de etileno de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg. Sin daño. Hematoxilina-Eosina. 100X.

En los cortes histológicos de los estómagos de ratas tratadas con el extracto Acetato de etilo de *Tithonia diversifolia*, se observaron a nivel de la mucosa gástrica lesiones poco profundas distribuidas en zonas amplias (Fig. 11).

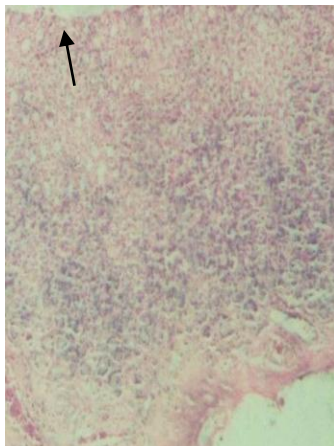


Figura 11. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto de Acetato de etilo de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg, grado de lesión leve en la mucosa (flecha). Hematoxilina-Eosina 100X.

Histológicamente se observó que la pared del estómago de las ratas tratadas con extracto Metanólico de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg, como agente protector, presentó erosiones a nivel de la mucosa gástrica (Fig. 12).

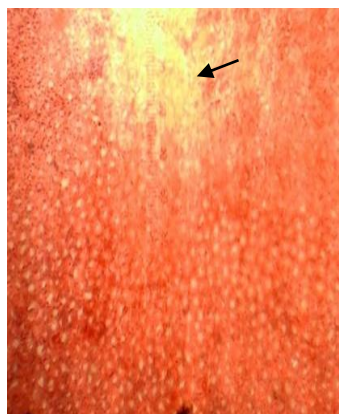


Figura 12. Estómago de rata ulcerada con ácido acético al 20% y tratada con extracto metanólico de *Tithonia diversifolia* con dosis de 200mg/Kg. Daño en la mucosa (flecha), grado de lesión leve. Hematoxilina-Eosina. 100X.

VI.3.2 Tratamiento con etanol del 70%, como agente ulcerante

En el análisis de los cortes histológicos correspondientes a los estómagos de las ratas tratadas con etanol del 70% (testigo), como agente ulcerante, se observó la pared del estómago formada por la mucosa, submucosa, muscular externa y serosa; característicamente a nivel de la mucosa se observaron numerosas erosiones de profundidad uniforme y numerosos leucocitos, distribuidos en zonas amplias de la mucosa gástrica (Fig. 13).

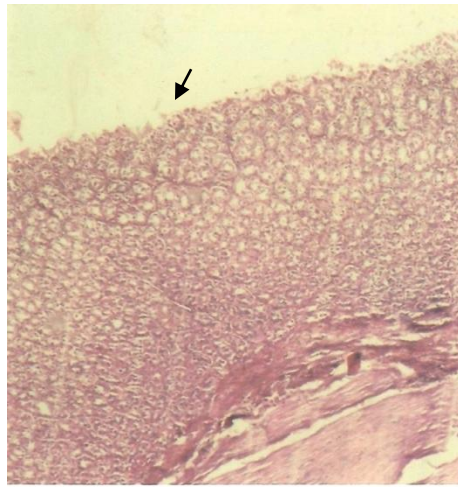


Figura 13. Estómago de rata tratada como testigo utilizando como agente ulcerante etanol al 70%. Daño en la mucosa acompañada de leucocitos (flecha). Hematoxilina-Eosina. 100X.

En las ratas tratadas con Cimetidina como agente protector, se observó que histológicamente la pared del estómago, mostró las capas características (mucosa, submucosa, muscular externa y serosa); sin ninguna lesión (Fig. 14).

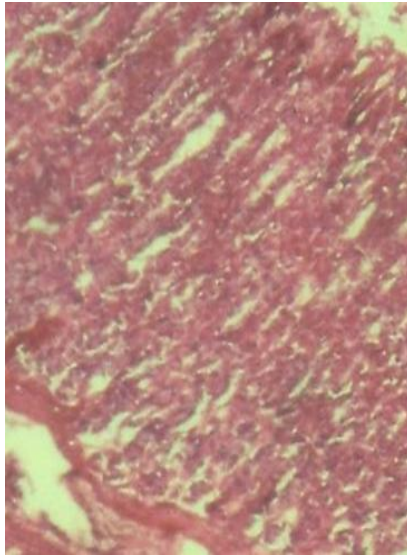


Figura 14. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con cimetidina en dosis de 25mg/Kg. Sin daño. Hematoxilina-Eosina. 100X.

En el análisis de los cortes histológicos correspondientes a los estómagos de las ratas tratadas con etanol del 70%, como agente ulcerante y con tratamiento previo con los diferentes extractos de *Tithonia diversifolia*, observándose algunas alteraciones a nivel de la mucosa gástrica.

En los estómagos de las ratas tratadas con el extracto hexánico de *Tithonia diversifolia*, en dosis de 200mg/Kg, como agente protector; se caracterizaron por la presencia de erosiones en la mucosa gástrica (Fig.15).

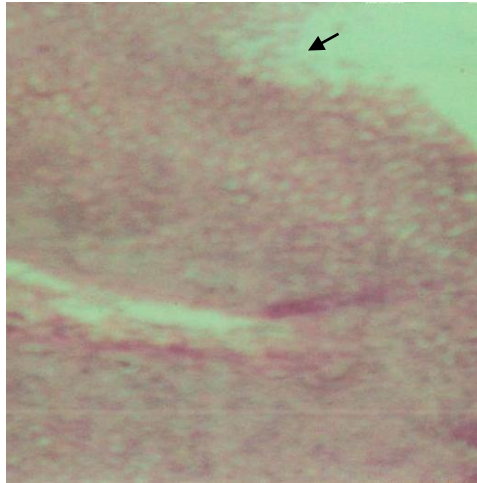


Figura 15. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con extracto hexánico de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg. Daño en la mucosa (flecha). Hematoxilina-Eosina. 100X.

Los estómagos de las ratas tratadas con el extracto Cloruro de etileno de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg, se caracterizaron por presentar pequeñas erosiones en e la mucosa gástrica (Fig. 16).



Figura 16. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con extracto de cloruro de etileno de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg. Daño leve en la mucosa (flecha). Técnica Hematoxilina-Eosina. 100X.

Los estómagos de las ratas tratadas con el extracto Acetato de etilo de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg como agente protector, en ratas ulceradas con etanol al 70%, se caracterizaron por presentar histológicamente la mucosa gástrica sin lesiones (Fig.17).



Figura 17. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con extracto de Acetato de etilo de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg. Sin daño. Técnica Hematoxilina-Eosina 100X.

Los estómagos de las ratas tratadas con el extracto metanólico de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg y con úlceras provocadas con etanol al 70%, se caracterizaron por presentar lesiones que alteran la integridad del epitelio de la mucosa gástrica (Fig. 18).

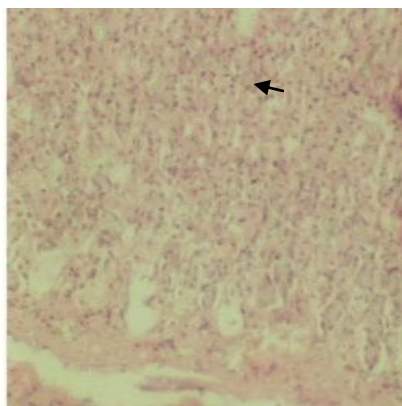


Figura 18. Estómago de rata ulcerada con etanol al 70% y tratada con extracto de metanol de *Tithonia diversifolia* en dosis de 200mg/Kg. Daño en la mucosa (flecha). Técnica Hematoxilina-Eosina. 100X.

VII. DISCUSION

La úlcera péptica es una de las patologías más importantes del aparato digestivo y constituye un problema médico-social de trascendencia económica a escala mundial debido a su alta incidencia, amplia distribución geográfica, morbilidad y consumo de medicamentos. Se estima que casi el 20% de los individuos pueden sufrir ulceraciones pépticas durante su vida, siendo responsables varios factores tales como el estrés, dieta, tabaco, alcohol y cierto tipo de drogas. Se estima que cerca del 50% de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*, microorganismo asociado a enfermedades tales como úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástrico. Este hecho ha impulsado el desarrollo de estrategias alternativas de tratamiento a través del análisis de sustancias vegetales con efecto gastroprotector (Bucciarelli & Skliar, 2007). Nash & Williams (1976) señalan que la planta tithonia es utilizada con diversos fines que van desde cultivo ornamental, abono, forraje y hasta como un antiinflamatorio; sin embargo también se ha encontrado que es un remedio para combatir la malaria y el tratamiento de eczema y lastimaduras en la piel de animales; además se sabe que sus hojas en cocción se utilizan para el espasmo, problemas en el hígado. En México se utiliza para aliviar el dolor de estómago y trastornos digestivos, y en estudios recientes *in-vitro* se ha observado que presenta una actividad moderada contra *Helicobacter pylori*; causante de úlceras gástricas y duodenales (Castillo-Juárez, et al., 2009).

Esta planta contiene unas 1200 clases de compuestos secundarios. Sin embargo, debido a su elevada diversidad no se han estudiado todos; aunque algunos grupos son más conocidos, como los polifenoles, los glicósidos cianogénicos, las saponinas, los esteroides y las fitohemoaglutininas (Lezcano, et al., 2016).

La proyección fitoquímica del extracto de flor de *T. diversifolia* evidenció la presencia de compuestos tales como fenoles, taninos y flavonoides (compuestos fenólicos que presentan actividades farmacológicas tales como anti-cancerígeno, anti-oxidante, antimicrobiano, curación de heridas y anti- inflamatorio. En un estudio realizado por Essiett & Akpan (2013) mencionan que encuentran la presencia de saponinas (citado por Miranda da Gama, Guimarães, de Abreu, & Junior, 2014)

La caracterización fitoquímica de *T. diversifolia* en los extractos, acuoso, hexánico, cloruro de etileno, acetato de etilo y metanol, los grupos encontrados fueron los siguientes: flavonoides, cumarinas, saponinas, quininas (antraquinonas) y taninos (*Tabla 1*).

Sin embargo estos resultados difieren de los reportados por Rosales (1992) en el que no se encontraron fenoles ni taninos; mientras que Vargas (1994) reportó un bajo contenido de fenoles y ausencia de saponinas (citados por Pérez, et al., 2009).

Al comparar con estudios realizados con plantas que presentan actividad antiulcerante, de las cuales se han aislado metabolitos secundarios como triterpenoides, flavonoides, gomas y mucílagos, así como saponinas, alcaloides y taninos; se encontró que los metabolitos presentes en los extractos de las hojas de *tithonia* que le dan su actividad antiulcerante son:

Según Borrelli & Izzo (2000) las saponinas presentan actividad gastroprotectora, sin embargo no está relacionada directamente con la inhibición gástrica, sino más bien con la activación de factores de defensa. La actividad farmacológica antiulcerante de los taninos se atribuye a su capacidad astringente, ya que los taninos modifican la capa superior de la mucosa gástrica provocando la coagulación de las proteínas en las capas más profundas, la hacen menos permeable y más resistente al daño por agentes químicos o mecánicos y Lewis & Shaw (2001) señalan que la acción gastroprotectora de los flavonoides esta mediada por la estimulación del moco y bicarbonato por inhibición directa de la bomba de protones de las células parietales.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el efecto gastroprotector de los flavonoides, tales como un aumento del contenido mucosal de prostaglandinas, disminución de la secreción de histamina, eliminación de radicales libres, incremento de la perfusión vascular y reducción de la adherencia leucocitaria (Bucciarelli & Skliar, 2007).

De manera que los flavonoides, presentes en los extractos de cloruro de etileno y acetato de etilo ensayados, son los principios activos responsables, de la actividad antiulcerosa exhibida por la planta *tithonia*.

Estudio farmacológico

Para la evaluación del efecto antiulceroso, se aplicó la técnica propuesta por Robert (1979) citado por Huamán, Sandoval, Arnao, & Béjar (2009), a dosis de extracto de 200mg/kg de cada uno de los lotes.

El etanol es una molécula con gran capacidad de incrementar el estrés oxidativo celular. A nivel de los tejidos, incrementa la apoptosis celular, que es uno de los principales tipos de muerte celular, además de inflamación y necrosis, especialmente gástrica y hepática

El ácido acético es un compuesto presente en diversos alimentos, principalmente en el vinagre, que por sí solo no causa úlceras; sin embargo no es recomendable para personas que sufran de acidez ya que aumenta la probabilidad de aparición de úlceras debido a que puede franquear la barrera de la mucosa gástrica (Toso & Skliar, 2000).

Con respecto al estudio farmacológico observamos que para el tratamiento con ácido acético (Gráfica 1) los extractos que mostraron una mayor disminución de la formación de úlceras ante este agente químico fueron los extractos de cloruro de etileno y hexano (200mg/kg)

Mientras que para el modelo realizado con etanol los extractos que disminuyeron la presencia de úlceras fueron cloruro de etileno, hexano y acetato de etilo (200mg/kg) (Gráfica 2).

Los animales tratados con el agente ulcerante, cimetidina y los extractos ya mencionados presentaron úlceras, sin embargo el tratamiento con cimetidina, a la dosis indicada, inhibió las lesiones gástricas inducidas por etanol de forma significativa, comparado con el grupo control.

Con respecto al tratamiento con ácido acético al 20% el tamaño de las úlceras osciló desde 0.5 hasta 8mm, presentándose de forma circular y longitudinal acompañadas de zonas de irritación y distribuidas, en general, sobre toda la superficie de la mucosa gástrica.

En cuanto al tratamiento con etanol al 70% el tamaño de las úlceras oscilo entre 1 a 13mm, presentándose en forma circular y longitudinal, acompañadas de grandes zonas de irritación y en el caso de los lotes tratados con los extractos acuoso y metanol las úlceras se acompañaron con zonas de necrosis en la mucosa gástrica; de manera que estos extractos no protegieron a la mucosa del agente químico ulcerante.

Los resultados obtenidos demuestran la efectividad de los extractos de Cloruro de etileno y acetato de etilo de las hojas de *Tithonia* como protector gástrico con un porcentaje de inhibición de úlceras del 94.31% en el modelo de inducción de úlceras con ácido acético y 88.88% en el modelos de inducción de úlceras con etanol, aportando más información y respaldando sobre el uso que en la medicina tradicional se le da a esta planta.

En el presente trabajo, el extracto de acetato de etilo de *Tithonia diversifolia* administrado a una dosis de 200mg/kg fue el más efectivo al presentar el mayor porcentaje de inhibición frente al modelo de inducción de úlceras con etanol al 70%, administrado con 1mL/200g de peso de cada rata; mientras que Badilla, Miranda, Mora, & Vargas (1998) reportaron que el extracto acuoso bruto de *Quassia amara* administrado en dosis de 250mg/kg, 500mg/kg y 1000mg/kg frente al modelo de inducción de úlceras con etanol al 70% a un volumen de 0.5 ml vía oral siendo esta última dosis la que presentó menor índice de lesiones; por lo que se puede decir que el extracto de *Tithonia diversifolia* es efectivo a menor dosis de extracto.

Estudio Histológico

La técnica de hematoxilina-eosina es una tinción de uso rutinario para el diagnóstico histológico, ya que permite valorar las lesiones histológicas en la mucosa gástrica (Bermejo, et al., 2000).

El grado de las lesiones encontradas en cada tratamiento fueron las siguientes:

En el tratamiento con ácido acético al 20% se observó que al lote testigo, en el cual a los animales de experimentación se les indujo úlceras con ácido acético sin tratamiento previo se localizaron a nivel de la mucosa gástrica, lesiones de erosión

superficial (Figura No. 6), en comparación con los que recibieron un tratamiento previo con los extractos: acuoso, hexánico, cloruro de etileno, acetato de etilo y metanol de Tithonia (Figuras No. 7, 9 10, 11 y 12).

En este modelo experimental los animales tratados con el extracto de cloruro de etileno de tithonia (Figura No.10) presentan menor grado de lesión en comparación con los antes mencionados.

En el tratamiento con etanol al 70% se observó que al lote testigo, en el cual a los animales de experimentación se les indujo úlceras sin tratamiento previo se observa un grado de lesión severo, con numerosas erosiones de profundidad uniforme acompañadas de numerosos leucocitos (Figura No. 13), en comparación con los que recibieron un tratamiento previo con los extractos: hexánico, cloruro de etileno, acetato de etilo y metanol de tithonia (Figuras No. 15,16,17 y 18) que presentaron daño en la mucosa y grado de lesión moderado. En el caso del lote tratado con cimetidina (Figura No. 14) se observan las capas característica (mucosa, submucosa, muscular eterna y serosa) sin ninguna lesión.

En este modelo experimental los animales tratados con el extracto de acetato de etilo (Figura No. 17) presentaron menor grado de lesión en comparación con el lote control.

En ambos casos los resultados obtenidos coinciden con el estudio farmacológico.

VIII. CONCLUSIONES

- Se obtuvieron los extractos: acuoso, hexánico, cloruro de etileno, acetato de etilo y de metanol de las hojas de *Tithonia diversifolia*.
- El extracto acuoso presentó saponinas y taninos; los extractos hexánico, cloruro de etileno y acetato de etilo presentaron flavonoides; y el extracto de metanol presentó saponinas, quinonas, cumarinas y flavonoides.
- Los extractos no polares disminuyeron el número de úlceras en los tratamientos con ácido acético y etanol.
- El extracto que presentó mayor protección gástrica frente al ácido acético es el extracto de cloruro de etileno.
- El extracto que presentó mayor protección frente al etanol es el extracto de acetato de etilo.
- Los extractos cloruro de etileno y acetato de etilo presentan metabolitos secundarios antiulcerosos.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Abdo-Francis, J. M., Uscanga, L., Sobrino-Cossio, S., Rivera, J. F., Huerta, F., & Tamayo, J. L. (2007). III Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Revista de Gastroenterología de México*, 72(3), pp. 323-327.
- Arrieta, J., Reyes-Trejo, B., Reyes-Ramírez, A., & Sánchez-Mendoza, M. E. (2009). Papel de los grupos sulfhidrilos, las prostaglandinas y el óxido nítrico endógeno, en la gastroprotección del lanosterol sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en rata. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 40(3), p. 18.
- Arroyo, J., Almora, Y., Quino, M., Martínez, J., Condorhuamán, M., Flores, M., & Bonilla, P. (2009). Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. *Anales de la Facultad de Medicina*, 70(2), pp. 89-96.
- Berdeja, B. M., Germán, M. C., Hernández, M. d., Alcibar, M. M., Vargas, E., & Silva, R. (2014). *Manual del curso experimental de fitoquímica*. México: IPN.
- Bermejo, F., Boixeda, D., Gibert, J. P., Sanz, J. M., Defarges, V., Álvarez, G., & Martín de Arguila, C. (2000). Lesiones histológicas de la mucosa gástrica en pacientes con úlcera gástrica. Estudio inicial y evolución a lo largo de un año tras la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*, 23(6), párr. 20. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-lesiones-histologicas-mucosa-gastrica-pacientes-10751#elsevierItemBibliografias>
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (2009). *Medicina Tradicional Mexicana*. Obtenido de <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=&id=7930>
- Bucciarelli, A., & Skliar, M. (2007). Plantas medicinales de Argentina con actividad gastroprotectora. *Ars Pharm*, 48(4), 362-369.
- Carrasco, M. S., & De Paz, J. A. (2000). *Tratado de Emergencias Médicas*. Barcelona: ARÁN.
- Carretero, M. (2001). Citoprotección gástrica. *Offarm*, pp. 122-125. Obtenido de http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=13018314&pidet_usuario=0&pidet_revista=4&fichero=4v20n07a13018314pdf001.pdf&ty=84&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es%20****
- Castillo-Juárez, I., González, V., Aguilar, H., Martínez, G., Linares, E., Adiós, R., & Romero, I. (2009). Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), pp. 402-405.
- Cotillo, P., Rojas, L. A., & Carreño, R. (2004). *Atención farmacéutica. Bases farmacológicas*. Lima: Fondo Editorial Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

- Delgado, R., Flores, D., & Villalobos, E. (2015). Efecto del *Capsicum annum* L (pucunucho, ají mono) en úlcera gástrica experimental inducida en ratas. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 35(2), pp. 141-146.
- Díaz-Casasola, L. (2015). Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos. *Medicina e Investigación*, 3(1), p. 105. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-mucosa-gastrica-mecanismos-protectores-efectos-S2214310615000126>
- Edwin, E., Sheeja, E., Toppo, E., Tiwari, V., & Dutt, K. (2007). Efecto antimicrobiano, antiulceroso y antidiarreico de las hojas de buganvilla (*Bougainvillea glabra* Choisy). *Ars Pharm*, 48(2), pp. 136-142.
- Estruch, R. (2002). Efectos del alcohol en la fisiología humana. *Adicciones*, 14(1), p. 43.
- Fábregas, C. (21 de Junio de 2002). *Gastroenterología*. Obtenido de Infomed especialidades: <http://www.sld.cu/sitios/gastroenterologia/temas.php?idv=13910>
- Fernández, L. M., González, V. M., Díaz, J. L., Sarmiento, G., & Infante, O. (2000). Úlcera gastroduodenal: problemática de la morbilidad. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 16(5), párr. 21-22.
- Florez, J., Armijo, J. A., & Villa, A. M. (1998). *Farmacología humana* (3 ed.). Barcelona: Masson S.A.
- Frisancho, O. (1997). Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 10(3), párr. 28-30.
- Gadekar, R., Singour, P. K., Chaurasiya, P. K., Pawar, R. S., & Patil, U. K. (2010). A potential of some medicinal plants as an antiulcer agents. *Pharmacognosy Review*, 4(8), párr. 3-4,29-31. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249913/>
- González, M., Mendoza, C., Colmenarez, V., Linárez, N., & López-Ortega, A. (2007). Inducción de Úlcera Gástrica en Ratras Hembras Sprague Dawley mediante inmovilización a baja temperatura. Efecto del ayuno previo. *Gaceta de Ciencias Veterinarias*, 13(1), p. 17.
- Hanán, A. M., & Mondragón, J. (12 de Diciembre de 2006). *Conabio*. Obtenido de Malezas de México: <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/asteraceae/tithonia-diversifolia/fichas/ficha.htm>
- Hernández, M. (2001). *Helicobacter pylori*. La bacteria que más infecta al ser humano. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 15(1), pp. 42-54.
- Hospital General de México. (2016). Úlcera péptica. *Guías Diagnósticas de Gastroenterología*, pp. 32-35. Obtenido de http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/gastro/ulcera_peptica.pdf

- Huamán, O., Sandoval, M., Arnao, I., & Béjar, E. (2009). Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de Bixa orellana (achiote), en ratas. *Anales de la Facultad de Medicina*, 70(2), pp. 97-98.
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2010). *Farmacología básica y clínica*. México: McGraw-Hill.
- Lanas, Á., Fernández, Á., & Sáinz, R. (s.f.). *Transtornos relacionados con la secreción gástrica ácida*. España: Aegastro.
- Lezcano, Y., Soca, M., Sánchez, L. M., Ojeda, F., Olivera, Y., Fontes, D., . . . Santana, H. (2016). Caracterización cualitativa del contenido de metabolitos secundarios en la fracción comestible de *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray. *Pastos y Forrajes*, 39(2).
- Lifchitz, A. (2006). *Plantas Medicinales. Uso Universal. Guía Práctica de Botánica Medicinal*. Buenos Aires: Kier.
- Llorens, P. (2000). Etiología de la úlcera péptica. *Revista Chilena de Cirugía*, 52(6), pp. 667-668.
- Lozano, J. A. (2000). La úlcera péptica y su tratamiento (I). Etiología clínica, diagnóstico y medidas higienicodietéticas. *Offarm*, 19(3), pp.1-2.
- Ma, L., Chuen, J. Y., & Hin, C. (1999). Cigarette smoking delays ulcer healing:. *American Physiological Society*, p. 238.
- Nash, D., & Williams, L. (1976). Flora of Guatemala. *Fieldiana Botany*, 24(12), p. 324.
- Padrón, N., & Fernández, E. (1998). Helicobacter pylori y enfermedad péptica ulcerosa. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 14(6), parr.3.
- Pamplona, J. (2006). *Salud por las Plantas Medicinales*. Madrid: Safeliz.
- Quesada, M. S., Garita, M., & Fernández, A. (s.f.). Afecciones Gastrointestinales. *Centro Nacional de Información de Medicamentos*, pp. 5-6.
- Quintero, E. (2000). Efectos de los AINE sobre la mucosa gastrointestinal. *Revista Española de Reumatología*, 27(1), párr. 9.
- Raña, R., Vilanueva, M. d., Avendaño, J. M., Noriega, J. R., & Jiménez, R. (2009). Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica. Generalidades. *Revista de Gastroenterología de México*, 74(2), pp. 144-146. Obtenido de <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/guias-clinicas-diagnostico-tratamiento-enfermedad/articulo/X0375090609499093/>
- Rang, H., Dale, M., Ritter, J., & Flower, R. (2008). *Rang y Dale Farmacología* (6 ed.). Barcelona: Elsevier.
- Ríos, C. (1994). La huerta orgánica. *Cartilla. Convenio IMCA - CIPAV - CETEC*, p. 17.

- Ríos, C. (1998). *Tithonia diversifolia* (hemsl.) Gray, una planta con potencial para la producción sostenible en el trópico. *Conferencia electrónica de la FAO sobre "Agroforestería para la producción animal en Latinoamérica"* (págs. p. 217-226). Cali: Fundación Centro para la Investigación en Sistemas Sostenibles de Producción Agropecuaria. Obtenido de <http://www.fao.org/AG/aGa/agap/FRG/AGROFOR1/Rios14.htm>
- Ríos, C., & Salazar, A. (1995). Botón de oro (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) Gray) una fuente proteica alternativa para el trópico. *Livestock Research for Rural Development*, 6(3), pp. 7-82.
- Ross, M., & Pawlina, W. (2008). *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Ruíz, R. (1996). El ácido gástrico. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 16(3), párr. 26-27.
- Silen, W. (1988). Experimental models of gastric ulceration and injury. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology Published*, 255(4), 395-402.
- Tamames Escobar, S., Martínez, C., Sánchez de Vega, D., & Tamames Gómez, S. (2000). *Cirugía. Aparato digestivo. Aparato circulatorio. Aparato respiratorio*. Madrid: Médica Panamericana.
- Tornawski, A. (1995). Mecanismos Celulares y Moleculares de la Mucosa Gástrica: La Injuria a la Mucosa y la acción protectora de los antiácidos. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 15(1), párr. 15.
- Toso, R. E., & Skliar, M. I. (2000). Hitofisopatología y Tratamiento de la Úlcera Gástrica. Uso de Drogas Vegetales. *Anuario 2000. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de la Pampa*, pp. 7-21.
- Wallace, J., McCready, D., Chin, B., Track, N., & Cohen, M. (1984). Prostaglandin biosynthesis by gastric mucosa. I. Studies in rat. *Clinical Biochemistry*, 17(3), pp. 184-187.