



EFFECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO ACUOSO DE CALÉNDULA Y LLANTÉN EN RATAS CON ÚLCERA INDUCIDA

Autores: Dianavell Morejón Rosales¹, Yuday Morejón Rosales², Rodovaldo González Sánchez³, Rayza Hernández Díaz⁴, Margot López Alonso⁵

- ¹ Especialista de primer grado en MGI y segundo grado en Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas Ernesto Ché Guevara de la Serna, Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río. Cuba colageno.1974@gmail.com
- ² Licenciada en Enfermería. Máster en Urgencias Médicas. Departamento de Salud Pública Facultad de Ciencias Médicas Ernesto Ché Guevara de la Serna, Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río. Cuba
- ³ Especialista de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Hospital León Cuervo Rubio. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río. Cuba
- ⁴ Especialista de primer grado en MGI y segundo grado en Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas Ernesto Ché Guevara de la Serna, Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río. Cuba
- ⁵ Especialista de primer grado en MGI e Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas Ernesto Ché Guevara de la Serna, Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río. Cuba

RESUMEN

Introducción: los trastornos del aparato digestivo constituyen un problema de salud, cuyas consecuencias se dejan sentir, en el individuo, en la comunidad. La caléndula y el llantén son plantas con interés científico, en su composición química se encuentran compuestos antioxidantes, ellos se involucran en la neutralización de radicales libres. Tiene efecto protector sobre la mucosa gástrica los extractos acuosos de llantén y caléndula al 50 % sobre la úlcera gástrica, inducidas por Ibuprofeno, en ratas Wistar?

Objetivo: determinar el efecto protector del extracto acuoso de la caléndula y el llantén sobre la mucosa gástrica con úlceras inducidas con ibuprofeno en ratas.



Materiales y métodos: se realizó un estudio experimental, con 50 ratas Wistar macho, fueron pesadas y distribuidas aleatoriamente en 5 grupos. Se utilizó la estadística inferencial.

Resultados y discusión : llama la atención que las lesiones que prevalecen con mayor frecuencia son la hiperemia y el edema, disminuye evidentemente la aparición de nichos ulcerosos y punteado petequiral. El daño microscópico más observado fue infiltración de linfocitos es la más frecuente. Los animales que recibieron tratamiento el AU disminuye con respecto al AU del control.

Conclusiones: El extracto acuoso de caléndula mostró mayor índice de inhibición que determina mejor efecto citoprotector que el llantén

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del aparato digestivo constituyen un problema de salud, cuyas consecuencias se dejan sentir cotidianamente, tanto en el individuo (disminución de la calidad de vida, riesgo de complicaciones graves) como en la comunidad (disminución del rendimiento laboral, incapacidades temporales, gasto farmacéutico y costos por el tratamiento de las complicaciones).

Se define como una enfermedad multifactorial que se caracteriza por la presencia de lesiones abiertas que afectan mayoritariamente a la mucosa gástrica o duodenal.

Cada año, la enfermedad ulcerosa péptica afecta alrededor de 4 millones de personas en todo el mundo de las que un 10%-20% desarrolla complicaciones como hemorragias, perforaciones y estenosis por lo que constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad. Se describe que el porcentaje de la población general que presentará alguna manifestación de enfermedad ulcerosa péptica a lo largo de su vida es de 5-10%.¹

En un estudio publicado en American Journal en 2019 se refiere a la heterogeneidad según los grupos poblacionales de la prevalencia de la enfermedad en EU , se estima alrededor de un 6% que aumenta con la edad sobre todo después de los 60 años y en aquellos con factores de riesgo como un historial de consumo de alcohol y tabaco, AINES, y la infección por HP

La incidencia y prevalencia de esta afección en América del sur es variable pero un estudio realizado en 2020 se refiere a ello y estima que la prevalencia fluctúa



entre 2,6 y 9,9 % y es más frecuente en los países de de mayor tasa de infección de H.Pilori, en los países del Caribe los estudios son menos recientes, se acerca al 8 % ^{1,2}

En Cuba durante el 2021 la úlcera digestiva constituyó la vigésima causa de muerte, ocurriendo 453 defunciones para una tasa de 3,5 por cada 100 000 habitantes.

El estómago se encuentra ubicado por debajo de la cúpula diafragmática izquierda y el lóbulo izquierdo del hígado, en la región superior respecto al colon transversal y en la cara anterior del páncreas. En esta parte se llevan a cabo los procesos de digestión. El quimo formado es vaciado en pequeñas cantidades hacia el intestino delgado donde continúa el proceso de digestión. La pared del estómago está formada por cuatro capas: la capa mucosa, submucosa, muscular y serosa; de todas ellas, la capa mucosa resulta importante en la fisiopatología de la formación de la úlcera gástrica y sus tratamientos. Esta capa es blanda, gruesa y aterciopelada y con pliegues

La úlcera gástrica se produce al perturbarse el equilibrio entre los factores protectores de la mucosa, tales como la secreción de bicarbonato y moco gástrico, y los factores agresivos como la pepsina y ácido gástrico, Como resultado del daño, se producen úlceras o erosiones.³

Existen dos tipos de mecanismos protectores de la mucosa gástrica: exógenos y endógenos. Este último incluye los pre epiteliales (secreción de bicarbonato y moco), epiteliales (barrera epitelial) y sub epiteliales (síntesis de prostaglandinas, flujo sanguíneo y factor de crecimiento epidérmico). Los elementos subepiteliales son los de mayor importancia en la protección de la mucosa, ya que mantienen el flujo sanguíneo hacia las células epiteliales, permitiendo el transporte de sustancias (nutrientes y desechos), además de disminuir el desarrollo de necrosis hística, asimismo son una fuente importante de prostaglandinas Especialmente las prostaglandinas E2 (PGE2) que cumplen un rol importante al inducir la producción de moco y bicarbonato.

Durante casi un siglo, el manejo quirúrgico fue el método principal de abordaje de las úlceras con buenos resultados, pero con el advenimiento de los fármacos anti-secretores de ácido como la ranitidina y el omeprazol, éstos se convirtieron en la piedra angular en el manejo de la úlcera péptica.



Posteriormente, con el descubrimiento de *H. pylori* como un agente implicado en la patogenia de las úlceras, nuestras nociones sobre el tratamiento de esta patología cambiaron, y en los últimos 30 años los fármacos antimicrobianos para erradicar a *H. pylori* en combinación con los medicamentos anti secretores, han constituido la base de las terapias de elección.⁴

Sin embargo, el manejo de la úlcera péptica sigue siendo un reto clínico y un problema de salud pública debido a las complicaciones asociadas, casos de recurrencia, esquemas de tratamiento prolongados de alto costo, resistencia a los antibióticos y a los efectos adversos de las terapias convencionales. Desde la antigüedad se han utilizado las plantas como fuentes de nutrientes y por sus propiedades medicinales para tratar algunas enfermedades. En la actualidad, continúa el interés, en la búsqueda de productos naturales que den lugar a nuevos fármacos; las plantas medicinales han constituido un recurso invaluable dentro la Medicina Natural y Tradicional.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) apoya el uso de la medicina tradicional y tradicional cuando está demostrado el beneficio y la existencia de mínimo riesgo para el paciente.³

Cuba no está exenta de esta tendencia, lo cual tiene gran importancia desde el punto de vista económico y dentro del campo de la salud pública, constituyendo una alternativa a tener en cuenta por la comunidad científica, debido a que, se posee una rica flora y una valiosa tradición en el uso de las plantas medicinales

La caléndula y el llantén son , ambas, plantas con interés científico, en su composición química se encuentran compuestos que se consideran antioxidantes como flavonoides glicosilados ,tocoferoles, triterpenos, esteroides, antocianidina, cumarinas, saponinas, alcaloides y taninos , muchos de ellos se involucran en la neutralización de radicales libres ⁵. Dado estas ideas nos planteamos la pregunta científica: Tiene efecto protector sobre la mucosa gástrica los extractos acuosos de llantén y caléndula al 50 % sobre la úlcera gástrica, inducidas por Ibuprofeno, en ratas Wistar?



Objetivos

General:

Determinar el efecto protector del extracto acuoso de la caléndula y el llantén sobre la mucosa gástrica con úlceras inducidas con ibuprofeno en ratas.

Específicos:

- Identificar las lesiones microscópicas y macroscópicas que se observan en la mucosa gástrica de ratas Wistar de los diferentes grupos
- Determinar el índice de ulceración provocado por la administración de ibuprofeno a altas dosis en los distintos grupos.
- Determinar el índice de inhibición sobre la mucosa gástrica dañada en los grupos experimentales.
- Comparar el efecto protector del extracto acuoso de la caléndula y el llantén sobre la mucosa dañada.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio experimental en la Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna, de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, en el período septiembre 2020- julio 2022, con ratas Wistar. El universo de estudio estuvo conformado por 50 ratas Wistar macho,

Las ratas fueron pesadas y distribuidas de forma aleatoria en 5 grupos de 10 animales cada uno, Estos grupos experimentales se mantuvieron en condiciones de alimentación, suministro de agua y climatización controlada. Se recogió la información en una planilla recolectora de datos

Recibieron el siguiente tratamiento vía oral con cánula metálica durante 6 días

Grupo patrón: SSF 1 ml

Grupo control: SSF 1 m

Grupo E 1: ranitidina a 10ml/Kg triturada y disuelta en 1ml de SSF

Grupo E 2: Caléndula (ea 50 %) 1ml

Grupo E 3: llantén (ea 50 ml%) 1ml

El 6to día de tratamiento las ratas ayunaron y 6 horas después del tratamiento antes expuesto al grupo control y el resto de los grupos experimentales se le administró por vía oral ibuprofeno a 100 mg/kg triturado y diluido en 1 ml de SSF.



Al cabo de una hora posterior a la administración del ibuprofeno los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico 0,2 ml/100g, para proceder con la extracción del estómago por medio de laparotomía abdominal extrayéndose el estómago, que fue abierto por la curvatura mayor, y se lavaron cuidadosamente con corriente suave de agua. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de corcho mediante alfileres para una completa exposición de la mucosa y realizar el análisis macroscópico y la toma de fotografías en fresco, posteriormente se llevaron al microscopio estereoscópico para realizar estudio morfométrico

Para la evaluación microscópica se tomaron los estómagos fijados con formalina tamponada al 10% durante 24 horas, se tomaron muestras de la mucosa gástrica, las cuales se procesaron con técnica de inclusión en parafina y teñidos con hematoxilina-eosina

Personal:

El personal que laboró en el estudio fue acreditado y con los conocimientos necesarios para la ejecución del mismo.

Control de la Calidad:

El estudio fue conducido y se rigió por lo establecido en la Guía de Buenas Prácticas para el Cuidado, Uso, y Reproducción de los Animales para la Experimentación en el CENPALAB.

Fundamentación de la especie seleccionada:

Se escogió la rata pues es una especie aceptada para el estudio planteado por la factibilidad de su manejo, factibilidad económica, de tenencia y alimentación y estabilidad genética.

Condiciones de mantenimiento:

Una vez recibidos, todas las ratas Wistar macho fueron alojadas individualmente en jaulas T2) hasta el final del estudio. Todas las cajas son plásticas con tapa de rejilla y se ubicaron en estantes.

Se mantuvieron con encamado de bagazo de caña desmeollado, esterilizado en autoclave (POT 01.01.05.003) en la Dirección de Animales notobióticos.

Alimentación y suministro de agua:

Dieta comercial granulada esterilizable EAO: 1004 (CENPALAB, AlyCo®) para roedores, con Certificado de Calidad, que se suministró a libertad durante el



estudio. El agua se esterilizó (POT 05.01.06.021) y fue suministrada a libertad en frascos de 250 y 500 ml. ⁽¹⁷⁾

Definición de las variables:

Hiperemia: Se define morfológicamente como una intensificación del color del tejido debido a la presencia de una mayor cantidad de sangre en la zona afectada.

Edema de la mucosa: acumulación de líquido que se debe a la extravasación de plasma desde los capilares debido a vasocongestión, en la mucosa gástrica puede constatare como engrosamiento o borramiento de los pliegues.

Nichos ulcerosos: lesión de la mucosa que se observa en el tejido inflamado en donde se describe destrucción del epitelio con exposición de tejido subyacente, se describe como una llaga o cráter.

Punteado petequiral: pequeñas puntos rojos que aparecen en la superficie de la mucosa, el término petequiral se refiere a la causa (hemorragia capilar)

Distorsión de la arquitectura de la mucosa: alteración de la estructura y disposición de las células, las glándulas y el resto de los tejidos que forman la mucosa.

Hemorragias mucosas: presencia de sangre fuera de los capilares sanguíneos en el espesor de la mucosa.

Infiltración de linfocitos: acumulación o presencia anormalmente marcada de estas células, en el caso estudiado, en la mucosa gástrica

Índice de inhibición % = $I U. c - I U. e \times 100$

$I U. c$

$I U. c$ – índice de ulceración medio del grupo control

$I U. e$ – índice de ulceración medio del grupo experimental

Esta variable se considera la determinante del efecto citoprotector de los extractos acuosos administrados.

Área de ulceración: se obtiene, calculando la media del área ulcerada de cada grupo. Se mide el área de los nichos ulcerosos con software motic

Métodos de procesamiento, análisis de la información y técnicas a utilizar

Para utilizar la estadística inferencial fue necesario someter las variables cuantitativas continuas a la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Luego se seleccionó la prueba no paramétrica necesaria para las variables



cuantitativas continuas analizadas por no presentar distribución normal. Se le aplico la prueba estadística Kruskall Wallis para comparar las medias entre más de dos muestras independientes. En todos los casos se consideró una asociación significativa cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Tabla I

Frecuencias absolutas y relativas de daños macroscópicos en los distintos grupos

Daño macroscópico	Grupo patrón	Grupo control		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
	No	No		No	No	No
	%	%		%	%	%
hiperemia	0	6	100	2 33,3	4 66	5 83,3
Nichos ulcerosos	0	6	100	2 33,3	3 50	3 50
Punteado petequeial	0	6	100	2 33,3	3 50	3 50
edema	0	6	100	1 16,6	4 66,6	5 83,3

En la tabla que se muestra se observa que el total de animales del grupo control los cuales no recibieron ningún medicamento sufrieron la totalidad de las lesiones y que el número de animales con lesiones disminuye evidentemente en el grupo 1 en los grupos experimentales que reciben los extractos acuoso de llantén y caléndula se mantienen en frecuencias intermedias , llama la atención que las lesiones que prevalecen con mayor frecuencia son la hiperemia y el edema, disminuye evidentemente la aparición de nichos ulcerosos y punteado petequeia



TABLA II

Frecuencias absolutas y relativas de daños microscópicos en los distintos grupos

Daño	Grupo patrón	Grupo control	Grupo 1		Grupo 2	Grupo 3
macroscópico	No	No	No	%	No	No
	%	%			%	%
Infiltración de linfocitos	0	6	3		4	5
		100	50		66,6	83,3
hemorragia	0	4	0		1	3
		66,6			16,6	50
distorsión de la arquitectura mucosa	0	5	1		2	3
		83,3	16,6		33,3	50

En esta tabla se muestran los daños que se encontraron desde el punto de vista microscópico, se observa que a infiltración de linfocitos es la variable que con más frecuencia se observa en todos los grupos , que disminuye en el grupo 1 e igualmente que en la tabla anterior los grupos tratados con los extractos acuosos muestran frecuencias intermedias. El resto de laos daños también se comportan de igual manera, aunque se observan en menos número de animales.

TABLA 3



Área de ulceración e Índice de inhibición en los diferentes grupos

grupos	Área de ulceración (mm ²) SD	Índice de inhibición %
patrón	-	-
control	40,91±2,3	-
Grupo 1	8,1±2,3**	80,20
Grupo 2	11,23±1,3**	72,54
Grupo 3	14,05±2,6*	65,65

En esta tabla se evidencia que los animales que recibieron tratamiento el AU disminuye significativamente con respecto al AU del grupo control excepto en los que recibieron llantén que aunque hubo disminución de esta variable no fue estadísticamente significativa y en el caso del índice de inhibición como se observa fue inversamente proporcional al AU mientras menor AU mayor II, es por ello que fue mayor en el grupo 1 seguido del grupo 2 y del 3

Varios estudios de los últimos 5 años que fueron revisados con objetivos similares en donde a partir de un biomodelo de injuria a la mucosa gástrica por diferentes vías se lograba reproducir úlceras gástricas o gastritis a partir de las disrupción del equilibrio ente factores protectores e invasores coinciden con resultados similares⁵

En tanto además prueban que otras plantas medicinales con componentes similares poseen también efectos protectores sobre la mucosa gástrica en mayor



o menor magnitud, en dependencia de la concentración de producto utilizado o incluso de la gravedad del daño mucoso

DISCUSIÓN

Debido a las actividades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los AINE estos son reconocidos como la categoría de fármacos más favorecida en el mundo. El daño de la mucosa gástrica es el efecto adverso más común de estos fármacos y se considera se debe a la inhibición de la COX 2 disminuyendo la producción de prostaglandinas inhibiéndose el flujo sanguíneo y en consecuencia la producción de moco y bicarbonato protectores de la mucosa. El daño gástrico puede ser causado además por el aumento de la cantidad de radicales reactivo de oxígeno. El organismo sufre estrés oxidativo cuando los oxidantes aumentan o los antioxidantes son insuficientes.⁶ En consecuencia, el metabolismo celular se ve afectado seguido de degradación molecular y daño hístico. Estos factores antes expuestos se consideran la base fisiopatológicos de la injuria gástrica ante este grupo de medicamentos. A pesar de que este medicamento es antiinflamatorio no esteroideo, el uso inadecuado puede generar efectos contrarios debido a la generación de lesiones que provocan una respuesta al daño. Las paredes de los vasos sanguíneos se dañan, y en la medida de la profundidad de la lesión los vasos afectados podrían ser de mayor calibre, esta condición explica un número considerable de variables estudiadas como son el edema, el punteado petequial, la hiperemia y en caso extremo la hemorragia, no es difícil entender que la distorsión glandular con degeneración vacuolas podría explicarse también por la disminución aguda y drástica del riego sanguíneo. Toda la situación anterior de estrés hístico activa los factores que movilizan a las células del sistema inmune que en por ciento elevado se concentran alrededor de las lesiones como pueden observarse en el estudio. Por tanto el desbalance de los mecanismos antes explicados de agresión y protección de la mucosa gástrica inclinada a favor de los primeros favorecen la aparición de las erosiones y cráteres que se corresponden con nichos ulcerosos.^{7,8}

La ranitidina es un medicamento ampliamente conocido y utilizado en la clínica desde hace décadas a ranitidina es un antagonista H_2 , uno de los receptores de



la histamina, que inhibe la producción de ácido gástrico (ácido estomacal), comúnmente usado en el tratamiento de la úlcera péptica y en esta propiedad se basa su protección a la mucosa.⁹

Analizando los componentes de las plantas medicinales utilizadas podemos y los estudios revisados se ha demostrado que con el tratamiento de una fracción enriquecida de flavonoides se induce un incremento de producción de prostaglandinas y la reducción de gastrina, que son algunos de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica, en ratas sin sometimiento a lesión. Se ha descrito que los flavonoides poseen propiedades antioxidantes, además fortalecerían el sistema de defensa de la mucosa gástrica a través de la estimulación de la secreción de moco gástrico.¹⁰⁻¹⁴

Numerosos mecanismos han sido propuestos para explicar el efecto gastroprotector de los flavonoides, como por ejemplo el aumento del contenido mucosal de prostaglandinas, disminución de la secreción de histamina, eliminación de radicales libres, aumento de la perfusión vascular y reducción de la adherencia leucocitaria. Algunos de ellos, reducen la motilidad gastrointestinal prolongando el tiempo de contacto de los extractos con las paredes del estómago y aumentando de esta manera el efecto antiulceroso y gastroprotector. Por tanto previenen lesiones en la mucosa gástrica inducida por diferentes métodos y la protegen contra distintos agentes necróticos.¹⁵

Asimismo los taninos y alcaloides presentes en el extracto de dichas plantas, estarían coadyuvando con dicho efecto farmacológico. Los taninos tienen la propiedad de precipitar mucoproteínas en el sitio de la úlcera, construyendo una película protectora que evita que las sustancias tóxicas puedan ser absorbidas y de esta manera promueve la resistencia a los agentes nocivos.¹⁶



CONCLUSIONES

1. Las lesiones macroscópicas observada en la mucosa de las ratas tratadas con caléndula y llantén, coinciden; ellas son: nichos ulcerosos, punteado petequiral, hiperemia, edema.
2. Las lesiones macroscópicas observadas en la mucosa de las ratas tratadas con caléndula y llantén, son: distorsión de la arquitectura, infiltración de linfocitos y hemorragia.
3. El índice de ulceración en el grupo control fue: 40,91 mm², en el grupo 1 fue 8,1 mm², en el grupo 2 de 11, 23 mm² y en el grupo 3 de 14,05 mm².
4. El índice de inhibición en el grupo 1 fue de 80,2 %, en el grupo 2 de 72,54%, y en el grupo 3 de 65,65%.
5. El extracto acuoso de caléndula mostró mayor índice de inhibición lo cual determina mejor efecto gastroprotector que el llantén.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2015 Ene [citado 2022 Dic 14]; 35(1): 63-71. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000100007&lng=es.
2. Rodríguez Rodríguez I, Rodríguez Martínez Y, Martínez Portuondo A. La Vagotomía Altamente Selectiva es aún un adecuado tratamiento para la úlcera péptica duodenal. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 Abr [citado 2022 Dic 07]; 21(2): e3519. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000200003&lng=es . Epub 10-Mayo-2022.
3. Túcuna-Calderón A., Salazar-Granara A. Estrategias de la Organización Mundial de la Salud en Medicina Tradicional y Reconocimiento de Sistemas de Medicina Tradicional. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 2020 Ene [citado 2022 Dic 10]; 13(1): 101-102. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-



[47312020000100018&lng=es](#)

Epub 31-Mar-2020.

<http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.131.633> .

4. Bucciareli Alejandro AL, Iván Bensack CR, Mario S. Actividad Gastroprotectora de Araujia Sericifera Brot. Var. Hortorum (E.Fourn). Cátedra de Farmacognosia. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur Bahía Blanca, Argentina. Artículo de Revista. 2017. Disponible en: <file:///C:/Users/Marve/Downloads/11-52-1-PB-1.pdf>
5. Delgado Montero R, Flores Cortez D, Villalobos Pacheco E. Efecto del Capsicum annum L (pucunucho, ají mono) en úlcera gástrica experimental inducida en ratas. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2017 Abr [citado 2022 Dic 10]; 35(2): 141-146. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000200004&lng=es
6. Gómez Chang E, Escobedo Hinojosa W, Romero Álvarez I. Tratamiento de la úlcera péptica asociada a Helicobacter pylori. Una perspectiva desde los productos naturales. 2017. Disponible en: <http://bq.facmed.unam.mx/tab/wp-content/uploads/2020/11/MENSAJE-BIOQUIMICO-FINAL-FINAL-2017.pdf>
7. Callohuari R, Sandoval Vegas M, Huamán Gutiérrez O. Efecto gastroprotector y capacidad antioxidante del extracto acuoso de las vainas de Caesalpinia spinosa 'tara', en animales de experimentación. An. Fac. med. [Internet]. 2017 Ene [citado 2022 Dic 10]; 78(1): 61-66. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000100010&lng=es<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13023>
8. Tamayo Ortiz B, Romero Pérez M, Joseph Montero D, Rosales Álvarez J, Rosales García Y. La efectividad de la crema Calendula officinalis L como tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente. ccm [Internet]. 2019 Mar [citado 2022 Dic 10]; 23(1): 175-186. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812019000100175&lng=es
9. Arias-Ramos D, Cancañon-Cadiz J, Chil-Núñez I, Escalona-Arranz JC, Cañada-Rodríguez A. Caracterización de una jalea de Calendula officinalis L. al 1% para uso estomatológico. Ars Pharm [Internet]. 2018 Dic [citado 2022 Dic 10]; 59(4): 201-206. Disponible en:



http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-

[98942018000400201&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942018000400201&lng=es)

Epub 19-Oct-2020.

<https://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i4.7462>

10. Fuentes Muñoz A, Quezada Amaya L, Reyes-Avalos W. Pigmentación del cuerpo del camarón *Cryphiops caementarius* (Palaemonidae) con dietas suplementadas con caléndula (*Calendula officinalis*). Rev. investig. vet. Perú [Internet]. 2021 Ene [citado 2022 Dic 10]; 32(1): e18344. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172021000100010&lng=es <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v32i1.18344>
11. Cañada Rodríguez A, Antúnez Coca J, Escalona Arranz JC. Estandarización de parámetros para el control de la calidad del extracto blando de Caléndula *officinalis* L. Rev Cubana Tecnol Salud. 2018 [citado 25/09/2022];9(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubtecsal/cts-2018/cts182h.pdf>
12. Simões Fabiana V et al. Effectiveness of skin protectors and calendula *officinalis* for prevention and treatment of radiodermatitis: an integrative review. Revista Brasileira de Enfermagem [online]. 2020, v. 73, suppl 5 [Accessed 10 December 2022], e20190815. Available from: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0815> Epub 19 Oct 2020. ISSN 1984-0446. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0815>
13. Medina Cardoso F. Evaluación de la actividad in vitro de los extractos etanolicos del Roque (*Colletia spinosissima*) y Caléndula *Officinalis* frente a *Staphilococcus Áureos*, *Escherichia Coli* y formulación de un jabón líquido antibacterial. 2019.Disponible en: <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/4641>
14. Pazhohideh Z, Mohammadi S, Bahrami N, Mojab F, Abedi P, Maraghi, E. The effect of *Calendula officinalis* versus metronidazole on bacterial vaginosis in women: A double-blind randomized controlled trial. Journal of advanced pharmaceutical technology & research. 2018. [citado 25/09/2022]; 9(1)15-19.Disponible en :https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_305_17
15. Cenpalab. Manual de Procedimientos Operacionales de Trabajo. 01st ed. La Habana. 2017.



16. Boffill Cárdenas M, Martín Calero M. Mecanismos del efecto gastroprotector de la pulpa del fruto verde de la Musa AB. Mediacentro Electrónica [Internet]. 2018 Mar [citado 2022 Dic 05]; 22(1): 45-52. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432018000100006&lng=es

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.