



EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE AGUAMIEL (*Agave atrovirens*) EN UN MODELO MURINO DE ÚLCERA GÁSTRICA INDUCIDA

Romero-López, M. R.^a, Mora-Escobedo, R.^b, Perea-Flores, M. J.^c, Flores-Morales, A.^d

^aInstituto Tecnológico Superior del Oriente del Estado de Hidalgo (Programa Educativo de Ingeniería en Industrias Alimentarias) Apan, Hidalgo, México, C.P. 43900.

^bEscuela Nacional de Ciencias Biológicas-Instituto Politécnico Nacional (Departamento de Graduados e Investigación en Alimentos), Ciudad de México, México, C.P. 07738.

^cCentro de Nanociencias y Micro y Macrotecnologías-Instituto Politécnico Nacional (Departamento de Microscopía Confocal-Multifotónica y área de preparación de muestras), Ciudad de México, México, C.P. 07738.

^dInstituto Tecnológico del Altiplano de Tlaxcala (Programa Educativo de Ingeniería en Industrias Alimentarias) San Diego Xocoyucan, Tlaxcala, México, C.P. 90120. mromero@itesa.edu.mx

Recibido 19 de noviembre 2016; aceptado 16 de diciembre 2016

Palabras clave:

Gastroprotectora, fructooligosacáridos, murino

Key words:

Gastroprotective, fructooligosaccharides, murine

RESUMEN. El aguamiel se considera de manera tradicional un tratamiento para padecimientos como la gastritis, por la presencia de fructooligosacáridos (FOS). El objetivo esta investigación fue evaluar el efecto gastroprotector del aguamiel en un modelo murino de úlcera gástrica inducida por indometacina, mediante análisis histológico y microscopía óptica. Se formaron 4 grupos de ratas Wistar hembras (n=9) y fueron aclimatadas en jaulas metálicas individuales a una temperatura de 22 °C ± 2 y un ciclo de luz-oscuridad de 12/12 h. Las úlceras gástricas se indujeron por una dosis de indometacina (50 mg/kg de peso) administradas durante 7 días con 3 tratamientos: Referencia (100 mg de ranitidina/kg) y dosis ajustada a 100 y 200 mg FOS de aguamiel. Se realizó un análisis histológico de los estómagos y una tinción con hematoxilina. El área de lesión se determinó al analizar por Image J las micrografías de las úlceras observadas con microscopía óptica a 60X. El área de lesión en el grupo indometacina fue de 7999.33 µm², los grupos de aguamiel con 100 y 200 mg FOS/kg 2670.49 y 1647.84 µm², respectivamente y el de referencia 1546.16 µm², presentando un área menor los demás grupos comparados con el indometacina, el grupo 200 mg de FOS fue similar al de referencia. La redondez de las úlceras en grupos de aguamiel fue 0.579 y 0.593 (100 y 200 mg, respectivamente), el de referencia 0.507, siendo ovaladas, el grupo indometacina obtuvo 0.802; presentando úlceras redondas, en ambas determinaciones se observó diferencia significativa (p<0.05) entre grupos. El consumo del aguamiel como una alternativa en la prevención de úlceras gástricas a una dosis de 200 mg de FOS/kg, disminuye la presencia de úlceras y condicionan su forma, comprobando el efecto gastroprotector que resulta cercano al que brinda un fármaco comúnmente empleado en el tratamiento para la gastritis.

ABSTRACT. Aguamiel is considered a traditionally treatment of gastritis problems, due to the presence of fructooligosaccharides (FOS). The objective of this work was evaluate the effect gastroprotective of aguamiel in a murine model of indomethacin-induced gastric ulcer by histological analysis and optical microscopy. 36 female Wistar rats, initial weight of 180 g and 4.5 weeks of age were used. In individual cages at 22 °C ± 2 12 / 12h (light / dark), with n=9 per group. Gastric ulcers induced unidosis indomethacin (50 mg/kg) after 7 days with 3 treatments: Reference (100 mg ranitidine/kg) and doses adjusted to 100 and 200 mg FOS aguamiel with histology Stomachs and staining with hematoxylin-eosin, ulcers were observed with optical microscopy to 60X, and analyzed by ImageJ image to determine injury area (µm²) and roundness value (0-0599 oval and 0600-1 round). The area lesion in the indomethacin group was 7999, 33 µm², groups with 100 and 200 mg FOS aguamiel/kg were 2670.49 and 1647.84 µm², respectively and reference 1546.16 µm², presenting a smaller area the other groups compared with indomethacin, the group of 200 mg FOS was similar to reference. The roundness of ulcers in groups of aguamiel was 0.579 and 0.593 (100 and 200 mg, respectively), the reference 0.507, being oval, the indomethacin group obtained 0.802, presenting round ulcers, in both determinations was observed significant difference (p <0.05) between groups. Consumption aguamiel is an alternative in the prevention of gastric ulcers at a dose of 200 mg FOS/ kg, reduces the presence of ulcers and determine its shape, checking the gastroprotective effect, resulting similar to drug





commonly used in the treatment for gastritis.

INTRODUCCIÓN

Los fructooligosacáridos (FOS) tienen diferentes propiedades funcionales, lo que los hace importantes en la nutrición y en el área de salud, donde han sido objeto de críticas sobre sus efectos benéficos¹. Desde el momento en que son consumidos y no son hidrolizados por las enzimas digestivas humanas, estos llegan intactos al colon para ser probables sustratos de fermentación, estimulando entonces el crecimiento de bacterias benéficas, y reduciendo las condiciones favorables para el desarrollo de microorganismos patógenos en el colon².

Reportes en aguamiel de *A. mapisaga* mencionan la presencia de FOS en una cantidad de 10.2 g³. Tradicionalmente se ha utilizado el aguamiel como coadyuvante en el tratamiento de la gastritis y las úlceras estomacales debido a la posible actividad antiinflamatoria. Las recomendaciones para tomar el aguamiel como tratamiento es ingerir 100 mL antes de cada comida⁴. En un estudio se evaluó la actividad gastroprotectora de los FOS obtenidos de jícama (*Smallanthus sonchifolius*), obteniendo que a una dosis de 100 mg/kg de peso animal, obtuvo el mayor efecto gastroprotector (78 %) en un modelo de úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas Wistar, justificando esta posible capacidad antiulcérica en el caso del aguamiel, por su contenido de FOS⁵.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto antiinflamatorio (ulcera gástrica inducida por indometacina) del aguamiel en un modelo murino mediante un análisis histológico y microscopía óptica.

METODOLOGÍA

Se utilizaron 36 ratas Wistar hembras del bioterio de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, peso inicial de 180 g, de 4.5 semanas de edad. Se dividió aleatoriamente en 4 grupos (n=9), aclimatadas en jaulas metálicas individuales bajo condiciones de temperatura de 22 °C ± 2 y un ciclo de luz-oscuridad de 12/12 h^{6,7}. Brindándoles alimentos y agua ad libitum. Para la inducción de la úlcera gástrica se utilizó una sola dosis de Indometacina a 50 mg/kg⁸ y se administraron vía oral durante 7

días 3 tratamientos preventivos: Ranitidina (100 mg/ kg) y dos dosis ajustadas a 100 y 200 mg de FOS de aguamiel/kg tomando como referencia las dosis en un trabajo efectuado con FOS de jícama⁵ y un grupo sin tratamiento (grupo indometacina).

Posteriormente se sacrificaron los animales para el análisis histológico de los estómagos y una tinción de hematoxilina-eosina⁹. El análisis de imágenes de microscopio óptico a 60X, fue mediante el programa *ImageJ* con un mínimo de 30 imágenes por parámetro morfométrico (área de lesión en μm^2 y valor de redondez). Los datos fueron analizados estadísticamente por análisis de varianza (ANOVA), seguido de una prueba de Tukey a un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ con el programa estadístico SIGMA STAT versión 3.0.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los parámetros morfométricos determinados en las úlceras gástricas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros morfométricos de imágenes de úlceras de ratas Wistar con diferentes tratamientos.

Grupos	Área de la lesión (μm^2)	Redondez
GR	1546.16 ± 1.20 ^a	0.507 ± 0.27 ^a
GIN	7999.33 ± 1.90 ^b	0.802 ± 0.16 ^b
A100	2670.49 ± 1.70 ^c	0.579 ± 0.14 ^a
A200	1647.84 ± 1.70 ^d	0.593 ± 0.16 ^a

GR (grupo referencia con Ranitidina), GIN (grupo indometacina), A100 (aguamiel ajustada a una dosis de 100 mg de FOS/kg de peso) y A200 (aguamiel ajustada a una dosis de 200 mg de FOS/kg de peso). Promedio de 30 repeticiones ± error estándar. Letras diferentes entre columnas indican diferencia significativa ($p < 0.05$) comparados con el grupo de Ranitidina.

El grupo de indometacina (GIN) presentó una mayor área de lesión (7999.33 μm^2), mientras que este parámetro en el grupo de aguamiel ajustada a una dosis de 100 mg de FOS/kg de peso (A100) y en el grupo de aguamiel ajustada a una dosis de 200 mg de FOS/kg de peso (A200) fue menor (2670.49 y 1647.84 μm^2 , respectivamente) comparado con el GIN, obteniendo una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre grupos con respecto al grupo referencia con Ranitidina (GR) con un área de lesión de 1546.16 μm^2 .





Mientras tanto, el valor de redondez indica si la úlcera tiene forma redonda (cercano a 1) o forma ovalada (<0.600). La redondez obtenida en los grupos tratados con aguamiel fue 0.579 y 0.593 (A100 y A200, respectivamente) sugiriendo que no presentan forma redonda sino de óvalo. El valor de redondez en el GIN fue el más cercano a 1 (0.802) teniendo úlceras con tendencia a ser redondas, obteniéndose diferencias significativas ($p < 0.05$) entre GIN y los grupos A100 y A200. Las úlceras presentes en el GIN fueron debidas a que no fue suministrado ningún compuesto que previniera la formación de éstas, conservando las características de las lesiones provocadas por la administración de AINES (antiinflamatorios no esteroideos) como la indometacina empleada en el presente estudio, que de manera general son redondas 10, mientras que en los otros grupos con tratamiento preventivo que fueron dos diferentes dosis de aguamiel, evitaron la extensión de las úlceras por la posible estimulación de la producción de la mucosa gástrica, la cual es asociada a la presencia de saponinas, a las que se les atribuye actividad citoprotectora ¹¹, estos forman parte de la composición química del aguamiel de *Agave atrovirens* ¹².

Otros compuestos con propiedad de disminuir el área de lesión en los estómagos de los animales y que condicionó la morfología de las úlceras son los fructooligosacáridos, polímeros reportados en la savia de agave, la cual al ser considerada parte de la fibra soluble siendo ésta susceptible de fermentación colónica produce ácidos grasos de cadena corta asociados al incremento en la producción de mucina en la mucosa tanto intestinal y gástrica ¹³, obteniéndose un efecto sinérgico entre las saponinas y los productos derivados de la fermentación de FOS del aguamiel.

CONCLUSIONES

En el modelo gastroprotector, la dosis con mayor efectividad en la reducción de área dañada y condicionamiento de la forma de las úlceras, fue la ajustada a 200 mg de FOS de aguamiel/kg, efecto que podría ser comparable al presentado en los animales tratados con ranitidina, comprobando de esta manera la

influencia del aguamiel en la prevención de gastritis.

AGRADECIMIENTOS RECONOCIMIENTOS

Y/O

Este trabajo de investigación obtuvo apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con el No. de Becario 268250 y a la Beca de Estímulo Institucional de Formación de Investigadores (BEIFI) del Instituto Politécnico Nacional, a través de los proyectos SIP.

REFERENCIAS

1. Flickinger EA, Loo JV, Fahey GC. (2003). Nutritional responses to the presence of inulin and oligofructose in the diets of domesticated animals. *A review. CRC Crit Rev Food Sci Nut.* 43: 19–60.
2. Durieux A, Fournies C, Jacobs H, Simon JP. (2003). Metabolism of chicory fructooligosaccharides by bifidobacteria. *Biotech Letters.* 23: 1523–1527.
3. Ortiz BR, Pourcelly G, Doco T, Williams P, Dornier M, Pierre BM. (2008). Analysis of the Main Components of the Aguamiel Produced by the Maguey-Pulquero (*Agave mapisaga*) throughout the Harvest Period. *J. Agric. Food Chem.* 56: 3682–3687.
4. Guerrero GR. (1983). Los otomíes del valle del Mezquital. Pachuca, Hidalgo. Gobierno del Estado de Hidalgo. En: Búsquedas y Hallazgos. Estudios antropológicos en homenaje a Johanna Faulhaber. López AS, Serrano C. Instituto de Antropología e Historia, México. 115–117.
5. Cuadrado ML, Vinuesa TD, Donoso C. (2011). Determinación de actividad gastroprotectora del efecto de la raíz de jicama (*Smallanthus sonchifolius*) en ratas con lesiones gástricas inducidas. *Perf.* 8: 50–55.
6. Mongeau R, Siddiqui IR, Emery J, Brassard R. (1990). Effects of dietary fiber concentrated from celery, parsnip and rutabaga on intestinal function, serum cholesterol and blood glucose response in rats. *J. Agric. Food Chem.* 38: 195–200.
7. Danz RA, Lupton JR. (1992). Physiologic effects of dietary amaranth (*Amaranthus cruentus*) on rats. *Cereal Foods World.* 53: 222–226.
8. Lee YH, Mollison KW, Cheng WD. (1971). The effects of antiulcer agents on indomethacin-induced gastric ulceration in the rat. *Arch Int Pharm.* 191: 371–378.
9. Paniagua R, Nistal M, Sesma P, Álvarez UM, Fraile B, Anadón R, Sáez FS, De Miguel, MP. (1997). Citología e histología vegetal y animal. España: McGraw-Hill-Interamericana de España.
10. Crawford JM. (1998). El tracto gastrointestinal. En: Patología estructural y funcional. Schoen JH. McGraw-Hill Interamericana. España. 857.





11. Aguwa C, Nwako S. (1998) Preliminary studies on the root extracts of *Naulea latifolia* smith, for antiulcer properties. *Nigerian J Pharm Scie.* 4: 16-23.
12. Romero LMR, Osorio DP, Flores MA, Robledo N, Mora ER. (2015). Chemical composition, antioxidant capacity and prebiotic effect of aguamiel (*Agave atrovirens*) during in vitro fermentation. *Rev. Mex. Ing. Quím.* 14: 281-292.
13. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. (2005). Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol.* 16:212-7.

