

2ej
135

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE CAESALPINIA CRISTA,
LEGUMINOSA ANTILITIASICA.

T E S I S

Que para poder obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a

MA. TERESA VILLALOBOS LUEVANOS

México, D. F.

1986.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INGENIEROS PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA


JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE	Prof. Bertha Soto de Villatoro
VOCAL	Prof. Juan José Mandoki Weitzner
SECRETARIO	Prof. Arturo Pérez Alonso
1er. SUPLENTE	Prof. Elvira Zavała Sánchez
2do. SUPLENTE	Prof. Cristina Díaz Padilla Guerrero

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO, DEPARTAMENTO DE -
QUIMICA FARMACEUTICA Y PRODUCTOS NATURALES, FACUL--
TAD DE QUIMICA, U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA:


Q.F.B. BERTHA SOTO DE VILLATORO

SUSTENTANTE:


MA. TERESA VILLALOBOS LUEVANOS.

INDICE

I INTRODUCCION

II PARTE TEORICA

II.1 Farmacognosía.

II.2 Farmacología.

III DIETAS QUE PROVOCAN CALCULOS BILIARES EN EL HAMSTER DORADO

IV PARTE EXPERIMENTAL

V RESULTADOS

V.I Resultados de la parte química experimental.

V.II Resultados de la parte farmacológica.

VI CONCLUSIONES

VII BIBLIOGRAFIA

I.- INTRODUCCION

En la República Mexicana existe un gran número de plantas medicinales que han sido utilizadas empíricamente en la medicina tradicional popular.

Una de estas plantas es *Caesalpinia crista*, que es una leguminosa a la que se atribuyen propiedades anticolelitiásicas (disolución de cálculos biliares).

Resulta de gran interés el estudio de esta planta, debido a la alta frecuencia de litiasis biliar en nuestro país, y dado el riesgo del tratamiento quirúrgico y la poca eficacia aunada a los efectos adversos de los tratamientos medicamentosos actuales, es importante el descubrimiento de nuevos agentes anticolelitiásicos.

II.- PARTE TEORICA

II.1 Farmacognosía:

La *Caesalpinia crista* L., es una leguminosa que se puede encontrar a lo largo de las Costas Mexicanas y las Tropicales y Subtropicales de ambos hemisferios del Continente Americano, (11).

La Familia de las Leguminosas es una de las tres familias más grandes de plantas con flores, solamente superada por las familias de las compuestas y las orquideáceas. Las Leguminosas comprenden más de 550 géneros y de 12,000 a 17,000 especies repartidas en el mundo.

Las Leguminosas pueden ser hierbas o plantas leñosas, con las raíces provistas de nudosidades, esto se debe a la simbiosis con bacterias del género *Rhizobium*. Las hojas son generalmente alternas, compuestas y con dos apéndices situados de derecha a izquierda en el punto de intersección de la hoja sobre el tallo. Las Flores pueden tener simetría bilateral o radicaada, son normalmente hermafroditas, con prefloraciones que se disponen en las yemas de tal manera que se tocan los bordes de un mismo nivel o en forma de tejas. El cáliz de cinco sépalos que se encuentran libres o unidos. Anteras con dos espacios huecos, opuestos al hilo y se abren hacia el eje de la flor longitudinalmente. El gineceo se encuentra sobre el eje floral, más arriba de los de más órganos florales, tiene una hoja transformada que forma parte del gineceo, posee una cavidad, con uno o muchos óvulos. El fruto típicamente es una vaina con una o varias semillas.

Las leguminosas se dividen en tres subfamilias, que son:

La Mimosidae (Mimosoideas), La Caesalpinioideae (Caesalpinioideas), y las --- Papilionoideae (Papilionoideas). De las tres subfamilias anteriores de la Caesalpinia crista pertenece a la segunda, (2).

Las leguminosas se dividen en tres subfamilias, que son:

La Mimosideae (Mimosoideas), La Caesalpinoideae (Caesalpinioideas), y las --- Papilionoideae (Papilionoideas). De las tres subfamilias anteriores de la Caesalpinia crista pertenece a la segunda, (2).

A la *Caesalpinia crista*, se le conoce principalmente por los siguientes nombres vulgares: Cojón de gato (Yucatán), Jabilla (Veracruz), Haba de San Antonio (Pantla, Ver.), Brasil (Oaxaca), Guajolote, según la nueva farmacopea mexicana, (6).

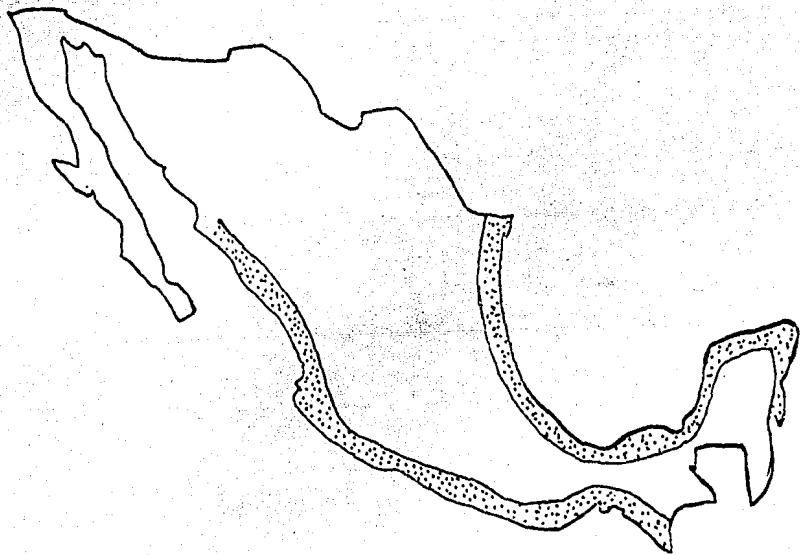
En el resto del Continente Americano la *Caesalpinia crista* es conocida con los nombres vulgares de: Brasil Colorado y Palo Fernambuco en la Isla de Cuba, Mato de Playa y Mato Azul en Puerto Rico, (6, 11).

Descripción: la planta tiene ápice, el cual la mayoría de las veces es redondo y pubescente cuando la planta es joven y se vuelve leñoso con el tiempo.

Las flores son compuestas pequeñas y presentan un color amarillo-verdoso cubierto de espinas en línea recta o curvas, con el tiempo también adquieren un aspecto leñoso y las espinas se vuelven más duras. La vaina puede tener de una a dos semillas, las cuales tienen una forma redonda, son muy duras y tienen un color grisáceo, (6, 11).

Esta planta se encuentra frecuentemente en forma de matorrales, de gran extensión y las numerosas espinas del fruto los hacen impenetrables para las personas.

Esta planta conserva su vitalidad por mucho tiempo, y puede ser transportada a grandes distancias; esta cualidad permitió el transporte de la planta de las Costas de América Tropical a las Costas Europeas, (11).



DISTRIBUCION DE CAESALPINIA CRISTA EN LA

REPUBLICA MEXICANA

Usos: los usos que se le han dado a esta planta son muy variados, según se señala en la siguiente tabla en la que se indica también la vía de administración y la parte de la planta que se utiliza, (3, 4).

<u>USOS</u>	<u>VIA. DE ADMINISTRACION</u>	<u>PARTE USADA</u>
Lepra	Oral	Raíz
Tónico	Oral	Semilla y raíz
Antiescabiático	Variada	Planta entera
Antipalúdico	Oral	Raíz
Antipirético	Variada	Planta entera
Astringente	Variada	Planta entera
Hidrocele	Oral	Raíz.

11.2 Farmacología:

Colelitiasis:

Es la presencia de cálculos en cualquier sitio de las vías biliares; aunque es muy frecuente en las vías extrahepáticas, también ocurre en los conductos biliares intrahepáticos y ocasionalmente éstos pueden estar afectados sin que la vesícula, el cístico o el colédoco contengan cálculos. Las mujeres sufren cálculos vesiculares con una frecuencia cuatro veces mayor que los varones, sobre todo en mujeres con múltiples embarazos, (8, 19).

La etiopatogenia de la Colelitiasis es compleja; existen varios tipos de cálculos y mecanismos involucrados en su producción. Uno de éstos se relaciona con la composición de la bilis que normalmente es la siguiente:

Colesterol no esterificado	0.6-1.7 g./1,000 ml.
Lecitina	0.1-5.1 g./1,000 ml.
(Acido palmitico, oleico y linoléico)	3.0 g./1,000 ml.
Bilirrubina	280-410 mg/ 100 ml.
Proteínas	280-410 mg/ 100 ml.
Sales Biliares	135 ± 65 mmol/1000 ml.

Su pH es de 7.6 para bilis hepática y 6.0 para la bilis vesicular, (8, 12).

Los cálculos de pigmentos son más frecuentes en estados hemofílicos crónicos (anemia hemofílica congénita), en que hay un exceso en la producción y excreción de la bilirrubina; la concentración de la bilis en la vesícula biliar se acompaña de una caída en el pH y cuando esto ocurre se favorece la precipitación de carbonato de calcio las sales biliares contribuyen a mantener el coles

terol de la bilis y si la concentración de estas sales disminuye el colesterol precipita lo que ha surgido como un mecanismo de colelitiasis en la colecistitis. La infección y la inflamación de las vías biliares se consideran como las causas principales de la colelitiasis, (8).

Los cálculos biliares están formados de bilirrubinato cálcico, monohidratado - de colesterol, apatita y carbonato cálcico cristalino. La proporción de estos componentes puede variar considerablemente; núcleos de pigmentos pueden formarse en los depósitos de los componentes cristalinos sobre el núcleo casi siempre se efectúa en la vesícula biliar, (19).

Teniendo en cuenta lo anterior encontramos tres tipos generales de cálculos biliares:

Cálculos Mixtos:

Formados por mezclas variables de colesterol, sales y pigmentos biliares, varían mucho en el tamaño, forma y núcleo. Frecuentemente son facetados, con forma de tetraedros irregulares y ángulos romos; los colores varían entre el blanco y amarillento, café anaranjado o gris verdoso; en el corte muestran una estructura laminar concéntrica que rodea una masa amorfa pequeña de color oscuro y no mayor de unos cuantos milímetros de diámetro.

Cálculos Puros:

Pueden ser de colesterol, de carbonato o de pigmento (bilirrubinato de calcio). Los cálculos de colesterol son frecuentemente grandes, esféricos o alargados, de color blanco grisáceo y translúcidos; al cortarlos se fracturan con facilidad y muestran color amarillo ocre y cristales que radian del centro. Los cálculos de carbonato de calcio son pequeños, blancos y opacos. Los cálculos de pigmentos son múltiples, de color verde oscuro, friables e irregulares.

Cálculos combinados:

Consisten en un cálculo central (generalmente colesterol, pero puede ser de pigmentos o de carbonato de calcio); rodeado por una capa de cálculo mixto; - tienden a ser solitarios; aunque no es raro encontrar un cálculo combinado en la vesícula biliar y numerosos cálculos mixtos o de pigmentos en el resto de las vías biliares, (8).

I. FISILOGIA DE LAS VIAS BILIARES

1. Anatomía del tracto biliar. La bilis sale del hígado por dos conductos hepáticos que se unen formando el colédoco, el que a su vez llega al conducto cístico, desembocadura de la vesícula biliar. El colédoco termina junto con el conducto pancreático de Wirsung en la ampolla de Vater, que se abre en el duodeno; en la terminación del colédoco se encuentra el esfínter de Oddi.

La vesícula biliar es donde se almacena la bilis y contiene alrededor de 50 ml. de ella en el humano.

2. Funciones de la vesícula biliar. Son cuatro: Almacenamiento, absorción, secreción y motilidad.

a) Almacenamiento y concentración de la bilis:

Durante el ayuno el esfínter de Oddi está cerrado o se ha contraído y como la bilis se produce continuamente, cuando su presión alcanza a 70 mm. de H₂O comienza a pasar a la vesícula. Allí se almacena y concentra, por medio de la absorción de agua y sales, unas 10 veces, esto nos dice que 50 ml de bilis -- vesicular contienen los principios activos de 500 ml. de bilis hepática.

b) Secreción:

La mucosa vesicular secreta moco y probablemente colesterol, que se añaden a la bilis.

c) Contractilidad de la vesícula:

La vesícula biliar posee un tono mediante el cual se adapta a su contenido y mantiene en su interior una presión más o menos constante. La vesícula tiene movimientos contráctiles y fisiológicamente, el estímulo más eficaz de la contracción, es la ingestión alimenticia, siendo la de las grasas la más efectiva; sigue luego la de las proteínas y extractos de carne y son de poco efecto la de carbohidratos. Los factores que estimulan la contracción vesicular son:

el factor nervioso, el vagal y el más importante, el factor hormonal; los alimentos anteriormente citados, actúan sobre la mucosa duodenal produciendo la liberación de la hormona colecistoquinina que por vía sanguínea, estimula la contracción vesicular.

3. Evacuación de la bilis. Durante la ingestión, el esfínter de Oddi se relaja al mismo tiempo que se contrae la vesícula biliar por los factores anteriormente señalados, con lo que la bilis penetra en el duodeno.

- Fisiopatología del Tracto Biliar:

Se consideran tres síndromes o afecciones principales: la litiasis biliar, -- la colecistitis y la disquinesia biliar.

1. La Litiasis biliar. La formación de cálculos en la vesícula biliar, están constituidos por colesterol principalmente bilirrubina y calcio; es de etiología oscura. Para comprender dicha formación debe señalarse que normalmente - el colesterol, sustancia insoluble, se encuentra solubilizada en la bilis formando micelas (complejos macromoleculares). Los ácidos biliares y fosfolípidos.

En la etiología de la litiasis biliar pueden intervenir diversos factores: --

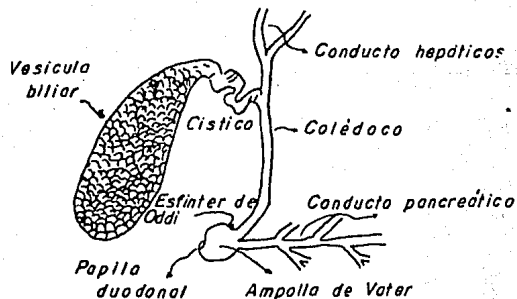
a) Composición alterada de la bilis hepática, la bilis litógena, con exceso de colesterol (mayor secreción hepática), y deficiente en ácidos biliares, lo que impide la formación micelar y lleva a la precipitación del colesterol insoluble y a la formación de cálculos en la vesícula, donde la bilis se concentra; b) La infección puede dañar el epitelio vesicular y facilitar la precipitación calculosa; c) La estasis biliar, que también favorece la formación de cálculos. De los tres factores, el primero es el más importante.

Al inicio de la formación de cálculos puede no haber síntomas, pero luego se producen cólicos biliares, seguidos o no de ictericia por obstrucción litiasis ca del colédoco.

2. Colecistitis. Puede ser aguda o crónica, calculosa o no calculosa, y obedece a la infección por *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* o *Streptococcus faecalis* generalmente. Los síntomas son semejantes a la litiasis biliar, y en los casos más agudos hay fiebre y leucocitosis (aumento anormal del número de leucocitos), inflamación de la vesícula biliar.

3. Disquinesia biliar. Consiste en espasmo del esfínter de Oddi que conduce a la estasis biliar. Se trata de una afección funcional.

4. Cólico biliar. Es el cuadro fisiopatológico común a todos los procesos del tracto biliar y se debe generalmente a espasmos del esfínter de Oddi y veces a la obstrucción coledociana por cálculo; esto lleva a la distensión de los conductos biliares debido a la contracción de las vías biliares. Los síntomas son: dolor, acompañándose generalmente de las náuseas y vómito, (5).



Manifestaciones clínicas:

Dolor es el signo más importante; de localización en epigastrio o en hipocondrio derecho, generalmente de tipo cólico o pungentes, precedido de la ingesta de alimentos colecistoquinéticos (huevo, leche, derivados lacteos, aguacate, papaya, alimentos grasos, etc.), irradiación de dolor en hemicinturón derecho a región interescapulovertebral derecha y en ocasiones a todo el abdomen; acompañado de náuseas y vómito de contenido gástrico y biliar que pueden calmar el dolor; se exacerba con el movimiento y la respiración.

En ocasiones existe diarrea, la duración del dolor es variable, de unos minutos a muchas horas. Pueden existir ataques de fiebre de 38 a 38.5° C, acompañados de calosfríos, lo que sugiere una colangitis ascendente. Generalmente el dolor calma o desaparece con la administración de antiespasmódicos del tipo de la Butil-Hioscina o Papaverina.

A la exploración física, podemos encontrar hiperestesia o hiperalgesia en el cuadrante superior derecho y epigastrio que se acompaña de rigidez muscular, signo de Murphy positiva y más o menos en un 25% de los pacientes se puede palpar una masa que representa la vesícula biliar con epiplón adherido. Es frecuente observar ictericia moderada por inflamación de conductos biliares e hígado y no de obstrucción biliar.

El paciente esta inquieto, diaforético y con taquicardia.

La repetición periódica del cuadro clínico antes descrito lleva al paciente a una colecistitis crónica, cuya sintomatología principal es: malestar epigástrico con dispepsia y flatulencia, acompañado de diarrea y vómitos. Recordando que estos no son específicos de la enfermedad vesicular se tienen que efectuar varios diagnósticos diferenciales.

FARMACOLOGIA BILIAR:

Se denominan coleréticos a aquellos fármacos que provocan un aumento de volumen de la secreción biliar por el hígado, y colagogos o colecistoquinéticos a los que provocan o aceleran la evacuación de la bilis por estímulo de la contracción vesicular.

Clasificación:

De acuerdo con lo expuesto, se consideran los grupos de fármacos que se enumeran a continuación:

- 1) Coleréticos: a.- Los ácidos biliares; b.- coleréticos sintéticos.
- 2) Colagogos: Sulfato de magnesio y peptona, (5)

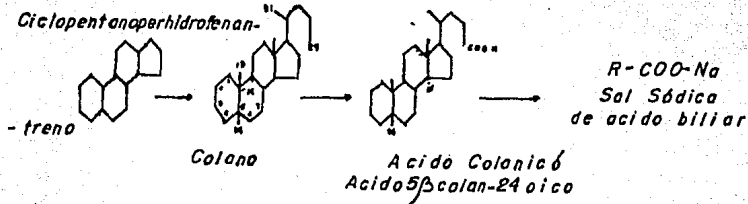
Para fin de nuestro estudio nos dedicaremos solamente a los coleréticos por tener acción disolvente de los cálculos,

1) Coleréticos: Ácidos Biliares

Se denominan ácidos biliares ciertos ácidos orgánicos del ciclopentano-perhidrofenantreno (esteroides); que se encuentran principalmente en la bilis, los ácidos biliares naturales. Otros se obtienen a partir de aquellos, los ácidos biliares semisintéticos.

A) ORIGEN Y QUIMICA:

- 1.- Los ácidos biliares: La bilis constituye la secreción externa del hígado y es un líquido que tiene como principio activo los ácidos biliares. Todos son esteroides y derivan del hidrocarburo fundamental colano y propiamente del ácido colánico.



1) Los ácidos biliares naturales no conjugados principales son los ácidos - litócolico, quenodesoxicólico o quenico, desoxicólico y cólico. Son los llamados ácidos cólicos y existen en la bilis en pequeñas cantidades en estado - de sal, las sales biliares.

2) Los ácidos biliares conjugados resultan de la unión de uno de los anteriores, a saber, el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico con los aminoácidos glicocola y taurina-unión-peptídica y son los ácidos glicocólicos, taurocólico, glicokenodesoxicólico y tauroquenodesoxicólico, los cuales existen - en forma de sales en la bilis.

3) Los ácidos biliares semisintéticos no son conjugados y se preparan a partir de los naturales, el más conocido es dehidrocólico obtenido por oxidación del ácido cólico.

2.- Biosíntesis: Los ácidos biliares primarios, es decir el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, se forman en el hígado, en un hepatocito en el retículo endoplásmico liso a partir del colesterol, comenzando por una -- α -hidroxilación, primer paso, seguido por otros pasos intermedios, constituyendo los ácidos biliares, algunos de los productos finales del catabolismo del colesterol en el organismo. Estos ácidos biliares penetran en la -

bilis sufriendo previamente la conjugación de la glicocola o glicina y con la taurina, de manera que se eliminan en ese líquido al estado de ácidos biliares conjugados.

En el intestino delgado estos ácidos se desconjugan en el íleon terminal por acción de las bacterias intestinales, los ácidos biliares primarios se transforman en los ácidos biliares secundarios, a saber, el ácido de lotocólico, los ácidos biliares primarios y secundarios se absorben en el intestino para pasar al hígado (circulación enterohepática), que contiene pués todas estas clases de ácido. Es así que casi el 90% de los ácidos biliares secretados al intestino vuelven al hígado y el resto se pierde en las heces, que debe reponerse por biosíntesis (ver cuadro), (5).

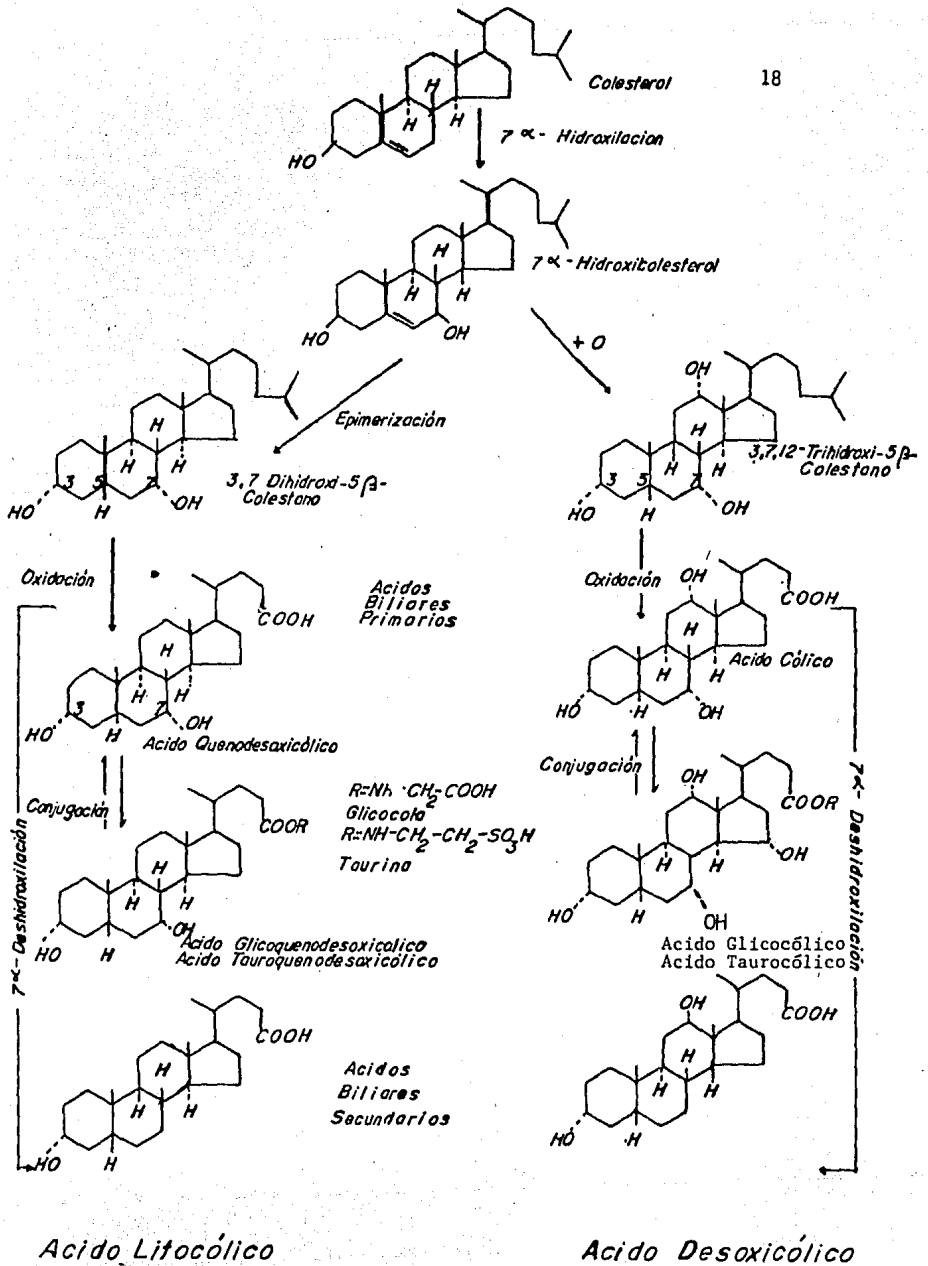
B) ACCION FARMACOLOGICA

Los ácidos biliares poseen principalmente acciones digestivas y coleréticas y el ácido quenodesoxicólico en particular posee una acción disolvente de los cálculos biliares.

1) Acción disolvente de los cálculos:

a) Descripción: Se ha observado que la administración de ácido quenodesoxicólico durante un tiempo prolongado 6 o 18 meses es capaz de producir la disolución de cálculos vesiculares de colesterol que son radiotransparentes, como se comprobó en la colecistografía lo que no sucede con la administración de otros ácidos biliares como el ácido cólico, ni tampoco con el ácido quenodesoxicólico en el caso de los cálculos radiopacos que están calcificados.

Además en estos pacientes, la administración de ácido quenodesoxicólico produce desaparición de cristales de colesterol precipitados en la bilis, es decir



una disminución evidente de la saturación de colesterol en la bilis.

b) Modo de acción: Se acepta que el ácido quenodesoxicólico produce una reducción en la saturación biliar de colesterol, disolviendo los cálculos.

Se ha demostrado que la administración de ácido quenodesoxicólico en la litiasis biliar produce una disminución en la secreción y en la concentración biliar de colesterol, lo que constituye el modo de acción principal del ácido quenodesoxicólico pues en esta forma disminuye la saturación del colesterol en la bilis y permite la disolución de los cálculos, y la misma deja de ser litógena.

No se conoce exactamente el mecanismo de la disminución del contenido de colesterol en la bilis producido por el ácido quenodesoxicólico, y se cree que se debe a una disminución en la síntesis de colesterol por el hígado.

c) Farmacocinética: Los ácidos biliares se absorben bien en el intestino, allí los ácidos biliares conjugados sufren una hidrólisis. En el íleon sobre todo - principalmente y en el colón, los ácidos biliares primarios, el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, se transforman por acción de las bacterias intestinales en ácidos biliares secundarios, ácido desoxicólico y ácido litocólico. - Es en el íleon sobre todo que se absorben los ácidos biliares primarios y secundarios.

Una vez absorbidos pasan por la vena porta al hígado desde donde se excretan - por la bilis al intestino para volver a absorberse, lo que constituye la circulación enterohepática, que se repite dos a tres veces por día, de manera que se elimina apenas un 10% de ácidos biliares en las heces.

d) Intoxicación: Los ácidos biliares son sustancias tóxicas, pero en las dosis ordinarias y aún algo mayores no producen trastornos importantes, estos pueden

ser gastrointestinales, hepáticos y cardiovasculares.

1. Las manifestaciones gastrointestinales se observan con dosis elevadas por vía oral.
2. Los trastornos hepáticos consisten en un discreto aumento de las transaminasas, especialmente la glutamicooxalacética, que puede observarse con el ácido quenodesoxicólico, pero es generalmente transitoria aún con la continuación del tratamiento.

e) **Contraindicaciones:** Usar los ácidos biliares en el caso de la hepatitis aguda, ya que la célula hepática no responderá a la estimulación provocada por dichas drogas.

f) **Preparados, vías de administración y dosis:**

Acido quenodesoxicólico (ácido quénico), se encuentra en el comercio en cápsulas de 250 mg., se administran por vía oral tres veces al día (250 mg), (5).

g) **Diagnóstico:** En primer instancia es la historia clínica detallada, la que nos dará el diagnóstico presuncional de litiasis vesicular.

La radiología es la ayuda principal para corroborar el diagnóstico, en estos estudios está la placa simple del abdomen, la colecistografía oral, la colangiografía endovenosa y la colangiografía transhepática.

En la placa simple del abdomen, solo podemos encontrar cálculos que contienen calcio, pero solo en un 10% del total son radio-opacos.

La colecistografía oral, es un estudio con medio de contraste que se administra por vía oral, visualizándose el contorno de la vesícula en un período de 4

a 8 horas después de la administración del medio de contraste; observándose -- sombras en el interior de la vesícula que pueden corresponder a cálculos biliares, cuando la opacificación de la vesícula no es total o ésta no se visualiza, se administrará doble dosis.

Si a pesar de la doble dosis la vesícula biliar no se ha visualizado, se habla de una vesícula excluída. La principales causas de vesícula excluída pueden -- ser:

1. Que el paciente no haya tomado el medio de contraste (cápsulas de Iodato -- de sodio, que es el Biloptfn).
2. Que las cápsulas hayan sido vomitadas.
3. Que las cápsulas le hayan ocasionado diarrea al paciente.
4. Que exista obstrucción total del cístico por cálculo o proceso inflamatorio severo.

Es una contra indicación usar estas cápsulas cuando existen más de 3 mg/ ---- 100 ml. de bilirrubinas totales en la sangre.

Colangiografía endovenosa. Es el estudio con un medio de contraste yodado que se administra por vía endovenosa, sus indicaciones son:

- 1.- Hipersensibilidad al medio de contraste oral.
- 2.- Vesícula excluída
- 3.- Cuando la radiografía biliar sea urgente.
- 4.- Cuando exista sospecha de cálculos en el colédoco.
- 5.- Si el paciente sigue con síntomas después de la colecistectomía

Debemos recordar que este estudio no debe efectuarse en:

- 1.- Pacientes con hipersensibilidad a sustancias yodadas.
- 2.- En pacientes con más de tres mgs. / 100 ml. de bilirrubinas totales en la sangre.
- 3.- Pacientes con enfermedad renal.
- 4.- Pacientes que hayan sufrido un infarto.

Examen de laboratorio:

Las alteraciones que podemos encontrar son las siguientes:

En la biometría hemática, tendremos leucocitos con neutrofilia y basofilia, -- las bilirrubinas pueden estar ligeramente aumentadas cuando existe colangitis ascendente; o está alta cuando hay la asociación de colédocolitiasis al igual que la fosfatasa alcalina, la amilasa sérica se eleva cuando coexiste una pancreatitis aguda.

Diagnóstico diferencial:

Entre los padecimientos que pueden simular un cuadro de litiasis vesicular está la pancreatitis aguda, colitis amibiana, absceso hepático, úlcera gástrica, o duodenal, procesos pleurales, absceso perinefrítico derecho y apendicitis -- aguda.

h) Indicaciones terapéuticas y plan de administración: Este debe efectuarse -- siempre en medio hospitalario.

1. El primer paso en el tratamiento de la colecistitis aguda por litiasis vesicular es aliviar el dolor y el estado aprensivo del paciente; con antiespasmódico como la butil-hioscina a dosis de 0.6 mg. por vía endovenosa o la papaverina a dosis de 400 mg. por vía endovenosa (en 24 horas), al usar este medicamento -- vigilar estrechamente al paciente porque puede producirse hipotensión arterial; ya que es un potente vasodilatador. La pentazocina es un potente analgésico -- que se administra a dosis de 20 a 40 mg. por vía intramuscular.

2. Corregir el desequilibrio hidroelectrolítico por venoclisis.

3. Succión gástrica continúa.

4. Antibióticos, a pesar de que la colecistitis aguda en principio no es de -- origen bacteriana y que si existe obstrucción del cístico los antibióticos no penetran en la luz vesicular, se usan estos para prevenir la invasión secundaria a órganos vecinos o distantes.

a. Se indica el ácido quenodesoxicólico en la litiasis vesicular, con cálculos (colecistitis), radio-transparentes, visibles por colecistografía, en pacientes que no aceptan la cirugía, o la misma esté contraindicada (ancianidad, graves lesiones viscerales).

b. Los resultados consisten en disolución parcial o total de los cálculos vesiculares radiotransparentes. Pero debe señalarse que al abandonar el tratamiento, se produce frecuentemente recidivas, lo que hace el tratamiento quirúrgico sea más seguro y curativo.

c. Tratamiento quirúrgico: El tratamiento quirúrgico lo podemos dividir en dos grupos:

1. La litiasis vesicular que cursa con colecistitis aguda.
2. La litiasis vesicular con colecistitis crónica.

En la primera, los cirujanos no se han puesto de acuerdo si ésta debe ser intervenida quirúrgicamente en el momento de diagnosticarse el padecimiento, o si exclusivamente debe de ser tratada medicamentosamente; en general con un tratamiento adecuado como el antes enunciado, es suficiente para resolver el problema agudo del paciente y posteriormente se puede planear una cirugía adecuada - cuya morbimortalidad disminuye notablemente.

El tratamiento definitivo de la litiasis vesicular es quirúrgico, debiéndose efectuar una colecistectomía.

Cuando el tratamiento médico bien instituido no ha dado resultado, se debe efectuar la cirugía.

Esta en realidad va a corresponder básicamente a las complicaciones de la colecistitis aguda, que pone en peligro la vida del paciente y son la necrosis y perforación de la vesícula biliar por producción de una peritonitis generalizada con la septicemia correspondiente, es por esto que varios cirujanos prefieren el tratamiento quirúrgico de urgencia para evitar complicaciones tan graves como las ya descritas.

El tratamiento de la colecistitis crónica litiásica es quirúrgico.

III.- DIETAS QUE PROVOCAN CALCULOS BILIARES EN EL HAMSTER DORADO.

El hámster es susceptible de provocarsele mediante alimentación dietética cálculos biliares, cuya frecuencia es mayor en los machos que en las hembras, lo cual indica que las hormonas sexuales pueden jugar un papel importante en la formación de los cálculos, (13, 14).

En dos experimentos usando animales recién destetados, que fueron alimentados con una dieta litogénica. En ambos experimentos los animales se dividieron en dos grupos: Grupo 1 (control), y Grupo 2 (orquidectomizado). En el primer estudio, se usaron 10 machos en cada grupo y tuvo una duración de 175 días; en el segundo experimento, se usaron 12 machos en cada grupo y duró 119 días. En los estudios el Grupo 1 se dejó intacto, y el Grupo 2 fue orquidectomizado al comienzo de los experimentos.

En ambos experimentos se notó que los animales orquidectomizados (grupo 2) crecieron apreciablemente más que los controles (grupo 1), lo cual está de acuerdo con un notorio aumento de peso que la orquidectomía produce en el hámster.

En relación con la frecuencia de los cálculos biliares, se vio que en el primer experimento la orquidectomía disminuyó muy apreciablemente tanto el porcentaje de animales con cálculos como el número y el peso promedio de los cálculos (estos resultados fueron confirmados por el segundo estudio). En el primer experimento de 6 a 10 animales (60%) presentaron cálculos, el número total de cálculos en el grupo fue de 381 y el peso promedio de los cálculos en el grupo fue 0.98 mg.; en el grupo 2 (orquidectomizado), 3 animales de 10 (30%), el número total de cálculos fue de 16 y el peso promedio en el grupo fue 0.35 mg. En el segundo experimento el grupo control 10 animales de 12 (83%) presentaron cálculos, el número total de cálculos en el grupo fue de 3,143 y el peso promedio de los cálculos en el grupo fue 1.25 mg.; en el grupo 2 (orquidectomizado), 8 de los 9 animales (89%), presentaron cálculos en, el número total de cálculos en el grupo fue 48 y el peso promedio de los cálculos en el grupo fue de 0.47 mg.

De los experimentos se concluyó que la orquidectomía disminuye apreciablemente la frecuencia de los cálculos en el hámster, lo cual indica que los andrógenos están implicados, en alguna forma, en la formación y/o crecimiento de ellos, - (13, 14).

Otro de los experimentos realizados por estos investigadores, demostraron que tanto la leche de vaca procesada como la cruda y la hervida producen cálculos biliares de pigmentos en el hámster dorado, el estudio fue el siguiente: Se -- utilizaron 75 hámsters dorados machos recién destetados y se dividieron en 5 -- grupos, distribuidos así: Grupo 1 crema A cruda (41% de grasa); Grupo 2 crema B pasteurizada (21% de grasa); Grupo 3 crema C pasteurizada (20% de grasa); -- Grupo 4 mantequilla B (84% de grasa); Grupo 5 mantequilla C (84% de grasa), -- las cremas y mantequillas, todas puras se suministraron a un nivel de 83% de -- la dieta mezcladas con 67% de purina pulverizada. Todos los grupos recibieron agua corriente ad libitum.

Los resultados de este trabajo se resumen así: la crema A (grupo 1), cuya acción litogénica, los investigadores ya habían establecido, produjo cálculos en un 40% de los animales; las cremas B (grupo 2) y C (grupo 3), produjeron coledocistitis en un 7.1% y 6.6% respectivamente. Los hámster que recibieron la mantequilla B y C (grupo 4 y grupo 5), exhibieron cálculos biliares en un 53.3 y 46.6% respectivamente.

Los cálculos producidos por la crema y la mantequilla fueron del mismo tipo -- que los producidos por la leche y la crema de los experimentos anteriores, cuya característica es que son en su mayoría brillantes de color negro y verde -- obscuro y opacos amarillo verdoso, (13, 15).

Si guiendo con estas investigaciones probaron si la grasa vegetal como la de la margarina poseía acción colelitiásica y el experimento se realizó de la siguiente manera: Se utilizaron 36 hámsters dorados machos recién destetados, los cuales fueron divididos en 3 grupos y alimentados ad libitum durante 62 días. La dieta consistió en: Grupo 1, purina pulverizada sin ninguna adición (lote testigo o control); Grupo 2 purina pulverizada (70%), mezclada con mantequilla -- (30%); Grupo 3 purina pulverizada (70%, mezclada con margarina. Todos los grupos recibieron además como bebida, leche de vaca descremada ad libitum en vez de agua corriente. Los resultados se resumen en lo siguiente: Los animales del grupo 1 que recibieron purina sola quedaron completamente libres de cálculos; los del grupo 2 exhibieron cálculos en un 58.3%; el grupo 3, estuvieron como los animales del grupo 1, esto es sin ningún cálculo biliar. Con esto demostraron claramente que la margarina no tiene acción litogénica, que sí posee la mantequilla; la crema y la leche de vaca, (13, 15, 16).

Además también demostraron que la leche descremada no tiene acción litogénica, (15, 16).

En otro reporte de los investigadores, hicieron pruebas con 2 leches procesadas de dos diferentes marcas; Nestlé y Carnation, ellos decidieron seguir con alimentos de uso común en las personas y además de haber probado que las grasas vegetales como la de los aceites y margarinas no poseen acción litogénica, (16). Con esto encontraron lo siguiente:

a) Estudio con leche Nestlé

Ellos establecieron 14 grupos de 15 animales, y fueron alimentados durante 67 días, recibiendo el grupo 1 una mezcla de purina (75%), y mantequilla (25%), mientras que los otros casos 13 grupos recibieron una mezcla de purina (46%), y la respectiva leche Nestlé (54%), Los 14 grupos recibieron como bebida agua corriente ad libitum.

b) Estudio con leche Carnation

Se hicieron 3 grupos de 14 hámsters en cada uno, los cuales fueron alimentados durante 80 días experimentales con purina y las leches como bebida ad libitum, así: grupo 1, leche cruda de vaca; grupo 2, leche proteínada; grupo 3, leche vitaminada.

Los resultados fueron los siguientes:

Leche Nestlé.- Todos los hámsters del grupo 1, exhibieron cálculos de pigmentos, esto es, 100% de ellos fueron afectados de colelitiasis. De los animales que recibieron leche Nestlé (grupo 2 a 14), estuvieron afectados de cálculos de pigmentos.

Leche Carnation.- La leche cruda (grupo 1), como ya habían demostrado en otros estudios, produjo un alto porcentaje de animales con cálculos de pigmentos --- (61.5%), la leche proteínada (grupo 2) no causó colelitiasis (0%), mientras que la leche vitaminada (grupo 3), produjo un alto porcentaje (53.3%), que fue igual a la inducida por el grupo 1. Ellos concluyen que además de la grasa animal hay otros factores litogénicos en el hámster, (17).

Como la vitamina que esta adicionada a la leche Carnation y algunas leches Nestlé, es la vitamina "A", estos investigadores probaron también la acción litogénica de esta vitamina y formaron 4 grupos de 11 hámsters, alimentados ad libitum, durante 60 días experimentales, y las dietas probadas fueron las siguientes: grupo 1, purina pulverizada; grupo 2, purina pulverizada (75%), mezclada con mantequilla (25%); grupo 3, purina pulverizada mezclada con 15,000 U.I. -- de vitamina "A"; grupo 4, purina pulverizada (75%), mezclada con mantequilla - (25%), y 15,000 U.I. de vitamina "A". El contenido de vitamina "A" en la purina es de 1,700 U.I. y en la mantequilla de 5,500 U.I., por lo cual el contenido total de vitamina "A" en cada dieta fue la siguiente: grupo 1, 1,700 U.I.; grupo 2, 21,500 U.I.; grupo 3, 16,700 U.I. y grupo 4, 17,150 U.I.

Los resultados fueron los siguientes: grupo 1, aquí no hubo formación de cálculos; grupo 2, 63.6% de animales con cálculos y un promedio de peso de cálculos de 0.300 mg.; grupo 3, 81.8% y 0.55 mg.; grupo 4, 100% y 0.610 mg. Estos resultados demostraron que la vitamina "A" produce cálculos de pigmentos en el hámster, y concluyeron que los animales de los grupos 3 y 4 no exhibieron síntomas clínicos de hipervitaminosis A, (18),

Con estos datos obtenidos de los investigadores, grupo de estudiantes del laboratorio donde se realizó esta tesis, llevó a cabo un estudio donde se querfa reproducir los experimentos anteriormente vistos para fines de estudio.

Se utilizaron 75 hámsters machos recién destetados, por las razones antes mencionadas y también porque así es más fácil habituarse a una dieta específica, (14).

Los animales se dividieron en 5 lotes de 15 animales cada uno.

LOTE 1:

Su alimentación consistió de una dieta normal consistente en purina (Purina -- Lab. Chow For Rats. nice and hámsters, Ralston Purina Co. St. Louis Mo. U.S.A) este lote será el patrón comparativo.

LOTE 2:

Su dieta consistió de 75% de purina pulverizada mezclada con mantequilla en un 25% adicionada con 15,000 U.I. de vitamina "A".

LOTE 3:

Se alimentaron con una dieta consistente de un 97.5% de purina pulverizada y un 2.5% de la fracción insaponificable de la mantequilla. (NS.F.).

LOTE 4:

La dieta consistió de purina en un 73% y de una mezcla de ácidos grasos componentes de la mantequilla en una proporción del 27%.

LOTE 5:

La alimentación consistió en las mismas proporciones del lote 2 con la excepción de vitamina "A".

A cada lote se le dejó que consumiera su dieta "ad libitum", así como agua también "ad libitum".

A los 25 días se sacrificaron 3 hámsters de cada lote y se comprobó por medio de la necropsia que ya había formación de cálculos los cuales presentaron las mismas características descritas por los investigadores. El tiempo que se dió de plazo para sacrificar a los animales, fue dado por los signos que presentaron los lotes 2, 3, 4 y 5; los que consistían en alopecia, esteatorrea, diarrea, hiperactividad motora y por último disminución de peso.

Una vez que se comprobó la existencia de cálculos se les hicieron pruebas de la posible acción antilitiásica del extracto metanólico de *Caesalpinia crista*, y se obtuvieron los siguientes resultados:

- a) Los animales dejaron de presentar alopecia, hiperactividad motora, esteatorrea y diarrea.
- b) Además recuperaron su apetito normal.

Con estos resultados obtenidos en nuestro laboratorio, fueron suficientes para que posteriormente en mi investigación tratara de encontrar la (s), sustancia (s) que tenía el extracto metanólico, las cuales eran las responsables de la acción antilitiásica de la *Caesalpinia crista*.

IV.- PARTE EXPERIMENTAL

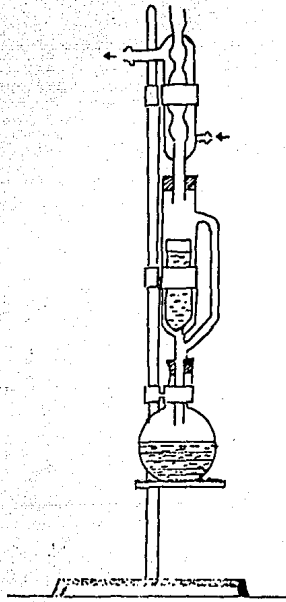
La planta fue recolectada por una persona calificada y una vez en el Laboratorio se le comenzó a secar para ser molida, facilitando su manejo.

La parte estudiada de la planta pulverizada, fueron las varas, porque se había encontrado en estudios anteriormente efectuados en el laboratorio que en el extracto metanólico de éstas se encontraban las sustancias responsables de la actividad farmacológica. Lo que no sucedió con las hojas y mucho menos con las semillas, que de las cuales sólo se menciona que posee un principio amargo llamado bonducina, que es un glucosido que no tiene acción farmacológicamente probada y tampoco es indicado para el tratamiento de cálculos biliares, (6).

2 Kg. de varas molidas fueron depositadas en cartuchos de 500 mg para ser extraídas en un aparato de Soxhlet, el cual funciona de la siguiente manera: consiste en una extracción continua, esto es la extracción repetida exhaustiva de un sólido por un líquido caliente que se realiza depositando aquél en un cartucho. El disolvente hierve con suavidad en el matraz; sus vapores ascienden por el tubo lateral, se condensan en el refrigerante y el condensado gotea a través del sólido, de tal modo que el disolvente llena la cámara de extracción y la solución resultante es sifonada al matraz de destilación; el proceso se repite automáticamente hasta que la extracción es completa, (1).

El primer disolvente empleado fue hexano, para desengrasar la planta, esto es extraer sustancias como las clorofilas las cuales no tienen interés en el estudio.

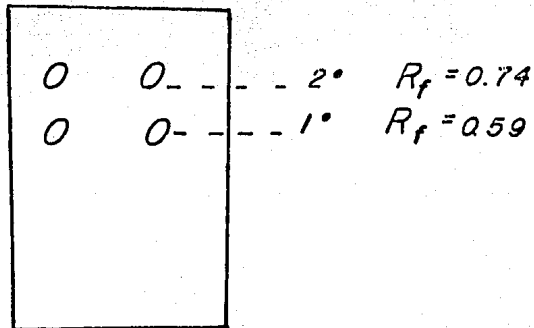
Después se hizo otra extracción con metanol por la información obtenida en el laboratorio, cuando se probó en una cromatografía en columna, que la fracción activa era muy polar.



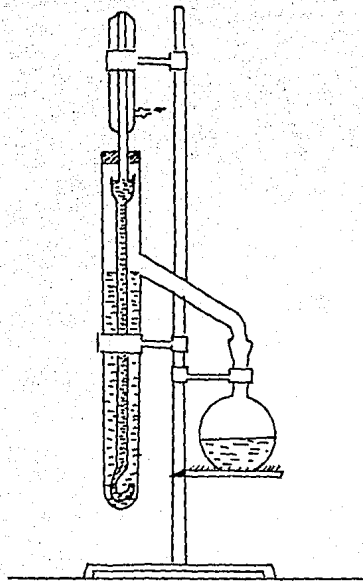
APARATO DE SOXHLET

Una vez terminada la extracción de la planta se hicieron pruebas de cromatografía en capa fina del extracto metanólico.

Se probaron diversas mezclas de disolventes para tratar de encontrar un sistema en el cual la sustancia o sustancias de interés se separaran de las demás, para lograr su aislamiento. La mezcla más efectiva para la separación fue metanol/cloroformo 1:9 (v/v). Estas son reveladas con ácido sulfúrico y muestran dos manchas amarillas con diferentes R.f. que con el tiempo se fueron oscureciendo.



La purificación de las dos fracciones se siguió de la siguiente manera: Dada la polaridad de las mismas, se hizo otra extracción, con un aparato para extracción continua líquido-líquido, en el cual se permite el tratamiento automático de soluciones acuosas con resultados semejantes a los que se obtendrían en la extracción discontinua de la misma solución, un número casi infinito de veces con cantidades muy pequeñas de disolventes más ligeros. El aparato empleado se utiliza con disolventes más ligeros que el agua, (1).



Para esta extracción, al extracto metanólico se le agregó agua para volverlo una solución acuosa y la extracción se hizo con acetato de etilo como disolvente.

Al término de la extracción se concentró el acetato de etilo y se repitió una cromatografía en capa fina, para saber si en este extracto se encontraban presentes las sustancias activas.

Encontradas las sustancias se intentó una cristalización con distintos disolventes, dando mejor resultado con el cloroformo, obteniendo un sólido, al que después de recrystalizársele, se le hicieron estudios de Infrarrojo, Ultravioleta y Resonancia Magnética Nuclear, la clave del compuesto es CCA y CCAg.

A la parte acuosa se le hizo otra vez cromatografía en capa fina con la mezcla de disolventes ya mencionada, y se encontró que se tenía aún en una pequeña proporción las dos sustancias, por lo que se volvió a usar el aparato de extracción de líquido-líquido usando como disolvente butanol. Al final se obtuvo un extracto que tenía una semejanza al caramelo de azúcar fundido, la cual se trató purificar con cloroformo llegando solamente a tener una sustancia sólida cuya clave es CCB y se le hizo un espectro de Infrarrojo.

Con los resultados de Infrarrojo de CCA, CCAg, y CCB, se vió que los compuestos tenían unas señales semejantes a un glucósido por lo que se decidió una hidrólisis para obtener el aglucón y los azúcares correspondientes.

La hidrólisis fue ácida y al hacer la extracción del aglucón acetato de etilo, apareció un precipitado al que se le dió la clave BCC-2.

El acetato de etilo se concentró y el extracto se cristalizó con cloroformo, obteniendo así un sólido con clave BCC. A estos dos sólidos también se les --

hizo estudios de Infrarrojo.

Por último la parte acuosa de la hidrólisis se liofilizó y de esta liofilización se obtuvo el espectro de infrarrojo de CCH1 el cual debería darnos señales características de azúcares.

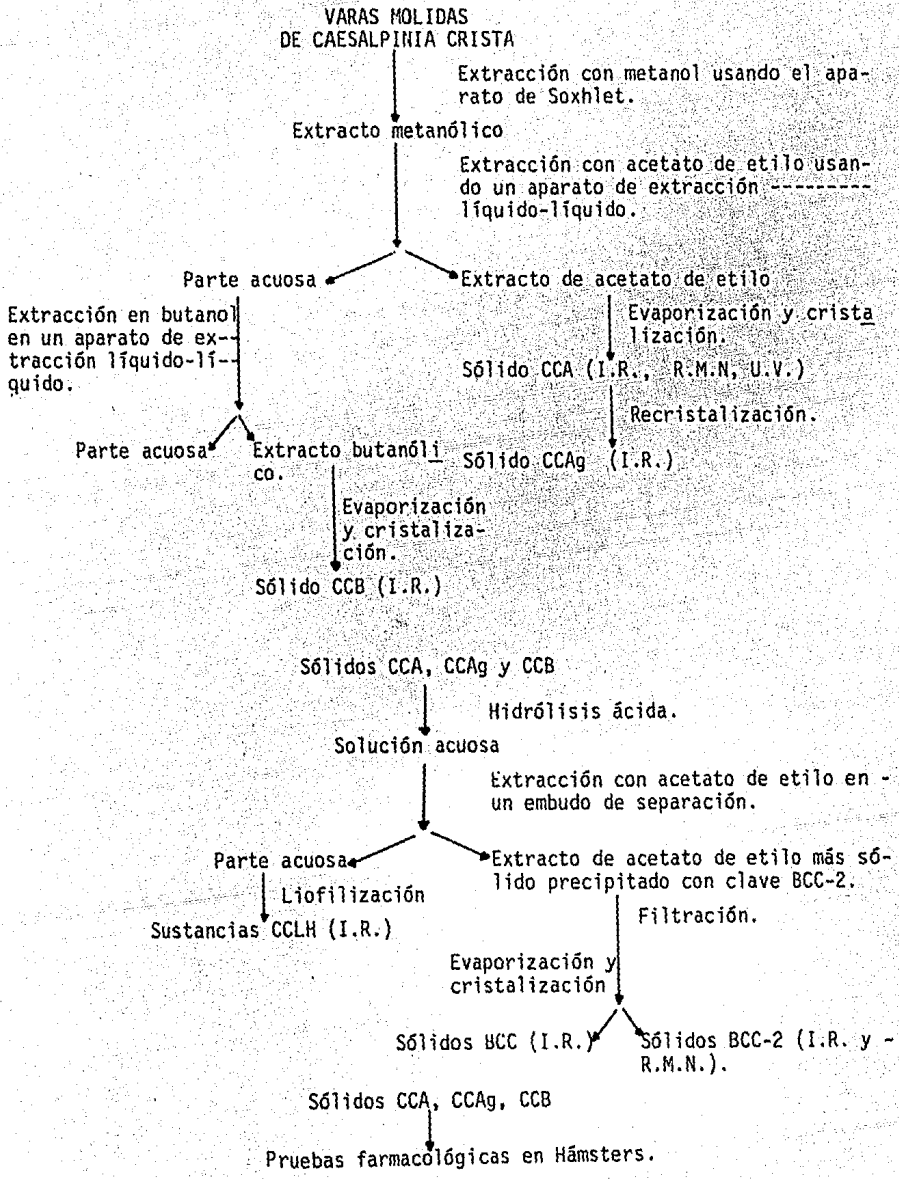
Con los sólidos obtenidos (CCA, CCAg, y CCB), que tenían un peso de 3 gramos se trató de comprobar los resultados hechos con anterioridad en el laboratorio, en donde al usar el extracto metanólico de las varas; disolvió cálculos biliares en un grupo de hámsters tratados con dietas colelitiásicas. Al no disponer de instalaciones adecuada para el cuidado de hámsters, en la Facultad de Química, se realizó el estudio a escala usando solamente 4 hámsters recién destetados, a los que a tres de ellos se les provocó cálculos biliares usando una dieta de colesterol 30% y 70% de purina, que por su contenido de vitamina A, contribuye al efecto litogénico. A los 20 días de aplicar la dieta a los animales, comenzaron los síntomas característicos de un animal enfermo, tales como hiperactividad motora, pelo erizado, resistencia a ser manejado, alopecia y esteatorrea, a diferencia del hámster que quedó como referencia.

Una vez presentados estos síntomas, se sacrificó a uno de ellos y se tomaron fotografías que muestran el cuerpo del animal con exceso de grasa. La vesícula que fue observada y fotografiada en un microscopio presenta cálculos semejantes a los descritos con anterioridad, esto es amorfos y de color verde.

Comprobada indirectamente la existencia de cálculos en los dos hámsters tratados con las dietas colelitiásicas, se comenzó a darles de comer los compuestos extraídos de la planta y la purina mezclada previamente molida ad libitum, y en 10 días se empezó a notar mejoría. Los hámsters dejaron de presentar hiperactividad motora, aumentaron de peso, dejaron de presentar alopecia y esteatorrea.

A los 20 días de notar mejoría se sacrificó a otro de los hámsters tratados - y ya no hubo presencia de cálculos en la vesícula y el cuerpo del animal ya - no tenía tejido grasoso.

Esta parte experimental se resume en el siguiente cuadro:



V.- RESULTADOS

V.1. Resultados de la parte química experimental:

Con los espectros de Ultra Violeta, Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear, que se obtuvieron de las sustancias aisladas, se procedió a localizar en cada uno de ellos, señales características de moléculas orgánicas, para que al término de su identificación se tuviera una idea de la posible estructura de las sustancias encontradas en la planta.

Interpretación de Espectros Infrarrojo:

Clave:

CCA

- A: Alargamiento O-H, hidrógeno enlazado intermolecular amplia, $3,380 \text{ cm}^{-1}$ (2.95 Mm).
- B: Alargamiento C-H, aromático, $2,095 \text{ cm}^{-1}$ (3.44 Mm).
- C: Alargamiento C (-O) 2 - de anión carboxilato asimétrico, $1,600 \text{ cm}^{-1}$ (6.25 Mm).
- D: Alargamiento anular C-C, $1,500, 1,440 \text{ cm}^{-1}$ (6.67, 6.95 Mm).
- E: Vibraciones de alargamiento C-O, región $1,300-1,000 \text{ cm}^{-1}$ (7.70-10.0 Mm).
- F: Vibraciones bending de C-H ecuatorial en α - azúcar, axial en β -azúcares 880 cm^{-1} (11.25 Mm).
- G: Flexión C-H fuera del plano $835, 810 \text{ cm}^{-1}$ (11.97 y 12.34 Mm).
- H: Vibración Breathing del anillo de piranosa 756 cm^{-1} (13 - 25 Mm).

Clave:

CCA_g

- A: Alargamiento O-H, hidrógeno enlazado intermolecular, amplia, 3,360 cm. --
1 (2.975 Mm).
- B: Alargamiento C-H, 2,905 cm. - 1(3,445 Mm).
- C: Alargamiento C (-O)²⁻ de anión carboxilato asimétrico, 1,600 cm. - -----
1 (6.25 Mm).
- D: Alargamiento anular C-C 1,550 - 1,400 cm. - 1 (6.45, 7.145 Mm).
- E: Vibración de alargamiento C-O, región 1,300 - 1,000 cm. - 1 (7.70 - 10.0
Mm).

Clave:

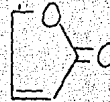
CCB

- A: Alargamiento O-H, hidrógeno enlazado intermolecular, amplia, 3,320 cm. --
1 (3.1 Mm).
- B: Alargamiento C-H aromático, 2,915 cm. - 1 (3.43 Mm).
- C: Alargamiento C (-O)²⁻ de anión carboxilato asimétrico, 1,600 cm - -----
1 (6.25 Mm).
- D: Alargamiento anular C-C 1,510, 1445 cm. - 1 (6.62, 6.92 Mm).
- E: Vibraciones de alargamiento C-O, región 1,300 - 1,000 cm. - 1 (7.70-10.0
Mm).
- F: Flexión C-H fuerza del plano 810 cm. - 1 (12.34 Mm).

Clave:

BCC

- A: a) Señal que pertenece al grupo
1,800 - 1,740 cm. - 1 (5.56 - 5.75 Mm).



- b) Señal que pertenece al grupo
1,800 cm. - 1 (5.56 Mm).



- B: Alargamiento del grupo carboxilato 1,610 - 1,600 cm. - 1 (6.21 - 6.25 Mm).
C: Vibraciones de Alargamiento C-O en las lactosas 1,250 - 1,111 cm. - -----
1 (8.0 - 9.00 Mm).
D: Flexión C-H fuera del plano 800-710 cm. - 1 (12.5 - 14.8 Mm).
E: Flexión C-C anular para el plano 680 cm. - (14.71 Mm).

Clave:

BCC-2 Espectro correspondiente al ácido benzoico.

Clave:

CCLH

- A: Alargamiento C-H aromático, 2,925 cm. - 1 (3.42 Mm).
B: Alargamiento C=O 1,710 cm. - 1 (5.85 Mm), originado por la conjugación de un fenilo con el oxígeno de un alcohol; la conjugación de un grupo anilo - u otra insaturación con el grupo carbonilo.
C: Alargamiento anular C-C 1,500, 1,365 cm. - 1 (6.67, 7,325 Mm).

D: Vibraciones de alargamiento C-O, región 1,300 - 1,000 cm. - 1 (7.70 - --- 10.0 Mm).

E: Flexión C-H fuera del plano 810 cm. - 1 (12.34 Mm).

Interpretación de Espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

Clave:

CCA

A, B y C: Señales correspondientes a los protones aromáticos de un éster benzoico a 8.15 , 8.05 y 7.6 ppm. (A(s), B(s), C(m)).

Entre C y D: Señal del protón del cloroformo a 7.3 ppm.

D: Señal múltiple del hidrógeno en β de un anillo de furano 6.85 ppm.

E: Señal del hidrógeno en α de un anillo de furano 6.45 ppm.

Entre D y E: Señal de un hidrógeno en δ de una lactona. (Doblete).

E y F: Señal de 3 hidrógenos unidos a un anillo de furano en posición 2, 3 . (Doble

G: Señal múltiple del hidrógeno del carbono 1 de una glucosa 5.55 ppm.

H: Singulete del hidrógeno del carbón 1 de una ramnosa 5.1 ppm.

Entre G y H: Hidrógeno en posición 6, de la glucosa unidos a un éster benzoico.

I: Protones de los oxhidrilos de los azúcares y los hidrógenos en posición 2, 3, 4 y 5 de la ramnosa, y 2, 3, 4, 5 y 6 de la glucosa 3.0 y 4.3 ppm.(Multiple

J: Señal de 2 hidrógenos en posición ϵ de la lactona 2.5 ppm. (Singulete)

K: Señal de un hidrógeno de la lactona en posición 3 2.0 ppm. (Singulete)

L: Señales de metilenos a 1.25 ppm.

M: Doblete del metilo de la ramnosa a 1 ppm y 0.95 ppm.

Clave:

BCC-2

A: Señal cero o de tetrametilsilano o ppm.

B: Impureza por restos de parafina de los disolventes a 1.25 ppm.

C: Señal múltiple del hidrógeno X de un compuesto aromático semejante a un -- ácido benzoico 7.4 ppm.

- D: Señal de los protones B2 de un ácido benzoico 7.5 ppm.
- E: Señal centrada de los protones A2 de un ácido benzoico 8.2 ppm.
- F: Señal de un protón ácido separado de los otros protones, la cual desaparece al agregar +D2O 10.3 ppm.

Interpretación de Espectros de Ultravioleta

Clave:

CCA

- A: Banda de un furano conjugado con un doble enlace en 232 - 270 nm.
- B: Carbonilo de una lactosa con el doble enlace en 290 nm.
- C: Bandas de conjugación de un furano con un doble enlace o con una lactona a 355 nm.

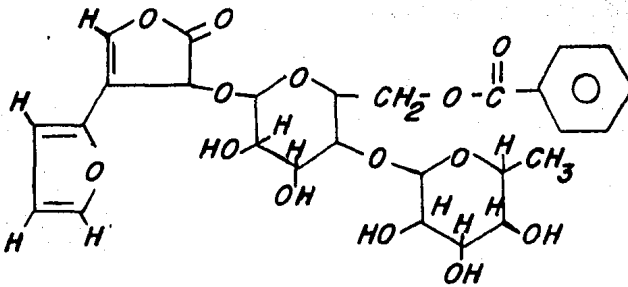
Localizadas las señales más importantes de cada espectro, se encontró que CCA, CCB y CCAg son compuestos semejantes y al hacer el análisis de sus espectros, nos indica que se trata de un glucósido, el cual posee como todo glucósido dos partes, una de ellas es el aglucón y la otra parte son los azúcares.

Teniendo en cuenta lo anterior y recordando que se hizo una hidrólisis de los compuestos CCA, CCAg y CCB, se obtuvo un compuesto con clave BCC que tiene señales características de una lactona lo que por el espectro de Ultravioleta y Resonancia Nuclear de CCA, se sabe que va unida a un furano y corresponde al -aglucón de glucósido. La sustancia que precipitó BCC-2 tiene una estructura -- muy semejante al ácido benzoico y después de la interpretación dada, se conoce que forma parte del aglucósido CCA pero no se mantiene unido a los azúcares -- después de la hidrólisis.

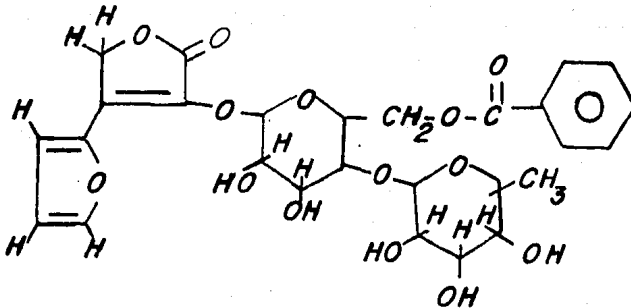
El último espectro por mencionar sería el del compuesto CCLH, que presenta señales de azúcares y sería la otra parte del aglicósido.

Con los espectros interpretados, se propone que la estructura de los compuestos orgánicos encontrados en la planta, sean las siguientes:

a)



b)

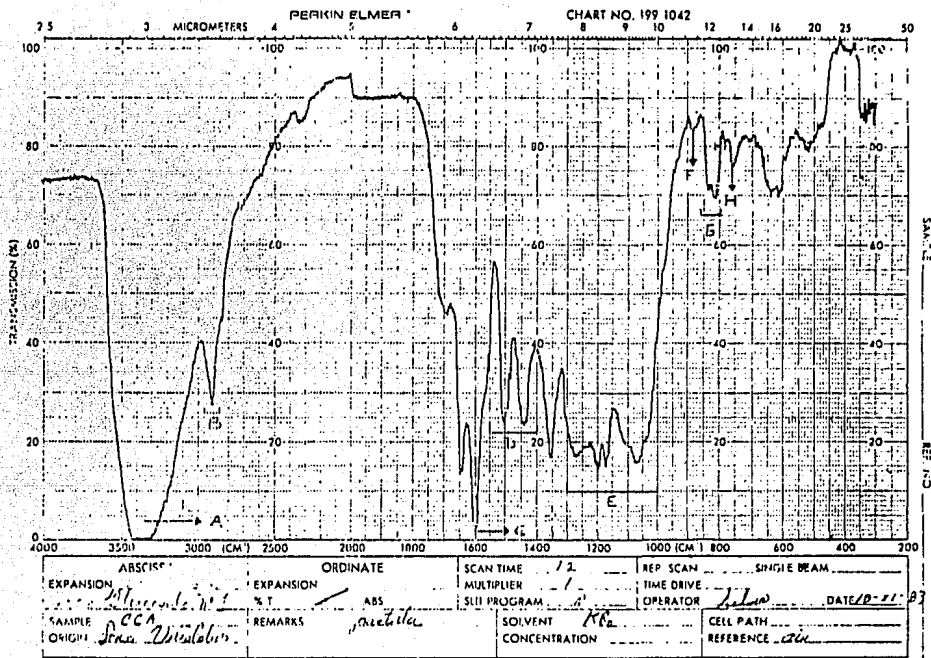


V.II. Resultados de la parte Farmacológica:

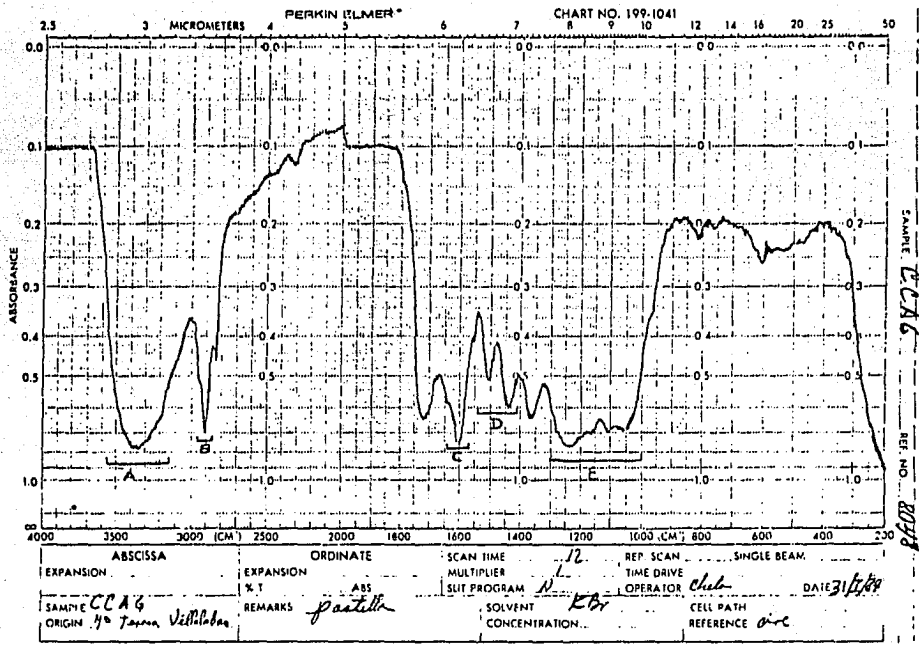
Los resultados obtenidos después de administrar las sustancias aisladas al grupo de Hámsters, fueron muy buenos pues, aunque sólo se hizo la prueba en un lote pequeño se notó perfectamente una mejoría en los animales, ésta consistía en que ya no presentaron síntomas de dolor, hiperactividad motora, alopecia, esteatorrea y recuperaron su apariencia física y normal.

Además como se mencionó en el capítulo anterior, al hacer una disección de uno de los animales tratados con los glucósidos y aglucón de la planta, no se presentó ningún cálculo en su vesícula.

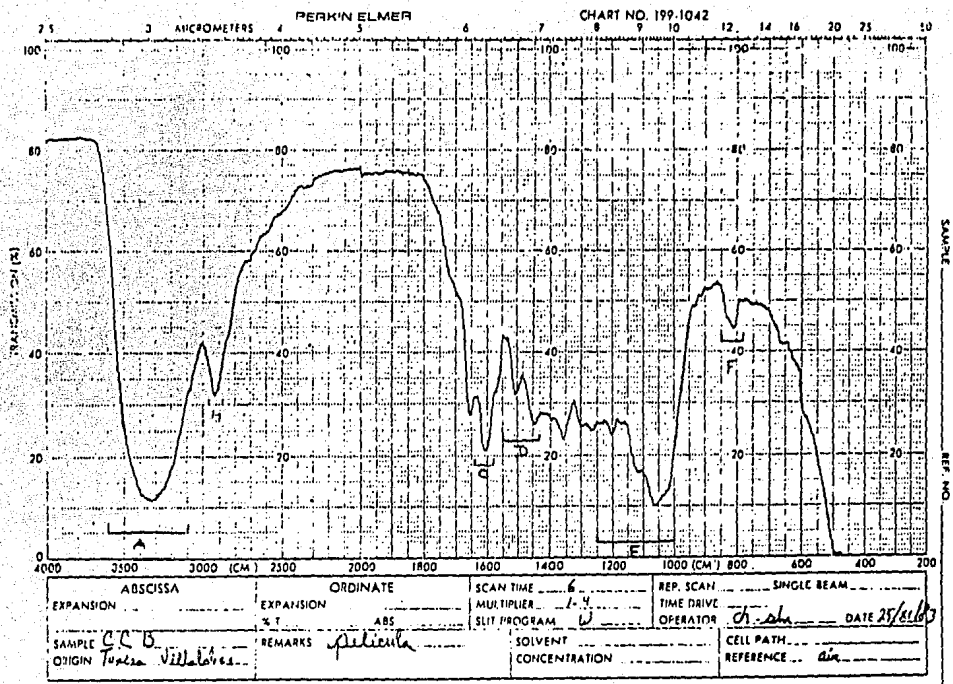
Esto sirvió como referencia para decir que efectivamente, esos compuestos aislados eran los responsables de la acción anticolelitiásica que tenía el extracto metanólico de la planta.



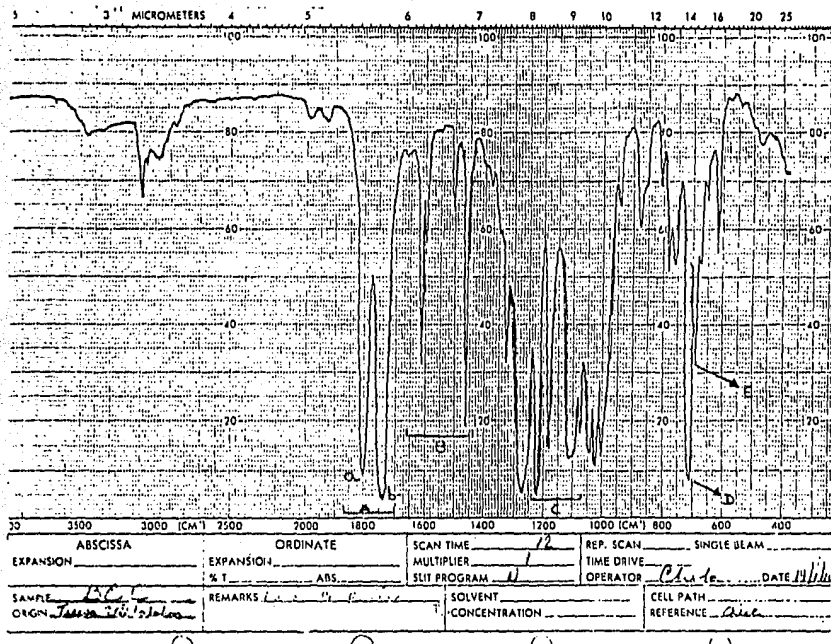
Espectro de Infrarrojo CLAVE CCA



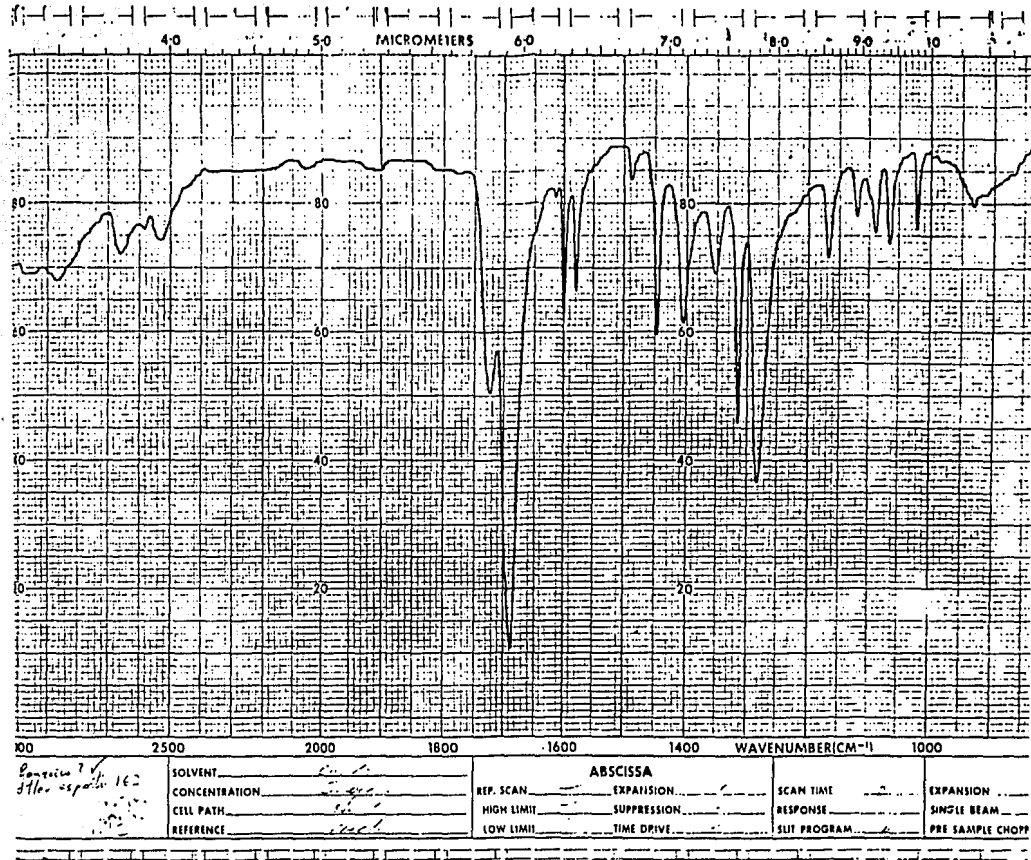
Espectro de Infrarrojo CLAVE CCAG



Espectro de Infrarrojo CLAVE CCB

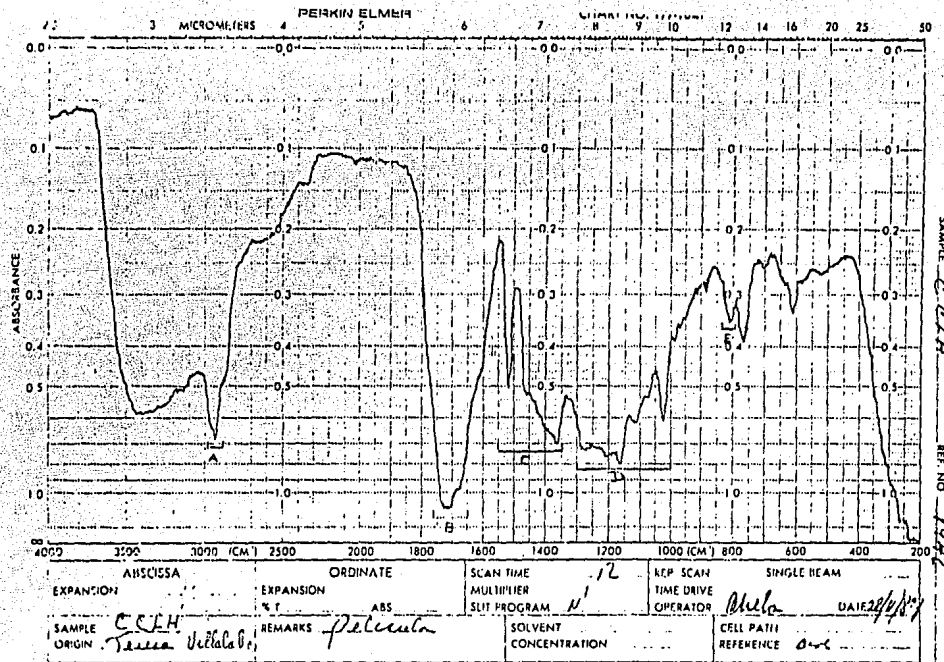


Espectro de Infrarrojo CLAVE BCC

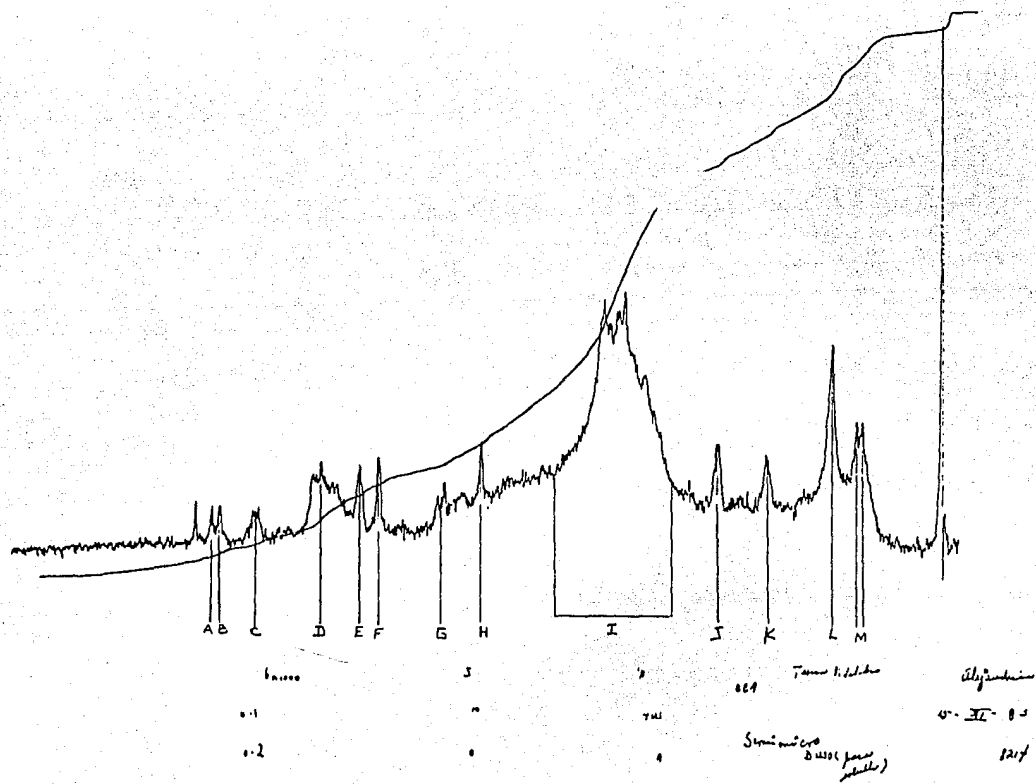


50

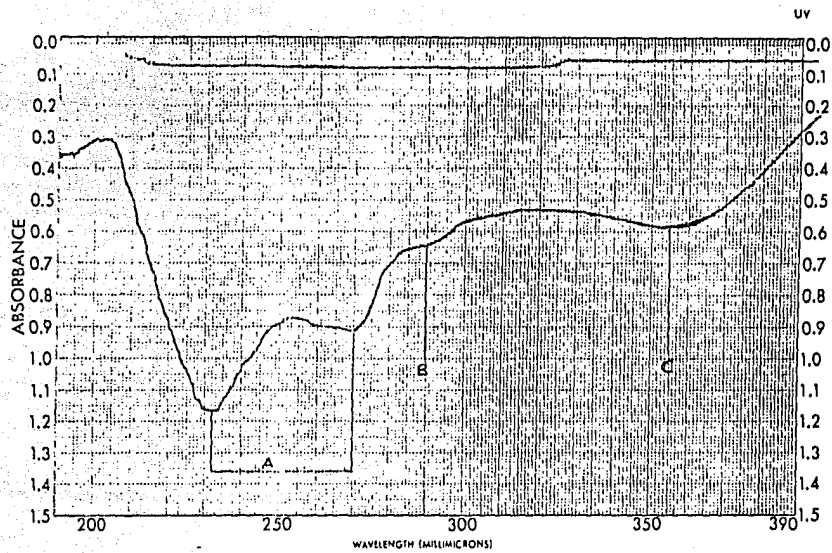
Espectro de Infrarrojo CLAVE BCC-2



Espectro de Infrarrojo CLAVE CCLH



Espectro de Resonancia Magnética Nuclear CLAVE CCA



SAMPLE <i>100-010</i>	CURVE NO. <i>5002</i>	SCAN SPEED <i>rapid</i>	OPERATOR <i>Deluca</i>
ORIGIN <i>Ferroc Palladato</i>	CONC. <i>1.33 mg - 10 ml → 3 ml - 10 ml</i>	SLIT <i>25</i>	DATE <i>18-11-67</i>
SOLVENT <i>metanol</i>	CELL PATH <i>1 cm</i>	REMARKS	
PART NO. 702-1511-100*	REFERENCE <i>0.044 ml</i>		PERKIN-ELMER

Espectro de Ultravioleta CLAVE CCA

VI.- CONCLUSIONES

Después de haber visto la importancia que tienen los resultados obtenidos en este trabajo, queda demostrado el interés de hacer estudios científicos con las plantas de que dispone nuestro país, con el fin de encontrar, por medio de los nuevos instrumentos analíticos con los que se cuenta, la (s) sustancia (s) responsable (s) de la respuesta farmacológica en humanos.

También cabe señalar la necesidad de que las pruebas farmacológicas sean debidamente desarrolladas para que al tenerse resultados efectivos, se piense llevar la extracción de los principios activos de la planta, a un nivel industrial, tomando en cuenta todos los factores que intervienen para lograr una producción eficaz.

Finalmente al término de este trabajo, quedan abiertas otras alternativas para llegar a tener un estudio completo de la planta, así como el interés que se debe tener con los recursos naturales que se tienen.

VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- BREWSTER, Ray. Q y VANDERWERF, Calvin
1970³ Curso Práctico de Química Orgánica.
Madrid: Alhambra
- 2.- HARBORNE, J.B.
1971 Chemotaxonomy of the Leguminosae.
London: Academic Press
pp. 3-5
- 3.- IMEPLAM
1977 Índice y Sinónimos de las Plantas Medicinales en México.
Monografías Científicas 1
- 4.- IMEPLAM
1977 Uso de las Plantas Medicinales en México.
Monografías Científicas 11
- 5.- LITTER, Manuel,
1980 Farmacología.
Argentina: El Ateneo
pp. 962-975
- 6.- MARTINEZ, Máximo.
1959 Las Plantas Medicinales de México.
México: Botas
pp. 159-160
- 7.- NAKANISHI, Koji.
1966 Infrared Absorption Spectroscopy.
Japan: Nankodo Company Limited, Tokyo

- 8.- PEREZ TAMAYO, Ruy
1972 Texto de Patología.
México: La Prensa Médica Mexicana
pp. 752-754
- 9.- SANCHEZ, Oscar Sánchez.
1979 La Flora del Valle de México.
México: Herrero
pp. 179-223
- 10.- SILVERSTEIN, Robert M.
1981 Identificación Espectrofotométrica de Compuestos Orgánicos.
México: Editorial Diana
- 11.- STANDLEY, Paul C.
1961 Trees and Shrubs of México.
U.S.A.: United States National
pp. 422
- 12.- U.N.A.M.
1968 Hígado y Vías Biliares.
México: U.N.A.M.
- 13.- GRANADOS, H.
1975 Cálculos Biliares en el Hámster Dorado, VII, Acción Litogénica de la Crema de Leche de Vaca, IX Congr. Nal. Gastroenterol., -- Programa y Resúmenes, Resumen 135, México, D.F.
- 14.- GRANADOS, H.
1973 Cálculos Biliares en el Hámster Dorado. II. Influencia de la -- Orquidectomía, Patología. (Méx.), 11: 25.

- 15.- GRANADOS, H.
1976 Cálculos Biliares en el Hámster Dorado, VIII. Acción Litogénica de la Mantequilla de la Leche de Vaca. Patología 14: 67.
- 16.- GRANADOS, H.
1976 Cálculos Biliares en el Hámster Dorado, IX, Ausencia de Acción Litogénica de la Margarina. Patología 14: 215.
- 17.- GRANADOS, H., CARDENAS, R., SORIANO, M. Y ESTRADA, E.
1977 Cálculos Biliares en el Hámster Dorado, XIII. Acción Litogénica de Leches Procesadas y Elaboradas por 2 Casas Comerciales. Patología 15: 101.
- 18.- GRANADOS, H., CARDENAS, R. Y SORIANO, M.
1977 Cálculos Biliares en el Hámster Dorado. XI. Acción Litogénica de la Vitamina A. XIII Congr. Latinoamericano, Cien. Fisiol. y XX Congr. Nal. Fisiol., México, D.F. Resúmenes de Comunicaciones, p. 173.
- 19.- U.N.A.M.
Facultad de Medicina, Unidad 7 ciclos IX y X julio.