

52  
22

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
ZARAGOZA**

**EVALUACION DE LA ACTIVIDAD BIOLOGICA DE  
Eupatorium aschenbornianum (Axihuitl)  
EN LA ULCERA PEPTICA INDUCIDA  
EXPERIMENTALMENTE EN RATA**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**PRESENTA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**ROCIO SANORA VARELA**

1990



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.

# CONTENIDO

## INTRODUCCION

### I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

1. IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES.....	1
2. ULCERA PEPTICA.....	4
2.1. Definición.....	4
2.2. Incidencia.....	5
2.3. Fisiopatología.....	7
2.4. Causas.....	11
2.5. Terapia actual.....	13
2.5.1. Antiácidos.....	13
2.5.2. Anticolinérgicos.....	14
2.5.3. Antisecretores.....	14
2.5.4. Protectores de la mucosa gástrica..	15
a) Prostaglandinas.....	15
b) Sucralfato.....	16
c) Subcitrato de bismuto coloidal.....	16
d) Inhibidores de la enzima $(H^+ / K^+)ATPasa$ .....	17
2.5.5. Efectos adversos.....	18
3. PLANTAS MEDICINALES EN LA TERAPIA DE LA ULCERA PEPTICA.....	21

4. GENERALIDADES SOBRE EL AXIHUITL.....	24
5. INDUCCION DE ULCERA PEPTICA .....	27
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
III. OBJETIVOS .....	33
IV. HIPOTESIS.....	34
V. MATERIALES Y METODOS.....	35
VI. RESULTADOS.....	48
VII. ANALISIS DE RESULTADOS.....	75
VIII. CONCLUSIONES.....	83
IX. BIBLIOGRAFIA.....	85

## INTRODUCCION

Las plantas con efecto medicinal han adquirido una gran importancia en los últimos años debido a que se ha demostrado que ejercen acciones farmacológicas muy diversas y que pueden tener un potencial muy amplio en terapéutica.

En México existe una gran tradición médica popular que se ha reflejado en la selección de un gran número de especies. Este es el caso de las plantas empleadas en el tratamiento de la úlcera péptica, dentro de las cuales destaca el Axihuitl (*Eupatorium aschembornianum*) de amplio uso en algunas regiones del estado de Morelos<sup>(1)</sup>. Dicha especie, a pesar de tener una gran reputación ganada a través de múltiples pruebas empíricas, carece de estudios farmacotoxicológicos, químicos y clínicos que apoyen científicamente su uso popular.

El estudio farmacológico preliminar del Axihuitl, forma la parte central del presente trabajo, en el cual fué necesario optimizar métodos de inducción experimental de úlcera duodenal y gástrica en rata, determinando su actividad antiúlcera (curativa y profiláctica) y su actividad antisecretora en rata con píloro ligado según el método de Shay<sup>(2)</sup>.

Se desea que los resultados obtenidos en el presente trabajo resalten la importancia y utilidad del estudio científico de las plantas medicinales y sienten las bases para la realización de estudios complementarios.

# I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

## LA IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES

El presupuesto erogado en medicamentos representa un alto porcentaje del total de la inversión oficial en el Sector Salud<sup>(1)</sup>. Esta elevada inversión, dada la actual situación económica, impide en gran parte que pueda extenderse la cobertura sanitaria y atención médica oficial a los sectores de la población que carecen de ella y para los cuales paradójicamente, son inaccesibles muchos de los actuales medicamentos de patente. Se hace pues evidente la necesidad de encontrar alternativas que subsanen esta problemática.<sup>(2)</sup>

En las últimas décadas se ha observado, a nivel mundial, un considerable crecimiento del interés científico, oficial y comercial por el estudio de la medicina tradicional y principalmente por las plantas medicinales que son su más importante agente terapéutico<sup>(3)</sup>. En las plantas se encuentran principios activos que podrían estar disponibles para amplios sectores de la población.

La gran diversidad florística del país (aproximadamente 30,000 especies de plantas vasculares)<sup>(4)</sup> aunada a la persistencia de las tradiciones culturales de nuestro pueblo con su gran sabiduría sobre la terapéutica con plantas

Medicinales, hacen que éstas constituyan un campo de investigación capaz de propiciar alternativas y permitan su disponibilidad bajo una adecuada prescripción.

El uso de las plantas medicinales esta ligado a la raíz del pueblo al que pertenecen a través de experiencias acumuladas en el tiempo mediante multiples pruebas de ensayo y error en su contacto con las enfermedades, de esta manera, gran cantidad de plantas que han poseído la mayor eficacia, seguridad y conveniencia, han sido seleccionadas para su uso llegando a ser muy populares a nivel regional o aún mundial<sup>(7)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud ha destacado la importancia de las plantas medicinales al plantear como uno de sus objetivos, el impulsar su uso en los países en vias de desarrollo como una alternativa viable para alcanzar la meta social de "salud para todos en el año 2000"<sup>(8)(9)(10)</sup>.

Se estima que aproximadamente el 75-80% del total de la población de los países en desarrollo hace uso en alguna medida de las plantas medicinales<sup>(11)</sup>. Su consumo se efectúa en su formas frescas o secas, ya sea colectándolas en su medio natural o comprándolas en mercados. Su administración es en forma de infusión, maceración, decocción, cataplasma, etc. Más recientemente ha surgido también un consumo de plantas medicinales en forma de cápsulas, jarabes, grageas, etc. que se expenden en establecimientos de alimentos

fitéticos o naturales<sup>(42)</sup>.

El uso de plantas medicinales con propiedades curativas se ha mantenido no solo en la medicina tradicional sino también en la medicina alopática moderna<sup>(43)</sup>. Se calcula que al menos 110 fármacos, empleados actualmente en la elaboración de importantes medicamentos, se han derivado de estudios de plantas medicinales provenientes de las culturas medicas de muchos países<sup>(44)</sup>, lo que demuestra que las plantas continúan siendo un recurso fundamental de donde obtener los viejos y nuevos medicamentos.

En los países altamente desarrollados existe también un creciente interés enfocado al uso de las plantas medicinales y otros productos naturales como parte de un utópico regreso a la naturaleza<sup>(45)</sup>. La industria de estos países, atenta a su propio beneficio económico, está promoviendo este nuevo mercado<sup>(46)</sup> y considera a los países en desarrollo como los principales proveedores de plantas medicinales. De esta manera se ha incrementado su comercio a nivel mundial<sup>(47)</sup>.

Los países en desarrollo deben aprovechar sus recursos y gran cultura médica popular promoviendo el estudio extensivo e intensivo de las plantas medicinales, con miras a la elaboración de medicamentos de bajo costo científicamente fundamentados.



# ULCERA PEPTICA

## 2.1. Definición

Úlcera péptica es una pérdida circunscrita de la mucosa epitelial que se extiende a través de la *muscularis mucosae* en las partes del tubo digestivo expuestas al jugo gástrico (esófago bajo, estómago, parte superior del duodeno)<sup>(17)(18)</sup>. El conocimiento popular, sin embargo, denomina "úlcera" a una serie de entidades patológicas tales como gastritis aguda, gastritis crónica, úlceras agudas por estado de alarma, úlceras crónicas, así como a otras enfermedades que producen o simulan dolor epigástrico (síntoma más característico de esta patología) como espasmos del hígado, la vesícula, el páncreas, etc.

Por lo anterior, no es de extrañar que en muchas evaluaciones de la actividad farmacológica de plantas medicinales, no pueda establecerse una correlación con el uso popular que se les da, pasando por alto una posible actividad terapéutica sobre otro padecimiento que produzca una sintomatología similar. En otras palabras las plantas medicinales deben ser juzgadas o evaluadas bajo sus propios estándares considerando la problemática que las involucra<sup>(19)</sup>.

## 2. 2 Incidencia

Si bien la úlcera péptica es conocida con bastante anterioridad, lo cierto es que se considera una enfermedad del siglo XX, básicamente porque varias de sus causas se consideran inherentes a la vida moderna<sup>(20)</sup>.

Actualmente no se dispone de datos confiables sobre la incidencia de úlcera péptica en nuestro medio, que serían los ideales para determinar el comportamiento de esta enfermedad<sup>(21)</sup>.

La frecuencia de muerte o complicación de una enfermedad va a determinar probablemente el ingreso a un hospital, siendo este un criterio con el cual se puede determinar la incidencia de la enfermedad originaria. En el caso de la úlcera péptica, dado que la mayoría de los pacientes que la padecen no mueren a causa de ella, son de restringido valor en el cómputo de su frecuencia en lo que concierne a la incidencia total<sup>(22)</sup>. El Instituto de Salud Pública de México realizó un estudio basado en la práctica de autopsias y en los certificados oficiales de defunción y concluyó que la participación proporcional de la úlcera péptica en las causas de mortalidad general va incrementándose y la tasa de mortalidad por esta entidad ha mostrado una tendencia aparentemente ascendente, aunque no en forma significativa, a pesar de los avances logrados en la tecnología médica<sup>(23)</sup>.

Otro dato importante es el de que se ha incrementado considerablemente la venta de medicamentos destinados a paliar o curar la úlcera péptica<sup>(20)</sup>.

### 2.3 Fisiopatología

Si bien, la patogenia de la úlcera péptica no se ha establecido con firmeza, en términos generales, el desarrollo de la úlcera péptica está determinado por el rompimiento del equilibrio existente entre los factores agresivos (constituídos por ácido clorhídrico, pepsina y otras enzimas digestivas, además de lisolecitina y ácidos biliares) y los factores protectores (constituídos por la secreción de moco que junto con las células epiteliales cuboidales conforman lo que se conoce como "barrera mucosa", además de la regeneración celular, la secreción de bicarbonato a cargo del páncreas y de las células epiteliales ya mencionadas, así como un adecuado riego sanguíneo (17)(24)(25)).

El moco está compuesto por una cadena de oligosacáridos de gran peso molecular unida a cadenas de polipeptidos y mucina, su unión íntima a las células epiteliales impide o retarda la retrodifusión de los iones  $H^+$  que destruye la mucosa (26).

De manera específica, los factores que favorecen el desarrollo de la úlcera péptica varían en cuanto a su localización, siendo para la úlcera duodenal: 1) aumento de la secreción gástrica en acidez y volumen, 2) aumento en el número de células parietales, 3) aumento de la concentración

sérica de gastrina y pepsinógeno 4) lesión directa de la mucosa por medicamentos; como se discutirá mas adelante y 5) hiperacidez causada por hipergastrinemia en personas que tienen tumores pancreáticos (síndrome de Zollinger-Ellison)<sup>(25)</sup>.

En cuanto a la úlcera gástrica, se encuentran:

1) alteración de la barrera mucosa gástrica causada por gastritis, 2) reflujo duodenal, conteniendo como principal agente nocivo a la bilis y 3) Rociamiento de la barrera mucosa gástrica por medicamentos con la consiguiente retrodifusion de iones  $H^{+}$ <sup>(25)</sup>.

La secreción gástrica es un líquido muy corrosivo capaz de destruir y digerir tejido vivo. Su composición es agua, iones, ácido clorhídrico, enzimas digestivas siendo la principal la pepsina, además de catepsina, lisozima, ureasa y lipasa, también contiene factor intrínseco y mucoproteínas<sup>(27)</sup>.

El ácido clorhídrico es secretado en las células parietales, el pepsinógeno es secretado a su vez por las células principales. En medio ácido el pepsinógeno se activa transformandose en la enzima denominada pepsina. Los dos tipos de células mencionados se encuentran en la porción del estómago denominada *corpus*<sup>(27)</sup>.

La producción crónica y excesiva de secreción gástrica puede estar estimulada por factores psicógenos, es por ello

que un factor importante que participa en la patogenia de la úlcera péptica es el *stress* producido por las presiones de la vida citadina y la intensa competencia en las actividades profesionales<sup>(22)</sup>, hecho que se puede comprobar al encontrar en la bibliografía diversos modelos experimentales de inducción de úlcera en animales por *stress*<sup>(23)(24)</sup>.

La regulación de la secreción gástrica acontece según varios mecanismos humorales y neurales que clásicamente se ordenan según tres fases: fase cefálica (estímulos sensoriales y psíquicos), fase gástrica (estímulo a receptores químicos y mecánicos) y fase intestinal (estímulo de receptores químicos del duodeno por parte de productos de la digestión gástrica)<sup>(24)</sup>.

Las sustancias endógenas capaces de estimular la secreción ácida son: Gastrina<sup>(22)</sup>, que es una sustancia endocrina que llega a la célula parietal por la sangre y que es producida por las células G del antro gástrico o en células tumorales del páncreas semejantes a las G en el caso del síndrome de Zollinger-Ellison. Acetilcolina, que es una sustancia neuroendocrina que llega a la célula parietal a través de las terminaciones posganglionares del nervio vago o neumogástrico y la Histamina<sup>(22)</sup>, sustancia autacoide que está almacenada en células de la mucosa gástrica semejantes a las cebadas que liberan la histamina cerca de las células parietales. Si bien, la histamina es un potente estimulador

de la secreción acida, su mecanismo no está bien determinado, aunque se considera que tiene un efecto "permissivo" o mediador final que amplifica los estímulos de la gastrina y la acetilcolina<sup>(22)</sup>.

La gastrina y la acetilcolina también son estimulantes de la secreción de pepsinógenos<sup>(23)</sup>.

## 2. 4 Causas

Como ya se mencionó, los medicamentos pueden predisponer o causar úlcera péptica<sup>(34)</sup>. Entre los más comúnmente implicados se encuentran la aspirina<sup>(35)(36)(37)(38)</sup>, de uso tanto extensivo como intensivo, y otros fármacos antiinflamatorios no esteroidales, tales como indometacina<sup>(39)</sup> cuyo mecanismo ulcerogénico se menciona más adelante, paracetamol<sup>(40)(41)</sup>, mepirizol<sup>(42)</sup>, además de tabletas de hierro, cloruro de potasio, corticosteroides y ciertos agentes usados en quimioterapia y escleroterapia<sup>(43)</sup>.

También existe evidencia epidemiológica amplia para conectar el hábito de fumar y la ingesta de bebidas alcohólicas, con una mayor predisposición a úlcera duodenal<sup>(44)(45)</sup>, se ha establecido una incidencia de úlcera péptica cinco veces más grande para fumadores que para no fumadores<sup>(46)</sup>. La administración experimental de nicotina agrava la ulceración producida en animales de laboratorio con etanol y otros agentes<sup>(45)(46)</sup>, por lo que es de tomarse en cuenta el gran consumo de alcohol y cigarrillos. Se supone que al fumar se disminuye la secreción pancreática de bicarbonato y se fomenta el reflujo duodeno gástrico. El alcohol destruye la barrera mucosa y tiene además una acción necrozante directa sobre la mucosa<sup>(47)</sup>.

Otro factor importante, aunque todavía no demostrado, es



la dieta, ya que parece existir una asociación entre bajo consumo de fibra y alto consumo de azúcar con una mayor susceptibilidad a úlcera<sup>(22)</sup>.

También se ha encontrado evidencia de que una proteasa extracelular elaborada por la bacteria *Campylobacter pylori* podría ser un factor mayor en la patogénesis de la úlcera péptica<sup>(43)</sup> al causar una extensiva degradación proteolítica del polímero de glicoproteína del moco. Así mismo se han aislado Citomegalovirus y *Candida albicans*, sin demostrarse si estos originaron las úlceras o si las colonizaron en forma secundaria<sup>(44)</sup>.

## 2.5 Terapia actual

A pesar de existir una fuerte controversia respecto a que si las variantes de úlcera péptica son un mosaico de entidades separadas, susceptibles incluso de ser tratadas con una terapia específica, o son simplemente manifestaciones diferentes de un mismo daño<sup>(20)</sup>. Lo cierto es que convencionalmente es usado el mismo tratamiento para las variedades comunes de ulceración péptica (gástrica y duodenal), debido a que las medidas que proveen valor para el tratamiento de unas son también efectivas para el tratamiento de las otras<sup>(21)</sup>.

La terapia actual para el tratamiento de la úlcera péptica comprende:

### 2.5.1 Antiácidos

Durante muchos años el principal tratamiento de la úlcera péptica estuvo basado en el uso de antiácidos. Los antiácidos neutralizan el ácido clorhídrico elevando el pH gástrico e impidiendo la activación del pepsinógeno<sup>(22)</sup>.

Existen diversos preparados antiácidos, los más utilizados son los antiácidos no absorbibles que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Los antiácidos absorbibles como el bicarbonato sódico y el carbonato de calcio en la actualidad son de uso limitado<sup>(23)</sup>.

## 2.5.2 Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos en el tubo digestivo se comportan como espasmolíticos y antisecretores bloqueando los receptores muscarínicos M1 que se localizan en las células secretoras de ácido clorhídrico en el estómago<sup>(52)</sup>.

Entre los principales anticolinérgicos se pueden mencionar el bantine, el probantine, la daranzepina, y compuestos en estudio como la telenzepina<sup>(54)</sup>.

## 2.5.3 Antisecretores (antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina)

Los antisecretores de este tipo inhiben efectivamente la secreción de ácido al bloquear el receptor H<sub>2</sub> de la histamina que se encuentra en la superficie de las células parietales<sup>(55)</sup>.

Dentro de este grupo se encuentran los fármacos de uso actual cimetidina, ranitidina y famotidina, además de múltiples fármacos en investigación tales como el acetato de roxatidina<sup>(56)</sup>.

## 2.5.4 Protectores de la Mucosa Gástrica

Se conocen hasta el momento los siguientes fármacos mucoprotectores:

A. Prostaglandinas: Las prostaglandinas son conocidas por su efecto protector contra el daño inducido en la mucosa gástrica por una gran variedad de irritantes tópicos<sup>(57)</sup>, la propiedad protectora de las prostaglandinas demuestra su capacidad para mantener la integridad celular de la mucosa, fenómeno denominado mucoprotección. Se ha demostrado que las prostaglandinas estimulan la secreción de moco en la mucosa gástrica ulcerada<sup>(58)</sup>, aumentan la secreción gástrica y duodenal de bicarbonato<sup>(59)</sup>, además se ha observado que incrementan el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica<sup>(60)</sup>.

Por otra parte, también se les atribuye un efecto antisecretor<sup>(61)</sup> y se les considera potentes inhibidoras de la liberación antral de gastrina<sup>(62)</sup>.

Entre los compuestos más prometedores y más efectivos están el misoprostol (prostaglandina del tipo PGE1), el enprostil (prostaglandina del tipo E2) y el arbaprostil (metilprostaglandina E2)<sup>(63)</sup>

**B. Sucralfato:** La actividad antiúlcera del sucralfato deriva de dos propiedades: a) forma un complejo con proteínas que se adhieren a la úlcera constituyendo así una barrera que previene la penetración de ácido gástrico, pepsina y ácidos biliares permitiendo de esta manera que se efectúe el proceso de reparación. b) el sucralfato en suspensión adsorbe ácidos biliares y pepsina, disminuyendo así su concentración en el estómago<sup>(24)</sup>.

**C. Subcitrate de Bismuto Coloidal:** Su mecanismo es similar al del sucralfato, en medio ácido el bismuto se precipita rompiéndose las uniones entre el bismuto y el citrato para formar compuestos insolubles que se unen a las proteínas en el lecho de la úlcera constituyendo una cubierta protectora contra los elementos agresivos<sup>(25)</sup>.

D. Inhibidores de la Enzima  $(H^+/K^+)ATPasa$ : La terapéutica con este tipo de fármacos involucra la inhibición farmacológica de la bomba de protones  $H^+/K^+ATPasa$  que se encuentra en la membrana secretora de las células parietales del estómago, este tipo de inhibición neutraliza el ácido gástrico sin importar que el estímulo sea histaminérgico, gastrinérgico, o vagal ya que la secreción de ácido se bloquea al final del proceso donde actúa la enzima  $(H^+/K^+)ATPasa$  gástrica teniendo una marcada selectividad<sup>(66)</sup>.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentra el Omeprazol, la trifluoroperazina y varios compuestos que se encuentran en diversas fases experimentales<sup>(67)(68)</sup>.

### 2.5.5 Efectos adversos

No obstante la gran cantidad de fármacos antiulcera disponibles a nivel mundial y los que se esperan como resultado de las numerosas investigaciones que se están llevando a cabo con fármacos sintéticos, hasta el momento no se ha podido controlar totalmente el problema de la úlcera péptica<sup>(29)</sup>.

Existen múltiples casos de pacientes que no responden a una terapia determinada o que una vez terminado el tratamiento, después de una significativa mejoría recaen con una gravedad mayor o igual a la que presentaban antes del inicio del tratamiento o aquellos que deben de prolongar su tratamiento a intervalos por tiempo indefinido.

Por otra parte, los fármacos mencionados presentan múltiples efectos adversos, el solo hacer mención y análisis de cada uno de ellos sería objeto de un extenso trabajo, sin embargo, haciendo referencia de los principales de estos efectos podemos mencionar los siguientes: El uso de antiácidos puede causar náuseas, vómito, impacto fecal, flatulencias, estreñimiento, (derivados del aluminio), diarrea (derivados del magnesio), trastornos del gusto, fatiga, reducción del grado y velocidad de absorción de varios fármacos,

retardo del vaciamiento gástrico, absorción de aluminio y magnesio<sup>(69)(70)(71)</sup>.

Los antisecretores por su parte pueden predisponer al cancer<sup>(72)</sup> causar alteraciones endocrinas<sup>(73)</sup> (ginecomastia, impotencia), efectos a nivel de sistema nervioso central incluyendo confusión, desorientación<sup>(74)</sup>.

En el caso del tratamiento con bismuto se ha observado acumulación en el cuerpo a niveles capaces de alterar el sistema nerviosos central<sup>(75)</sup>.

El sucralfato causa efectos similares a los mencionados con el uso de antiácidos<sup>(66)</sup>.

El uso de anticolinérgicos puede causar visión borrosa, sequedad de la boca, taquicardia, inhibición de la contractibilidad de la vejiga urinaria, retardo del vaciamiento gástrico<sup>(76)</sup>.

La administración de prostaglandinas debido a su implicación en una amplia gama de procesos biológicos pueden causar un gran numero de complicaciones como la disminución de la presión sanguínea, náusea, vómito y dolores abdominales<sup>(66)</sup>.

No obstante el gran arsenal terapéutico disponible potencialmente para la terapia de la úlcera péptica, lo cierto es que los fármacos antiúlcera de mayor uso tanto a nivel particular como a nivel oficial, por su



disponibilidad en el cuadro básico de medicamentos del sector salud<sup>(52)</sup>, son los anticolinérgicos, los antiácidos y los antisecretores (entre los que se distingue la cimetidina). Sin embargo, a pesar de ser los más económicos de entre los mencionados, aún así no se encuentran al alcance de algunos sectores de la población, principalmente en las zonas rurales y urbano marginadas que carecen de atención oficial<sup>(77)</sup>.

### 3. PLANTAS MEDICINALES EN LA TERAPIA DE LA ULCERA PEPTICA

Las plantas medicinales usadas en el tratamiento de la úlcera péptica, tienen grandes perspectivas de ser empleadas como importantes agentes terapéuticos con una efectividad igual o superior a la de los fármacos empleados actualmente y a un costo menor<sup>(78)</sup>.

Múltiples preparaciones a base de plantas medicinales empleadas en la terapéutica de esta enfermedad durante años, han demostrado que contienen compuestos con actividad antiúlcera, tal es el caso de la atropina, compuesto proveniente de la belladona (*Atropa belladonna*), que constituyó en su tiempo, un importante agente anticolinérgico no selectivo<sup>(79)</sup> que en la actualidad ya ha sido rebasado, por lo menos en cuanto a la terapia de la úlcera se refiere.

Otro compuesto, el  $\beta$ -eudesmol, aislado de la planta denominada "zhu" (*Atractylodes lancea*), es un agente antiúlcera con un comportamiento antisecretor del tipo antagonista de los receptores  $H_2$ <sup>(80)</sup>.

De *Alpinia speciosa*, se han aislado los compuestos antiúlcera: 5,6 dihydrokawain y el dehydro-5,6-dehydrokawain<sup>(81)</sup>.

Otros compuestos como la genistina, aislada de *Genista rumelica*, ha mostrado también un buen efecto antiúlcera y baja toxicidad<sup>(82)</sup>.

Los compuestos mencionados son sólo una muestra de una gran cantidad de agentes antiúlcera que han sido aislados de varias plantas medicinales de uso popular en diferentes culturas. Existen además innumerables reportes en la literatura internacional acerca de estudios sobre plantas antiúlcera en diversas fases experimentales de evaluación biológica, aislamiento del principio activo y determinación de su mecanismo de acción<sup>(83)(84)</sup>.

En México, muchas plantas medicinales son empleadas como agentes antiúlcera. Su uso está basado en creencias que frecuentemente han permanecido en existencia por varios años formando parte de la tradición de la comunidad, en donde tienen gran reputación debido a los resultados que han obtenido con su uso y de los cuales pueden encontrarse incontables narraciones para cada una de las plantas en una región determinada, entre estas plantas se encuentran: la zábila (*Aloe vera*), el Arnica (*Arnica montana*), el Bálsamo (*Toluiifera pereirae*), el Tepexcohuite (*Mimosa tenuiflora*), la Menta (*Mentha piperita*), el Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*), la Cancerina (*Hippocratea celastroides*) la papaya (*Carica papaya*), entre muchas otras<sup>(85)(86)(87)</sup>.

También son empleados los llamados "preparados" que son una mezcla de entre 10 y 20 plantas secas y trituradas que comprenden algunas de las plantas ya mencionadas, además de otras que sólo se conocen por su nombre común.

#### 4. GENERALIDADES SOBRE EL AXIHUITL

A nivel regional también existen un gran número de plantas antiúlceras usadas ampliamente pero con poca trascendencia a nivel general, tal es el caso del Axihuitl (*Eupatorium aschembornianum*) el cual es usado para el tratamiento de "úlceras" en el Estado de Morelos, particularmente en la zonas aledañas al Tepozteco, en forma de infusión de las hojas. La maceración alcohólica es usada para lavar heridas<sup>(88)</sup>.



Esquema del Axihuitl donde pueden apreciarse sus principales estructuras macroscópicas.

El Axihuitl es una planta herbacea o subarborescente de 30 a 90 cm de altura con las ramas densamente pubescentes. Hojas suborbiculares-ovadas, pecioladas, el ápice acuminado, borde aserrado miden 3-8 cm de largo, por 2.5-7 cm de ancho. Inflorescencia corimbosa, compada de 2.5-30 cm de ancho; cabezuelas con 20-40 flores blancas; involucro de brácteas lineares. Florece de diciembre a marzo. Crece en la Sierra de Guadalupe, desierto de los leones, en los claros de los bosques, en los lugares soleados, entre 2000 y 2900 metros sobre el nivel del mar<sup>(80)</sup>.

No obstante la carencia de estudios farmacotológicos químicos y clínicos, el Axihuitl goza de amplia reputación como agente antiúlcera en las regiones aledañas al tepozteco, debido a que mucha gente que ha empleado preparados de esta planta ha obtenido un restablecimiento total o parcial<sup>(88)</sup>.

Es de hacer notar que otras especies de este género han sido reportadas con actividad anticancerígena<sup>(90)(91)</sup>, antitumor y antitóxica<sup>(92)(93)(94)(95)</sup>.

Por otro lado, desde el punto de vista fitoquímico, los estudios realizados sobre esta planta son casi nulos, destacando únicamente el aislamiento de cromenos<sup>(96)</sup>. En otras especies del género se han identificado terpenos<sup>(97)(98)(99)(100)(101)</sup>, flavonoides<sup>(102)</sup>, guayanóli-

dos<sup>(103)</sup>, germacrólidos<sup>(104)(105)</sup> y stigmasterol<sup>(106)</sup>.

La carencia de estudios sobre el axihuitl suscita la realización de estudios en los que se valide farmacológicamente la actividad que la cultura médica popular le ha atribuido. Esta evaluación debe realizarse con un adecuado método experimental de inducción de úlcera duodenal en animales

## 5. INDUCCION DE ULCERA PEPTICA

Un método experimental de inducción de úlcera péptica adecuado lo constituye áquel que más se apege a la fisiopatología humana, dado que los resultados se pretenden extrapolar al hombre, aún con la gran variabilidad biológica interespecifica existente.

En la actualidad se dispone a nivel mundial de algunos métodos experimentales de inducción de úlcera péptica, particularmente de úlcera gástrica, empleando hormonas, fármacos, o *stress*<sup>(20)(30)(35)(45)(107)(108)</sup>. Para el caso de la úlcera duodenal los métodos experimentales están mas limitados<sup>(109)</sup>. No obstante, muchos de estos métodos presentan algunos problemas, pues las lesiones no tienen una alta incidencia, no son consistentes, ni tampoco localizadas, lo que dificulta la evaluación de agentes antiúlcera. Sucede también que frecuentemente lo que se supone como úlceras son en realidad erosiones<sup>(110)</sup>. Esto impide llevar a cabo evaluaciones adecuadas y particularmente estudios curativos en las úlceras inducidas experimentalmente, por lo que los estudios que existen sobre evaluación de plantas antiulcera corresponden a tratamientos profilácticos<sup>(30)(110)(111)</sup> siendo muy pocos los estudios curativos, que son los de mayor valor<sup>(112)</sup>.



En México destacan los trabajos sobre úlcera gástrica de Sanchez <sup>(418)</sup> y de unidad de investigación de la ENEP Iztacala. No obstante, falta en nuestro país la implementación de un método de inducción de úlcera duodenal, que es la más frecuente en el humano en relación de 4:1 con respecto a la úlcera gástrica. También se requiere de un método de inducción de úlcera gástrica antral, (debido a que es la zona más común de ulceración en el hombre<sup>(419)</sup>) cuyas lesiones sean localizadas y consistentes, para que de esta manera se facilite la realización de evaluaciones profilácticas y curativas.

Un método experimental de inducción de úlcera duodenal que parece ser fisiológicamente adecuado es el reportado por Takeuchi <sup>(444)</sup>. Sin embargo, en pruebas piloto preliminares realizadas, no se obtuvieron resultados satisfactorios empleando el tiempo de ayuno y número de administraciones planteadas.

En este método, se sugiere la producción de úlcera duodenal por una combinación de fármacos, la indometacina y la histamina.

La indometacina es un analgésico, antiinflamatorio no esteroide que evita la biosíntesis de prostaglandinas por una inhibición enzimática (de la enzima ciclooxigenasa)<sup>(445)</sup>. Ya se mencionó la importancia de las prostaglandinas como protectoras de la mucosa gástrica. El principal efecto de la indometacina a la baja dosis propuesta en el método de

Takeuchi es el de inhibir la secreción duodenal alcalina<sup>(110)</sup>. Otros factores ulcerogénicos que se presentan con el uso de la indometacina a mayores dosis, que pueden estar implicados en la patogenia de la úlcera duodenal, se mencionarán al referirse al método de inducción de úlcera gástrica.

La histamina es un potente estimulador de la secreción ácida<sup>(84)</sup>, por lo que la combinación de estos fármacos, en alguna dosis, debe ser necesariamente ulcerogénica.

Hagiwara<sup>(117)</sup> ha propuesto un método de inducción de úlcera gástrica antral por la combinación de una dosis alta de indometacina con insulina. Tal método experimental no fué del todo satisfactorio en las pruebas piloto realizadas, ya que no permite un manejo adecuado de grandes lotes debido a la vía de administración propuesta.

El fundamento de este método de inducción está basado en los efectos de la indometacina a dosis elevadas, los cuales, además de los ya mencionados para la úlcera duodenal, son: a) adelgazamiento y cambio en la adherencia del gel gástrico de moco, este efecto es debido a que la indometacina causa un incremento en el contenido protéico del moco y un decremento en su enlace covalente con ácidos grasos y lípidos, b) disminuye el flujo sanguíneo a la mucosa y c) induce la descamación de las células epiteliales<sup>(118)(119)</sup>.

La Insulina por otra parte, produce una hipoglucemia que semeja a los estímulos desencadenados en la fase cefálica de la regulación de la secreción gástrica, activando el nervio vago con la consiguiente liberación de acetil colina que a su vez propicia la secreción de ácido y pepsinógeno<sup>(25)</sup>.

## I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se mencionó, el Axihuitl es usado comunmente en el tratamiento de la úlcera péptica, sin embargo, requiere de estudios experimentales que validen la actividad biológica que se le atribuye.

Los métodos de inducción de úlcera péptica, disponibles a nivel internacional, están enfocados, en su mayoría, a la realización de estudios de tipo profiláctico sobre la úlcera gástrica, siendo muy pocos los métodos con los cuales se puede aplicar un estudio de tipo curativo. En el caso de la úlcera duodenal, la disponibilidad de métodos para la realización de ambos tipos de estudios es casi nula, apesar de ser mayor la incidencia de este tipo particular de úlcera péptica<sup>(22)</sup>.

En México, es muy reducido el número de métodos de inducción de úlcera, que pudieran ser útiles en la validación experimental de la actividad antiúlcera de plantas medicinales. De aquí la necesidad de implementar métodos de inducción adecuados con los cuales puedan realizarse evaluaciones de la actividad terapéutica del axihuitl sobre la úlcera gástrica y duodenal de tipo tanto profiláctico como curativo.

Dichas evaluaciones contribuirían al aislamiento e identificación del principio activo mediante una separación química basada en la actividad terapéutica de las fracciones.

Estos estudios básicos en conjunto con múltiples estudios a futuro lograrán que exista la alternativa a las plantas antiúlcera bajo una adecuada prescripción.

### III OBJETIVOS

1. Optimizar un método experimental de inducción de úlcera duodenal y gástrica en rata.
2. Determinar el efecto profiláctico del extracto acuoso de axíhuatl sobre la inducción experimental de úlcera duodenal y gástrica en rata.
3. Evaluar el efecto curativo del extracto acuoso del axíhuatl en la úlcera duodenal y gástrica inducida experimentalmente en rata.
4. Evaluar la actividad de inhibición de la secreción gástrica del extracto acuoso de axíhuatl según el método de Shay.

#### IV HIPOTESIS

- a) La hipersecreción de ácido inducida por la histamina en combinación con una disminución de la capacidad neutralizadora del duodeno provocada por la administración de una baja dosis de indometacina resultará necesariamente ulcerogénica en alguna de las dosis propuestas.
- b) La disminución de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica causada por una alta dosis de indometacina en combinación con el efecto secretagogo provocado por la insulina producirá úlceras gástricas antrales.
- c) El Axihuitl (*Eupatorium aschembornianum*) es efectivo en el tratamiento profiláctico y curativo de la úlcera gástrica o duodenal a las dosis de 14, 28, y 56 mg/Kg.

## V. METODO

### SELECCION DEL MATERIAL VEGETAL

Con base en estudios etnobotánicos realizados en el Estado de Morelos por el M. en C. Erick Estrada Lugo de la Universidad Autonoma Chapingo, se seleccionó a *Eupatorium aschembornianum* como una especie de uso popular en el tratamiento de la úlcera péptica.

### OBTENCION DEL MATERIAL VEGETAL:

El Axihuitl utilizado en este estudio fué colectado en San Juan Tlalcootenco, municipio de Tepoztlan Edo. de Morelos, las hojas fueron secadas a la sombra (a temperatura ambiente) trituradas en un molino manual y almacenadas en bolsas de papel de estraza.

Se determinó el peso de las hojas en base seca.

### ESPECIE ANIMAL

Debido a la similitud fisiológica y por ende al gran número de estudios sobre úlcera realizados en esta especie <sup>(42)(43)(80)(81)(82)(109)</sup> se emplearon ratas macho de 2 meses de edad (270-300g) de las cepas C<sub>57</sub>V. y Wistar.



## VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS:

El Axihuitl fue administrado oralmente mediante una sonda gástrica en forma de infusión. (arbitrariamente denominada extracto acuoso en el presente estudio)

Se emplearon las dosis de 14 mg/Kg (infusión al 0.2 %), 28 mg/Kg (infusión al 0.4 % ) y 56 mg/kg (infusión al 0.8%).

Las dosis propuestas corresponden respectivamente a una extrapolación de la dosis empleada en el hombre (0.2 %), al doble, (0.4 %) y al cuádruple de la misma (0.8 %), calculadas con base en la investigación (entrevista informal con habitantes de la zona) realizada durante la colecta.

## INDUCCION DE ULCERA DUODENAL

La selección del método de inducción de úlcera duodenal se realizó despues de ensayar los diferentes procedimientos que se encuentran resumidos en la tabla 1. El mecanismo general consistió en someter a ayuno durante los diferentes tiempos establecidos en la tabla 1 a un grupo de entre 12 y 20 ratas divididas al azar en dos lotes con igual número de animales denominados: a) control y b) Lote de inducción. Los fármacos ulcerogénicos empleados fueron la indometacina (5 mg/kg)suspendida en solución salina con una traza de tween 80 (experimentos 1 al 4) ó suspendida en carboximetil celulosa al 1 % (experimentos 5 al 6) y diclorhidrato de histamina (40 mg/kg) disuelto en agua destilada ambos fármacos administrados subcutáneamente de acuerdo al número

de veces e intervalos de tiempo mostrados en el diagrama de la figura 1.

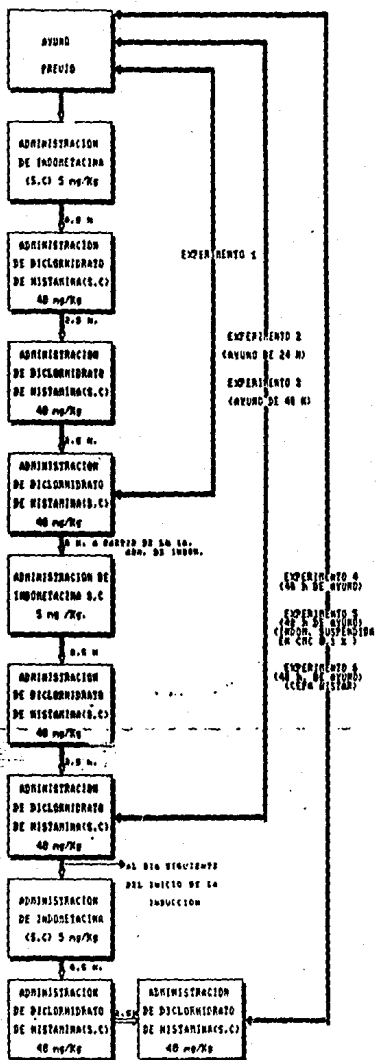
La evaluación, se realizó sacrificando a los animales y disectando los estómagos y duodenos procediendo de acuerdo a como lo indica el apartado denominado "criterio de evaluación" (pag 40). En todos los casos se efectuó transcurridas 24 h. despues del inicio de la inducción de la úlcera excepto en el caso de los experimentos 2 y 3 en donde además se realizó una evaluación a las 96 h. con el 50% de los animales de cada lote que no fué sacrificado a las 24 h.

Tabla 1. Métodos de inducción de úlcera duodenal empleados para lograr la selección del más apropiado en la evaluación antiúlcera del Axihuitl empleando indometacina e histamina como agentes ulcerogénicos.

NUMERO DE EXP.	TIEMPO DE AYUNO (HORAS)	VIA DE ADMON.		NUMERO DE ADMINISTRACIONES		CEFA EMPLEADA
		INDOM.	HISTAM.	INDOM.	HISTAM.	
1	24	SC	SC	1	8	CIIZV
2	24	SC	SC	2	5	CIIZV
3	48	SC	SC	2	5	CIIZV
4	48	SC	SC	3	7	CIIZV
5	48	SC	SC	3	7	CIIZV
6	48	SC	SC	3	7	VISTAR

La indometacina fué suspendida en solución salina en los experimentos 1-4 y en carboximetil celulosa al 1 % en los experimentos 5-6. La histamina fue disuelta en agua destilada.

FIGURA 1



## INDUCCION DE ULCERA GASTRICA

La selección del método de inducción de úlcera gástrica se realizó después de ensayar los diferentes procedimientos que se encuentran resumidos en la tabla 2. El mecanismo general consistió en someter a ayuno durante 24 h. a un grupo de entre 12 y 20 ratas divididas al azar en dos lotes con igual número de animales denominados: a) control y b) Lote de inducción. Los fármacos ulcerogénicos empleados fueron: insulina de acción intermedia (5 U/Kg) e indometacina (40 mg/Kg suspendida en carboximetilcelulosa al 1 % ) los fármacos fueron administrados a los intervalos de tiempo y por las vías de administración (intravenosa, subcutánea o intraperitoneal) que se mencionan en la tabla 2. En el experimento 10, además del procedimiento de inducción mencionado se administró gentamicina (2.5 mg/Kg) como preventivo de la muerte que se presentó presumiblemente debida a los efectos tóxicos de la indometacina a la dosis empleada. Tal administración fué con la finalidad de poder emplear este método de inducción de úlcera gástrica en el estudio curativo inicialmente planteado.

Tabla 2. Métodos de inducción de úlcera gástrica empleados para probar la selección del más apropiado en la evaluación antiúlcera del Axihuitl empleando insulina e indometacina como agentes terogénicos.

NUMERO EXP.	VIA DE ADMN. INSULINA	VIA DE ADMN. INDOM	INTERVALO (min) ENTRE ADMN. DE INSULINA (5U/Kg) E INDOMETACINA (40mg/Kg)	CEPA EMPLEADA
7	i. v.	i. p.	30	CHIZV
8	SC	SC	30	CHIZV
9	SC	SC	60	CHIZV
10 <sup>a</sup>	SC	SC	60	CHIZV
11	SC	SC	60	Wistar

En todos los experimentos las ratas fueron sometidas a un ayuno de 24 h.  
 \* En el experimento 10 se aplicó gentamicina como preventivo de la muerte debido a los efectos tóxicos de la indometacina.

## CRITERIO DE EVALUACION

La evaluación del daño se realizó tomando en cuenta, cuando fueron requeridos, los siguientes parametros:

a) Incidencia de úlcera y/o de erosión: Número de animales que presentaron alguna lesión para cada grupo es expresado en %. Este parámetro se evaluó mediante la prueba de diferencia de proporciones usando el estadígrafo Z, ( $P < 0.05$ ).

b) Índice de úlcera, que es la suma del área en  $\text{mm}^2$  de las úlceras presentes en la mucosa duodenal o gástrica (antro o fundus). Las lesiones en corpus, dadas sus características, se registraron en mm. En el caso de que solo se presentaran erosiones, al área dañada en  $\text{mm}^2$  se consideró como índice de erosión. Las medidas se realizaron con la ayuda de un estereoscópio y con una escala milimétrica.

c) Severidad, la cuál se determinó con base en una escala cualitativa arbitraria de 0-5 , en la cual 0 = sin daño, 0.5 = erosión superficial de la mucosa, 2 = úlcera poco profunda 3 = úlcera medianamente profunda 4 = úlcera profunda o necrosis transmural, 5 = úlcera perforada o penetrada.

d) Daño real, representado por la media  $\pm$  la desviación estandar del producto entre el índice de úlcera y la severidad para cada rata, con este parámetro se

evaluaron estadísticamente los dos anteriores. Esta nueva variable conformada, debido a que en su proceso es afectada por una variable cualitativa (severidad) corresponde, estrictamente a una variable de tipo ordinal que deber ser evaluada mediante una prueba no paramétrica. La prueba de Wilcoxon se aplicó en este caso empleando como estadígrafo la "U" ( $p < 0.05$ ).

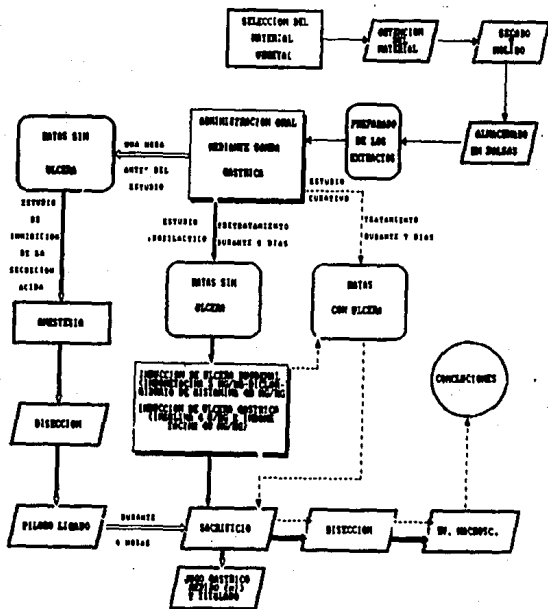
e) Porcentaje de perforación y porcentaje de muerte. Este parámetro fué evaluado estadísticamente de igual manera que el parámetro a.

f) Evaluación histopatológica con tinción de rutina (hematoxilina y eosina).

# EVALUACION DE LA ACTIVIDAD PROFILACTICA Y CURATIVA DEL AXIHUITL

La figura 2 resume la metodología seguida en la evaluación biológica del axihuitl los detalles de cada experimento son presentados en los apartados posteriores.

Fig 2 diagrama de flujo de la evaluación profiláctica, curativa y de inhibición de la secreción gástrica del Axihuitl





## ESTUDIO PROFILACTICO : ULCERA DUODENAL

### EXPERIMENTO 1:

Un grupo de 20 ratas cepa CIIZV fué dividido al azar en 4 grupos de 5 individuos. Cada lote fué tratado como a continuación se describe: Se les administró oralmente solución fisiológica, extracto acuoso de Axihuitl a las dosis de 14 mg/Kg, Axihuitl 28 mg/Kg y 56 mg/Kg respectivamente por un periodo de 5 días. Al término de este tratamiento se les indujo a los 4 lotes úlcera duodenal según el método propuesto en el experimento V. A las 24 hrs se realizó la evaluación macroscópica.

### EXPERIMENTO 2

Un grupo de 18 ratas cepa Wistar fué dividido al azar en tres lotes; lote control y lotes tratados con extracto acuoso de axihuitl a las dosis de 28 y 56 mg/Kg respectivamente.

El tratamiento se continuó por un período de 5 días, al término de los cuales se les indujo úlcera duodenal como se indicó en el experimento de inducción de úlcera duodenal.

## ESTUDIO CURATIVO: ULCERA DUODENAL

### EXPERIMENTO 3

A un grupo de 20 ratas cepa CIIZV se les indujo úlcera duodenal según el método propuesto en el experimento 5. Fueron divididos al azar en grupos de 5 ratas y tratadas con solución fisiológica, extracto acuoso de Axihuitl a las dosis de 14 mg/Kg, 28 mg/Kg y 56 mg/Kg respectivamente, por un período de 7 días, al término de los cuales se realizó la evaluación macroscópica.

### EXPERIMENTO 4

Se trabajó con un grupo de 30 ratas cepa CIIZV al cual se le indujo úlcera duodenal como se propone en el experimento 5. El grupo fue dividido al azar en 5 lotes de 6 ratas cada uno; lote control, lote tratado con extracto acuoso de Axihuitl a las dosis de 14 mg/Kg, 28 mg/Kg y 56 mg/Kg respectivamente y lote tratado con Cimetidina (50 mg/Kg), el tratamiento se continuó por siete días. La evaluación macroscópica se realizó al octavo día.

### EXPERIMENTO 5

Un grupo de 32 ratas de la cepa Wistar con úlcera duodenal inducida experimentalmente según el experimento 5 fue dividido al azar en 4 grupos de 8 ratas cada uno; control, Axihuitl 28 mg/Kg, Axihuitl 56 mg/Kg y lote tratado con cimetidina (50 mg/Kg).

La evaluación macroscópica se realizó después de 7 días de tratamiento efectuando además una evaluación histológica.

#### EXPERIMENTO 6

Un grupo de 36 ratas cepa Wistar con úlcera duodenal inducida experimentalmente fué dividido al azar en 4 grupos de 9 ratas cada uno y tratados como en el experimento 3.

### ESTUDIO PROFILACTICO : ULCERA GASTRICA

#### EXPERIMENTO 7

Un grupo de 32 ratas de la cepa C117V fué dividido al azar en 4 lotes de ocho ratas; cada uno de ellos recibió un tratamiento durante cinco días de Axihuitl 28 mg/Kg Axihuitl 56 mg/Kg, Cimetidina 50 mg/ Kg y solución fisiológica. La inducción de úlcera gástrica se realizó al sexto día según el método descrito en el experimento 4 de inducción de úlcera gástrica. La evaluación macroscópica se realizó al término de la inducción.

#### EXPERIMENTO 8

Se trabajó con un grupo de 32 ratas cepa wistar siguiendo la metodología descrita en el experimento anterior.

## ENSAYO DE LA ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA SECRECION GASTRICA:

Las ratas fueron divididas en los siguientes lotes: 1) lote A, al cual se le administró extracto acuoso de Axihuitl 28 mg/Kg. 2) lote B, que funcionó como control y recibió solución fisiológica y 3) lote C, que fue el control positivo y se le administró cimetidina (50 mg/kg i.o.).

La actividad inhibitoria de la secreción gástrica fue evaluada en ratas con un ayuno previo de 24 hrs. Los tratamientos se aplicaron una hora antes del inicio del ensayo, el cual consistió de dos etapas: a) las ratas fueron anesteciadas ligeramente con éter y abiertas para la ligación del píloro, se aplicó sutura y se dejarán transcurrir 4 horas. b) Pasado este tiempo, las ratas fueron sacrificadas y los estómagos fueron disectados. El contenido gástrico fue medido y titulado con solución estandarizada de hidróxido de sodio 0.05 N.

## VI RESULTADOS

### INDUCCION DE ULCERA DUODENAL

#### EXPERIMENTO 1

Al realizar la evaluacion macroscópica, no pudieron apreciarse úlcera en toda la extension del duodeno. La mucosa presentó una apariencia totalmente normal (tabla 2).

Tabla 2. Induccion de ulcera duodenal segun el experimento 1 (ayuno de 24 hrs., 1 administracion de indometacina (8 mg/kg), y 2 de diclohidrato de histamina (40 mg/kg)). Evaluacion realizada a las 24 h. del inicio de la induccion.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	6.0	6.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (N)	0.0	0.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (N)	0.0	0.0
INDICE DE ULCERA(mm <sup>2</sup> )	0.0	0.0
INDICE DE EROSION(mm <sup>2</sup> )	0.0	0.0
SEVERIDAD (0-2)	0.0	0.0
DAÑO REAL <sup>a</sup>	0.0	0.0

<sup>a</sup> calculado como la media desv estd. del producto entre el índice de ulcera o erosion X severidad para cada rata.

## EXPERIMENTO 2

Al realizar la evaluación macroscópica a las 24 hrs, no pudieron apreciarse úlceras en toda la extensión del duodeno. Sin embargo se presentaron erosiones en el 40% de los animales. El daño real calculado a partir de tales erosiones mostró un coeficiente de variación de 140% (tabla 4).

Transcurridas 96 hrs la mucosa presentó una apariencia totalmente normal (tabla 5).

Tabla 4. Inducción de úlcera duodenal según el experimento 2 (ayuno de 24 hrs., 2 administraciones de indometacina (5 mg/kg), y 5 de dihidrato de histamina (40 mg/kg) Evaluación realizada a las 24 horas del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	5.0	5.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (0)	0.0	0.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (0)	0.0	40.0
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	0.0	0.0
INDICE DE EROSION (mm <sup>2</sup> )	0.0	3.0 ± 4.1
SEVERIDAD (0-5)	0.0	0.2 ± 0.2
DAÑO REAL *	0.0	1.5 ± 2.1

\* calculado como la media la desv. std de los resultados del producto de índice de úlcera x severidad para cada rata. Coef. de Var. del daño real=140 %.

Tabla 5. Inducción de úlcera duodenal según el experimento 2 (ayuno de 24 hrs., 2 administraciones de indometacina (5 mg/Kg), y 5 de diclorhidrato de histamina (40 mg/kg)). Evaluación realizada a las 96 horas del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	5.0	5.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (0)	0.0	0.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (0)	0.0	0.0
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	0.0	0.0
INDICE DE EROSION (mm <sup>2</sup> )	0.0	0.0
SEVERIDAD (0-3)	0.0	0.0
DAÑO REAL <sup>a</sup>	0.0	0.0

<sup>a</sup> calculado como la media la desv. std de los resultados del producto de indice de úlcera x severidad para cada rata.

### EXPERIMENTO 3

En la evaluación realizada a las 24 hrs se presentaron lesiones con variación del grado de severidad desde 0 hasta 3 y con un porcentaje de incidencia de úlcera duodenal de 80% y un coeficiente de variación para el daño real de 64.54 % (tabla 6).

En la evaluación realizada a las 96 hrs se presentó una incidencia de 60% con mayor variación en cuanto al grado de severidad obteniéndose un coeficiente de variación para el daño real de 99.5 % (tabla 7).

Las lesiones se presentaron invariablemente en el duodeno proximal en la región cercana a piloro.

En los duodenos que no se presentó lesión, en la evaluación realizada a las 96 hrs, se pudo apreciar que presentaron la mucosa inflamada y de tono más rosado.

Tabla 6. Inducción de ulcera duodenal según el experimento 3 (ayuno de 48 hrs., 2 administraciones de indometacina (5mg/Kg), y 5 de diclorhidrato de histamina (40 mg/kg) Evaluación realizada a las 24 horas del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	5	5
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	0.0	80.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (%)	0.0	0.0
INDICE DE ULCERA (mm) <sup>2</sup>	0.0	0.4 ± 0.6
SEVERIDAD (0-5)	0.0	1.8 ± 1.1
DAÑO REAL <sup>6</sup>	0.0	21.2 ± 18.7

<sup>6</sup> calculado como la media la desv. std de los resultados del producto de indice de ulcera x severidad para cada rata.  
Coef. de Var. del dano real=84.84 %.



Tabla 7. Inducción de úlcera duodenal según el experimento 3 (ayuno de 48 hrs., 2 administraciones de indometacina (5mg/Kg), y 5 de diclohidrato de histamina (60 mg/kg)). Evaluación realizada a las 96 hrs. del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	5	5
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	0.0	60.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (%)	0.0	0.0
INDICE DE ULCERA DUODENAL (mm <sup>2</sup> )	0.0	3.4 ± 3.4
SEVERIDAD (0-5)	0.0	1.4 ± 1.3
DAÑO REAL <sup>a</sup>	0.0	7.8 ± 7.7

<sup>a</sup> calculado como la media la dev. std de los resultados del producto de índice de úlcera x severidad para cada rata.  
Coef. de Var. del daño real=99.5 %

#### EXPERIMENTO 4

Se obtuvo un porcentaje de incidencia de 100% las lesiones presentaron un grado de severidad mayor (obteniéndose un 10% de úlceras perforadas y un 40% entre úlceras profundas y medias). El daño real fué más homogéneo obteniéndose un coeficiente de variación del daño real de 33.3 % (tabla 8).

Tabla 5. Inducción de úlcera duodenal según el experimento 4 (ayuno de 48 hrs., 3 administraciones de indometacina (5mg/kg), y 7 de diclorhidrato de histamina (40 mg/kg).

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	10	10
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	0	100
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	0	7.4 ± 2.80
SEVERIDAD (0-3)	0	2.8 ± 1.08
DAÑO REAL <sup>a</sup>	0	18.7 ± 6.24

<sup>a</sup> calculado como la media la desv. est de los resultados del producto de indice de ulcera x severidad para cada rata.  
Coef. de Var. del daño real=33.3 %.

## EXPERIMENTO 5

Se presentó una incidencia de úlcera de 100 % Obteniendose un grado 3 de severidad en el 60 % de los casos. El coeficiente de variación para el daño real alcanzó el valor de 27.0 % (tabla 6).

Tabla 9. Inducción de úlcera duodenal según el experimento 5 (ayuno de 48 hrs., 3 administraciones de indometacina (5mg/kg), y 7 de diclohidrato de histamina (40 mg/kg). Empleando carboximetilcelulosa al 1% (agente suspensor de indometacina)

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	10	10
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	0	100
INDICE DE ULCERA (mm) <sup>2</sup>	0	4.5 ± 11.1
SEVERIDAD (0-5)	0	2.4 ± 1.1
DAÑO REAL <sup>a</sup>	0	14.5 ± 4.4

<sup>a</sup> calculado como la media la dev. est de los resultados del producto de indice de ulcera x severidad para cada rata.

Coef. de Var. del dano real= 27.0 %.

## EXPERIMENTO 6

Se encontraron lesiones con una incidencia de 100%. El grado de severidad causado en esta cepa fué mucho mayor en contraste con la respuesta encontrada en la cepa CIIZV aun con el empleo de las mismas condiciones para la inducción de la úlcera duodenal. Se encontró además una mayor homogeneidad dentro del mismo lote, calculandose un coeficiente de variación de 15.4 % . Con este tratamiento se obtuvo un indice de mortalidad de 42.85 % y de perforación de 33.33 %. La severidad de la úlcera fué mayor transcurridas 24 hrs. después del inicio de la inducción. y estuvo presente aún

después de 7 días del inicio de la misma (tabla 10).

Tabla 10. Inducción de úlcera duodenal según el experimento 6 (ayuno de 48 hrs., 3 administraciones de indometacina (5mg/Kg), y 7 de diclorhidrato de histamina (40 mg/kg)), usando C. M. C. al 1% como agente suspensor de la indometacina (cepa Vistar).

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	10	10
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	0	100
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	0	7.8 ± 1.9
SEVERIDAD (0-5)	0	3.9 ± 1.06
DAÑO REAL <sup>a</sup>	0	20.8 ± 4.1

<sup>a</sup> calculado como la media la desv. estd de los resultados del producto de índice de úlcera x severidad para cada rata.

Coef. de Var. del daño real=15.4 %.

NOTA: La severidad y el índice de úlcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentación.

## INDUCCION DE ULCERA GASTRICA

### EXPERIMENTO 7

Se presentó una incidencia global de úlcera gástrica (antro y corpus) de 100% sin una localización en particular dentro de estas zonas. El 66.7 % de estas lesiones fueron úlceras sangrantes. Las lesiones fueron poco severas distribuidas en antro con una incidencia de 50.0 % y en corpus con una incidencia de 83.3% (tabla 11).

### EXPERIMENTO 8

Se encontró una incidencia de úlcera de 100 % en corpus. El total de estas lesiones fueron úlceras sangrantes. En antro se presentaron úlceras poco severas con una incidencia de 33.3 % (tabla 12).

### EXPERIMENTO 9

Se encontraron lesiones en la zona antral con una localización particular y un porcentaje de incidencia de 83.3 %. En corpus se encontraron úlceras sangrantes en un 66.7 %.

Se observó que los animales mueren a los 3-6 días posteriores a la inducción debido a sangrado intestinal abundante con extensa inflamación. Llegando a presentar perforaciones a nivel de yeyuno e ileón muriendo por peritonitis y septicemia (tabla 13).

Tabla 11 Inducción de ulcera gástrica según el experimento 7 (ayuno de 24 hrs., insulina (3 U/kg) i.v., e indometacina (40 U/kg) i.p.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	0.0	0.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRO (%)	0.0	50.0
INDICE DE ULCERA EN ANTRO (mm <sup>2</sup> )	0.0	8.6 ± 7.8
SEVERIDAD ANTRAL (0-5)	0.0	1.5 ± 1.8
DANO ANTRAL REAL <sup>*</sup>	0.0	15.0 ± 6.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS (%)	0.0	55.2
INDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm <sup>2</sup> )	0.0	5.0 ± 2.6

\* calculado como el promedio de los resultados del producto de índice de ulcera x severidad para cada rata. se presenta en mm<sup>2</sup> pues la lesiones en esta zona fueron líneas sangrantes.

coef. de variacion para el dano antral real 112.4%

Tabla 12 Inducción de ulcera gástrica según el experimento 8 (ayuno de 24 hrs., insulina (5 U/Kg) s.c., e indometacina (60 .U/kg) s.c. con un intervalo de 30 min entre cada adon.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	6	6
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRU (%)	0	22.2
INDICE DE ULCERA ANTRAL (mm <sup>2</sup> )	0	2.8 ± 2.7
SEVERIDAD ANTRAL(0-5)	0	1.0 ± 1.6
DAÑO ANTRAL REAL <sup>®</sup>	0	7.0 ± 11.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS (%)	0	100
INDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm)	0	8.7 ± 2

<sup>®</sup> Calculado como el promedio de los resultados del producto de índice de ulcera x severidad para cada rata. \*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron longitudinales sangrantes.

Coefficiente de variación para el dano real antral de 157.2 %

Tabla 18. Induccion de ulcera gastrica segun el experimento D (ayuno de 24 hrs., insulina (5 U/Kg) S.C., e indometacina (40 mg/kg) S.C. con un intervalo de 60 min entre cada admon.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	6.0	6.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRU (N)	0.0	88.3
INDICE DE ULCERA ANTRAL(mm <sup>2</sup> )	0.0	4.5 ± 2.4
SEVERIDAD ANTRAL(0-5)	0.0	2.0 ± 1.1
DAÑO ANTRAL REAL <sup>a</sup>	0.0	10.7 ± 6.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS (N)	0.0	66.7
INDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm <sup>2</sup> )	0	5 ± 4.2

\* calculado como el promedio del producto entre indice de ulcera y severidad para cada rata. \*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron lineas longitudinales sangrantes.

Coef de variacion de dano real antral 56.5 %

NOTA: La severidad y el indice de ulcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentacion.



## EXPERIMENTO 10

La gentamicina, no inhibió los efectos tóxicos causados por la indometacina, los cuales provocan la muerte de los animales en el lapso de tiempo ya mencionado. Si bien el porcentaje de muerte fué reducido no es lo suficientemente satisfactorio para llevar a cabo un estudio curativo (tabla 14).

Tabla 14 efecto de la gentamicina (2.5 mg/kg) cada 12 hrs sobre la muerte provocada con la induccion de ulcera gastrica con insulina (50U/kg) s.c., e indometacina (40 mg/kg) s.c. con un intervalo de 60 min entre cada admon.

HORAS	48	72	96
PORCENTAJE DE MUERTE LOTE CON GENTAMICINA	25	50	25
PORCENTAJE DE MUERTE LOTE SIN GENTAMICINA	50	25	25

## EXPERIMENTO 11

Se encontraron lesiones en la zona entral con una incidencia del 90 % y una localización particular. En corpus las lesiones se presentaron con una incidencia de 50 % . El coeficiente de variación disminuyó con respecto a la cepa CIIV, sin embargo el comportamiento en cuanto a mortalidad se mostró semejante al presentado en el experimento 9 (tabla 15).

Tabla 15. Inducción de ulcera gástrica según el experimento 11 (ayuno de 24 hrs., inulina (5U/kg) S.C., e indometacina (40 mg/kg) S.C. con un intervalo de 60 min entre cada admon. Usando rata de la cepa Wistar.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	10.0	10.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRIO (%)	0.0	90.0
INDICE DE ULCERA ANTRAL (mm) <sup>2</sup>	0.0	6.1 ± 2.4
SEVERIDAD ANTRAL (0-5)	0.0	2.2 ± 1.0
DAÑO ANTRAL REAL <sup>a</sup>	0.0	16.7 ± 6.4
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS (%)	0.0	50.0
INDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm) <sup>2</sup>	0.0	8.1 ± 3.5

<sup>a</sup> calculado como el promedio del producto entre índice de ulcera y severidad para cada rata. \*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron líneas longitudinales sangrantes.

Coef de variación de daño real antral 48.4 %

## ESTUDIO PROFILACTICO ULCERA DUODENAL

### EXPERIMENTO 1

Al realizar la evaluación macroscópica, se encontró una incidencia de úlcera de 100 % para todos los grupos tratados.

En la evaluación del daño real no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tratamientos con respecto al control ( $p < 0.05$ ) tabla 16.

Tabla 16. Evaluación de la actividad profiláctica del extracto acuoso de Anihuitl (16, 26 y 36 mg/kg) sobre la úlcera duodenal inducida experimentalmente en rata de la cepa C57BL/6J.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	ANIHUITL (16 mg/Kg)	ANIHUITL (26 mg/Kg)	ANIHUITL (36 mg/Kg)
NUMERO DE ANIMALES	5.0	5.0	5.0	5.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	5.0 ± 2.1	5.2 ± 2.3	7.1 ± 6.1	5.8 ± 1.8
SEVERIDAD (0-3)	2.4 ± 0.8	2.6 ± 1.5	2.1 ± 1.7	2.2 ± 0.4
DAÑO REAL <sup>a</sup>	16.2 ± 5.5	16.6 ± 6.6	14.8 ± 6.0	16.9 ± 5.6

<sup>a</sup> calculado como la media desv. estan. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata y evaluado estadísticamente por la prueba de Wilcoxon.

## EXPERIMENTO 2

Al realizar la evaluación macroscópica se encontró que el 100 % de los animales presentaban daño. Los tratamientos que recibieron no demostraron tener un efecto protector cuando se indujo la úlcera duodenal experimentalmente (tabla 17).

Tabla 17. Evaluación de la actividad profiláctica del extracto acuoso de Anihuitl ( 25 y 55 mg/Kg p/v), sobre la úlcera duodenal inducida experimentalmente en rata de la cepa Wistar

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	ANIHUITL (25 mg/Kg)	ANIHUITL (55 mg/Kg)
NUMERO DE ANIMALES	6.0	6.0	6.0
INCIDENCIA DE ÚLCERA DUODENAL (%)	100.0	100.0	100.0
INDICE DE ÚLCERA (mm)	8.2 ± 2.8	7.6 ± 2.1	7.1 ± 2.4
SEVERIDAD (0-5)	2.0 ± 0.9	2.8 ± 0.7	2.2 ± 1.0
ÁNGULO REAL °	22.8 ± 6.1	19.9 ± 3.9	20.5 ± 6.0

\* calculado como la media + desv. estan. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata y evaluado estadísticamente por la prueba de Wilcoxon.

## ESTUDIO CURATIVO :ULCERA DUODENAL

### EXPERIMENTO 3

Se encontró una incidencia de úlcera de duodenal de 100 % para todos los tratamientos, sin embargo, aunque hubo diferencias en cuanto a daño real de los tratamientos con respecto al control, estas no son consideradas estadísticamente ( $p < 0.05$ ) (tabla 18).

Tabla 18. Evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Anihuitl (44, 88 y 132 mg/Kg) en rata de la cepa GHEV.

CRITERIO DE VALUACION	LOTE CONTROL	ANIHUITL (44 mg/Kg)	ANIHUITL (88 mg/Kg)	ANIHUITL (132 mg/Kg)
NUMERO DE ANIMALES	5.0	5.0	5.0	5.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
INDICE DE ULCERA (mm)	4.3 ± 2.5	4.7 ± 2.2	4.8 ± 1.2	4.7 ± 2.8
SEVERIDAD (1-5)	2.4 ± 1.2	2.8 ± 1.8	2.4 ± 1.1	2.6 ± 1.7
DAÑO REAL <sup>a</sup>	18.8 ± 8.6	19.4 ± 9.8	16.8 ± 7.7	14.8 ± 8.8

<sup>a</sup> calculado como la media desv. estan. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata y evaluado estadísticamente por la prueba de Wilcoxon.

#### EXPERIMENTO 4

Se reportaron incidencias de úlcera duodenal del 100 % para los tratamientos de Axihuitl (56 mg/Kg), cimetidina y para el testigo. En el tratamiento con Axihuitl a la dosis de 28 mg/Kg, la incidencia encontrada fué de 66.7 %, con una marcada disminución del daño real y una diferencia estadísticamente significativa con respecto al lote testigo. El tratamiento con Axihuitl a una dosis de 56 mg/Kg presentó un incremento en el daño real. En este experimento no se encontró diferencia entre el testigo y el grupo tratado con cimetidina (Tabla 10).

Tabla 10. Evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Axihuitl (14, 28 y 56 mg/Kg) sobre la úlcera duodenal inducida exp. en rata de la cepa C57EV usando cimetidina como control positivo

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	AXIHUITL (14 mg/Kg)	AXIHUITL (28 mg/Kg)	AXIHUITL (56 mg/Kg)	CIMETIDINA (50 mg/Kg)
NUMERO DE ANIMALES	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL(%)	100.0	100.0	66.7	100.0	100.0
INDICE DE ULCERA(mm) <sup>2</sup>	5.0 ± 2.8	4.8 ± 1.9	1.7 ± 1.7	15.7 ± 11.6	5.5 ± 2
SEVERIDAD (0-5)	2.9 ± 0.9	2.4 ± 1.5	2.3 ± 1.9	2.9 ± 1.7	2.7 ± 0.6
DAÑO REAL *	14.0 ± 6.8	10.7 ± 6.1	6.2 ± 6.7	29.9 ± 9.8	18.9 ± 4.2

\* calculado como la media desv. estan. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata y evaluado estadísticamente por la prueba de Wilcoxon.

## EXPERIMENTO 5

Las incidencias de Úlcera duodenal encontradas para los diferentes tratamientos son mostradas en la tabla 20. Se encontró que el tratamiento con Cimetidina y con Axihuitl a las dosis de 28 mg/Kg y 56 mg/Kg disminuyó de manera significativa el daño real, la incidencia y el porcentaje de perforación, al igual que la cimetidina ( $p < 0.05$ ). El Axihuitl a una dosis de 28 mg/Kg disminuye significativamente el porcentaje de muerte. No sucediendo así ni para la cimetidina ni para la dosis de 56 mg/Kg (tabla 20).

Microscópicamente los cortes histológicos de los duodenos que fueron tratados con Axihuitl a las dosis de 28 y 56 mg/Kg presentaron gran cantidad de vellosidades intestinales regeneradas, algunos cortes llegaron incluso a presentar hipertrofia epitelial. Se presentó además abundante infiltrado linfocítico, neovascularización y abundantes glándulas productoras de moco en algunas de las zonas reparadas.

En el lote tratado con cimetidina se encontró desorganización de la capa muscular

Tabla 20. Evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Axihuitl (28 y 56 mg/Kg) en rata de la cepa Wistar Empleando Cimetidina (50 mg/Kg) como control positivo.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	AXIHUITL (28 mg/kg)	AXIHUITL (56 mg/Kg)	CIMETIDINA (50 mg/Kg)
NUMERO DE ANIMALES	8.0	8.0	8.0	8.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	87.7	25.0	87.5	75.0
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	7.8 ± 9.4	1.1 ± 2.0	1.2 ± 2.0	2.4 ± 3.5
SEVERIDAD (0-5)	2.1 ± 1.9	0.3 ± 0.7	0.6 ± 0.9	1.7 ± 1.6
DAÑO REAL <sup>o</sup>	26.5 ± 30.4	1.4 ± 2.2	1.7 ± 2.4	6.0 ± 7.1
PORCENTAJE DE PERFORACION	50.0	0.0	0.0	0.0
PORCENTAJE DE MUERTE	75.0	12.5	87.5	87.5

<sup>o</sup> calculado como la media + desv. estan. del producto entre indice de ulcera y severidad para cada rata y evaluado estadisticamente por la prueba de Wilcoxon.

NOTA: La severidad y el indice de ulcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentacion.



## EXPERIMENTO 6

Se observó un porcentaje de incidencia de 100 % para los lotes en estudio con excepción del lote tratado con cimetidina. Este grupo mostró una reducción estadísticamente significativa en cuanto al daño real (tabla 24).

Por otra parte, el Axihuitl a las dosis de 28 y 56 mg/Kg redujo significativamente el porcentaje de perforación. Sin embargo, no se encontró diferencia en cuanto a la reducción de la muerte. La cimetidina por su parte no demostró tener efectividad significativa en cuanto al porcentaje de muerte y de perforación. ( $p < 0.05$ )

En los cortes histológicos del grupo tratado con Axihuitl a una dosis de 28 mg/Kg. se reporta tejido en proceso de neoforación, desorganización de la capa muscular y gran basofilia. En lo que respecta a la dosis de 56 mg/Kg se presentaron úlceras en proceso de cicatrización. En el grupo tratado con cimetidina se reportaron vellosidades de neoforación, gran cantidad glándulas mucosas y extensa basofilia.

Tabla 21. Evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Anihuitl (25 y 50 mg/Kg) en rata de la cepa Wistar Empleando Cimetidina (50 mg/Kg) como control positivo.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	ANIHUITL (25 mg/kg)	ANIHUITL (50 mg/Kg)	CIMETIDINA (50 mg/Kg)
NUMERO DE ANIMALES	9.0	9.0	9.0	9.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	100.0	100.0	100.0	88.9
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	14.8 ± 10.0	12.2 ± 18.0	15.1 ± 11.0	4.3 ± 4.0
SEVERIDAD (0-5)	3.1 ± 1.3	2.4 ± 1.1	2.5 ± 1.0	2.4 ± 1.0
DAÑO REAL	30.5 ± 16.5	17.0 ± 12.8	23.3 ± 27.5	14.3 ± 12
PORCENTAJE DE PERFORACION	66.7	22.2	22.2	88.9
PORCENTAJE DE MUERTE	77.8	66.7	44.4	77.8

\* calculado como la media + desv. estan. del producto entre indice de ulcera y severidad para cada rata y evaluado estadisticamente por la prueba de Wilcoxon.

NOTA: La severidad y el indice de ulcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentacion.

## ESTUDIO PROFILACTICO ULCERA GASTRICA

### EXPERIMENTO 7

Los resultados del experimento 1 se encuentran representados en la tabla 20 en donde se puede apreciar que la incidencia de la úlcera en antro estuvo presente en los tres lotes que recibieron tratamiento. El daño antral real no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes tratamientos ( $p < 0.05$ ) tabla 22.

Se presentó un mayor índice de muerte en el lote tratado con cimetidina.

Tabla 22 Evaluación de la actividad profiláctica del extracto acuoso de Anihuitl (25 y 50 mg/Kg) sobre la úlcera gástrica inducida experimentalmente en rata de la cepa C3H/2V.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	ANIHUITL (25 mg/kg)	ANIHUITL (50 mg/Kg)	CIMETIDINA (50 mg/Kg)
NUMERO DE ANIMALES	8	8	8	8
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRIO (00)	50	67.5	75	75
INDICE DE ULCERA ANTRAL	8 ± 3.4	4.9 ± 2.5	4 ± 3	5.7 ± 2.6
SEVERIDAD ANTRAL (0-20)	1.4 ± 1.6	2.6 ± 1.3	2.2 ± 1.6	2.1 ± 1.5
DAÑO REAL ANTRAL	8 ± 9.3	14.4 ± 8	11.4 ± 8.2	10.5 ± 7.7
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS ( % )	100	100	100	100
INDICE DE ULCERA EN CORPUS ( mm )	4.7 ± 1.9	4.9 ± 1.4	3.4 ± 1.3	5 ± 1.8
INCIDENCIA DE MUERTE	0.0	71	62	75

\* calculado como la media desv. estan del producto entre indice de ulcera y severidad para cada rata y evaluado estadisticamente por la prueba de Wilcoxon.

\*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron lineas

NOTA: La severidad y el indice de ulcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentacion.

## EXPERIMENTO 8

Se presentó una incidencia de úlcera antral del 75 % para los tratamientos de Axihuitl y de Cimetidina. En el grupo testigo se encontró una menor incidencia (no significativa) del 62.5 % . En cuanto al daño antral real no se presentó una diferencia significativa para ninguno de los tres tratamientos «tabla 2».

Tabla 28 Evaluación de la actividad profiláctica del extracto acuoso de Anihuitl (28 y 56 mg/Kg ) sobre la úlcera gástrica inducida experimentalmente en rata de la cepa wistar.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE CONTROL	ANIHUITL (28 mg/kg)	ANIHUITL (56 mg/kg)	CIMETIDINA (50 mg/Kg)
NUMERO DE ANIMALES	8	8	8	8
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRIO (N)	62.5	75.0	75.0	75.0
INDICE DE ULCERA ANTRAL	7.4 ± 8	5.8 ± 5.1	8.9 ± 5.7	4.2 ± 3.0
SEVERIDAD ANTRAL (0-5)	2.0 ± 1.5	1.6 ± 0.9	1.7 ± 1.	2.0 ± 1.3
DANO REAL ANTRAL	14.6 ± 10	9.4 ± 8	15.2 ± 8.7	10.6 ± 7.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS ( % )	100	100	100	75
INDICE DE ULCERA EN CORPUS ( mm )	3.4 ± 1.6	2.7 ± 0.9	4.6 ± 1.5	3.2 ± 2.2
INCIDENCIA DE MUERTE	0.0	12.5	12.5	25

\* calculado como la media desv. estan. del producto entre indice de ulcera y severidad para cada rata y evaluado estadisticamente por la prueba de Wilcoxon.

\*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron lineas

NOTA: La severidad y el indice de ulcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentacion.

## ESTUDIO DE LA INHIBICION DE LA SECRECION ACIDO GASTRICA

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución del volumen de secreción para el Axihuitl, no siendo así para la cimetidina.

En lo que respecta a la acidez, tanto el Axihuitl como la cimetidina mostraron disminuir significativamente la acidez (tabla 24).

Tabla 24 Estudio de inhibición de la secreción acida gástrica según el método de ligado de piloro.

TRATAMIENTO	SECRECION ACIDA (ml/100 g)	SECRECION ACIDA (Meq HCl/100 g)
CONTROL (sol. sal.)	2.2 ± 0.31	207.8 ± 190.2
AXIHUITL (28 mg/kg)	1.6 ± 1.1	77.8 ± 66.9
CIMETIDINA (40 mg/Kg)	1.7 ± 0.5	108.0 ± 59.0

## V II ANALISIS DE RESULTADOS

El sistema de evaluación establecido se encontró apropiado debido a que toma en consideración no sólo el índice de úlcera <sup>(14)</sup> o la severidad aisladamente, sino que las correlaciona a partir de un producto estableciendo un daño real mediante el producto de la calidad del daño (severidad) con la cantidad del mismo (índice de úlcera o área) Por este medio se pueden igualar daños muy severos de área mínima con daños menos severos de áreas extensas.

La escala de severidad establecida con valores para 5 diferentes tipos de daño permite obtener un gradiente del daño más adecuado que el que se podría lograr con las escalas reportadas por otros autores en las cuales sólo hay tres posibles alternativas erosión, úlcera o perforación. teniendo el mismo valor una úlcera a punto de perforarse que una úlcera de poca profundidad.

Empleando la escala de evaluación anterior pudo demostrarse que el método propuesto por Takeuchi <sup>(14)</sup> (experimento 1) no produce ningún daño. Dicho modelo, reporta ulceraciones bastante severas con un índice de hasta  $30.00 \pm 8.5$  empleando la rata Sprague-Dawley.

En el presente estudio, con la cepa CIIZV bajo las mismas condiciones, los duodenos presentaron una apariencia totalmente normal. (tabla 3 )

La falta de efectividad de este método supera a lo que



podría esperarse por la variación biológica inherente al uso de cepas diferentes, por lo que podría dudarse de la efectividad del método planteado por Takeuchi.

En el experimento 2 no se produjeron úlceras duodenales, unicamente se lograron inducir erosiones con baja incidencia (40 %) y gran variabilidad como lo demuestra el coeficiente de variación obtenido para el daño real. (140 %) Se observó además que las lesiones causadas desaparecen en pocas horas. (96 h. ) Por tanto las dosis empleadas de indometacina e histamina no fueron lo suficientemente altas como para causar lesiones ulcerosas en la mucosa (Tabla 4 y 5).

Al analizar los resultados del experimento 3 se observó que aún cuando se obtuvieron daños muy severos de úlcera duodenal, la incidencia, y principalmente el daño real obtenido disminuyeron notablemente en el transcurso de 96 hrs. Por otra parte, la variabilidad en el daño causado es muy grande (coeficiente de variación de 64.54 % a las 24 hrs y de 99.5 % para la 96 hrs). Es por esto que aun con la incidencia relativamente alta encontrada no puede considerarse como un experimento efectivo de inducción de úlcera duodenal (tabla 6 y 7).

En el experimento 4 se obtuvo un adecuado porcentaje de incidencia con un daño real mayor y un coeficiente de variación de 33.3% . Sin embargo la variación en la severidad dentro del lote de inducción no fué aun la adecuada ya que el daño mostró un comportamiento heterogéneo con variaciones

desde 2 hasta 5 en la escala de severidad, por lo que no puede ser recomendado como un experimento de rutina para la producción de úlceras duodenales. Es importante enfatizar que la variación presentada en este experimento es ocasionada por factores inherentes a la cepa CIIZV y por una inadecuada dispersión de la indometacina en el vehículo empleado, como lo demuestra la disminución parcial de dicha variación con la adición de carboxi-metil-celulosa en el vehículo de indometacina (experimento 5).

El empleo de carboximetilcelulosa en la metodología propuesta en el experimento 5 disminuyó la variación interna de la severidad del lote de inducción así como el coeficiente de variación del daño real. Esta condición lo hizo susceptible de ser empleado como método de inducción experimental de úlcera aún con la variación persistente inherente a la cepa CIIZV.

El cambio de la cepa CIIZV por la cepa Wistar (experimento 6) modificó considerablemente la homogeneidad interna del lote de inducción y por consiguiente disminuyó el coeficiente de variación. Esta disminución confirma la existencia de una marcada causa de variación inherente a la cepa CIIZV. El método establecido de esta manera se considera más eficaz para la evaluación de agentes antiúlcera.

Por otra parte se encontró una menor resistencia en la cepa Wistar en contraste con la cepa CIIZV dado que en la cepa Wistar se encontraron porcentajes altos de perforación y

muerte que no se presentaron en la cepa CIIZV bajo las mismas condiciones de tratamiento. Estos resultados resaltaron la rapidez de regeneración que presentan las ratas de la cepa CIIZV. En la rata de dicha cepa el daño continuó transcurridos 7 días a partir de la inducción. (Hecho que no se presentó en la cepa CIIZV).

En lo que respecta a la úlcera gástrica, con el empleo del método de Hagiwara,<sup>(117)</sup> (experimento 7) la totalidad de los animales del lote de inducción presentó úlcera, sin embargo su localización no fué predominantemente en antro como es reportado por dicho autor. La localización antral específica está dada, como ya se mencionó, por el efecto secretor de la hipoglucemia causada por la insulina en combinación con la disminución de las defensas provocada por la alta dosis de indometacina empleada, sin embargo, las lesiones encontradas se asemejan más a las provocadas con el uso exclusivo de indometacina,<sup>(118)</sup> lo que indica que la insulina no estuvo disponible al tiempo requerido, quizá por defecto en la administración intravenosa dado que el grosor y la gran cantidad de ecamas de la piel de la cola de la rata de la cepa CIIZV dificultan esta administración, lo que también es un inconveniente para el manejo rápido de grandes lotes.

Por otra parte, las úlceras antrales varían mucho en cuanto a severidad e índice como lo refleja el coeficiente de variación tan alto del daño antral real (112.4 %).

Es por esto, que bajo las condiciones particulares de

manejo requeridos para el estudio de agentes antiúlcera no es recomendable la metodología propuesta en este experimento aun con las lesiones gástricas provocadas.

La tabla 12 resume los resultados encontrados en el experimento B para la inducción de úlcera gástrica antral, en donde la respuesta fué poco satisfactoria al emplear administración subcutánea para ambos fármacos con un intervalo de tiempo de 30 minutos entre ambas administraciones. La incidencia de úlcera antral disminuyó notablemente aumentando con esto la variación entre los individuos del lote de inducción. (% C.V.=157.3).

En el experimento 9 se obtuvieron resultados bastante satisfactorios en cuanto a la incidencia de úlcera antral, no obstante, las lesiones sangrantes en corpus siguieron presentandose y la variación dentro del lote de inducción persistió aunque con una disminución notable. (% C.V. = 56.5). Sin embargo, esta metodología no puede ser aplicada a un tratamiento curativo debido a que la acción ulcerogénica de la indometacina en estomago causa simultaneamente inflamación y sangrado intestinal así como perforaciones en yeyuno e ileon con la consiguiente muerte de los animales en un lapso de 3 a 6 días. Tal limitación no pudo ser evitada con la administración de un antibiotico de amplio espectro como lo es la gentamicina, la cual unicamente disminuyó la mortalidad en las primeras 48 horas (tabla 14) sin suprimirla como lo reporta Fang<sup>(20)</sup>.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Al emplear la cepa Wistar bajo las condiciones expuestas en el experimento 9, se presentó una mayor incidencia que en la cepa CIIZV así como también un índice de úlcera y de severidad antral menos variable en el lote de inducción con la consiguiente disminución del coeficiente de variación del daño real antral. ( % C.V.=43.4).

Con base en los resultados obtenidos se seleccionó este método de inducción experimental de úlcera gástrica para realizar la evaluación de agentes antiúlcera aun con su limitante para la realización de estudios curativos.

En lo que respecta a los estudios profilácticos los datos obtenidos en este estudio muestran que el pretratamiento con Axihuitl a las dosis de 14 mg/Kg, 28 mg/Kg y 56 mg/Kg en la cepa CIIZV y 28 mg/Kg y 56 mg/Kg en la cepa Wistar no tienen un efecto protector de la mucosa duodenal ya que no reducen ni el porcentaje de incidencia ni el daño real ( $p < 0.05$ ) cuando se administraron oralmente por un periodo de 5 días.

Los resultados encontrados en la evaluación de la actividad curativa sobre la úlcera duodenal del extracto acuoso de Axihuitl a las dosis de 14 mg/Kg, 28 mg/Kg y 56 mg/Kg empleando la cepa CIIZV resultaron controvertidos. Los resultados del primer experimento mostraron que el Axihuitl no tiene ninguna actividad curativa en esta cepa, sin embargo, en un segundo experimento (tabla 18) la dosis de 28 mg/Kg% redujo significativamente ( $p < 0.05$ ) el daño real y la incidencia de la úlcera. Esta falta de reproducibilidad

encontrada, así como la ausencia de un efecto curativo por parte de la cimetidina en lo que respecta a la incidencia y al daño real (  $p < 0.05$  ) aunado al aparente efecto ulcerogénico de la dosis 56 mg/Kg de Axihuitl en el experimento 4 (TABLA 10) permiten sugerir que existe alguna variable presente en la cepa CIIZV que escapa del control experimental y que podría invalidar los resultados, no obstante, esto sólo podría afirmarse mediante una completa evaluación de la cepa CIIZV y continuando con los ensayos antiúlcera.

En la evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Axihuitl sobre la úlcera duodenal inducida experimentalmente en rata de la cepa Wistar se encontró que las dosis de 28 mg/Kg y 56 mg/Kg disminuyeron significativamente el daño real y la incidencia ( $p < 0.05$  %). El Axihuitl, así como la cimetidina suprimieron la perforación y redujeron significativamente el porcentaje de muerte. Por lo que bajo estas condiciones puede considerarse como un efectivo agente curativo de la úlcera duodenal.

Al inducir un mayor daño, provocado por un mayor tiempo de ayuno se encontró que el mismo tratamiento ya no pudo evidenciar la efectividad mostrada en el ensayo anterior, en donde la cimetidina fué el único agente capaz de reducir significativamente el daño real. Sin embargo, en lo que respecta a la perforación, se pudo demostrar que el Axihuitl a las dosis de 28 mg/Kg y 56 mg/Kg disminuyó

considerablemente el porcentaje de perforación ( $p < 0.5$ ) El porcentaje de muerte no mostró diferencias significativas cuando fué comparado con el lote control. La evaluación histológica evidenció una mayor proporsión de úlceras en proceso de cicatrización en los lotes con tratamiento de Axihuitl.

En lo que se refiere al estudio profilactico del Axihuitl a las dosis de 28 y 56 mg/ Kg sobre la úlcera gástrica inducida en la cepa CIIZV (TABLA 22) y Wistar (TABLA 23) NO se encontró una diferencia significativa con respecto al control.

Lo anterior permite establecer que el Axihuitl puede presentar un efecto curativo más no profilactico ya que no se encontraron resultados positivos ni en el caso de la úlcera gástrica ni en el caso de la úlcera duodenal.

Los resultados del estudio de inhibición de la secreción ácido gástrica muestran que el Axihuitl posee una significativa actividad inhibitoria ( $p < 0.05$ ) de la acidez en ratas con piloro ligado. La reduccion de la acidez fué mayor que la alcanzada con el uso de cimetidina a la dosis de 50 mg/ kg .

El volumen de secreción, sin embargo, sólo fué reducido significativamente por el uso de la cimetidina.

## CONCLUSIONES

De este trabajo se derivaron las siguientes conclusiones:

1) El método más adecuado de inducción de úlcera duodenal consistió en administrar indometacina s.c. suspendida en solución de carboximetilcelulosa al 1 % (5 mg/Kg) cada 8 hrs tres veces y diclorhidrato de histamina s.c. 7 veces cada 2.5 hrs. a ratas macho de la cepa wistar de dos meses de edad con ayuno previo de 48 h.

2) La inducción de úlcera gástrica antral más útil en la evaluación de agentes antiúlcera fué aquella en la que se aplicaron 5 unidades/Kg de peso de insulina y 40 mg/ kg de Indometacina, ambas subcutáneamente con un intervalo de 60 entre cada administración en ratas macho cepa Wistar de 2 meses de edad con un ayuno previo de 24 hrs. Este método tiene la limitación de no permitir la realización de estudios curativos debido a que se presenta un alto porcentaje de mortalidad en los lotes de inducción.

3) El sistema de evaluación establecido resultó más adecuado que los que hasta el momento se habían establecido<sup>(107)(110)</sup> debido a que homogeneiza los daños producidos dentro de un lote al correlacionarlos mediante un producto de la severidad y el índice de úlcera tal producto se denominó Daño real (variable ordinal).



4) El Axihuitl a las dosis de 14 . 28 v 56 mg/Kg no presenta un efecto profiláctico sobre la úlcera duodenal.

5) Sobre la úlcera gástrica. el Axihuitl a las dosis de 28 y 56 mg/Kg no demostró tener efecto profiláctico. ( $p < 0.05$ ).

6) El Axihuitl presenta un efecto curativo al reducir significativamente el daño real a las dosis de 28 y 56 mg/Kg. Además suprime la perforación y reduce significativamente el porcentaje de muerte, al parecer, tal comportamiento puede ser atribuido a la actividad inhibitoria de la secreción ácida mostrada. No obstante, para afirmar esto con mayor certeza, se requieren realizar un número mayor de estudios, algunos con este tipo de daños que involucren perforación y muerte, y otros que no produzcan muerte ni perforación, en el cual se pueda evaluar el índice y la severidad sin la asincronía de tiempos con la que se realizó este estudio.

## IX BIBLIOGRAFIA

- 1- Comunicación personal habitantes de San Juan Tlalcoyotenco Estado de Morelos.
- 2- Shay H. S. A. Komarov, S.S. Felds D. Meranza M. *Gastroenterology* 1985; 43(5):21-7
- 3- Acuerdo por el que se Instituye el Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud S.S.A.. D.O.VI/9/1983.
- 4- Lamy, P. Martínez A. ; Rico L. Zolla C. Plantas medicinales con uso popular. Su validación experimental *Medicina Tradicional* 1977; 1(3):5-21.
- 5- International Seminar on Plants in Traditional Medicine. The Plants in Traditional Medicine. *Fitoterapia* 1979; 50(3):99-109.
- 6- Toledo V. La diversidad biológica de México. *Ciencia y desarrollo* 1988 ; 14(81):17-30.
- 7- Akerele, O. The Selection and use of traditional remedies in primary health care. *International Traditional Medicine News letter* 1986; 1(3):1-6.
- 8- Bannerman, H. La Medicina Tradicional en el Programa de la G.M.S.. *Medicina tradicional* 1979; III(9): 52-53.
- 9- G.M.S. Programa de Promoción y Desarrollo de la Medicina Tradicional. *Medicina tradicional* 1977; I(1): 21-73.
- 10- Olayiwola A. Programa OMS de Medicina Tradicional: Progresos y perspectivas. *Crónica de la OMS* 1984; 38(2):83-8.
- 11- Tempesta, E. Evaluation of Local Resources in Traditional Medicine. *J. Ethnopharmacology* 1980; 0, 2: 163-6.
- 12- Burbage L., Wells J. . Plantas Medicinales: Incremento de las Perspectivas en la Industria Farmacéutica. *Forum de Comer. Int.* 1983; 19(2):26-32.
- 13- Amo R. S. del. Las Plantas tropicales y su uso en la Medicina Tradicional. *México Indígena* 1986; 35(9):64-7.

- 14- Farnsworth R. N. . Medicinal Plants in Therapy. *Bulletin of the World Health Organization* 1985; 63(6):965-81.
- 15- Lamy, P. y Zolla, C. La Etnobotánica en Relación con los Problemas de Salud en México. *Medicina Tradicional* 1978; II(5): 19-35.
- 16- Lozoya, J. (1982) Flora Medicinal de México, Primera Parte. Plantas Indígenas, I.M.S.S., México, pp 1-5.
- 17- Wyngaarden, S. (1985) Cecil Tratado de Medicina Interna. Vol I, Interamericana, 16a edición, p. 665.
- 18- Guth, P. H. Experimental Production of Peptic Ulcer. *Gastroenterology* 1973; 64(6): 1187-89.
- 19- Ortiz M. B. Empirical Aztec Medicine Science 1975; 188(4185):215-20.
- 20- Díaz, L. Gastritis. *Farmacía Actual* 1987; 2(12): 42-9.
- 21- Langman, M. J. Peptic Ulcer Treatment Now and Tomorrow. *J. Clin. Gastroenterol* 1988; 12(suppl 2): 2-6.
- 22- Truelove R. (1970), Enfermedades de aparato digestivo 3<sup>a</sup> Ed. Científico Médico Dossat Mexicana. pp. 183-200
- 23- Escobedo, P. J., Escamilla, C. J., Lopez, C. M. y Fajardo, G. A. Principales Características Epidemiológicas de la Mortalidad por Ulcera Péptica 1930 - 1980. *Salud Pública de México* 1987; 29(3): 219-25.
- 24- Robbins L. S., Cotran S. R., (1984) Patología estructural y Funcional. 2<sup>a</sup> ed. Interamericana, México. pp. 869-874.
- 25- Villalobos P. J., (1986) Gastroenterología. 3<sup>a</sup> ed. Interamericana, México. pp. 275-270.
- 26- Bahari H.M. , Ross I.N. Demonstration of a pH gradient across the mucus layer on surface of human gastric mucosa "in vitro". *Gut* 1982;23:285-91.
- 27- Balcells, G. A. , (1970) Patología General; Tomo I Toray Barcelona, España pp. 780-2
- 28- Onstad, G. R. Cass, G. W. Stress ulceration of the stomach. *Practical Gastroenterology* 1985; 9(1):6-11.

- 29- Gupta M. B. Effect of Central Dopamine, Histamine and 5-Hydroxy Tryptamine on Stress Induced Gastric Ulceration in Rat. *Indian J. Med. Res.* 1983; 78: 281-83.23-
- 30- Shorr, L. D. and Sirinek, K. R. The Role of Glucose in Preventing Stress Gastric Mucosal Injury. *J. Surg. Res.* 1984; 36(4): 384-388.
- 31- Hamilton H.K., Rose M.B., (1986) *Clínica y terapéutica. Interamericana, México.*
- 32- West, B. J. *Bases Fisiológicas de la práctica médica Panamericana* 11<sup>o</sup> ed. México pp. 815-37.
- 33- Lechago, J. The endocrine cells of the digestive tract. General concepts and historic perspective. *The Am. J. Surgical Pathol* 1982; 2(suppl 1): 63-70.
- 34- Lewis, H. J. Gastrointestinal Injury Due to Medicinal Agents. *Am. J. Gastroenterol.* 1986; 81(9): 819-34.
- 35- Kauffman, L. G. and Grossman, I. M. Prostaglandin and Cimetidine Inhibit the Formation of Ulcer Produced by Parenteral Salicylates. *Gastroenterology* 1978; 75(6): 1099-1102.
- 36- Konturek, J. S., Piastucki, I., Brzozowski, T., Radecki, T., Zmuda, A. and Gryglewski. Role of Prostaglandins in the Formation of Aspirin-Induced Gastric Ulcers. *Gastroenterology* 1981; 80(1): 4-9.
- 37- Guth, P. H., Aures, D. and Paulsen, G. Topical Aspirin Plus HCl Gastric Lesion in the Rat. *Gastroenterology* 1979; 76(1): 88-93.
- 38- Hansen, G. D., Aures, D. and Grossman, I. M. Histamine Augments Gastric Ulceration Produced by Intravenous Aspirin in Cats. *Gastroenterology* 1978; 74(3): 540-43.
- 39- Fang, W., Broughton, A. and Jacobson, E.D. Indometacin Induced Intestinal Inflammation. *Dig. Dis. Sci.* 1977; 22(9): 749-60.
- 40- Konturek, J. S., Brzozowski, T., Piastucki, I. and Tiadecki. Prevention of Ethanol and Aspirin Induced Gastric Mucosal Lesions by Paracetamol and Salicylate in Rats; Role of Endogenous Prostaglandines. *Gut* 1982; 22: 536-40.

- 41- Konturek, J. S., Obtulowicz, W., Sito, E., Oleksi, J., Wilkan, S. and Dembinska, A. Distribution of Prostaglandin in Gastric and Duodenal Mucosa of Healthy Subjects and Duodenal Ulcer Patient: Effects of Aspirin and Paracetamol. *Gut* 1981; 22: 283-89.
- 42- Okabe, S., Ishihara, Y., Hirokazu, I. and Tanaka, H. Nefirizole- Induced Duodenal Ulcers in Rats and their Pathogenesis. *Dig. Dis. Sci.* 1982; 27(3): 243-49.
- 43- Hansen, G. D. and Aures, D. Smoking and Duodenal Ulcer. *Gastroenterology* 1978; 75(1): 39-52.
- 44- Myden J. Smoking and peptic ulcer. review of recent literature. *Scand. J. Gastroenterol*; 1988;23(153):99-101.
- 45- Wong, S. H., Dalec and Cho, C. The Influence of Chronic or Acute Nicotine Pretreatment on Ethanol-Induced Gastric Ulceration in the Rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986; 38: 537-40.
- 46- Tariq, M., Parmar, N. S. and Ageel, A. M. Effect of Nicotine and Alcohol Pretreatment on the Gastric Mucosal Damage by Aspirin, Phenylbutazone and Reserpine in Rats. *Clin. Exp. Res.* 1986; 10(2): 213-16.
- 47- Bilski, J. Murty V. Nadziejko C. Protection against alcohol-induced gastric mucosal injury by geranylgeranylacetone effect of indomethacin. *Digestion*; 1988,41(1):22-23.
- 48- Wyatt, J .I. The role of *Camphylobacter pylory* in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Scand J. Gastroenterol* 1989, 24(157):7-11.
- 49- Sarosiek, J., Bilski J., Murty V. Colloidal Bismuth subcitrate (De-nol) inhibits degradation of gastric mucus by *Camphylobacter pylory* : proteasa. *Am. J. Gastroenterol* 1989,84(5):506-10.
- 50- Radeck, T. and Krupp, P. Ulcer Controversy. *Dig. Dis. Sci.* 1981; 26(2): 149-59.
- 51- Johnson G. E. (1987) Manual de Terapéutica Farmacológica. Interamericana. México pp. 57-60.
- 52- Sector Salud, Cuadro Básico de Medicamentos (1984).
- 53- Schmidh, F. R. Thews G. (1983) Human physiology. Springer Verlag Heiderburg New York. pp. 587-609.

- 54- Riedel R. Bohnenkamp W. Eltze M. Comparison of the gastric antisecretory and antiulcer potencies of Telenzepine, Pirenzepine, Ranitidine and Cimetidine in rat. *Digestion*. 1988; 40(1):25-32.
- 55- Landa L., Los antagonistas de los receptores histamínicos H<sub>2</sub> del Estómago. *Gaceta Médica de México* 117(12):472-474.
- 56- Characteristics of Roxatidine acetate: A review. *Scand. J. Gastroenterol* 1988; 23(146):121-133.
- 57- Nezamis J.E., Lancaster C ; Cytoprotection by prostaglandin in rats .*Gastroenterology* 1979; 77:433-43.
- 58- Hoshiro E. Hinohara Y. Effect of 15CR)- 15 Methylprostaglandin E<sub>2</sub> (Arbaprostil) on gastric mucus and duodenal alkaline secretion in rats. *Yakurito chiryo* 1988; 16(4):795-803 (Abstract).
- 59- Shornock C.J. , Gibbons L. C. Effect of enprostil on amphibian gastroduodenal and human gastric bicarbonate secretion. *Dig. Dis Sci*. 1989; 34(7):1016-20.
- 60- Kohli Y. Kunio S. Tuakuji K. , Tashir T. Studies on effects of PGE<sub>2</sub> derivate enprostil on gastric mucosal blood flow and hexosamine contents in the gastric mucosa of man. *Jokyo prefect Univ Med*. 1988; 97(11):1421-28 (abstrat).
- 61- Bertaccini G., Adami M., Coruzzi G. Inhibitory effect of misoprostil on gastric acid secretion in vitro. *Dig Dis Sci*. 1988; 33(10):
- 62- Machachai; V. , Sevelius A. Monografía de Gardrin (enprostil) Nueva prostaglandina de segunda generación Dpt. of Medicine and Laboratory of Medicine University of Alberta Edmonton and Syntex Research, Palo Alto Calif. *Ann of RCPSC* 1984 17(4):301.
- 63- Frexinos J., Andrieu J. Efficacy and safety of enprostil in the treatment of duodenal ulcer. *J. Gastroenterol Clin Biol* ; 1988 13(2):188-92. (abstrat).
- 64- Richardson, E. T. Sucralfate. *Ann. Int. Med*. 1982; 97(2): 269-73.
- 65- Hall R. W. Review of the modes of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand. J. Gastroenterol*. 1989; 24(157):3-6.

- 66- Quiroz, G. B. (1989) Síntesis de imidazo(4-5-C) piridinas, inhibidores potenciales de la enzima (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPasa. Tesis Profesional Químico. Facultad de Química UNAM.
- 67- Wallmark, B. Omeprazole, mode of action and effect on acid secretions in animals. *Method Find Clin Pharmacol.* 1989 11(suppl 1):101-6 (abstrat).
- 68- Satoh H., Inatomi N., Nagaya H., Inada I. Antisecretory and antiulcer activities of a novel pump inhibitor (AG-1749) in dogs and rats. *J. Pharmacol Exp Ther* 1989, 248(2):806-15.
- 69- Fisher, S. R. Antiacid Toxicity: is there a Risk? *Gastroenterology* 1978; 75(1): 153-8.
- 70- Andreoli S., Smith J. A., Bergstein J. M., Aluminium Bone disease in children: Radiographics features from diagnosis to resolution. *Radiology* 1985; 156(3):663-7
- 71- Horwitz A., Robinson G., Tribhawan S. Effects of antacids on gastric emptying *Gastroenterology* 1976; 71:268-273.
- 72- Poynter, T., Pick, C. R., Harcourt, R. A., Selway, A. M., Ainge, G., Harman, I. W., Fluck, P. A. and Cock, J. L. Association of Long Lasting Unsurmountable Histamine H<sup>2</sup>-Blockade and Gastric Carcinoid Tumours in the Rat. *Gut* 1985; 26: 1284-95.
- 73- McGuigan, E.J. A Consideration of the Adverse Effects of Cimetidine. *Gastroenterology* 1981; 80(1): 181-92.
- 74- Grimson, T.A. Reactions to Cimetidine (lett). *Lancet* 1977; 1: 858.
- 75- Gavey C. J., Szeto M.L., Nwokolo C. V. Bismuth accumulates in the body during treatment with tripotassium dicitrate bismutate. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989; 3(1):21-8.
- 76- Chiavarini M., Marini G., Effects of antimuscarinic agents H<sub>2</sub> blockers and omeprazole on rat chronic gastric ulcer after long-and short administration *Farm. Ed. Sci* 1988; 43(5): 479-487 (Abstrat).
- 77- Jallow F. Intercambio de experiencias en atención primaria de salud. *Cronica de la O.N.S.* 1984; 38(4): 189-91
- 78- Alborno M. (1980) Productos Naturales Sustancias y drogas extraídas de las plantas. Publicaciones de la Unidad central de Venezuela Caracas.

- 79- Stockbruegger R. , Antimuscarinic Drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11(suppl 1) 79-86 (abstrat).
- 80- Nogami N., Moriura T., Kubo M., Tani T., Kubo M. Studies on the origin, processing and quality of crude drugs. II Pharmacological evaluation of chinese crude drugs "Zhu" in experimental stomach ulcer. Inhibitory effect of *Atractylodes, lancea* 1988; *Chem. Pharm. Bull.* 34(9):3854-60.
- 81- Hsu S., Protective effects of the constituents of *Alpinia speciosa* rhizomes against various gastric and duodenal lesions in rat. *Chung-Hua Yao Hsueh Tsda Chih.* 1988; 40(1):41-8 (abstrat).
- 82- Rainova L. , Navok N. , Ulceroprotective activity of the flavonoids of *Genista rumelica* Vel. *Phytother Res.* 1988; 2(3): 137-9.
- 83- Yamahara J. , Mochizuki M. Rong H. The antiulcer effect in rat of ginger constituents. *J. Ethnopharmacol* 1988; 23(2):299- 304.
- 84- Yusei S., Okana K., Akira T., Chikara F., Kazumara Y. Structures of potents antiulcerogenic compounds from *Cinamomum cassia*. *Tetrahedron* 1988; 44(15):473-511.
- 85- Waizel B. J. Comunicación personal Herbario de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía I.P.N.
- 86- Comunicación personal Verberos del Mercado de Sonora, México, D.F.
- 87- Martínez, M. (1969) *Plantas Medicinales de México*. ed. Botas, México.
- 88- Cedillo P.E. , Espin M. L. , Las compuestas del municipio de Tepoztlán Morelos. 2ª Jornada de presentación de avances y resultados de investigación el preparatoria agrícola UACH 1990 pp. 16.
- 89- Sanchez S.O. (1980) *La flora del valle de México* 6ª Ed. Continental México pp. 109.
- 90- Takahashi, T., Murakami, T. Anticarcinogenic Substances in *Eupatorium chinese*. *Jpn Kokai Tokkyo Koho* 80 45,652 (Cl. C07D307/93) 31 Marzo 1980. Appl. 78/119, 279, 29 sept. 1978 7 pp.(abstrat).



- 91- Takahashi, T., Tatsushi, I. Anticarcinogenic Compounds from *Eupatorium sachalinense*. Jpn Kokai Tokkyo Koho 8049, 369. 9 April 1980, Appl. 78/121, 551. (abstrat).
- 92- Takahashi, T., Hirosumi, E. Hiyodorilactones A and B, New Tumor Inhibitory Germacradienolides from *Eupatorium sachalinense*. Chem. Lett. 1978; 12: 1345-8 (Abstract).
- 93- Takahashi, D. E., Takeyoshi, I. Antitumor Agents of *Eupatorium sachalinense* Hiyodonlactone. Toron Kay Chem. Soc. 1979, 23rd 273-5. (abstrat)
- 94- Takahashi, T., Takeyoshi, I. Hiyodorilactones D. E. and F. New Cytotoxic Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium sachalinense*. Chem. Pharm. Bull. 1979; 27(10): 2539-43.
- 95- Takahashi, T., Takeyoshi, E. Antitumor Compounds. Ger Offen 2.805.309. Appl. 77/13, 654, 10 Feb 1977, 26pp.
- 96- Gómez, F., Quijano, L., Calderón, J. S. 2-2 Dimethylchromenes from *Eupatorium aschembornianum*. Phytochemistry 1982; 24(8): 2095-7.
- 97- Bohlmann, F., Grenz, M. Naturally Occurring Terpene Derivatives, 82 Constituents from Representatives of the *Eupatorium* Group. Chem. Ber. 1977; 110(4): 1321-9.
- 98- Bohlmann, F., Mahanta, P. Naturally Occurring Terpene Derivatives. Part 114 New sesquiterpenelactones and other materials from *Eupatorium* group substituents. Phytochemistry 1977; 16(12): 1973-81.
- 99- Werner, H., Ramakrishnan, G., Ramaswamy, M. A Glycosidic Germacradionolide from *Eupatorium altissimum*. Phytochemistry 1978; 17(11): 1953-5.
- 100- Werner, H. Recent Development in the Chemistry of Terpenoids from Compositae; the genus *Eupatorium*. Int. Symp. Chem. Nat. Prod. 11th 1978; 4(part 2): 180-s.
- 101- Bohlmann, F., Grenz, M. Naturally Occurring Terpene Derivatives, 82 Constituents from Representatives of the *Eupatorium* Group. Chem. Ber. 1977; 110(4): 1321-9.
- 102- Dubberstein, R. M., Farnsworth, N. R. Flavonoid Constituents from *Eupatorium altissimum* L. (Compositae). J. Pharm. Sci. 1977; 66(4): 600-2.

- 103- Bucker, R., Bohlman, F. Further Heliangolides and Guaianolides from *Eupatorium altissimum*. *Phytochemistry* 1986; 25(7): 1669-72.
- 104- Ansaris, Jain P., Tlagy, R.P. Phytochemical and Pharmacological Studies of the Aerial Parts of *Eupatorium adenophorum* L. *Herba Pol.* 1983; 29(2): 93-6.
- 105- Kazuo I., Sakakibara, Y., Mitumasa, H. New Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium sachalinense*. *Chem. Lett.* 1979; 12: 1503-6.
- 106- Holman, F., Jakupovic, J., Sun, H. Further Sesquiterpene Lactone Gramin *Eupatorium altissimum*. *Planta Med.* 1987; 53(1): 97-8.
- 107- Wilhelmi, G., Gdvnia, M. Gastric Mucosal Damage Induced by Non-steroid Anti-inflammatory Agents in Rats of Different Ages. *Pharmacology* 1972; 8: 321-8.
- 108- Maksen, J., Jacobson, N., Neiderhiser, H. Lysophosphatidyl Choline-induced Gastric Injury and Ulceration in the Guinea Pig. *Am. J. Pathol.* 1984; 115(2): 288-95.
- 109- Nezamis J.E., Lancaster C. Badalamenti J.N. Cysteamine-Induced duodenal ulcers: a new model to test antiulcer agents. *Digestion.* 1974; 11:199-214.
- 110- Parmar N. S. Evaluation of Aloe vera leaf exudate and gel for gastric and duodenal antiulcer activity. *Fitoterapia.* 1986; 57(5):381-3.
- 111- Meneses A. M. , Rao V. S. , Fonteles M. C. , Antiulcerogenic activity of *Astronium urendeuva*. *Fitoterapia* 1986; 57(5):381-83.
- 112- Meshal M., Parmar N.S., Tariq M. Gastric antiulcer activity of *trigonella foenum graecum* (Hu-lu-pa) *Fitoterapia.* 1986; 57(4):233-5.
- 113- Sanchez, S. E. (1988) *Memorias del Segundo Coloquio de Medicina Tradicional Mexicana "Un Saber en Recuperacion"* ENEP ZARAGOZA UNAM. pp. 210-12.
- 114- Takeuchi, K., Furukawa, O., Tanaka, H., Okabe, S. Ulcer duodenal induction. *Gastroenterology*, 1986; 90(3): 636-45.

- 115- Whittle J.R. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition as measured by prostacyclin biosynthesis and the gastrointestinal damage induced by indometacin in the rat. *Gastroenterology*. 1981; 80(1):94-8.
- 116- Takeuchi K. , Forukawa O., Okada M, Okabe, S. Duodenal Ulcers induced by indometacin plus histamine in the dog. *Gastroenterology* 1986; 90:636-45.
- 117- Hagiwara, M., Watanabe, K. Gastric Antral Ulcer Produced by the Combined Administration of Indomethacin with 2-Deoxyglucose in the Rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1983; 89(3): 243-50.
- 118- Bilski B., Murty V. L., Nadziejko C. Slomiany A. Protection against alcohol-induced gastric mucosal injury by geranylgeralacetone; Effects of indomethacin. *Digestion* 1988; 41(1):22-33.
- 119- Faraj B., Salim K. Effects of indomethacin on the gastroduodenal mucosa of the rat: a histological, morphometric and hormonal study. *Dirasat-Univ. Jordan* 1988; 15(4): 145-61 (abstrat).