



42
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
" Z A R A G O Z A "

"EVALUACION DE LA ACTIVIDAD ANTIULCEROSA
DE Mentha pulegium (TICUILICHE) Y
Hemiangium excelsum (CANCERINA) EN -
RATA WISTAR "

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
ROSA SANCHEZ SANCHEZ



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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.

INDICE

	Página
LISTA DE DIAGRAMAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	v
LISTA DE TABLAS.....	vii
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
I. FUNDAMENTO TEORICO.....	5
A. ULCERA.....	5
1. Patogenia.....	5
a. Factores de defensa de la mucosa.....	7
b. Factores agresivos para la mucosa gastroduodenal.....	7
c. Genética.....	8
2. Cuadro Clínico.....	9
3. La Ulcera en México.....	10
B. FARMACOS EMPLEADOS EN LA TERAPIA CURATIVA DE LA ULCERA PEPTICA.....	11
1. Antiácidos.....	11
2. Antisecretores.....	12
3. Citoprotectores.....	15
C. LA DIETA COMO TRATAMIENTO CURATIVO.....	18

D. IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES.....	18
1. Uso de las plantas medicinales.....	20
2. Plantas Medicinales con efecto antiulceroso.....	21
3. Plantas medicinales Mexicanas utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica.....	24
E. GENERALIDADES DE LAS PLANTAS EN ESTUDIO.....	34
1. Aspectos Generales de la Cancerina (<i>Hemiangium excelsum</i>).....	34
a. Sinonimia.....	34
b. Nombres vulgares.....	35
c. Descripción.....	35
d. Distribución geográfica.....	36
e. Fitoquímica.....	36
f. Usos terapéuticos.....	36
2. Generalidades sobre Ticuiliche (<i>Hedeoma drummondii</i>).....	38
a. Descripción.....	38
b. Distribución geográfica.....	39
c. Fitoquímica.....	39
d. Usos terapéuticos.....	39
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	40
III. OBJETIVOS.....	42
A. OBJETIVO GENERAL.....	42
B. OBJETIVOS PARTICULARES.....	42
IV. HIPOTESIS.....	43

V. MATERIAL Y METODOS.....	44
A. MATERIAL Y EQUIPO.....	44
1. Material.....	44
a. Material de laboratorio.....	44
b. Material biológico.....	45
c. Material vegetal.....	45
2. Equipo.....	45
3. Reactivos.....	46
4. Fármacos.....	46
B. METODOLOGIA.....	46
1. Preparación de extractos.....	46
2. Diseño experimental.....	48
3. Análisis estadístico.....	48
4. Evaluación del efecto inhibitorio de la secreción gástrica.....	49
5. Evaluación del efecto antiulcerogénico.....	51
a. Inhibición de las lesiones gástricas.....	51
b. Inhibición de las lesiones en duodeno.....	53
VI. RESULTADOS.....	55
VII. ANALISIS DE RESULTADOS.....	82
VIII. CONCLUSIONES.....	88
IX. RECOMENDACIONES.....	90
REFERENCIAS.....	91

LISTA DE DIAGRAMAS

Diagrama 1. Preparación de los extractos acuosos.....	47
Diagrama 2. Inhibición de la secreción de ácido gástrico.....	50
Diagrama 3. Evaluación del efecto inhibitorio de úlcera gástrica.....	52
Diagrama 4. Evaluación del efecto inhibitorio de la úlcera duodenal.....	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estructuras químicas de algunos fármacos inhibidores de la secreción gástrica.....	14
Figura 2.	Estructuras químicas de algunos fármacos protectores de la mucosa gástrica.....	19
Figura 3.	Estructuras químicas de algunos de los metabolitos secundarios de la CANCERINA....	37
Figura 4.	Efecto de los tratamientos sobre la secreción de ácido liberado.....	61
Figura 5.	Indice de lesión en estómago expresado en mm..	65
Figura 6.	Indice de lesión en estómago expresado en mm ² ..	66
Figura 7.	Indice de lesión en duodeno expresado en mm..	74
Figura 8.	Indice de lesión en duodeno expresado en mm ² ..	75
Figura 9.	Indice de lesión en duodeno expresado en mm. considerando un factor de profundidad.	76
Figura 10.	Indice de lesión en duodeno expresado en mm ² , considerando el área de la lesión por un factor de profundidad.....	77
Figura 11.	Indice de lesión en estómago expresado en mm. provocando el daño con Indometacina-Histamina.....	78

Figura 12. Índice de lesión en estómago expresada en mm^2 , produciendo el daño con Indometacina-Histamina.....	79
Figura 13. Porcentaje de lesiones en duodeno para cada tratamiento.....	80

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Plantas medicinales que se les ha realizado algún estudio farmacológico para comprobar su actividad antiulcerosa.....	22
Tabla 2. Plantas medicinales Mexicanas que se utilizan como antiulcerosas.....	25
Tabla 3. Efecto de los tratamientos sobre la secreción gástrica.....	58
Tabla 3a. Análisis de varianza para los resultados de ácido liberado expresado en mceq/100 g.....	59
Tabla 3b. Análisis de varianza para el volumen de ácido liberado.....	60
Tabla 4. Efecto antiulcerogénico de los tratamientos sobre las lesiones en estómago.....	62
Tabla 4a. Análisis de varianza para el índice de lesión en estómago expresado en mm.....	63
Tabla 4b. Análisis de varianza para el índice de lesión en estómago expresado en mm ²	64
Tabla 5. Efecto antiulcerogénico de los tratamientos sobre las lesiones en duodeno provocadas con Indometacina-Histamina.....	67

Tabla 5a. Análisis de varianza para el efecto antiulcerogénico en duodeno considerando el daño en mm.....	68
Tabla 5b. Análisis de varianza para el efecto antiulcerogénico en duodeno considerando el área de las lesiones.....	69
Tabla 5c. Análisis de varianza para el índice de lesión en duodeno considerando la longitud de la lesión por un factor de profundidad.....	70
Tabla 5d. Análisis de varianza para el índice de lesión en duodeno considerando el área por un factor de profundidad.....	70
Tabla 6. Efecto antiulcerogénico de los tratamientos sobre las lesiones en estómago provocadas con Indometacina-Histamina.....	71
Tabla 6a. Análisis de varianza para el índice de lesión en estómago expresado en mm y provocando el daño con Indometacina-histamina...	72
Tabla 6b. Análisis de varianza para el índice de lesión en estómago expresado en mm ² provocadas con indometacina-Histamina.....	73
Tabla 7. Efecto tóxico del Ticuiliche a diferentes concentraciones.....	81

RESUMEN

Se realizó la evaluación de la actividad antiulcerogénica de los extractos acuosos de CANCERINA (*Hemiangium excelsum* HBK) a una dosis de 62 mg/kg de peso, y de TICUILICHE (*Hedeoma drummondii* Benth) a una dosis de 27 mg/kg de peso, ambos extractos administrados por vía oral.

Para lo cual se evaluó la actividad antiulcerogénica produciendo el daño en estómago con Acido acetyl salicilico a una dosis de 200 mg/kg de peso en Acido clorhídrico 150 mM. y el daño en duodeno con Indometacina (10 mg/kg) administrada por vía oral, e Histamina (40 mg/kg) administrada por vía subcutánea; también se evaluó la actividad antisecretora, por el método de Shay.

Encontrándose que únicamente la CANCERINA presentó un efecto antiulceroso e inhibitorio de la secreción de ácido gástrico, mientras que el TICUILICHE no presentó ninguno de los efectos anteriores.

INTRODUCCION

La medicina es una manifestación de la cultura de un pueblo y existe en el mundo tantas medicinas como culturas podemos reconocer (Lozoya, 1989). En México, como parte de nuestra cultura existe la medicina tradicional, es decir, el uso de plantas y animales con fines curativos.

Los diferentes grupos étnicos que afortunadamente subsisten en nuestro país, conservan parcial o totalmente los aspectos rituales, mitológicos y herbolarios de la medicina tradicional, así mismo, las poblaciones mestizas derivadas, han heredado también parte de esa cultura principalmente a través de los ancianos (Martínez, 1988), aunque desgraciadamente se está perdiendo información sumamente valiosa sobre el uso de las diferentes plantas, debido a que se le considera obsoleta, sin embargo, sigue siendo parte de la solución a los problemas de salud en México.

Los problemas de salud en nuestro país son los propios de los países en desarrollo, generados principalmente por enfermedades infecciosas y parasitarias, la desnutrición, la deficiente higiene ambiental, la limitación de los servicios de salud a un porcentaje mínimo de la población (Lamy y Zolla, 1978). Si sumamos a esto el elevado costo de los medicamentos, entre otras causas por la ausencia de una industria farmoquímica propia y el uso inadecuado de los recursos existentes, en conjunto se forma un panorama crítico de la salud en México (Lamy y Zolla, 1978; Estrada, 1985; Burbage y Well, 1983).

La etiología de la úlcera en México no está bien definida y no se cuenta con datos precisos de la incidencia de este padecimiento en la población; sin embargo, la mortalidad por úlcera péptica ha mostrado un paulatino incremento proporcional, que va desde 0.1% en 1930 hasta 0.60% observado en 1980. (Escobedo, Escamilla, López y Fajardo, 1987).

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, (OMS) en el año de 1983, de cada 100 000 defunciones en nuestro país, 2 934 fueron causadas por esta enfermedad; de la cifra anterior 1603 fueron del sexo masculino y 1331 del femenino, (OMS, 1988). Por lo tanto es innegable que a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las úlceras y de la introducción de nuevos medicamentos, ésta enfermedad sigue siendo un grave problema de salud. (Espejo y Noguez , 1990)

Las plantas medicinales juegan un papel muy importante en nuestro país, por un lado la gran riqueza y variedad de la flora mexicana en la que se considera existen más de 30 000 especies, (Estrada, 1986). Por otro lado prevalece la tradición del uso de las plantas con fines curativos principalmente en las zonas rurales donde los medicamentos de patente son menos accesibles. (Navarrete, 1988).

Dentro de la flora de uso medicinal se encuentran las plantas que se utilizan popularmente para el tratamiento de la úlcera péptica. Su uso es tanto en forma individual, como en mezclas de ellas en los llamados preparados. Entre las plantas utilizadas con mayor frecuencia se encuentran Arnica, Albahaca, Cuachalalate, Cancerina, Hierbabuena, Huillocuáhuatl, Col, Menta, Ticuiliche, Tlaltichinole, Zábila,

entre otras que se utilizan en regiones específicas de la República Mexicana. (Navarrete, Reyes, Silva, Sixtos, Islas y Estrada, 1990).

A pesar de que el uso de las plantas medicinales es sumamente antiguo y que forma parte de nuestra cultura, no se ha realizado una evaluación biológica de su actividad en la mayoría de tales plantas, tal es el caso de la Cancerina (*Hemiangium excelsum* HBK) y Ticuiliche (*Hedeoma drummondii* Benth), por lo que en el presente trabajo se realizó la evaluación farmacológica de los extractos acuosos de Cancerina (*H. excelsum*) y Ticuiliche (*H. drummondii*) midiéndose su efecto antiulcerogénico en úlcera duodenal y úlcera gástrica, así como, su efecto antsecretor de ácido gástrico, en animales de laboratorio.

FUNDAMENTO TEORICO

A. ULCERA.

Por definición la úlcera es una discontinuidad en la mucosa epitelial que se extiende a través de la lámina *Muscularis mucosae* en las parte del tubo digestivo expuesto al jugo gástrico. En tanto que las alteraciones restringidas solo a la mucosa se denominan erosiones. (Guth, 1973). Las lesiones tienden a persistir y crecer dando en el paciente periodos de enfermedad clínica y de remisión. (Valadez, 1989).

1. Patogenia

El desarrollo de la úlcera péptica es el resultado de una zona localizada de necrosis y digestión del revestimiento del tubo digestivo. Esto deja una zona desnuda de la mucosa, susceptible a la posterior digestión.

En ocasiones la úlcera penetra en vasos sanguíneos causando hemorragia, o atraviesa completamente la pared intestinal, penetrando en órganos vecinos o creando una perforación libre en la cavidad peritoneal. Casi siempre hay actividad regeneradora, que en cualquier momento puede lograr la curación de la úlcera, especialmente si ésta se protege del jugo gástrico. (Sodeman y Sodeman, 1984).

La mayoría de las úlceras pépticas se presentan a lo largo de la curvatura menor del estómago y en los tres o cuatro primeros centímetros del duodeno. (Sodeman y Sodeman,

Los estudios más recientes acerca de las posibles causas de la úlcera determinan que el jugo gástrico es un factor necesario pero no suficiente, para su producción. (Rotter y Rimoin, 1977; Lam, 1984; Spiro, 1987). Aunque el ácido y la pepsina son los principales agentes causales de las úlceras. (Dragstedt, 1967).

Durante la última década, investigaciones detalladas han permitido comprender mejor las anomalías fisiológicas que se descubren en enfermos ulcerosos y que pudieran tener importancia en el desarrollo de sus lesiones.

Para la úlcera duodenal la característica más notable es el aumento de masa de células parietales, acompañado de un incremento de la capacidad secretora. También aumenta el ritmo de vaciamiento gástrico en pacientes con úlcera duodenal, y esto tiene como consecuencia un aumento de carga ácida para el duodeno, sobre todo durante la segunda media hora después de la comida, cuando gran parte de la proteína amortiguadora ha sido consumida o vaciada por el estómago. (Smith y Thier, 1989; Sodeman y Sodeman, 1984).

Los pacientes con úlcera gástrica, quizás se caractericen mejor, por la ausencia de hipersecreción ácida gástrica y por la presencia casi obligada de gastritis crónica superficial o atrófica alrededor y más allá de la localización de la úlcera en el estómago. La presencia de un reflujo duodenogástrico excesivo, y un incremento en la concentración de ácidos biliares dentro del contenido gástrico, también son típicos de la úlcera gástrica. (Sodeman y Sodeman, 1984; Smith y Thier, 1989; Valadez, 1989).

a. Factores de defensa de la mucosa.

Debido a sus propiedades el moco gástrico es una barrera defensiva contra elementos potencialmente dañinos. Estas propiedades son: firme adherencia al epitelio, impermeabilidad general a agentes químicos, impermeabilidad específica a la pepsina, propiedades de absorción y acción de amortiguador. La aplicación de salicilatos, etanol y sales biliares, sobre la mucosa rompen esta defensa epitelial. (Sodeman y Sodeman, 1984; Valadez, 1989).

Habitualmente, la capa mucosa se elimina continuamente y al mismo tiempo se substituye a una velocidad uniforme; si la velocidad de eliminación es mayor que la de producción, la barrera mucosa no cumple su acción protectora. (Valadez, 1989; Ganong, 1986; Lam, 1984).

b. Factores agresivos para la mucosa gastroduodenal.

La presencia de ácido y pepsina son los elementos que causan daño celular. La fase gástrica de la secreción está mediada por la hormona gastrina que es liberada por el antro en respuesta a la distensión por alimentos líquidos, por estimulación vagal y por la exposición del antro a productos de la digestión proteínica. La gastrina es una hormona producida por las llamadas células G de las paredes laterales de las glándulas de la porción antral de la mucosa gástrica y el bulbo duodenal. (Ganong, 1986).

En grandes dosis, la gastrina tiene varios efectos, pero sus principales acciones fisiológicas son la estimulación de la secreción gástrica de ácido y de pepsina y la estimulación del crecimiento de la mucosa gástrica. (Ganong, 1986; Holzer

y Samtez, 1986).

La estimulación de secreción de ácido se ve influenciada y acelerada por la presencia de alimento en el estómago, producido por la vista, el olor y el alimento en la boca, también por respuestas emocionales, estados psicicos y por hipoglucemia (Ganong, 1986; Smith y Thier, 1989).

Tanto la úlcera gástrica como la duodenal son más frecuentes en personas que fuman cigarrillos; la úlcera gástrica parece predominar entre los consumidores habituales de aspirina. Aunque se admite generalmente que corticosteroides, alcohol, café, indometacina, fenilbutazona y reserpina predisponen a la úlcera péptica por su capacidad de modificar las características del moco gástrico, por interferir con la réplica de la célula epitelial o por aumentar la secreción de ácido. (Shorrock, Prescott y Rees, 1990; Valadez, 1989; Lanza, 1984).

La úlcera péptica es más frecuente en pacientes con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermos de cirrosis hepática. (Lanza, 1984).

c. Genética.

Existe una relación neta entre grupo sanguíneo y úlcera péptica. La úlcera duodenal resulta ser 35 por 100 más frecuente en individuos de sangre "O" que en individuos de los grupos A, B y AB. Al parecer éstos individuos tienen una masa celular gástrica mayor y por lo tanto mayor secreción. (Rotter, 1981; Valadez, 1989; Sodeman y Sodeman, 1989).

La existencia de síndromes genéticos asociados con la úlcera péptica es una demostración definitiva de la heterogeneidad genética, siendo lo más conocido los desórdenes autosómicos dominantes, síndrome de adenomatosis endócrino múltiple tipo I, el cual es caracterizado por adenomas pancreáticos, paratiroides y pituitario. El adenoma pancreático por secreción de gastrina tiene como resultado una severa úlcera denominada Síndrome Zollinger-Ellison. También se han encontrado tumores endócrinos, gastrinoma del páncreas, mastocitosis sistémica, que aumenta la incidencia de úlcera. (Rotter, 1981).

2. Cuadro Clínico

El síntoma más notable de la úlcera péptica es el dolor, caracterizado por su cronicidad, periodicidad y relación con la ingestión de alimentos, aunque no se acepta la periodicidad como una característica del dolor en el cuadro gástrico y duodenal (Valadéz, 1989). El dolor suele ser agudo o sordo, a veces descrito como sensación de ardor, vacío o pesadez en la parte alta del estómago, o de hecho como hambre. (Smith y Thier, 1989).

Sin ser datos particulares, también se presenta náuseas, vómitos, anorexias y pérdida de peso, éstos se pueden producir por hipersensibilidad de la zona lesionada; el vómito puede deberse a un cuadro de éstasis gástrica, o por hipertonia del píloro o duodeno. Puede haber vómito alimentario, producido por el mismo paciente para aminorar el dolor. El vómito o regurgitación del jugo gástrico, se encuentra en caso de hipersecreción del mismo. (Valadéz, 1989; Jerzy, 1970).

3. La Úlcera en México.

En México, la úlcera péptica no constituye un problema mayor como causa de mortalidad en general, sin embargo su participación proporcional en la mortalidad general va incrementándose y la tasa de mortalidad por entidad nosológica, si bien no ha aumentado, tampoco ha demostrado un descenso significativo. (COPLAMAR, 1982). Aunque no se cuenta con datos precisos de incidencia de la úlcera péptica es frecuente que los habitantes manifiesten tener problemas de úlcera, denominando así a una serie de entidades patológicas tales como gastritis aguda, gastritis crónica, úlcera crónica y otras enfermedades que producen dolores epigástricos. La mortalidad por úlcera péptica es mayor en el sexo masculino y tiene un incremento progresivo con la edad. La tasa de mortalidad aumenta en forma importante a partir de los 20 a 29 años de edad. (Escobedo, Escamilla, López y Fajardo, 1987).

En 1982, el estudio de las variaciones en la mortalidad, por entidad federativa mostró que los Estados con mayores tasas de mortalidad por úlcera péptica fueron, en orden descendente: Hidalgo, Guanajuato, Michoacán, Tlaxcala, Zacatecas, Jalisco, Puebla y Querétaro, con tasas que fluctúan entre 5.16 y 7.38 por cada 100 000 habitantes y el estado que mostró la menor tasa fué Campeche. (Escobedo, Escamilla, López y Fajardo, 1987).

En otro estudio realizado con 14 302 pacientes en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, el 7% presentó úlcera, distribuida en úlcera duodenal (77.5%), úlcera gastroduodenal (3.2%), úlcera yeyunal (1.1%) y úlcera esofágica (0.6%). La edad en que se obtuvo el mayor

porcentaje de úlcera duodenal fué entre los 41 y 50 años. (Villalobos, Menéndez, Tamimoto y Guerrero, 1960). También se ha observado que la frecuencia de la úlcera en la mujer mexicana ha aumentado, pasando del 28% en 1960 al 38% en 1980, en relación al hombre, relacionándose este aumento con el desarrollo de actividades que anteriormente solo realizaba el hombre. (Villalobos, 1985).

B. FARMACOS EMPLEADOS EN LA TERAPIA CURATIVA DE LA ÚLCERA PEPTICA

Los fármacos empleados en el tratamiento de las úlceras pépticas pueden clasificarse en tres grandes grupos: Antiácidos, Antisecretores, y citoprotectores.

1. Antiácidos.

Los antiácidos son medicamentos cuya actividad es neutralizar al ácido clorhídrico secretado por las células parietales, elevando el pH gástrico e impidiendo la actividad del pepsinógeno. Su capacidad de neutralización depende principalmente de la dosis y del tiempo de administración en relación a las comidas. Existen diversos preparados antiácidos, los más utilizados son los antiácidos no absorbibles, principalmente sales de aluminio y magnesio. Los antiácidos absorbibles como el Bicarbonato y el Carbonato de Calcio en la actualidad son limitados (Bettarello, 1985).

Los principales efectos adversos de los antiácidos son: constipación, diarrea, síndrome de lactoalcalosis, hipercalcemia, nefrolitiasis y bloqueo intestinal de la absorción de fósforo. (Bettarello, 1985).

2. Antisecretores.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran los anticolinérgicos, que son los antagonistas de la acetilcolina y los antagonistas muscarínicos M_1 , y los antisecretores, que son los antagonistas de la histamina.

a. Anticolinérgicos.

Por mucho tiempo los medicamentos más usados para el tratamiento de las úlceras, fueron los anticolinérgicos, compuestos cuya acción es la de bloquear a la acetilcolina e inhibir de esta forma la secreción gástrica producida por la estimulación de ésta. Los anticolinérgicos clásicos como la atropina fueron eliminados de la terapia de las úlceras pépticas, siendo reemplazados con algunas ventajas por compuestos tricíclicos que bloquean predominantemente a los receptores muscarínicos M_1 de las células ganglionares, de los cuales la pirenzepina (I) es el prototipo. (Bays y Finch, 1990). Aunque el uso de la Pirenzepina está limitado por sus efectos adversos, siendo los más frecuentes, resequedad de la boca y visión borrosa.

Entre los principales anticolinérgicos también se encuentran el Bantine, el Probantine, la Daranzepina y la telenzepina. (Bertaccini y Coruzzi, 1985).

b. Antisecretores.

El segundo grupo de compuestos clasificados como antisecretores, es el de los antagonistas de los receptores H_2 de la Histamina. Este grupo de compuestos, representa sin duda la clase más importante de medicamentos para el

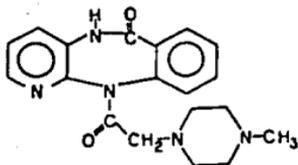
tratamiento de las úlceras pépticas. El compuesto más ampliamente utilizado es la Cimetidina (II) aunque posteriormente a ésta han sido desarrolladas la ranitidina (III) y la famotidina (IV) disponibles ya desde hace algún tiempo en el mercado (Espejo y Noguez, 1990; Bays y Finch, 1990).

En el caso de la Cimetidina, los efectos adversos que ha presentado son: desórdenes mentales (principalmente en ancianos), ginecomasia, impotencia o pérdida de la libido e incremento de creatinina y transaminasas en el plasma. (Espejo y Noguez, 1990). También se conoce que puede aumentar la toxicidad de ciertos fármacos como el diazepam, la warfarina, el propranolol y la teofilina. Con la Ranitidina se ha presentado cefalea, fatiga y aumento en los niveles de transaminasa. La famotidina, de la que se asegura está desprovista de efectos antiandrogénicos, presenta solamente efectos adversos leves como estreñimiento. (Thomson y Mohachai, 1987).

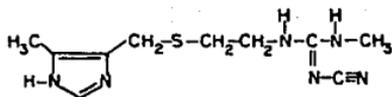
c. Inhibidores enzimáticos.

Son medicamentos de uso relativamente reciente, tal como el Omeprazol (V), que es un compuesto derivado del benzimidazol.

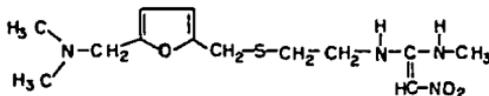
El omeprazol es el representante de una nueva clase de fármacos que inhiben la secreción gástrica de ácido al suprimir la actividad de la enzima H⁺/K⁺-ATPasa, quien juega un papel importante al desencadenar la acción de la bomba de protones en las células parietales, encargadas de la producción de ácido clorhídrico. (Espejo y Noguez, 1990). Ver estructura química de los fármacos antiseoretos en la figura 1.



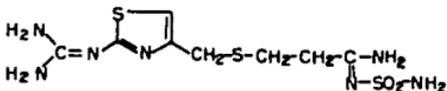
I PIRENZEPINA



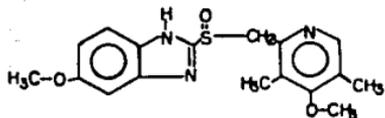
II CIMETIDINA



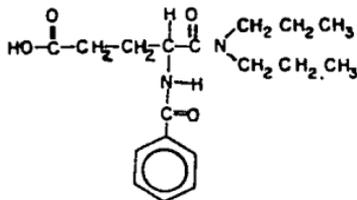
III RANITIDINA



IV FAMOTIDINA



V OMEPRAZOL



VI PROGLUMIDA

Figura 1. Estructuras químicas de algunos fármacos que actúan como inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

d. Antagonistas de la gastrina.

El compuesto que representa a este grupo es la proglumida (VI), derivado del ácido glutarámico, y que ha sido utilizado principalmente en Europa y Japón, debido a su capacidad de reducir la secreción gástrica. Dicha reducción parece deberse a que la proglumida es un antagonista de la gastrina, aunque se ha observado que no inhibe las secreciones producidas por la histamina o por la acetilcolina. (Magous y Bali, 1983). Cabe recordar que la proglumida tiene una estructura similar a la parte terminal de la gastrina por lo que es posible que pudiera existir una acción competitiva, (Espejo y Noguez, 1990). Existen también estudios que hacen referencia a la capacidad de la proglumida para proteger a la mucosa gastroduodenal en los que sugieren posee efectos de incremento en la resistencia de la mucosa y de citoprotección. (Tariq, Parmar y Ageel, 1987).

3. Citoprotectores.

El tratamiento de citoprotectores fué dado originalmente a las prostaglandinas, por encontrar que tiene la capacidad de actuar sobre algunos factores que estabilizan la membrana e impiden la acción ulcerogénica de algunas sustancias externas; algunos otros compuestos, además de las prostaglandinas, han sido clasificadas en este grupo por tener una acción semejante; entre los compuestos incluidos se encuentran el sucralfato, la carbenoxolona, el subcitrato de Bismuto y las prostaglandinas mismas.

a. Sucralfato (VII).

Es la sal de aluminio de la sacarosa, con ocho grupos sulfato. En presencia de acidez gástrica, se producen algunos iones de hidróxido de aluminio y el compuesto residual queda negativamente cargado, éste se une a la proteína parcialmente desnaturalizada y cargada positivamente, que se encuentra en la base de la úlcera. La polimerización de la molécula del octasulfato de sacarosa se lleva a cabo principiando con la formación de una sustancia viscosa que representa a la forma activa del sucralfato. (Nagashima, 1981). El sucralfato también inhibe la actividad péptica por acción directa sobre la pepsina y ácidos biliares. (Samloff y O-Dell, 1985).

Una amplia experiencia demuestra que los efectos adversos del sucralfato son sólo estreñimiento y resequedad de la boca, aunque algunos reprotos clínicos sigieren que el sucralfato puede interferir con la absorción gastrointestinal de una variedad de medicamentos de entre los que se destacan la tetraciclina, fentoína, warfarina y digoxina.

b. Carbenoxolona (VIII).

Es un triterpeno pentacíclico derivado de la hidrólisis del ácido glicirrizico; fué uno de los primeros medicamentos utilizados para el tratamiento de las úlceras pépticas y no afecta a la secreción gástrica. Su mecanismo de acción es desconocido, pero parece que ayuda a realzar la capacidad autoprotectora en la mucosa por incremento de moco y especialmente en la producción del ácido n-acetilneuraminico, además de reducir la proporción de descamación celular, ayudando así a una mejor maduración de la mucosa gástrica. Aparentemente la carbenoxolona puede inhibir la acción de la

15-OH prostaglandin-deshidrogenasa con una consecuente acumulación de prostaglandinas en la mucosa gástrica. (Espejo y Noguez, 1990). Aunque la carbenoxolona presenta hipertensión, retención de sodio e hipofosfatemia, después de su administración, como principales efectos adversos. (Bertaccini y Coruzzi, 1985).

c. Subcitrato de bismuto coloidal.

Se considera que éste fármaco posee al menos la misma eficacia que los antagonistas H_2 en el tratamiento de las úlceras pépticas, además tiene algunas ventajas sobre éstos últimos, ya que se ha encontrado menor proporción de recaídas en los pacientes tratados con éste fármaco que en los tratados con cimetidina y ranitidina, (Salena y Hunt, 1987). Se ha postulado que este efecto puede deberse a las propiedades antibacterianas del subcitrato contra *Campylobacter pylori*, bacteria que se encuentra asociada a las úlceras pépticas. (Malfertheiner, 1988). No se conoce hasta ahora el mecanismo por el cual el subcitrato de bismuto actúa pero algunas observaciones *in vitro* indican que forma un complejo proteico con el moco, complejo que puede actuar recubriendo y protegiendo la úlcera, evitando así la digestión ácido péptica y dando lugar a que la úlcera pueda sanar. (Lee, 1982).

d. Prostaglandinas.

El desarrollo de las prostaglandinas sintéticas se debe a los estudios hechos sobre las prostaglandinas endógenas, que tienen entre otras actividades, la capacidad de estimular la síntesis y liberación de moco, realzar la producción de bicarbonato y aumentar el flujo sanguíneo en la mucosa

gastroduodenal. (Bright, Habte, Yirgou y Benjamin, 1988). A estos factores que se activan para contrarrestar los efectos nocivos de algún agente ulcerogénico se les ha llamado con el término descriptivo de "Citoprotección". Como ejemplos de éstos fármacos se encuentran el misoprostol (IX) y el enprostil (X).

En la figura 2 se muestran las estructuras de algunos de los fármacos con actividad antiulcerosa protectores de la mucosa gástrica.

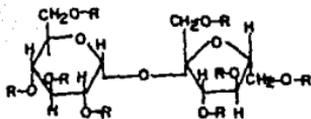
C. LA DIETA COMO TRATAMIENTO CURATIVO DE LA ULCERA PEPTICA.

En la dieta se deben cubrir ciertos requisitos en la alimentación, tales como: el aporte calórico, la ingestión de porciones pequeñas con variada frecuencia (lo cual conduce al mínimo de trabajo motor y secretor), excenta de irritantes y secretagogos y preferentemente de consistencia líquida.

Entre estos alimentos están leche, crema, huevo, atole, gelatina, flán y purés. Entre los alimentos no recomendados se encuentran los caldos, jugos de carne, fritos, bebidas alcohólicas, pan integral, café, refresco de cola y té (Valadéz, 1989).

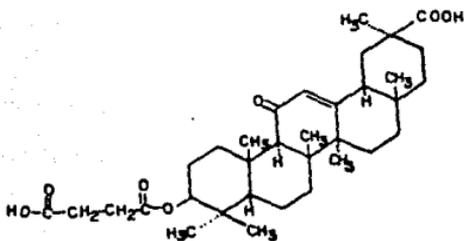
D. IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES.

Las plantas con efecto medicinal han adquirido una gran importancia en el ámbito científico, ya que se ha demostrado que algunas de ellas ejercen acciones farmacológicas muy diversas y que pueden tener un potencial muy amplio en terapéutica.

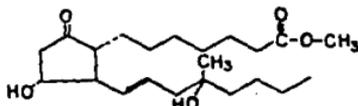


R = (SO₃) (Al₂(OH)₆)

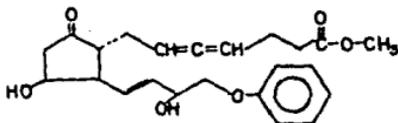
VII SUCRALFATO



VIII CARBENOXOLONA



IX MISOPROSTOL



X ENPROSTIL

Figura 2. Estructuras químicas de algunos fármacos que actúan como protectores de la mucosa gástrica.

Se estima que en los países en vías de desarrollo, aproximadamente el 75-80 % de la población, hace uso en alguna medida de las plantas medicinales con fines terapéuticos (Tempesta, 1980). Cifras que no han cambiado significativamente en la actualidad.

En las plantas se encuentran remedios o formas de tratamiento fácilmente disponibles para amplios sectores de la población.

Recientemente se ha incrementado el interés en el uso de las plantas medicinales. La iniciación de programas diseñados a utilizar plantas medicinales en el cuidado de la salud es recomendado por la O.M.S. a través de la resolución de su XXXI Asamblea en donde se solicita un inventario completo, la evaluación de la eficacia, seguridad y estandarización de las plantas medicinales (Akerelle, 1988).

La gran diversidad florística en México ligada a la tradición del uso de los vegetales con fines terapéuticos, permiten constituir un campo de investigación capaz de proporcionar alternativas terapéuticas y comerciales.

1. Uso de las plantas medicinales.

Los problemas de salud en los países en vías de desarrollo como el caso de México, crea la necesidad de buscar alternativas y hacer uso de los recursos naturales y de la Medicina Tradicional para resolver algunos problemas en la atención primaria de la salud, impulsando la investigación multi e interdisciplinaria de la medicina tradicional y de los recursos terapéuticos que se utilizan, estableciendo así lineamientos para su investigación y estudio. (Bannerman,

1977; Bannerman, 1980; OMS, 1978; ONUDI, 1983; Penso, 1980).

A pesar de los avances en la medicina moderna o alópata, la medicina tradicional ha aumentado su importancia en la anterior, debido a que para el desarrollo de algunos medicamentos se necesitan los principios activos extraídos de las plantas medicinales. Se calcula que al menos 119 fármacos empleados actualmente en la elaboración de importantes medicamentos, se han derivado de estudios de plantas medicinales provenientes de las culturas médicas de muchos países (Korolcovas y Burchkhalter 1978; Farnsworth, Akerele, Bingel, Soejarto y Guo, 1989).

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. La industria de estos países está promoviendo este nuevo mercado y considera a los países en desarrollo como principales proveedores de plantas medicinales (Lozoya, 1989).

2. Plantas medicinales con efecto antiulceroso

Son muchas las plantas que se utilizan popularmente en el tratamiento de la úlcera péptica. Su uso es tanto en forma individual, como en mezclas de ellas en los llamados preparados. En la Tabla 1 se muestran algunas plantas para el tratamiento de la úlcera y que se les ha realizado algún estudio farmacológico.

Tabla 1. Plantas Medicinales que se utilizan como antiulcerosas y que cuentan con algún estudio farmacológico.

Nombre científico	Familia	Referencia
<i>Aloe vera</i>	Liliáceas	Parmar, et al, 1986
<i>Amphytergium adstringens</i>	Julianiáceas	Navarrete, et al, 1990
<i>Asparagus racemosus</i>	Liliáceas	Dahanuca, et al 1983
<i>Benincasa cerifera</i>	Cucurbitáceas	Jangaanavar, 1986
<i>Bidens pilosa</i>	Compuestas	Avalos y Díaz, 1984
<i>Caléndula sp</i>	Compuestas	Istudor, et al, 1981
<i>Catha edulis</i>	Celastráceas	Tariq, et al, 1984
<i>Centella asiática</i>	Umbelíferas	Cho, et al, 1981 Chung y Chung 1981
<i>Eupatorium aschembornianum</i>	Compuestas	Navarrete, et al, 1989
<i>Gymnosterma pentaphylum</i>	Cucurbitáceas	Nippon y Takemoto, 1983
<i>Hipericum sp</i>	Gutíferas	Istudor, et al, 1981
<i>Linderae umbellatae</i>	Lauráceas	Ezaqui, et al, 1985 Kato, et al, 1982
<i>Matricaria chamomilla</i>	Compuestas	Tamasdan, et al, 1981
<i>Melia azedarach</i>	Meliáceas	Mours y Al-kathib, 1984
<i>Musa sapientum</i>	Musáceas	Goel, et al, 1985
<i>Musa paradisiaca</i>	Musáceas	Ghosal y Saini, 1984
<i>Pachysandra terminalis</i>	Buxáceas	Watanabe, et al, 1986
<i>Panax ginseng</i>	Araliáceas	Matsuda, 1984
<i>Plantago asiática</i>	Platagináceas	Voitenko, et al, 1983 1981
<i>Renacantha staudii</i>	Icanáceas	Aguwa y Mittal, 1981

Tabla 1. Plantas Medicinales que se utilizan como antiulcerosas y que cuentan con algún estudio farmacológico. (Continuación).

Nombre científico	Familia	Referencia
<i>Robina pseudacacia</i>	Leguminosas	Tamsdan, et al, 1981
<i>Terminalia chébula</i>	Combretáceas	Dahanuka, et al, 1983
<i>Trigonella foenum-graecum</i>		AI-Meshal, et al 1985
<i>Triunffeta semitriloba</i>		Esquivel y Ugalde, 1987
<i>Valerian faurieri</i>	Valerianáceas	Tamura, et al, 1985

3. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica.

Se considera que México tiene una diversidad vegetal de las más variadas del mundo con más de 30 000 especies registradas (Estrada, 1986), de estas más del 10% tienen uso medicinal. Algunas de las plantas son utilizadas en regiones específicas de la República, en donde crecen y se desarrollan en forma silvestre, tal es el caso del TICUILICHE (*Hedeoma drummondii*), que es muy utilizada en la Huasteca Hidalguense.

Se tiene el registro de 56 plantas medicinales utilizadas como antiulcerosas, las cuales son usadas en diferentes regiones de la República Mexicana, estas se enlistan en la Tabla 2, y aunque es muy amplio su uso únicamente se han realizado estudios farmacológicos que validen la actividad biológica a 3 de ellas, el Cuachalalate (Navarrete, Reyes, Silva, Sixtos, Islas y Estrada 1990), el Axihuitl (Navarrete, Reyes, Sixtos, Silva, Zamora, Cedillo y Estrada, 1989) y la Zábila (Parmar, Tariq, Alyhya, Ageel y Alsaid, 1986).

Tabla 2. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas.

Nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Acalypha pheoides</i> ²	Euphorbiaceae	Hierba del Cáncer, Hierba del pastor.
<i>Acacia schaffneri</i> ⁴	Leguminosae	Huizache
<i>Agave monticula</i> ⁵	Amarilidaceae	Pichumel
<i>Aloe vera</i> ⁵	Liliaceae	Zábila
<i>Amphytergium adstringens</i> ⁹	Julianiaceae	Cuachalalate
<i>Arnica montana</i> ¹	Compositae	Arnica
<i>Bidens pilosa</i> ¹	Compositae	Acahuatillo de flor Aceitilla Amor seco Blanca Hierba del pollo Mozote Mozoquelite Té de milpa
<i>Bocconia arborea</i> ²	Papaveraceae	Chicalote Chicalote de árbol Chicalote grande Chicalote Cocochihuitl

Tabla 2. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas. (Continuación)

Nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Bocconia arborea</i> ²	Papaveraceae	Enguamba
		Enguanche
		Guachile
		Hierba acre
		Inguance
		Inguande
		Llora sangre
		Palo amarillo
		Palo de judas
		Palo del diablo
		Quauchilli
		Tlacoxihuitl
Totolinyxochitl		
Yerba del pollo		
<i>Bocconia frutescens</i> ²	Papaveraceae	Cococpatli
		Cococxihuitl
		Cocoxihuitl
		Cuatlatalla
		Gordolobo
		Llora sangre
		Palo amarillo
Sangre de toro		
		Uitzocuitlalpilxiuitl
<i>Borago affinalis</i> ¹	Boraginaceae	Borraja
<i>Brassica olearata</i> ⁶	Cruciferae	Berza
		Colirabo

Tabla 2. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas. (Continuación)

Nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Brassica olearata</i> ⁶		Col Gonchi
<i>Cedrela mexicana</i> ³	Meliaceae	Cedrela Cedro
<i>Calycophyllum candidissimum</i> ⁵	Rubiaceae	Camarón Canelo Camarón colorado Chacali Madrón Palo calabaza Palo dorado
<i>Carica cauliflora</i> ³	Caricaceae	Ochonite
<i>Carica papaya</i> ⁶	Caricaceae	Ch'ich'put Dungué Otzo Papaya de pájaro Papayito cimarrón Papaya Papayo Papoyo Put Tutun-chichi Tzipi

Tabla 2. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas. (Continuación)

Nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Carica papaya</i> ⁶	Caricaceae	Papaya del monte Ochonitli Utzum
<i>Cassia alata</i> ¹	Leguminosae	Ecapatli
<i>Croton fragilis</i> ²	Euphorbiaceae	Huilocuáhuatl
<i>Croton morifolius</i> ²	Euphorbiaceae	Palillo
<i>Croton reflexifolium</i> ³	Euphorbiaceae	Huilocuáhuatl
<i>Equisetum robustum</i> ³	Equisetaceae	Cola de Caballo
<i>Eruca sativa</i> ¹	Cruciferae	Arica Hierba de las caídas Mostazilla Quina de los pobres
<i>Erythrae strica</i> ²	Euphorbiaceae	Cachalohuatl Canchalagua Tlanchalagua
<i>Eucalyptus glóbulus</i> ²	Myrtaceae	Alcanfor Eucalipto Gigante Ocalo
<i>Eupatorium aschbornianum</i> ⁸	Compositae	Axihuatl Lengua de vaca
<i>Euphorbia maculata</i> ²	Euphorbiaceae	Golondrina
<i>Hedeoma drummondii</i> ⁵	Labiatae	Ticuilliche

Tabla 2. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas. (Continuación)

Nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Hemiangium excelsa</i> ⁸	Hippocrateaceae	Cancerina Aguatcui Atzultó Barajilla Chumloop Fruta de rosa Mata piojo Palo de piojo Piojo Palo de reguilete Salbeets Zaccuche
<i>Homelia erecta</i> ¹	Rubiaceae	Maduro zapote
<i>Homelia patens</i> ³	Rubiaceae	Maduro zapote
<i>Iresine colea</i> ²	Amaranthaceae	Hierba del tabardillo
<i>Jatropha dioca</i> ⁶	Euphorbiaceae	Sangre de drago Batácora Matácora Coatli Gualulo Piñón de cerro Sangregado Tecote prieto Tlapalezpatli

Tabla 2. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas. (Continuación)

Nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Jatropha dioica</i> ⁶	Euphorbiaceae	Telondilla Torote amarillo Torote prieto
<i>Kohleria deppeana</i> ¹	Gesneriaceae	Tlalchichinoli Cacahuapatle Coyolillo Tochimitillo Tlalchichinole Tochimitl
<i>Malva angustifolia</i> ²	Malvaceae	Hierba del negro Tlallaalam Tlaltzacutli Tzacutlichico
<i>Matricaria chamomilla</i> ⁶	Compositae	Manzanilla alemana Manzanilla Manzanico Queza
<i>Mentha piperita</i> ⁶	Labiatae	Menta Bete Bi-ti Nocuana-bití Nocuano-pete Pete
<i>Mentha pulegium</i> ⁶	Labiatae	Poleo Santo domingo

Tabla 2. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas. (Continuación).

nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Mentha spicata</i> ⁵	Labiatae	Hierbabuena
<i>Mimosa tenuifolia</i> ⁶	Leguminosae	Tepescohuite
<i>Nasturtium officinale</i> ²	Cruciferae	Berro
<i>Nicotiano tabacum</i> ¹	Solanaceae	Tabaco, Gexa, Kuuts
<i>Nopalea dejecta</i> ¹	Cactaceae	Nopal
<i>Ocimum micranthum</i> ⁵	Labiatae	Albahaca del monte, Albacar Albahaca Albahaca de clavo Albahaca silvestre Albahaca cimarrona Albajoque
<i>Opuntia sp</i> ⁵	Cactaceae	A'xiti Braa-gueta Guichi, Chog, Irá, Lo, Nacá, Nacari-té, Ndi-tú, Paré, Shodo, Shoto, Nabo
<i>Passiflora coriacea</i> ³	Passifloraceae	Hierba del murciélago
<i>Peperomia galioides</i> ⁶	Piperaceae	Huiyub-tzótł

Tabla 2. Plantas medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas (Continuación)

Nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Peumus boldus</i> ³	Monimiaceae	Boldo
<i>Piper sanctum</i> ²	Piperaceae	Hierba santa
<i>Prosopis juliflora</i> ¹	Leguminosae	Mezquite colorado Algarroba Algarrobo Chachaca Chucata Mezquite Mezquite amarillo Mezquitl Misquicopalli Mizquitl Taji Tziritzecua
<i>Rosmarinus officinalis</i> ³	Labiatae	Romero
<i>Sedum sp</i> ⁴	Crassulaceae	Siempre viva
<i>Selaginella lepidophylla</i> ⁶	Selaginelaceae	Doradilla Flor de piedra Much-k-ok
<i>Senecio sp</i> ⁵	Compositae	Nahuapatli Teripeti
<i>Sida rhombifolia</i> ⁷	Malvaceae	Escobilla Axacatzin Huinar

Tabla 2. Plantas Medicinales Mexicanas utilizadas como antiulcerosas. (Continuación).

Nombre científico	Familia	Nombre común
<i>Sida rhombifolia</i> ⁷	Malvaceae	Guinar Huinare Oreja de burro Panlalague Uinari
<i>Talvifera pereirae</i> ⁵	Labiatae	Bálsamo
<i>Zebrina péndula</i> ^{1,7}	Comelinaceae	Comellina Hierba de pollo Lengua de pollo Maclale Matlale morado Matlalillo Matlalina Moradel Morado Santa maría Siempre viva Tripa de pollo

¹Del Amo, 1979.

⁹Navarrete, 1990

²Díaz, 1974.

³Espinoza, 1985.

⁴González, 1984.

⁵Martínez, 1987.

⁶Martínez, 1969.

⁷Mendieta, 1985.

⁸Navarrete, 1989

E. GENERALIDADES DE LAS PLANTAS EN ESTUDIO.

Como parte de la serie Evaluación farmacológica de las plantas usadas en la medicina tradicional mexicana (Navarrete, Niño, Reyes, Sixtos, Aguirre y Estrada, 1990), del programa Plantas Medicinales de la Universidad Autónoma Chapingo, se seleccionaron para su evaluación dos plantas utilizadas como antiulcerosas, la Cancerina (*Hemiangium excelsum* HBK) y Ticuiliche (*Hedeoma drummondii* Benth), de las cuales se dan algunas generalidades.

1. Aspectos generales de la Cancerina. (*Hemiangium excelsum* HBK).

a. Sinonimia.

Hippocratea excelsa HBK
Hippocratea uniflora
Tonsella paniculata
Salacia paniculata
Hippocratea bilocarpa
Hippocratea mexicana
Pionostemma setucifera
Pristimera lépida
Pyramidostylum banisteroides
Hippocratea lépida
Hippocratea seleriana
Hippocratea obovata
Hippocratea setulifera
Hippocratea paniculata
Hippocratea martii
Hippocratea subintegra
Hippocratea chiapensis

b. Nombres vulgares.

Esta planta tiene varios nombres vulgares asignados por la población en donde se localiza la planta. Estos son: Barajilla, Fruta de rosa, Aguatcui, Mata piojo (Oaxaca), Palo de piojo, Piojo, Palo de reguilete, Atzultó (lengua tzaltal, el Real Chiapas), Chumloop, Salbeets (Lengua maya, Yucatán), Zaccuche (Maya).

c. Descripción.

Bejuco leñoso delgado de hasta 17 metros de largo, el tallo es de 10 cm de diámetro, de ramitas pecioladas, en los más jóvenes inflorescencias puberulentas con obvios tomentulos pálidos; hojas sobre peciolo de 5-15 mm de longitud, escasamente carnosas, oblongoelípticas o estrechamente obovadas, 6-12 cm de longitud, en el ápice usualmente redondeadas, obtuso o escasamente redondeado en la base, obscuramente crenulado o crenado-serrado; inflorescencias de 1.5-6 cm de longitud, ramificaciones sobre un pedúnculo 1-2.5 cm de largo a veces floreado. Las flores de 6-10 mm de ancho; sépalos regularmente puberulentos, obovado-deltados a semiorbiculares de 1-1.5 mm de longitud, subagudos o redondeados en el ápice, pétalos glabros, oblongo u oblongo-elípticos 3-5 mm de longitud, redondos u obtusos en el ápice entero; disco largo y conspicuo; cápsulas elípticas o anchamente obovadas de 4.5-6 cm de longitud, emarginados en el ápice, ovoide, de 7-10 mm de longitud, el ala obovado-elíptico, cerca de 3.5 cm de longitud y 1.5 cm de ancho (Smith, 1940; Stanley y Steyermark, 1947).

d. Distribución geográfica.

El género se encuentra distribuido en América Central. En México se localiza en Durango: cerca de Huasemoto. México: Distrito de Temascaltepec. Guerrero. Oaxaca: cerca de Tehuantepec y cerca de Yautepec. Chiapas, San Vicente. y Yucatán (Smith, 1940; Stanley y Steyermark, 1947).

e. Fitoquímica.

En los estudios químicos que se le han realizado a la Cancerina (*Hemiangium excelsum*), se han encontrado flavonoides y de la corteza de la raíz y del tallo se obtuvo, de un extracto hexánico, una mezcla de sustancias triterpenoides tales como, Friedelina (I), Canofilol (II), Canofilal (III), Acido canofílico (IV) y β -sitosterol (V) (López, 1989). En la figura 3 se muestran las estructuras químicas de tales compuestos.

También se ha determinado un alto contenido de transpoliisopropenol en el extracto hexánico seguido de metanol y finalmente cloroformo (Palacios, Mata y López, 1989).

f. Usos terapéuticos.

Los usos terapéuticos que se han registrado son comúnmente para padecimientos de la piel, úlceras gástricas y duodenales, enfermedades del riñón y desórdenes femeninos (Palacios, Mata y López, 1989). Además tiene propiedades pesticidas contra el insecto *Sithophilus zeamais* (Robledo, 1989).

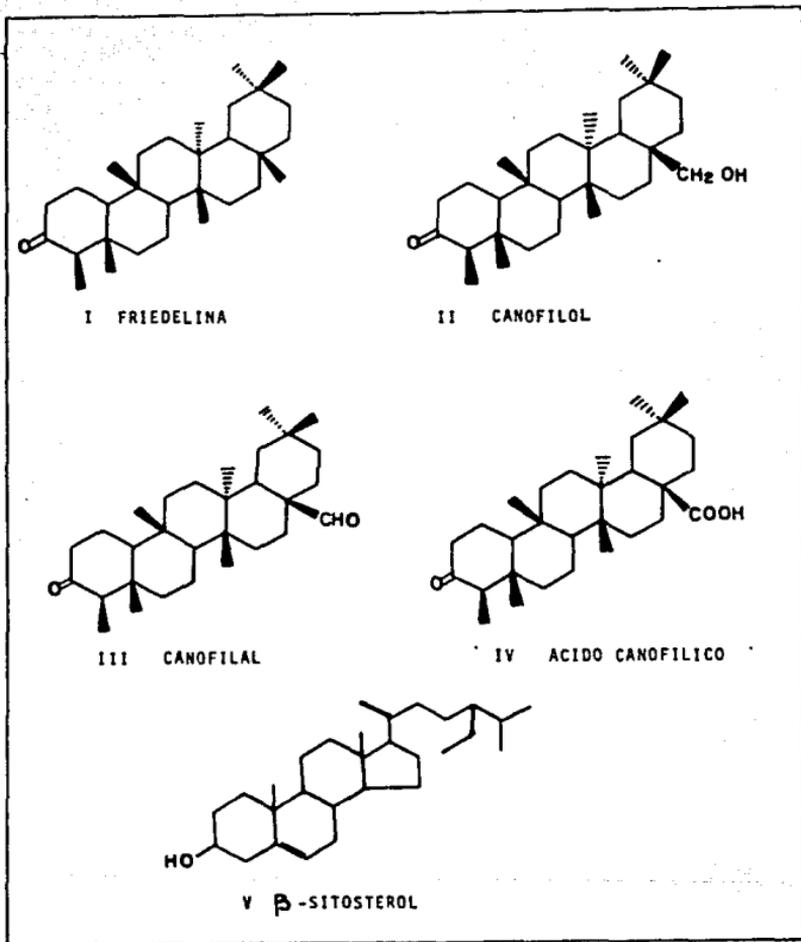


Figura 3. Estructuras químicas de algunos de los metabolitos secundarios aislados del extracto hexánico de la CANCERINA.

2. Generalidades sobre Ticuiliche (*Hedeoma drummondii* Benth).

Pertenece a la familia de las Labiadas la cual es una familia amplia de plantas, principalmente hierbas y pequeños arbustos, a la que pertenecen muchos géneros y especies útiles, como por ejemplo la salvia (*Salvia*) y la Menta (*Mentha*). (Heywood, 1985).

a. Descripción.

Planta anual o robusta perene de 15-60 cm de larga, con pocos a numerosos retoños, ascendentes y/o decumbentes, variadamente ramificados, densamente pubescentes con los vellos firmemente rizados; hojas usualmente desiguales en la madurez, pecioladas, lineales a oblongo-elípticas u avadas, de 5-14 mm de longitud y 1-5 mm de ancho, enteras u obscuramente crenadas, redondeadas a atenuadas en la base, sobre glabros, abajo y sobre los márgenes densamente pubescentes; múltiples cymes axilares o bien espaciados a lo largo del tallo (asimétricamente desarrollados a 1 cara con 2 a 4 flores por cyme o simétricamente con 1 a 5 flores por cyme); calyces de 5-7 mm de longitud, los tubos de 3-5 mm de longitud conspicuamente sacciforme cer de 2/3 de su longitud, el tubo distendido, cerca de la región escasamente reducido y rematado en punta dentro de un estrecho cuello completamente o parcialmente cerrado el orificio después de la anthesis, finalmente pubescente a blanco pilosos; calix superior dentado no conado, subulado o muy estrechamente triangulado, de 1-1.5 mm de longitud, a avrias series lateral y dorsoventralmente convergentes, parcial o completamente sellado el orificio del calix, hirsuto o hirtelio-ciliados; anulos muy densos, 0.8-1.5 mm de ancho situados 1 mm abajo de

la coyuntura superior y más abajo dentados e incluidos; corola azul o blanco, notable en la garganta, tamaño variable 7-15 mm de longitud, escasamente pubescentes en la garganta, más densamente en el tubo para formar un anulo bien definido); la punta de la corola superior ligulada, derecha, concava y subgaleada, 1-1.7 mm de longitud; el borde inferior de la corola extendido, 2.5-5 mm de ancho. (Correl y Johnston, 1970).

b. Distribución geográfica.

El ticuiliche (*H. drummondii*), se encuentra en México en la Huasteca potosina y en la Huasteca Hidalguense.

c. Fitoquímica.

El Ticuiliche (*H. drummondii*), como la mayoría de las plantas que pertenecen a la familia de las Labiadas contiene en general monoterpenos en su aceite esencial como, Mentol, pulegone y limoneno. (Firmage e Irving, 1979).

d. Usos terapéuticos.

El Ticuiliche se utiliza como condimento alimenticio; en enfermedades gastrointestinales y enfermedades estomacales, gastritis, úlceras pépticas, constipación, gases gastrointestinales, en enfermedades sistémicas, vómito; en enfermedades respiratorias como el asma, y en ginecoostetricia en los postpartos (Alcorn, 1984).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La úlcera péptica si bien no es un problema de salud, las estadísticas indican que va en aumento el padecimiento en la población mexicana (Escobedo, Escamilla, López y Fajardo, 1987), por otro lado, el costo de los medicamentos utilizados en el tratamiento de estos padecimientos es elevado en relación a los bajos ingresos de la población (Pym, Sandstad, Seville y Byth, 1990), por lo que es necesario contar con alternativas seguras, eficaces y accesibles para los sectores con menor ingreso. Esta característica la pueden cubrir las plantas medicinales, evaluadas adecuadamente en cuanto a su eficacia e inocuidad.

El uso de plantas medicinales es una tradición y una costumbre que permite resolver algunos de los problemas de salud de la población mexicana, que por razones culturales, sociales, económicas y hasta geográficas, la medicina moderna no ha podido resolver, por lo que se recurre a la medicina tradicional.

Se encuentran registradas más de 3 000 plantas de uso medicinal (Estrada, 1986) y se estima que pueden ser hasta 12000 (Estrada, Navarrete y Reyes, 1991), de las cuales, casi en su totalidad carecen de algún estudio de evaluación farmacológica.

Dentro de estas plantas se encuentran las utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica, siendo aproximadamente 53 plantas registradas, de las cuales, únicamente se han evaluado farmacológicamente el Cuachalalate (Navarrete,

Reyes, Silva, Sixtos, Islas y Estrada, 1990), el Axihuitl, (Navarrete, Reyes, Sixtos, Silva, Zamora, Cedillo y Estrada, 1989). y la Zábila (Parma, Tariq, Aluhya, Ageel y Alsaid, 1986).

Las plantas que gozan de una mayor reputación como antiulcerosas son el Cuachalalate (*Amphytergium adstringens*) y la Cancerina (*Hemiangium excelsum*), plantas que se encuentran en la mayoría de los mercados de México. Sin embargo para la Cancerina no se cuenta con ningún tipo de estudio de la comprobación de su actividad antiulcerosa.

Por otro lado, existen plantas que su uso se restringe a algunas regiones cercanas a su habitat natural y por lo tanto, no son de uso generalizado en una proporción amplia de la población, tal es el caso del Ticuiliche (*Hedeoma drummondii*), que es utilizada en la Huasteca Hidalguense en el tratamiento de la úlcera péptica.

Por lo antes expuesto y con la finalidad de contribuir al estudio de la comprobación de la actividad biológica de la flora medicinal mexicana, y de alguna manera, ofrecer alternativas eficaces para resolver los problemas de salud de la población de México, se consideró importante realizar la evaluación de la actividad antiulcerogénica de los extractos acuosos de Cancerina (*Hemiangium excelsum*) y Ticuiliche (*Hedeoma drummondii*), plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana en el tratamiento de la úlcera péptica.

III. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la actividad antiulcerogénica de Cancerina (*Hemiangium excelsum*) y Ticuiliche (*Hedeoma drummondii*), utilizando modelos de inducción de úlcera gástrica, úlcera duodenal y secreción gástrica en animales de laboratorio.

B. OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Realizar la investigación bibliográfica sobre generalidades, constitución química y actividad biológica de Cancerina y Ticuiliche.
2. Colectar las plantas medicinales a estudiar.
3. Secar y moler las plantas colectadas.
4. Realizar la preparación de los extractos acuosos de las partes utilizadas de las plantas según procedimientos de la población.
5. Probar los extractos acuosos de las plantas en la inhibición de la secreción gástrica.
6. Probar el extracto acuoso de las plantas en el efecto antiulcerogénico de las lesiones gástricas y duodenales.

IV. HIPOTESIS

Los extractos acuosos de la corteza de la raíz de Cancerina (*Hemiangium excelsum* HBK.) y la planta entera de Ticuiliche (*Hedeoma drummondii* Benth) evitaran el desarrollo de úlcera gástrica y duodenal, además presentarán un efecto inhibitorio de la secreción gástrica, utilizando modelos en animales de laboratorio.

V. MATERIAL Y METODOS

A. MATERIAL Y EQUIPO.

1. Material.

a. Material de laboratorio.

Estuche de disección	
Tubos de ensayo	12 x 15 cm.
Gradilla	
Probeta	10 ml y 50 ml
Vaso de precipitados	50, 100, 250, 600 y 1000 ml.
Bureta	50 ml.
Pipetas graduadas	1, 5 y 10 ml
Embudos de talle largo	3 y 8 cm de diámetro.
Soporte universal	
Mechero Fisher	
1 kg de algodón	
Pinzas para bureta	
Anillo metálico	
jaulas de acero inoxidable colectivas de 40 x 60cm con tapa de alambre galvanizado calibre 12	
Guantes para cirujano	
Cubreboças	
Sondas gástricas de polietileno del No. 6	
Maskintape	
Jeringas	1, 3 y 5 ml Plastipack
Cajas petri 9 cm de diámetro	
Perillas de hule de punta fina	

b. Material Biológico.

Se utilizaron ratas wistar de 60 días de edad de 200 a 300 g de peso corporal, ambos sexos, alimentados con dieta normal de Nutricubos purina^{MR}.

c. Material vegetal.

Se utilizó la corteza de la raíz seca y molida de *Cancerina (Hemiangium excelsum HBK)* la cual se colectó en la Costa Grande de Guerrero, el mes de febrero de 1990, y una muestra de referencia se depositó en el Herbario Efraim Hernández X. de la Universidad Autónoma Chapingo con número de registro 199141.

Se utilizó la planta completa seca y molida del *Ticuiliche (Hedeoma drummondii Benth)* la cual se colectó en Tehuetlán Hidalgo el mes de julio de 1990 y una muestra de referencia se depositó en el Herbario Efraim Hernández X. de la Universidad Autónoma Chapingo con número de registro 199142.

2. Equipo.

Microscopio estereoscopio binocular con rejilla métrica Zeiss 47-50-2-9902.

Centrífuga modelo Wifug Tipo X-1.

Balanza analítica modelo Sauter

Balanza para pesar animales OHAUS

Molino manual

3. Reactivos

Solución salina isotónica
Formol al 2%
Fenolftaleína al 1%
Hidróxido de sodio 0.01N y 0.0375 N
Eter etílico
Alcohol etílico al 70 %
Acido clorhídrico 150 mM
Etanol absoluto
Carboximetilcelulosa densidad media

4. Fármacos.

Cimetidina Sigma C-4522 R.A.
Diclorhidrato de Histamina Sigma H-7250 R.A.
Indometacina USP
Acido acetil salicílico USP

B. METODOLOGIA.

1. Preparación de extractos.

Los extractos acuosos se prepararon minutos antes de realizar los bioensayos de acuerdo a las indicaciones del procedimiento popular usando las plantas secas y pulverizadas, con los controles de laboratorio respectivos como se muestra en el Diagrama I.

Se administraron 0.5 ml/100 g de peso de cada extracto por vía oral, correspondiendo a una dosis de 27 mg/kg del peso de la rata de Ticulliche y de 62 mg/kg de Cancerina. El cálculo de estas dosis se realizó deshidratando los

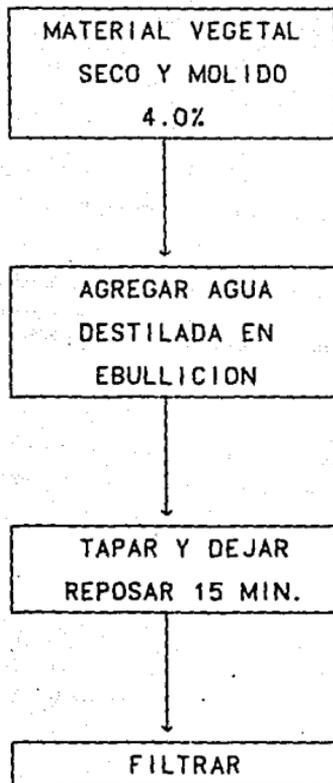


Diagrama I. Preparación de Extractos acuosos para las pruebas farmacológicas

extractos acuosos (ambos al 4%) dando una concentración de 5.4 ± 0.9 mg/ml del extracto acuoso de Ticuiliche y de 12.3 ± 1.1 mg/ml del extracto acuoso de Cancerina.

2. Diseño Experimental.

El diseño experimental se realizó en base al diseño de bloques al azar, (Thomas, Litle y Jackson, 1985) en el cual los tratamientos se asignaron aleatoriamente a los grupos de 10 unidades experimentales cada uno.

3. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó mediante un Análisis de Varianza (Said, Gil y Zárate, 1984), para evaluar actividad antiulcerogénica e inhibitoria de la secreción gástrica entre los controles positivo y negativo (Cimetidina y agua o CMC) y los extractos acuosos.

El modelo estadístico que se utilizó fue:

$$Y_{ij} = U_i + T_i + E_j(i).$$

donde:

Y_{ij} es la variable de respuesta del efecto a evaluar.

U_i es la media de los tratamientos; siendo el ácido liberado y volumen de jugo gástrico (tablas 3a y 3b); las lesiones en estómago en mm (Tabla 4a) y en mm^2 (Tabla 4b); las lesiones en duodeno en mm considerando únicamente la longitud de la lesión (Tabla 5a), el área de la lesión en mm^2 (Tabla 5b), el grado de daño en mm, considerando la longitud de la lesión por un factor de profundidad tomado arbitrariamente (Tabla 5c) y el área por el factor de profundidad en mm^2 (Tabla 5d).

T_i son los tratamientos y $E_j(i)$ es el error experimental.

En los experimentos que hubo diferencia estadísticamente significativa se realizó un análisis por separación de medias a través de la prueba de Diferencia Significativa Mínima (D.S.M.). (Thomas, Litle y Jackson, 1985).

4. Evaluación del efecto inhibitorio de la secreción gástrica.

El ensayo de la inhibición gástrica en ratas se realizó de acuerdo al método de Shay (Shay, Sun y Gruenstein, 1954).

Se utilizaron 40 ratas wistar hembras de 60 días de edad y de 200 a 300 g de peso corporal, formándose 4 grupos de 10 ratas previamente pesadas, las cuales se dejaron en ayuno por 48 horas con acceso libre al agua y evitando la coprofagia. Los tratamientos se asignaron en forma aleatoria a los lotes, señalándose como lote control, tratado con agua destilada, dos lotes de prueba, uno tratado con el extrato acuoso de Cancerina a una dosis de 62 mg/kg y el otro tratado con el extracto acuoso de Ticuiliche a una dosis de 27 mg/kg, y un lote testigo positivo, tratado con Cimetidina (30 mg/kg). En todos los tratamientos se utilizó agua destilada como vehículo.

Al tiempo cero se administraron los tratamientos por vía oral e intubación gástrica con una sonda de polietileno. A las 0.5 horas se anestesiaron las ratas con éter y se ligó el píloro, 6.0 horas después se sacrificó a los animales y se extrajo el estómago. El contenido gástrico se colectó en tubos de ensayo y se midió el volumen, posteriormente se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos y se valoró con una solución de NaOH 0.01N y 0.0375N, (Diagrama II) dependiendo del volumen de jugo secretado. Los resultados se expresaron

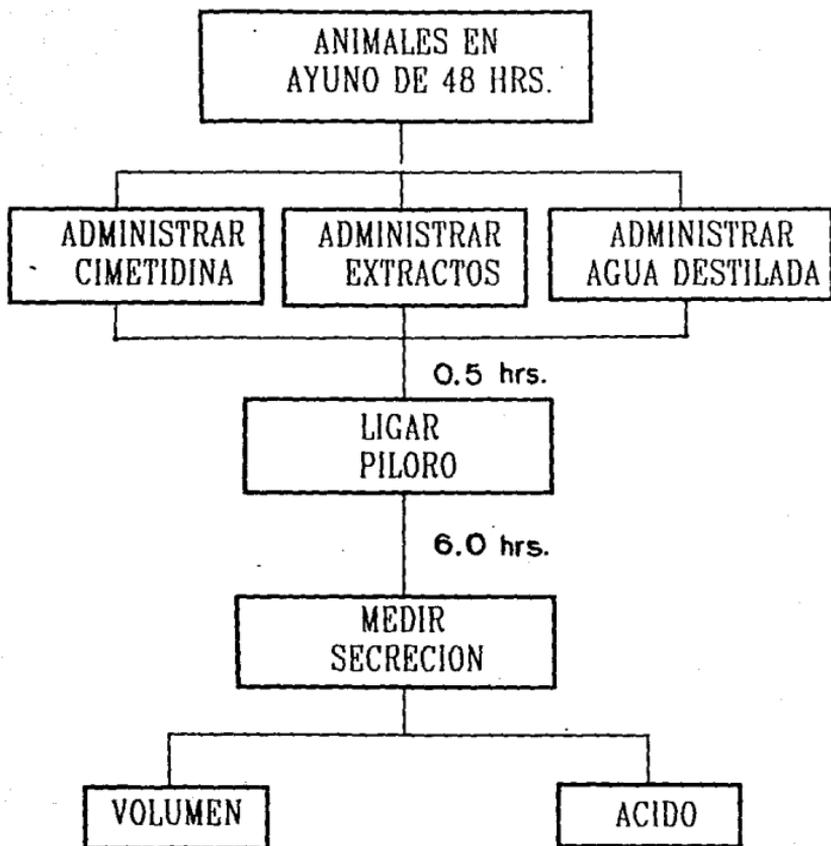


Diagrama II. Evaluación del efecto inhibitorio de la secreción gástrica.

en mceq/100g de peso de ácido liberado y el volumen de jugo secretado se expresó en ml/100 g de peso.

5. Evaluación del efecto antiulcerogénico.

Para evaluar este efecto, las lesiones gástricas se provocaron con Acido acetil salicílico (200 mg/kg) y ácido clorhídrico 150 mM y las lesiones en duodeno se provocaron con Indometacina (10 mg/kg) y Diclorhidrato de Histamina (40 mg/kg).

a. Inhibición de las lesiones gástricas.

Se utilizaron 40 ratas Wistar machos las cuales se distribuyeron en 4 lotes de 10 ratas cada uno de acuerdo a su peso y se pusieron en ayuno por 48 horas con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

Los tratamientos se asignaron en forma aleatoria a los lotes, siendo, el lote control tratado con agua destilada, dos lotes de prueba tratados, uno con el extracto acuoso de Cancerina (62 mg/kg) y el otro tratado con el extracto acuoso de Ticuiliche, (27 mg/kg), y el lote testigo positivo tratado con Cimetidina (10 mg/kg).

Al tiempo cero se administraron los tratamientos por vía oral (0.5 ml/100g de peso) por intubación gástrica. A las 0.5 horas se administró ácido acetil salicílico (200 mg/kg) suspendido en una solución de ácido clorhídrico (150 mM) por vía oral, 4.0 horas después se sacrificó a los animales, se extrajo el estómago y se llenó con formol al 2% para fijar las lesiones. Se midió la longitud de las lesiones en un microscopio estereoscopio. (Diagrama III).

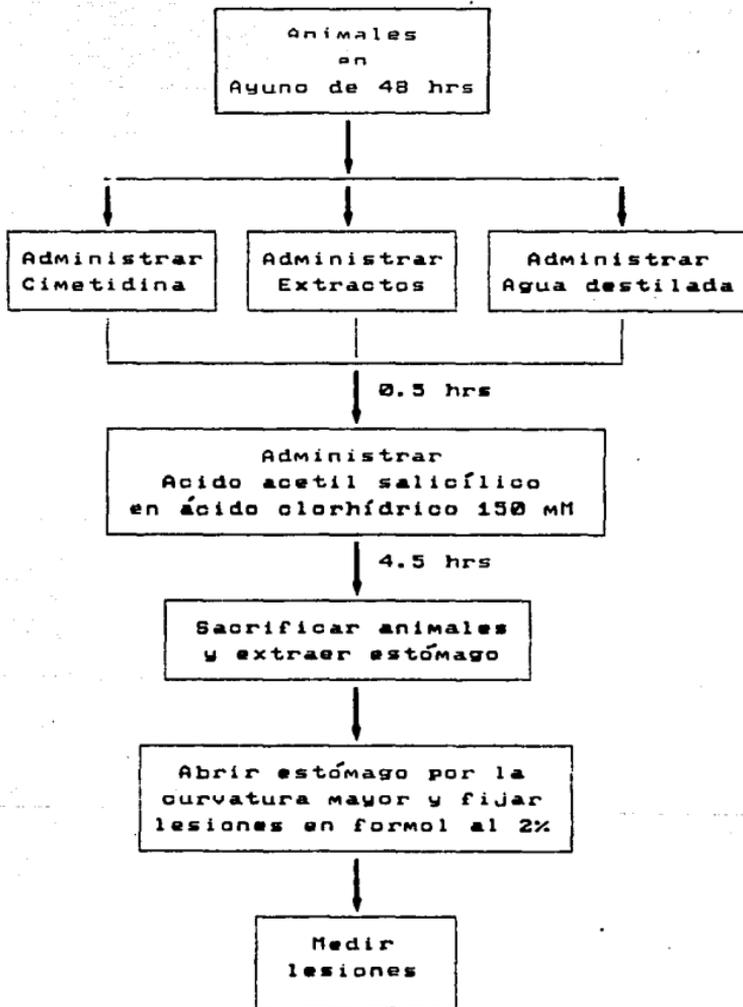


Diagrama III. Evaluación del efecto inhibitorio de la úlcera gástrica.

b. Inhibición de las lesiones en duodeno.

Se formaron 4 lotes de 10 ratas machos, de acuerdo a su peso y se dejaron en ayuno por un tiempo de 48 horas con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

Los tratamientos se asignaron en forma aleatoria a cada lote, siendo el lote control, tratado con una suspensión de Carboximetilcelulosa (CMC) de densidad media al 0.2%, dos lotes de prueba, uno tratado con el extracto acuoso de Cancerina (62 mg/kg) y el otro tratado con el extracto acuoso de Ticulliche (27 mg/kg) y un lote testigo positivo tratado con Cimetidina (10 mg/kg). Para todos los tratamientos se utilizó CMC suspendida en agua destilada al 0.2%, como vehículo.

La indometacina (10 mg/kg) se suspendió en CMC y agua destilada, y el Diclorhidrato de Histamina (40 mg/kg) se disolvió en una solución isotónica. Estos dos fármacos se utilizaron para inducir las lesiones en duodeno.

Los tratamientos se administraron por vía oral e intubación gástrica a las 0.0, 3.0, 5.5, 8.0, 11.0, 24.0 y 27.0 horas a una dosis de 0.5 ml/100g de peso. A las 0.5, 8.5 y 24.5 horas se administró la indometacina por vía oral a una dosis de 0.5 ml/100g de peso. A las 1.0, 3.5, 6.0, 9.0, 11.5, 25.0 y 27.5 horas se administró la solución de Diclorhidrato de histamina (0.2 ml/100g), por vía subcutánea. A las 30.5 horas se sacrificó a los animales y se extrajo el estómago, se fijaron las lesiones con una solución de formol al 2 %. Ver Diagrama IV.

La longitud de las lesiones de estómago y duodeno se midieron con un microscopio estereoscopio con rejilla métrica.

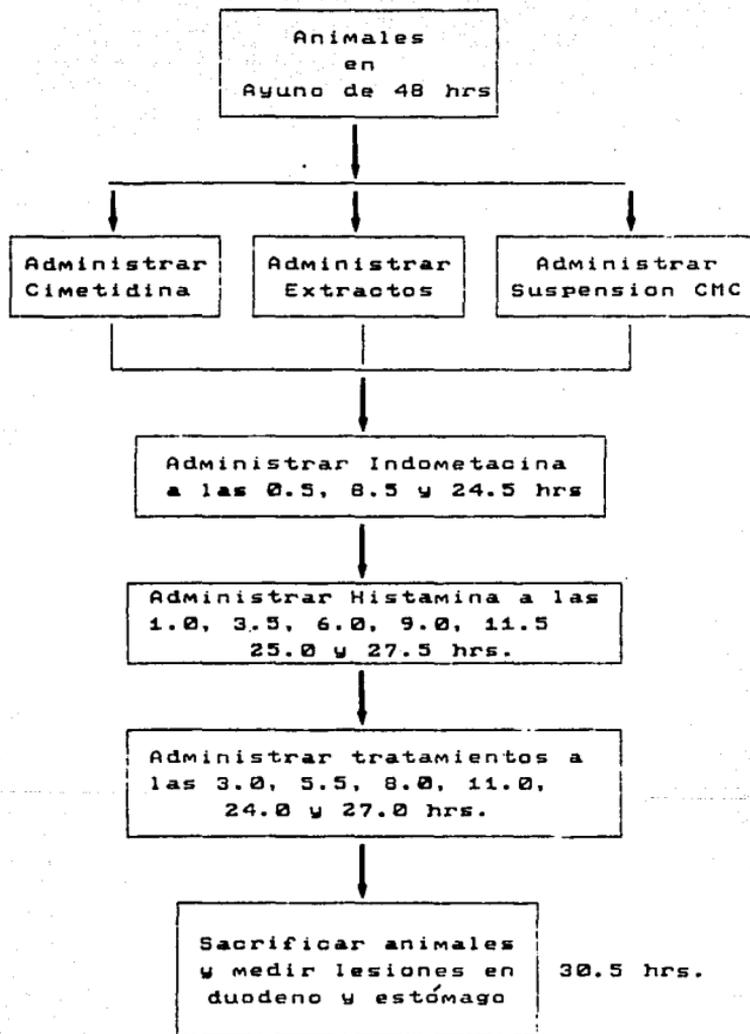


Diagrama IV. Evaluación del efecto inhibitorio de la úlcera duodenal.

VI. RESULTADOS

A. EVALUACION DEL EFECTO DE LOS EXTRACTOS ACUOSOS DE CANCERINA Y TICUILICHE SOBRE LA SECRECION GASTRICA.

En la Tabla 3 se presentan los resultados del efecto de los extractos acuosos de Cancerina (*Heminagium excelsum*) y Ticuiliche (*Hedeoma drummondii*) sobre la inhibición de la secreción gástrica.

En la Tabla 3a y 3b se presenta el Análisis de Varianza para el ensayo anterior.

En la figura 4 se muestra la gráfica de barras del ácido secretado expresado en mceq/100g peso.

B. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIULCEROGENICO DE LOS EXTRACTOS ACUOSOS DE CANCERINA Y TICUILICHE DEL DAÑO PRODUCIDO CON ACIDO ACETIL SALICILICO Y ACIDO CLORHIDRICO.

En la Tabla 4 se muestran los resultados de las lesiones gástricas considerando la longitud de las lesiones medidas directamente con el microscopio estereoscopio expresadas en mm, y las áreas de las lesiones expresadas en mm². Para calcular las áreas se consideraron lesiones circulares que son las que predominan y se calcularon de acuerdo a la siguiente relación:

$$\pi \frac{L^2}{4}; \text{ Donde: } L \text{ es la longitud de la lesión.}$$

En la Tabla 4a se muestra el análisis de varianza para estos resultados, considerando el área de las lesiones en mm^2 . En las figuras 5 y 6 se muestran las gráficas de barras para estos resultados.

C. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTOULCEROGENICO DEL DAÑO PRODUCIDO POR INDOMETACINA Y DICLORHIDRATO DE HISTAMINA.

En la Tabla 5 se presentan los resultados del efecto antiulcerogénico de los extractos de Cancerina y Ticulliche, para la inducción de úlcera duodenal, con 3 dosis de Indometacina y 7 dosis de Diclorhidrato de histamina.

Los resultados se presentan considerando la longitud de la lesión en mm , el área en mm^2 , el índice de úlcera dado por el producto de la longitud de la lesión por el grado de daño y el área de la lesión por el grado de daño. El grado de daño se estableció de acuerdo a una escala arbitraria de 1 a 4; siendo 1 inflamación de la mucosa, 2 erosión en mucosa, 3 daño sobre músculo y 4 perforación .

En las Tablas 5a, 5b, 5c y 5d se presenta el análisis de varianza para éstos resultados, así como la separación de las medias en los resultados que hubo diferencia significativa con alguno de los tratamientos.

En la inducción de la úlcera duodenal también se presentaron lesiones gástricas a las cuales se midió su longitud y se calcularon las áreas de la misma forma como se describió antes y los resultados se presentan en la Tabla 6.

En las figuras 7 a la 12 se muestran las gráficas de barras para los resultados de la evaluación del efecto

antiulcerogénico del daño provocado con
Indometacina-Histamina.

En la figura 13 se muestran las gráficas de barras del porcentaje de úlcera duodenal obtenida en cada tratamiento considerando el porciento como el número de animales del total que presentó lesión, sea inflamación, lesión en mucosa, en músculo o perforación.

En la tabla 7 se muestra la evaluación del efecto tóxico del extracto acuoso del TICULICHE a diferentes concentraciones.

A. Evaluación del efecto de los extractos sobre la secreción gástrica.

Tabla 3 . Efecto de los extractos acuosos de Cancerina (*Heminagium excelsum*) y Ticuiliche (*Hedeoma drummondii*) sobre la secreción gástrica.

Tratamiento ^a	n	Volumen gástrico (ml/100 g)	Acido Liberado [*] (mceq/100g)
Agua ¹	10	2.26 ± 0.37	238 ± 64
Ticuiliche ²	10	1.66 ± 0.32	169 ± 41
Cancerina ³	10	1.27 ± 0.25	98 ± 31
Cimetidina ⁴	10	1.49 ± 0.18	79 ± 16

^a Administración de los tratamientios por vía oral a una dosis de 0.5 ml/100g de peso.

¹ Lote control.

² Extracto acuoso 27 mg/kg de peso.

³ Extracto acuoso 62 mg/kg de peso.

⁴ Lote testigo 30 mg/kg de peso.

n = número de animales por lote

Los resultados representan las medias ± E.S.

Diferencia estadísticamente significativa de acuerdo a la prueba F al nivel de significancia α 0.05.

Tabla 3a. Análisis de varianza para la evaluación del efecto sobre la secreción gástrica considerando el ácido liberado.

Modelo: $Y_{ij} = U_i + T_i + E_j(i)$

Hipótesis: $H_0: U_1 = U_2 = U_3 = U_4$

H_a : Al menos una es diferente

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal.	Ftab.0.05
Ti	3	156955.5	52318.5	2.94	2.86
Ej(i)	36	639809.5	17772.5		

Como $F_{cal} > F_{tab}$ no se acepta H_0 .

Separación de medias*

Agua	Ticuiliche	Cancerina**	Cimetidina
238	169	98	79

*Por la mínima diferencia significativa al nivel de significancia de $\alpha 0.05$.

**Cancerina inhibe la secreción de ácido liberado en un 59% con respecto al control (Agua).

Tabla 3b. Análisis de varianza para la evaluación del efecto inhibitorio sobre el volumen de jugo secretado.

Modelo $Y_{ij} = \mu_i + T_i + E_{j(i)}$.

Hipótesis: $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$

H_a : Al menos una μ_i es diferente.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab 0.05
T _i	3	5.50	1.83	2.205	2.86
E _{j(i)}	36	29.92	0.83		

Como $F_{cal} < F_{tab}$ se acepta H_0 . Por lo tanto ninguno de los tratamientos disminuyó el volumen de jugo secretado.

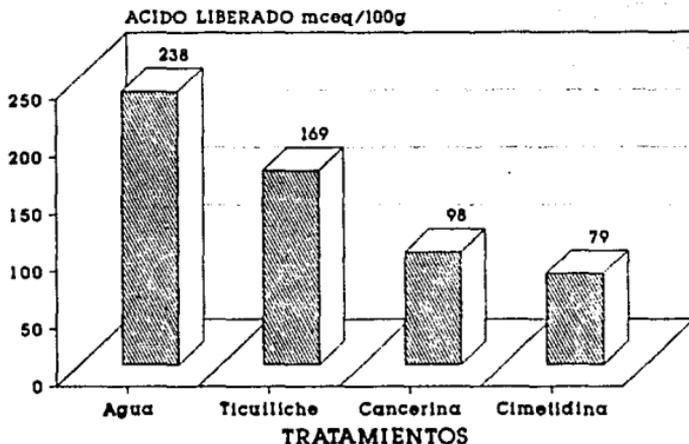


Figura 4. Efecto de los tratamientos sobre la secreción de ácido liberado expresado en $\mu\text{eq}/100\text{g}$. Los datos representan las medias del ácido liberado con cada uno de los tratamientos.

Tabla 4 . Efecto antiulcerogénico de los extractos acuosos de Cancerina y Ticuiliche sobre las lesiones en estómago provocadas por ácido acetilsalicílico en ácido clorhídrico 150 mM.

Tratamiento	n	D	Lesión mm	Lesión mm ² *
Agua	10	0.5ml/100g	36 ± 4	59 ± 8
Ticuiliche	10	27mg/kg	32 ± 5	47 ± 8
Cancerina	10	62mg/kg	22 ± 3	27 ± 3
Cimetidina	10	10mg/kg	22 ± 5	30 ± 7

n Número de animales por lote

D Dosis administrada por vía oral.

Las lesiones representan las medias ± E.S.

* Diferencia estadísticamente significativa por la prueba de F a un nivel de significancia α 0.025.

Tabla 4a. Análisis de varianza para la evaluación del efecto antiulcerogénico en estómago considerando la longitud de la lesión en mm.

Modelo: $Y_{ij} = U_i + T_i + E_j(i)$.

Hipótesis: $H_0 = U_1 = U_2 = U_3 = U_4$

$H_a =$ al menos una U_i es diferente.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab 0.05
Ti	3	1563.7	512.21	2.68	2.86
Ej(i)	36	6774.9	188.19		

Como $F_{cal} < F_{tab}$ se acepta H_0 , por lo tanto ninguno de los tratamientos disminuyó el índice de lesión considerando considerando el daño como la longitud de la lesión expresada en mm.

Tabla 4b Análisis de varianza para la evaluación del efecto antiulcerogénico en estómago considerando el área de las lesiones en mm^2 .

Modelo: $Y_{ij} = U_i + T_i + E_j(i)$

Hipótesis: $H_0 = U_1 = U_2 = U_3 = U_4$

$H_a =$ Al menos una es diferente.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab 0.025
Ti	3	6360.5	2120.2	4.05	3.46
Ej(i)	36	18849.8	523.61		

Como $F_{cal} > F_{tab}$ no se acepta H_0 .

Separación de medias*

Agua	Ticuiliche	Cimetidina	Cancerina
59	50	30	27

*Por la mínima diferencia significativa a un nivel de significancia α 0.0025

**Cancerina presenta efecto antiulcerogénico.

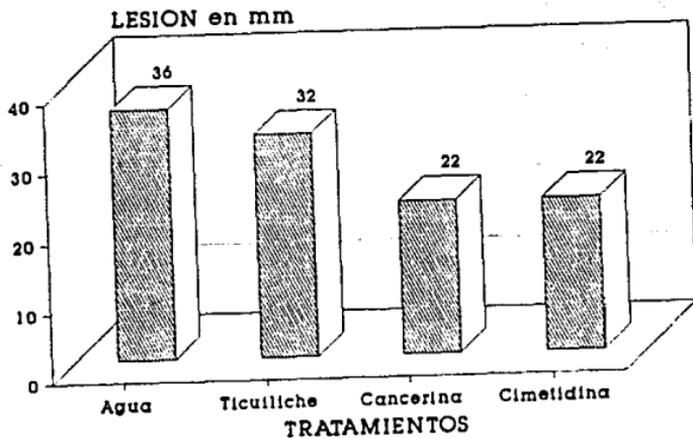


Figura 5. Indice de lesi3n en est3mago, provocadas con 3cido acetil salic3lico (200 mg/kg) en 3cido clorh3drico 150 mM. Los resultados representan las medias de la longitud de las lesiones en mm con cada uno de los tratamientos.

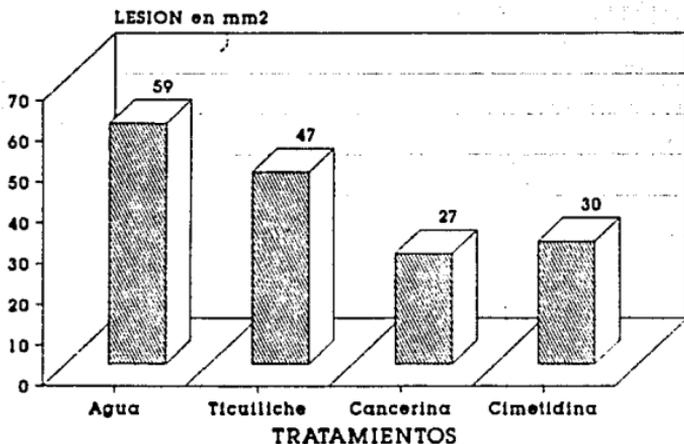


Figura 6. Efecto de los extractos acuosos en la inhibición de las lesiones en estómago provocadas con ácido acetil salicílico en ácido clorhídrico 150 mM. Los datos representan las medias del área de las lesiones expresadas en mm².

C. Evaluación del efecto antiulcerogénico del daño producido por Indometacina-Histamina.

Tabla 5. Efecto antiulcerogénico de los extractos acuosos de Cancerina (*H. excelsum*) y Ticuiliche (*H. drummondii*) sobre las lesiones provocadas por indometacina-Histamina en duodeno.

Tratamiento ^a	Lesiones en duodeno			
	I	II	III	IV
Control ^b	4.4 ± 0.7	7.1 ± 2.2	19.3 ± 5.2	30.6 ± 14
Ticuiliche ^c	3.9 ± 0.9	8.3 ± 2.9	18.3 ± 7.6	40.6 ± 22
Cancerina ^c	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3	2.4 ± 0.8	2.4 ± 0.8
Cimetidina ^d	2.6 ± 0.3	5.4 ± 0.9	6.2 ± 5.6	10.1 ± 1.7

^a Los tratamientos fueron administrados por vía oral (0.5ml/100g) a un total de 10 ratas machos por lote.

^b Al lote control se le administró una suspensión de Carboximetilcelulosa (CMC) de densidad media al 0.2% en agua destilada.

^c Extractos acuosos a una dosis de 200mg/kg de peso,

^d Lote testigo de cimetidina 10 mg/kg de peso.

Todos los tratamientos fueron suspendidos en CMC.

I Media de la longitud de la lesión en mm ± E.S.

II Media de la longitud de la lesión por el factor de profundidad ± E.S.

III Media del área de la lesión en mm² ± E.S.

IV Media del producto del área por el factor de profundidad en mm² ± E.S.

Tabla 5a. Análisis de varianza para la evaluación del efecto antiulcerogénico en duodeno considerando la longitud de las lesiones.

Modelo $Y_{ij} = U_i + T_i + E_{j(i)}$

Hipótesis: $H_0: U_1 = U_2 = U_3 = U_4$

H_a : Al menos una U_i es diferente.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab 0.01
Ti	3	56.85	18.95	4.58	4.38
Ej(i)	36	148.9	4.13		

Como $F_{cal} > F_{tab} \therefore$ no se acepta H_0 .

Separación de medias.*

Control	Ticuiliche	Cimetidina	Cancerina**
4.45	3.95	2.60	1.40

*Por la mínima diferencia significativa y a un nivel de significancia de α 0.0025.

** Cancerina tiene un efecto antiulcerogénico.

Tabla 5b. Análisis de varianza para la evaluación del efecto antiulcerogénico en duodeno considerando el área de las lesiones.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab	0.05
Ti	3	2174.06	724.69	3.24	2.86	
Ej(i)	36	8033.11	233.14			

Como $F_{cal} > F_{tab} 0.05$ ∴ no se acepta H_0 .

Separación de medias.*

Control	Ticuiliche	Cimetidina	Cancerina
19.3	18.3	6.24	2.47

*Por la mínima diferencia significativa al nivel de significancia de $\alpha 0.05$

Cancerina tiene efecto antiulcerogénico.

Tabla 5c. Análisis de varianza para la evaluación del efecto antiulcerogénico en duodeno considerando la longitud de las lesiones por el grado de daño.

Modelo $Y_{ij} = U_i + T_i + E_{j(i)}$

Hipótesis: $H_0: U_1 = U_2 = U_3 = U_4$

H_a : Al menos una U_i es diferente.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab 0.05
Ti	3	276.42	92.14	2.60	2.86
Ej(i)	36	1271.32	35.32		

Como $F_{cal} < F_{tab}$ $p < 0.05$ \therefore se acepta H_0 .

Tabla 5d. Análisis de varianza para la evaluación del efecto antiulcerogénico en duodeno considerando la lesión como el área por el grado de daño.

Modelo $Y_{ij} = U_i + T_i + E_{j(i)}$.

Hipótesis: $H_0: U_1 = U_2 = U_3 = U_4$

H_a : Al menos una U_i es diferente

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab 0.05
Ti	3	9413.05	3137.68	1.73	2.86
Ej(i)	36	65159.78	1809.99		

Como $F_{cal} < F_{tab}$ \therefore se acepta H_0 .

Tabla 6. Efecto antiulcerogénico de los extractos acuosos de Cancerina y Ticuiliche sobre las lesiones provocadas por Indometacina-Histamina en el estómago.

Tratamiento ^a	Úlcera gástrica	
	Longitud (mm)	Área mm ²
Control	24 ± 2.92	27 ± 5.6
Ticuiliche	15 ± 3.44	14 ± 3.5
Cancerina	6 ± 1.5	5 ± 3.5
Cimetidina	13 ± 2.96	10 ± 2.4

Los resultados representan las medias ± E.S.

Tabla 6a. Análisis de varianza para la evaluación del efecto antiulcerogénico de las lesiones producidas en estómago por Indometacina-Histamina considerando la longitud de las lesiones.

Modelo: $Y_{ij} = U_i + T_i + E_j(i)$

Hipótesis: $H_0: U_1 = U_2 = U_3 = U_4$

H_a : Al menos una U_i es diferente.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab	0.001
Ti	3	1745.67	581.89	7.40	6.60	
Ej(i)	36	2828.27	78.56			

Como $F_{cal} > F_{tab} \therefore$ no se acepta H_0 .

Separación de medias.

Control	Ticuiliche	Cimetidina	Cancerina
24	15	13	6

Por la mínima diferencia significativa y a un nivel de significancia de α 0.001.

Tabla 6b. Análisis de varianza para la evaluación del efecto antiulcerogénico de las lesiones producidas en estómago por Indometacina-Histamina considerando el área de las lesiones.

Modelo $Y_{ij} = U_i + T_i + E_j(i)$.

Hipótesis: $H_0: U_1 = U_2 = U_3 = U_4$

H_a : Al menos una U_i es diferente.

F.V.	G.L.	S.C.	M.C.	Fcal	Ftab 0.001
Ti	3	2831.95	943.98	7.42	6.60
Ej(i)	36	4578.80	127.19		

Como $F_{cal} > F_{tab}$ se rechaza H_0 .

Separación de medias*

Control	Ticuiliche	Cimetidina	Cancerina
27	14	10	5
<hr/>		<hr/>	

* Separación de medias por la Diferencia Significativa Mínima al nivel de significancia de $\alpha 0.001$.

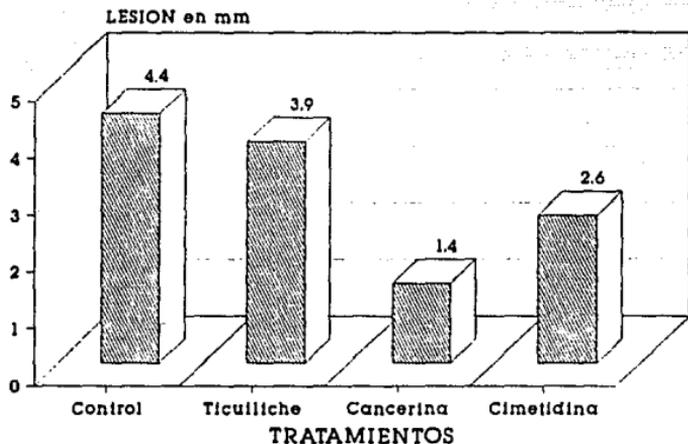


Figura 7. Efecto inhibitorio de los extractos acuosos sobre las lesiones en duodeno inducidas con Indometacina-Histamina. La gráfica representa las medias de la longitud de las lesiones por cada tratamiento.

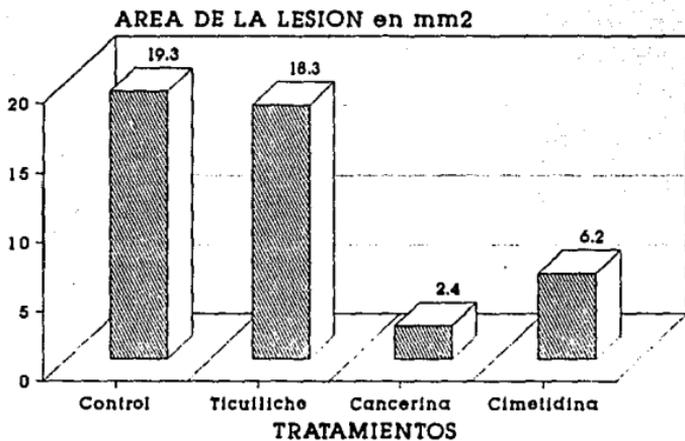


Figura 8. Efecto inhibitorio de los extractos acuosos sobre las lesiones en duodeno. Los datos representan las medias de las áreas para cada tratamiento.

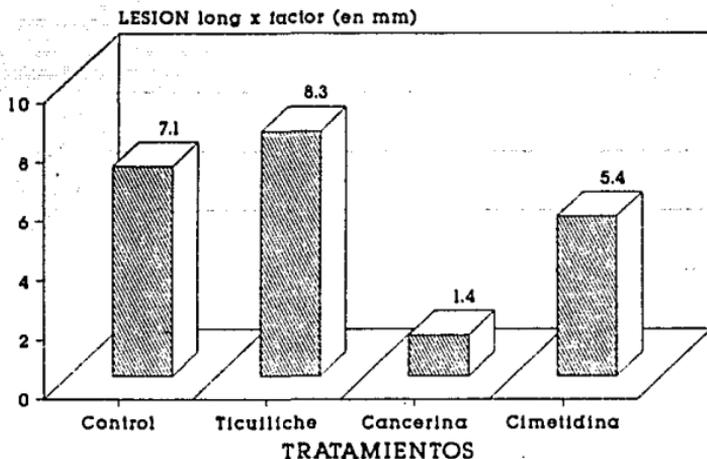


Figura 9. Los datos representan las medias del índice de lesión en duodeno obtenido por el producto de la longitud de la lesión y el factor de profundidad tomado arbitrariamente en una escala de 1 a 4.

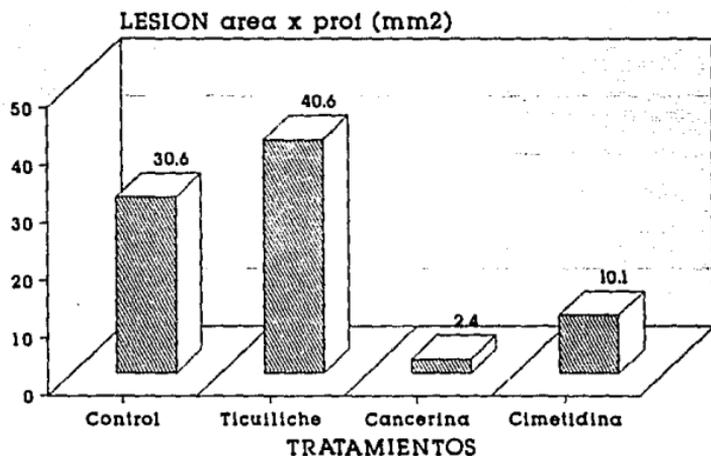


Figura 10. Los datos representan las medias del índice de lesiones en duodeno considerando las áreas por un factor de profundidad de las lesiones para cada tratamiento.

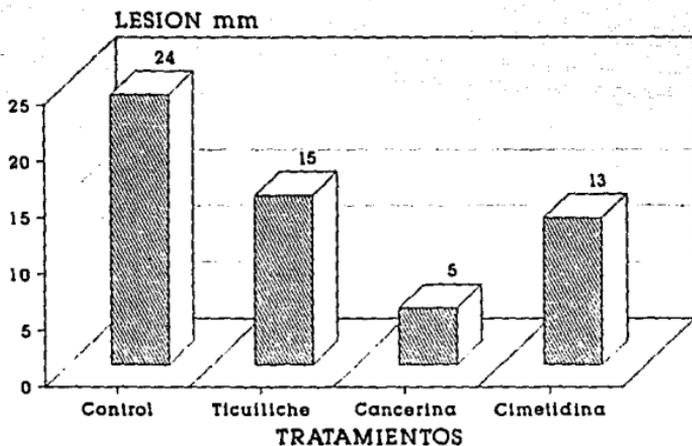


Figura 11. La gráfica representa las medias del índice de lesiones en estómago provocadas por Indometacina-Histamina con cada tratamiento considerando la longitud de las lesiones.

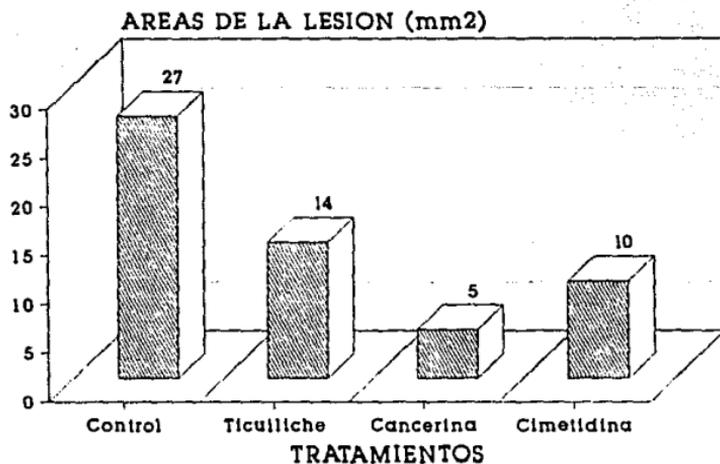


Figura 12. La gráfica representa las medias del índice de lesiones en estómago provocadas por Indometacina Histamina considerando el área de la lesión para cada tratamiento.

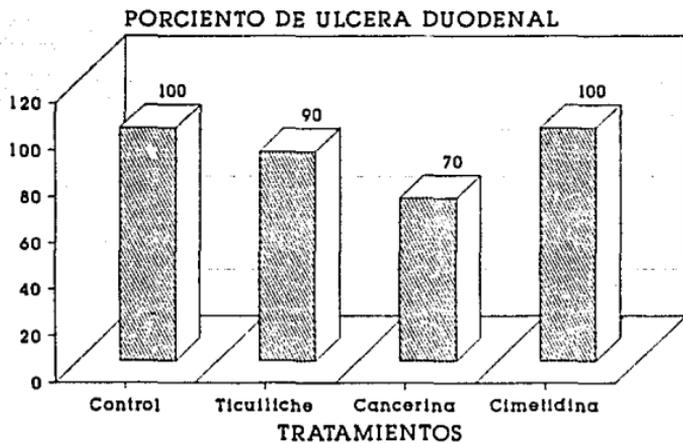


Figura 13. Porciento de incidencia de lesiones en duodeno, provocadas por Indometacina-Histamina con cada tratamiento.

Tabla 7. Evaluación del efecto tóxico del Ticuiliche (*H. drummondii*) a diferentes concentraciones.

Dosis	n	Peso	A	B	C
50	7	264.7 ± 6.3	0	0	0
100	7	268.3 ± 2.8	0	0	0
200	8	269.1 ± 4.4	0	0	0
400	7	258.3 ± 4.1	0	0	0
800	8	259.6 ± 3.9	0	0	0

La dosis fué en mg/kg de peso administrada por vía oral

n= Número de animales por lote.

Peso= La media del peso de los animales por lote ± E.S.

A Número de animales que presentaron diarrea.

B Número de animales con lesión en estómago.

C Número de animales con lesión en duodeno.

VII. ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados de la evaluación de la secreción gástrica presentados en la Tabla 3, muestran que en los animales tratados con el extracto de Cancerina disminuyó la secreción de ácido en un 59% y los animales tratados con Cimetidina disminuyeron en un 67% respecto a los animales del lote control, tratados únicamente con agua destilada, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Lo que indica que el extracto de Cancerina actúa sobre los mecanismos reguladores de la secreción gástrica (Bays y Finch, 1990).

Los animales tratados con el extracto de Ticuiliche, no demostraron diferencia con respecto al control, mostrando que no tiene ningún efecto sobre la secreción de ácido gástrico.

Con respecto al volumen de jugo gástrico liberado se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa de acuerdo a la prueba de F (Tabla 3b), mostrando que ninguno de los tratamientos tiene efecto sobre la disminución del volumen de jugo.

En la literatura no hay un consenso sobre la forma de evaluar las lesiones, ya que algunos consideran el índice de úlcera como la longitud de las lesiones, (Burhan, Matthews y Robert, 1987), otros consideran las áreas de la lesión (Takeuchi, Furukawa, Tanaka y Okabe, 1986), algunos otros consideran el grado de lesión a la que se le asignan valores arbitrarios considerando de 1 a 5 niveles (Guth, 1979; Holzer y Sametz, 1986), otros autores consideran el grado de lesión

por el tamaño de la misma, y otros autores consideran el número de lesiones expresados en % de incidencia (Robert, Nezamis, Lancaster y Badalament, 1974). Siendo estos los más comunes se consideraron para la medición de la lesión tanto gástrica como duodenal.

Los resultados del efecto antiulcerogénico en estómago, se presentaron considerando la longitud de la lesión, expresada en mm y el área considerando formas circulares, expresadas en mm^2 (Tabla 4), en la que se puede observar que considerando únicamente la longitud de la lesión no existe diferencia estadísticamente significativa, en cambio con los mismos resultados considerándose las áreas, sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas, ($p < 0.025$) de acuerdo al análisis de varianza y por la prueba de la Diferencia Significativa Mínima, (Tabla 4b). El lote de animales tratados con el extracto de Ticuiliche no presentó el efecto antiulcerogénico y los lotes de ratas tratadas con el extracto de Cancerina y el control positivo con Cimetidina presentaron un efecto antiulcerogénico significativo ($p < 0.005$).

Por otra parte, aunque no se presentaron diferencias significativas considerando la longitud de la lesión (Tabla 4a), en la figura 5 se observa que el grado de protección es mayor en el lote de ratas tratadas con Cancerina, provocando un 38.2% de protección respecto al lote control, a un nivel similar al logrado con Cimetidina (38.5% de protección). La misma tendencia se observa en la figura 6 al considerar las áreas, aunque con este parámetro se ve incrementada la protección del lote de ratas tratadas con el extracto de Cancerina siendo este de 52.7% y de Cimetidina de 47.6% respecto al control.

La inducción de lesiones con Indometacina-Histamina de acuerdo a la metodología inicialmente propuesta por Takeuchi, et. al. (1986) y Navarrete et. al. (1990) no fué reproducible en las condiciones que se llevó a cabo la presente investigación, por lo que fué necesario hacer algunas modificaciones

Las modificaciones consistieron en cambiar la dosis de Indometacina de 5 a 10 mg/kg, la vía de administración se cambió de subcutánea a oral y el número de dosis fué de 3 y no de 1 propuesta por Takeuchi et. al. (1986) ni de 2 propuesta por Navarrete et. al. (1990). También el número de dosis de Histamina se cambió de 3 propuesta por Takeuchi et.al (1986) y de 5 propuesta por Navarrete et. al. (1990) a 7. Estas modificaciones estan basadas en ensayos preelminares no reportados en este trabajo. Con las cuales se logró inducir lesiones en duodeno en el 100% de los animales, además de que tambien se presentaron lesiones gástricas (figuras 11 y 12).

Con este método fué posible evaluar el efecto antiulcerogénico en estómago y duodeno.

En los resultados mostrados en la tabla 5, que representan las lesiones en duodeno, nuevamente se observa que se tienen resultados diferentes de acuerdo a los parámetros que se consideren para medir el índice de úlcera, encontrándose diferencias estadísticamente significativas cuando se toman la longitud de la lesión ($p < 0.01$) y el área ($p < 0.05$) y no para la longitud de la lesión por el grado de daño y el área por el grado de daño en donde no hay diferencia significativa a traves del análisis de varianza (tablas 5a - 5d).

Por la separación de medias considerando la longitud de la lesión, el lote tratado con el extracto de Ticuiliche no presenta diferencia estadísticamente significativa respecto al control (tabla 5a) en cambio en el lote tratado con los extractos de Cancerina y Cimetidina presentan una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$), lo que indica un efecto antiulcerogénico del extracto de Cancerina presentando una protección del 68.5% respecto al control, mayor al presentado por Cimetidina que fué de 41.6% (figura 7). Cabe señalar que la diferencia en el análisis de varianza está dada por el lote tratado con Cancerina .

Considerando el área se obtienen resultados similares (Tabla 5b) presentándose una protección del 87% de desarrollo de lesiones en duodeno en los animales tratados con el extracto de Cancerina contra una protección del 66% en los animales tratados con Cimetidina (figura 8).

Como se mencionó antes se obtienen resultados diferentes cuando se considera la profundidad del daño como se muestra en las figuras 9 y 10, en las que inclusive el lote tratado con el extracto de Ticuiliche presenta mayor daño en duodeno que el lote control.

En la tabla 6 se encuentran los resultados de la longitud y áreas de las lesiones en estómago provocados por Indometacina-Histamina. En donde por el análisis de varianza se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ambos parámetros $p < 0.01$ tabla 6a y 6b. Por el análisis de la Diferencia Mínima Significativa hay diferencia entre el control y los tratamientos, es decir, que Ticuiliche y Cancerina presentaron una protección del desarrollo de lesiones gástricas del 37% y 77% respectivamente siendo aún

mayor el efecto de Cancerina con respecto a la Cimetidina que presentó una protección del 47%, esto considerando la longitud de la lesión (figura 11). Se obtienen resultados similares considerando las áreas aunque se ve aumentado la protección de los tratamientos siendo del 48% para el lote tratado con el extracto de Ticuiliche, 83% para Cancerina y 63% para Cimetidina. (Figura 12).

En la figura 13 se presenta el porcentaje de úlcera duodenal con cada tratamiento en donde el lote tratado con el extracto de Cancerina presentó 30% menos que el lote control que presentó 100% de úlcera duodenal, mismo porcentaje que presentó el lote tratado con Cimetidina.

Se puede señalar que la inducción de lesiones en la forma que se realizó en este trabajo representa un modelo adecuado para la evaluación de agentes antiúlcero génicos en úlcera gástrica y duodenal, por otra parte cabe mencionar que la mayoría de las plantas que se han evaluado como agentes antiulcerosos se han hecho con modelos de úlcera gástrica y este es el primer trabajo en el que se evalúa el efecto antiulcerogénico de extractos vegetales en úlcera duodenal.

El 80% de los animales del lote tratado con los extractos de Ticuiliche presentaron diarrea durante el desarrollo de la inducción de úlcera duodenal con Indometacina-Histamina, indicando un síntoma de toxicidad; para confirmar esto se realizó un experimento adicional en el que se administraron 5 dosis de extracto de Ticuiliche en lotes formados de 7 y 8 ratas, para construir un curva dosis respuesta cuantales, las dosis administradas fueron 50, 100, 200, 400 y 800 mg/kg administrándose el mismo número de veces y a los mismos tiempos (0.0, 3.0, 5.5, 8.0, 11, 24 y 27.5

horas) en los que se presentó el estado diarreico.

En la tabla 7 se presentan los resultados obtenidos en donde ninguno de los animales presentó diarrea, ni lesiones en estómago y duodeno a ningún nivel de dosis administradas, ni tampoco presentaron un comportamiento anormal durante las 30 horas que duró este experimento, por lo que el estado diarreico se puede atribuir a una interacción de los extractos de Ticuiliche con la Indometacina y la Histamina administradas para la inducción de la úlcera.

VIII. CONCLUSIONES

Se realizó la evaluación de la actividad antiulcerosa de Cancerina (*Hemiangium excelsum*) y Ticuiliche (*Hedeoma drummondii*), utilizando modelos de secreción gástrica e inducción de úlcera gástrica y duodenal en animales de laboratorio, encontrándose que únicamente la Cancerina (*H. excelsum*) presentó un efecto antiulceroso e inhibitorio de la secreción de ácido gástrico liberado.

El extracto acuoso de la corteza de la raíz de la Cancerina (*H. excelsum*) presentó un efecto inhibitorio sobre la secreción de ácido gástrico en modelos de animales de laboratorio.

El extracto acuoso de la Cancerina (*H. excelsum*) presentó un efecto antiulcerogénico gástrico y duodenal en los modelos empleados.

El extracto acuoso de Ticuiliche (*H. drummondii*) no presentó un efecto inhibitorio sobre la secreción de ácido gástrico, ni un efecto antiulcerogénico gástrico ni duodenal,

El extracto acuoso de Ticuiliche (*H. drummondii*) no presentó ningún síntoma de toxicidad hasta una dosis de 800 mg/kg de peso administrado cada 2.5 horas.

El estado diarreico presentado por el extracto acuoso de Ticuiliche (*H. drummondii*), se puede atribuir a una interacción con los agentes ulcerogénicos,

Indometacina-Diclorhidrato de Histamina.

Los resultados obtenidos con el extracto acuoso de Cancerina (*H. excelsum*), indican que tiene valor el uso de esta planta en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de las úlceras.

Las modificaciones hechas al modelo propuesto por Takeuchi, que consistieron en la vía de administración, la dosis y el número de dosis en Indometacina e Histamina, resultaron adecuadas para la evaluación del efecto antiulcerogénico gástrico y duodenal.

Los métodos utilizados para la evaluación del efecto sobre la secreción gástrica y úlcera gástrica resultaron adecuados para realizar esta investigación.

IX. RECOMENDACIONES

Evaluar la actividad antiulcerosa con los extractos hidroalcohólicos de la Cancerina y del Ticuiliche.

Evaluar la actividad antiulcerogénica de la Cancerina y del Ticuiliche a diferentes niveles de concentración de los extractos acuosos.

Realizar estudios de toxicidad con los extractos acuosos de la Cancerina, a la dosis administrada en este trabajo y a mayores dosis.

Desarrollar un método para poder evaluar un estudio curativo de la úlcera péptica, determinando el tiempo de la evaluación y controlando el alimento que consumen las ratas.

Realizar estudios curativos, tanto de úlcera duodenal como de úlcera gástrica con el extracto acuoso de la Cancerina.

Encontrar el parámetro que sea más representativo del daño de la úlcera tanto en estómago como en duodeno, ya sea considerando únicamente la longitud de la lesión, el área de la lesión o por medio de un factor de profundidad de las mismas.

Experimentar con otros fármacos utilizados en el tratamiento de las úlceras (por ejemplo Ranitidina), para tener un mejor control positivo.

REFERENCIAS

- Aguwa, C.N. y Mittlal, G.C., (1981); "Activity anti-ulcer of extract acuos of *Renacantha stausii* from Cimetidina anti-ulcer gastric."
Eur. J. Pharmacol. 74 (2-3):215-219.
- Akerele, O., (1988); "Medicinal Plants and primary health care: an agenda for action." Fitoterapia. 59(5):355-363.
- Alcorn, J.B., (1984); Huastec Mayan Ethnobotany. University of Texas Press, Austin. Pp. 664.
- Al-Meshal, I.A., Parma, N.S., Tariq, M. y Ageel, A.M., (1985) "Gastric anti-ulcer in rats of *Trigonella foenum-graecum* (Hu-Lu-Pa)." Fitoterapia. 56(4):232-235.
- Avalos, A.A. y Díaz, M.Q., (1984); "Influence of extracts from leaves and steam of in *Bidens pilosa* in experimental ulcerogenesis in rats."
Rev.Cub.Farm. 18 (2):143-150.
- Bannerman, H., (1977); "La medicina tradicional en el programa de la OMS. Crónica de la OMS, 31, 11, Ginebra, Suiza, pp. 479-480.
- Bannerman, H., (1980); "Organization and cooperation for medicine: same guide for research and studies"
J. of Ethnopharmacology. 2 :182-192.
- Bays, D.E. y Finch, H., (1990); "Inhibitors of Gastric Acid Secretion." Natural Products Reports. 409-445.
- Bertaccini, G. y Coruzzi, G., (1985); "Pharmacology of the treatment of peptic ulcer disease."
Dig.Dis.Sci. 30 (11 suppl.):435

- Bettarello, A., (1985); "Antiulcer the therapy past to present." Dig. Dis. Sci. 30 (11 Suppl.) :365-425.
- Burbage, L.y Wells, J., (1983); Plantas Medicinales. Incremento de las prespectivas en la industria farmacéutica. Forum de Comercio Internacional, 19(2):26-32.
- Bright, P., Habte, T., Yirgou, B. y Benjamin, J., (1988); "Prostaglandins H₂-receptor antagonista an peptic ulcer disease ." Drug. 35 (3 suppl):1-9
- Cho, K.H., Chung, K.S., Kim, S.J., Lee, T.H. y Yoon, C.M., (1981); "Clinical experences of Me decassol (Centella asiatica) in the treatment of peptic ulcer." Korean.J.Gastroenterol. 13 (1):49-56. (Med.Arom.Plant.Abst. 1982)
- Chung, J.M. y Chung, K.S., (1981); "Expereince of application of Centella asiatica in patiens of peptic ulcer." Korean J. Gastroenterol. 13 (1):41-48. (Med. Arom. Plant. Abst. 1982.)
- Coordinación General del Plan Nacional de Zonas Deprimidas y Grupos Marginados (COPLAMAR), (1982); Necesidades esenciales en México. Situación actual y perspectivas para el año 2000. México, D.F. Siglo XXI Editores.
- Correl, D.S. y Johnston, M.C., (1970); Manual of the Vascular Plants of the Texas. A serial of botanical studies. Vol. 6. Ed. Cyrus Longworth Lundell, Texas, 1380.
- Dahanuka, S.A., Date, S.G. y Karandika, S.M., (1983); "Citoprotective effect of Terminalia chebula y Asparagus racemosus on gastric mucosa." Indian.Drug. 20 (11):442-445.

- Del Amo, R.S., (1979); Plantas medicinales del Estado de Veracruz, Instituto Nacional de Investigaciones sobre Recursos Bióticos, Jalapa, Veracruz 36, 118.
- Díaz, G.L., (1974); Índice y Sinonimia de las Plantas Medicinales de México, IMEPLAN, México.
- Dragstedt, L.R., (1967); "Gastric secretion test." Gastroenterology. 57, 587-589.
- Escobedo, J., Escanilla, C.J.A., López, C.M. y Fajardo, G.A., (1987); "Principales características epidemiológicas de la mortalidad por Úlcera péptica en México 1930-1980." Salud pública de México 29 (3):219-225.
- Espejo, G.O. y Noguez, N.A., (1990); "Fármacos utilizados en el tratamiento de las úlceras pépticas. Revisión bibliográfica". Rev.Mex.CienciasFarm. 21(3):33-38.
- Espinoza, J.A., (1985); Tesis, Licenciatura; Plantas Medicinales de la Huasteca Hidalguense. Facultad de Ciencias UNAM, México.
- Esquivel, E. y Ugalde, V.A., (1987); "Protective effect on rat gastric mucosa of the Mucopolisaccharide of *Triunfetta semitriloba*." Fitoterapia. 58 (4):268-270.
- Estrada, E., (1986); Jardín Botánico de Plantas Medicinales. Maximino Martínez. Universidad Autónoma Chapingo.
- Estrada, L.E., (1990); Perspectiva Interdisciplinaria en la Investigación Etnobotánica a partir del Servicio: Plantas Medicinales en E. Estrada (editor) Plantas Medicinales de México. Introducción a su Estudio. 2a Ed. Universidad Autónoma Chapingo.
- Estrada, E., Navarrete, A. y Reyes, B., (1991); Programa Plantas Medicinales de la Universidad Autónoma Chapingo. Primer Congreso de Agronomía en la UACH. 22-26 de Abril.

- Ezaki, N., Kato, M., Takizawa, N., Morimoto, S., Nonaka, G.I. y Nishioka, I., (1985); "Pharmacological studies on *Linderae umbellatae* Ramus. IV. Effects of condensed tannin related compounds on peptic activity and stress induced gastric lesions in mice." Planta Médica. 52(1), 34-38.
- Farnsworth, R.N., Akerele, O., Bingel, S.A., Soejarto, D.D. y Guo, Z., (1989); "Las plantas medicinales en la terapéutica". Bol. of Sanit. Panam. 107(4):314-329.
- Firmage, D.H. y Irving, R., (1979); "Effect of development on monoterpene composition of *Hedeoma drummondii*". Phytochemistry. 18 (11), 1827-9.
- Ganong, F.W., (1986); FISILOGIA MEDICA .10a. Ed. El Manual Moderno, México, D.F.
- Ghosal, S. y Saini, K.S., (1984); "Sitoindosides I and II, two new anti-ulcerogenic stery-acyl-glucosides from *Musa paradisiaca* ". J. Chem. Res. (4 suppl):110-111
- Goel, R.K., Chakrabit, A. y Sanyai, A.K., (1985); "The effect of biological variables on the antiulcerogenic effect of vegetable plantain banana." Planta Medica, 52(2):85-88.
- González, E.M., (1984); Las Plantas Medicinales de Durango. Inventario Básico IPN Dirección de Graduado e Investigación.
- Guth, P.H., (1973); "Experimental production of peptic ulcer." Gastroenterology. 64, 1187-1188.
- Heywood, V.H., (1985); Las Plantas con Flores. Ed. Reverte, S.A.
- Holzer, P. y Sametz, W., (1986); "Gastric Mucosal Protection Against Ulcerogenic Factors in the rat mediated by Capsaicin-Sensitive Afferent Neurons". Gastroenterology. 91(4):975-978.

- Istudor, V., Cristea, A. y Lupuleasa, D., (1981); "Study of new formulas for gastric teas." Farmacia (Bucharest) 24 (1):49-54. (Med. Arom. Plant. Abst. 1982 4(3):199.)
- Janganavar, S.L., Amrutraj, G. y Seethelaksmi, R. (1986); "Anti-ulcer activity of *Benincasa cerifera* savi fruit (ashpunkin) in Shay rats." Simposium. (Med. Arom. Plant. Abst. 1986, 8(2):181.)
- Jerzy, G.B., (1970); Progresos en Gastroenterología. Vol. I. Ed. Científico médica. Barcelona.
- Kato, M., Sato., Ezaki, N., Kojima, S., Kinoshita, G. y Komats, S., (1982); "Pharmacological studies on *Linderae umbellatae* Ramus. II. effect of crude extracts of *L. umbellatae* Ramus on digestive system". Shoyakuyaku Zasshi 36 (2):134-138. (Med. Arom. Plant. Abst. 1982 4 (2):455.)
- Korolkovas, A. y Burchkhalter, J.H., (1978); COMPENDIO ESENCIAL DE QUIMICA FARMACEUTICA Ed. Reverté, España.
- Lam, S.K., (1984); "Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer". Clin. Gastroenterol. 13:24-49.
- Lamy, Ph. y Zolla, C., (1978); La etnobotánica en relación con los problemas de salud en México. Medicina Tradicional. 11 (5):19-35.
- Lanza, F.L., (1984); "Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory agents". Am. J. Med. 77:19-24.
- Lee, S.P., (1982); "A potencial mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate". Scand. J. Gastroenterol. 17: 17-21 suppl.

- López, C.R., (1989); Tesis, Licenciatura. Estudio Fitoquímico preliminar de *Hippocratea excelsa*. Facultad de Química. UNAM.
- Lozoya, L.X., (1989); "La medicina tradicional en la realidad político-social de México". Ciencias 14:27-33.
- Magous, R. y Bali, J., (1983); "Evidence the proglumide and benzotrit antagonize secretagogue stimulation of isolated a gastric parietal cells" Regulatory peptides, 73(3):233-241.
- Malfertheiner, P., (1988); "Rule of infection in gastroduodenal pathology". Scand. J. Gastroenterol. 23(142 suppl.):7-8.
- Martínez, E., (1988); Segundo Coloquio de Medicina Tradicional. "Un saber en recuperación". ENEP Zaragoza, UNAM, México, 59-62.
- Martínez, M., (1987); Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Mexicanas. Fondo de Cultura Económica, México.
- Martínez, M., (1969); Plantas Medicinales de México. 5a Ed. Botas, México, D.F.
- Matsuda, H., Yakuga, K. y Sashi., (1984); "Pharmacological study on *Panax ginseng*. II. Effects of red ginseng on the experimental gastric-ulcer". Yakuga. Zashi. 104(15):449-453. (Med. Arom. Plant. Abst. 1985, 7(1-3):219-220.)
- Mendieta, R.M. y Amo, S.R., (1981); Plantas Medicinales del Estado de Yucatán, Instituto de Investigaciones Sobre Recursos Bióticos, Xalapa, Veracruz. México.
- Misiewicz, J., (1988); "Effects of pirenzepine prostaglandin analogues and omeprazol an gastric function". Scan. J. Gastroenterol. 23(153 suppl.):2-14.

- Moursi, S.A. y Al-Khatib, IMIT., (1984); "Effect of *Melia azedarach* fruits on Gipsing-restraint stress-induced ulcers in rats". Jap. J. Pharmacol. 36(4):527-533. (Med. Arom. Plants. Abst. 1984 6(1).)
- Nagashima, R., (1981); "Mechanism of action of sucralfate". J. Clin. Gastroenterol. 3:117-127.
- Navarrete, A., (1988); "El estudio Químico de las plantas medicinales mexicanas". Memorias del segundo coloquio de Medicina Tradicional. 199-204.
- Navarrete, A., Niño, D., Reyes, B., Sixtos, C., Aguirre, E. y Estrada, E., (1990); "On the hypocholesteremic effect of *Eryngyum heterophyllum*". Fitoterapia. 61(2):182-184.
- Navarrete, A., Reyes, B., Sixtos, C., Silva, A., Zamora, R., Cedillo, E. y Estrada, E., (1989); "Evaluación Farmacológica de *Eupatorium aschembornianum* "Axihuitl" en la úlcera experimental". II. Seminario Mesoamericano de Etnofarmacología y II Congreso Nacional de Medicina Vegetal Popular, Universidad de Costa Rica, 53-55.
- Navarrete, A., Reyes, B., Silva, A., Sixtos, C., Islas, V y Estrada, E., (1990); "Evaluación farmacológica de la actividad antiulcerosa de *Amphytergium adstringens* (Cuachalalate). Rev. Mex. Ciencias Farm. 21(3)28-32.
- Nippon, S., (1985); Patente, Japan Kokai Tokkyo Kobu, JP.58.57.398 (Cl. C0759/00), 19831 16 pp. (Med. Arom. Plants. Abst. (1985)).
- Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUUDI), (1983); Desarrollo de Fármacos basados en plantas medicinales. ONUUDI, ID/WG 393(11):1-24.

- Organización Mundial de la Salud (OMS), (1988); Informe de la Conferencia internacional sobre atención primaria de salud Alma-Ata, URSS, 6-12 de septiembre de 1988, 1-7.
- Palacios, J., Mata, R. y López, R., (1989); "*Hippocratea excelsa* (Hippocrateaceae) a new source of trans polyisoprene". Economyc. Botany. 43(4):508-509.
- Paredes, C.A., (1973); "Aromatic plants species of Ecuador". Politecnia 3(1):163-170.
- Parmar, N.S., Tariq, M., Alyhya, M.A., Ageel, A.M. y Alsaid, M.S., (1986); "Evaluation of *Aloe vera* leaf exudate and gel for gastric and duodenal antiulcer activity". Fitoterapia. 57(5).
- Penso, G., (1980); The role of medicinal WHO in the selection and characterization of medicinal plants (vegetable drugs)". J. of Ethnopharmacology. 2, 183-188.
- Pym, B., Sandstad, J., Seville, P., Byth, K., Middleton, W.R., Talley, N.J. y Piper, D.W., (1990); "Cost-effectiveness of Cimetidine Maintenance Therapy in Chronic Gastric and Duodenal Ulcer". Gastroenterology. 99(1):27-35.
- Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. y Badalamentii, J.N., (1974); "Cysteamine-Induced Duodenal Ulcers: A new model to test Antiulcer agents". Digestion. 11, 199-214.
- Robledo, T.J.C., (1989); Tesis, Licenciatura. Actividad de cuatro polvos minerales e *Hippocratea excelsa* en el combate de la plaga de insectos en maíz almacenado en Cárdenas Tabasco. Departamento de Parasitología, UACH.
- Rotter, J.I. y Rimoin, D.L., (1977); "Peptic ulcer disease a heterogeneous group of disorders". Gastroenterol. 73, 604-607.

- Rotter, M-D., (1981); "The Genetic of Gastritis and Paptic Ulcer". J. Clin. Gastroenterol. 3, 35-43.
- Said, I., Gil, G.P. y Zárate, L., (1984); Métodos Estadísticos. Un Enfoque Interdisciplinario. Ed. Trillas. México.
- Samloff, I., O-dell, C., (1985); "Inhibition of Peptic activity by sucralfate". Am. J. Med. 79, 15-18.
- Salena, B. y Hunt, R., (1987); "The limitations of current therapy in peptic ulcer disease". Clin. Env. Med. 10(3):171-177.
- Shay, H., Sun, D.C.H. y Gruenstein, M., (1954); Gastroenterology. 25, 906.
- Shorrock, J.C., Prescott, J.T. y Rees, D.W., (1990); "The effects of Indomethacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach". Gastroenterology. 99, 334-339.
- Sherman, R., (1983); "Reduction in serum phosphorous due to sucralfate". Am. J. Gastroenterol. 78, 210-211.
- Smith, A.C., (1940); "The American species of Hippocrateaceae". Brittonia. 3(3):410-417.
- Smith, H.L. y Thier, O.S., (1989); Fisiopatología. Principios Biológicos de la enfermedad. 2a Ed. Panamericana Buenos Aires.
- Sodemán, A.W. y Sodemán, M.T., (1984); Fisiopatología Clínica. Mecanismos de producción de los síntomas. 6a. Ed. Interamericana, México, D.F.
- Spiro, M.D., (1987); "Peptic ulcer is not a Disease-Only a Sign". Editorials. J. Clin. Gastroenterol. 2(6):623.
- Standley, C.P. y Steyermark, A.J., (1949); Flora de Guatemala Fieldiana Botany, Vol. 24 Parte IV. Ed. Chicago Natural History Museum. Pp. 220-221.

- Takeuchi, K., Furukawa, O., Tanako, H. y Okabe, S., (1986); "A new model of duodenal ulcers induced in rats by Indomethacin plus Histamine". Gastroenterology, 90(3):636-645.
- Tamsdan St., Cristeo, E. y Mihele, D., (1981); Farmacía, 29(2):71-75.
- Tamura, T., Fuji, A. y Kobayashi, S., (1985); "Antiulcer effects of Valerian *faurieri*". Jpn. J. Pharmacol. 39(suppl.):164.
- Tariq, M., Ageel, A.M., Parmar, N.S. y Al-meshal, I.A., (1984); "The Pharmacological investigation of the Saudi Arabia variant *Catha edulis* (Khat)". Fitoterapia, 55(4):195-199.
- Tariq, M., Parma, N. y Ageel, A., (1987); "Gastric and duodenal antiulcer and cytoprotective effects of proglumide in rats". J. Pharmacol. EXP. Ther. 241(2):602-607.
- Tempesta, E., (1980); "Evaluation of local resource in traditional medicine". J. of Ethnopharmacology, 2, 163-166.
- Thomas, M., Litle, F. y Jackson, H., (1985); Métodos estadísticos para la investigación en la agricultura. Ed. Trillas, México, 59-77.
- Thomson, A. y Mohachai, V., (1987); "Pharmacological Management of patients with peptic ulcer disease: prospects for the late 1980's". Clin. Inv. Med. 10(3):152-170.
- Valadez, N.S., (1989); Síndromes Gastroenterológicos más frecuentes en México. Etiofisiopatogenia. ENEP Iztacala UNAM.
- Villalobos, P.J., (1985); Gastroenterología Vol. I, 2a. Ed. Méndez Oteo, México.

- Villalobos, P.J., Menéndez, V., Tanimoto, M. y Guerrero, A., (1960); "Ulceras pépticas en el Hospital de enfermedades de la nutrición". Rev. Inv. Clin. 12, 429-448.
- Voitenko, G.N., Lipkan, G.N., Maksyutina, N.P. y Lebedev-kosov. V.I., (1983); "Effects of plantaglucide from the leaves of *Plantago asiatica* L. on experimently induced gastric dystrophies". Rastit. Resur., 19(1):103-107. (Med. Arom. Plant. Abst., 1982 4(3):199.)
- Watanabe, H., Watanabe, K., Shimadzu, M., Kikuchi, T. y Liu, Z., (1986); "Anti-ulcer effects of steroidal alkaloid extracted from *Pachysandra terminalis*". Planta medica., 1, 56-58.