

39  
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

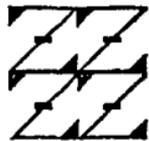
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

ENSAYO BIODIRIGIDO DE LA ACCION  
CITOPROTECTORA DEL EXTRACTO METANOLICO DE  
*Hemilangium excelsum* (Cancerina).

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
ELIZABETH NARIÑAN MEDINA

U N A M  
POR  
ZARAGOZA



LO HUBIMOS  
POR  
DE NUESTRA REFLEXION

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1984



## **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.

**JURADO ASIGNADO:**

<b>PRESIDENTE</b>	<b>Q.F.I. ESTELA VALENCIA PLATA</b>
<b>VOCAL</b>	<b>M. en C. ANDRES NAVARRETE CASTRO</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>Q.F.B. JOSE A. ROJAS ZAMORANO</b>
<b>SUPLENTE</b>	<b>Q.F.B. VALENTIN ISLAS PEREZ</b>
<b>SUPLENTE</b>	<b>M. en C. EVANGELINA LOPEZ NIETO</b>

**SITIO EN DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

**LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES, AREA DE QUIMICA DEL  
DEPARTAMENTO DE PREPARATORIA AGRICOLA, UNIVERSIDAD AUTONOMA  
CHAPINGO.**

**FES ZARAGOZA UNAM, MEXICO D. F., 1994.**

**SUSTENTANTE:**

**ELIZABETH NARIÑAN MEDINA**

**DIRECTOR DEL TRABAJO:**

**M. en C. ANDRES NAVARRETE CASTRO.**

**D E D I C A T O R I A**

**A MIS PADRES :**

**JOSE MANUEL Y ALFONSINA**

**POR BRINDARME EL APOYO Y LA OPORTUNIDAD DE SUPERARME, PERO  
SOBRE TODO POR CONTAR CON SU AMISTAD.**

**A MIS HERMANAS:**

**MIRI, ANEL Y PERLA.**

**Y A TODOS AQUELLOS QUE DE ALGUNA MANERA ME APOYARON.**

## A G R A D E C I M I E N T O S

SE AGRADECE EN ESPECIAL AL M. en C. ANDRES NAVARRETE CASTRO POR SU VALIOSO APOYO E IMPORTANTES CONSEJOS QUE HICIERON POSIBLE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

POR LAS FACILIDADES BRINDADAS AL USAR SUS INSTALACIONES SE AGRADECE A LA UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO, EN PARTICULAR AL AREA DE QUIMICA DEL LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES, EN DONDE SE REALIZO ESTE TRABAJO.

SE AGRADECE A LOS INTEGRANTES DEL LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES, EN ESPECIAL A SARA MARTINEZ Y EVA GONZALEZ POR EL APOYO Y LA AMISTAD QUE ME BRINDARON.

## INDICE

	Pag.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
I. FUNDAMENTO TEORICO.	
1. Úlcera.	4
1.1. Patogenia.	4
1.1.1. Factores de defensa de la Mucosa.	5
1.1.2. Factores agresivos para la Mucosa gastroduodenal.	6
1.1.3. Genética.	7
1.2. Cuadro Clínico.	7
1.3. La Úlcera en México.	8
1.4. Inducción de úlcera con etanol.	9
2. Fármacos empleados en la terapia curativa de la úlcera péptica.	11
2.1. Antiácidos.	11
2.2. Antisecretores.	12
2.2.1. Anticolinérgicos.	13
2.2.2. Antihistamínicos.	13
2.2.3. Inhibidores enzimáticos.	17
2.2.4. Antagonistas de la gastrina.	17
2.3. Citoprotectores.	18
2.3.1. Sucralfato.	19
2.3.2. Carbenoxolona.	23
2.3.3. Sales de bismuto.	23
2.3.4. Prostaglandinas.	25
2.3.4.1. Análogos de las prostaglandinas.	26
2.3.5. Citoprotección prostaglandina-independiente.	27
2.3.6. Sulglicótido.	28
2.3.7. Esaprazol.	29
2.3.8. Alginato.	29
3. La dieta como tratamiento curativo de la úlcera péptica.	30

4.	Importancia de las plantas medicinales.	30
4.1.	Uso de las plantas medicinales.	31
4.2.	Plantas medicinales con efecto antiulceroso.	32
4.3.	Plantas medicinales mexicanas utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica.	32
5.	Generalidades de la planta en estudio.	34
5.1.	Aspectos generales de la Cancerina ( <i>Hemiangtium excelsum</i> ).	
5.1.1.	Sinonimia.	34
5.1.2.	Nombres vulgares.	35
5.1.3.	Descripción.	35
5.1.4.	Distribución geográfica.	36
5.1.5.	Fitoquímica.	36
5.1.6.	Usos terapéuticos.	37
5.1.7.	Estudios farmacológicos.	37
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	38
III.	OBJETIVOS.	
1.	Objetivo General.	39
2.	Objetivos Particulares.	39
IV.	HIPOTESIS.	40
V.	MATERIAL Y METODOS.	
1.	Material y equipo.	
1.1.	Material.	
1.1.1.	Material de laboratorio.	41
1.1.2.	Material Biológico.	41
1.1.3.	Material vegetal.	41
1.2.	Equipo.	41
1.3.	Reactivos.	42
1.4.	Fármacos.	42
2.	Metodología.	
2.1.	Material vegetal.	43
2.2.	Preparación de los extractos.	
2.2.1.	Preparación del extracto acuoso.	43
2.2.2.	Preparación del extracto metanólico.	43
2.3.	Animales de laboratorio.	45

2.4. Inducción de Úlcera con una dieta exclusiva de glucosa.	45
2.5. Administración de tratamientos.	45
2.6. Inducción de Úlcera con etanol.	47
2.7. Inducción de Úlcera con ácido clorhídrico 0.6 N.	47
2.8. Inducción de Úlcera con ácido acetilsalicílico acidificado con ácido clorhídrico 150mM.	47
2.9. Cálculo del índice de lesión.	50
2.10. Análisis estadístico.	50
VI. RESULTADOS.	52
VII. ANALISIS DE RESULTADOS.	78
VIII. CONCLUSIONES.	82
IX. SUGERENCIAS.	83
X. BIBLIOGRAFIA.	84

## INDICE DE DIAGRAMAS

	Pag.
DIAGRAMA 1. Procedimiento del fraccionamiento para el ensayo biodirigido del extracto metanólico de Cancerina.	44
DIAGRAMA 2. Efecto citoprotector del extracto acuoso de Cancerina.	46
DIAGRAMA 3. Efecto citoprotector del extracto metanólico de Cancerina.	48
DIAGRAMA 4. Efecto citoprotector de la fracción butanólica (HCl).	49
DIAGRAMA 5. Efecto citoprotector de la fracción butanólica (Aspirina).	51

INDICE DE FIGURAS.

	Pag.
Figura 1. Estructuras químicas de fármacos antihistamínicos.	14
Figura 2. Estructuras químicas de fármacos citoprotectores.	20
Figura 3. Efecto citoprotector del extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de la raíz de Cancerina por el método de inducción de úlcera con glucosa.	54
Figura 4. Curva dosis-respuesta del efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a diferentes dosis (93.75, 187.5, 375, 750, 1500 y 3000 mg/Kg).	56
Figura 5. Efecto citoprotector de la fase soluble e insoluble en agua del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a una dosis de 750 mg/Kg.	59
Figura 6. Efecto citoprotector de las particiones obtenidas de la fracción acuosa del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina (F. Acuosa 750mg/Kg, F. butanólica 450mg/Kg, R. acuoso 225mg/Kg, F. acetato de etilo 75mg/Kg).	61
Figura 7. Efecto citoprotector de la fracción acuosa del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a diferentes dosis (16.6, 50, 150, 450, 1350 mg/Kg). Los resultados se comparan contra el efecto del Pepto Bismol®.	63
Figura 8. Efecto citoprotector de la fracción acuosa del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a diferentes dosis (16.6, 50, 150, 450, 1350 mg/Kg). Los resultados se comparan contra el efecto del Melox®.	64
Figura 9. Efecto citoprotector de las particiones obtenidas de la fracción no soluble en agua del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a una dosis de 750 mg/Kg.	67

- Figura 10. Efecto citoprotector de las particiones obtenidas de la fracción acetónica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina (F. butanólica 450 mg/Kg, R. acuoso 225mg/Kg, F. acetato de etilo 750mg/Kg). 69
- Figura 11. Efecto citoprotector de la partición butanólica obtenida de la fracción acetónica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a diferentes dosis (16.6, 50, 150, 450, 1350 mg/Kg). Los resultados se comparan contra el efecto del Pepto Bismol®. 71
- Figura 12. Efecto citoprotector de la partición butanólica obtenida de la fracción acetónica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a diferentes dosis (16.6, 50, 150, 450, 1350 mg/Kg). Los resultados se comparan contra el efecto del Melox®. 72
- Figura 13. Efecto citoprotector de la partición butanólica obtenida de la fracción acetónica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a diferentes dosis (50, 150, 450, 1350 mg/Kg), evaluado por el método de inducción de úlcera con HCl 0.6 N. 74
- Figura 14. Efecto citoprotector de la partición butanólica obtenida de la fracción acetónica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a diferentes dosis (50, 150, 450 mg/Kg), evaluado por el método de inducción de úlcera con ácido acetil salicílico (200 mg/Kg) en HCl 150 mM. 77
- Figura 15. Curva ponderal del desarrollo de la úlcera con glucosa al 10% (P/V) en la evaluación del extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de la raíz de Cancerina. 79

## INDICE DE TABLAS

	Pag.
TABLA I. Plantas medicinales utilizadas como antiulcerosos que cuentan con algún estudio farmacológico.	33
TABLA II. Índice de úlcera obtenido por la inducción de las lesiones contra una dieta de glucosa en presencia del extracto acuoso al 4% (P/V).	53
TABLA III. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto en presencia del extracto metanólico.	55
TABLA IV. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto en presencia de las fracciones soluble e insoluble en agua.	58
TABLA V. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto en presencia de las particiones de la fracción acuosa.	60
TABLA VI. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto en presencia de la fracción acuosa del extracto metanólico.	62

- TABLA VII. Índice de ulcera obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto en presencia de las fracciones obtenidas del extracto metanólico. 66
- TABLA VIII. Porciento de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto en presencia de las particiones de la fracción acetónica. 68
- TABLA IX. Porciento de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto en presencia de la partición butanólica de la fracción acetónica. 70
- TABLA X. Porciento de protección obtenido por la inducción de las lesiones con ácido clorhídrico 0.6N en presencia de la partición butanólica de la fracción acetónica. 73
- TABLA XI. Porciento de protección obtenido por la inducción de las lesiones con ácido acetilsalicílico acidificado con HCl 150mM en presencia de la partición butanólica de la fracción acetónica. 76

## RESUMEN

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 en muchos poblados de menos de 500 habitantes.

Con el objetivo de continuar con el estudio de los tratamientos terapéuticos utilizados en la medicina tradicional mexicana se realizó la evaluación de la actividad citoprotectora del extracto metanólico de *CANCERINA* (*Hemiangium excelsum*) por medio de un ensayo biodirigido, empleándose para ello diferentes modelos de inducción de Úlcera (glucosa, etanol, aspirina acidificada y ácido clorhídrico). Se encontró que la fracción proveniente de n-butanol presentó un mayor efecto citoprotector a una dosis de 450mg/Kg de peso en la mayoría de los modelos empleados.

## INTRODUCCION

La medicina es una manifestación de la cultura de un pueblo y existen en el mundo un gran número de medicamentos (Lozoya, 1989). En México, como parte de nuestra cultura existe la medicina tradicional, en la que se utilizan plantas y animales con fines curativos.

Los problemas de salud en México 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, *et al.*, 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, *et al.*, 1978; Estrada, 1986; Burbage, *et al.*, 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, del 0.1% en 1930 a un 0.6% para 1980 (Escobedo, *et al.*, 1987).

Las plantas medicinales juegan un papel muy importante en nuestra nación; 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 en donde los medicamentos de patente son menos accesibles (Navarrete, 1989).

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, Huilocuahuitl, Col, Menta, Ticuiliche, Tlaltichinole, Zábila, entre otras que se utilizan en regiones específicas de la República Mexicana (Navarrete, et al., 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 en la actividad de la mayoría de tales plantas, es por esto que en el presente trabajo se realizó la evaluación de la actividad citoprotectora del extracto metanólico de Cancerina (*H. excelsum*) en animales de laboratorio por medio de un ensayo biodirigido.

## I. FUNDAMENTO TEORICO

### 1. ULCERA.

Por definición la úlcera es una discontinuidad en la mucosa epitelial que se extiende a través de la lámina *Muscularis mucosae* en las partes del tubo digestivo expuesto al jugo gástrico. En tanto que las alteraciones restringidas sólo 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).

#### 1.1. Patogenia

El desarrollo de la úlcera péptica es el resultado de una zona de necrosis localizada y digestión del revestimiento del tubo digestivo. Esto deja una zona de la mucosa desnuda de moco, 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 esta 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 el duodeno (Sodeman y Sodeman, 1984).

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).

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, se caracterizan generalmente, 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 (Sodeman y Sodeman, 1984; Smith y Thier, 1989; Valadez, 1989).

#### 1.1.1. Factores de defensa de la mucosa gastroduodenal.

El moco gástrico es una barrera defensiva contra elementos potencialmente dañinos, éste presenta las siguientes propiedades: firme adherencia al epitelio, impermeabilidad general a agentes químicos, impermeabilidad específica a la pepsina, propiedades de absorción y acción amortiguadora. La aplicación de salicilatos, etanol y sales biliares, sobre la mucosa rompen ésta defensa epitelial (Sodeman y Sodeman, 1984; Valadez, 1989).

Habitualmente, la capa mucosa se elimina continuamente y al mismo tiempo se sustituye 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).

### 1.1.2. 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 del 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 Sametz, 1986).

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

Cabe señalar que la infección por *Campylobacter pylori* se asocia al padecimiento de gastritis crónica y úlcera gastroduodenal (Malfertheiler, 1988).

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 reproducción de la célula epitelial o por aumentar la secreción de ácido (Shorrock, et al., 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).

### 1.1.3. 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 los primeros 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 los más conocidos los desórdenes autosómicos dominantes, síndrome de adenomatosis endocrino múltiple tipo I, que se caracteriza por adenomas pancreáticos, paratiroides y pituitarios. El adenoma pancreático por secreción de gastrina tiene como resultado una úlcera severa denominada Síndrome Zollinger-Ellison. También se han encontrado tumores endocrinos, gastrinoma del páncreas, mastocitosis sistémica, que aumenta la incidencia de úlcera (Rotter, 1981).

### 1.2. 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 (Valadez, 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).

También se presentan 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 éxtasis 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 casos de hipersecreción del mismo (Valadez, 1989; Jerzy, 1970).

### 1.3. La Úlcera en México.

En México, la úlcera péptica no constituye un problema mayor como causa de mortalidad en general, sin embargo, 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, *et al.*, 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 fue Campeche (Escobedo, et al., 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 fue entre los 41 y 50 años (Villalobos, et al., 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).

#### 1.4. Inducción de Úlcera con etanol.

Los alcoholes son sustancias químicas que solubilizan a los lípidos, estos son miscibles con agua y penetran rápidamente en los tejidos suaves, como la mucosa gástrica. Existe una correlación positiva entre la solubilidad lipídica y la absorción de fármacos dentro del estómago pero la acción erosiva de los alcoholes primarios (ejemplo: Metanol, Etanol, Propanol, Butanol), no se relaciona con su solubilidad lipídica (Szabo y Golberg, 1990).

Muchas de las soluciones concentradas de alcohol son hiperosmóticas, y estas han sido consideradas como uno de los factores que causan mayor daño en la mucosa. Un estudio de la relación estructura-actividad indicó que no existe correlación entre la osmolaridad y la habilidad de los alcoholes en la inducción del daño microvascular y de las lesiones hemorrágicas en la mucosa gástrica de las ratas. Por otro lado, los alcoholes primarios incrementan la fluidez de la membrana y éste puede ser el efecto bioquímico

en su acción gastrotóxica (Szabo y Golberg, 1990).

Las lesiones en la mucosa gástrica inducidas por etanol, son causadas aparentemente por un efecto directo provocado por la penetración del alcohol, y la modulación indirecta de la liberación de productos vasoactivos y otros tejidos o células sanguíneas (Szabo y Golberg, 1990).

El alcohol incrementa la permeabilidad de la mucosa gástrica a los iones y macromoléculas y causa la difusión-inversa (diffusion-back) de iones hidrógeno y un incremento en la concentración del sodio luminal. La secuencia de eventos que provoca los cambios en la permeabilidad es incierta, y la patogénesis más parecida involucra una alteración metabólica (inhibición del transporte de iones sodio) o un efecto físico directo del etanol debido a su solubilidad lipídica (Szabo y Golberg, 1990).

A concentraciones bajas el etanol inhibe la síntesis de moco y la secreción de bicarbonato, probablemente por inhibición directa de la anhidrasa carbónica. A altas concentraciones el etanol promueve la solubilización de la superficie de la mucosa gástrica, disminuye la mucina intracelular con un derramamiento luminal de mucosustancias y la salida de bicarbonato y de electrolitos a través del lumen. El etanol concentrado también causa una destrucción rápida del moco de las células epiteliales con la formación de áreas necróticas, permitiendo la penetración del alcohol y las macromoléculas a través del tejido subyacente, y el daño gástrico puede ser más profundo (Szabo y Golberg, 1990).

En modelos animales, las concentraciones de etanol por arriba del 20% inducen erosiones gástricas múltiples con incidencia, número y severidad incrementada como una función de la concentración del alcohol. El etanol causa el rompimiento de la membrana celular apical y la exfoliación celular, con exposición de la lámina propia en pocos minutos. El etanol absoluto provoca que la membrana lisosomal sea lábil y libere enzimas lisosomales y

citoplasmáticas, las cuales pueden causar muchos de los daños profundos en la mucosa y agudizar el daño directo causado por el alcohol (Szabo y Golberg, 1990).

El etanol induce directa e indirectamente la necrosis extensiva de la superficie de la mucosa gástrica y el daño severo de su zona proliferativa. El etanol concentrado es dañino a la mucosa gástrica a pesar del pH luminal de ahí que no sorprende que la inhibición del ácido no sea un factor de protección contra las lesiones inducidas por el alcohol (Szabo y Golberg, 1990).

El etanol a bajas concentraciones puede estimular la secreción ácida y la liberación del pepsinógeno, inhibiendo su conversión a pepsina (Szabo y Golberg, 1990).

El daño gástrico inducido por etanol está asociado con una reducción en los niveles de los compuestos sulfhidrilos no proteínicos de la mucosa. A concentraciones aproximadas del 40%, el etanol ejerce cambios dosis-dependientes en la microcirculación de la mucosa gástrica, así como el incremento en la permeabilidad vascular, estasis circulatorio, engullimiento y hemorragia focal (Szabo y Golberg, 1990).

## 2. FARMACOS EMPLEADOS EN LA TERAPIA CURATIVA DE LA ULCERA PEPTICA.

Los fármacos que se emplean en el tratamiento de las úlceras pépticas pueden clasificarse en tres grandes grupos: Antiácidos, Antisecretores y Citoprotectores.

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

Estudios recientes (Konturek, et al., 1990) han demostrado que los antiácidos que contienen  $Al(OH)_3$  estimulan los procesos protectores y reparadores en la mucosa gástrica expuesta a irritantes de la misma, como es el caso del etanol tanto en animales como en humanos.

La acción de los antiácidos en la mucosa gástrica es en muchos aspectos similar a las prostaglandinas. Tanto los antiácidos como las prostaglandinas estimulan la secreción de bicarbonato y de moco, provocando la dilatación superficial de los microvasos (Konturek, 1990).

## 2.2. Antisecretores.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran los anticolinérgicos, que son antagonistas de la acetilcolina, de los receptores muscarínicos  $M_1$  los antihistamínicos que son los antagonistas de los receptores  $H_2$  de la histamina.

### 2.2.1. 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 las cuales la pirenzepina **1** (figura 1) es el prototipo (Bays, *et al.*, 1970). 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 Probutine, la Daranzepina y la Telenzepina (Bertaccini y Coruzzi, 1985).

### 2.2.2. Antihistamínicos

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 **2** (figura 1) la cual se ha mostrado es un potente inhibidor de la secreción ácido-gástrica estimulada por la histamina (Burland, *et al.*, 1975). Esta reduce la secreción gástrica basal en pacientes con úlcera duodenal en función de la dosis (Cambielli, M. y Civardi, R; 1991), también se ha demostrado que provoca una disminución en la producción de pepsina, cabe señalar que estudios clínicos han indicado que la Cimetidina previene la

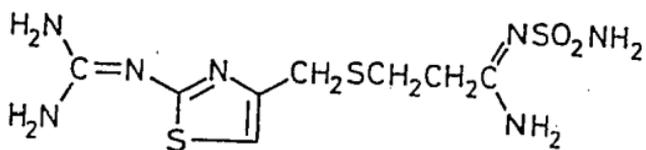
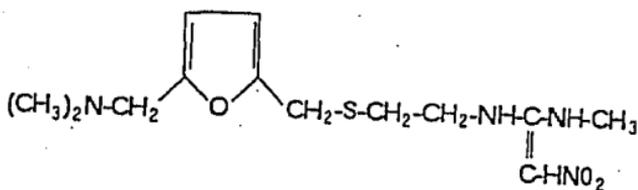
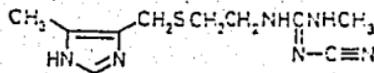
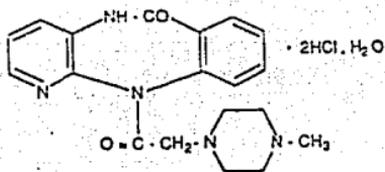
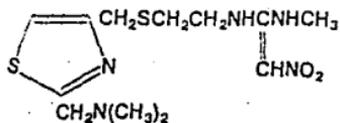
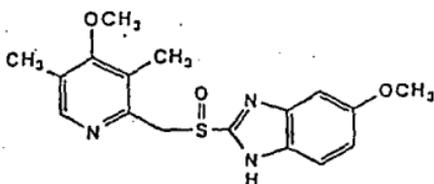


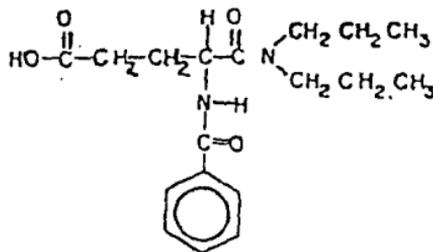
Figura 1. Estructuras químicas de algunos fármacos que actúan como inhibidores de la secreción de ácido gástrico.



5. Nizatidina



6. Omeprazol



7. Proglumida

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

recurrencia de la úlcera gástrica.

La eficacia clínica de la Cimetidina en la terapia de la úlcera péptica parece ser comparable aún con los nuevos antagonistas de los receptores  $H_2$  tales como Ranitidina 3, Famotidina 4 y Nizatidina 5 (figura 1) disponible ya desde hace algún tiempo en el mercado (Espejo y Nogez, 1990; Bays y Finch, 1990; Stalnikowicz-Darvasi, R., 1989; Thomas, J. M., y Misiewicz, G. 1984; Palmer, R. H. *et al.*, 1990; Rodrigo, L., *et al.*, 1989; Lipsy, R. J., *et al.*, 1990).

En el caso de la Cimetidina, los efectos adversos que ha presentado son: desórdenes mentales (principalmente en ancianos), impotencia o pérdida de la libido e incremento de creatinina y transaminasas en el plasma (Espejo y Nogez, 1990). También se conoce que puede aumentar la toxicidad de ciertos fármacos como el diazepam, la warfarina, el propranolol y la teofilina.

La Ranitidina es un fármaco específico para receptores  $H_2$ . Esta inhibe los estímulos de la secreción ácido-gástrica en animales y en el hombre provoca una reducción en el volumen y la acidez del jugo gástrico así como la reducción de la actividad péptica de dicha sustancia. La administración de este tipo de fármacos esta mejor explicada por la disminución de la conversión de pepsinógeno a pepsina y una inhibición de la actividad péptica y un aumento en el pH gástrico (Mills. *et al.*, 1981).

Con la Ranitidina se ha presentado cefalea, fatiga y aumento en los niveles de transaminasa (Thomson y Mohachai, 1987).

La Nizatidina es un fármaco dosis dependiente e inhibe la secreción basal y la estimulación de la secreción ácido gástrica (Pampana y Battaglia, 1991).

La Roxatidina, ésta inhibe la estimulación del adenilato ciclasa por histamina, el efecto de este fármaco es comparable al de la Ranitidina (Canali, *et al.*, 1991).

La Famotidina presenta un antagonismo específico en receptores  $H_2$ , además de la supresión de la secreción ácida de las células parietales ambas a condiciones basales y bajo

estimulación con histamina, pentagastrina, metacolina, dimaprit y la presencia de alimentos (Campoli-Richards y Clissol, 1986; Takagi, *et al.*, 1983). También disminuye la producción de pepsina, pero no tiene influencia en el bicarbonato gástrico (Piatti, 1991).

La famotidina, de la que se asegura está desprovista de efectos antiandrogénicos, presenta solamente efectos adversos leves como estreñimiento (Thomson y Mohachai, 1987).

### 2.2.3. Inhibidores enzimáticos.

Son medicamentos de uso relativamente reciente, tal como el Omeprazol **6** (figura 1), 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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).

### 2.2.4. Antagonistas de la gastrina.

El compuesto que representa a este grupo es la proglumida **7** (figura 1), 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). 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, *et al.*, 1987).

### 2.3. Citoprotectores.

Citoprotección es la propiedad que tienen ciertos compuestos, prostaglandinas principalmente, para proteger varios órganos del aparato digestivo (tracto gastrointestinal, hígado y páncreas) del daño causado por agentes nocivos (Szabo y Goldberg, 1990).

La citoprotección gástrica puede también definirse como una prevención de la hemorragia del daño de la mucosa gástrica, sin la inhibición de la secreción ácida. Esto está relacionado con los sitios y mecanismos de acción, en el primer caso no todo está protegido igualmente, las capas epiteliales superficiales no se conservan al inicio pero son reemplazadas rápidamente por migración adyacente de las células sobrevivientes, y para el segundo caso el proceso está influenciado por varios componentes tales como los factores neuroendócrinos y vasculares (Szabo y Goldberg, 1990).

El fenómeno citoprotector ha sido estudiado principalmente en el tracto gastrointestinal, particularmente en el estómago de rata, donde se han identificado dos tipos de citoprotección: directa y adaptativa (Konturek, 1990).

Se le conoce como citoprotección directa a la protección de la mucosa gástrica (gastroprotección) obtenida por la administración de prostaglandinas exógenas (Konturek, 1990).

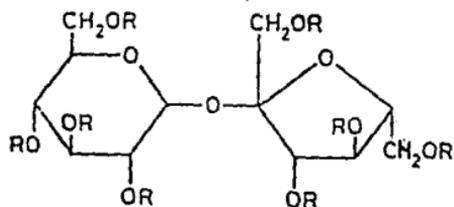
La citoprotección adaptativa, es la gastroprotección

que puede ser inducida no sólo por prostaglandinas, sino también, por la aplicación de diferentes irritantes suaves (etanol de 0 a 20%, NaCl al 5% ó 5 mM de taurocolato), los cuales previenen las lesiones macroscópicas de la mucosa provocadas por agentes necrozantes y estos efectos son parecidos a aquellos inducidos por las prostaglandinas. Este fenómeno se ha denominado así porque se ha demostrado que está mediado por la liberación endógena de prostaglandinas de la mucosa gástrica (Konturek, 1990; Szabo y Goldberg, 1990).

Las prostaglandinas fueron las primeras sustancias denominadas como citoprotectores (Robert, *et al.*, 1979), pero en la actualidad existen algunos otros compuestos que se han clasificado en este grupo por presentar una acción semejante; entre los compuestos incluidos se encuentra el sucralfato, la carbexolona, las sales de bismuto y las prostaglandinas mismas.

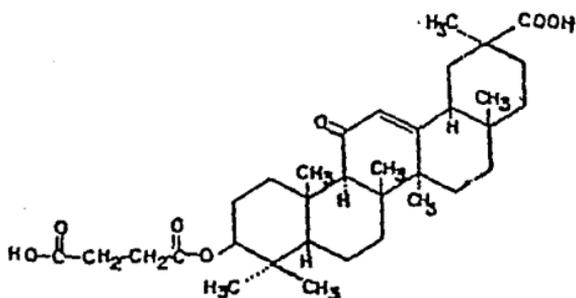
### 2.3.1. Sucralfato 8 (figura 2).

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 cargado negativamente, éste se une parcialmente a la proteína 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 comenzando con la formación de una sustancia viscosa que representa a la forma activa del sucralfato (Nagashima, 1981). La afinidad por la base del cráter es mucho mayor que por la superficie epitelial y es difícil lavar el gel del cráter (Ligumsky, *et al.*, 1984). El sucralfato también inhibe la actividad péptica por acción directa sobre la pepsina y ácidos biliares (Samloff y O-dell, 1985).

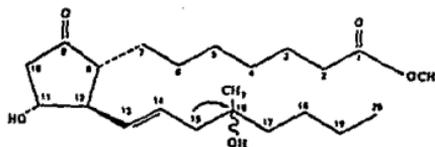


[R is  $\text{SO}_3 (\text{Al}_2 (\text{OH})_2)$ ]

8. Sucralfato

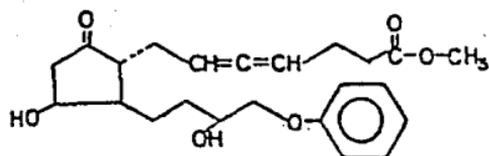


9. Carbenoxolona

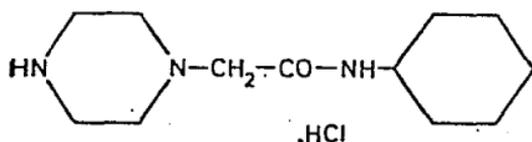


10. Misoprostol

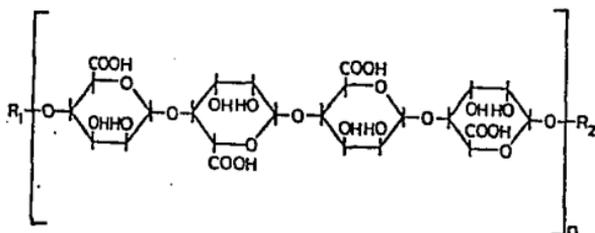
Figura 2. Estructuras químicas de algunos fármacos que actúan como protectores de la mucosa gástrica.



11. Enprostil



12. Esaprazol



13. Alginato

Cuadro 2. Estructuras químicas de algunos fármacos que actúan como protectores de la mucosa gástrica (Continuación).

El sucralfato forma una barrera que impide la actividad del ácido clorhídrico y los ácidos biliares sobre la zona lesionada, además, actúa como antiácido local al liberar iones aluminio en la vecindad de la zona lesionada que tienen capacidad para absorber la pepsina y los ácidos biliares (Esplujes y Esplujes, 1992).

Se ha propuesto que el sucralfato estimula la formación de prostaglandinas por la mucosa gástrica ejerciendo así una acción citoprotectora (Ligmusky, *et al.*, 1984).

Algunas investigaciones (Nexo, E. y Poulsen, S. S., 1987) demuestran que el sucralfato es capaz de formar un complejo con el Factor de Crecimiento Epidérmico cargando y liberando dicha sustancia dentro del cráter ulceroso, por lo tanto, el sucralfato estimula la producción de epitelio de la mucosa promoviendo activamente el proceso de recuperación.

El proceso gastroprotector del sucralfato puede atribuirse a la habilidad de éste fármaco de potenciar los factores de defensa de la mucosa gástrica a través de tres diferentes mecanismos.

La administración del sucralfato determina:

a) Una estimulación de la secreción de moco a través de la modificación de su viscosidad y un incremento en su habilidad de retardar la difusión inversa de iones  $H^+$ ; b) una producción alta de bicarbonato; c) la activación de la biosíntesis de prostaglandinas gástricas (Crampton, *et al.*, 1987; Guslandi y Tittobello, 1984; Guslandi, 1985).

El modo de acción no depende de la modificación del pH gástrico (Danesh, *et al.*, (1987), ya que no interactúa con la absorción de cualquier fármaco tomado al mismo tiempo. En humanos se ha observado que el sucralfato se absorbe en muy pequeñas cantidades (Giesing, D., *et al.*, 1978).

La incidencia y la gravedad de los efectos colaterales del sucralfato son muy bajas; sólo la constipación y una sensación de sequedad bucal parecen ser significativas, aunque también se informa de diarrea, náuseas, malestar gástrico, erupción, prurito y mareos (Leung, *et al.*, 1983).

En algunos reportes clínicos se sugiere que el sucralfato puede interferir con una variedad de medicamentos entre los que se destacan la tetraciclina, fentolna, warfarina y digoxina (Sánchez, 1991).

### 2.3.2. Carbenoxolona 9 (figura 2).

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 aumentar la capacidad autoprotectora en la mucosa por incremento de moco y especialmente en la producción del ácido n-acetilneuramínico, 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). Los principales efectos adversos de la carbenoxolona son hipertensión, retención de sodio e hipofosfatemia (Bertaccini y Coruzzi, 1985).

### 2.3.3. Sales de bismuto.

Las preparaciones de bismuto trivalente tienen propiedades terapéuticas y son utilizadas mundialmente. El subsalicilato de bismuto (Pepto-bismol) y el subcitrato de bismuto coloidal (CBS) son tal vez los productos más comunes. De uso parenteral se puede mencionar e. subcarbonato, subnitrito, subgalato y una variedad de otras sales de bismuto que se encuentran disponibles en varios

países (Gorbach, 1990).

Estos compuestos a pesar de no tener capacidad neutralizante de ácido sustancial, inhiben la actividad de la pepsina, aumentan la secreción de moco e interactúan con proteínas en el cráter necrótico de la úlcera, tal vez, formando una barrera de difusión del ácido (Lee, 1982; Malfertheiler, 1988).

Los compuestos de bismuto tienen una afinidad selectiva para recubrir la úlcera que no se extiende a la mucosa gástrica normal, la cubierta citada aísla la base de la úlcera de la digestión ácido-pepsina, mientras se lleva a cabo el proceso de reparación apresurado por el influjo de macrófagos (Gorbach, 1990).

En estudios recientes con animales se demostró que la síntesis de prostaglandinas endógenas es estimulada por compuestos de bismuto (Gorbach, 1990).

Los coloides de bismuto también producen desprendimiento de *Campylobacter pylori* del epitelio gástrico, con la consiguiente lisis de la bacteria (Lee, 1982; Malfertheiler, 1988).

Se considera que este 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 este fármaco que en los tratados con cimetidina y ranitidina (Salena, et al., 1987).

La utilización a largo plazo de sales de bismuto a altas concentraciones (100-1000  $\mu\text{g/l}$  y algunas hasta 2000  $\mu\text{g/l}$ ) produce: apatía, ataxia media y dolor de cabeza en su fase temprana, progresando a movimientos mioclónicos, disartria, confusión severa, alucinaciones, encefalopatía, osteodistrofia y hasta la muerte (Baron, 1986; Bianchi Porro, 1986; Gorbach, 1990).

Se sabe que las sales que provocan generalmente estos trastornos son el subnitrito, y el subgalato, pero no así el subcitrito y el subsalicilato de bismuto (Gorbach, 1990).

De lo anterior se recomienda que la ingestión de sales de este tipo sea por intervalos cortos de tiempo y con vigilancia profesional (Gorbach, 1990).

#### 2.3.4. Prostaglandinas.

Las Prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos oxigenados de cadenas largas derivados de un sustrato común, ácido araquidónico. Son sustancias naturales encontradas en cada célula de los mamíferos.

Las prostaglandinas difieren una de otra por cambios en el carbono 5 del anillo y en los sitios 2 de la cadena que está unida a este. Un gran número de análogos de prostaglandinas naturales han sido sintetizados algunos de los cuales son más estables y más potentes que las sustancias naturales (Bokus, 1985).

Las prostaglandinas estimulan la migración de las células glandulares desde la zona protegida, resultando en una restauración pronta de la superficie epitelial y la renovación de su barrera y funciones de transporte (Konturek, 1990).

Cabe señalar que estas solo previenen la necrosis profunda y no la descamación de las células superficiales (Szabo y Goldberg, 1990).

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, aumentar la producción de bicarbonato y aumentar el flujo sanguíneo en la mucosa gastroduodenal (Bright, *et al.*, 1988).

#### 2.3.4.1. Análogos de las prostaglandinas.

Ejemplos de prostaglandinas sintéticas empleadas en la actualidad son: el misoprostol **10** y el enprostil **11** (figura 2).

El misoprostol es un fármaco efectivo en la protección de la mucosa gastroduodenal contra el daño producido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

Este reduce la estimulación de la secreción ácido gástrica en un buen número de especies animales en respuesta a la estimulación de la pentagastrina, histamina y la comida (Dajani, *et al.*, 1976; Lucey, *et al.*, 1984).

Se ha observado que el tratamiento con misoprostol limita los efectos ulcerogénicos del etanol absoluto a erosiones superficiales en la porción apical de las células epiteliales columnares en la mucosa gastrointestinal (Grazioli, *et al.*, 1991).

El misoprostol estimula la secreción de mucus y bicarbonato. Como efectos adversos se reportan diarrea, dolor abdominal, flatulencia y estreñimiento; está contraindicado durante el embarazo (Grazioli, *et al.*, 1991).

Por otra parte el enprostil posee propiedades antisecretoras y citoprotectoras al igual que el misoprostol. Se ha encontrado que a dosis únicas (35 µg) el enprostil reduce la producción gástrica basal y la secreción ácida estimulada por histamina, pentagastrina o el alimento (Buchanan, *et al.*, 1986).

Este fármaco estimula la secreción de moco en rata y en humanos (Waterbury, *et al.*, 1986; Guslandi, *et al.*, 1989). Simultáneamente la producción de bicarbonato parece estar estimulada también (Heylings y Feldman, 1986; Guslandi, *et al.*, 1989; Shorrock, *et al.*, 1989).

El enprostil también tiene la habilidad de proteger la microvasculatura gástrica contra daños por etanol (O'Brien, *et al.*, 1986) y de proteger la mucosa de los efectos nocivos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Se

ha demostrado además que es tan efectivo como la cimetidina y más activo que el sucralfato en la prevención del daño de la mucosa provocado por la aspirina (Stiel, *et al.*, 1986).

Los efectos adversos del enprostil consisten en calambres abdominales y diarrea y no es recomendable en mujeres embarazadas ya que es un abortivo.

El arbaprostil posee efectos inhibitorios del ácido y citoprotectores (Gilbert, *et al.*, 1984).

El triprostil suprime la acidez gástrica (Lee, *et al.*, 1987; Penston, *et al.*, 1986) y estimula el moco y la secreción de bicarbonato, además de proteger la mucosa gástrica.

El rioprostil es un inhibidor del ácido y citoprotector (Shriver, *et al.*, 1985). Este protege la mucosa gástrica contra daños experimentales causados por agentes necrozantes incluyendo el etanol y los fármacos antiinflamatorios no esteroidales (Shriver, *et al.*, 1985).

#### 2.3.5. Citoprotección prostaglandina-independiente.

Esta gastroprotección incluye sustancias que no estimulan la biosíntesis de prostaglandinas en la mucosa, ejemplo de ello son: grupos sulfhidrilo, el factor de crecimiento epidérmico (FCE), la somastostatina, meciadanol y ciertos antibióticos.

Los grupos sulfhidrilo se encuentran en compuestos tales como la cisteína, metionina y glutatión son productos naturales de la mucosa gástrica que pueden entrar directamente en reacciones químicas involucradas en protección de la mucosa. El objetivo citoprotector por sulfhidrilos es la conservación de la circulación microvascular de la mucosa a través de la salida de los radicales libres; permitiendo la rápida restitución y proliferación de las células mucosas. Se ha sugerido que los sulfhidrilos pueden estimular la síntesis de prostaglandinas

o reducir la producción de los contenidos mucosos de leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub> (sustancias que favorecen la producción de lesiones ulcerosas) (Konturek, 1990).

Los péptidos hormonales como el factor de crecimiento epidérmico y la somatostatina protegen a la mucosa gástrica principalmente contra el daño causado por algunos agentes necrozantes (aspirina acidificada o taurocolato y en menor el daño por etanol).

El factor de crecimiento epidérmico es un polipéptido producido por las glándulas salivales y de Brunner. Este estimula la síntesis del RNA y DNA en la mucosa y además favorece el crecimiento y la diferenciación celular y acelera la reparación de la mucosa (Guslandi y Tittobello, 1991).

Se ha encontrado que fármacos antiulcerosos tales como el sucralfato y bismuto coloidal enlazan el factor de crecimiento epidérmico y lo transportan al área ulcerada (Konturek, 1988; Olsen, 1988).

El Meciadanol es un inhibidor de la actividad de la histidina-descarboxilasa, y tiene una potente acción gastroprotectora contra el daño producido por etanol y aspirina puede deberse por la disminución de la formación de histamina en la mucosa (Konturek, 1990).

#### 2.3.6. Sulglicótido.

El sulglicótido es un glicopéptido en forma de sal de sodio. Este fármaco se comporta como un agente que cubre la mucosa y su acción citoprotectora parece estar relacionada a la estimulación de la producción de prostaglandinas gastrointestinales (Niada, *et al.*, 1981; Niada, *et al.*, 1983); e intervenir en el mecanismo de estabilización de la estructura lisosomal en las células de la mucosa (Porta, *et al.*, 1986). Las actividades descritas son consistentes con el concepto clínico de la prevención de la formación de

ulceras.

### 2.3.7. Esaprazol **12** (figura 2).

El esaprazol es un fármaco antiulceroso nuevo con efecto citoprotector. Este fármaco demostró ser activo en modelos experimentales de úlcera, en los cuales, uno de los principales factores patogénicos es la deficiencia en los mecanismos de defensa de la mucosa, más que en los modelos de úlcera donde la secreción gástrica juega un papel importante en el desarrollo de las lesiones (Zuccari, *et al.*, 1990; Zuccari, *et al.*, 1986).

El esaprazol interviene en algunos mecanismos de defensa de la mucosa como: en la actividad citoprotectora que depende poco de la liberación de prostaglandinas endógenas (Clavenna, *et al.*, 1988; Zuccari 1990) y cuando el fármaco incrementa la producción de moco gástrico (Luzzani, *et al.*, 1989).

### 2.3.8. Alginato **13** (figura 2).

Las preparaciones que contienen ácido alginico son una nueva clase de fármacos, capaces de oponer una barrera "mecánica" al reflujo esofágico del contenido gástrico ácido o no ácido. La actividad terapéutica del ácido alginico de alginatos deriva en una transformación local de la suspensión de este polímero por el jugo gástrico en un gel el cual protege mecánicamente la mucosa gástrica de lesiones inducidas por ácido clorhídrico, reduce la acidez del jugo gástrico y evita el reflujo esofageal por flotamiento de éste sobre el contenido gástrico (De Vicentiis, *et al.*, 1991).

### 3. LA DIETA COMO TRATAMIENTO CURATIVO DE LA ULCERA PEPTICA.

En la dieta se deben cubrir ciertos requisitos de alimentación, tales como: el aporte calórico, la ingestión de pequeñas porciones con frecuencia variada (lo anterior conduce al mínimo de trabajo motor y secretor) exentas 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, alimentos fritos, bebidas alcohólicas, pan integral, café, refresco de cola y té (Valadez, 1989).

### 4. 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 la terapéutica.

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

en su XXXI Asamblea en donde se solicitó un inventario completo, la evaluación de la eficacia, seguridad y estandarización de las plantas medicinales (Akerle, 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.

#### 4.1. 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; OMS, 1988; 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 sobre plantas medicinales provenientes de las culturas médicas de muchos países (Korolcovas, *et al.*, 1978; Farnsworth, *et al.*, 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). De hecho algunas empresas farmacéuticas, nuevamente han puesto atención en las plantas medicinales y han establecido convenios con los jardines botánicos, para recibir plantas medicinales de todo el mundo. Algunas otras empresas, han enviado equipos de médicos y botánicos a Latinoamérica, Africa y Asia, a investigar plantas medicinales que se utilizan en la medicina tradicional contra virus y hongos, o como antidiabéticos, sedantes y analgésicos (Stix, 1993).

#### 4.2. 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 preparados. En la tabla 1 se muestran algunas plantas para el tratamiento de la úlcera y que se les ha realizado algún estudio estudio farmacológico.

#### 4.3. 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.

Se tiene el registro de 56 plantas medicinales utilizadas como antiulcerosas, de uso en diferentes regiones de la República Mexicana y aunque es muy amplio su consumo únicamente se han realizado estudios farmacológicos que

Tabla 1. Plantas medicinales utilizadas como antiulcerosos que cuentan con algún estudio farmacológico.

Nombre científico	Familia	Referencia
<i>Aloe vera</i>	Liliáceas	Parmar, et al., 1986
<i>Amphipterygium adstringens</i>	Julianiáceas	Navarrete, et al., 1990
<i>Asparagus racemosus</i>	Liliáceas	Dahanuca, et al., 1983
<i>Benicasa cerifera</i>	Cucurbitáceas	Jangaanavar, 1986
<i>Bidens pilosa</i>	Compuestas	Avalos y Diaz, 1984
<i>Calendula sp</i>	Compuestas	Istudor, et al., 1981
<i>Catha edulis</i>	Celastráceas	Tariq, et al., 1984
<i>Centella asiatica</i>	Umbelíferas	Cho, et al., 1981 Chung y Chung, 1981
<i>Euphatorium aschembornianum</i>	Compuestas	Navarrete, et al., 1989
<i>Gymnosterma pentafilum</i>	Cucurbitáceas	Nippon y Takemoto, 1983
<i>Hipericum sp</i>	Gutíferas	Istudor, et al., 1981
<i>Linderæ umbellatae</i>	Laboráceas	Ezaqui, et al., 1985 Kato, et al., 1982
<i>Matricaria chamomilla</i>	Compuestas	Tamasdan, et al., 1981
<i>Melia azedarach</i>	Meliáceas	Moursi y Al-kathif, 1984
<i>Musa sapientum</i>	Musáceas	Goel, et al., 1985
<i>Musa paradisiaca</i>	Musáceas	Goshal y Saini, 1984
<i>Pachysandra terminalis</i>	Buxáceas	Watanabe, et al., 1986
<i>Panax ginsen</i>	Araliáceas	Matsuda, 1984
<i>Plantago asiatica</i>	Platagináceas	Voitenko, et al., 1983
<i>Renacantha estaudii</i>	Icanáceas	Aguwa y Mittal, 1981
<i>Robina seudacasia</i>	Leguminosas	Tamsdan, et al., 1981
<i>Terminalia chebula</i>	Combretáceas	Dahanuka, et al., 1983
<i>Trigonella foenum-graecum</i>		Al-Meshal, et al., 1985
<i>Triunffeta semitriloba</i>		Esquivel y Ugalde, 1987
<i>Valerian faurieri</i>	Valerianáceas	Tamura, et al., 1985

validen la actividad biológica a 5 de ellas, el Cuachalalate (Navarrete, *et al.*, 1990), el Axihuitl (Navarrete, *et al.*, 1989), la Zábila (Parmar, *et al.*, 1896), la Cancerina (Navarrete, *et al.*, 1992) y Huilocuahuitl (Navarrete, *et al.*, 1992).

## 5. GENERALIDADES DE LA PLANTA EN ESTUDIO.

Como parte de la serie Evaluación farmacológica de las plantas usadas en la medicina tradicional mexicana (Navarrete, *et al.*, 1990), del Programa Plantas Medicinales de la Universidad Autónoma de Chapingo, se seleccionó para su evaluación una planta utilizada como antiulcerosa, la Cancerina (*Hemiangium excelsum* HBK), de la cual se dan algunas generalidades.

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

#### 5.1.1. Sinonimia.

*Hippocratea excelsa* HBK  
*Hippocratea uniflora*  
*Tonsella paniculata*  
*Salacia paniculata*  
*Hippocratea bilocarpa*  
*Hippocratea mexicana*  
*Pionostemma selucifera*  
*Pristimera lépida*  
*Pyramidostylum banisteroides*  
*Hippocratea lépida*  
*Hippocratea seleriana*

*Hippocratea obovata*  
*Hippocratea setulifera*  
*Hippocratea paniculata*  
*Hippocratea martii*  
*Hippocratea subintegra*  
*Hippocratea chiapensis*

### 5.1.2. 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).

### 5.1.3. 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, escamosamente 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 largo a veces floreado. Las flores de 6-10 mm de ancho; sépalos regularmente puberulentos, obovados-dentados 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; Standley y Steyermark, 1949).

#### 5.1.4. Distribución geográfica.

La *Cancerina* (*H. excelsum*) se encuentra distribuido en América Central. En México se localiza en Durango: cerca de Huasemoto; Temascaltepec, Estado de México; Guerrero; Oaxaca: cerca de Tehuantepec y cerca de Yautepec; San Vicente, Chiapas; y Yucatán (Smith, 1940; Standley y Steyermark, 1947).

#### 5.1.5. Fitoquímica.

En los estudios químicos que se le han realizado a la *Cancerina* (*Hemiangium excelsum*), se han encontrado flavonoides. De la corteza de la raíz y del tallo se han aislado: Friedelina, Canofilol, Canofilal, Acido canofilico y  $\beta$ -sitosterol (López, et al., 1989).

También se ha determinado un alto contenido de transpoliisopreno (Palacios, et al., 1989).

Se ha logrado separar de los compuestos triterpenoides a la Tingenona, la cual es una de las primeras quinonas metiladas triterpénicas que poseen un grupo hidroximetileno en el carbono 29 de la cadena (Mata, 1993).

Del extracto metanólico de la corteza de la raíz se han separado tres alcaloides sesquiterpénicos: Emarginatina A y las Hipocrateinas I y II (Mata, 1993).

#### 5.1.6. Usos terapéuticos.

Los usos terapéuticos que se han registrado son comunmente para padecimientos de la piel, úlceras gástricas y duodenales, enfermedades del riñon y desórdenes en la menstruación (Palacios, et al, 1989). Además, tiene propiedades plaguicidas contra el insecto *Sithophilus zeamais* (Robledo, 1989). Se puede emplear también para combatir el sarcoma Yoshida y carcinomas nasofaríngeos humanos, se puede emplear contra *Pseudomona aeruginosa* ya que presenta una actividad moderada pero específica (Mata, 1993).

#### 5.1.7. Estudios farmacológicos.

Un estudio de la cocción acuosa de ésta planta demostró que presenta un efecto inhibitorio de la secreción de ácido gástrico liberado, un efecto citoprotector en estómago y duodeno en varios modelos experimentales (Navarrete, A., et al., 1993; Sánchez, R., 1993).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Úlcera péptica si bien no es un problema de salud, las estadísticas indican que el padecimiento va en aumento en la población mexicana (Escobedo, *et al.*, 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, *et al.*, 1990), por lo que es necesario contar con algunas alternativas seguras, eficaces y accesibles para los sectores con menor ingreso. Estas características las 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 en muchos poblados de menos de 500 habitantes.

Las plantas que gozan de una mayor reputación como antiulcerosas son el Cuachalalate (*Amphytergium adstrigens*) y la Cancerina (*Hemiangium excelsum*), plantas que se encuentran en la mayoría de los mercados de México (Navarrete, *et al.*, 1992)

Sánchez, (1991) comprobó que la Cancerina (*Hemiangium excelsum*) tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de ácido gástrico y el extracto acuoso de la misma presenta un efecto antiulcerogénico gástrico y duodenal. No obstante se desconoce la forma en la que actúa esta planta por lo que se consideró importante la realización de un ensayo biodirigido de la planta antes mencionada con la finalidad de evaluar el efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina (*H. excelsum*), como una aproximación al aislamiento del principio activo, si este fuese el caso.

### III. OBJETIVOS

#### 1. OBJETIVO GENERAL.

Realizar el estudio biodirigido del extracto metanólico de la corteza de la raíz de la Cancerina (*Hemiangium excelsum*) en rata Wistar.

#### 2. OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Realizar la investigación bibliográfica sobre generalidades, constitución química y actividad biológica de Cancerina.
2. Moler la planta.
3. Realizar la preparación del extracto metanólico de la corteza de la raíz de la Cancerina.
4. Evaluar el efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de la raíz de la Cancerina.
5. Realizar el fraccionamiento biodirigido del extracto metanólico de Cancerina siguiendo el efecto citoprotector.

#### IV. HIPOTESIS.

El extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina (*Hemiangium excelsum*) y las fracciones que de él derivan presentarán un efecto citoprotector del desarrollo de las lesiones gástricas inducidas experimentalmente con etanol en rata Wistar.

## V. MATERIAL Y METODOS

### 1. MATERIAL Y EQUIPO

#### 1.1. Material

##### 1.1.1. Material de laboratorio

Estuche de disección

Algodón

Jaulas de acero inoxidable colectivas de 40 x 60 cm  
con tapa de alambre galvanizado calibre 12

Guantes para cirujano

Cubrebocas

Sondas gástricas de polietileno del No. 6

Jeringas 1, 3 y 5 ml Plastipack

Cajas petri 9 cm de diámetro

Tabla de disección

##### 1.1.2. Material Biológico

Ratas wistar de 60 días de edad de 200 a 300 g  
de peso corporal.

##### 1.1.3. Material vegetal

Corteza de la raíz seca y molida de Cancerina  
(*Hemangium excelsum*)

#### 1.2. Equipo

Microscopio estereoscopio binocular con rejilla  
métrica. Marca ZEISS 47 50 22-9902.

Balanza analítica

Balanza para pesar animales

Molino manual

### 1.3. Reactivos

Formol al 2%

Eter etilico

Acido clorhidrico 150 mM y 0.6 N

Carboximetilcelulosa densidad media

Glucosa

Metanol

Acetato de etilo

n-Butanol

Acetona

Hexano

### 1.4. Fármacos

Acido acetil salicilico USP

Etanol absoluto

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. Material vegetal.

La corteza de la raíz de cancerina (*H. excelsum*) que se utilizó en este estudio fue colectada en la Costa Grande del Estado de Guerrero, México, en Febrero de 1990. Una muestra de referencia se depositó en el herbario de Plantas Útiles Efraim Hernández X. de la Universidad Autónoma Chapingo con número de registro 199141.

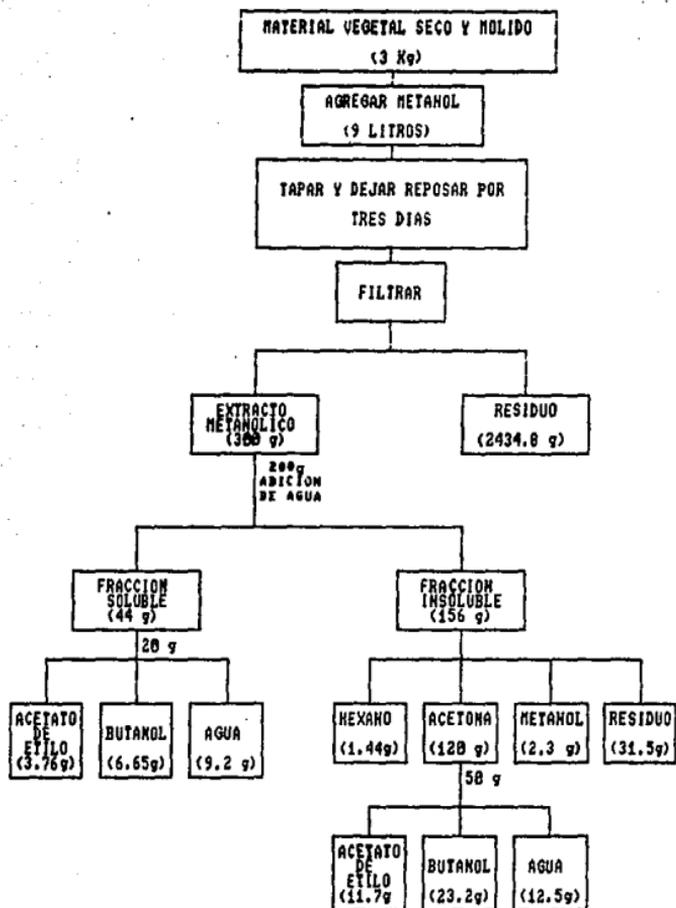
### 2.2. Preparación de los extractos.

#### 2.2.1. Preparación del extracto acuoso.

El extracto acuoso al 4% (P/V) se preparó por cocción con el agua a ebullición durante cinco minutos, utilizando la planta seca y molida, para después ser filtrado y adicionarle a este glucosa para alcanzar la concentración del 10% (P/V).

#### 2.2.2. Preparación del extracto metanólico.

Tres kilogramos de corteza seca y molida se extrajeron con metanol tres veces por periodos de tres días cada uno. Los extractos se reunieron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose así el extracto metanólico al cual se le realizó el ensayo biodirigido correspondiente siguiendo el procedimiento del diagrama 1.



**DIAGRAMA 1.** Procedimiento del fraccionamiento para el ensayo biológico del extracto metanólico de *Cancerina*.

### 2.3. Animales de laboratorio.

Para la evaluación biológica de la planta se utilizaron ratas Wistar con un peso entre 150 y 300 g alimentadas con dieta normal Laboratory Rodent Diet<sup>®</sup>, procedientes del Bioterio de la Universidad Autónoma Chapingo.

### 2.4. Inducción de úlcera con una dieta exclusiva de glucosa.

Se formaron 2 lotes de cinco ratas cada uno. Uno se utilizó como lote control el cual fue alimentado exclusivamente con una solución de glucosa al 10% P/V y el segundo grupo que fue utilizado como lote de prueba el cual fue alimentado con el extracto acuoso de la corteza de la raíz de Cancerina al 4% (P/V) al cual se le agregó la glucosa necesaria para alcanzar la concentración de 10% (P/V). Al cabo de ocho días se sacrificaron los animales por una sobredosis de éter etílico y se extrajo el estómago, el cual se fijó con una solución de formol al 2% (Diagrama 2).

### 2.5. Administración de tratamientos.

Los extractos y fracciones obtenidas de la planta se administraron por vía oral 30 minutos antes de la inducción de úlcera (excepto la inducción de úlcera con glucosa), resuspendidas en agua destilada. Como fármaco de referencia se utilizó el producto comercial del Subsalicilato de bismuto (Pepto Bismol<sup>®</sup>) y el antiácido de gel de Hidróxido de aluminio y magnesio (Melox<sup>®</sup>). Administrando las dosis correspondientes 30 minutos antes de

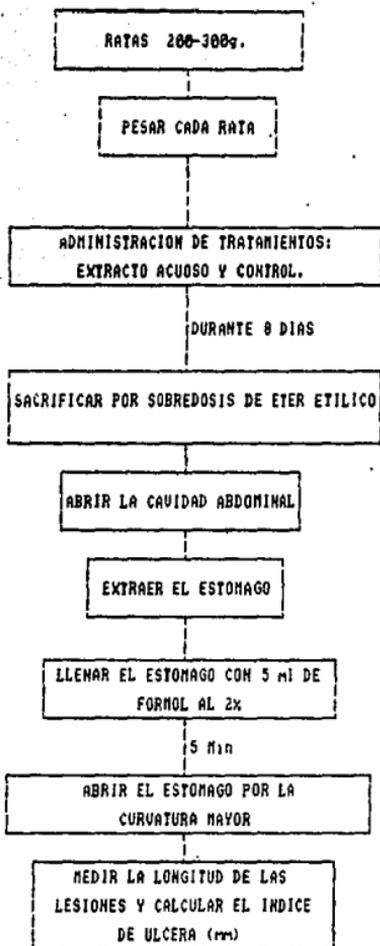


DIAGRAMA 2. Efecto citoprotector del extracto acuoso de Cancerina (EAC)

la induccion de ulcera.

#### 2.6. Induccion de ulcera con etanol.

Los animales se sometieron a un ayuno de 24 h antes de iniciar cada experimento. Inicialmente se les administro a cada rata un mililitro de etanol absoluto por via oral, dos y media horas después los animales se sacrificaron con una sobredosis de éter etilico. Se extrajo el estómago y se fijaron los estómagos con una solucion de formol al 2% (Diagrama 3).

#### 2.7. Induccion de ulcera con ácido clorhídrico 0.6 N.

Los animales se sometieron a un ayuno de 24 h antes de iniciar cada experimento. Inicialmente se les administro a cada rata un mililitro de ácido clorhídrico 0.6 N por via oral, dos y media horas después los animales se sacrificaron con una sobredosis de éter etilico. Se extrajo el estómago y se fijaron los estómagos con una solución de formol al 2% (Diagrama 4).

#### 2.8. Induccion de ulcera con ácido acetilsalicílico acidificado con ácido clorhídrico 150mM.

Los animales se sometieron a ayuno de 24 h antes de iniciar cada experimento, inicialmente se les administro por via oral, a cada rata, ácido acetilsalicílico (200 mg/Kg) en una solución 150 mM de ácido clorhídrico suspendido en carboximetilcelulosa al 0.2% ajustandose las concentraciones para administrar 0.5 ml/100g de peso, cuatro horas después

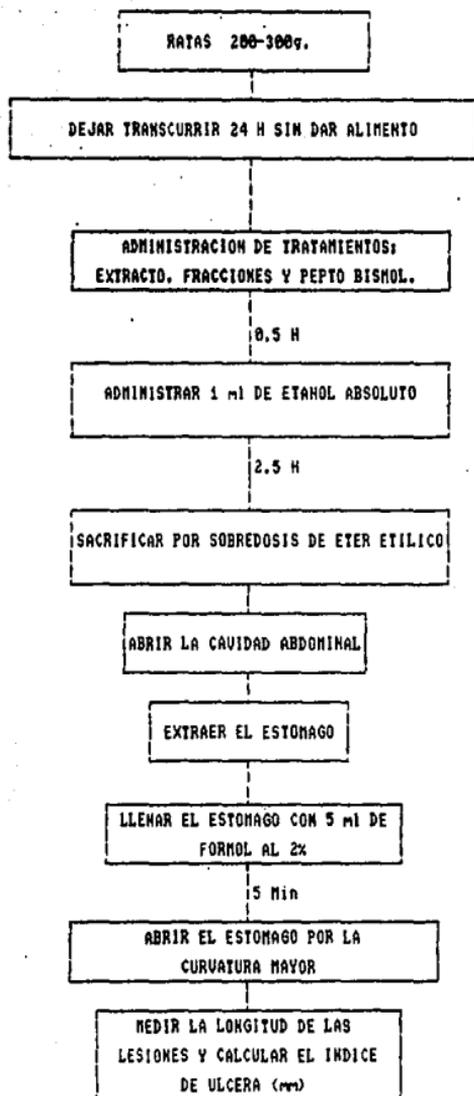


DIAGRAMA 3. Efecto citoprotector del extracto metanolico de Cancerina (EMC)

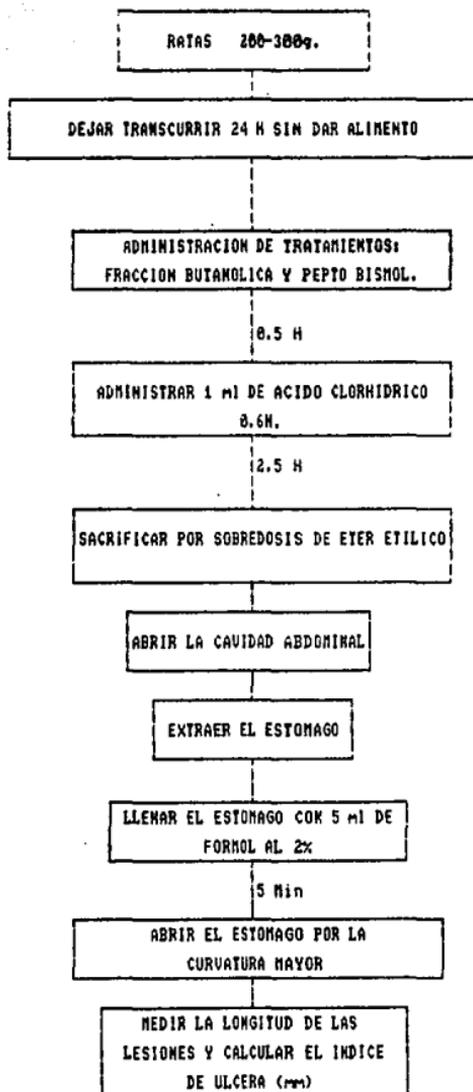


DIAGRAMA 4. Efecto citoprotector de la fraccion butanolica.

los animales se sacrificaron con una sobredosis de eter etílico. Se extrajo el estómago y se fijaron los estómagos con una solución de formol al 2% (Diagrama 5).

## 2.9. Cálculo del índice de lesión.

El índice de lesión se determinó por la media de la longitud de las lesiones en mm de cada grupo, en el corpus y en el fondo, las cuales se midieron con un microscopio estereoscópico con rejilla métrica.

## 2.10. Analisis Estadístico.

La significancia de los resultados se analizó aplicando la prueba de rangos de Mann y Whitney (Infante, et al., 1988; Marques, 1985). Se consideraron diferencias significativas para una  $P \leq 0.05$

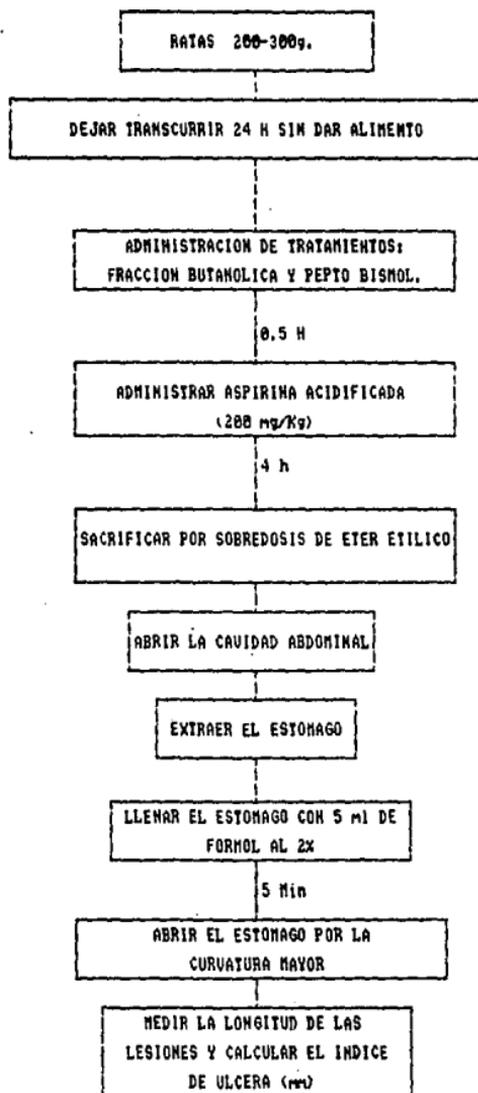


DIAGRAMA 5. Efecto citoprotector de la fracción butanólica.

## VI. RESULTADOS

### 1. Evaluación citoprotectora del extracto acuoso.

El extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de la raíz de *Cancerina* presentó un efecto citoprotector del daño causado en fondo por el método de inducción con glucosa (tabla II, figura 3).

### 2. Preparación del extracto metanólico.

Se obtuvieron 300 g de extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Hemiangium excelsum*.

### 3. Curva Dosis-Respuesta del efecto citoprotector del extracto metanólico.

El extracto metanólico se evaluó a las dosis de 93.75, 187.5, 375, 750, 1500 y 3000 mg/Kg de peso (tabla III), encontrándose un efecto citoprotector dependiente de la dosis del daño producido por etanol (figura 4).

### 4. Fraccionamiento biodirigido del extracto metanólico.

El fraccionamiento final del extracto metanólico, indicado por la actividad citoprotectora corresponde al presentado en el diagrama 1.

Tabla II. Índice de úlcera obtenido por la inducción de las lesiones con una dieta de glucosa en presencia del extracto acuoso al 4% (P/V).

Tratamiento	n	Daño en fondo <sup>*</sup>	Daño en corpus <sup>*</sup>
Control	5	66.6 ± 23.27	5.3 ± 3.43
Problema	5	0 ± 0	15 ± 5.76

Donde:

n = Número de animales por lote

\*El índice de úlcera representa las medias +/- error estándar de las lesiones.

Hipótesis:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

Ha: son diferentes

Tratamiento.	$\Sigma R$		$\Sigma(\Sigma R)$		$T_{calculada}$		$T_{0.05/2}(5,6)$
	Fondo	Corpus	Fondo	Corpus	Fondo	Corpus	
Control	40	21	55	55	25	6	
Problema	15	34			0	19	
							$T_{teorica} \quad 26$

Como  $T < T_{0.05/2}(5,6)$ , entonces,  $H_0$  se rechaza, considerando por lo tanto, que los tratamientos son diferentes  $P \leq 0.05$ .

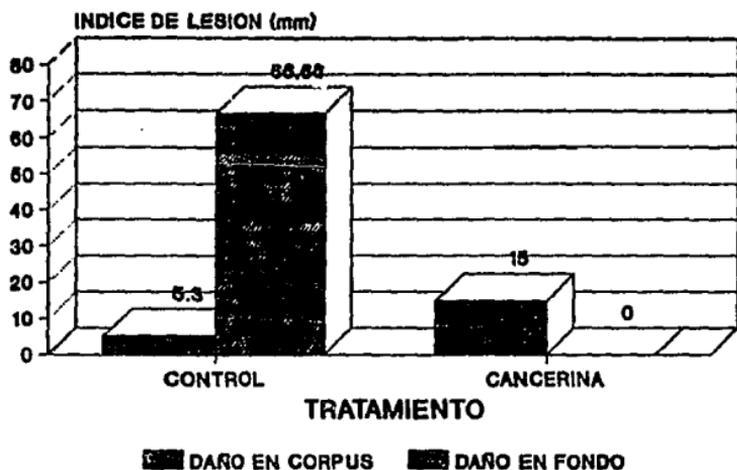


Fig. 3. Efecto citoprotector del extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de la raíz de Cancerina por el método de inducción de úlcera con glucosa. Los datos representan las medias (n=5) de la longitud de las lesiones en mm.

Tabla III. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia del extracto metanólico a diferentes dosis.

Dosis (mg/Kg)	n	Protección (%)
93.75	6	8.57 ± 15.16
187.5	10	12.70 ± 17.45
375	10	46.98 ± 12.14
750	10	77.68 ± 8.96
1500	4	85.61 ± 10.02
3000	4	97.20 ± 1.46

Donde:

n = Número de animales por lote

<sup>8</sup>El porcentaje de protección representa las medias +/- error estándar con respecto al control.

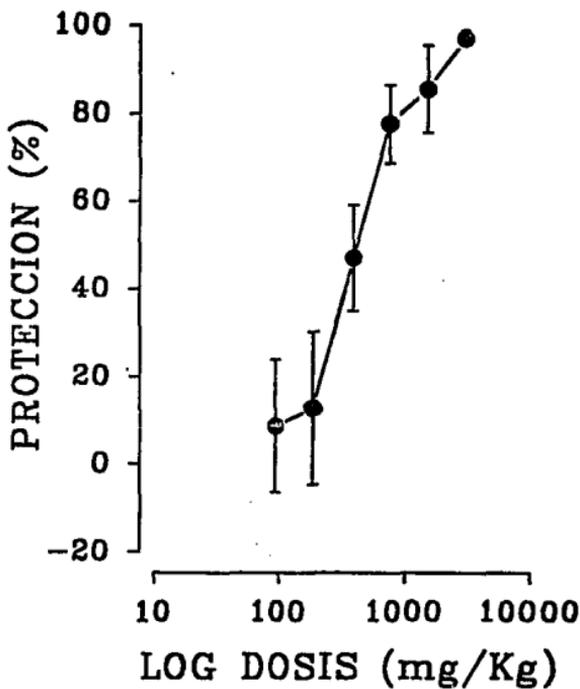


Fig. 4. Curva dosis-respuesta del efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* a diferentes dosis (93.75, 187.5, 375, 750, 1500 y 3000 mg/Kg). Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control.

## 5. Evaluación citoprotectora de la fase acuosa y el residuo.

De la primera partición del extracto metanólico se obtuvieron 44 g de la fase acuosa y 136 g de residuo. Estas dos fracciones se evaluaron a la dosis de 750 mg/Kg (tabla IV), dosis que proporciona el efecto submáximo citoprotector. Encontrándose que la actividad citoprotectora se presenta en ambas fases (figura 5).

## 6. Fraccionamiento biodirigido de la fase acuosa.

La fracción acuosa se sometió a particiones con n-butanol, acetato de etilo y agua. Estas fracciones se evaluaron a las dosis de 450, 75 y 225 mg/Kg respectivamente (tabla V) y fueron comparadas con Pepto Bismol<sup>®</sup> a una dosis de 87.5 mg/Kg utilizado como testigo positivo, así como con la fracción acuosa original a la dosis de 750 mg/Kg (figura 6). La fracción obtenida con acetato de etilo incrementó el daño en un 27.02%. Por otro lado la fracción acuosa original presentó mejor actividad citoprotectora incluso mayor a la mostrada por el fármaco de referencia. Dicha fracción acuosa se evaluó a las dosis de: 16.6, 50, 150, 450 y 1350 mg/Kg (Tabla VI) y se comparó contra diferentes dosis de Pepto Bismol<sup>®</sup> (3.3, 10, 30 y 87.5 mg/Kg) y con el antiácido Melox<sup>®</sup> a las dosis de 20.55, 61.66 y 185 mg/Kg los resultados se presentan en las figuras 7 y 8.

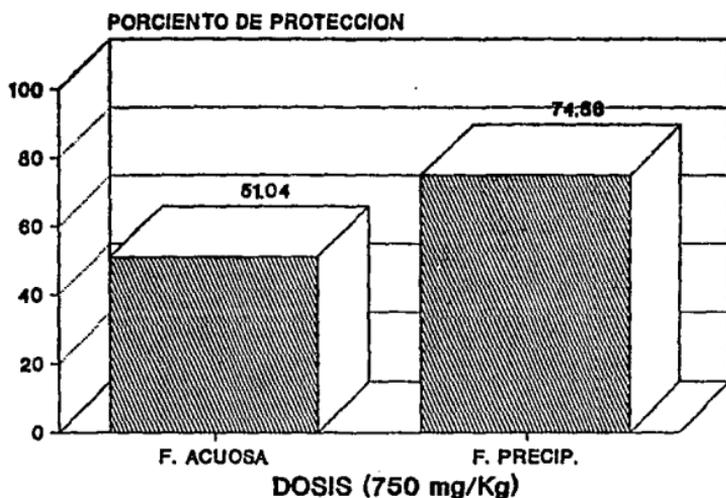
Tabla IV. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de las fracciones soluble e insoluble en agua a la dosis de 750 mg/Kg.

Tratamiento	n	Protección
		(%)*
Fase soluble	5	51.04 ± 17.51
Fase insoluble	5	74.86 ± 16.87

Donde:

n = Número de animales por lote

\*El porcentaje de protección representa las medias +/- error estándar con respecto al control.



**Fig. 5.** Efecto citoprotector de la fase soluble e insoluble en agua del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* a una dosis de 750 mg/Kg. Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control.

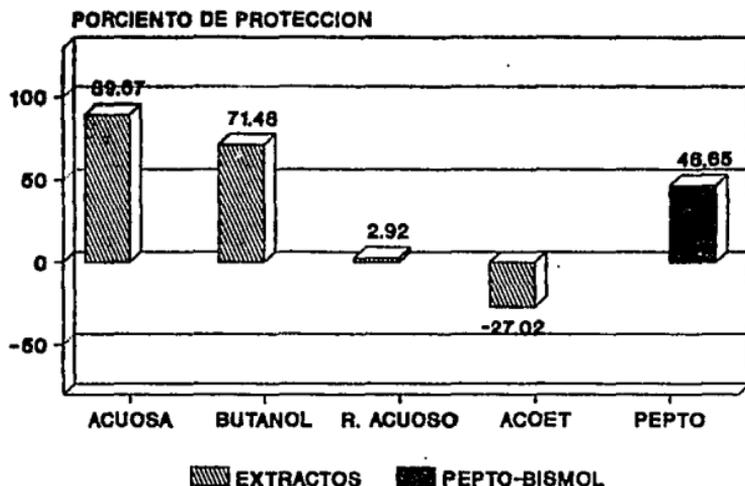
Tabla V. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de las particiones butanólicas, acetato de etilo y residuo acuoso de la fracción acuosa del extracto metanólico a diferentes dosis.

Tratamiento	Dosis		Protección (%) <sup>*</sup>
	(mg/Kg)	n	
Acuosa	750	5	89.67 ± 3.66
Butanol	450	5	71.48 ± 13.45
ACOET	75	5	-27.02 ± 10.95
R. acuoso	225	5	2.92 ± 13.93

Donde:

n = Número de animales por lote.

\*El porcentaje de protección representa las medias +/- error estándar con respecto al control.



**Fig. 6.** Efecto citoprotector de las particiones obtenidas de la fracción acuosa del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* (F. Acuosa 750mg/Kg, F. butanólica 450mg/Kg, R. acuoso 225mg/Kg, F. acetato de etilo 75mg/Kg). Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra Pepto Bismol® (87.5 mg/Kg).

Tabla VI. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de la fracción acuosa del extracto metanólico a diferentes dosis.

Dosis		Protección
(mg/Kg)	n	(%) <sup>*</sup>
16.6	5	6.44 ± 13.23
50	5	15.21 ± 13.31
150	5	44.60 ± 12.51
450	4	90.8 ± 3.91
1350	5	90.92 ± 4.76

Donde:

n = Número de animales por lote.

\*El porcentaje de protección representa las medias +/- error estándar con respecto al control.

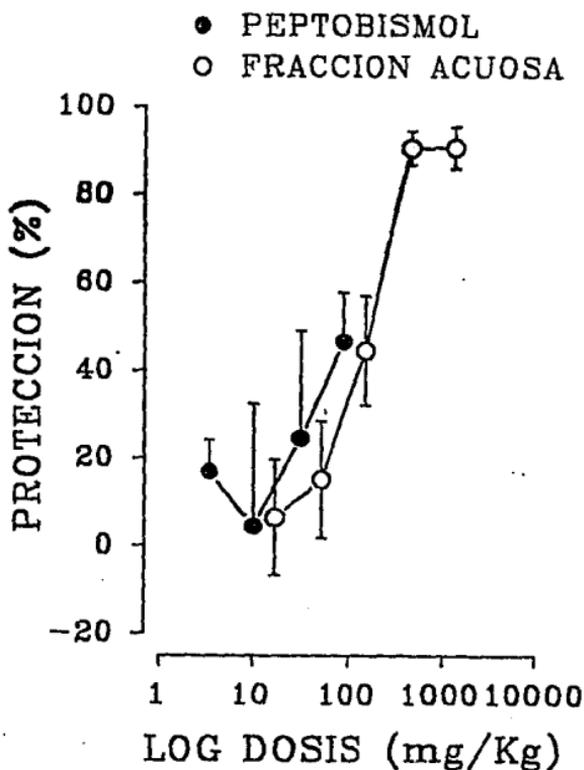


Fig. 7. Efecto citoprotector de la fracción acuosa del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina a diferentes dosis (18.6, 50, 150, 450, 1350 mg/Kg). Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra diferentes dosis de Pepto Bismol (3.3, 10, 30, 87.5 mg/Kg).

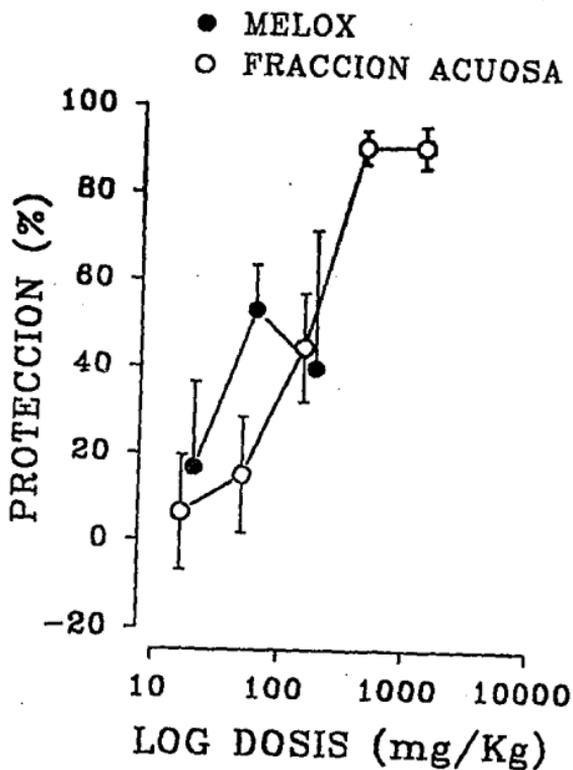


Fig. 8. Efecto citoprotector de la fracción acuosa del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* a diferentes dosis (16.6, 50, 150, 450, 1350 mg/Kg). Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra diferentes dosis de Melox® (20.55, 61.66, 185 mg/Kg).

## 7. Fraccionamiento biodirigido de la fase insoluble (diagrama 1).

La fracción no soluble se sometió a particiones con los siguientes disolventes: hexano, acetona y metanol. De las cuales, las fracciones correspondientes a los extractos metanólico, acetónico y una fracción no soluble (tabla VII) conservaron el efecto citoprotector a la dosis de 750 mg/Kg (figura 9). El extracto acetónico fue resuspendido en agua, a esta mezcla se le hizo partición con acetato de etilo y n-butanol (tabla VIII). Este último presentó el mayor efecto citoprotector (52.84%) comparable al del Pepto Bismol<sup>®</sup>. Por el contrario la fracción obtenida con acetato de etilo incrementó el daño en un 63.64% (figura 10), al igual que en la fracción de acetato de etilo de la fase acuosa (Sección 6).

## B. Evaluación del extracto butanólico.

Se evaluó el efecto citoprotector del extracto butanólico a las dosis de 16.6, 50, 150, 450 y 1350 mg/Kg (tabla IX) provocándose las lesiones con etanol y se comparó con el efecto citoprotector del Pepto Bismol<sup>®</sup> a las dosis de 3.3, 10, 33 y 87.5 mg/Kg (figura 11) y también con el antiácido Melox<sup>®</sup>, a las dosis de 20.55, 61.66 y 185 mg/Kg presentándose los resultados en la figura 12.

Posteriormente se realizó la misma evaluación solo que las lesiones fueron provocadas con HCl 0.6 N y el extracto a las dosis de 50, 150, 450 y 1350 mg/Kg (tabla X), comparándose el efecto con Pepto Bismol<sup>®</sup> (figura 13).

Tabla VII. Índice de úlcera obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de las fracciones obtenidas del extracto metanólico a una dosis de 750 mg/Kg.

Tratamiento	n	Índice de úlcera <sup>*</sup>
Control	5	118.5 ± 32.02
F. hexánica	5	51.4 ± 18.55
F. acetónica	5	13.1 ± 12.48
F. metanólica	5	8 ± 4.87
F. acuosa	5	1.6 ± 1.25
Residuo	5	21.7 ± 8.17

Donde:

n = Número de animales por lote

\* El índice de úlcera representa las medias +/- error estándar de las lesiones.

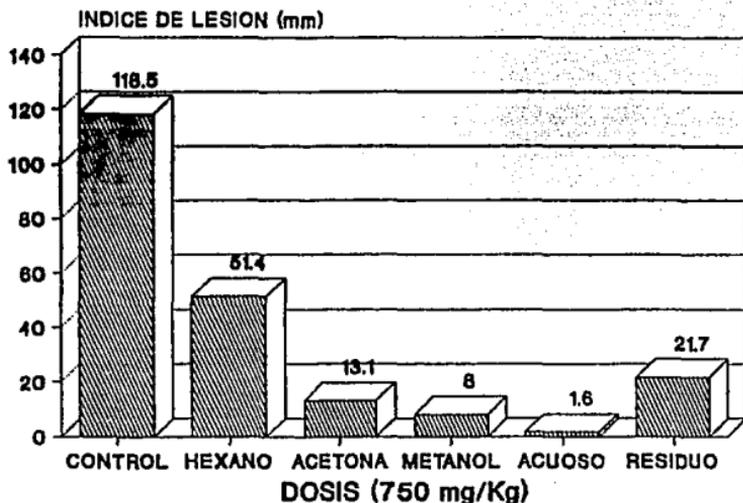


Fig. 9. Efecto citoprotector de las particiones obtenidas de la fracción no soluble en agua del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* a una dosis de 750 mg/Kg. Los datos representan las medias (n=5) de la longitud de las lesiones en mm.

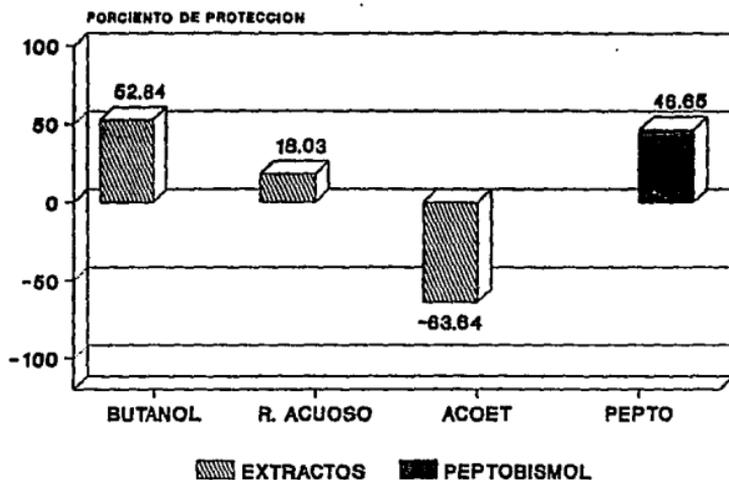
Tabla VIII. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de las particiones butanólicas, acetato de etilo y residuo acuoso de la fracción acetónica del extracto metanólico a diferentes dosis.

Tratamiento	Dosis (mg/Kg)	n	Protección (%) <sup>*</sup>
Acetona	750	5	38.82 ± 35.46
Butanol	450	10	52.84 ± 15.36
ACDET	75	10	-63.64 ± 9.61
R. acuoso	225	10	18.03 ± 15.42

Donde:

n = Número de animales por lote.

\* El porcentaje de protección representa las medias +/- error estándar con respecto al control.



**Fig. 10.** Efecto citoprotector de las particiones obtenidas de la fracción acetónica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina (F. butanólica 450 mg/Kg, R. acuoso 225mg/Kg, F. acetato de etilo 75mg/Kg). Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra Pepto Bismol® (87.5 mg/Kg).

Tabla IX. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de la partición butanólica de la fracción acetónica del extracto metanólico a diferentes dosis.

Dosis (mg/Kg)	n	Protección (%) <sup>*</sup>
16.6	5	-11.84 ± 7.49
50	5	10.04 ± 13.47
150	5	19.10 ± 20.43
450	5	65.00 ± 13.75
1350	5	71.56 ± 21.36

Donde:

n = Número de animales por lote

\* El porcentaje de protección representa las medias +/- error estándar con respecto al control.

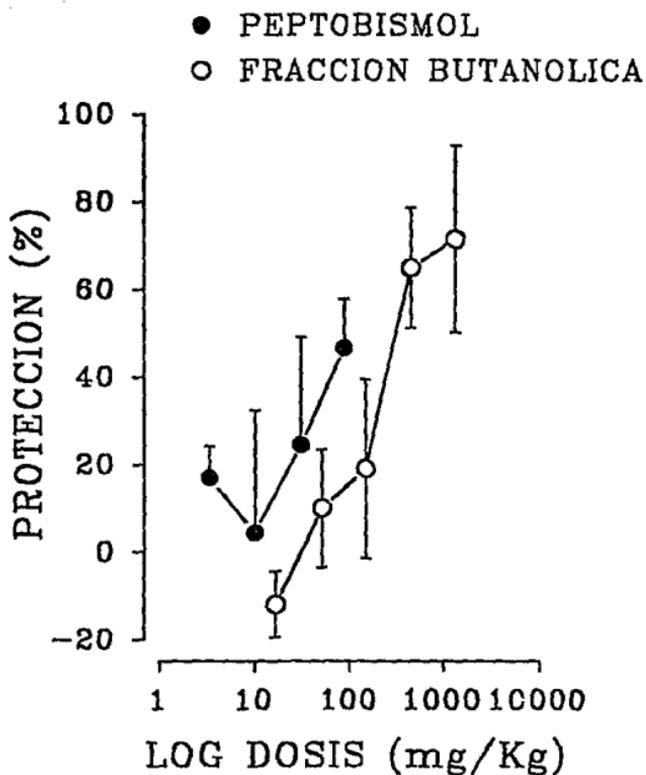


Fig. 11. Efecto citoprotector de la partición butanólica obtenida de la fracción acetonica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* a diferentes dosis (16.6, 50, 150, 450, 1350 mg/Kg). Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra diferentes dosis de Pepto Bismol (3.3, 10, 30, 87.5 mg/Kg).

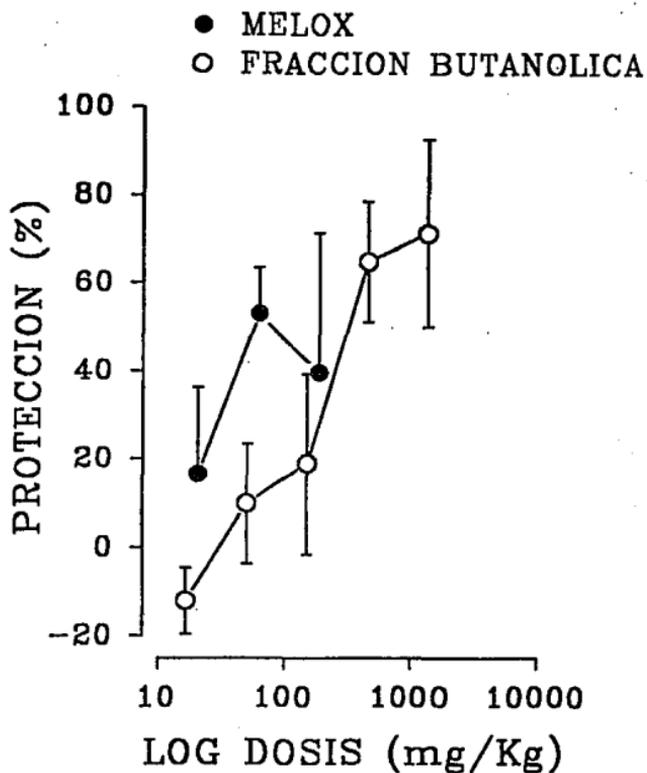


Fig. 12. Efecto citoprotector de la partición butanólica obtenida de la fracción acetonica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* a diferentes dosis (16.6, 50, 150, 450, 1350 mg/Kg). Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra diferentes dosis de Melox® (20.55, 61.86, 185 mg/Kg).

Tabla X. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con ácido clorhídrico 0.6 N (1 ml/rata) en presencia de la partición butanólica de la fracción acetónica del extracto metanólico a diferentes dosis.

Dosis (mg/Kg)	n	Protección (%) <sup>*</sup>
50	5	7.50 ± 25.51
150	5	47.54 ± 14.98
450	5	64.78 ± 5.64
1350	5	65.84 ± 16.73

Donde:

n = Número de animales por lote

\* El porcentaje de protección representa las medias +/- error estándar con respecto al control.

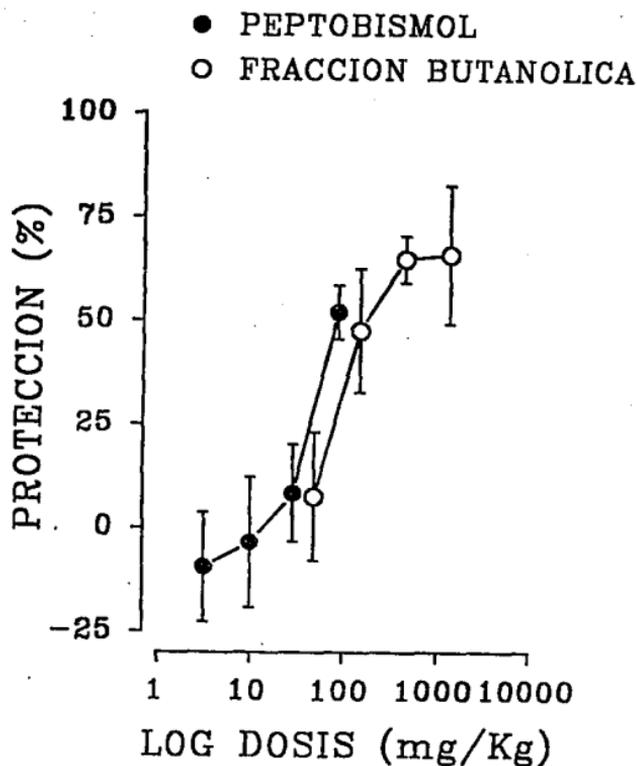


Fig. 13. Efecto citoprotector de la partición butanólica obtenida de la fracción acetonica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* a diferentes dosis (50, 150, 450, 1350 mg/Kg), evaluado por el método de inducción de úlcera con HCl 0.6 N. Los resultados se expresan en porciento de protección con respecto al control, éstos están comparados contra diferentes dosis de Pepto Bismol (3.3, 10, 30, 87.5 mg/Kg).

Por último se realizó la evaluación del efecto citoprotector a las dosis de 50, 150 y 450 mg/Kg (tabla XI) del extracto butanólico provocando las lesiones con ácido acetilsalicílico acidificado con ácido clorhídrico 150mM y comparando su actividad con Pepto Bismol® a las dosis citadas en los casos anteriores, los resultados se muestra en la figura 14.

Tabla XI. Porcentaje de protección obtenido por la inducción de las lesiones con ácido acetilsalicílico acidificado con HCl 150mM (0.5 ml/100 g) en presencia de la partición butanólica de la fracción acetónica del extracto metanólico a diferentes dosis.

Dosis		Protección
(mg/Kg)	n	(%) <sup>*</sup>
50	5	33.69 + 17.00
150	5	60.27 + 17.53
450	5	69.53 + 8.51

Donde:

n = Número de animales por lote

\*El porcentaje de protección representa las medias +/- error estándar con respecto al control.

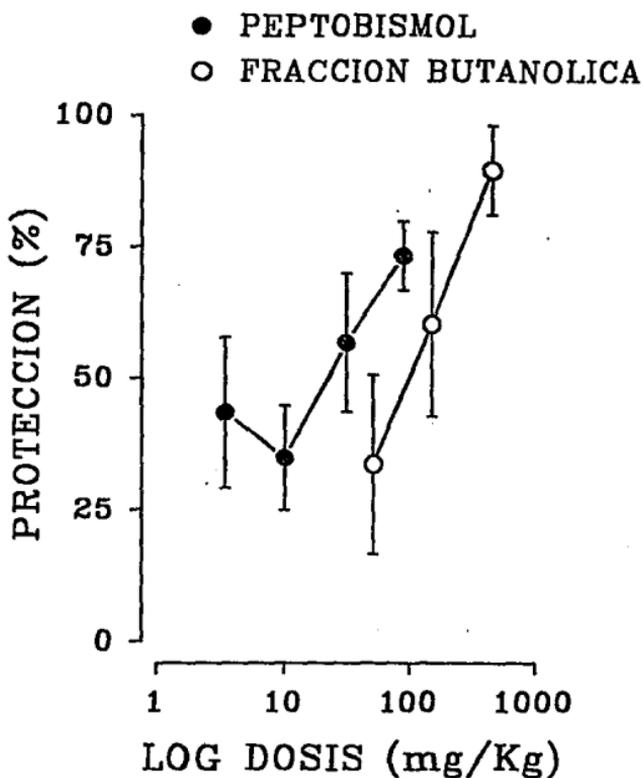


Fig. 14. Efecto citoprotector de la partición butanólica obtenida de la fracción acetónica del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Cancerina* a diferentes dosis (50, 150, 450 mg/Kg), evaluado por el método de inducción de úlcera con ácido acétil salicílico (200 mg/Kg) en HCl 150 mM. Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra diferentes dosis de Pepto Bismol® (3.3, 10, 30, 87.5 mg/Kg).

## VII. ANALISIS DE RESULTADOS.

La alimentación de las ratas exclusivamente con glucosa al 10% por 8 días consecutivos provocó la formación de úlceras en el fondo del estómago de las ratas. La administración simultánea del extracto acuoso de la corteza de la raíz de *Cancerina* (*H. excelsum*) (4% P/V) disuelto en la misma solución de glucosa, inhibió totalmente la formación de lesiones en el fondo, actividad superior a la descrita para el sulglicótido, el cual inhibe el daño como máximo al 47% (Psilogenis, *et al.*, 1991). No obstante las ratas tratadas con el extracto acuoso presentaron daño en corpus inclusive mayor al del lote control.

El mayor daño encontrado en fondo puede deberse a un adelgazamiento de la barrera de la mucosa gástrica debida a la ingestión de una dieta pobre en nutrientes, lo que provocaría que "el hidrógeno de la luz gástrica difundiera rápidamente a través de la mucosa destruyendo las células de esta última (Davenport, 1967)", el daño localizado podría deberse a que en esa zona existe una mayor proporción de células principales las cuales son productoras de pepsinógeno el cual podría estar actuando sobre la barrera citada favoreciendo su adelgazamiento. "Se sabe además que las soluciones hipertónicas reducen la motilidad gástrica y remueven el mucus parietal. En esta condición la pared gástrica desprotegida puede ser atacada por pepsina y de esta forma podría explicarse la ulceración debida a la solución hipertónica de glucosa" (Prino, *et al.*, 1971).

Después de los tratamientos se encontró una pérdida de peso significativa en los animales (fig. 15) en ambos casos (extracto acuoso y control), lo anterior demuestra que este factor no influye determinantemente en los resultados.

Por otra parte, el extracto metanólico presentó un efecto citoprotector submáximo a la dosis de 750 mg/Kg de peso, por lo que esta dosis fue la que se tomó para los siguientes experimentos. Este extracto presentó una fase soluble y otra insoluble en agua, se encontró que ambas

- EXTRACTO ACUOSO
- CONTROL

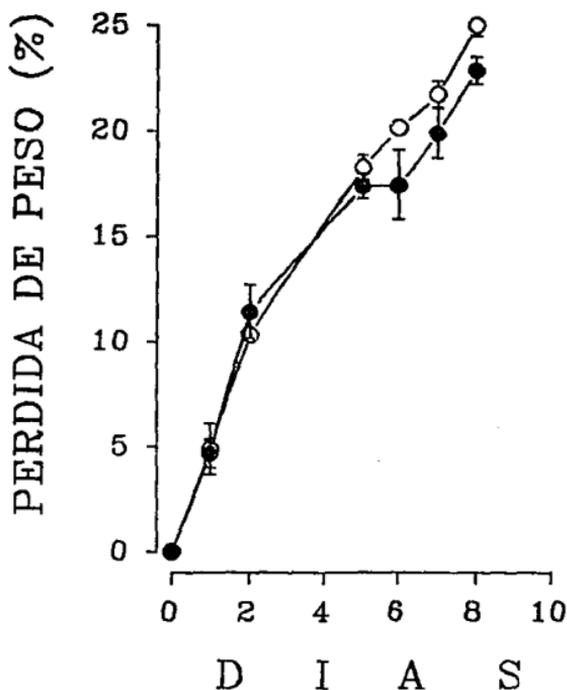


Fig. 15. Curva ponderal del desarrollo de la ulcera con glucosa al 10% (P/V) en la evaluación del extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de la raíz de Cancerina. Los datos se representan en por ciento de pérdida de peso por día.

fases conservaron el efecto citoprotector siendo un poco mayor en la fase insoluble (fig. 5). A la fase soluble se le realizó un fraccionamiento con varios disolventes (Diagrama 1) encontrándose que el acetato de etilo incrementó el daño, mientras que el n-butanol presentó el efecto citoprotector, inclusive mayor al mostrado por el Pepto Bismol<sup>®</sup> pero al obtenerse una cantidad muy pequeña limitó la separación subsiguiente, por lo que la fracción acuosa original, que presentó un mejor efecto se evaluó a diferentes dosis y se comparó con Pepto Bismol<sup>®</sup> y Melox<sup>®</sup> obteniéndose un mayor efecto citoprotector con dicha fracción acuosa que por estos dos fármacos. El efecto máximo alcanzado con Melox fue de tan solo el 53.23% y el extracto de 90.92%, aunque la potencia es ligeramente menor (fig. 7 y 8).

De la fase insoluble se realizaron las particiones correspondientes, observándose que en todas se conservaba el efecto citoprotector, siendo las particiones metanólica y acetónica las que mejor efecto presentaron. Dada la pequeña porción obtenida de la primera partición se realizaron fraccionamientos posteriores a la partición acetónica, la cual le seguía en actividad (fig. 9).

Del fraccionamiento de la partición acetónica se obtuvieron tres fracciones (diagrama 1). La fracción correspondiente al acetato de etilo incrementó el daño considerablemente, en tanto que el residuo acuoso tuvo un efecto citoprotector muy bajo y finalmente la fracción butanólica tuvo un efecto citoprotector significativamente mayor (52.84%) al presentado por el Pepto Bismol<sup>®</sup> (46.65%).

Por otro lado, la fracción butanólica fue evaluada nuevamente a diferentes dosis y su efecto fué comparado con Pepto Bismol<sup>®</sup> y Melox<sup>®</sup> bajo las mismas condiciones, encontrándose que dicha fracción presentó mejor efecto que los fármacos evaluados.

Posteriormente se evaluó la fracción butanólica con otros modelos de inducción de úlcera como son: ácido clorhídrico 0.6N y ácido acetilsalicílico acidificado con ácido clorhídrico 150mM.

En los modelos arriba citados se encontró que el efecto citoprotector de la fracción butanólica se conservaba, siendo mayor que el presentado por el Pepto Bismol<sup>®</sup> que fue el fármaco de referencia.

Los resultados obtenidos del efecto citoprotector de la planta y sus fracciones y en especial de la fracción butanólica indican que dichas fracciones pueden intervenir en alguno de los mecanismos de gastroprotección, aumentando la producción de moco y bicarbonato (Szabo y Goldberg, 1990), lo que requiere de Estudios adicionales para conocer cual es el mecanismo de acción.

El efecto gastroprotector de esta planta se puede desligar del efecto antiácido ya que carece de acción amortiguadora y una suspensión acuosa de las fracciones tiene un pH de 4.

## VIII. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Se realizó el estudio biodirigido del extracto metanólico de la corteza de la raíz de Cancerina (*H. excelsum*) en rata Wistar.

2. El extracto metanólico presentó un efecto citoprotector importante.

3. De la separación biodirigida del extracto metanólico se obtuvo finalmente una fracción butanólica la cual demostró un efecto citoprotector considerablemente mayor al presentado por los fármacos (utilizados en el tratamiento de la úlcera: Pepto Bismol<sup>®</sup> y Melox<sup>®</sup>) con el que fué comparado.

4. Se comprobó que los extractos acuosos de la corteza de la raíz de Cancerina (*H. excelsum*) tienen un efecto citoprotector sobre lesiones en estómago, por lo que se comprueba que es adecuado el uso medicinal que se le da a esta planta.

## IX. SUGERENCIAS.

Sería necesario que se caracterizará el compuesto o compuestos que tienen el efecto citoprotector dentro de la mezcla de la fracción butanólica encontrada.

También sería importante que se investigara el mecanismo de acción que se lleva a cabo en el proceso de citoprotección involucrado en dicho compuesto.

#### X. BIBLIOGRAFIA.

- Aguwa, C. N. y Mittlal, G. C., (1981); "Activity anti-ulcer of extract acuoso of *Renacantha staussii* 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.
- 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 59 (4): 232-235.
- Avalos, A. A. y Diaz, M. G., (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.
- Baron, J. H., Barr, J.; Batten, J.; Sidebotham, R.; y Spencer, J., (1986), "Acid, Pepsin and mucus secretion in patients with gastric acid and duodenalulcer before and after colloidal bismuth subcitrate" Gut. 27: 486-490.
- Basso, G., Belcredi, G. y Vescovini, R. (1991); "Sucralfate" In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 205-216.
- 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.

- Bianchi Porro, G., Ferente, F., Lazzaroni, M., Pace, F., (1986); "Colloidal bismuth subcitrate and two different dosages of cimetidine in the treatment of resistant duodenal ulcer". Scand. J. Gastroenterol. 21 (suppl. 122): 39-41.
- Bright, P., Habte, T., Yirgou, B. and Benjamin, J., (1988); "Prostaglandins H<sub>2</sub>-receptor antagonists in peptic ulcer disease." Drug. 35 (3 suppl): 1-9.
- Brzozowski, Konturek, S. J., Dembinski, A., et al., (1989); "Epidermal growth factor (EGF) in the gastroprotective and ulcer healing actions of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) in rats". J. Gastroenterol. & Hepatol. 1: 117-124.
- Buchanan, M., Laferla, G., Hearn, J., et al., (1986); "Effect of a single oral dose of enprostil on gastric secretion and gastric release: studies in healthy volunteers and patients with pernicious anemia". Am. J. Med. 81 (suppl. 2A): 64-68.
- Burbage, L. y Wells, J., (1983); Plantas Medicinales. Incremento de las perspectivas en la industria farmacéutica. Forum de Comercio Internacional, 19 (2): 26-32.
- Burland, W. L., Duncan, W. A. M., Hesselbo, T. (1975); "Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist in healthy man". Brit. Clin. Pharmacol., 2: 481-486.
- Cambielli, M., Civardi, R., (1991); "H<sub>2</sub> Receptor Antagonists. Cimetidine". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 90-115.
- Campoli-Richards, D. M., Clissold, S. P. (1986); "Famotidine. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and a preliminary review of its therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome". Drugs. 32: 197-221.

- Canali, A., Carmosino, G., Daniotti, S. (1991); "Roxatidine". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 144-157.
- Cho, K. H., Chung, K. S., Kim, S. J., Lee, T. H. y Yoon, C. M., (1981); "Clinical experiences 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); "Experience of application of *Centella asiatica* in patients of peptic ulcer". Korean J. Gastroenterol. 13 (1): 41-48. (Med. Arom. Plant. Abst. 1982).
- Clavenna, G., Zuccari, G., Daffonchio, L., Omini, C. (1988); "Esomeprazole a new antiulcer compound, potentiates PGI<sub>2</sub> activity on rat stomach strip". Pharm. Res. Comm. 20 (suppl. 2): 100.
- Crampton, J. R., Gibbons, L. C., Rees, W. D. W. (1987); "Effects of sucralfate on gastroduodenal bicarbonate secretion and mucosal prostaglandin E2 metabolism". Scand. J. Gastroenterol., 22: 15-18.
- Dahanuka, S. A., Date, S. S. y Karandika, S. M., (1983); "Citoprotective effect of *Terminalia chebula* y *Asparagus racemosus* on gastric mucosa", Indian Drug 20 (11): 442-445.
- Dajani, E. Z., Driskill, D. R., Bianchi, R. G., et al., (1976): SC-29333; "A potent inhibitor of canine gastric secretion". Am. J. Dig. Dis. 21: 1049-1057.
- Danesh, B. J. Z., Duncan, A., Russel, R. I. (1987); "Is an acid pH medium required for the protective effect of sucralfate against mucosal injury?". Am. J. Med. 83: 11-13.
- Davenport, H. W., (1967); "Salicylate damage to gastric mucosal barrier", New. Eng. J. Med. 276: 1307.
- Dragstedt, L. R., (1967); "Gastric secretion test." Gastroenterology 57, 587-589.

- Escobedo, J., Encamilla, 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); "Farmacos utilizados en el tratamiento de las úlceras pépticas. Revisión bibliográfica" Rev. Mex. Ciencias Farm. 21 (3): 33-38.
- Esplujes, J. y Esplujes, J. V., (1992); "Farmacología Gástrica"; "Velázquez Farmacología"; Velasco, A., Fernández, P., Serrano, J., Andres-Trelles, F.; 16a. ed., Ed. Interamericana McGraw-Hill, España, 721-731.
- 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.
- 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.
- Ganong, F. W., (1986); "Fisiología Médica" 10a. ed. 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.

- Giesing, D., Larman, R., Runser, D. (1978); "Absorption on sucralfate in man". Gastroenterology, 35: 1066.
- Goel, R. K., Chakraborty, A. y Sanyal, A. K., (1985); "The effect of biological variables on the antiulcerogenic effect of vegetable plantain banana". Planta Medica, 52 (2): 85-88.
- Gorbach, S. L. (1990); "Bismuth Therapy in Gastrointestinal Diseases". Gastroenterology, 99: 863-87
- Grazioli, I., Buraglio, M., Strumia, E. (1991); "Misoprostol". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 263-281.
- Guslandi, M. (1985); "Sucralfate and gastric bicarbonate". Pharmacology, 31: 298-300.
- Guslandi, M., Nannini, D., Passaretti, S., et al., (1989); "Double-blind placebo-controlled evaluation of gastric mucus and bicarbonate secretion in man after repeated enprostil administration". Gastroenterology 96: A191.
- Guslandi, M., Tittobello, A. (1984); "Mucus-stimulating properties of sucralfate". In: Antiulcer drugs experimental and clinical evaluation, A. Bertelli, M. Del Tacca (Eds), Bioscience Ediprint, Geneva, pp. 217-221.
- Guth, P. H., (1973); "Experimental production of peptic ulcer." Gastroenterology, 64, 1187-1188.
- Guth, P. H., (1987); "Mucosal coating agents and other nonantisecretory agents. Are they cytoprotective?". Dig. Dis. Sci. 32: 647-654.
- Hall, D. W. R., Van den Hoven, W. E., (1987); "Gastric mucosa protection and PGE<sub>2</sub> generation in rats by CBS". Arch. Int. Pharmacol. Ther., 286: 308-319.
- Harley, H., Alp, M. H. (1983); "Treatment of chronic duodenal ulceration. Effectiveness of colloidal bismuth subcitrate tablets compared with cimetidine". Med. J. Austr. 2: 627-628.

- Hawkey, C. J., Rampton, D. S., (1985); "Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: are they important in this function, disease or treatment?". Gastroenterology **89**: 1162-1188.
- Heylings, J. R., Feldman, M. (1986); "Stimulation of HCO<sub>3</sub> secretion by the prostaglandin E<sub>2</sub> analog enprostil: studies in human stomach and rat duodenum". Prostaglandins **32**: 907-916.
- 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.
- Infante, G. S. y Zárate, de L. G. P., (1984); "Métodos Estadísticos", Trillas, 401, 537-556.
- 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.)
- Jangaanavar, 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 gastroenterologia". Vol. I. Ed. Científico médica. Barcelona.
- Kato, M., Sato, Esaki, 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.
- Konturek, S. J. (1988); "Role of epidermal growth factor in gastroprotection and ulcer healing". Scand. J. Gastroenterol. **23**: 129-133.
- Konturek, S. J., (1990); "Mechanism of gastroprotection". Scand J. Gastroenterol. **25** (Suppl 174); 15-28.

- Konturek, S. J., Bilski, J., Kwiecien, N., et al., (1987); "De-Nol stimulates gastric and alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism". Gut. 28: 1557-1563.
- Konturek, S. J., Brozowski, T; Drozdowicz, D. y Nauret, Ch; (1990); "Role of intragastric pH in Cytoprotection by antiacids in rats". European J. Pharmacol 176: 187-195.
- Konturek, S. J., Dembinski, A., Warzecha, Z., et al., (1988); "Epidermal growth factor (EGF) in the gastroprotective and ulcer healing actions of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) in rats". Gut. 29: 894-902.
- Konturek, S. J., Kwiecien, N., Obtulowicz, W., et al., (1987); "Effects of protective drugs on gastric alkaline secretion in man". Scand. J. Gastroenterol. 22: 1059-1063.
- Konturek, S. J., Radecki, T., Piastucki, I., Drozdowicz, D. (1987); "Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) an sucralfate. Role of endogenous prostaglandins". Gut. 28: 201-205.
- Konturek, S. J., Radecki, T., Piastucki, I., Drozdowicz, D. (1987); "Studies on the gastroprotective and ulcer healing effects of colloidal bismuth subcitrate". Digestion 37 (suppl. 2): 8-15.
- Korolkovas, A. y Burchkhalter, J. H., (1978); "Compendio Esencial de Química Farmacéutica ", 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-stereroidal 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.
- Lee, S. P., Nicholls, J. F., Robertson, A. M. (1987); "Effect of trimoprostil, a prostaglandin E<sub>2</sub> analogue, on human gastric acid secretion and soluble mucin output". Eur. J. Clin. Invest. 17: 1-4.
- Leung, A. C.; Henderson, I. S.; Halls, D. J.; y Dobbie, J. W., (1983); "Aluminium hydroxide versus sucralfate as a phosphate binder in uremia" Br. Med. J. 30: 1379-81.
- Ligmusky, M., Kramski, F., and Rochmilewitz, D., (1984); "Sucralfate stimulation of gastric PGE synthesis: possible mechanism to explain its effective cytoprotective mechanism"; Gastroenterology; 87: 1164.
- Lipsy, R. J., Fermerty, B., Fagan, T. C. (1990); "Clinical review of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists". Arch. Intern. Med., 150: 745-751.
- Lozoya, L. X., (1989); "La medicina tradicional en la realidad politico-social de México". Ciencias 14: 27-33.
- Lucey, M. R., Clark, M. L., Fairclough, P. D., et al., (1984); "The effect of a prostaglandin (Pg) agonist and antagonist on postprandial plasma somatostatina and gastric in man". Gastroenterology 86: 1167 (abstract).
- Luzzani, F., Clavenna, G., Zuccari, G., (1989); "Esomeprazole a new antiulcer agent, stimulates gastric mucus output in the rat". Drugs, Exptl. Clin. Res., 15: 417-420.
- 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.
- Marques, de C. M. J., (1988); "Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico-Biológicas", UNAM, Mexico, 361-363, 503-507.
- Mata, R., (1993); "Chemical Studies and Biological Aspects of some Mexican Plants used in Traditional Medicine". Phytochemical Potential of Tropical Plants. Chapter Two. New York. 41-64.
- Matsuda, H., Yakuga, K. y Sashi, (1984); Pharmacological study on *Panax ginseng*. II. Effects of red ginseng on the experimental gastric-ulcer". Yakuqa. Zashi. 104 (15):449-453. (Med. Arom. Plant. Abst. 1985, 7 (1-3):219-220.
- Miller, T. A. (1983); "Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms". Am. J. Physiol. 245: G601-G623.
- Mills, J. G., Castelli, G., Uleri, S., Wood, J. R., (1991); "Ranitidine". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 116-133.
- 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., Niño, D., Reyes, B., Sixtos, C., Aguirre, E. y Estrada, E., (1990); "On the hypocholesteremic effect of *Eryngyium 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.
- Navarrete, A., Sánchez, R., Galicia, R., Reyes, B., y Estrada, E., (1992); "Plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica en México", Etnobotánica '92, 20-26 de septiembre, Córdoba, España, 490.
- Navarrete, A., Galicia, R., Sánchez, R., Reyes, B., y Estrada, E., (1992); "Studies on the Anti-ulcer activity of *Croton fragilis* in rats", 52nd International Congress of F. I. P. Abstracts, 13-19 september, Lyon, France, 108.
- Nexo, E., Poulsen, S. S. (1987); "Does epidermal growth factor play a role in the action of sucralfate". Scand. J. Gastroenterol. 22 (suppl. 127): 45-49.
- Nippon, S., (1985); Patente, Japan Kokai Tokyo Koku, JP.58.57.398 (Cl. C0759/00), 19831 16 pp. (Med. Arom. Plants. Abst. (1985).
- O'Brien, P., Schultz, C., Gannon, B., Browning, J. (1986); "Protective effects of the synthetic prostaglandin enprostil on the gastric microvasculature after ethanol injury in the rat". Am. J. Med. 81 (suppl. 2A): 12-17.

- Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUUDI). (1993): "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". Economy. Botany. 43 (4) : 508-509.
- Palmer, R. H., Frank, W. O., Karlstadt, R. (1970); "Maintenance therapy of duodenal ulcer with H<sub>2</sub>-receptor antagonists-a meta-analysis". Aliment. Pharmacol. Therap., 4: 283-294.
- Pamparana, F., Battaglia, A. (1991); "Nizatidine". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 134-143.
- 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.
- Penston, J., Johnson, D. A., Wilson, J. A., et al., (1986); "Inhibition of nocturnal gastric acid secretion by trimoprostil, a synthetic prostanoid". Curr. Med. Res. Opin. 10: 145-149.
- Piatti, G. (1991); "Famotidine". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 158-168.
- Prino, G., Paglialunga, S., Nardi, G., Lietti, A. (1971); "Inhibition of experimentally-induced gastric ulcers in the rat by a new sulfated glycopeptide"

- Eur. J. Pharm. 15: 119-126.
- Psilogenis, M., Alberico, P., Bianchi, G., Nazzari, M. (1991); "Sulglycotide". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Gusiandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 134-143.
- 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. (1984); "Cytoprotection gastro-intestinale par les prostaglandines" Gastroenterol. Clin. Biol. 8: 819-827.
- Robert, A., Kane, G., Reele, S. B. (1981); "Doce response inhibition in man of meal-stimulate gastric acid secretion of 15 (R)-15 methyl prostaglandin E<sub>2</sub> given orally". Gut. 22: 728-781.
- Robert, A., Nezamis, J., Lancaster, C., Hanchar, A., (1979); "Citoprotection by Prostaglandins in Rats. Prevention of Gastric Necrosis Produced by Alcohol, HCl, NaOH, Hypertonic NaCl, and Thermal Injury". Gastroenterology 77: 433-443.
- Robledo, T. J. C., (1989); Tesis, Licenciatura "Actividad de cuatro polvos minerales e *Hippocratea excelsa* en el combate de la plaga de insectos en maiz almacenado en Cárdenas Tabasco". Departamento de Parasitología, UACH.
- Rodrigo, L., Viver, J., Conchillo, F. (1989); "A multicenter, randomized, double-blind study comparing famotidine with cimetidine in the treatment of active duodenal ulcer disease". Digestion, 42: 86-92.
- 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 Peptic Ulcer". J. Clin. Gastroenterol. 3, 35-43.
- Salena, B. y Hunt, R., (1987); "The limitations of current therapy in peptic ulcer disease". Clin. Exp. Med. 10 (3) : 171-177.
- Samloff, I., O-dell, C., (1985); "Inhibition of Pectic activity by sucralfate". Am. J. Med. 79, 15-18.
- Sánchez, S. R., (1991); "Evaluación de la actividad antiulcerosa de *Monta pulegium* (Ticuilliche) y *Hemiantium excelsum* (Cancerina) en rata Wistar". Tesis ENEP ZARAGOZA. UNAM.
- Shea-Donohue, T., Steel, L., Montcalm, E., Dubois, A. (1986); "A gastric protection by sucralfate". Gastroenterology 91: 660-666.
- Shorrock, C. J., Gibbons, L. C., Rees, D. W., (1989); "Effect of enprostil on amphibian gastroduodenal and human gastric bicarbonate secretion". Dig. Dis. Sci. 34: 1016-1020.
- Shorrock, C. J., Prescott, J. T. Rees, D. W., (1990); "The effects of Indomethacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach". Gastroenterology. 99, 334-339.
- Shriver, D. A., Rosenthale, M. E., Kluenderm, H. C., et al., (1985); "Pharmacology of rioprostil, a new cytoprotective/antisecretory agent". Arzneim. Forsch. 35: 834-843.
- 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.
- Sodeman, A. W. y Sodeman, M. T., (1984); "Fisopatología 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. 9(6): 623.

- Stalnikowicz-Darvasi, R. (1989); "H<sub>2</sub> antagonists in the treatment of reflux esophagitis: a critical analysis". Am. J. Gastroenterol., 84: 245-248.
- 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.
- Stiel, D., Ellard, K. T., Hills, R. J., Brooks, P. M. (1986); "Protective effect of enprostil against aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in man: comparisons with cimetidine and sucralfate". Am. J. Med. 81 (suppl. 2A): 54-58.
- Stix, G., (1993); "Back to roots. Drug Companies forage for new treatments". Sci. Am. 268, 118-119.
- Szabo, S.; Golberg, I.; (1990); "Experimental pathogenesis: drugs and chemical lesions in the gastric mucosa". Scand J. Gastroenterol. 25 (Suppl 174): 1-8.
- Takagi, T., Takeda, M., Fujihara, A., et al., (1983); "General pharmacological properties of a new potent H<sub>2</sub> blocker, famotidine". Pharmacometr. 26: 599-611.
- Takeuchi, K., Furukawa, O., Tanako, H. y Okabe, S., (1986); "A new model of duodenal ulcers 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., Parma, 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. 441 (2) : 602-607.

- Tempesta, E., (1980); "Evaluation of local resource in traditional medicine". J. of Ethnopharmacology. 2. 163-166.
- Thomas, J. M., Misiewicz, G. (1984); Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the short and longterm treatment of duodenal ulcer. Clin. Gastroenterol., 13: 501-541.
- 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.
- Vicentiis De, A., Bartosek, I., Vargiu, G. (1991); "Alginate". In: "Drugs in Gastroenterology". P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press, New York, 256-260.
- Villalobos, P. J., (1985); "Gastroenterología" Vol. I. 2a. Ed. Méndez Oteo, México.
- Villalobos, P. J., Menéndez, V., Tanimoto, M. y Guerrero, A., (1960); "Úlcera péptica 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.
- Wagstaff, A. J., Benfield, P., Monk, J. P. (1988); "Colloidal bismuth subcitrate: A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic used in peptic ulcer disease". Drugs. 36: 132-157.

- 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.
- Waterbury, L. D., Mahoney, J. M., Peak, T. M., et al., (1986); "Stimulatory effect of enprostil, an anti-ulcer prostaglandin, on gastric mucus secretion". Am. J. Med. Bi (suppl. 2A): 30-36.
- Zuccari, G., Clavenna, G., Sala, A., et al., (1990); "Prostaglandins and gastric mucosal protection by esaprozole in rats". Eur. J. Pharmacol; 187: 19-25.
- Zuccari, G., Lumachi, B., Scuri, R. (1986); "Oral hexaprazole blocks severe gastric lesions by topical acetylsalicylic acid in hydrochloric acid". 3rd. Internant Congress on Ulcer Therapy, Ischia (Italy), Abstrac 140.

# FE DE ERRATAS

EN LA PAGINA 21 DICE: CUADRO 2.

DEBE DECIR: FIGURA 2.