

36  
Leje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

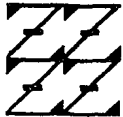
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

"EVALUACION DE LA ACTIVIDAD CITOPROTECTORA  
DEL EXTRACTO METANOLICO DEL Amphipterygium  
adstringens SOBRE ULCERA GASTRICA EN  
RATA WISTAR".

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
LEONOR SARA MARTINEZ URIBE

U N A M  
FES  
ZARAGOZA



LO VIMOS EJE  
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**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. VALENTIN ISLAS PEREZ</b>    |
| <b>SUPLENTE</b>   | <b>M. EN C. EVANGELINA LOPEZ NIETO</b>  |
| <b>SUPLENTE</b>   | <b>DRA. AMADA LOPEZ GARCIA</b>          |

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

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

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

**SUSTENTANTE: LEONOR SARA MARTINEZ URIBE**

**DIRECTOR DEL TRABAJO: M. EN C. ANDRES NAVARRETE CASTRO.**

## AGRADECIMIENTOS

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

SE AGRADECE AL M. EN C. BENITO REYES TREJO POR LA AYUDA BRINDADA PARA EL MEJOR DESARROLLO DEL PRESENTE TRABAJO.

POR LAS FACILIDADES BRINDADAS AL USAR SUS INSTALACIONES SE AGRADECE A LA UNIVERSIDAD AUTONOMA CHAPINGO, EN DONDE SE REALIZO ESTE TRABAJO.

SE AGRADECE A LOS INTEGRANTES DEL LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES Y EN ESPECIAL A ELIZABETH MARIANAN Y EVA GONZALEZ POR BRINDARME SU APOYO Y AMISTAD.

AGRADEZCO A MI QUERIDA UNIVERSIDAD POR PERMITIRME USAR SUS INSTALACIONES PARA MI DESARROLLO PROFESIONAL.

DE MANERA MUY ESPECIAL AGRADEZCO A MIS PADRES POR EL APOYO Y LA OPORTUNIDAD QUE ME DIERON PARA ESTUDIAR UNA CARRERA Y PODERME SUPERAR.

## DEDICATORIAS

ESTE TRABAJO ESTA DEDICADO A:

MIS HERMANOS ROSARIO, ALFREDO, RAYMUNDO Y ALBERTO QUE ME APOYARON Y SOPORTARON DURANTE TODA LA CARRERA.

MIS SOBRINOS HUGO Y LETICIA COMO UN EJEMPLO DE QUE CUANDO SE QUIERE SE PUEDEN SUPERAR LOS OBSTACULOS QUE SE PRESENTAN.

MIS AMIGOS POR BRINDARME LA OPORTUNIDAD DE GOZAR DE SU AMISTAD DURANTE LA CARRERA.

Y MUY ESPECIALMENTE A MI ABUELITA LA SEÑORA LEONOR ALEMAN MENESES POR QUE SIN SU VALIOSO APOYO Y SU GUIA NO HUBIESE LOGRADO NADA.

# I N D I C E

|   | PAG |
|---|-----|
| RESUMEN   | 1   |
| INTRODUCCION  | 2   |
| I. FUNDAMENTACION DEL TEMA.   | 4   |
| 1. Aspectos Generales sobre el Estómago.                                      | 4   |
| 2. Úlcera Gástrica.   | 5   |
| 2.1 Definición de Úlcera.   | 5   |
| 2.2 Etiología y Patología.  | 6   |
| 2.2.1. Factores agresivos para la mucosa.                                     | 7   |
| 2.2.3. Factores defensivos para la mucosa.                                    | 8   |
| 2.3. Sintomatología.  | 9   |
| 2.4. Modelos experimentales de Úlcera.  | 11  |
| 2.4.1. Inducción con etanol.  | 12  |
| 2.5. Úlcera en México.  | 14  |
| 3. Terapéutica de la Úlcera.  | 17  |
| 3.1. Antiácidos.  | 17  |
| 3.2. Antisecretores.  | 18  |
| 3.2.1. Anticolinérgicos.  | 18  |
| 3.2.2. Antihistamínicos.  | 18  |
| 3.2.3. Inhibidores enzimáticos.   | 22  |
| 3.2.4. Antagonistas de la gástrina.   | 22  |
| 3.3. Citoprotectores.   | 23  |
| 3.3.1. Sucralfato.  | 24  |
| 3.3.2. Carbenoxolona.   | 28  |
| 3.3.3. Sales de Bismuto.  | 29  |
| 3.3.4. Prostaglandinas.   | 30  |
| 3.3.4.1. Análogos de la prostaglandinas.                                      | 31  |
| 3.3.5. Citoprotectores prostaglandina independientes.                         | 32  |
| 3.3.5.1. Grupos sulfhidrilo.  | 32  |
| 3.3.5.2. Factor de crecimiento epidérmico (FEC), Somatostatina y Mecicadanol. | 33  |
| 3.3.6. Sulglicótido.  | 34  |
| 3.3.7. Esaprazol.   | 34  |
| 3.3.8. Alginato.  | 35  |

|   |    |
|---|----|
| 4. Generalidades del <i>Amphipterygium adstringens</i>              | 35 |
| 4.1. Descripción.   | 36 |
| 4.2. Fitoquímica.   | 36 |
| 4.3. Importancia biológica y económica.                             | 37 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA                                      | 38 |
| III. OBJETIVO   | 40 |
| IV. HIPOTESIS   | 40 |
| V. MATERIAL Y METODOS   | 41 |
| 1. Material   | 41 |
| 1.1. Material de Laboratorio.                                       | 41 |
| 1.2. Material biológico.  | 41 |
| 1.3. Material Vegetal.  | 41 |
| 1.4. Equipo.  | 42 |
| 1.5 Reactivos.  | 42 |
| 2. Metodología.   | 43 |
| 2.1 Preparación de extractos.                                       | 44 |
| 2.1.1. Preparación del extracto acuoso.                             | 44 |
| 2.1.2. Preparación de los extractos.                                | 44 |
| 2.2. Administración de tratamientos.                                | 43 |
| 2.3. Modelos de inducción de úlcera.                                | 45 |
| 2.3.1. Inducción de úlcera con dieta de glucosa.                    | 45 |
| 2.3.2. Inducción de úlcera con etanol.                              | 45 |
| 2.3.3. Inducción de úlcera con ácido acetil salicílico acidificado. | 47 |
| 2.4. Cálculo del índice de lesión.                                  | 47 |
| 2.5. Análisis estadístico.  | 47 |
| VI. RESULTADOS  | 50 |
| VII. DISCUSION DE RESULTADOS  | 72 |
| VIII. CONCLUSIONES  | 77 |
| IX. SUGERENCIAS   | 78 |
| X. BIBLIOGRAFIA   | 79 |

## INDICE DE FIGURAS

|   | PAG |
|---|-----|
| Figura. 1. Estructura química de algunos fármacos que actúan como inhibidores de la secreción de ácido gástrico.  | 18  |
| Figura 2. Estructura química de algunos fármacos que actúan como protectores de la mucosa gástrica.   | 25  |
| Figura 3. Efecto citoprotector del extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de Cuachalalate por el método de inducción de úlcera con glucosa.                                      | 51  |
| Figura 4. Curva dosis-respuesta del efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a diferentes dosis (3.3, 10, 33, 200, 300 y 900 mg/Kg).              | 52  |
| Figura 5. Efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate obtenido en el modelo de inducción de úlcera con etanol a la dosis de 300 mg/Kg.               | 54  |
| Figura 6. Efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate obtenido en el modelo de inducción de úlcera con aspirina acidificada a la dosis de 300 mg/Kg. | 55  |
| Figura 7. Efecto citoprotector de la fase soluble e insoluble en agua del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a una dosis de 300 mg/Kg.                               | 57  |
| Figura 8. Efecto citoprotector de las fracciones obtenidas de la fracción insoluble en agua del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a una dosis de 300 mg/Kg.         | 58  |



## INDICE DE DIAGRAMAS Y TABLAS

|   | PAG |
|---|-----|
| Tabla I. Factores agresivos y defensivos cuya interacción puede determinar la patogénesis de la úlcera.   | 10  |
| Tabla II. Resumen de los factores involucrados en la inducción de úlcera gástrica con etanol.   | 15  |
| Tabla III. Resumen del fraccionamiento en cromatografía en columna de la fracción de cloruro de metileno.   | 61  |
| Tabla IV. Datos espectroscópicos de RMN <sup>1</sup> H del ácido (24E)-3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico.   | 63  |
| Tabla V. Datos espectroscópicos de RMN <sup>13</sup> C del ácido (24E)-3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico.   | 64  |
| Tabla VI. Efecto citoprotector mostrado por las fracciones F <sub>8</sub> , F <sub>16</sub> , F <sub>24</sub> y F <sub>34</sub> provenientes de la fracción de cloruro de metileno. | 66  |
| Tabla VII. Compuestos obtenidos por cromatografía en placa preparativa de la fracción F <sub>8</sub> .  | 71  |

- Figura 9. Estructura del ácido (24E)-3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico. 62
- Figura 10. Efecto citoprotector de las fracciones F8, F16, F24 y F34 obtenidas del fraccionamiento de la fracción insoluble del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a diferentes dosis (43.43, 110.62, 203.3 y 197.37 mg/Kg respectivamente). 65
- Figura 11. Efecto citoprotector de la fracción F8 obtenida del fraccionamiento de la fase insoluble del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a diferentes dosis (0.48, 1.5, 4.3, 13.0 y 39.0 mg/Kg). 67
- Figura. 12. Efecto citoprotector del ácido (24 E) 3 $\alpha$  hidroximasticadienónico una dosis de 300 mg/Kg. 68
- Figura 13. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de los componentes de la fracción F8. 69
- Figura 14. Gráfica ponderal obtenida con el extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de Cuachalalate por el método de inducción de úlcera con glucosa. 73

## RESUMEN

Con el propósito de contribuir en la evaluación de los tratamientos terapéuticos utilizados en la medicina tradicional mexicana, se realizó la evaluación de la actividad citoprotectora del extracto metanólico de *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate) en úlcera gástrica en rata Wistar por medio de un ensayo biodirigido, empleándose para ello varios modelos de inducción de úlcera (glucosa, etanol y aspirina acidificada). Del ensayo biodirigido se obtuvo una fracción proveniente de cloruro de metileno (F8), la cual presentó un efecto citoprotector del 84.69% en el modelo de inducción de úlcera con etanol a una dosis de 43.43 mg/Kg de peso, la fracción antes citada esta constituida de una mezcla de compuestos con características triterpénicas.

El ácido instipolinácico se aisló por cromatografía en columna de una fracción del extracto de cloruro de metileno y presentó un efecto citoprotector del 21.66%, lo anterior permite suponer que el compuesto contribuye de alguna manera al efecto citoprotector que tiene la planta.

De los resultados obtenidos se puede afirmar que la planta estudiada posee un efecto citoprotector sobre las lesiones en estómago, lo que indica que el uso medicinal que se le da a ésta planta esta de acuerdo con su empleo en la medicina tradicional.

## INTRODUCCION

La úlcera péptica es una enfermedad en la cual se produce lesión en aquellas partes del aparato digestivo que estan en contacto con el jugo gástrico (Villalobos, 1985).

La úlcera péptica crónica se presenta en las regiones del tubo digestivo, que entran en contacto con el jugo gástrico, aunque se sugiere la designación anatómica tal como "gástrica" y "duodenal" (Bokus y Henry, 1985). La úlcera gástrica es una enfermedad muy conocida con la que se hallaban familiarizados los médicos a fines del siglo XIX y principios del siglo XX, alcanzó gran profusión durante la Segunda Guerra Mundial e inmediatamente después de esta (Abreu, 1991).

La úlcera péptica es un padecimiento que si bien no es un problema de salud importante en nuestro país, los pocos estudios epidemiológicos revelan un aumento paulatino de incidencia en la población mexicana, del 0.10% en el año de 1930 al 0.60% para 1980 (Escobedo, *et al.*, 1988).

Es importante señalar que a pesar de que en la actualidad se cuenta con muchos medicamentos de acción diferente para el tratamiento de úlceras pépticas, como lo son los antiácidos, antisecretores y citoprotectores (Sánchez, 1991), esta enfermedad sigue teniendo un alto índice de morbilidad y mortalidad (Espejo y Noguez, 1990).

Se podría mencionar, dado la amplia cultura herbolaria desarrollada en México, que una opción alternativa para la cura de este padecimiento puede ser el empleo de plantas medicinales de fácil acceso y de amplio uso en las comunidades rurales de nuestro país.

Cabe señalar que dentro de esta cultura herbolaria se tiene un registro de más de 56 plantas utilizadas para tratar este padecimiento, dividiendose claramente el uso específico (gastritis, úlcera), sin embargo, sólo se cuenta con la comprobación experimental de cinco de ellas, la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) (Navarrete, et al., 1990), las hojas de Axhuhuitl (*Eupatorium aschenborniaum*) (Navarrete, et al., 1989), la Závila (Parrar et al., 1986), la Cancerina (Navarrete, et al., 1992) y Huilocuahuitl (Navarrete, et al., 1992) siendo la primera de ellas el objeto de estudio del presente trabajo, el cual tiene como finalidad la evaluación del efecto citoprotector del extracto metanólico del *Amphipterygium adstringens* en rata Wistar, empleando para ello la inducción de úlcera experimental con etanol absoluto, mediante un fraccionamiento biodirigido.

## I. FUNDAMENTO DEL TEMA.

### 1. Aspectos Generales sobre el Estómago.

El estómago suele dividirse anatómicamente en cárdias, fondo, cuerpo o corpus, antro y piloro.

El estómago tiene diversas funciones: a) permite mantener a los microorganismos en niveles relativamente bajos en la parte superior del tracto digestivo (Gianella, *et al.*, 1973); b) sirve para digerir la comida y preparar los constituyentes de la dieta para la absorción (Hammosh, 1979); c) sirve como reservorio para deglutir la comida, las bebidas y para la secreción digestiva (Powell y Halliday, 1981), d) mezclar y liberar el quimo hacia el intestino cercano a velocidades apropiadas para la digestión y la posterior absorción (Shiller, 1983), y e) originar señales para saciedad y hambre (Janowitz, 1967). En adición, el estómago debe proteger su mucosa de la digestión ácido-péptica manteniendo una barrera gástrica de moco y el reflujo enterogástrico de los contenidos del duodeno tan eficientemente como para mantener la barrera intacta.

La barrera proporciona una protección mecánica a la mucosa y resiste la digestión ácido-péptico en virtud de su capacidad de amortiguar el ácido y absorber la pepsina (Wong, *et al.*, 1986).

Los estudios realizados sobre este tema han permitido formular la hipótesis de que una alteración de la barrera mucosa, es uno de los mayores factores de la patógenesis de la úlcera gástrica (Prino, *et al.*, 1971).

## 2. Úlcera Gástrica.

### 2.1. Definición de úlcera.

La úlcera es por definición, una pérdida circunstancial de la mucosa epitelial que se extiende a través de la *muscularis mucosae* en las partes del tubo digestivo expuestas al jugo gástrico (esófago bajo, estómago, parte superior del duodeno) (Wyngaarden, 1985; Guth 1973). En tanto que las alteraciones restringidas sólo a la mucosa, se denominan erosiones (Guth, 1973).

La mejor forma de diferenciar la erosión y la úlcera es por su profundidad. La pérdida de sustancia limitada a la mucosa, esto es, la erosión, se cura por regeneración epitelial sin formación de cicatriz, la lesión que se extiende a través de la *muscularis mucosae* se regebera mediante el desarrollo de tejido de granulación. Una úlcera aguda se caracteriza por unos bordes y un fondo en donde el tejido conjuntivo es escaso o no existe, en tanto que una úlcera crónica posee tejido fibroso abundante en sus bordes y en su base (Bokus y Henry, 1985).

Para la úlcera duodenal, la característica más notable es el aumento de masa de células parietales acompañado de un incremento en 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 mejor por la ausencia de hipersecreción ácido-gástrica y por la presencia casi obligada de gastritis crónica superficial o atrófica, alrededor y mas allá de la localización de la úlcera del estómago. La presencia de un reflujo

duodenogástrico excesivo, y un incremento en la concentración de ácidos biliares dentro del contenido gástrico, también son típicos de la úlcera gástrica (Sodeman y Sodeman, 1984; Smith y Thier, 1989; Valadez, 1989).

## 2.2. Etiología y Patología.

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

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

La mayoría de las úlceras pépticas se presentan a lo largo de la curvatura menor del estómago y en la primera porción del 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).

Desde el punto de vista patológico hay menos dificultad para explicar las úlceras agudas que las crónicas. Probablemente las lesiones gástricas agudas, tal como las úlceras superficiales pequeñas, son muy comunes, están ampliamente distribuidas sobre el estómago y el duodeno y se curan rápidamente. Estas pequeñas lesiones pueden ser parte del ciclo de vida normal del epitelio o podrían ser debidas



a algún factor citotóxico análogo a las úlceras aftosas en la boca (Bokus y Henry, 1985).

### 2.2.1. Factores agresivos para la mucosa.

Existe un gran número de sustancias que pueden provocar daño a la mucosa, ejemplo de ello son: a) los ácidos alifáticos tales como el acético, el propiónico y butírico, los cuales debido a que son ácidos no ionizados y liposolubles difunden através de las membranas celulares; b) detergentes naturales (sales biliares y lisolecitina) o sintéticos (sulfato de laurilo); c) etanol en una concentración del 100%; d) ácido salicílico y acetilsalicílico en una solución ácida, pero no en una solución neutra; e) algunas fosfolipasas; f) EDTA, por su acción quelante del calcio y por afectar las estrechas uniones celulares y a los desmosomas, y g) algunos anestésicos locales. El jugo pancreático altera la mucosa (Bokus y Henry, 1985).

Por otro lado, es importante señalar que el ácido y la pepsina son elementos que causan daño celular. La excesiva producción de ácido clorhídrico y pepsina debido a varios factores -herencia, tensión emocional, personalidad- favorecen también la presencia de úlceras (Campuzano. *et al.*, 1976). La fase gástrica de la secreción está mediada por la hormona gastrina que es liberada por el antro en respuesta a la distensión por alimentos líquidos, por estimulación vagal y por la exposición del antro a productos de la digestión proteínica. La gastrina es una hormona producida por las llamadas células G de las paredes laterales de las glándulas de la porción antral de la mucosa gástrica y el bulbo duodenal (Ganong, 1986).

En grandes dosis, la gastrina tiene varios efectos, pero sus principales acciones fisiológicas son la estimulación de la secreción gástrica de ácido y pepsina,

asi como estimulación del crecimiento de la mucosa gástrica (Ganong, 1986; Holzer y Sametz, 1986).

Por otro lado, 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. Se admite generalmente que los corticosteroides, el alcohol, el café, la indometacina, la fenilbutazona y la 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 del 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 enfermedades como la cirrosis hepática (Lanza, 1984).

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

Cabe señalar que la infección por *Campilobacter pylori* esta asociada con gastritis crónica y úlcera gastroduodenales.

#### 2.2.2. Factores defensivos de la mucosa.

La mucosa gástrica contiene una barrera para la difusión de los iones sodio, potasio e hidrógeno y es capaz de contener una solución ácida contra un alto gradiente de concentración, lo que evita la resorción de los iones hidrógeno desde la luz gástrica, hacia el interior de los tejidos superficiales (Davenport, 1972).

La barrera antes citada es uno de los medios, por los que el estómago se protege contra el daño de su propia secreción (Davenport, 1972).

Por otro lado, desde hace mucho tiempo, se sabe que el moco ejerce una acción defensiva contra las agresiones a la mucosa gastrointestinal. Hollander (1954) ha destacado esta propiedad en su teoría de la barrera de los dos componentes. En esta teoría la capa de moco que recubre la mucosa, la cual es la primera línea de defensa de la pared gástrica, constituye el primer factor. El moco ejerce su acción protectora por su adherencia firme al tejido subyacente, por su impermeabilidad general frente a los agentes químicos destructores debido a su cohesión, por su impermeabilidad específica para la pepsina, por sus propiedades de absorción y por su acción amortiguadora. Normalmente, esta superficie viscosa se elimina y sustituye continuamente. Si la cantidad eliminada supera a la cantidad secretada, desaparece la capa de moco y queda expuesta la segunda línea defensiva, la cual se constituye de células cilíndricas y cuboideas. La función normal de esta capa celular, consiste en producir moco para sustituir al eliminado en la superficie. Estas células poseen un grado asombroso de reconstitución (Bokus y Henry, 1985).

Los mecanismos de defensa están representados por factores clásicos como moco, la secreción de bicarbonato, así como por las prostaglandinas, sulfhidrilos, poliaminas y gastroprotectores como la Dopamina.

En la tabla I se resumen algunos de los factores de defensa y agresivos más comunes.

### 2.3. Sintomatología

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

| Factores Agresivos         | Factores Defensivos     |
|----------------------------|-------------------------|
| Ac. Clorhídrico            | Sulfhidrilos            |
| Pepsina                    | Gangliosidos            |
| Gastrina                   | Prostaglandinas         |
| Proteasas                  | Dopamina                |
| Radicales libres           | Moco                    |
| Leucotrienos               | Bicarbonato             |
| Etanol                     | Fluido Sanguíneo Mucoso |
| Nicotina                   | Poliaminas              |
| Farmacos antiinflamatorios |                         |
| No esteroidales (NSAIDs)   |                         |
| Estres                     |                         |
| <i>Helicobacter pilori</i> |                         |

Tabla I. Factores agresivos y defensivos cuya interacción puede determinar la patogénesis de la úlcera (Galvin y Szabo, 1992).

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 extásis gástrica, o por hipertonia del píloro o duodeno. Puede haber vómito alimentario producido por el mismo paciente para aminorar el dolor. El vómito o regurgitación del jugo gástrico, se encuentra en caso de hipersecreción del mismo (Valadez, 1989; Jerzy, 1970).

Cabe señalar que los síntomas alternan períodos sintomáticos de un día de duración con otros asintomáticos que duran meses y hasta años (Campuzano, *et al.*, 1976).

Pueden presentarse algunas complicaciones de la úlcera péptica como: sangrado -la más frecuente y más temida- fenómenos obstructivos y penetración hacia órganos vecinos o hacia el peritoneo (Campuzano, *et al.*, 1976).

La prevención de este padecimiento se basa en evitar los factores causales conocidos en la población de alto riesgo -tensión, consumo de café, transgresores alimenticios, medicamentos agresivos para la mucosa- (Campuzano, *et al.*, 1976).

#### 2.4. Modelos experimentales de úlcera.

Los modelos experimentales de úlcera deben reproducir, tan cerca como sea posible, éste padecimiento en particular (Galvin y Szabo, 1992). Se realizan con el propósito de evaluar la eficacia de tratamientos terapéuticos (Silen, 1988).

Las úlceras gástricas pueden ser producidas en ratas

por una variedad de métodos: ligado del piloro, úlceras por estrés (producidas por ejercicio muscular forzado, o por trans sección de la columna vertebral), y por la administración de una variedad de fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales ( aspirina e indometacina), sales biliares, así como con la administración de etanol absoluto o en varias concentraciones (Robert, *et al.*, 1979).

#### 2.4.1. Inducción de Ulcera 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 Goldberg, 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 Goldberg, 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 Goldberg, 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 Goldberg, 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 Goldberg, 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 citosólicas, las cuales pueden causar daños profundos en la mucosa y agudizan el daño directo causado por el alcohol (Szabo y Goldberg, 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 Goldberg, 1990).

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

El daño gástrico inducido 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 Goldberg, 1990).

En la Tabla II se muestra un resumen de los factores involucrados en la inducción de úlcera con etanol (Galvin y Szabo, 1992).

## 2.5. Úlcera en México.

Este padecimiento es frecuente en todo el mundo. En países sajones la cifra está entre el 5 y 10% de la población adulta (Campuzano, et al., 1976).

En México, la úlcera péptica no constituye un problema mayor como causa de mortalidad general, sin embargo su participación proporcional en dicha mortalidad va incrementándose y en 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.



---

Disminución en la producción de moco gástrico.  
Aumento de la producción de radicales libres.  
Aumento en la -diffusion back- ácida.  
Disminución de la motilidad gástrica.  
Aumento en la liberación de histamina.  
Aumento en el flujo sodio y potasio.  
Aumento en el flujo de calcio.  
Aumento en la producción de leucotrienos.  
Disminución en la producción de prostaglandinas.  
Disminución en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.  
Aumento en la isquemia.  
Aumento en la permeabilidad vascular gástrica.

---

Tabla II. Resumen de los factores involucrados en la inducción de úlcera gástrica con etanol (Galvín y Szabo, 1992).

Cabe señalar que los medicamentos utilizados para tratar algún padecimiento como gastritis, acidez estomacal y úlcera péptica ocupan un buen tiempo en los medios masivos de comunicación en México, y han representado éxitos publicitarios reflejados en el volumen de ventas de éstos productos, lo que de forma indirecta indica que en la población mexicana se consumen en gran medida este tipo de medicamentos, lo anterior es una evidencia de que la úlcera en nuestro país tiene una alta incidencia en la población.

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.*, 1988).

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.*, 1988).

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.*, 1985). También se ha observado que la frecuencia de la úlcera en la mujer mexicana ha aumentado, (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).

### 3. Terapéutica de la Úlcera.

Los fármacos empleados en el tratamiento de las úlceras pépticas pueden clasificarse en tres grandes grupos: Antiácidos, Antisecretores y Citoprotectores (Sánchez, 1991).

#### 3.1. 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 previos (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).

### 3.2. Antisecretores.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran los anticolinérgicos, los antihistamínicos, los inhibidores enzimáticos, y los antagonistas de la gastrina.

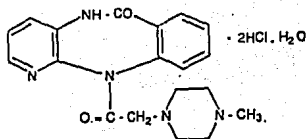
#### 3.2.1. Anticolinérgicos.

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.*, 1990). El uso de la Pirenzepina esta limitado por sus efectos adversos, siendo los más frecuentes, resequead de la boca y visión borrosa.

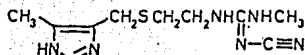
Entre los principales anticolinérgicos también se encuentran el Bantine, el Probantine, la Daranzepina y la Telenzepina (Bertaccini y Coruzzi, 1985).

#### 3.2.2. Antihistamínicos

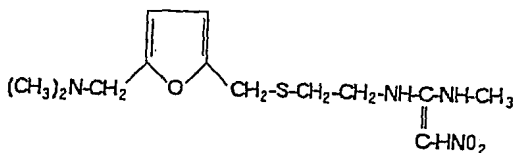
El segundo grupo de compuestos clasificados como antisecretores, es el de los antagonistas de los receptores  $H_2$  de la Histamina. Este grupo de compuestos, representa sin duda la clase más importante de medicamentos para el tratamiento de las úlceras pépticas. El compuesto más



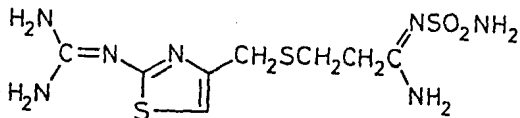
1. Pirenzepina



2. Cimetidina

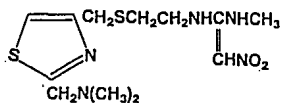


3. Ranitidina

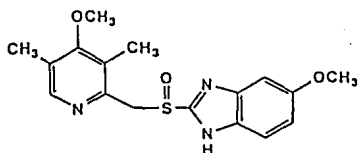


4. Famotidina

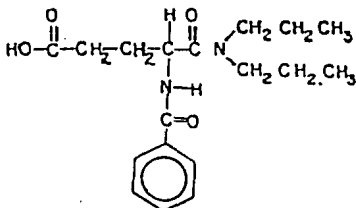
Figura 1. Estructuras químicas de algunos fármacos que actúan como inhibidores de la secreción de ácido gástrico.



5. Nizatidina



6. Omeprazol



7. Proglumida

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

ampliamente utilizado es la Cimetidina 2 (figura 1), 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 los estudios clínicos han indicado que la Cimetidina previene la recurrencia de la úlcera gástrica, sin embargo esto está en discusión (Salena y Hunt, 1987).

La eficacia clínica de la Cimetidina en la terapia de la úlcera péptica parece ser comparable 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, 1989; Thomas, y Misiewicz, 1984; Palmer, *et al.*, 1990; Rodrigo, *et al.*, 1989; Lipsy, *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 propanolol y la teofilina.

La Ranitidina es un fármaco específico para receptores  $H_2$ , 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 que inhibe la secreción basal y la estimulación de la secreción ácido gástrica de manera dosis-dependiente (Pampanara y Battaglia, 1991).

La Roxatidina, 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).

### 3.2.3. Inhibidores enzimáticos.

Los inhibidores enzimáticos son medicamentos de uso relativamente reciente, tal como el Omeprazol **6** (figura 1), que es un compuesto derivado del benzimidazol.

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

### 3.2.4. Antagonistas de la gastrina.



El compuesto que representa a este grupo es la proglumida 7 (figura 1), derivado del ácido glutáramico, 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).

### 3.3. 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).

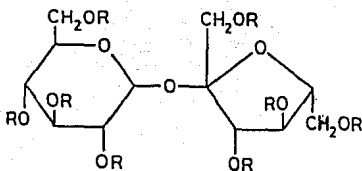
Se le conoce como citoprotección directa a la protección de la mucosa gástrica (gastroprotección) obtenida por la administración de prostaglandinas exógenas (Konturek, 1990).

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 otros compuestos que se han clasificado dentro de este grupo presentar una acción semejante a las prostaglandinas; ejemplo de ellos son: el sucralfato, la carbenoxolona, las sales de bismuto y los análogos de las prostaglandinas.

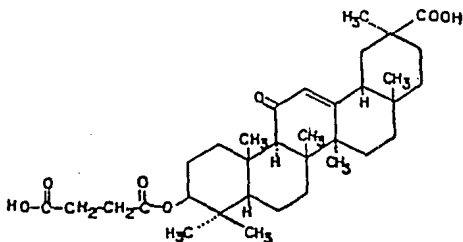
### 3.3.1. Sucralfato 8 (figura 2).

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

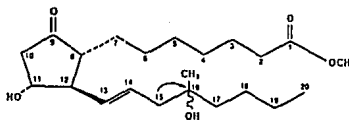


[R is SO<sub>3</sub> (Al<sub>2</sub> (OH)<sub>5</sub>)]

### 8. Sucralfato

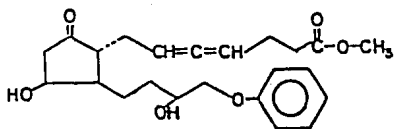


### 9. Carbenoxolona

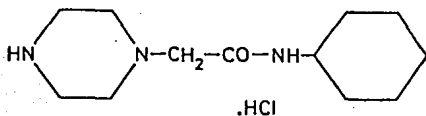


### 10. Misoprostol

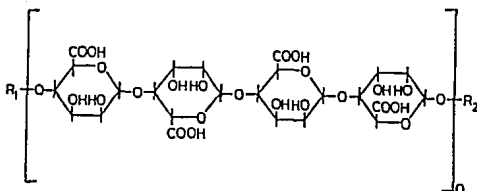
Figura 2. Estructuras químicas de algunos fármacos que actúan como protectores de la mucosa gástrica.



11. Enprostil



12. Esaprazol



13. Alginato

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

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 principiando 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).

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 y tiene la capacidad de 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 (Ligumsky, *et al.*, 1984).

Algunas investigaciones (Nexo, y Poulsen, 1987) demuestran que el sucralfato es capaz de formar un complejo con el Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) cargando y liberando dicha sustancia dentro del cráter ulceroso, por lo tanto, el sucralfato estimula la reepitelización 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 involucra:

- 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 y, c) la activación de la biosíntesis de prostaglandinas gástricas (Crampton, *et al.*, 1987; Guslandi, 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 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, fentoína, warfarina y digoxina (Sánchez, 1991).

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

Es un triterpeno pentacíclico derivado de la hidrólisis del ácido glicirrízico; fue uno de los primeros medicamentos utilizados para el tratamiento de las úlceras pépticas y no afecta la secreción gástrica. Su mecanismo de acción es desconocido, pero al parecer 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 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).

### 3.3.3. 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 el subcarbonato, subnitrate, 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 realizados en 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, et al., 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 y Hunt, 1987).

La utilización a largo plazo de sales de bismuto

producen a altas concentraciones (100-1000  $\mu\text{g/l}$  y algunas hasta 2000  $\mu\text{g/l}$ ) 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, *et al.*, 1986; Bianchi Porro, *et al.*, 1986; Gorbach, 1990).

Se sabe que las sales que provocan generalmente estos trastornos son el subnitrito, y el subgalato, pero no así el sibilato 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).

### 3.3.4. Prostaglandinas.

Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos oxigenados de cadenas largas derivados de un sustrato común, el ácido araquidónico. Son sustancias naturales, que se encuentran todas las células de los mamíferos.

Las prostaglandinas difieren una de otra por cambios en el carbono 5 del anillo y 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, con una restauración 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).

Las prostaglandinas tienen la capacidad de estimular la síntesis y liberación de moco, incrementar la producción de bicarbonato y aumentar el flujo sanguíneo en la mucosa



gastroduodenal (Bright, et al., 1988).

Las prostaglandinas sólo se utilizan con propósitos de investigación (Walt, 1988).

#### 3.3.4.1. 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 sencillas (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 trimprostil 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 esteroideos (Shriver, *et al.*, 1985).

### 3.3.5. 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.

#### 3.3.5.1 Grupos sulfhidrilo.

Los grupos sulfhidrilo son compuestos como la cisteína, metionina y glutatión, productos naturales de la mucosa gástrica que pueden entrar directamente en reacciones químicas involucradas en la 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  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$  (sustancias que favorecen la producción de lesiones ulcerosas) (Konturek, 1990).

#### 3.3.5.2. Factor de crecimiento epidérmico (FCE), Somatostatina y Mecidanol.

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 no afecta la generación de las prostaglandinas mucosas sugiriendo entonces que su mecanismo no está mediado por éstas.

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 reproducción 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 flavonoide que no afecta ni al ácido gástrico ni a la secreción de pepsina (Guth, 1987) es un inhibidor de la actividad de la histidina-descarboxilasa, y tiene una potente acción gastroprotectora contra el daño producido por etanol y aspirina, lo cual puede deberse a la disminución de la formación de histamina en la mucosa (Konturek, 1990), parece ser que es el único agente citoprotector que su mecanismo de acción es otro diferente a la estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas (Guth, 1987).

### 3.3.6. 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 mucosas (Porta, *et al.*, 1986). Las actividades descritas son consistentes con el concepto clínico de la prevención de la formación de úlceras.

### 3.3.7. 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 son 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 esaprozol interviene en algunos mecanismos de la defensa de la mucosa tales como: 1) en la actividad citoprotectora que depende pobremente de la liberación de prostaglandinas endógenas (Clavenna, et al., 1988; Zuccari 1990); 2) el fármaco incrementa la producción de moco gástrico (Luzzani, et al., 1989).

### 3.3.8. Alginato 13 (figura 2).

Las preparaciones que contienen ácido algínico 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 de los derivados del ácido algínico 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 esofágico por flotamiento de éste sobre el contenido gástrico (De Vicentiis, et al., 1991).

### 4. Generalidades de *Amphipteryum adstringens*.

El *Amphipterygium adstringens* Schiede ex Schlecht (Sin. *Juliana adstringens* Schlecht) es una planta perteneciente a la pequeña familia Julianiaceae, cuyas especies se caracterizan por poseer árboles resinosos. El género es americano y se le consigue desde México hasta el Perú (Heywood, 1978).

Esta planta conocida como cuachalalate, volador,

quetchalatl o cuachalala es autóctona de México y se encuentra distribuida en los estados de Nayarit, Jalisco, Michoacan, Guerrero, Oaxaca, Morelos y Puebla (Díaz, 1974; Estrada, 1985; Rzedowski, 1978; Martínez, 1969; Niembro, 1988).

#### 4.1 Descripción de la planta.

Es un árbol pequeño de 5 a 8 metros de altura (Niembro, 1988), tronco generalmente torcido con pocas ramas, corteza lisa con grandes escamas engrosadas y suberificadas; hojas dispuestas en espiral aglomeradas en las puntas de las ramas, de 6 a 13 cm incluyendo el peciolo, compuesto de 3 a 5 foliolos; planta dioica; flores masculinas en panículas aglomeradas hasta 15 cm de largo; flores femeninas solitarias en las axilas de las hojas; florea de mayo a julio en clima cálido-seco; el fruto es una samara seca, indehiscente, fibrosa, sobre pedicelos aplanados y acrescentes hasta formar una especie de ala de 3 a 4 cm de color café-rojizo con una o dos semillas aplanadas de 5mm de largo (Estrada, 1985).

#### 4.2. Fitoquímica.

Los estudios fitoquímicos realizados sobre esta planta versan fundamentalmente sobre la corteza del árbol. González *et al.*, detectaron mediante cromatografía en papel y espectroscopía IR la presencia de la sarsapogenina, (González y Delgado, 1962). Posteriormente se aislaron y caracterizaron los ácidos masticadienónico, y 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico (Navarrete, 1982). Domínguez *et al.*, reportaron la presencia de un ácido triterpénico, el ácido instipolinácico (Domínguez *et al.*, 1983).

En estudios previos de la planta se ha reportado también, la separación e identificación de varios ácidos triterpénicos (Dominguez *et al.*, 1983; Watson *et al.*, 1987; Soriano-Garcia *et al.*, 1987; Navarrete *et al.*, 1989) y tres ácidos alquilanacardicos (Navarrete *et al.*, 1989).

En un estudio realizado por cromatografía en columna en sílica gel de un extracto hexánico de la corteza de la planta, se obtuvieron cuatro derivados tirucalanos conocidos y una mezcla de ácidos anacardicos (Navarrete *et al.*, 1989).

Posteriormente al analizar el extracto hexánico de la corteza del árbol en estudio se encontraron dos mezclas de cadenas largas de fenoles, una de ellas de ácidos fenólicos y la segunda de aldehídos fenólicos. La mezcla ácida disminuye ligeramente los niveles de colesterol (6%) mientras que la de aldehídos la aumenta ligeramente (Mata, 1993).

#### 4.3. Importancia biológica y económica.

El cuachalalate es una planta medicinal de uso común en la República Mexicana; su corteza se expende en la mayoría de los mercados nacionales atribuyéndosele varias propiedades curativas como son: cicatrizante, calmante, antibiótico, para la disolución de cálculos biliares, agente hipocolesterolemiaante, antimalárico, antiinflamatorio, anticancerígeno, se emplea para endurecer encías, como antiséptico para lavar heridas, y antiulceroso, siendo este último el uso más común entre la población (Martínez, 1969; Estrada, 1985; Díaz, 1976; Navarrete, 1982).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las úlceras duodenal y estomacal son comunes y representan un gran problema de salud, ambos en términos de productividad humana y costo de tratamientos para mantener la salud de los individuos que sufren tal padecimiento (Bokus y Henry, 1985), en México el costo de los medicamentos es elevado en relación a los bajos ingresos de la población (Pym, *et al.*, 1990).

Es importante señalar que en nuestro país no se cuenta con datos precisos de la incidencia de la úlcera péptica aunque es frecuente que la población manifieste tener problemas de úlcera, denominando así a una serie de entidades patológicas tales como la gastritis aguda, crónica y otras enfermedades que producen dolores epigástricos. Algunos trabajos sobre úlcera péptica en México indican un ligero aumento de ésta en la población aunque no de manera significativa (Escobedo, *et al.*, 1987).

De lo anteriormente expuesto se puede afirmar que es necesario buscar rutas o medios eficaces en el tratamiento de este trastorno, para brindar al público un remedio terapéutico eficaz y barato.

En ese sentido los Organismos Internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha impulsando programas y han propuesto el uso de plantas medicinales como una alternativa viable para procurar la salud de los países en desarrollo (Bannermann, 1977; OMS. 1978).

En los países desarrollados existe un interés creciente 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 (Lozoa, 1989).



Por otro lado, en nuestro país es común el uso de plantas medicinales por los habitantes de bajos recursos y de regiones rurales, ya que los medicamentos disponibles en la actualidad son caros y poco accesibles para éste grupo de individuos.

Son muchas las plantas que se utilizan popularmente en el tratamiento de la úlcera péptica, ya sea en forma individual como en mezclas de ellos en los llamados preparados. En relación a esto las plantas medicinales juegan un papel muy importante, ya que se utiliza ampliamente en la República Mexicana. Con respecto a las especies más utilizadas y comercializadas en la mayoría de los mercados, destacan la corteza de la raíz de Cancerina (*Hemionium excelsum*, Hipocrateas) y la corteza del árbol de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*, Julianáceas) (Navarrete, *et al.*, 1992).

Específicamente la corteza del Cuachalalate, es un remedio popular ampliamente utilizado para el tratamiento de la úlcera péptica en la medicina tradicional mexicana, así como para el tratamiento de cálculos biliares, fiebres, hipercolesterolemia, cáncer del tracto gastrointestinal y como cicatrizante (Estrada, 1985; Martínez, 1969).

Cabe señalar que en un estudio reciente sobre la utilidad del Cuachalalate, se encontró que la propiedad antiulcerosa de los extractos acuosos no se relaciona con un efecto antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (Navarrete, *et al.*, 1990).

En la actualidad se conocen tres mecanismos de acción en el tratamiento de la úlcera péptica, como son los antiácidos, los inhibidores de la secreción ácida y los citoprotectores. El propósito principal del presente trabajo es la evaluación del efecto citoprotector del extracto metanólico del *Amphipterygium adstringens* sobre la úlcera péptica, como el posible mecanismo de acción de la planta en cuestión, ya que se ha demostrado que no presenta actividad antisecretora (Navarrete, *et al.*, 1990).

### III. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad citoprotectora del extracto metanólico del *Amphipterygium adstringens* en úlcera gástrica en rata Wistar por medio de un ensayo biodirigido.

### IV. HIPOTESIS

Será observado un efecto citoprotector como resultado de la administración previa del extracto metanólico del *Amphipterygium adstringens* frente a la inducción de úlcera gástrica por la administración de etanol absoluto en rata Wistar.

## V. MATERIAL Y METODOS

### 1. Material

#### 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

Cubre bocas

Sondas gástricas de polietileno del No. 6

Jeringas (1, 3 y 5 ml) Plastipack

Cajas petri 9 cm de diámetro

Tabla de disección

#### 1.2. Material Biológico.

Para la evaluación biológica de la planta se utilizaron ratas Wistar machos o hembras con un peso corporal de 200 a 300 g. Las ratas fueron alimentadas con dieta normal Laboratory Rodent Diet.

#### 1.3. Material vegetal.

La corteza de Cuachalalate (*A. adstringens*) 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. México.

1.4. Equipo.

Microscopio estereoscopio binocular con rejilla  
métrica. Marca ZEISS 47 50 22-9902.  
Balanza analítica  
Balanza para pesar animales  
Molino manual

1.5. Reactivos.

Formol al 2%  
Eter etílico  
Acido clorhídrico 150 mM y 0.6 N  
Carboximetilcelulosa densidad media  
Glucosa  
Metanol  
Acetona  
Acetato de Etilo  
Cloruro de Metileno  
Hexano

1.6. Fármacos.

Acido acetil salicílico USP  
Etanol absoluto

## 2. Metodología.

### 2.1. Preparación de los extractos.

#### 2.1.1. 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 éste glucosa hasta alcanzar la concentración del 10% (P/V).

#### 2.1.2. Preparación de los extractos (hexánico, metanólico y las fracciones derivadas de éste).

Tres kilogramos de corteza seca y molida fueron extraídos tres veces con nueve litros de hexano por períodos de tres días cada uno. Los extractos se reunieron y se les eliminó el disolvente a presión reducida.

Los mismos tres kilogramos de corteza fueron extraídos posteriormente con nueve litros de metanol de la forma arriba citada.

Al extracto metanólico del *Amphipterygium adstringens* se fraccionó con los siguientes disolventes: hexano, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetona y metanol (Diagrama 1).

### 2.2. Administración de tratamientos.

Los extractos y fracciones obtenidas de la planta se

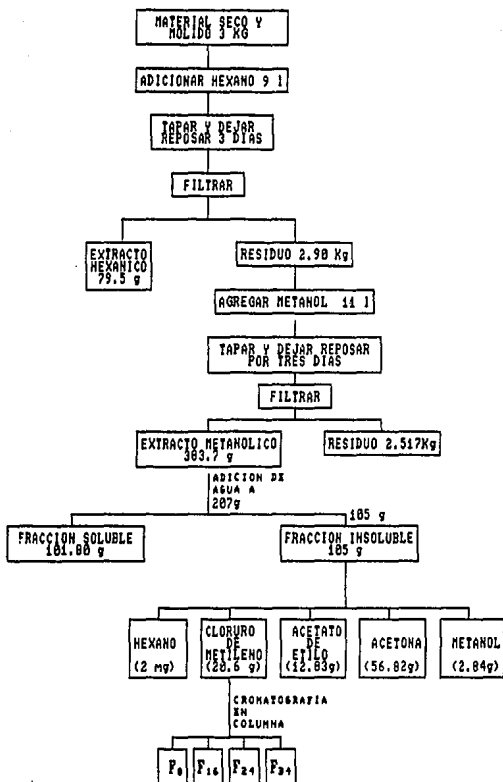


DIAGRAMA 1. Procedimiento seguido en el ensayo bidirigido del extracto metanolico de Cuachalalate.

administraron por vía oral 30 minutos antes de la inducción de úlcera (excepto la inducción de úlcera con glucosa), resuspendidas con unas gotas de Tween 80 y agua destilada. Como fármaco de referencia se utilizó el producto comercial del Subsalicilato de Bismuto (Pepto Bismol®). Administrando a las dosis correspondientes 30 minutos antes de la inducción de úlcera.

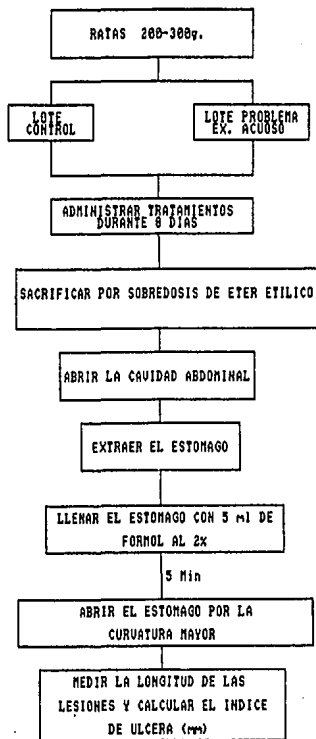
### 2.3. Modelos de Inducción de Úlcera.

#### 2.3.1. Inducción de Úlcera con dieta de glucosa.

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

#### 2.3.2. Inducción de úlcera con etanol.

Los animales se sometieron a un ayuno de 24 h antes de iniciar cada experimento. A los animales en ayuno se les administró un mililitro de etanol absoluto por vía oral, dos y media horas después los animales se sacrificaron con una sobredosis de éter etílico. Se extrajo el estómago y se fijaron los estómagos con una solución de formol al 2%. Los



**DIAGRAMA 2. Efecto citoprotector del extracto acuoso de Cuachalalate.**



tratamientos se administraron 30 minutos antes de suministrar el etanol (Diagrama 3).

### 2.3.3. Inducción de Úlcera con ácido acetilsalicílico acidificado con ácido clorhídrico 150mM.

Los animales se sometieron a un ayuno de 24 h antes de iniciar cada experimento. Se les administró a cada rata ácido acetilsalicílico (200 mg/Kg) por vía oral en una solución 150mM de ácido clorhídrico suspendido en carboximetilcelulosa al 0.2%, ajustandose las concentraciones para administrar 0.5 ml/100 g de peso, cuatro horas después los animales se sacrificaron con una sobredosis de éter etílico. Se les extrajo el estómago y se fijaron los estómagos con una solución de formol al 2%. Los tratamientos se administraron 30 minutos antes de suministrar el ácido acetilsalicílico (Diagrama 4).

### 2.4. Cálculo del índice de lesión.

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

### 2.5. Análisis estadístico.

Los resultados se analizaron aplicando con la prueba de rangos de Many Witney (Infante, et al., 1988; Marques, 1985). Se consideraron diferencias significativas para una  $P \leq 0.05$ .

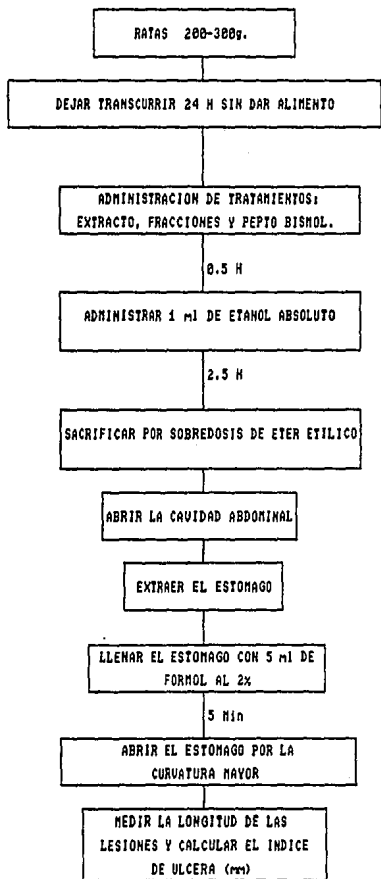


DIAGRAMA 3. Efecto citoprotector del extracto metanólico de Cuachalalate.

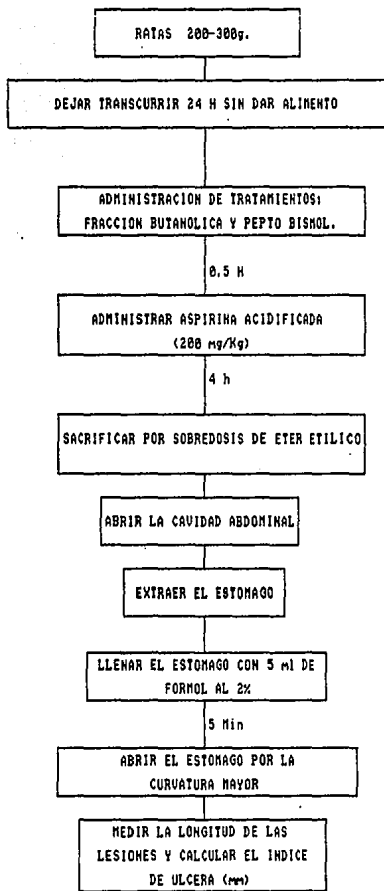


DIAGRAMA 4. Efecto citoprotector del extracto metanolico de Cuachalalate.

## VI. RESULTADOS

### 1. Evaluación citoprotectora del extracto acuoso.

El extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza del Cuachalalate (*A. adstringens*) presentó un efecto citoprotector del daño causado en fondo por el método de inducción con glucosa (fig. 3).

### 2. Preparación de los extractos.

De 3 Kg de corteza seca y molida de Cuachalalate se obtuvieron 75.9 g de extracto hexánico y 383.7g de extracto metanólico, éste último fue sometido a pruebas farmacológicas como citoprotector.

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

El efecto citoprotector del extracto metanólico se evaluó con dosis orales de 3.3, 33, 100, 200, 300 y 900 mg/Kg de peso contra el daño producido por etanol, encontrándose un efecto citoprotector dependiente de la dosis (fig. 4).

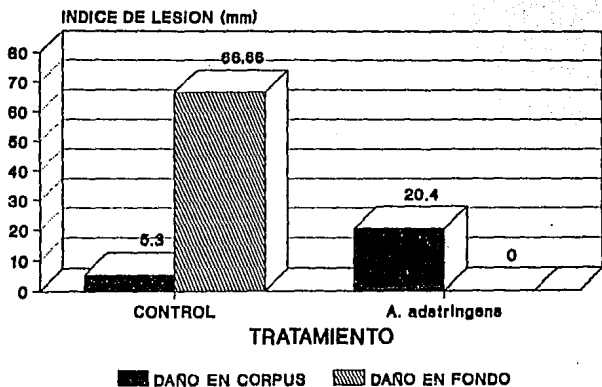


Fig. 3. Efecto citoprotector del extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de Cuachalalate por el método de inducción de úlcera con glucosa. Los datos representan las medias de la longitud de las lesiones en mm, de 5 determinaciones.

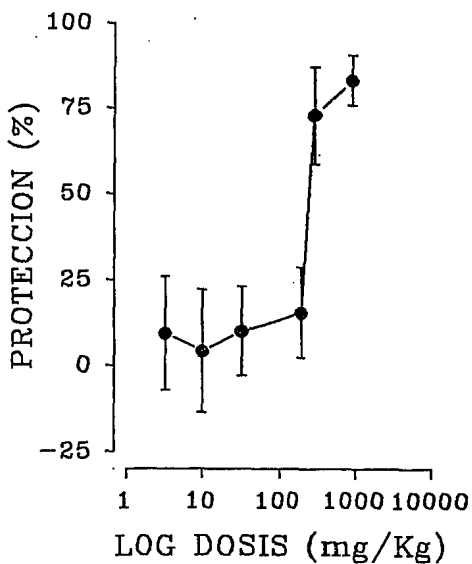


Fig. 4. Curva dosis-respuesta del efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a diferentes dosis (3.3, 10, 33, 200, 300 y 900 mg/Kg). Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control.

#### 4. Evaluación del efecto citoprotector del extracto metanólico en dos modelos de úlcera.

##### 4.1. Inducción de úlcera con etanol.

De la evaluación del efecto citoprotector del extracto metanólico del Cuachalalate (*A. adstringens*) a una dosis de 300mg/Kg, se encontró que el extracto presentó un efecto citoprotector del 27.91% y para el Pepto Bismol® un efecto del 48.56% (fig. 5).

En la evaluación del efecto citoprotector de todos los experimentos, los datos se reportan como porciento de daño con respecto al control.

##### 4.2. Inducción de úlcera con aspirina acidificada.

El efecto citoprotector mostrado en éste modelo por el extracto metanólico fue del 73.73%, un poco mayor al efecto obtenido con Pepto Bismol® el cual mostró un efecto citoprotector del 61.17% con respecto al control (fig. 6).

#### 5. Fraccionamiento biodirigido del extracto metanólico.

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

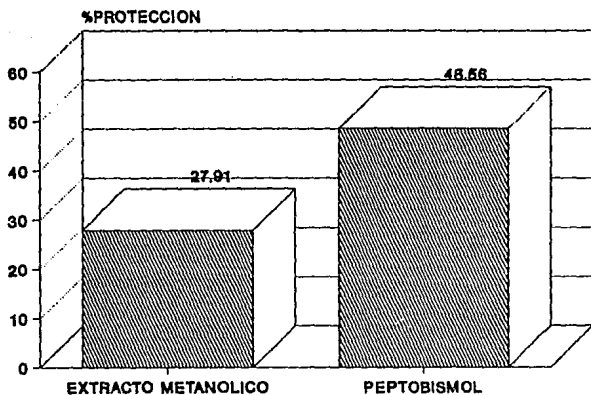


Fig. 5. Efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate obtenido en el modelo de inducción de úlcera con etanol a la dosis de 300 mg/Kg. Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control y fueron comparados contra Pepto Bismol® (87.5 mg/Kg).



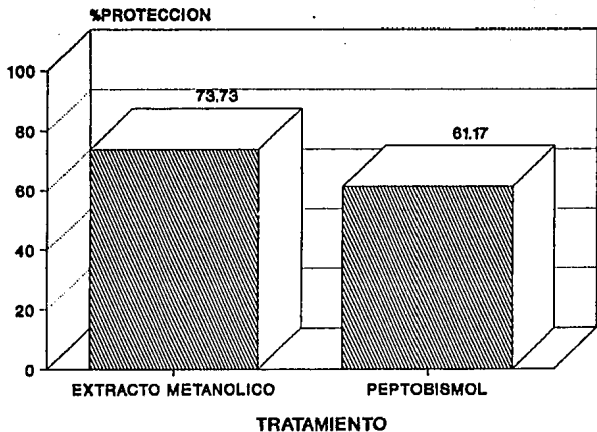


Fig. 6. Efecto citoprotector del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate obtenido en el modelo de inducción de úlcera con aspirina acidificada a la dosis de 300 mg/Kg. Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control y fueron comparados contra Pepto Bismol® (87.5 mg/Kg).

#### 6. Evaluación citoprotectora de la fracción soluble y la fracción insoluble en agua.

La evaluación del efecto citoprotector de la fracción soluble e insoluble en agua demostró que la porción insoluble posee un efecto citoprotector del 49.55%, mayor al mostrado por la fracción soluble el cual fue del 12.27%. En tanto que con el farmaco de referencia se incrementó el daño en un 30.43% (fig. 7).

#### 7. Fraccionamiento biodirigido de la fracción insoluble en agua.

La fracción insoluble, la cual presentó una mayor actividad, se sometió a particiones con hexano, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetona y metanol (Diagrama 1). Las fracciones resultantes fueron evaluadas a una dosis oral de 300 mg/Kg y su efecto citoprotector fue comparado contra Pepto Bismol<sup>®</sup> utilizado como testigo positivo a la dosis oral de 87.5 mg/Kg. Se encontró que las fracciones correspondientes al acetato de etilo y cloruro de metileno presentaron el mayor efecto citoprotector, es decir del 64.31% y 67.41% respectivamente, dichos efectos son más altos a los mostrados por las demas fracciones y por el Pepto Bismol<sup>®</sup>, el cual presentó un efecto del 47.39% (fig. 8).

#### 8. Fraccionamiento de la partición proveniente del cloruro de metileno.

La fracción de cloruro de metileno arriba citada se sometió a un fraccionamiento por cromatografía en columna.

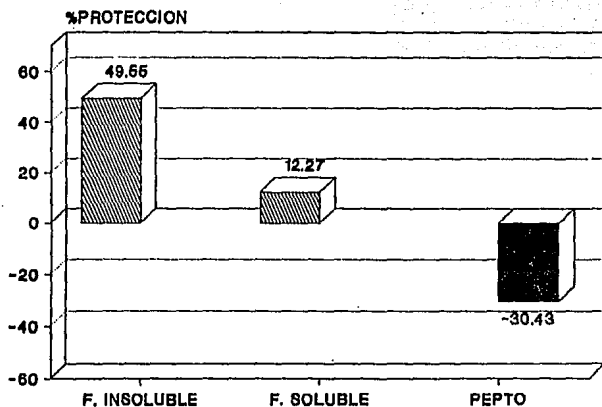


Fig. 7. Efecto citoprotector de la fase soluble e insoluble en agua del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a una dosis de 300 mg/Kg. Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control y fueron comparados contra Pepto Bismol® (87.5 mg/Kg).

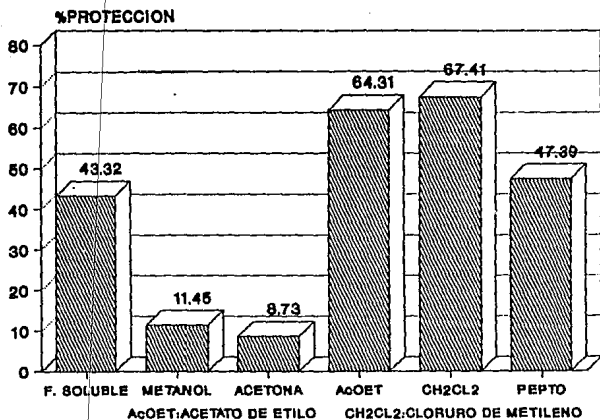


Fig. 8. Efecto citoprotector de las fracciones obtenidas de la fracción insoluble en agua del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a una dosis de 300 mg/Kg. Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra Pepto Bismol® ( 87.5 mg/Kg).

Se disolvieron 20 g de la fracción de cloruro de metileno en cloruro de metileno y se adsorbieron en 40 g de gel de sílice, se adicionó a una columna empacada con 360 g del adsorbente (Silica gel Merck, 70-230 mallas). El proceso de elución fue llevado a cabo con los siguientes disolventes: hexano y acetato de etilo. Se recogieron un total de 260 fracciones de 100 ml cada una; cada fracción fue analizada por cromatografía en capa fina, combinándose aquellas cromatográficamente similares. En la tabla III se resumen los sistemas eluyentes y el número de fracciones eluidas con cada una de ellas. De la combinación de las fracciones resultantes se obtuvieron 34 de ellas, de las cuales se analizó el efecto citoprotector a las cuatro más abundantes (F8, F10, F24, F34), ya que las fracciones restantes se obtuvieron en cantidades insuficientes como para poder evaluar su actividad citoprotectora.

Por otro lado, durante la obtención y concentración de las fracciones 124 a 196 se obtuvo un compuesto cristalino blanco de punto de fusión 160-163°C que fue identificado como el ácido (24E)-3 $\alpha$ -Hidroximasticadienónico (fig. 9) por sus propiedades espectroscópicas en resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN<sup>1</sup>H) (Tabla IV) y carbono trece (RMN<sup>13</sup>C) (Tabla V) con los experimentos NOE y DEPT.

#### 9. Evaluación del efecto citoprotector de las fracciones cromatográficas.

Las fracciones F8, F10, F24 y F34 fueron evaluadas con el modelo de inducción de úlcera con etanol y su efecto citoprotector se comparó con el efecto del Pepto Bismol<sup>®</sup>.

El efecto citoprotector mostrado por la fracción F8 a una dosis de 43.43mg/Kg fue del 84.69%, para la fracción F10 a una dosis de 110.62 mg/Kg del 95.77%, para la fracción F24 a una dosis de 203.3 mg/Kg del 96.74% y para la fracción F34 a una dosis de 197.34 del 84.91%; mientras que el Pepto

| DISOLVENTES             | PROPORCION | FRACCION | EVALUACION DE LAS FRACCIONES RECOPIADAS |
|-------------------------|------------|----------|---|
| HEXANO                  | 100:00     | 1-123    | 17-25 (F <sub>5</sub> )                 |
| HEXANO:ACETATO DE ETILO | 15:85      | 124-144  | 109-194 (F <sub>16</sub> )              |
| HEXANO:ACETATO DE ETILO | 20:80      | 145-188  |   |
| HEXANO:ACETATO DE ETILO | 50:50      | 189-246  | 197-217 (F <sub>24</sub> )              |
| HEXANO:ACETATO DE ETILO | 40:60      | 247-248  |   |
| ACETATO DE ETILO        | 100        | 250-255  |   |
| METANOL                 | 100        | 256-260  | 257-260 (F <sub>24</sub> )              |

TABLA III. Resumen del fraccionamiento en cromatografía en columna de la fracción de cloruro de metileno.

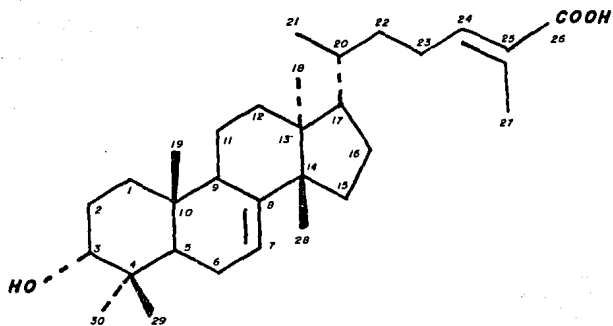


Figura 9. Estructura del ácido  
(24 E) 3α-Hidroximasticadienónico.

| *POSICION DEL<br>HIDROGENO (H) | DESPLAZAMIENTO<br>QUIMICO EN ppm |
|--------------------------------|----------------------------------|
| C-24                           | 5.89(t, J=7.14, 1H)              |
| C-7                            | 5.2(d, J=2.2, 1H)                |
| C-3                            | 3.25(t, 1H)                      |
| C-27                           | 1.8(s, 3H)                       |
| C-18                           | 0.706(s, 3H)                     |
| C-21                           | 0.84(d, J=6.16, 3H)              |
| C-28                           | 0.94(s, 3H)                      |
| C-29                           | 0.838(s, 3H)                     |
| C-30                           | 0.82(s, 3H)                      |

\* (Medidos en DMSO-d<sub>6</sub> a 300MHz con TMS como estandar interno).  
(s=singuleto, q=cuarteto, s=singuleto, t=tripleto).

Tabla IV. Asignacion de las senales en  $^{13}\text{C}$  para el acido (24E)-3 $\alpha$ -hidroximasticadienonico.



| "POSICION DEL CARBONO (C) | DESPLAZAMIENTO QUINICO EN ppm |
|---------------------------|-------------------------------|
| C-1                       | 35.27(t)                      |
| C-2                       | 38.94(t)                      |
| C-3                       | 33.92(d)                      |
| C-4                       | 37.00(s)                      |
| C-5                       | 52.30(d)                      |
| C-6                       | 25.92(t)                      |
| C-7                       | 117.67(d)                     |
| C-8                       | 145.66(s)                     |
| C-9                       | 43.98(d)                      |
| C-10                      | 34.22(s)                      |
| C-11                      | 37.64(t)                      |
| C-12                      | 33.62(t)                      |
| C-13                      | 43.00(s)                      |
| C-14                      | 30.00(s)                      |
| C-15                      | 27.68(t)                      |
| C-16                      | 33.30(t)                      |
| C-17                      | 48.22(d)                      |
| C-18                      | 21.72(q)                      |
| C-19                      | 20.65(q)                      |
| C-20                      | 35.30(d)                      |
| C-21                      | 31.67(q)                      |
| C-22                      | 33.41(t)                      |
| C-23                      | 23.47(t)                      |
| C-24                      | 141.76(d)                     |
| C-25                      | 127.25(s)                     |
| C-26                      | 169.00(s)                     |
| C-27                      | 18.00(q)                      |
| C-28                      | 27.12(q)                      |
| C-29                      | 30.14(q)                      |
| C-30                      | 12.92(q)                      |

(Medidos en DMSO-d6 a 300MHz con TMS como estandar interno).  
(s=singulete, q=cuarteto, s=singulete, t=tripleto).

Tabla V. Asignacion de las senales en RMN<sup>13</sup>C para el acido (24E)-3<sub>α</sub>-hidroximasticadienonico.

Bismol<sup>®</sup> presentó un efecto del 36.75% (fig. 10). Las dosis de las fracciones se definieron en base a la proporción que se solubilizó de cada una de ellas (tabla VI).

#### 10. Curva dosis-respuesta del efecto citoprotector de la fracción F<sub>8</sub>.

La fracción F<sub>8</sub> fue evaluada a diferentes dosis: 39.0, 13.0, 4.3, 1.5 y 0.48 mg/Kg contra el daño producido por etanol, los datos obtenidos fueron comparados con Pepto Bismol<sup>®</sup> a una dosis de 87.5 mg/Kg los resultados se observan en la figura 11.

#### 11. Evaluación del efecto citoprotector del ácido (24E)-3 $\alpha$ -Hidroxicasticadienónico.

Los cristales del ácido (24E)-3 $\alpha$ -hidroxicasticadienónico, obtenidos por cromatografía, presentaron un efecto citoprotector del 21.66% a una dosis de 300 mg/Kg de peso, tal efecto fue menor al mostrado por el Pepto Bismol<sup>®</sup> el cual fue del 56.45% (figura 12).

#### 12. Identificación de los componentes de la fracción F<sub>8</sub>.

El análisis por cromatografía en capa fina de la fracción F<sub>8</sub> demostró que ésta se constituye de una mezcla de compuestos de características triterpénicas según un espectro de Resonancia Magnética Nuclear realizado para tal caso (fig. 13). Dicha fracción fue disuelta entonces en cloruro de metileno y tratada con carbón activado, de la fracción resultante se acetilaron 90.8 mg con 0.02ml de

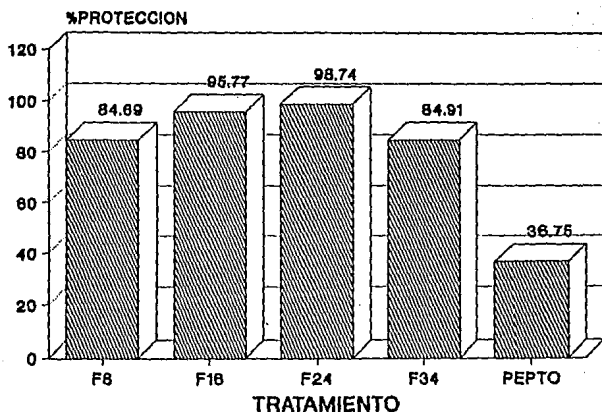


Fig. 10. Efecto citoprotector de las fracciones F<sub>8</sub>, F<sub>16</sub>, F<sub>24</sub> y F<sub>34</sub> obtenidas del fraccionamiento de la fracción insoluble del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a las dosis de 43.43, 110.62, 203.3 y 197.37 mg/Kg respectivamente. Los resultados se expresan en porcentaje de protección con respecto al control, éstos están comparados contra Pepto Bismol administrado a una dosis de 87.5 mg/Kg.

| FRACCION | R <sub>f</sub> | PESO OBTENIDO<br>(mg) |
|----------|----------------|-----------------------|
| A        | 0.866          | 3.9                   |
| B        | 0.733          | 3.6                   |
| C        | 0.566          | 3                     |
| D        | 0.333          | 8.1                   |
| E        | 0.200          | 5.2                   |

**TABLA VI.** Compuestos obtenidos por cromatografía en  
 capa fina de la fracción F<sub>3</sub>, eluida con  
 Acetato de etilo/hexano 2:8.

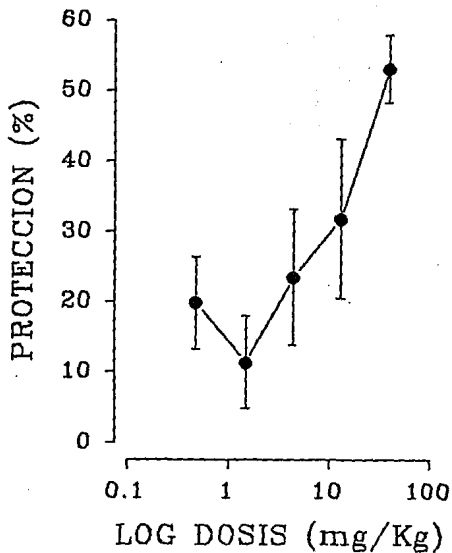


Fig.II . Efecto citoprotector de la fracción Fa obtenida del fraccionamiento de la fase insoluble del extracto metanólico de la corteza de Cuachalalate a diferentes dosis (0.48, 1.5, 4.3, 13.0 y 39.0 mg/Kg). Los resultados se expresan en protección con respecto al control.

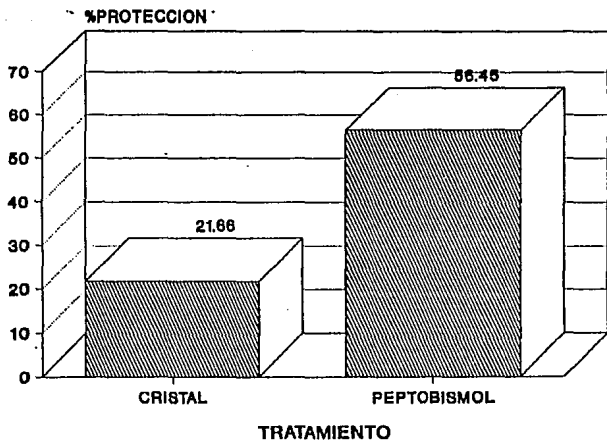


Fig. 12. Efecto citoprotector del ácido (24E)-3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico a una dosis de 300 mg/Kg. Los resultados se expresan en protección con respecto al control, comparados contra Pepto Bismol a una dosis de 87.5 mg/Kg.

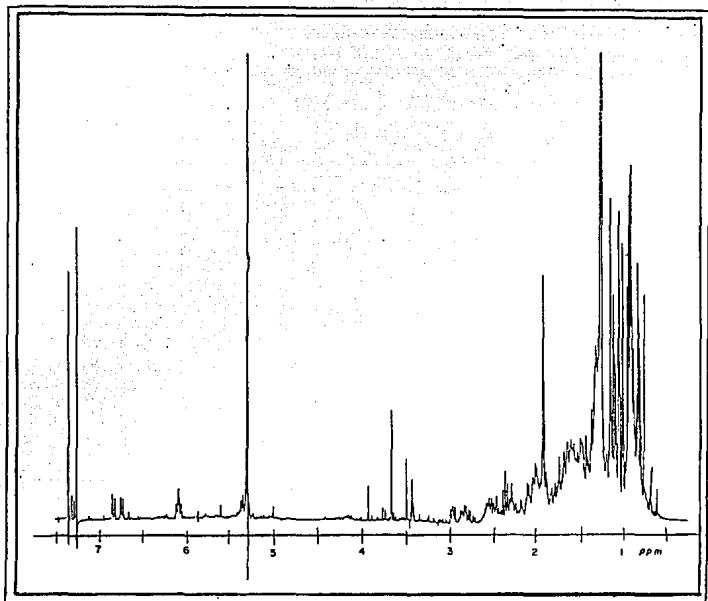


Fig. 13. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de la fracción F<sub>8</sub>, la cual muestra una mezcla de compuestos de características triterpenoides.

piridina y 1 ml de anhídrido acético por 24 horas., al término de la reacción se obtuvieron 61 mg de la fracción acetilada.

Los compuestos obtenidos de la acetilación fueron disueltos en una mezcla de acetato de etilo/hexano (50:50) y separados en una placa preparativa (Silica gel Merck, 60 F254, 20 X 20 cm, de 2 cm de espesor) con una mezcla de elución de acetato de etilo/hexano (2:8). Se obtuvieron cinco sustancias de estructura desconocida cuyas cantidades y valor de R<sub>f</sub> se presentan en la Tabla VII.



| FRACCION        | DOSIS(mg/Kg) | %PROTECCION |
|-----------------|--------------|-------------|
| F <sub>0</sub>  | 43.43        | 84.69       |
| F <sub>14</sub> | 283.58       | 95.77       |
| F <sub>24</sub> | 118.62       | 96.77       |
| F <sub>34</sub> | 197.37       | 84.91       |
| PEPTO           | 87.5         | 36.75       |

**TABLA VII.** Efecto citoprotector y dosis empleadas de las fracciones obtenidas de la cromatografía en columna de la fracción de cloruro de metileno.

## VII. DISCUSION 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 Cuachalalate (*A. adstringens*) (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, específicamente proteínas, alterando la resistencia de dicha barrera (Bokus y Henry, 1985) 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 que las soluciones hipertónicas reducen la motilidad gástrica y remueven el mucus parietal. En esta condición la pared gástrica puede ser atacada por la pepsina y esto puede explicar la ulceración debida a la administración de la solución hipertónica de glucosa (Prino, *et al.*, 1971).

Después de los tratamientos se encontró una pérdida de peso significativa en los animales (fig. 14) en ambos casos (extracto acuoso y control), lo anterior demuestra que este factor no influye determinadamente en los resultados.

Por otra parte, el extracto metanólico presentó un efecto citoprotector submáximo a la dosis de 300 mg/Kg de

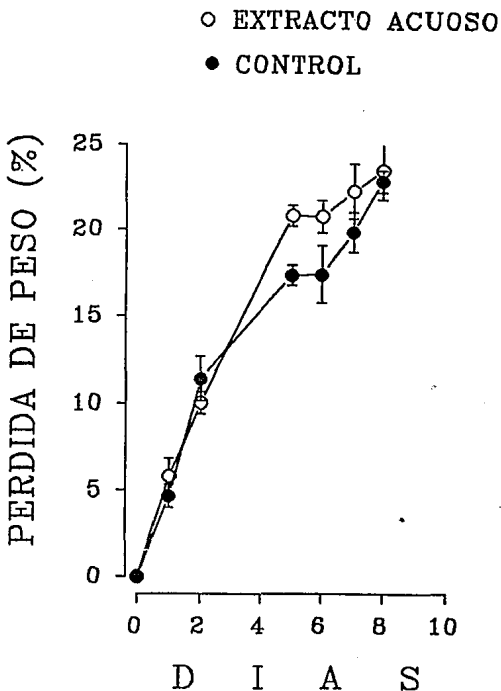


Fig.14 . Curva ponderal del desarrollo de la ulcera con glucosa al 10% (P/V) en la evaluación del extracto acuoso al 4% (P/V) de la corteza de Cuachalalate. Los datos se representan en por ciento de pérdida de peso por día.

peso, por lo que esta dosis fue la que se eligió para los siguientes experimentos.

El efecto citoprotector del extracto metanólico fue evaluado en el modelo de úlcera con aspirina acidificada, encontrándose que en este modelo el efecto del extracto fue un poco mayor al mostrado por el Pepto Bismol<sup>®</sup>, es decir del 73.73% y 61.17% respectivamente. De lo anterior se observa que el extracto presenta un efecto citoprotector mayor en este modelo de úlcera que en el modelo de inducción de úlcera con etanol en donde se se obtiene un efecto del 27.91% para el extracto y un 48.56% para el fármaco de referencia. Cabe señalar que en el modelo de úlcera con aspirina el efecto del Pepto Bismol<sup>®</sup> es menor al mostrado por el extracto y mucho mayor al mostrado por el mismo fármaco en el modelo de inducción de úlcera con etanol en donde su efecto se torna mayor al mostrado por el extracto metanólico de la planta.

Por otro lado, el extracto metanólico presentó una fase soluble y otra insoluble en agua, se encontró que ambas fases conservaron el efecto citoprotector siendo mucho mayor el efecto en la fase insoluble (fig. 7).

De la fase insoluble se realizaron las particiones pertinentes, observándose que sólo en algunas de éstas se conservaba el efecto citoprotector, siendo las fracciones correspondientes al acetato de etilo y cloruro de metileno las de mayor efecto (fig. 8). La fracción de cloruro de metileno, la de mayor proporción (20 g), fue sometida a fraccionamientos posteriores con el fin de aislar el componente o componentes activos dentro de dicha fracción (diagrama 1).

Del fraccionamiento en columna de la fracción de cloruro de metileno se obtuvieron cuatro fracciones de cantidad suficiente (F0 con 2 g, F10 con 1.0 g, F24 con 0.91, F34 con 0.8 g) como para evaluar su efecto citoprotector en el modelo de inducción de úlcera con etanol. Las fracciones antes citadas mostraron un efecto citoprotector bastante mayor que el Pepto Bismol<sup>®</sup>. Cabe

señalar que dichas fracciones no son solubles en agua y aunque se les adicionó Tween 80 no se logró alcanzar la dosis deseada, lo que explica las diferentes dosis evaluadas para cada una de estas. Como se observa en la figura 10, la fracción F<sub>8</sub>, con una concentración de 43.43mg/Kg, alcanza un efecto citoprotector del 84.69% lo que permitiría suponer que si se aumentara la concentración de dicha fracción se alcanzaría un mejor efecto citoprotector que el mostrado por las otras fracciones (F<sub>10</sub>, F<sub>24</sub> y F<sub>34</sub>), las cuales por su mayor solubilidad fueron evaluadas a una concentración mucho mayor pero con un efecto citoprotector proporcionalmente menor si se compara con la concentración y efecto citoprotector obtenidos con la fracción F<sub>8</sub>.

Debido a que a la cantidad obtenida de las fracciones antes citadas es limitada, el estudio biodirigido se continuo sólo con la fracción F<sub>8</sub> de la cual se obtuvo una mayor cantidad.

Por otro lado se encontró que la fracción F<sub>8</sub> posee un efecto citoprotector dependiente de la dosis, es decir se observa un aumento del efecto citoprotector conforme la dosis va siendo aumentada, cabe señalar que no fue posible determinar la dosis efectiva media debido a que la fracción evaluada es poco soluble en agua y no permite realizar tal determinación.

De los resultados obtenidos, fue posible observar que el efecto citoprotector de la planta iba aumentando conforme algunos componentes de ésta se separaban, lo que permite suponer que la actividad gastroprotectora se debe a un componente de la planta.

Los resultados obtenidos del efecto citoprotector de la planta y las fracciones obtenidas por medio del ensayo biodirigido (F<sub>8</sub>, F<sub>10</sub>, F<sub>24</sub> y F<sub>34</sub>) 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 seguido por los componentes de la planta estudiada.

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.

La caracterización del ácido (24E)-3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico se realizó por el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear tanto de hidrógeno (RMN<sup>1</sup>H) como de carbono trece (RMN<sup>13</sup>C) y la asignación propuesta se llevó a cabo por comparación de los desplazamientos con moléculas de estructuras similares (Gray, *et al.*, 1988; Liu, *et al.*, 1988; Navarrete, *et al.*, 1986, Navarrete<sup>a</sup> *et al.*, 1989; Navarrete<sup>b</sup> *et al.*, 1989; Niimi, *et al.*, 1988; Venkatraman, *et al.*, 1994; Soriano-García, *et al.*, 1987). La diferencia fundamental de este compuesto con el ácido 3 $\alpha$ -masticadienónico (Campello y Marsaoli, 1974; Kier, *et al.*, 1963; Navarrete *et al.*, 1989) es la geometría del doble enlace en la cadena lateral que es (Z) para el ácido 3 $\alpha$ -masticadienónico y para este compuesto es (E). La geometría del doble enlace entre el carbono 24 y el carbono 25 fue determinado por el efecto Overhauser (NOE), la irradiación de la señal debida al protón olefínico del carbono 24 a 5.89 ppm no modificó la señal a 1.8 ppm del metilo olefínico unido al carbono 25 indicando la configuración (E).

La asignación de las señales en RMN<sup>13</sup>C se realizó por el experimento de APT, el cual dio 23 señales para siete metinos (CH), nueve metilenos (CH<sub>2</sub>), siete metilos (CH<sub>3</sub>) y las siete señales restantes correspondieron a los carbonos cuaternarios de la molécula (figura 9).

La estructura indentificada en el presente proyecto hasta donde se sabe no está reportada en la literatura.

La evaluación del efecto citoprotector del ácido (24E)-3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico presentó un efecto citoprotector bajo (21.66%) lo que haría pensar que el compuesto contribuye de alguna forma al efecto benéfico del extracto crudo.

## VIII. CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Se encontró que el extracto acuoso de la corteza del Cuachalalate (*A. adstringens*) tiene efecto citoprotector sobre úlcera en estómago, por lo que se comprueba que el uso medicinal que se le da a esta planta en la medicina tradicional mexicana es el adecuado.

2. Se encontró que el extracto metanólico de la corteza del Cuachalalate (*A. adstringens*) presentó un efecto citoprotector apreciable.

3. De la separación biodirigida del extracto metanólico se obtuvieron cuatro fracciones con actividad citoprotectora considerablemente mayor a la mostrada por el extracto metanólico inicial y por el fármaco con actividad terapéutica con las que fueron comparadas (Pepto Bismol<sup>®</sup>), siendo mayor el efecto de la fracción F<sub>3</sub> (84.69%) constituida por sustancias de naturaleza triterpénica.

4. Se aisló e identificó por medio de espectroscopía de resonancia magnética de hidrógeno (RMN<sup>1</sup>H) y de carbono trece (RMN<sup>13</sup>C) al ácido (24 E) 3 $\alpha$  hidroximasticadienónico, dicho ácido posee un efecto citoprotector poco significativo, el cual, sin embargo, podría representar un fenómeno de sinergismo en el extracto crudo de la planta.

5. El ácido (24E)-3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico, no se encuentra descrito en la literatura.

## IX. SUGERENCIAS.

Caracterizar el compuesto o compuestos que confieren efecto citoprotector sobre úlcera gástrica y que se encuentran en la mezcla de la fracción F<sub>a</sub> encontrada.

Investigar el mecanismo de acción citoprotectora involucrado en los componentes de la fracción F<sub>a</sub>.

Realizar toxicológicos que permitan el uso y distribución de esta planta como una alternativa en la terapéutica de la úlcera.

Evaluar la existencia de una interacción sinérgica de los componentes del extracto crudo de la planta.



## X. BIBLIOGRAFIA.

- Abreu, L. M., (1991); "Fundamento de gastroenterología". 5a. ed., Ed. Francisco Méndez Cervantes, México.
- 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 subcitrae"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., Perente, F., Lazzaroni, M., Pace, F., (1986); "Colloidal bismuth subcitrae and two different dosages of cimetidine in the treatment of resistant duodenal ulcer". Scand. J. Gastroenterol. 21 (suppl. 122): 39-41.
- Bokus; M. D., Henry , L. (1985); "Gastroenterology". Vol 1, 3a. ed., Ed. Saunders Company, New York.
- Bright, P., Habte, T., Yirgou, B. and Benjamin, J., (1988); "Prostaglandins H<sub>2</sub>-receptor antagonista an 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.
- 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.
- Campello, J. P. y Marsaoli, A. J., (1974). "Triterpenes of *Schinus-terebenthefolius*" Phytochemistry 13: 659-660.
- Campuzano, M., Elizondo, J., Naves, J., Pitol, A., Ramirez, M., De la Rosa, C. (1976); "Ulceras pépticas (Mesa redonda)". Rev. de la Facultad de Medicina Vol. XIX. (1).
- Canali, A., Carosino, G., Daniotti, S. (1991);  
 "Roxatidine". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, A. Tittobello (Eds), Raven Press. New York. 144-157.

- 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.
- Crossland, J., (1980); "Lewis's Pharmacology". 5a ed., Ed. Churchill Livingstone, Londres.
- 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.
- Davenport, H. W., (1972); "The gastric mucosal barrier". Digestion 5: 162.
- Díaz, G. J. L., (1974); "Índice y sinonimia de las plantas medicinales de México". IMEPLAM, México, 138-139.
- Díaz, G. J. L., (1976); "Uso de las plantas medicinales de México, monografías científicas II". IMEPLAM, México.
- Dominguez, X., Franco, R., García, S., Porras, M. E., Vázquez, G., Amezcua, B. (1983); "Plantas medicinales mexicanas XLVIII: Estructura del ácido instipolinámico separado de la corteza del cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*)". Revista Latinoamericana de Química 14: 99-100
- Dragstedt, L. R., (1967); "Gastric secretion test." Gastroenterology 57, 587-589.

- Escobedo, J., Escamilla, 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 publica de México 29 (3): 219-225.
- Espejo, G. O. y Noguez, N. A., (1990); "Fármacos utilizados en el tratamiento de las úlceras pépticas. Revisión bibliográfica" Rev. Mex. 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., (1985); Jardín Botánico de PLantas Medicinales. Maximino Martínez. Universidad Autónoma Chapingo.
- Estrada, L. E., (1985); "Avances en las investigaciones sobre plantas medicinales en la Universidad Autónoma Chapingo y Colegio de Posgraduados". Chapingo, Edo de México. Mimeógrafo. Departamento de Fitotecnia, Sección plantas medicinales, Universidad Autónoma Chapingo.
- Farnsworth, R. N., Akerele, D., Bingel, S. A., Soejarto, D. D. y Guo, Z., (1989); "Las plantas medicinales en la terapéutica". Bol. of Sanit. Panam. 107 (4): 314-329.
- Galvin, G., Szabo, S., (1992); "Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanism of pathogenesis and new therapeutic strategies". The FASEB Journal 6: 85-831.
- Ganong, F. W., (1986); "Fisiología Médica" 10a. ed. Ed. El Manual Moderno, México, D.F.

- Gianella, R. A., Broitman, S. A., Zancheck, N. (1973); "Influence of gastric acidity on bacterial and parasitic enteric infections". Ann. Intern. Med. 78: 271-276.
- Giesing, D., Larman, R., Runser, D. (1978); "Absorption of sucralfate in man". Gastroenterology, 35: 1066.
- González, E. E., Delgado, J. N. (1962); "Phytochemical investigation of *Amphipterygium adstringens*". J. Pharm. Sci. 51: 901-905.
- Gorbach, S. L. (1970); "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.
- Gray, A. I., Bhandari, P., Waterman, P. G., (1988); "New protolimonoids from the fruits of *Phellodendron chinense*". Phytochemistry 27 (6): 1805-1808.
- 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.
- Hamosh, M. (1979); "Fat digestion in the newborn: Role of lingual lipase and preduodenal digestion". Pediatr. Res. 13: 615-622.
- 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.
- Heywood, V. H. (1978); "Flowering plants of the world". Oxford University Press.
- Hollander, F. (1954); "Two component mucous barrier: Its activity in protecting gastroduodenal mucosal against peptic ulceration". Arch. Inter. Med. 93: 107.
- Infante, G. S. y Zárate, de L. G. P., (1984); "Métodos Estadísticos", Trillas, 401, 537-556.
- Janowitz, H. D. (1967); "Role of the gastrointestinal tract in regulation of food intake. In Code C. F., Ed. Handbook of Physiology, Section 6: Alimentary canal". Vol I: Secretion. Washington, D. C.: American Physiology Society, 217-224.
- Jerzy, G. B., (1970); "Progresos en gastroenterología". Vol. I. Ed. Científico médica. Barcelona.
- Kier, L. B., Lehn, J. M., Ourisson, G., (1963); "Résonance manétique nucléaire de produits naturels (IV). Structure et Stéréochimie de la térébinthone et du chiol". Bull. Soc. Chim. Fr. 911-912.

- 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., Brozozowski, 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.
- Lange, K., Peskar, B. A., Peskar, B. M. (1987); "Inhibition of leukotriene formation as a mode of action of gastroprotective drugs". In Prostaglandins Clinical Research. H. Sinzinger, K. Schröro (Eds.), 3a. ed., Edit. Alan R. Liss, New York, 283-288.
- Lanza, F. L., (1984); "Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory agents". Am. J. Med. 77: 19-24.
- Lee, S. P., (1982); "A potential 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 E2 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.
- Liu, J., Huang, M., Tao, Y. (1988); "Anwuweizonic acid and manwuweizic acid the putative anticancer active principle of *Schisandra propinqua*" Can. J. Chem. 66: (3) 414-415.



- Lozoya, L. X., (1989); "La medicina tradicional en la realidad político-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.
- 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, México, 361-363, 503-507.
- Martínez, M. (1969); "Plantas medicinales de México". Edit. Botas. México.
- 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.
- 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.
- Nagashima, R., (1981); "Mechanism of action of sucralfate" J. Clin. Gastroenterol. 3 : 117-127.  
de Costa Rica, 53-55.

- Navarrete, A. (1982); "Estudio químico y pruebas farmacológicas preliminares de la corteza de *Julianea adstringens* (Cuachalalate)". Tesis Profesional Químico Farmacéutico Biólogo, ENEP Zaragoza UNAM.
- Navarrete, A. (1986); "Estudio químico de plantas medicinales usadas en medicina tradicional: Constituyentes de *Chenopodium graveolens* Willd, *Chenopodium ambrosioides* L. y *Amphipterygium adstringens* Schiede ex. Schlecht". Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia: Química Farmacéutica), Facultad de Química, UNAM.
- Navarrete<sup>a</sup>, A., Alpide, P. y Ballesteros, N. (1989). "Ácido  $\beta$ -elemónico en semillas de *Schinus molle*". Revista Latinoamericana de Química, 20 (2): 69-70.
- Navarrete<sup>b</sup>, A., Mata, R., Delgado, J. M. (1989); "Alkylsuccinic acids from *Amphipterygium adstringens*". Planta Medica 55: 579.
- Navarrete, A., Reyes, B., Silva, A., Sixtos, C., Islas, V y Estrada, E., (1990); "Evaluación farmacológica de la actividad antiulcerosa de *Amphipterygium 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.
- 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.
- Niembro, A. (1988); "Árboles y arbustos útiles de México". Edit. Limusa-Noriega, México.

- Niimi, Y., Hirota, H., Tsuyuki, T., Takahashi, T., (1989).  
 "New 7,24-tirucalladiene-type from *Picrasma quassoides* BENNETT". Chem. Pharm. Bull. 37 (1): 57-60
- 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.
- Palmer, R. H., Frank, W. O., Karlstadt, R. (1990);  
 "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., Aged, A. M. y Alsaïd, M. S. (1986); "Evalauation of Aloe vera leaf exudate and gel for gastric and duodenal antiulcer activity". Fitoterapia 57 (5).
- 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.

- Powell, L. W., Halliday, J. W. (1981); "Iron absorption and iron overload". Clin. Gastroenterol. 10: 707-736.
- Prino, S., Pagliarunga, G., Nardi, A., Lietti (1971); "Inhibition of experimentally-induced gastric ulcers in the rat by a new sulfated glycopeptide". Journal of Pharmacology 15: 119-126.
- Psilogenis, M., Alberico, P., Bianchi, G., Nazzari, M. (1991); "Sulglycotide". In: Drugs in Gastroenterology, P. C. Braga, M. Guslandi, 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.
- 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.
- Rzedowski, J. (1978); "Vegetación de México". Ed. Limusa. México.
- 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 *Mentha pulegium* (Ticuiliche) y *Hemiangium excelsum* (Cancerina) en rata Wistar". Tesis ENEP ZARAGOZA. UNAM.
- Seming, K. F. (1978); "Chemical and biological differences between varios H<sub>2</sub>-receptor antagonist". Scand. J. Gastroenterol. 23 (suppl. 146): 73-76.
- Shea-Donohue, T., Steel, L., Montcalm, E., Dubois, A. (1986); "A gastric protection by sucralfate". Gastroenterology 91: 660-666.
- Shiller, L. R. (1983); "Motor function of the stomach". In Gastrointestinal Disease. 3a. ed., Sleisenger, M. H., Fordtran, J. S., (Eds), Ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 522-541.
- 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/antiseecretory agent". Arzneim. Forsch. 35: 834-843.

- Silen, W. (1988); "Experimental models of gastric ulceration and injury". Am. J. Physiol. 255 (Gastrointest. Liver Physiol. 18): G395-G402.
- 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.
- Soriano-García, M., Toscano, R. A., Ortiz, B., Navarrete, A., Sánchez-Obreón, Barrios, H., Yuste, F. (1987); "Structure and stereochemistry of the methyl ester of (5 $\alpha$ , 13 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20S, 24Z) 3-oxolanosta-7, 24-dien-26-oic acid (masticadienonic acid)". Acta Crystallographica C34: 990-992.
- 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.
- 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.
- 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.
- Venkatraman, G., Thombare, P. S., Sabata, B. K., (1993); "A tetracyclic triterpenoid from *Garuga pinnata*". Phytochemistry, 2, 417-19.
- 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.

- Wagstaff, A. J., Benfield, P., Monk, J. P. (1988); "Colloidal bismuth subcitrate: A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease". Drugs, 36: 132-157.
- Walt, R. P., (1988); "Prostaglandin treatments for peptic ulcer". Scand. J. Gastroenterol. 23 (suppl. 146): 40-49.
- 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. N., et al., (1986); "Stimulatory effect of enprostil, an anti-ulcer prostaglandin, on gastric mucus secretion". Am. J. Med. 81 (suppl. 2A): 30-36.
- Watson, W. H., Domínguez, X. A., Vázquez, G., García, S. (1987); "Cuachalalitic acid, a new triterpene from *Amphipterygium adstringens*". Revista Latinoamericana de Química 18: 89-90.
- Wong, S. H., Ogle, C. W., Cho, C. H. (1986); "The influence of chronic or acute nicotine pretreatment on ethanol-induced gastric ulceration in the rat". J. Pharm. Pharmacol. 38: 537-540.
- Wyngaarden, S. (1985); "Tratado de medicina interna", 16a. ed., Vol. 1, Ed. Interamericana, 665.
- Zuccari, G., Clavenna, G., Sala, A., et al., (1990); "Prostaglandins and gastric mucosal protection by esaprazole 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. Internat Congress on Ulcer Therapy, Ischia (Italy), Abstract 140.



## FE DE ERRATAS

EL INDICE DE TABLAS Y DIAGRAMAS  
SE ENCUENTRA UNA HOJA ANTES, Y SOLO  
DEBE DECIR "INDICE DE TABLAS".

LAS TABLAS VI Y VII DE LOS RESULTADOS  
ESTAN INVERTIDAS.

EN LOS AGRADECIMIENTOS EN EL TERCER  
PARRAFO DICE "NARIAÑAN", DEBE DECIR  
"NARIÑAN".

EN LAS DEDICATORIAS EN EL TERCER PARRAFO  
DICE "OBSATUCULOS" DEBE DECIR "OBSTACULOS".