



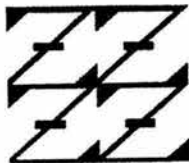
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**"EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIESPASMÓDICA
DE ALGUNAS PLANTAS MEDICINALES MEXICANAS
EN ÍLEON AISLADO DE RATA:
ESTUDIO DEL *Zanthoxylum liebmannianum*
(COLOPAHTLE)"**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
**JULIO ALBERTO TADEO
ARELLANO CONTRERAS**

**U N A M
F E S
Z A R A G O Z A**



**LO HUMANO ES
DE NUESTRA REFLEXION**

MÉXICO, DF. 26 DE ENERO DEL 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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

Presidente	M en C Samuel Sosol Méndez
Vocal	Dr. Fernando Calzada Bermejo
Secretario	Dr. Andrés Navarrete Castro
Suplente	QFI Estela Valencia Plata
Suplente	Mtra. Evangelina López Nieto

Sitios donde se desarrollo el tema:

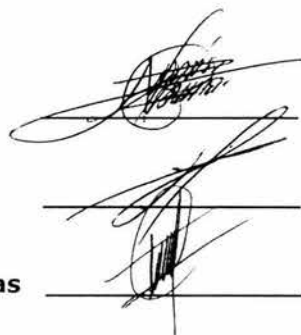
Laboratorio 126 del Departamento de Farmacología de la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Director: **Dr. Andrés Navarrete Castro**

Dr. Fernando Calzada Bermejo

Sustentante: **Julio A. Tadeo Arellano Contreras**



Handwritten signatures of the jury members, including the Director, Dr. Fernando Calzada Bermejo, and the Sustentante, Julio A. Tadeo Arellano Contreras.

La realización de este proyecto fue posible gracias al financiamiento parcial brindado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través del proyecto CONACYT 38030-M y a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) a través del proyecto DGAPA IN 203902.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Fernando Calzada Bermejo, por las facilidades, apoyo y confianza brindada.

Con respeto y admiración al Dr. Andrés Navarrete Castro por su apoyo, conocimientos y experiencia en la realización de éste proyecto y por brindarme la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo.

Al Bioterio del conjunto A de Facultad de Química por las facilidades brindadas en el manejo y distribución de animales.

A mis compañeros del Laboratorio 126 de la Facultad de Química y de la UIM de Farmacología de Productos Naturales del Hospital de Pediatría CMN S XXI.

DEDICATORIAS

A Dios por brindarme la vida, la familia y amigos que tengo y por ser mi sostén día tras día.

A mi Familia por su amor, apoyo, esfuerzo y sacrificios entregados. Porque ustedes representan el tesoro más preciado que puedo tener.

Y a ti, que me expresaste tu amistad, confianza y apoyo incondicional.

*“No es posible que los problemas del mundo
sean resueltos por escépticos y pesimistas, cuyos
horizontes están limitados por las obvias realidades.*

*Necesitamos hombres que puedan soñar en
cosas que nunca hayan sucedido y se pregunten...*

¿Por qué no?”

Spencer W Kimball

INDICE

RESUMEN	i
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
LISTA DE CUADROS	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
INTRODUCCIÓN	1
1. FUNDAMENTO TEÓRICO	3
1.1 Aparato digestivo.....	3
1.2 Neurotransmisión en el tracto gastrointestinal.....	5
1.2.1 Organización funcional del sistema nervioso entérico.....	6
1.2.2 Motilidad intestinal.....	9
1.2.3 Mecanismo de control de la motilidad intestinal.....	11
1.2.3.1 Acetilcolina.....	12
1.2.3.2 Canales de calcio.....	13
1.2.3.3 Histamina.	14
1.2.3.4 Serotonina.....	15
1.2.3.5 Mecanismo de acción de agonistas acoplados a proteínas $G_{q/11}$	18
1.2.3.6 Óxido nítrico.....	21
1.2.3.7 Receptores opioides.....	23
1.3 Fármacos inhibidores de la motilidad intestinal.....	24
1.3.1 Anticolinérgicos.....	25

1.3.2 Antagonista de canales de calcio.....	26
1.3.3 Agonistas y antagonistas de los receptores 5-HT.....	26
1.3.4 Opioides.....	27
1.4 Compuestos de origen vegetal con propiedades antiespasmódicas.....	28
1.5 Modelos de estudio de la actividad antiespasmódica.....	29
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
3. HIPÓTESIS.....	32
4. OBJETIVOS.....	33
4.1 Objetivo general.....	33
4.2 Objetivos particulares.....	33
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
5.1 Material vegetal.....	35
5.2 Preparación de extractos.....	35
5.3 Ensayo biológico.....	36
5.3.1 Aislamiento del íleon y montaje de la preparación.....	36
5.3.2 Evaluación del efecto antiespasmódico.....	37
5.3.3 Valoración de la actividad antagonista.....	38
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
7. CONCLUSIONES.....	74
8. PERSPECTIVAS.....	75
BIBLIOGRAFÍA.....	76
ANEXO I.....	84

RESUMEN

Como parte de un estudio de plantas medicinales como fuentes de agentes antibacterianos, antivirales, antiseoretos y antiespasmódicos, en el presente trabajo de tesis se describe la evaluación del potencial antiespasmódico de 29 extractos de diversas plantas, utilizadas en la medicina tradicional mexicana, colectadas en diversas regiones de México.

La selección de las plantas objeto de estudio se realizó con base en un criterio etnomédico. Posteriormente, se determinó el efecto de los extractos para inhibir las contracciones inducidas por los espasmógenos: carbacol, cloruro de bario, histamina y serotonina, sobre la contracción del íleon aislado de rata. Algunos extractos presentaron actividad relajante, otros presentaron actividad contráctil seguida de relajación y en algunos casos no se modificaron las contracciones espontáneas.

En general todos los extractos de prueba mostraron actividad antiespasmódica. De los cuales 10 presentaron efecto antagonista superior al 50% sobre las contracciones inducidas por carbacol, 10 sobre BaCl₂, 27 sobre histamina y 22 sobre serotonina. Tres de ellos presentaron mayor selectividad por histamina (*C. ambrosoides* (verde;

Fig. A1-10), *D. argentea* (Fig. A1-15) y *S. villosa*) y 3 por serotonina (*A. sativum*, *G. mexicanum* (raíz) y *M. recutita*).

El extracto mas activo fue el *Zanthoxylum liebmannianum*, el cual presentó actividad antiespasmódica inespecífica y un antagonismo no competitivo hacia los receptores muscarínicos, histaminérgicos y serotoninérgicos, lo que sugiere que posiblemente interfiere directamente sobre la actividad de Ca^{2+} , o sobre el flujo de éste en el citoplasma celular o interfiere con algún proceso asociado con el flujo de Ca^{2+} en la célula muscular lisa, necesario para llevar acabo la contracción.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación sustentan que los extractos de las plantas en estudio presentan actividad antiespasmódica, justificando el uso tradicional de éstas como agentes antiespasmódicos.

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Concentración molar de agonista (A) que produce el 50% del efecto máximo sin antagonista.
A'	Concentración molar del agonista (A') que produce el 50% del efecto máximo en presencia de un antagonista (B').
AC	Adenilato ciclasa
Ae	Partes aéreas
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ANADEVA	Análisis de varianza
ATP	Trifosfato de adenosina
B	Epidermis del bulbo
B'	Concentración molar del antagonista.
C	Contracción inicial
°C	Grado centígrado
Ca ²⁺	Ión calcio
CaCl ₂	Cloruro de calcio
CI ₅₀	Concentración inhibitoria 50
Co	Corteza
CO ₂	Dióxido de carbono
DAG	Diacilglicerol
DOI	1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)isopropilamina
EEM	Error estándar de la media
E _{max}	Efecto contractil máximo
F	Escarpio de fruto
Fl	Flores
g	Gramo
GMPC	Guanosina monofosfato cíclico
H	Hojas

5-HT	Serotonina
I	Inhibición
IP ₃	1,4,5-trifosfato de inositol
IP ₄	1,3,4,5-tetrafosfato de inositol
K ⁺	Ión potasio
K _B	Constante fundamental del antagonista
KCl	Cloruro de potasio
KH ₂ PO ₄	Fosfato de potasio
M	Molar
MAO	Monoaminoxidasa
µg/mL	Microgramos por mililitro
mg/mL	Miligramos por mililitro
MgSO ₄ ·7H ₂ O	Sulfato de magnesio heptahidratado
mL	Mililitro
mM	Milimolar
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NANC	No adrenérgico no colinérgica
NO	Óxido nítrico
O ₂	Oxígeno
8-OH-DPAT	8-hidroxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina
pA ₂	Potencial antagonista
PG	Proteína G
pH	Potencial de hidrógeno
PIP ₂	4,5-bifosfato de fosfotidilinositol
PKC	Proteíncinasa C
PLC	Fosfolipasa C
PR	Potencia relativa

Evaluación de la actividad antiespasmódica de algunas plantas medicinales mexicanas
en íleon aislado de rata: Estudio del *Zanthoxylum liebmannianum* (Colopahtle)

R	Raíz
Ra	Rama
Ringer KH	Ringer Krebs-Henseleit
RP	Recuperación parcial
S	Semilla
SC	Sin cambios aparentes
SII	Síndrome de intestino irritable
SNC	Sistema nervioso central
SNE	Sistema nervioso entérico
SNP	Sistema nervioso periférico
SP	Sustancia P
VIP	Polipeptido intestinal vasoactivo

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1-1 Subtipos de receptores muscarínicos.....	13
Cuadro 1-2 Subtipos de receptores de histamina.....	15
Cuadro 1-3 Subtipos de receptores de serotonina.....	17
Cuadro 1-4 Receptores opioides y efectos fisiológicos.....	23
Cuadro 4-1 Plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional mexicana en el tratamiento de desordenes intestinales.....	34
Cuadro 6-1 Tipo de respuesta inducida por los extractos de diversas plantas en la actividad espontánea del íleon aislado de rata.....	42
Cuadro 6-2 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] frente a diversos agentes espasmógenos [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl_2 (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)]......	45
Cuadro 6-3 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por carbacol (1×10^{-4} M), con un efecto mayor al 50% de inhibición.....	46
Cuadro 6-4 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por BaCl_2 (1×10^{-4} M), con un efecto mayor al 50% de inhibición.....	46

Cuadro 6-5 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por histamina (1×10^{-3} M), con un efecto mayor al 50% de inhibición.....	47
Cuadro 6-6 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por serotonina (1×10^{-4} M), con un efecto mayor al 50% de inhibición.....	48
Cuadro 6-7 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por carbacol (1×10^{-4} M), con efecto nulo o espasmogénico...	50
Cuadro 6-8 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por BaCl_2 (1×10^{-4} M), con efecto nulo o espasmogénico.....	50
Cuadro 6-9 CI_{50} y por ciento de contracción máxima obtenidos de curvas acumulativas concentración-respuesta de carbacol (3×10^{-3} M) y BaCl_2 (1×10^{-2} M) en íleon aislado de rata.....	54
Cuadro 6-10 CI_{50} y por ciento de contracción máxima obtenidos de curvas acumulativas concentración-respuesta de histamina (1×10^{-2} M) y serotonina (1×10^{-4} M) en íleon aislado de rata.....	55
Cuadro 6-11 Estimación del CI_{50} y potencia relativa (PR) del <i>Z. liebmannianum</i> y fármacos de referencia.....	65

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1-1 Organización general de las capas del tracto gastrointestinal	4
Fig. 1-2 Neuronas entéricas de los plexos submucoso y mientérico en la pared del tracto gastrointestinal.....	8
Fig. 1-3 Secuencia de contracciones segmentarias en una porción de intestino delgado de gato.....	11
Fig. 1-4. Vía de transmisión de señales activada por la hidrólisis de los fosfolípidos de inositol de la membrana plasmática.....	19
Fig. 1-5 Proceso de relajación del músculo liso intestinal inducido por NO a través de la formación de GMPc intracelular.....	22
Fig. 6-1 Registro representativo del efecto del extracto de <i>A. ludovisiana</i> , <i>Z. liebmannianum</i> y <i>S. villosa</i> en la respuesta contráctil espontánea del íleon aislado de rata...	41
Fig. 6-2 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>Z. liebmannianum</i> ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl ₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].....	51
Fig. 6-3 Registro representativo del efecto de 1 µg/mL, 5.6 µg/mL y 30 µg/mL del extracto de <i>Z. liebmannianum</i> sobre la contracción espontánea del íleon aislado de rata.....	53
Fig. 6-4 Registro representativo de curvas concentración-respuesta acumulada en íleon aislado de rata.....	54
Fig. 6-5 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de carbacol en presencia y ausencia del extracto diclorometánico de <i>Z. liebmannianum</i>	56

Fig. 6-6 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de BaCl ₂ en presencia y ausencia del extracto diclorometánico de <i>Z. liebmannianum</i>	57
Fig. 6-7 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de histamina en presencia y ausencia del extracto diclorometánico de <i>Z. liebmannianum</i>	58
Fig. 6-8 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de serotonina en presencia y ausencia del extracto diclorometánico de <i>Z. liebmannianum</i>	59
Fig. 6-9 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de carbacol en presencia y ausencia de atropina.....	61
Fig. 6-10 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de BaCl ₂ en presencia y ausencia de nifedipina.....	62
Fig. 6-11 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de histamina en presencia y ausencia de difenhidramina.....	63
Fig. 6-12 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de serotonina en presencia y ausencia de metoclopramida.....	64
Fig. 6-13 Gráfico que muestra la potencia antagonista de atropina y <i>Z. liebmannianum</i>	66
Fig. 6-14 Gráfico que muestra la potencia antagonista de nifedipina y <i>Z. liebmannianum</i>	67
Fig. 6-15 Gráfico que muestra la potencia antagonista de difenhidramina y <i>Z. liebmannianum</i>	68
Fig. 6-16 Gráfico que muestra la potencia antagonista de metoclopramida y <i>Z. liebmannianum</i>	69
Fig. 6-17 Gráfico de Schild para la determinación de pA ₂ de atropina.....	71
Fig. 6-18 Gráfico de Schild para la determinación de pA ₂ de metoclopramida.....	71
Fig. A1-1 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>A. sativum</i>	85

Fig. A1-2 Por ciento de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>A. triphylla</i>	86
Fig. A1-3 Por ciento de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>A. cherimolla</i>	87
Fig. A1-4 Por ciento de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>A. absinthium</i>	88
Fig. A1-5 Por ciento de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>A. ludovisiana</i>	89
Fig. A1-6 Por ciento de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>B. frutescens</i>	90
Fig. A1-7 Por ciento de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>C. pulcherrima</i>	91
Fig. A1-8 Por ciento de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>C. papaya</i>	92
Fig. A1-9 Por ciento de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con <i>C. ambrosoides</i> (rojo).....	93
Fig. A1-10 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>C. ambrosoides</i> (verde)...	94
Fig. A1-11 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>C. murale</i>	95
Fig. A1-12 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>C. pentadactylon</i>	96
Fig. A1-13 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>C. mexicana</i>	97
Fig. A1-14 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>C. nucifera</i>	98
Fig. A1-15 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>D. argentea</i>	99
Fig. A1-16 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>D. contrajerva</i>	100

Fig. A1-17 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>G. mexicanum</i> (raíz).....	101
Fig. A1-18 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>G. mexicanum</i> (Partes aéreas).....	102
Fig. A1-19 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>H. excelsa</i>	103
Fig. A1-20 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>L. alba</i>	104
Fig. A1-21 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>L. venustum</i>	105
Fig. A1-22 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>M. recutita</i>	106
Fig. A1-23 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>O. basilicum</i>	107
Fig. A1-24 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>P. granatum</i>	108
Fig. A1-25 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>R. chalepensis</i>	109
Fig. A1-26 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>S. molle</i>	110
Fig. A1-27 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>S. villosa</i>	111
Fig. A1-28 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>T. vulgaris</i>	112
Fig. A1-29 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con <i>Z. liebmannianum</i>	113
Fig. A1-30 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes antagonistas...	114
Fig. A1-31 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes extractos de plantas medicinales ante carbacol	115

Fig. A1-32 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes extractos de plantas medicinales ante BaCl ₂	116
Fig. A1-33 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes extractos de plantas medicinales ante histamina	117
Fig. A1-34 Por ciento de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes extractos de plantas medicinales ante serotonina.....	118

INTRODUCCIÓN

El ser humano desde antes de su expansión por los continentes ha estado ligado al uso de las plantas, éste las utilizó primero como alimento y posteriormente al observar los fenómenos de consumo-efecto llegó a aplicarlas con fines medicinales, por lo que el manejo de plantas medicinales para curar desordenes es una práctica legendaria en la historia de la humanidad (Tanira *et al.*, 1996).

En la actualidad, se continúa el uso de preparados tradicionales como medicamentos, principalmente en los países en desarrollo, debido a su accesibilidad económica a dichos tratamientos. El uso de plantas medicinales abarca una amplia gama de presentaciones, que incluyen ungüentos, tes, cápsulas, tinturas, entre otras (Croom, 1995).

El sistema de medicina tradicional tiene un número importante de terapias con el uso de plantas, sin embargo, en esta época moderna no se cuenta con información científica suficiente que explique sus propiedades terapéuticas y en consecuencia justifique el uso de las mismas (Tanira *et al.*, 1996).

Por tal motivo, ha existido un cambio en la dirección de la investigación y mercadeo de productos por parte de las empresas

farmacéuticas y de ésta forma los productos derivados de plantas son actualmente una fuente para descubrir nuevos agentes terapéuticos (Devlin, 1995).

Dentro de los principales padecimientos se encuentran los relacionados con el aparato digestivo, dichos trastornos van desde un cólico hasta aquellos que conducen a la muerte, si no se proporciona el tratamiento adecuado.

Como parte de un estudio de plantas medicinales como fuentes de agentes antibacterianos, antivirales, antiseoretos y antiespasmódicos, el presente trabajo de tesis describe la evaluación del potencial antiespasmódico de 29 extractos de diversas plantas medicinales, de los cuales se seleccionó el extracto de diclorometano del *Z. liebmannianum* por su mayor actividad para realizar un estudio farmacológico más detallado.

1. FUNDAMENTO TEÓRICO

1.1 Aparato digestivo

El aparato digestivo consta del tracto gastrointestinal y de los órganos glandulares asociados cuyas secreciones actúan en él. Las principales funciones del aparato digestivo son la digestión de los productos alimenticios y la absorción de las moléculas nutritivas al torrente sanguíneo. Una de las actividades mediante las cuales el sistema gastrointestinal lleva a cabo estas funciones es la motilidad.

La motilidad consiste en los movimientos gastrointestinales que mezclan y hacen avanzar los contenidos y los impulsan a lo largo del tubo digestivo.

La estructura del tracto gastrointestinal varía mucho de una región a otra, aunque existen rasgos comunes en la organización general del tejido. La figura 1-1 representa la estructura general en capas de la pared del tubo digestivo.

La mucosa está formada por el epitelio, la lámina propia y la muscular de la mucosa. El epitelio es una capa única de células especializadas que reviste la luz del tracto gastrointestinal. Su naturaleza varía mucho de una parte a otra del tracto gastrointestinal.

La lámina propia está formada sobre todo por tejido conjuntivo los que contiene colágeno y fibrillas de elastina. Es rica en diversos tipos de glándulas y posee ganglios linfáticos y capilares. La muscular de la mucosa es la capa más interna y delgada del músculo liso intestinal. Sus contracciones provocan pliegues y crestas en la mucosa.

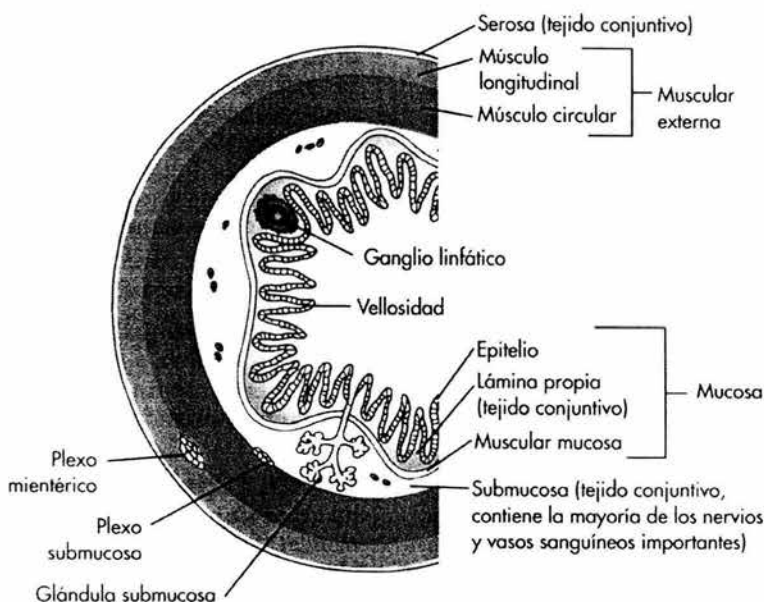


Fig. 1-1 Organización general de las capas del tracto gastrointestinal (Tomado de: Berne RM, Levy MN, 2001. Fisiología. 3ª ed. Harcourt, Barcelona).

La submucosa está formada principalmente por tejido conjuntivo laxo con colágeno y fibrillas de elastina. En algunas regiones hay glándulas submucosas. Los mayores troncos nerviosos y vasos sanguíneos de la pared intestinal se hallan en la submucosa.

La mucosa externa se encuentra constituida de forma característica por dos capas principales de células musculares lisas: una capa interna circular y otra externa longitudinal. Sus contracciones mezclan y desplazan los contenidos de la luz, y los hacen avanzar a lo largo del tracto gastrointestinal.

La pared del tubo digestivo contiene muchas neuronas. El plexo submucoso (plexo de Meissner) es una densa pared de células nerviosas situadas en la submucosa. El destacado plexo mientérico (plexo de Auerbach) se localiza entre la capa circular y longitudinal del músculo liso. Los plexos submucoso y mientérico, junto con el resto de neuronas del tracto gastrointestinal, constituyen los plexos intraparietales o sistema nervioso entérico, que constituyen a la integración de las actividades motoras y secretoras del aparato digestivo. Si se seccionan los nervios simpáticos y parasimpáticos del intestino muchas de sus actividades continúan, debido a que son procesos controlados por el sistema nervioso entérico (Kutchai, 2001).

1.2 Neurotransmisión en el tracto gastrointestinal

La regulación nerviosa de la función gastrointestinal se caracteriza por un elevado grado de autonomía. Aunque recibe la influencia del sistema nervioso autónomo, presenta características muy especiales que

la separan claramente de la regulación en otros órganos. Estas características son a) la existencia de un Sistema Nervioso Entérico (SNE) virtualmente independiente del control nervioso central; b) la existencia de gran número de neuronas intrínsecas; c) la enorme diversidad de tipos neuronales y de neurotransmisores, especialmente neuropéptidos, y d) la frecuencia con que una misma neurona contiene dos o más cotransmisores. De esta manera, este sistema controla la motilidad, las secreciones exocrinas y endocrinas, y la microcirculación del tubo digestivo, e interviene en la regulación de sus procesos inmunológicos e inflamatorios.

El SNE mantiene una clara relación y comunicación con el Sistema Nervioso Central (SNC) a través de las neuronas aferentes y eferentes del sistema simpático y parasimpático. Así pues, existe una parte del SNC dedicado a regular y controlar la actividad del SNE, pero buena parte de la actividad ordinaria del aparato digestivo es realizada bajo el control casi exclusivo del SNE.

1.2.1 Organización funcional del sistema nervioso entérico

Las neuronas del SNE se agrupan en pequeños ganglios conectados entre sí por haces de fibras nerviosas que forman el plexo mientérico de Auerbach y el submucoso de Meissner.

El plexo mientérico se extiende a todo lo largo del intestino, proporcionando inervación motora a las capas musculares longitudinal y circular, e inervación secretora a las células de la mucosa, pero también emite sus proyecciones a los ganglios de la submucosa, a los ganglios entéricos de la vesícula biliar y al páncreas, y a los ganglios simpáticos que se encuentran también en la porción del músculo estriado del esófago donde inerva la placa motriz, valiéndose del óxido nítrico (NO) como transmisor inhibitor.

El plexo submucoso presenta su máximo desarrollo en el intestino delgado donde desempeña un papel importante en el control de la secreción. Además de inervar el epitelio glandular, las neuronas inervan la *muscularis mucosae*, las células endócrinas intestinales y los vasos de la submucosa. En la vesícula, conducto cístico y colédoco, y páncreas existen también un plexo ganglionar similar al submucoso (Fig. 1-2).

En los ganglios se encuentran células fuertemente adheridas unas a otras, los nervios y las terminaciones nerviosas aferentes, y abundantes células gliares que se asemejan a los astrocitos del SNC. Las neuronas se han clasificado de diversas maneras, pero básicamente se distinguen dos: las de tipo I, que poseen muchos procesos en forma

de bastón y una única prolongación larga y fija, y las de tipo II, que son multipolares que presentan muchas y largas prolongaciones.

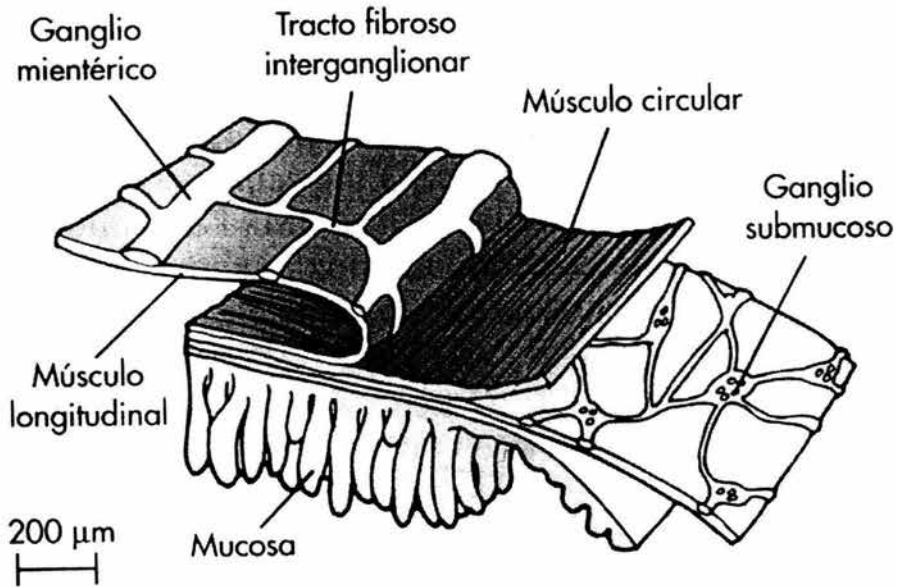


Fig. 1-2 Neuronas entéricas de los plexos submucoso y mientérico en la pared del tracto gastrointestinal. Los plexos están formados por ganglios interconectados mediante trectos de fibras (Tomado Jonson RL, 1987. *Physiology of the gastrointestinal tract*, 2ª ed. Raven. NY).

Se han descrito más de 20 neurotransmisores en el SNE: aminas, aminoácidos, purinas, gases (NO) y péptidos. Con frecuencia dos o más se encuentran colocados en la misma neurona, pero solo se conoce con certeza la función de unos pocos.

En el SNE se distinguen las neuronas aferentes intrínsecas, las interneuronas y motoneuronas. Las aferentes forman un brazo sensorial

de todo reflejo motor y secretor; son de tipo II y se encuentran tanto en el plexo submucoso como en el mientérico. Presentan de manera característica una fase muy visible de posthiperpolarización que inhibe toda posible ulterior excitación. Todas ellas son de naturaleza colinérgica, con o sin Sustancia P (SP). Las interneuronas se encuentran entre la aferente primaria y la aferente motora o secretora; sus proyecciones se dirigen arriba o abajo. Forma redes polisimpáticas a lo largo del intestino, constituyendo la base de la propagación de las ondas peristálticas. Son diversos los neurotransmisores que pueden poseer, pero no siempre se conoce su función fisiológica. Las neuronas motoras son de tipo I, de carácter excitador o inhibido. Las de carácter excitador proyectan localmente al músculo circular, siendo sus principales neurotransmisores la acetilcolina y la SP. Las inhibitoras del músculo circular proyectan caudalmente y contiene al polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y NO. Por último, el SNE contiene neuronas que generan integralmente patrones motóricos que condicionan toda una amplia variedad de actividades motoras (Florez y Espulgues, 1999).

1.2.2 Motilidad intestinal

La función de la motilidad gastrointestinal normal, o peristaltismo, consiste en mezclar enteramente el contenido del tubo digestivo y en propulsarlo en dirección ortógrada. La regulación de la motilidad

intestinal normal se encuentra bajo el control nervioso y hormonal (Kutchai, 2001).

El reflejo peristáltico básico es el resultado de una serie de reflejos locales, cada uno de los cuales consiste en una primera contracción del músculo intestinal por encima de un estímulo intraluminal, seguida de la relajación del músculo por debajo del estímulo. El estímulo de la mucosa o la distensión mecánica de la luz intestinal hace liberar 5-hidroxitriptamina (5-HT), la cual dispara la actividad de neuronas aferentes intrínsecas. Por encima del sitio donde está el estímulo estas neuronas activan a interneuronas colinérgicas, las cuales, a su vez, estimulan a neuronas motoras excitadoras que poseen acetilcolina o SP, provocando así la contracción de la capa de músculo circular que está por encima del estímulo. Simultáneamente, por debajo del sitio del estímulo, las interneuronas colinérgicas descendentes activan neuronas motoras inhibitoras que contienen NO, VIP o ATP y producen relajación. El resultado de estas fuerzas es la propulsión del contenido intestinal en dirección ortógrada; conforme el bolo avanza, desencadena reflejos sucesivos (Fig. 1-3).

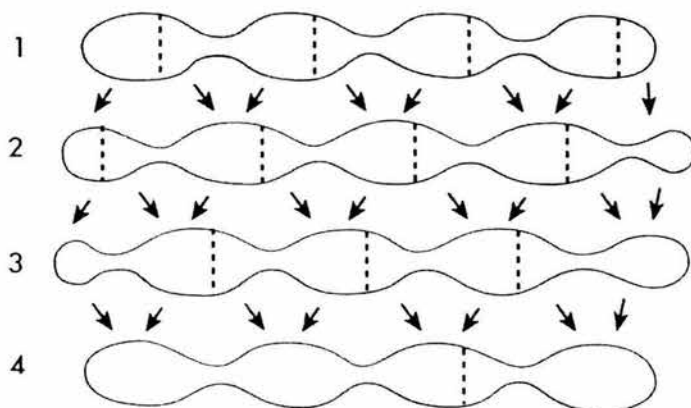


Fig. 1-3 Secuencia de contracciones segmentarias en una porción de intestino delgado de gato. Las líneas 1 a 4 indican patrones sucesivos en el tiempo. Las líneas discontinuas señalan el lugar de aparición de la siguiente contracción. Las flechas muestran la dirección de movimiento del quimo (Tomado de: Berne RM, Levy MN, 2001. Fisiología. 3ª ed. Harcourt, Barcelona).

1.2.3 Mecanismo de control de la motilidad intestinal

La finalidad del sistema gastrointestinal es la digestión de los alimentos y su absorción. Para hacer eso, el sistema gastrointestinal tiene un sistema complejo de regulación: nervioso (inervación simpática y parasimpática) y el SNE propio (neuronas colinérgicas y adrenérgicas). Además, existen otros mediadores y neurotransmisores como la serotonina, purina, péptidos, somatostatina y glándulas endocrinas que liberan gastrina, paracrinas, histamina, entre otras.

Dentro de los receptores más importantes en el estudio de la motilidad intestinal se encuentran los receptores muscarínicos, histaminérgicos, serotoninérgicos y, como resultado de los anteriores, los canales de Ca^{2+} .

1.2.3.1 Acetilcolina. La acetilcolina es uno de los principales neurotransmisores. Es sintetizado en el citoplasma neuronal a partir de la colina y de la acetilcoenzima A mediante la acción de la enzima colinoacetiltransferasa.

Los receptores colinérgicos se dividen en dos categorías: muscarínicos y nicotínicos. Existen 5 subtipos de receptores muscarínicos y son descritos en el cuadro 1-1 (Acholes y Pappano, 2001).

La función básica de los receptores muscarínicos es mediada por interacciones con miembros de la familia de proteínas G. En el aparato gastrointestinal la presencia de estos receptores promueve la actividad motora y secretora en todo el aparato (González y Flórez, 1999).

Cuadro 1-1 Subtipos de receptores muscarínicos.

Subtipo de receptor	Distribución	Segundo mensajero	Agonistas selectivos	Antagonistas selectivos
M ₁	Ganglios autónomos y SNC	↑ IP ₃ , DAG, ↑Ca ²⁺ ---	Oxotremorina	Atropina Pirapentina
M ₂	Corazón	↓ AC	---	Atropina Tripritramina
M ₃	Músculo liso y glándulas	↑ IP ₃ , DAG, ↑Ca ²⁺	---	Atropina Darifenacina
M ₄	---	---	---	Atropina
M ₅	SNC	↑ IP ₃ , DAG, ↑Ca ²⁺	---	---

Datos de Katzung BG, 2001. Basic & Clinical Pharmacology, 8th ed. McGraw Hill.

Nota: AC, adenilato ciclasa; DAG, diacilglicerol; IP₃, 1, 4,5-trifosfato de inositol.

1.2.3.2 Canales de calcio. El calcio presenta una importante función preganglional en la liberación de vesículas por exocitosis, debido a que durante la despolarización del axón terminal entra un flujo de Ca²⁺ al citoplasma del axón y promueve la fusión entre la membrana exoplásmica y las vesículas cercanas. Entonces, el contenido de la vesículas, incluyendo enzimas y otras proteínas, son descargadas en el exterior y termina el proceso de exocitosis (Pazos, 1999).

Además, en el músculo liso, después de la activación del fosfato de inositol (1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃)), éste causa liberación de Ca²⁺ intracelular del retículo endoplasmático, lo cual puede promover la penetración secundaria desde el espacio extracelular hasta el interior de

la célula a través de los canales de Ca^{2+} (Pazos, 1999), promoviendo la contracción del tejido muscular liso.

1.2.3.3 Histamina. La histamina fue sintetizada en 1907 y posteriormente aislada en tejidos de mamíferos.

Es formada de la descarboxilación del aminoácido L-histidina, catalizada por la enzima histidina descarboxilasa. Una vez formada la histamina es almacenada o rápidamente inactivada principalmente por la conversión a metilhistamina, catalizada por la imidazol-N-metiltransferasa y entonces oxidada a ácido metilimidazolacético, catalizada por la diamina oxidasa.

La histamina presenta acción biológica en combinación de receptores celulares localizados en la superficie de la membrana. Hay tres tipos de receptores de histamina y por tiempo de caracterización son designados como H_1 , H_2 y H_3 y son descritos en el cuadro 1-2

La histamina causa contracciones en el músculo liso intestinal, y las contracciones inducidas en íleon son el modelo de bioensayo para esta amina. La acción de la histamina es mediada por los receptores H_1 . En humanos, la histamina tiene efectos insignificantes en el músculo liso

de ojos y tracto genitourinario. Además, las mujeres embarazadas sufren reacciones anafilácticas que conducen al aborto como consecuencia de contracciones inducidas por histamina (Katzung y Julius, 2001).

Cuadro 1-2 Subtipos de receptores de histamina.

Subtipo de receptor	Distribución	Segundo mensajero	Agonistas particularmente selectivos	Antagonistas particularmente selectivos
H ₁	Músculo liso, endotelio y cerebro	↑ IP ₃ , DAG	2-(m-fluorofenil) histamina	Difenhidramina Escopolamina Prometazina Mepiramina Triprolidina
H ₂	Mucosa gástrica, músculo cardíaco y cerebro.	↑ AMPc	Dimaprit Impromidina Amdamina	Cimetidina Ranitidina Tiotidina
H ₃	Presináptico: Cerebro, Plexo mientérico y otras neuronas.	Acoplado a PG	R-α- metilhistamina Imetit Immepip	Thioperamida Yodofenpropit Clobenpropit

Datos de Katzung BG, 2001. Basic & Clinical Pharmacology, 8th ed. McGraw Hill.

Nota: AMPc, adenosina monofosfato cíclico; DAG, diacilglicerol; IP₃, 1, 4, 5-trifosfato de inositol; PG, proteína G.

1.2.3.4 Serotonina. La serotonina, también llamada 5-HT se encuentra distribuida en toda la naturaleza y el reino animal. La 5-HT fue sintetizada en 1951.

Es biosintetizada del ácido L-triptofano por hidroxilación seguida de una descarboxilación. Después de sintetizada es almacenada o es inactivada por oxidación por la monoaminoxidasa (MAO; Katzung y Julius, 2001).

La serotonina es una sustancia extremadamente importante en el tracto gastrointestinal y está presente en las células cromafines de la mucosa y neuronas del plexo mientérico, sus efectos son sobre la secreción y la actividad motora. Las terminaciones serotoninérgicas han sido descritas en el plexo mientérico. La liberación de 5-HT entérica ocurre como respuesta a la presencia de acetilcolina, estimulación de nervios noradrenérgicos, incremento en la presión intraluminal y disminución del pH (Gershon, 1991).

Existen 7 subtipos de receptores de 5-HT que se mencionan en el cuadro 1-3, sin embargo, en el tracto gastrointestinal los subtipos 5-HT₃ y 5-HT₄ parecen ser los más importantes.

La serotonina causa contracciones en el músculo liso gastrointestinal, incrementando el tono y el peristaltismo. Esta acción es causada por la acción directa de la serotonina en los receptores 5-HT₂ estimulando las células ganglionares localizadas en el sistema nervioso

entérico. La activación de los receptores 5-HT₄ en éste sistema causa un incremento en la liberación de acetilcolina y promueve así la motilidad (Katzung y Julius, 2001).

Cuadro 1-3 Subtipos de receptores de serotonina.

Subtipo	Localización	Función	Señal	Agonistas	Antagonistas
5-HT _{1A}	Núcleo de Raphe e hipocampo	Autoreceptor	Inh. AC	8-OH-DPAT	WAY 100135
5-HT _{1B}	Ganglio basal y sustancia nigra	Autoreceptor	Inh. AC	---	---
5-HT _{1D}	Venas craneales	Vasoconstricción	Inh. AC	Sumatriptan	---
5-HT _{1E}	Corteza cerebral	---	Inh. AC	---	---
5-HT _{1F}	Corteza cerebral e hipocampo	---	Inh. AC	---	---
	Plaquetas	Agregación			
5-HT _{2A}	Músculo liso	Contracción	Act. PLC	α-metil-5-HT DOI	Ketanserina LY53857
	Corteza cerebral	Excitación neuronal			
5-HT _{2B}	Fondo estomacal	Contracción	Act. PLC	α-metil-5-HT	LY53857
5-HT _{2C}	Plexo coroideo, hipocampo y sustancia negra.	---	Act. PLC	α-metil-5-HT	LY53857
5-HT ₃	Neuronas periféricas y área postrema	Excitación neuronal	Ligado a canal iónico	2-metil-5-HT	Ondansetron Tropisetron
5-HT ₄	Hipocampo y tracto gastrointestinal	Excitación neuronal	Act. AC	Renzaprida	GR 113808
5-HT _{5A}	Hipocampo	Inh. AC	---	---	---
5-HT _{5B}	---	---	---	---	---
5-HT ₆	Striatum	Act. AC	---	---	---
5-HT ₇	Hipotálamo e intestino	Act. AC	---	---	---

Datos de Katzung BG, 2001. Basic & Clinical Pharmacology, 8th ed. McGraw Hill.

Nota: AC, adenilato ciclasa; DOI, 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)isopropilamina; PLC, fosfolipasa C; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina.

1.2.3.5 Mecanismo de acción de agonistas acoplados a proteínas $G_{q/11}$. Se ha mencionado que el sistema regulador de la motilidad intestinal presenta numerosos mediadores endógenos de naturaleza muy diversa, como la acetilcolina e histamina, que ejercen sus acciones fisiológicas mediante sistemas de segundos mensajeros en los que el complejo receptor-proteína G-sistema efector estimula el metabolismo y el recambio de fosfoinosítidos, unos fosfolípidos de membrana que contienen inositol. La proteína G es una G_q y el sistema efector es una fosfolipasa C (PLC), enzima que hidroliza el enlace éster-fosfato de los fosfolípidos, en este caso, el fosfolípido sustrato es el 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) y los productos resultantes de la hidrólisis en la membrana son el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) y el diacilglicerol (DAG; Fig. 1-4). Cada uno de ellos ejerce una función distinta como segundo mensajero. Existe la isozima γ_1 de la PLC que es activada por otro sistema receptorial, el de la tirosín-cinasa (Pazos, 1999).

Por su fuerte carga eléctrica, el IP_3 abandona la membrana celular y emigra al citoplasma donde activa un receptor específico situado en la membrana del retículo endoplásmico, receptor que funciona como canal de Ca^{2+} que se abre y permite la salida masiva de este ión al citoplasma, con lo que aumenta fuertemente su concentración (Fig. 1-

4). El Ca^{2+} actuará entonces como tercer mensajero y además su liberación intracelular puede promover la penetración secundaria desde el espacio extracelular hasta el interior de la célula a través de los canales de Ca^{2+} (Pazos, 1999).

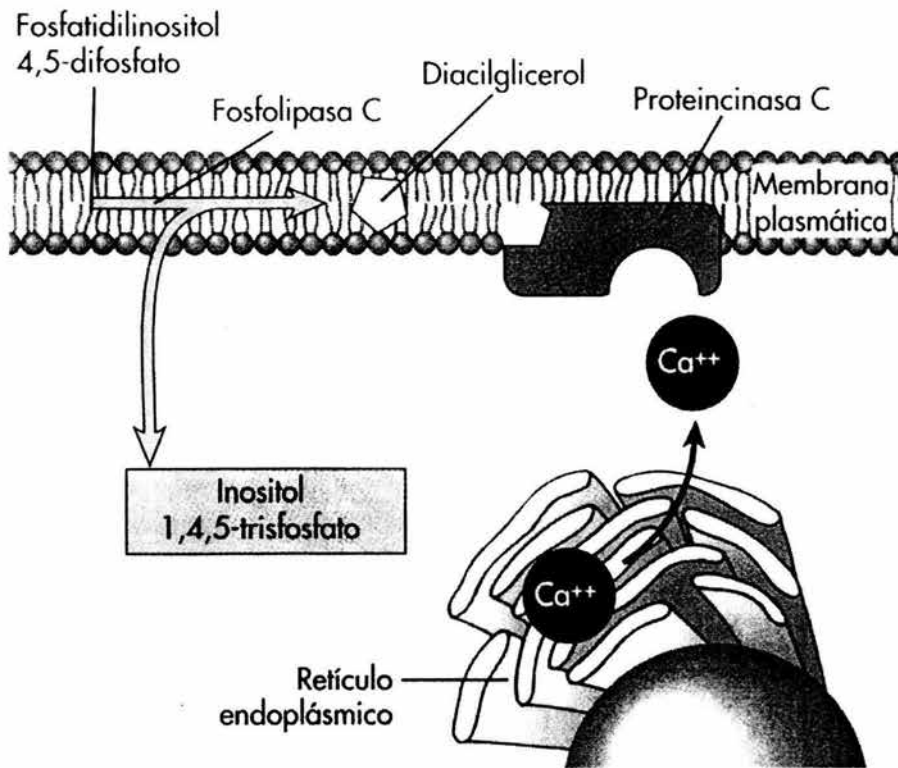


Fig. 1-4 Vía de transmisión de señales activada por la hidrólisis de los fosfolípidos de inositol de la membrana plasmática (Tomado de: Page CP *et al.*, 2003. Farmacología integrada. Harcourt. Barcelona).

Esta liberación intracelular promueve, secundariamente, la penetración de Ca^{2+} desde el espacio extracelular hasta el intracelular a

través de canales, pero la acción movilizadora del IP₃ es potenciada por la existencia de su metabolito 1,3,4,5-tetrafosfato de inositol (IP₄), e incluso en algunas células la entrada posterior de Ca²⁺ desde el exterior solo se realiza si hay IP₄. Pero a su vez, el IP₄ no es activo si no es en presencia de su precursor. Ambos pueden considerarse segundos mensajeros con acción sinérgica en una misma dirección (Pazos, 1999).

El otro producto resultante que actúa como segundo mensajero es el DAG que permanece en la membrana, donde estimula la actividad de la proteína-cinasa C (PKC). La PKC representa a una familia de enzimas fosforilantes activadas por ciertos lípidos de membrana. Algunas de sus isoenzimas son dependientes de Ca²⁺. Antes de su activación, la PKC se encuentra en el citoplasma en forma inactiva, pero cuando aumenta la concentración intracelular de Ca²⁺ por el efecto movilizados del IP₃, antes explicado, la PKC es transferida a la membrana celular. Allí es activada al fijarse a los fosfolípidos, fijación que es reforzada o estimulada por el DAG, razón por la cual se le considera indispensable para la plena activación de la enzima. Hay pues, una acción sinérgica entre IP₃/Ca²⁺ y DAG. La activación de PKC termina por metabolismo del IP₃ y posterior resíntesis de PIP₂ (Pazos, 1999).

El DAG puede seguir varias rutas metabólicas: a) fosforilación para convertirse en ácido fosfatídico, el cual, si existe inositol, regenera el fosfatidilinositol y cierra el ciclo de recambio de fosfodinosítidos y b) metabolización de lipasas que, con frecuencia, dejan libre el ácido araquidónico, importante precursor de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y lipoxinas; Pazos, 1999).

1.2.3.6. Óxido nítrico. El óxido nítrico (NO) es un gas lábil, incoloro, que tiene un tiempo de vida media muy corto en fluidos biológicos. La estructura química del NO le confiere una variedad de propiedades que facilitan su papel como mensajero biológico. Así, la carga neutra de esta molécula permite su difusión a través de las membranas celulares. El NO tiene un electrón desapareado, lo cual lo convierte en un radical altamente reactivo (Conner y Grisham, 1995; Michel y Feron, 1997).

En los mamíferos el NO regula numerosos procesos fisiológicos incluyendo, entre otros, la contractibilidad del músculo liso, la agregación plaquetaria, reduce la adhesión de leucocitos al endotelio, suprime la proliferación de la células del músculo liso y se le relaciona con la actividad bactericida y antitumoral de los macrófagos (Hobbs *et al.*, 1999).

El óxido nítrico es uno de los neurotransmisores más importantes en el proceso de la relajación no adrenérgica y no colinérgica (NANC) del músculo liso del tracto gastrointestinal (Moncada *et al.*, 1991; Sanders y Ward, 1992; Olgart *et al.*, 1997). De tal forma que el NO generado en la neuronas del plexo mientérico del intestino, difunde hacia las células blanco donde se une al centro activo de la guanilato ciclasa soluble, provocando un cambio tridimensional en la forma de la enzima y así inducir un incremento en la producción de GMPc, provocando la relajación del músculo liso (Fig. 1-5).

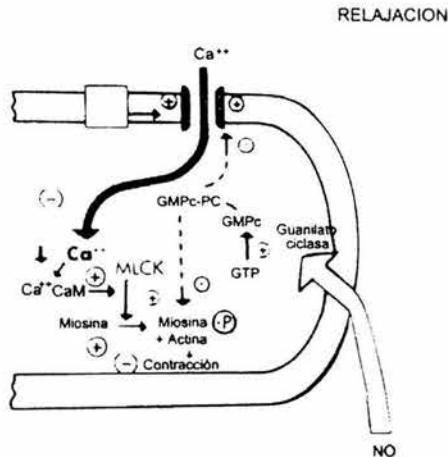


Fig. 1-5 Proceso de relajación del músculo liso intestinal inducido por NO a través de la formación de GMPc intracelular (Tomado de: Brody TM *et al.*, 1994. Human pharmacology: Molecular to clinical. 2nd ed. Mosby, St. Louis).

Los niveles de GMPc también pueden observarse incrementados en músculo liso y neuronas en intestino de cobayo si es aplicado a éste

una sustancia donadora de NO, provocando la subsiguiente relajación del músculo (Young *et al.*, 1993).

1.2.3.7 Receptores opioides. Los compuestos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides (Flórez^a, 1999), los cuales son conocidos desde la antigüedad.

Se han determinado tres tipos de receptores opioides: el μ activado por morfina, el κ activado por ketaciclazocina y el σ activado por SKF10047 o N-alilnormetazocina, en el cuadro 1-4 se indican las principales funciones fisiológicas en las que están implicados estos receptores (García y Velasco, 2003).

Cuadro 1-4 Receptores opioides y efectos fisiológicos.

Receptor	Funciones fisiológicas implicadas
μ	Analgésia supraespinal y espinal Depresión respiratoria Miosis Motilidad gastrointestinal Inhibición de la diuresis Euforia y sedación Dependencia física
κ	Analgésia supraespinal y espinal Aumento de la diuresis Disforia y sedación Psicomimesis Dependencia física
σ	Analgésia supraespinal y espinal Depresión respiratoria

Datos de Velasco *et al.*, 2003. Farmacología fundamental. McGraw Hill.

Los receptores opioides se encuentran acoplados a diversas formas de proteínas G_i/G_o y la activación de estas proteínas provoca inhibición de la adenililciclase con reducción del AMPc, apertura de canales de K^+ y cierre de canales de Ca^{2+} . El aumento de la conductancia de K^+ produce hiperpolarización de membrana, reducción de la duración del potencial de acción e inhibición de la actividad de descarga de potenciales de acción por parte de la neurona. La consecuencia es una clara inhibición de la actividad bioeléctrica de la neurona y, en la terminación nerviosa, una reducción de la capacidad de liberar el neurotransmisor. La inhibición de los canales de Ca^{2+} provoca, una reacción de la entrada de éste ión, una inhibición de la liberación de neurotransmisores y por ende actúan en el tracto gastrointestinal como inhibidor de la motilidad (Flórez^a, 1999).

1.3 Fármacos inhibidores de la motilidad intestinal

Cuando no se considera al padecimiento del paciente como un factor fisiológico protector para limpiar al intestino de los agentes patógenos, solo en estos casos se indican los fármacos inhibidores de la motilidad. De los cuales, los más importantes se mencionan a continuación:

1.3.1 Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos, fármacos capaces de bloquear la acción de la acetilcolina sobre sus efectores autónomos, pueden dividirse en antagonistas nicotínicos y muscarínicos. Los antagonistas nicotínicos bloquean la neurotransmisión ganglionar tanto simpática como parasimpático, por lo que se acompaña de importantes efectos secundarios que los limita a en la práctica médica.

La atropina y sus derivados, al bloquear de forma competitiva los receptores muscarínicos colinérgicos, impiden la acción de la acetilcolina sobre el músculo liso y las glándulas exocrinas. Sobre la motilidad gastrointestinal, los anticolinérgicos producen una reacción significativa del tono muscular, de la frecuencia y de amplitud de las contracciones, lo que produce una disminución de la velocidad del tránsito intestinal. El efecto antiespasmódico ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de procesos que supuestamente cursan con aumento de la contracción muscular dolorosa tipo cólico o espástico, como el intestino irritable. Los anticolinérgicos más utilizados son: atropina, butilescopolamina, metilescopolamina y dicitlomina (Flórez y Esplugues, 1999).

1.3.2 Antagonistas de canales de calcio

Los antagonistas de canales de calcio con selectividad gastrointestinal, como el bromuro de pinaverio y nifedipina son útiles en el tratamiento del dolor abdominal en padecimientos como el intestino irritable. Estos agentes relajan el músculo liso gastrointestinal y pueden también mejorar la consistencia de las heces diarreicas mediante una reacción significativa del tono muscular, de la frecuencia y de amplitud de las contracciones, lo que produce una disminución en la velocidad del tránsito intestinal y permite la absorción de agua en el colon (Arnalich *et al.*, 1998).

1.3.3 Agonistas y antagonistas de los receptores 5-HT

La 5-HT es un importante neurotransmisor en el cerebro y el sistema nervioso entérico. Se ha propuesto un efecto beneficioso de la modulación de la actividad de la 5-HT en diversos trastornos funcionales gastrointestinales incluyendo al Síndrome de Intestino Irritable (SII).

Las diversas funciones de los receptores 5-HT₃ no se conocen muy bien pero estos receptores pueden hallarse implicados en la modulación de la motilidad intestinal y la nocicepción visceral. Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ causan constipación, un enlentecimiento del tránsito intestinal y una inhibición de la respuesta gastrocólica. La

activación de los receptores 5-HT₄ tiene un efecto pronunciado sobre el tono del músculo liso, la secreción electrolítica de la mucosa y el reflejo peristáltico. También parece aumentar la sensibilidad de las neuronas entéricas que reaccionan a la distensión de la luz intestinal. Puede, por tanto, normalizarse la función gastrointestinal mediante la modulación selectiva de los receptores 5-HT₄ (Arnalich, 1998).

1.3.4 Opioides

La acción inhibitoria de los compuestos opioides se manifiesta a lo largo del tubo digestivo. En el intestino delgado y el colon, aumentan el tono y las contracciones no propulsivas y disminuyen la peristalsis propulsiva. Al dificultar el avance de la masa fecal, aumentan el tiempo de contacto con la mucosa y la reabsorción de agua, lo que endurece el contenido y dificulta su avance. La acción gastrointestinal es consecuencia de la activación preferente de receptores opioides μ y δ . La acción antidiarreica de los opioides se consigue con dosis que no llegan a producir analgesia y es más intensa cuando se administra por vía oral, los principales opioides antidiarreicos esta la codeína, difenoxilato, tintura de opio y loperamida (Flórez y Esplugues, 1999), esta última, actúan sobre las capas musculares longitudinales y circulares del intestino para disminuir la motilidad gastrointestinal y aumentar la duración del tránsito gastrointestinal. Además se unen a los

receptores opioides centrales, produciendo una disminución de la secreción mucosa gastrointestinal (Arnalich *at al.*, 1998).

1.4 Compuestos de origen vegetal con propiedades antiespasmódicas

De manera tradicional se han usado diversas plantas para tratar diversos trastornos gastrointestinales.

Es importante hacer notar que existen muchos metabolitos secundarios de origen vegetal con propiedades antiespasmódicas comprobadas cuyo mecanismo de acción no ha sido caracterizado aún.

De acuerdo a su mecanismo de acción, los compuestos antiespasmódicos naturales se pueden clasificar de la siguiente manera: antagonistas colinérgicos muscarínicos, antagonistas de neuropéptidos endógenos, bloqueadores de canales de Ca^{2+} , inhibidores de AMPc fosfodiesterasa y los activadores de adenilato ciclasa.

Los antagonistas colinérgicos muscarínicos incluyen a los alcaloides tropánicos como la atropina, escopolamina y hiosciamina, así como un gran número de derivados sintéticos de éste grupo. La atropina y la escopolamina son bloqueadores competitivos de los receptores

muscarínicos localizados en los órganos efectores inervados por el sistema autónomo parasimpático y de los receptores muscarínicos neuronales y ganglionares localizados en el SNP y el SNC (Pasricha, 2001).

Se han aislado un gran número de metabolitos secundario a partir de plantas que tiene la propiedad de bloquear, específica o inespecíficamente, canales de Ca^{2+} . Los bloqueadores de la entrada de Ca^{2+} constituyen un grupo muy heterogéneo de compuestos químicos que actúan principalmente a través de interacciones con sitios específicos en la subunidad α_1 de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes tipo L. Estas sustancias bloqueadoras, inhiben el flujo de Ca^{2+} en las células excitables del músculo liso, esquelético y cardiaco (Godfrain *et al.*, 1986).

1.5 Modelos de estudio de la actividad antiespasmódica

Para la selección del material vegetal y la obtención de los metabolitos secundarios activos se realiza mediante estudios biodirigidos utilizando alguno de los modelos experimentales existentes, los cuales permiten determinar la actividad de los extractos y metabolitos derivados de las plantas (Rojas *et al.*, 1995; Mata *et al.*, 1997; Samuelsson, 1991; Williamson *et al.*, 1996). Los estudios con los

distintos modelos experimentales permiten determinar la actividad antiespasmódica de las materias primas de manera preliminar y así seleccionar los candidatos apropiados para la obtención de los principios antiespasmódicos. Los modelos que comúnmente se utilizan para la realización de estos bioensayos *in vitro* son el íleon aislado de rata o cobayo, duodeno de rata y yeyuno de conejo (Samuelsson, 1991; Williamson *et al.*, 1996). Una vez que se determina el efecto antiespasmódico de los extractos vegetales, se procede al aislamiento y caracterización química de los principios bioactivos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tradicionalmente en nuestro país, se utilizan plantas para aliviar muchos trastornos, dentro de los cuales, se encuentran los gastrointestinales. Se han identificado al menos veintiocho plantas con un amplio uso en la medicina tradicional mexicana con propiedades antiespasmódicas, sin embargo solo algunas de estas plantas han sido objeto de investigación aislada que no permite hacer una valoración integral de ellas, por lo que es necesario hacer un estudio para demostrar y comparar su efecto antiespasmódico y sustentar con bases científicas su uso tradicional.

3. HIPÓTESIS

La actividad antiespasmódica de las plantas de amplio uso en la medicina tradicional mexicana como agentes antiespasmódicos se refleja en modelos experimentales *in vitro* a través de la inhibición de contracciones inducidas por varios espasmógenos en íleon aislado de rata.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la actividad antiespasmódica de diferentes plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana y realizar el estudio farmacológico de la planta con mayor actividad antiespasmódica.

4.2 Objetivos particulares

a) Determinar la actividad antiespasmódica de las plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana enlistadas en el cuadro 4.1.

b) Seleccionar el extracto con mayor actividad antiespasmódica.

c) Determinar el efecto antiespasmódico del extracto con mayor actividad frente a las contracciones inducidas por carbacol, serotonina, histamina y cloruro de bario.

d) Determinar la potencia antagonista del extracto con mayor actividad.

Cuadro 4.1 Plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional mexicana en el tratamiento de desordenes intestinales.

Nombre	Familia	Nombre común	No referencia	Parte usada
<i>Allium sativum</i>	Liliaceae	Ajo	14396	B
<i>Aloysia triphylla</i>	Verbenaceae	Cedrón	126110	Ae
<i>Annona cherimolla</i>	Annonaceae	Chirimoya	14401	Ra
<i>Artemisia absinthium</i>	Asteraceae	Ajenjo	12609	Ae
<i>Artemisia ludoviciana</i>	Asteraceae	Estafiate	14409	Ae
<i>Bocconia frutescens</i>	Papaveraceae	Gordolobo	12618	H
<i>Caesalpinia pulcherrima</i>	Leguminosae	Tabachín	13591	Ae
<i>Carica papaya</i>	Caricaceae	Papaya	14397	S
<i>Chenopodium ambrosoides</i> (rojo)	Chenopodiaceae	Epazote rojo	14402	Ae
<i>Chenopodium ambrosoides</i> (verde)	Chenopodiaceae	Epazote verde	14395	Ae
<i>Chenopodium murale</i>	Chenopodiaceae	Epazote nechquelite	13592	Ae
<i>Chiranthodendron pentadactylon</i>	Sterculiaceae	Flor de manita	14404	Fl
<i>Chrysactinia mexicana</i>	Asteraceae	San Nicolás	14407	Ae
<i>Cocos nucifera</i>	Palmae	Coco	14398	F
<i>Dichondra argentea</i>	Convolvulaceae	Oreja de ratón	0103m	Ae
<i>Dorstenia contrajerba</i>	Moraceae	Contrahierba	14406	Ae
<i>Geranium mexicanum</i>	Graniaceae	Geranio	14405	R Ae
<i>Hippocratea excelsa</i>	Hippocrateaceae	Cancerina	14394	R
<i>Lippia alba</i>	Verbenaceae	Mirto	14146	Ae
<i>Lygodium venustum</i>	Schizaeaceae	Culebrina	13270	Ae
<i>Matricaria recutita</i>	Asteraceae	Manzanilla	14399	Ae
<i>Ocimum basilicum</i>	Labiatae	Albahaca	14393	Ae
<i>Punica granatum</i>	Punicaceae	Granada	14403	F
<i>Ruta chalepensis</i>	Rutaceae	Ruda	14400	Ae
<i>Schinus molle</i>	Anacardiaceae	Pirul	14408	Ra
<i>Senna villosa</i>	Leguminosae	Tsalché	14410	Ae
<i>Thymus vulgaris</i>	Lamiaceae	Tomillo	13594	Ae
<i>Zanthoxylum liebmannianum</i>	Rutaceae	Colopahtle	XOLO	Co
			1982126	

* Número de referencia depositado en el Herbario IMSSM del Centro Médico Siglo XXI, con excepción de *Z. liebmannianum*.

** Ae (Partes aéreas), B (Epidermis del bulbo), Co (Corteza), F (Escarpo del fruto), Fl (Flores), H (Hoja), S (Semilla), R (Raíz), Ra (Rama).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Material vegetal

Las plantas utilizadas se enlistan en el cuadro 4-1. La colección de los vegetales se realizó en diferentes regiones de México. En todos los casos, la parte del vegetal colectado corresponde a la utilizada en las prácticas médicas populares. Los ejemplares de referencia se depositaron en el Herbario IMSSM del Centro Médico Siglo XXI. Para el caso del *Z. liebmannianum* la muestra de referencia, con clave XOLO 1982126, se depositó en el Herbario de Plantas Útiles Efraim Hernández X. de la Universidad Autónoma Chapingo.

5.2 Preparación de extractos

El extracto metanólico de las plantas en estudio fueron obtenidos por maceración a temperatura ambiente en la Unidad de Investigación Médica de Farmacología de Productos Naturales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI. Para el *Z. liebmannianum*, se preparó y evaluó el extracto de diclorometano.

5.3 Ensayo biológico

5.3.1 Aislamiento del íleon y montaje de la preparación

Se utilizaron ratas albinas machos (200-250 g) de la cepa Wistar colocadas en ayuno previo de 24 horas con libre acceso al agua, fueron sacrificadas por dislocación cervical. Posteriormente el abdomen fue abierto y cuidadosamente se hizo la disección del íleon (10-12 cm), el cual fue lavado repetidamente con solución salina isotónica. Se prepararon segmentos de 1 a 1.5 cm de largo, que se colocaron en solución Ringer Krebs-Henseleit (Ringer KH), con la siguiente composición mM: NaCl 118, KCl 4.7, MgSO₄·7H₂O 1.2, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, glucosa 11 con un pH 7.4 a 37° C y burbujeado con 5% de CO₂ en O₂.

Las preparaciones se suspendieron individualmente en cámaras para órgano aislado, con 10 mL de solución de Ringer KH burbujeado con 5% CO₂ en O₂ a 37° C, entre dos ganchos de nicromel, uno de los extremos se fija a la cámara y el otro al transductor de fuerza Grass FT 03E, conectado a un polígrafo MP100 Manager Biopac System. Los datos se obtuvieron mediante el software Acqknowledge™ versión 3.5.3.

El tejido se sometió a una tensión inicial de 1 g y se estimuló con 100 µL de carbacol (1 X 10⁻⁴ M) en tres ocasiones a intervalos de 30

minutos, posterior a cada estimulación se lavó tres veces con solución Ringer KH con lavados subsecuentes cada 10 minutos.

5.3.2 Evaluación del efecto antiespasmódico

Para evaluar el efecto antiespasmódico se incubó durante 10 minutos el tejido con 1 mg/mL de una suspensión del extracto de prueba disuelto en agua destilada con trazas de tween 80 (0.05 %). Como blanco se utilizó agua destilada con trazas de tween 80. Posteriormente se estimuló con el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl_2 (1×10^{-2} M), histamina (1×10^{-3} M) o serotonina (1×10^{-4} M)]. El volumen en el que se agregaron los compuestos de prueba o los espasmógenos fue en todos los casos 100 μL .

Se utilizó atropina (3×10^{-7} M), nifedipina (1×10^{-6} M; Karamenderes y Apaydin, 2003), clorhidrato de difenhidramina (6.5×10^{-5} M; Pohoča y Grampurohit, 2001) y clorhidrato de metoclopramida (1×10^{-3}) como controles positivos para inhibir las contracciones inducidas por carbacol, BaCl_2 , histamina y serotonina, respectivamente.

Los resultados se expresan como la media del porcentaje de inhibición de la contracción \pm error estándar de la media (EEM).

El análisis estadístico se realizó mediante un análisis de varianza (ANADEVA) de una vía en el software SigmaStat (V. 2.03). Se consideraron diferencias significativas para una $p < 0.05$.

5.3.3 Valoración de la actividad antagonista

Para valorar el efecto antagonista se incubó durante 10 minutos el tejido en presencia y ausencia de la suspensión del extracto de prueba, posteriormente se realizaron curvas de concentración-respuesta acumulada del espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-8} - 3×10^{-3} M), BaCl₂ (1×10^{-6} - 1×10^{-2} M; De Moura *et al.*, 2002), histamina (1×10^{-8} - 1×10^{-2} M; Pohocha y Grampurohit, 2001) y serotonina (1×10^{-8} - 1×10^{-4} M)].

Como fármacos antagonista de referencia se utilizaron atropina (1×10^{-8} - 1×10^{-4} M), nifedipina (1×10^{-8} - 1×10^{-6} M; Karamenderes y Apaydin, 2003), clorhidrato de difenhidramina (6×10^{-6} - 1×10^{-4} ; Pohocha y Grampurohit, 2001) y clorhidrato de metoclopramida (1×10^{-7} - 1×10^{-3} M).

Los resultados se expresaron como la media del porcentaje de contracción \pm EEM.

Los cálculos farmacológicos de las curvas de concentración-respuesta acumulada se determinaron por el método de Hill. Se calculó la CI_{50} (Concentración inhibitoria 50) con diferentes concentraciones de extracto de *Z. liebmannianum* y de los antagonistas de referencia, para antagonizar una concentración fija del espasmógeno. Para antagonismo competitivo se calculó el pA_2 por el método de Schild (Tallarida, 2000) y se analizaron estadísticamente mediante una ANADEV, utilizando el software SigmaStat (V. 2.03).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La preparación de íleon aislado es un modelo de prueba general para determinar el efecto farmacológico de diversas sustancias, por lo que es usado generalmente en el cernimiento farmacológico debido a que éste tejido es innervado por diversos receptores (Samuelsson, 1991).

El efecto de los diversos extractos probados en íleon aislado se resume en el cuadro 6-1. Muchos de los extractos causan, inmediatamente, una ligera estimulación contráctil seguida de relajación sobre la actividad espontánea del íleon. Un registro de polígrafo típico de éste tipo de respuesta se presenta en la figura 6-1A. Las plantas que presentaron esta respuesta se marcan en el cuadro 6-1 con las letras C-I en la última columna.

Además, otros extractos (marcados con la letra I en el cuadro 6-1), producen relajación del íleon aislado de rata (Fig. 6-1B). Otra respuesta observada fue la contracción sostenida del tejido, por lo que se considera que el extracto tiene cierta actividad agonista parcial (Fig. 6-1C). Las plantas que presentan esta respuesta se marcan con la letra C en el cuadro 6-1.

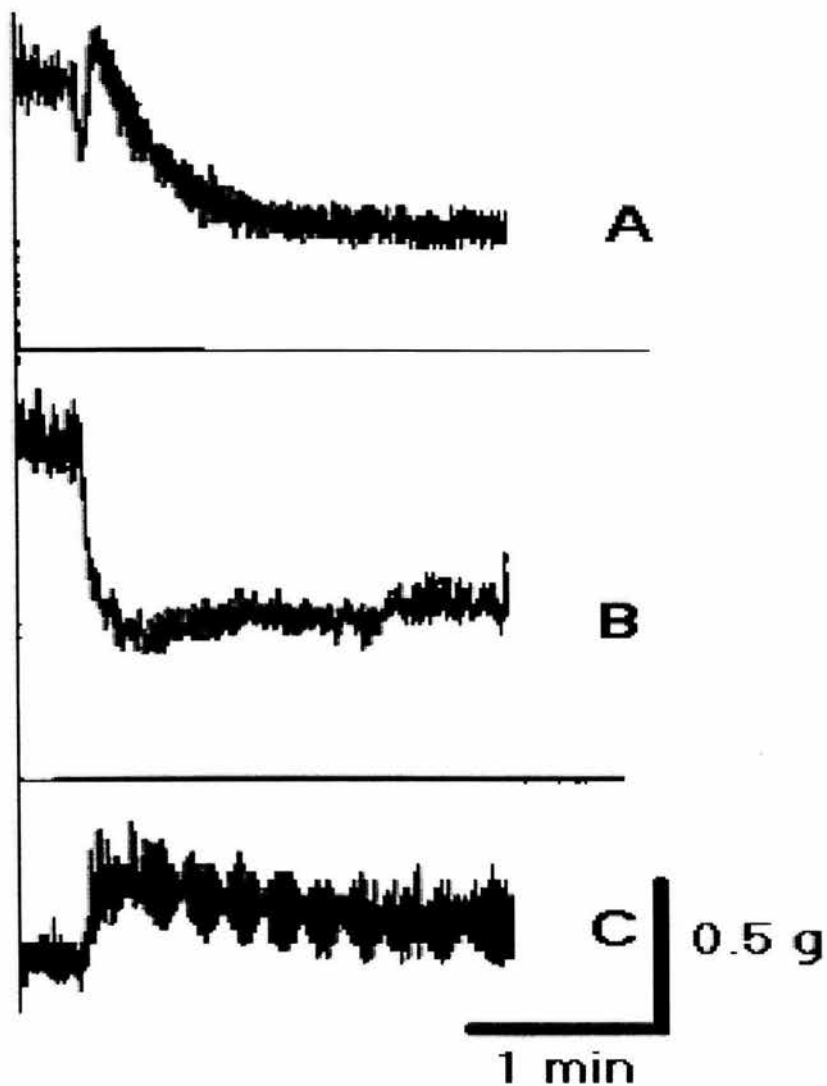


Fig. 6-1 Registro representativo del efecto del extracto de *A. ludovisiana* (A), *Z. liebmannianum* (B) y *S. villosa* (C) en la respuesta contráctil espontánea del íleon aislado de rata.

Cuadro 6-1 Tipo de respuesta inducida por los extractos de diversas plantas en la actividad espontánea del íleon aislado de rata.

Nombre	Familia	Nombre común	Parte usada	Respuesta**
<i>A. sativum</i>	Liliaceae	Ajo	B	I
<i>A. triphylla</i>	Verbenaceae	Cedrón	Ae	C-I
<i>A. cherimolla</i>	Annonaceae	Chirimoya	Ra	C-I
<i>A. absinthium</i>	Asteraceae	Ajenjo	Ae	C-I
<i>A. ludoviciana</i>	Asteraceae	Estafiate	Ae	C-I
<i>B. frutescens</i>	Papaveraceae	Gordolobo	H	C-I
<i>C. pulcherrima</i>	Leguminosae	Tabachín	Ae	I-RP
<i>C. papaya</i>	Caricaceae	Papaya	S	C-I
<i>C. ambrosoides</i> (rojo)	Chenopodiaceae	Epazote rojo	Ae	C-I
<i>C. ambrosoides</i> (verde)	Chenopodiaceae	Epazote verde	Ae	C-I
<i>C. murale</i>	Chenopodiaceae	Epazote nechquelite	Ae	C
<i>C. pentadactylon</i>	Sterculiaceae	Flor de manita	Fl	C-I
<i>C. mexicana</i>	Asteraceae	San Nicolás	Ae	I
<i>C. nucifera</i>	Palmae	Coco	F	SC
<i>D. argentea</i>	Convolvulaceae	Oreja de ratón	Ae	C
<i>D. contrajerva</i>	Moraceae	Contrahierba	Ae	C-I
<i>G. mexicanum</i>	Graniaceae	Geranio	R	C-I
			Ae	C
<i>H. excelsa</i>	Hippocrateaceae	Cancerina	R	I
<i>L. alba</i>	Verbenaceae	Mirto	Ae	C-I
<i>L. venustum</i>	Schizaeaceae	Culebrina	Ae	C-I
<i>M. recutita</i>	Asteraceae	Manzanilla	Ae	C-I
<i>O. basilicum</i>	Labiatae	Albahaca	Ae	C-I
<i>P. granatum</i>	Punicaceae	Granada	F	C-I
<i>R. chalepensis</i>	Rutaceae	Ruda	Ae	I
<i>S. molle</i>	Anacardiaceae	Pirul	Ra	C-I
<i>S. villosa</i>	Leguminoceae	Tsalché	Ae	C
<i>T. vulgaris</i>	Lamiaceae	Tomillo	Ae	C-I
<i>Z. liebmannianum</i>	Rutaceae	Colopahitle	Co	I

* Ae (Partes aéreas), B (Epidermis del bulbo), Co (Corteza), F (Escarpo del fruto), Fl (Flores), H (Hoja), S (Semilla), R (Raíz), Ra (Rama).

** C (Contracción inicial), C-I (Contracción inicial seguida de Inhibición), I (Inhibición), I-RP (Inhibición seguida de recuperación parcial), SC (Sin cambios aparentes).

Se analizaron los extractos de manera independiente y el efecto inhibitorio máximo causado por cada uno de ellos, frente a contracciones inducidas por el espasmógeno de prueba, se presentan en el cuadro 6-2 como porcentaje del efecto inhibitorio máximo con su error estándar de la media.

Varias plantas en estudio (Cuadro 6-2) exhibieron efecto inhibitorio ante contracciones inducidas con carbacol, BaCl₂, histamina y serotonina en íleon aislado de rata.

Diez extractos presentaron inhibición superior al 50% de las contracciones inducidas por carbacol, de los cuales, los más activos fueron *B. frutescens* y *Z. liebmannianum* (Cuadro 6-3).

Ante las contracciones inducidas por BaCl₂, 10 extractos presentaron inhibición superior al 50%, de los cuales *A. triphylla*, *A. absinthium*, *A. ludoviciana*, *S. molle*, *T. vulgaris* y *Z. liebmannianum* presentaron actividad inhibitoria inespecífica debido a que posiblemente interfieren directamente sobre la actividad de Ca²⁺, y sobre el flujo de éste en el citoplasma celular o interfieren con algún proceso asociado con el flujo de Ca²⁺ en las células de la musculatura lisa (Karamenderes

y Apaydin, 2003), necesario para llevar acabo la contracción (Cuadro 6-4).

Con excepción de *C. nucifera* e *H. excelsa* los demás extractos presentaron actividad antihistamínica superior al 50%, de los cuales *C. ambrosoides* (verde; Fig. A1-10), *D. argentea* (Fig. A1-15) y *S. villosa* (Fig. A-27), presentaron mayor actividad y son selectivamente antihistamínicos.

Veintidós extractos presentan actividad antiserotoninérgica, de los cuales *A. sativum*, *A. ludoviciana*, *B. frutescens*, *M. recutita*, *S. molle*, *T. vulgaris* y *Z. liebmannianum* presentan actividad superior al 90% de inhibición de las contracciones inducidas con serotonina (Cuadro 6-6).

Algunos otros extractos como el *A. sativum* (Cuadro 6-2, Fig. A1-1), *C. pulcherrima* (Cuadro 6-2, Fig. A1-7), *C. ambrosoides* (rojo; Cuadro 6-2, Fig. A1-9), *C. murale* (Cuadro 6-2, Fig. A1-11), *C. pentadactylon* (Cuadro 6-2, Fig. A1-12), *G. mexicanum* (raíz; Cuadro 6-2, Fig. A1-17), *L. venustum* (Cuadro 6-2, Fig. A1-21), *M. recutita* (Cuadro 6-2, Fig. A1-22) y *P. granatum* (Cuadro 6-2, Fig. A1-24) presentaron actividad antihistamínica y antiserotoninérgica, aunque *A.*

Evaluación de la actividad antiespasmódica de algunas plantas medicinales mexicanas en íleon aislado de rata: Estudio del *Zanthoxylum liebmannianum* (Colopahitle)

sativum, *G. mexicanum* (raíz) y *M. recutita* presentaron mayor selectividad antiserotoninérgico.

Cuadro 6-2 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] frente a diversos agentes espasmógenos [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl_2 (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

Extracto 1 mg/mL	Carbacol	BaCl ₂	Histamina	Serotonina
	E _{max} ± EEM	E _{max} ± EEM	E _{max} ± EEM	E _{max} ± EEM
<i>A. sativum</i>	14.15 ± 9.38	-18.28 ± 19.42	76.7* ± 1.96	109.77* ± 4.96
<i>A. triphylla</i>	59.44* ± 9.23	53.56* ± 0.32	62.28* ± 6.28	87.89* ± 1.57
<i>A. cherimolla</i>	48.69* ± 4.26	65.16* ± 11.3	79.28* ± 4	83.58* ± 1.73
<i>A. absinthium</i>	48.62* ± 1.62	64.18* ± 4.6	43.74* ± 6.29	54.42* ± 6.16
<i>A. ludoviciana</i>	48.88* ± 4.64	47.68* ± 12.11	89.07* ± 2.62	98.67* ± 0.66
<i>B. frutescens</i>	70.95* ± 11.9	30.92* ± 9.96	64.76* ± 8.25	99.73* ± 0.19
<i>C. pulcherrima</i>	-22.27* ± 1.43	18.21* ± 0.92	63.73* ± 6.32	74.32* ± 1.54
<i>C. papaya</i>	8.39* ± 1.45	21.83* ± 3.37	55.19* ± 13.36	55.37* ± 14.68
<i>C. ambrosoides (rojo)</i>	32.17* ± 5.95	31.63* ± 2.16	84.33* ± 8.72	85.97* ± 2.43
<i>C. ambrosoides (verde)</i>	25.77* ± 3.86	-1.62 ± 11.42	90.25* ± 0.94	11.34* ± 1.71
<i>C. murale</i>	23.25* ± 9.9	27.48* ± 7.41	76.35* ± 6.97	78.19* ± 2.62
<i>C. pentadactylon</i>	9.31* ± 1.69	-1.42 ± 1	78.99* ± 0.96	51.52* ± 14.56
<i>C. mexicana</i>	50.16* ± 7.97	36.74* ± 8.45	77.58* ± 13.36	91.68* ± 0.44
<i>C. nucifera</i>	1.76 ± 0.37	4.3 ± 10.14	35.81* ± 0.97	49.06* ± 20.14
<i>D. argentea</i>	0.96 ± 3.09	2.45 ± 10.57	87.83* ± 1.4	12.09 ± 21.06
<i>D. contrajerva</i>	30.9* ± 17.3	46.13* ± 3.47	84.55* ± 1.26	21.6* ± 6.44
<i>G. mexicanum (raíz)</i>	-15.98* ± 6.93	-8.96 ± 17.58	53.38* ± 0.16	86.15* ± 9.42
<i>G. mexicanum (Ae)</i>	18.06* ± 2.72	-15.37 ± 21.59	70.02* ± 3.91	31.79* ± 5.05
<i>H. excelsa</i>	1.1 ± 10.3	34.12* ± 8.98	32.09* ± 2.26	53.94* ± 20.24
<i>L. alba</i>	9.78* ± 0.1	30.41* ± 5.74	74.95* ± 2.59	50.32* ± 9.27
<i>L. venustum</i>	3.36 ± 4.8	-30.94 ± 23.69	60.89* ± 8.89	48.13* ± 1.78
<i>M. recutita</i>	47.32* ± 3.12	34.03* ± 0.33	52.63* ± 4.71	101.18* ± 0.65
<i>O. basilicum</i>	35.8* ± 0.49	64.35* ± 4.65	78.87* ± 5.21	53.11* ± 0.62
<i>P. granatum</i>	-3.93 ± 0.38	-2.96 ± 0.67	73.88* ± 7.54	83.94* ± 5.94
<i>R. chalepensis</i>	-6.33 ± 0.09	66.59* ± 3.72	82.86* ± 0.5	21.48* ± 23.65
<i>S. molle</i>	54.84* ± 4.17	84.47* ± 0.67	71.86* ± 2.94	99.57* ± 2.28
<i>S. villosa</i>	9.35* ± 1.31	25* ± 4.8	86.08* ± 1.69	22.76* ± 9.93
<i>T. vulgaris</i>	49.52* ± 2.45	57.22* ± 4.05	94.72* ± 1.71	96.22* ± 0.54
<i>Z. liebmannianum</i>	98.83* ± 0.85	98.51* ± 1.1	90.98* ± 5.7	98.83* ± 0.89
<i>Atropina</i>	87.44* ± 1.63	---	---	---
<i>Nifedipina</i>	---	98.13* ± 0.92	---	---
<i>Difenhidramina</i>	---	---	82.44* ± 2.89	---
<i>Metoclopramida</i>	---	---	---	85.05* ± 0.81

Ae: Partes aéreas.

* Existe diferencia significativa de $p < 0.05$ con respecto al control.

Cuadro 6-3 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por carbacol (1×10^{-4} M), con un efecto mayor al 50% de inhibición.

Extracto 1 mg/mL	Carbacol
	$E_{max} \pm EEM$
<i>A. triphylla</i>	59.44* \pm 9.23
<i>A. cherimolla</i>	48.69* \pm 4.26
<i>A. absinthium</i>	48.62* \pm 1.62
<i>A. ludoviciana</i>	48.88* \pm 4.64
<i>B. frutescens</i>	70.95* \pm 11.9
<i>C. mexicana</i>	50.16* \pm 7.97
<i>M. recutita</i>	47.32* \pm 3.12
<i>S. molle</i>	54.84* \pm 4.17
<i>T. vulgaris</i>	49.52* \pm 2.45
<i>Z. liebmannianum</i>	98.83* \pm 0.85
Sulfato de atropina ^a	87.44* \pm 1.63

*Existe diferencia significativa de $p < 0.05$ con respecto al control.

^a El sulfato de atropina se evaluó a una concentración de 3×10^{-7} M.

Cuadro 6-4 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por BaCl₂ (1×10^{-4} M), con un efecto mayor al 50% de inhibición.

Extracto 1 mg/mL	BaCl ₂
	$E_{max} \pm EEM$
<i>A. triphylla</i>	53.56* \pm 0.32
<i>A. cherimolla</i>	65.16* \pm 11.3
<i>A. absinthium</i>	64.18* \pm 4.6
<i>A. ludoviciana</i>	47.68* \pm 12.1
<i>D. contrajerva</i>	46.13* \pm 3.47
<i>O. basilicum</i>	64.35* \pm 4.65
<i>R. chalepensis</i>	66.59* \pm 3.72
<i>S. molle</i>	84.47* \pm 0.67
<i>T. vulgaris</i>	57.22* \pm 4.05
<i>Z. liebmannianum</i>	98.51* \pm 1.1
Nifedipina ^a	98.13* \pm 0.92

* Existe diferencia significativa de $p < 0.05$ con respecto al control.

^a La nifedipina se evaluó a una concentración de 1×10^{-6} M.

Cuadro 6-5 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por histamina (1×10^{-3} M), con un efecto mayor al 50% de inhibición.

Extracto 1 mg/mL	Histamina
	$E_{max} \pm EEM$
<i>A. sativum</i>	76.7* \pm 1.96
<i>A. triphylla</i>	62.28* \pm 6.28
<i>A. cherimolla</i>	79.28* \pm 4
<i>A. absinthium</i>	43.74* \pm 6.29
<i>A. ludoviciana</i>	89.07* \pm 2.62
<i>B. frutescens</i>	64.76* \pm 8.25
<i>C. pulcherrima</i>	63.73* \pm 6.32
<i>C. papaya</i>	55.19* \pm 13.36
<i>C. ambrosoides (rojo)</i>	84.33* \pm 8.72
<i>C. ambrosoides (verde)</i>	90.25* \pm 0.94
<i>C. murale</i>	76.35* \pm 6.97
<i>C. pentadactylon</i>	78.99* \pm 0.96
<i>C. mexicana</i>	77.58* \pm 13.36
<i>D. argentea</i>	87.83* \pm 1.4
<i>D. contrajerva</i>	84.55* \pm 1.26
<i>G. mexicanum (raíz)</i>	53.38* \pm 0.16
<i>G. mexicanum (Ae)</i>	70.02* \pm 3.91
<i>L. alba</i>	74.95* \pm 2.59
<i>L. venustum</i>	60.89* \pm 8.89
<i>M. recutita</i>	52.63* \pm 4.71
<i>O. basilicum</i>	78.87* \pm 5.21
<i>P. granatum</i>	73.88* \pm 7.54
<i>R. chalepensis</i>	82.86* \pm 0.5
<i>S. molle</i>	71.86* \pm 2.94
<i>S. villosa</i>	86.08* \pm 1.69
<i>T. vulgaris</i>	94.72* \pm 1.71
<i>Z. liebmannianum</i>	90.98* \pm 5.7
Clorhidrato de difenhidramina ^a	76.77* \pm 8.16

Ae: Partes aéreas.

*Existe diferencia significativa de $p < 0.05$ con respecto al control.

^a El clorhidrato de difenhidramina se evaluó a una concentración de 6.5×10^{-5} M.

Cuadro 6-6 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por serotonina (1×10^{-4} M), con un efecto mayor al 50% de inhibición.

Extracto 1 mg/mL	Serotonina	
	$E_{\max} \pm EEM$	
<i>A. sativum</i>	109.77*	± 4.96
<i>A. triphylla</i>	87.89*	± 1.57
<i>A. cherimolla</i>	83.58*	± 1.73
<i>A. absinthium</i>	54.42*	± 6.16
<i>A. ludoviciana</i>	98.67*	± 0.66
<i>B. frutescens</i>	99.73*	± 0.19
<i>C. pulcherrima</i>	74.32*	± 1.54
<i>C. papaya</i>	55.37*	± 14.68
<i>C. ambrosoides (rojo)</i>	85.97*	± 2.43
<i>C. murale</i>	78.19*	± 2.62
<i>C. pentadactylon</i>	51.52*	± 14.56
<i>C. mexicana</i>	91.68*	± 0.44
<i>C. nucifera</i>	49.06*	± 20.14
<i>G. mexicanum (raiz)</i>	86.15*	± 9.42
<i>H. excelsa</i>	53.94*	± 20.24
<i>L. alba</i>	50.32*	± 9.27
<i>L. venustum</i>	48.13*	± 1.78
<i>M. recutita</i>	101.18*	± 0.65
<i>O. basilicum</i>	53.11*	± 0.62
<i>P. granatum</i>	83.94*	± 5.94
<i>S. molle</i>	99.57*	± 2.28
<i>T. vulgaris</i>	96.22*	± 0.54
<i>Z. liebmannianum</i>	98.83*	± 0.89
Clorhidrato de metoclopramida ^a	85.05*	± 0.81

* Existe diferencia significativa de $p < 0.05$ con respecto al control.

^a El clorhidrato de metoclopramida se evaluó a una concentración de 1×10^{-3} M.

El extracto de *C. pulcherrima*, *G. mexicanum* (raíz), *P. granatum* y *R. chalepensis* presentaron actividad espasmogénica ante carbacol (Cuadro 6-7) en íleon aislado de rata. Estudios sobre éste tejido han demostrado que al haber actividad espasmogénica sobre íleon de rata, al inducir espasmos con acetilcolina o uno de sus derivados, los compuestos que presentan esta actividad presentarán relajación de cuerpo gástrico (Hashimoto *et al.*, 2001).

Los extractos de *L. venustum*, *A. sativum* y *G. mexicanum* (Ae) aumentaron el efecto contráctil de BaCl₂ (Cuadro 6-8).

De manera general, el extracto de *Z. liebmannianum* presentó actividad antagonista no selectiva sobre receptores muscarínicos, histaminérgicos, serotoninérgicos y canales de calcio, como se observa en la figura 6-2, también puede observarse que la inhibición fue mayor al 90%.

Cuadro 6-7 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por carbacol (1×10^{-4} M), con efecto nulo o espasmogénico.

Extracto 1 mg/mL	Carbacol
	$E_{\max} \pm EEM$
<i>A. sativum</i>	14.15 \pm 9.38
<i>C. pulcherrima</i>	-22.27* \pm 1.43
<i>C. papaya</i>	8.39* \pm 1.45
<i>C. pentadactylon</i>	9.31* \pm 1.69
<i>C. nucifera</i>	1.76 \pm 0.37
<i>D. argentea</i>	0.96 \pm 3.09
<i>G. mexicanum</i> (raíz)	-15.98* \pm 6.93
<i>H. excelsa</i>	1.1 \pm 10.3
<i>L. alba</i>	9.78* \pm 0.1
<i>L. venustum</i>	3.36 \pm 4.8
<i>P. granatum</i>	-3.93 \pm 0.38
<i>R. chalepensis</i>	-6.33 \pm 0.09
<i>S. villosa</i>	9.35* \pm 1.31

*Existe diferencia significativa de $p < 0.05$ con respecto al control.

Cuadro 6-8 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diversos extractos de plantas [1 mg/mL] ante contracciones inducidas por $BaCl_2$ (1×10^{-4} M), con efecto nulo o espasmogénico.

Extracto 1 mg/mL	$BaCl_2$
	$E_{\max} \pm EEM$
<i>A. sativum</i>	-18.28 \pm 19.42
<i>C. ambrosoides</i> (verde)	-1.62 \pm 11.42
<i>C. pentadactylon</i>	-1.42 \pm 1.00
<i>C. nucifera</i>	4.3 \pm 10.14
<i>D. argentea</i>	2.45 \pm 10.57
<i>G. mexicanum</i> (raíz)	-8.96 \pm 17.58
<i>G. mexicanum</i> (partes aéreas)	-15.37 \pm 21.59
<i>L. venustum</i>	-30.94 \pm 23.69
<i>P. granatum</i>	-2.96 \pm 0.67

*Existe diferencia significativa de $p < 0.05$ con respecto al control.

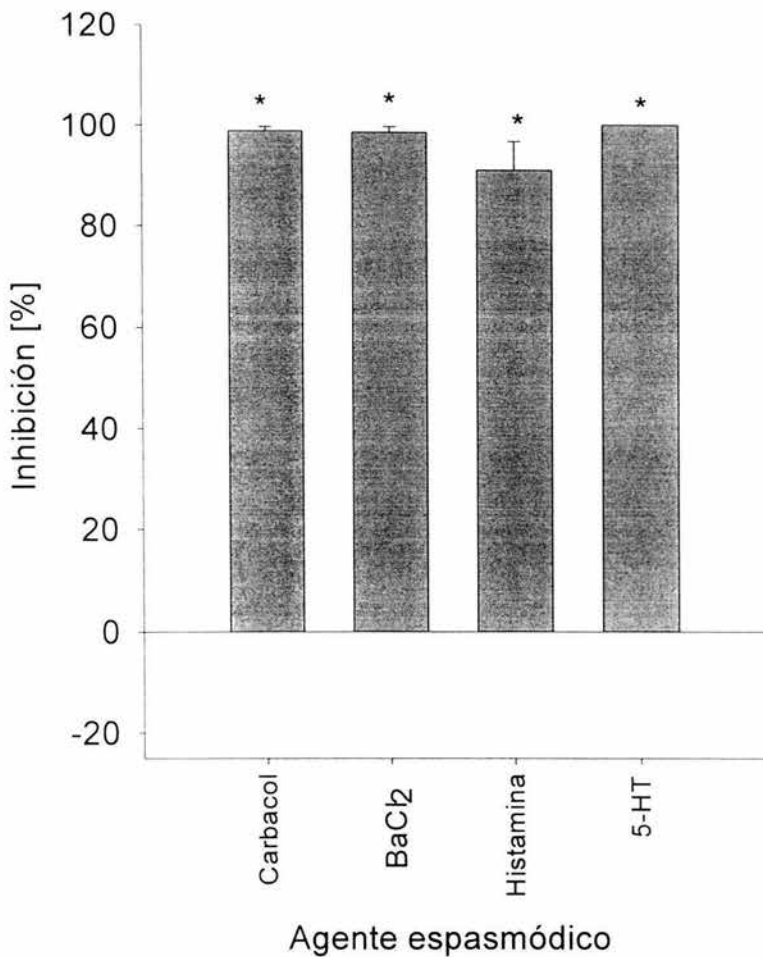


Fig. 6-2 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *Z. liebmannianum* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

La contracción espontánea del íleon aislado de rata fue modificada en función de la concentración del extracto de *Z. liebmannianum* (Fig. 6-3), en concentraciones menores a 5.6 µg/mL no se observaron cambios en el movimiento espontáneo del íleon (Fig. 6-3A), a concentraciones de 5.6 a 10 µg/mL se observaron cambios irregulares en la magnitud y frecuencia de la contracción espontánea del tejido (Fig. 6-3B) la cual algunos investigadores la consideran una respuesta normal ante extractos crudos, debido a la enorme cantidad de sustancias que pueden actuar como agonista o antagonistas, que hacen irregulares los movimientos del tejido de prueba (Samuelsson, 1991) y a concentraciones superiores a 10 µg/mL se observó una relajación del tejido (Fig. 6-3C).

Se evaluó el efecto del extracto de *Z. liebmannianum* sobre la respuesta contráctil del espasmógeno de prueba en curva concentración-respuesta acumulada. Un ejemplo del tipo de registro obtenido se observa en la figura 6-4. Con lo que se calculó la CI_{50} y el efecto contráctil máximo (E_{max}) del espasmógeno de prueba en presencia de diferentes concentraciones de *Z. liebmannianum*. El resumen de estos resultados se encuentra en los cuadros 6-9 y 6-10.

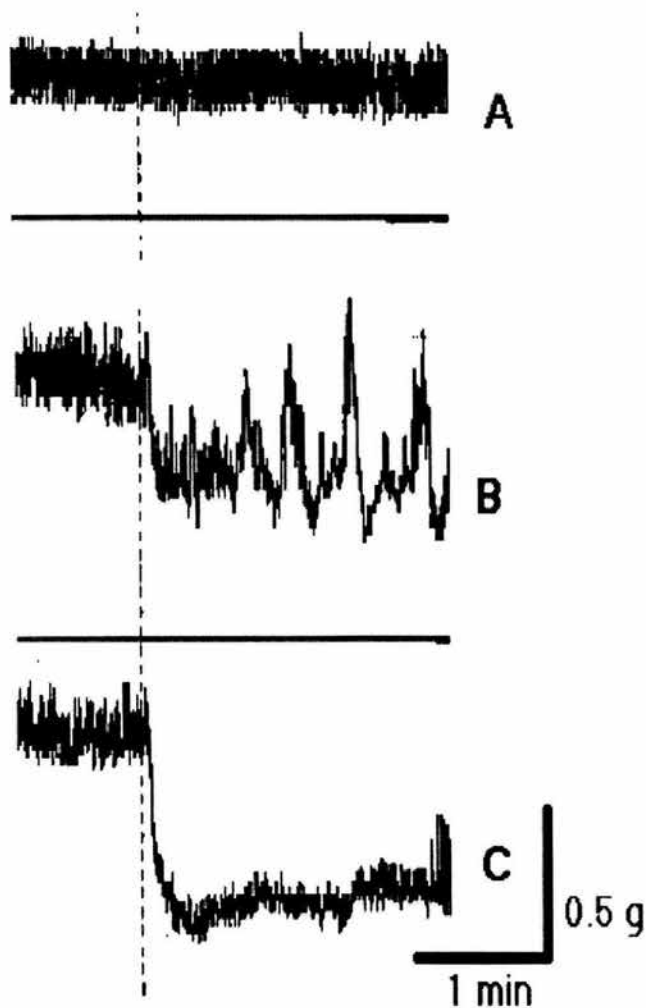


Fig. 6-3 Registro representativo del efecto de 1 µg/mL (A), 5.6 µg/mL (B) y 30 µg/mL (C) del extracto de *Z. liebmannianum* sobre la contracción espontánea del íleon aislado de rata.

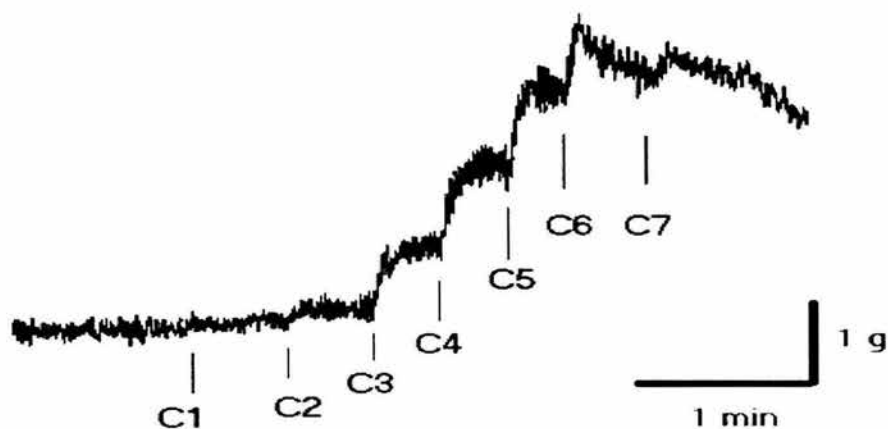


Fig. 6-4 Registro representativo de curvas concentración-respuesta acumulada en íleon aislado de rata.

Cuadro 6-9 CI_{50} y porcentaje de contracción máxima obtenidos de curvas acumulativas concentración-respuesta de carbacol ($3 \times 10^{-3} M$) y $BaCl_2$ ($1 \times 10^{-2} M$) en íleon aislado de rata.

Antagonista $\mu g/mL$	Carbacol		$BaCl_2$	
	CI_{50}	$E_{max} \pm EEM$	CI_{50}	$E_{max} \pm EEM$
Control		100 ± 1.21		100 ± 4.93
<i>Z. liebmannianum</i>	7.34 ± 2.46		5.93 ± 2.16	
0.33		95.67 ± 1.11		
1		92.30 ± 0.70		96.02 ± 3.29
3.3		---		85.62 ± 5.59
4.2		---		84.83 ± 9.89
5.6		55.15 ± 1.75		28.16 ± 6.13
10		48.26 ± 0.50		12.71 ± 5.18
33		25.48 ± 3.39		---
100		4.45 ± 1.82		2.26 ± 1.99
333		---		0.95 ± 0.26
1000		---		3.48 ± 1.23

Cuadro 6-10 CI_{50} y porcentaje de contracción máxima obtenidos de curvas acumulativas concentración-respuesta de histamina ($1 \times 10^{-2}M$) y serotonina ($1 \times 10^{-4} M$) en íleon aislado de rata.

Antagonista $\mu g/mL$	Histamina		Serotonina	
	CI_{50}	$E_{max} \pm EEM$	CI_{50}	$E_{max} \pm EEM$
Control		100 \pm 19.87		100 \pm 0.00
<i>Z. liebmannianum</i>	3.26 \pm 0.47		5.41 \pm 1.41	
1		92.30 \pm 3.55		86.95 \pm 3.51
3.3		58.35 \pm 11.52		58.64 \pm 3.61
5.6		36.30 \pm 17.65		---
10		23.41 \pm 8.45		31.35 \pm 1.84
17.3		---		26.16 \pm 2.15
30		---		10.75 \pm 3.31
333		9.00 \pm 5.69		---

El extracto de *Z. liebmannianum* presentó un comportamiento antagonista no competitiva (Fig. 6-5, 6-7, 6-8), ante las contracciones inducidas por carbacol, serotonina e histamina. Para el caso de $BaCl_2$ (Fig. 6-6), no fue posible determinar claramente que tipo de antagonismo se presenta, ya que no fue posible evaluar concentraciones mayores del $BaCl_2$ debido a su solubilidad y se procedió al considerarlo como un antagonismo no competitivo.

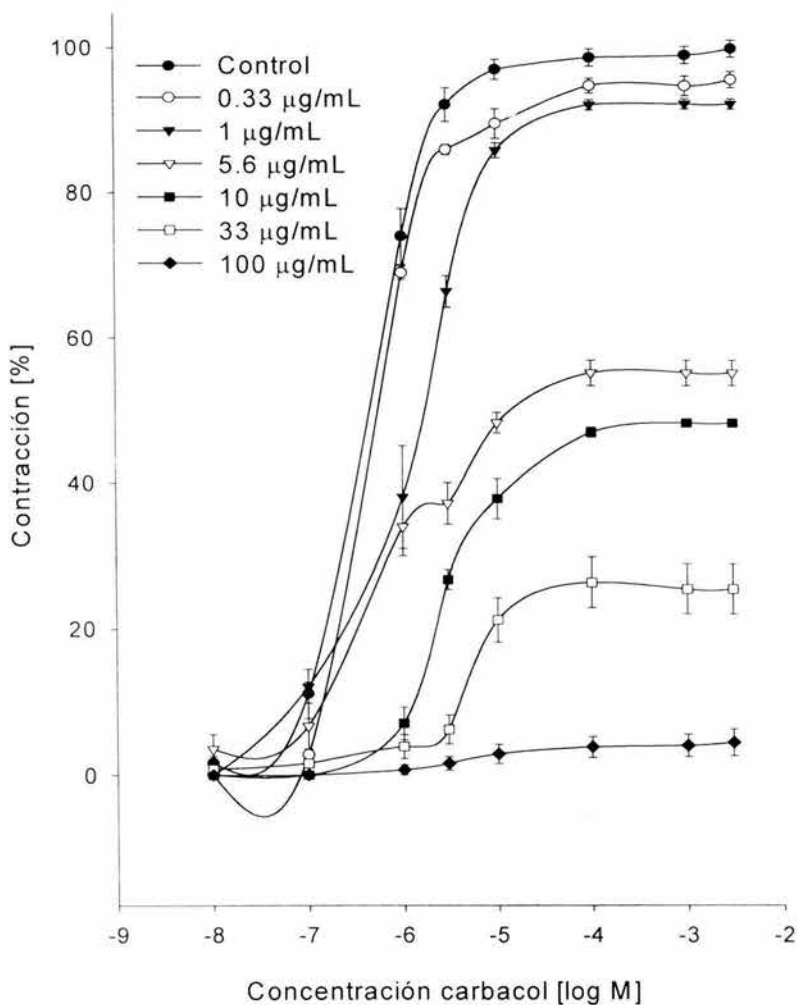


Fig. 6-5 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de carbacol en presencia y ausencia del extracto diclorometánico de *Z. liebmannianum* (●, control; ○, 0.33 µg/mL; ▼, 1 µg/mL; ▽, 5.6 µg/mL; ■, 10 µg/mL; □, 33 µg/mL; ◆, 100 µg/mL).

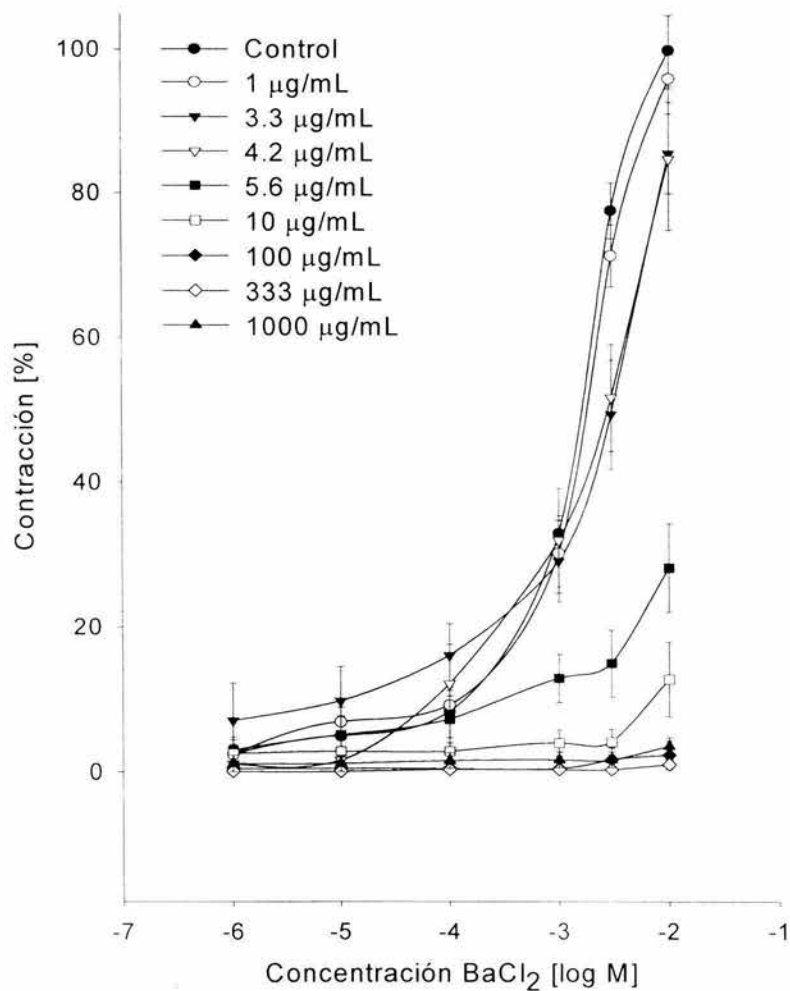


Fig. 6-6 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de BaCl₂ en presencia y ausencia del extracto diclorometánico de *Z. liebmannianum* (●, control; ○, 1 µg/mL; ▼, 3.3 µg/mL; ▽, 4.2 µg/mL; ■, 5.6 µg/mL; □, 10 µg/mL; ◆, 100 µg/mL; ◇, 333 µg/mL; ▲, 1000 µg/mL).

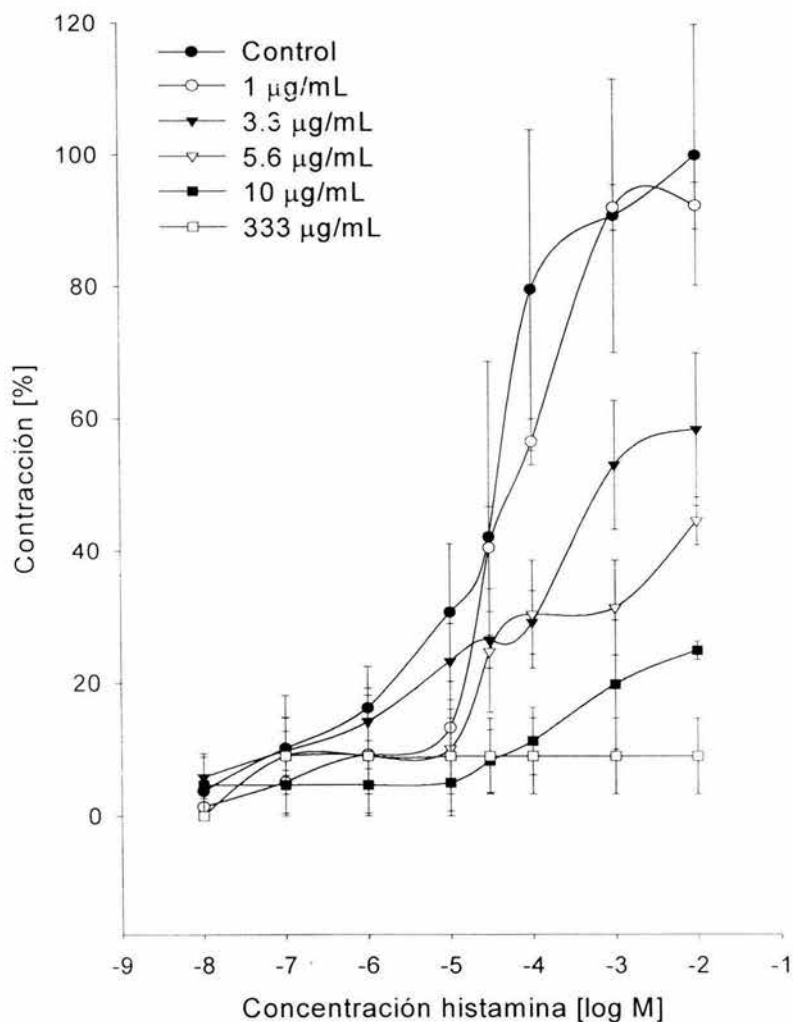


Fig. 6-7 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de histamina en presencia y ausencia del extracto diclorometánico de *Z. liebmannianum* (● , control; ○ , 1 µg/mL; ▼ , 3.3 µg/mL; ▽ , 5.6 µg/mL; ■ , 10 µg/mL; □ , 333 µg/mL).

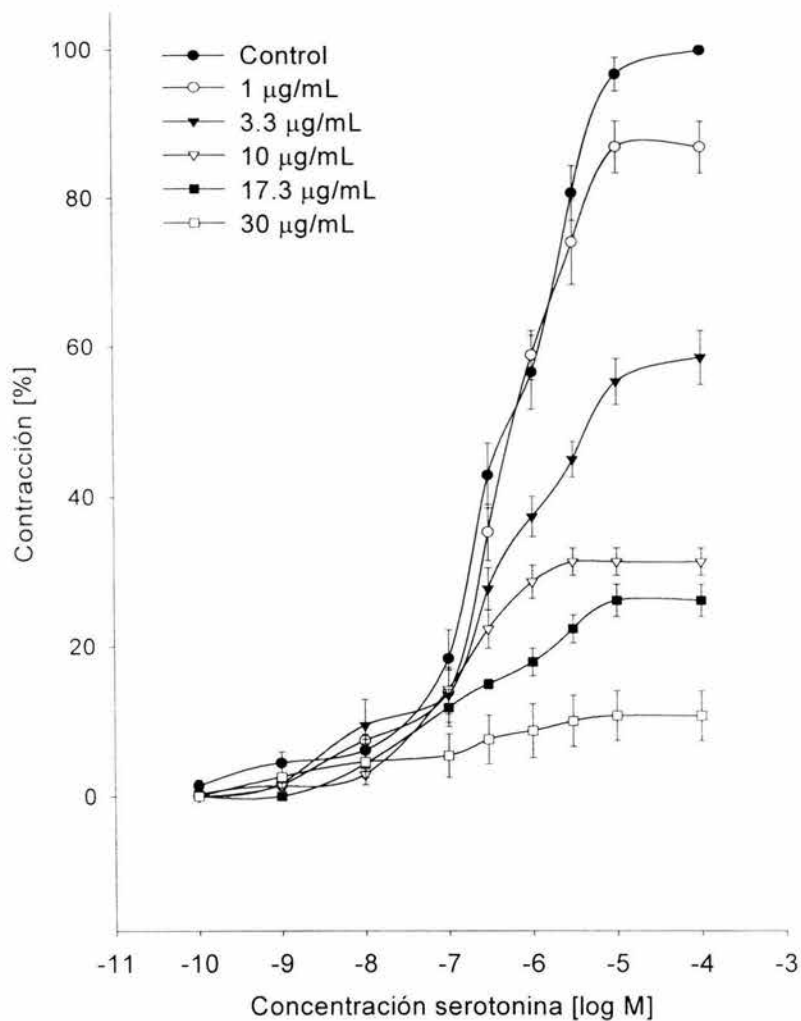


Fig. 6-8 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de serotonina en presencia y ausencia del extracto diclorometánico de *Z. liebmannianum* (●, control; ○, 1 µg/mL; ▼, 3.3 µg/mL; ▽, 10 µg/mL; ■, 17.3 µg/mL; □, 30 µg/mL).

Se probó atropina, difenhidramina, metoclopramida y nifedipina como fármacos antagonistas de referencia de los receptores muscarínicos, histaminérgicos y serotoninérgicos y bloqueador de los canales de Ca^{2+} , respectivamente.

Se observó que la nifedipina y la difenhidramina presentaron un efecto antagonista no competitivo (Fig. 6-10, 6-11). En tanto que la atropina y metoclopramida presentaron un efecto antagonista competitivo (Fig. 6-9, 6-12; Brown y Taylor, 2001; Pasricha, 2001). Se sabe que la metoclopramida, un agonista de los receptores 5-HT₄, a bajas concentraciones promueve la liberación de acetilcolina, este hecho se observó a la concentración de 1×10^{-7} M como un desplazamiento a la izquierda de la curva concentración-respuesta acumulada inducida por serotonina respecto a la curva control (Fig. 6-12). A altas concentraciones antagoniza de manera competitiva a los receptores 5-HT₃ y D₂ (Flórez y Esplugues, 1999; Pasricha, 2001). A esto último se puede deber el desplazamiento de la curva concentración-respuesta acumulada a la derecha cuando la metoclopramida se encuentra presente a concentraciones mayores (Fig. 6-12).

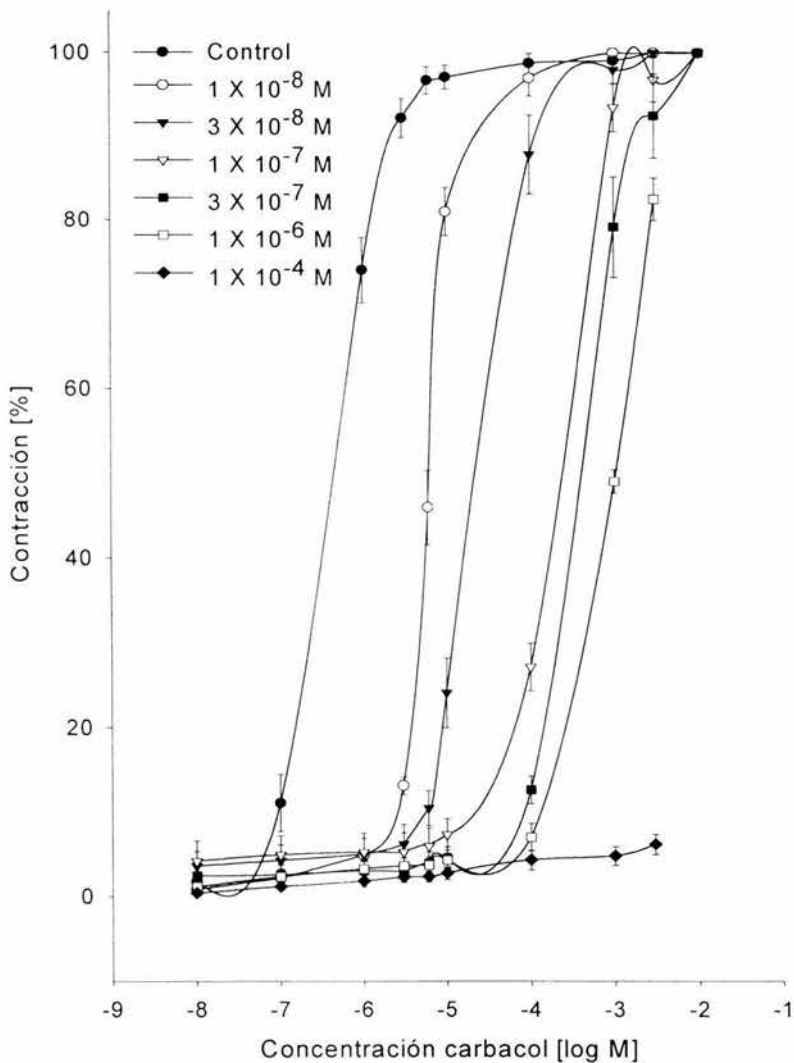


Fig. 6-9 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de carbacol en presencia y ausencia de atropina (● , control; ○ , 1 X 10⁻⁸ M; ▼ , 3 X 10⁻⁸ M; ▽ , 1 X 10⁻⁷ M; ■ , 3 X 10⁻⁷ M; □ , 1 X 10⁻⁶ M; ◆ , 1 X 10⁻⁴ M).

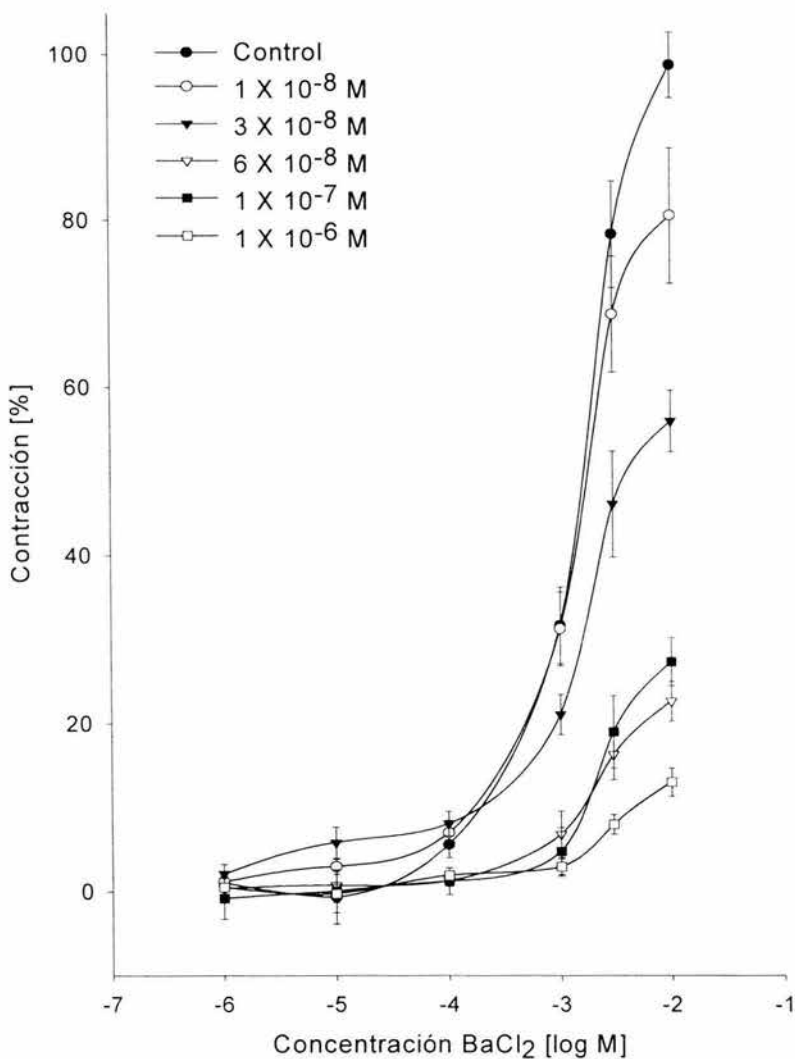


Fig. 6-10 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de $BaCl_2$ en presencia y ausencia de nifedipina (● , control; ○ , 1×10^{-8} M; ▼ , 3×10^{-8} M; ▽ , 6×10^{-8} M; ■ , 1×10^{-7} M; □ , 1×10^{-6} M).

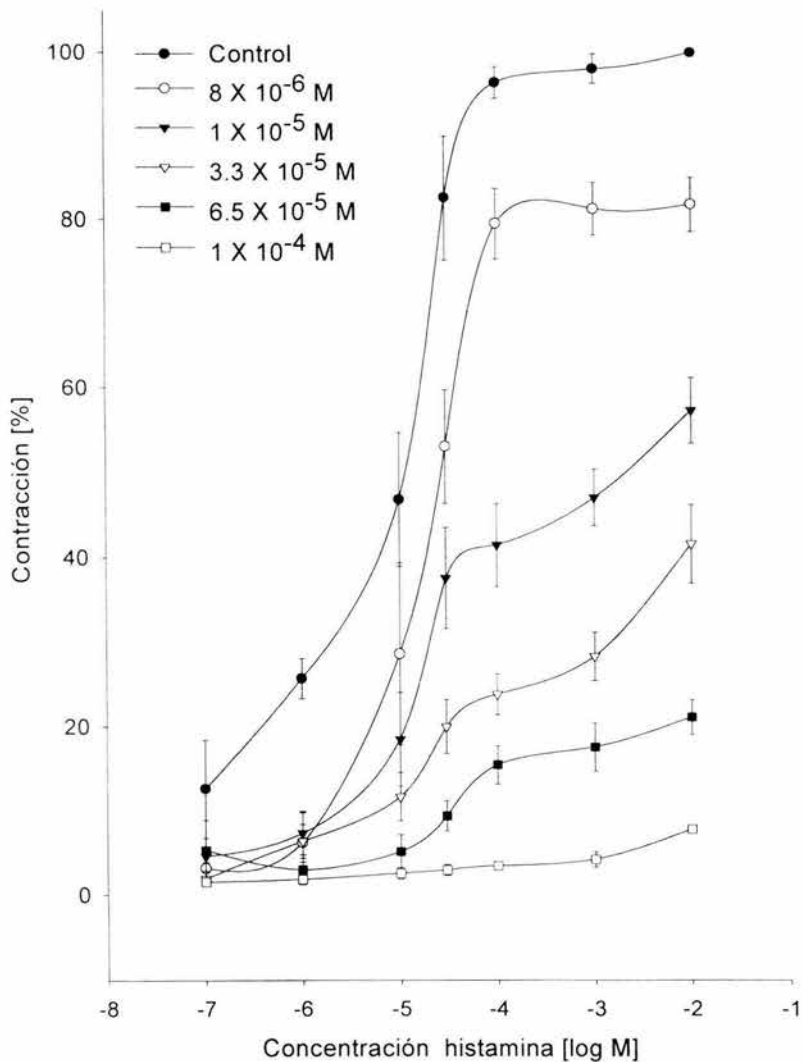


Fig. 6-11 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de histamina en presencia y ausencia de difenhidramina (● , control; ○ , 8 X 10⁻⁶ M; ▼ , 1 X 10⁻⁵ M; ▽ , 3.3 X 10⁻⁵ M; ■ , 6.5 X 10⁻⁵ M; □ , 1 X 10⁻⁴ M).

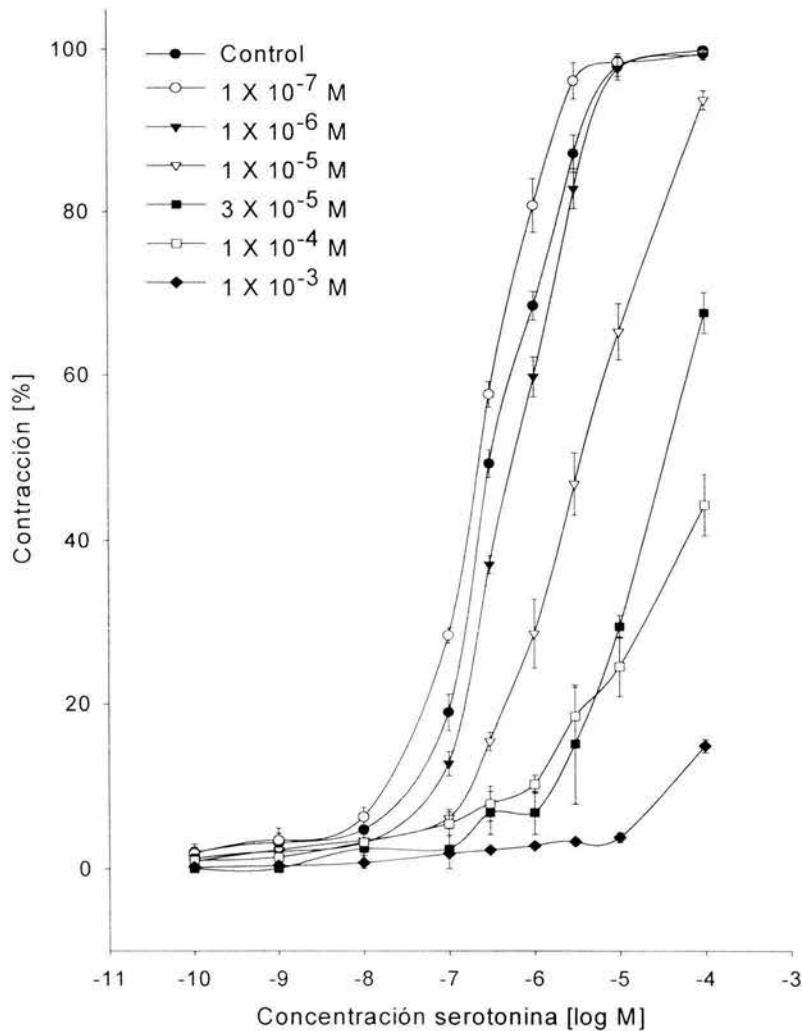


Fig. 6-12 Curvas acumulativas log concentración-respuesta de serotonina en presencia y ausencia de metoclopramida (● , control; ○ , 1×10^{-7} M; ▼ , 1×10^{-6} M; ▽ , 1×10^{-5} M; ■ , 3×10^{-5} M; □ , 1×10^{-4} M; ◆ , 1×10^{-3} M).

El *Z. liebmannianum* presenta una CI_{50} de las contracciones inducidas por carbacol de $7.34 \pm 2.46 \mu\text{g/mL}$, para BaCl_2 de $5.93 \pm 2.16 \mu\text{g/mL}$, para histamina de $3.23 \pm 0.47 \mu\text{g/mL}$ y para serotonina de $5.41 \pm 1.41 \mu\text{g/mL}$ (Cuadro 6-11).

La atropina presentó una CI_{50} de $0.025 \pm 0.012 \mu\text{g/mL}$, la nifedipina de $0.018 \pm 0.004 \mu\text{g/mL}$, la difenhidramina de $5.7 \pm 0.93 \mu\text{g/mL}$ y la metoclopramida de $38.82 \pm 16.78 \mu\text{g/mL}$.

Al determinar la potencia relativa (PR; Cuadro 6-11) del extracto de *Z. liebmannianum* se observó que éste fue 293.6 veces menos potente que la atropina (Fig.6-13) y 329.4 veces menos potente que la nifedipina (Fig. 6-14), en tanto que fue 1.75 veces más potente que la difenhidramina (Fig. 6-15) y 7.19 veces más potente que la metoclopramida (Fig. 6-16).

Cuadro 6-11 Estimación del CI_{50} y potencia relativa (PR) del *Z. liebmannianum* y fármacos de referencia.

Agente espasmógeno	$CI_{50} \pm \text{EEM} [\mu\text{g/m}]$			
	Agente Antiespasmódico		<i>Z. liebmannianum</i>	PR
Carbacol	Atropina	0.025 ± 0.012	7.34 ± 2.46	293.6
BaCl_2	Nifedipina	0.018 ± 0.004	5.93 ± 2.16	329.4
Histamina	Difenhidramina	5.7 ± 0.934	3.26 ± 0.472	0.572
Serotonina	Metoclopramida	38.82 ± 16.78	5.41 ± 1.41	0.139

PR: Potencia relativa del *Z. liebmannianum* con respecto al fármaco de referencia ($\text{PR} = CI_{50} \text{ Extracto} / CI_{50} \text{ Fármaco}$).

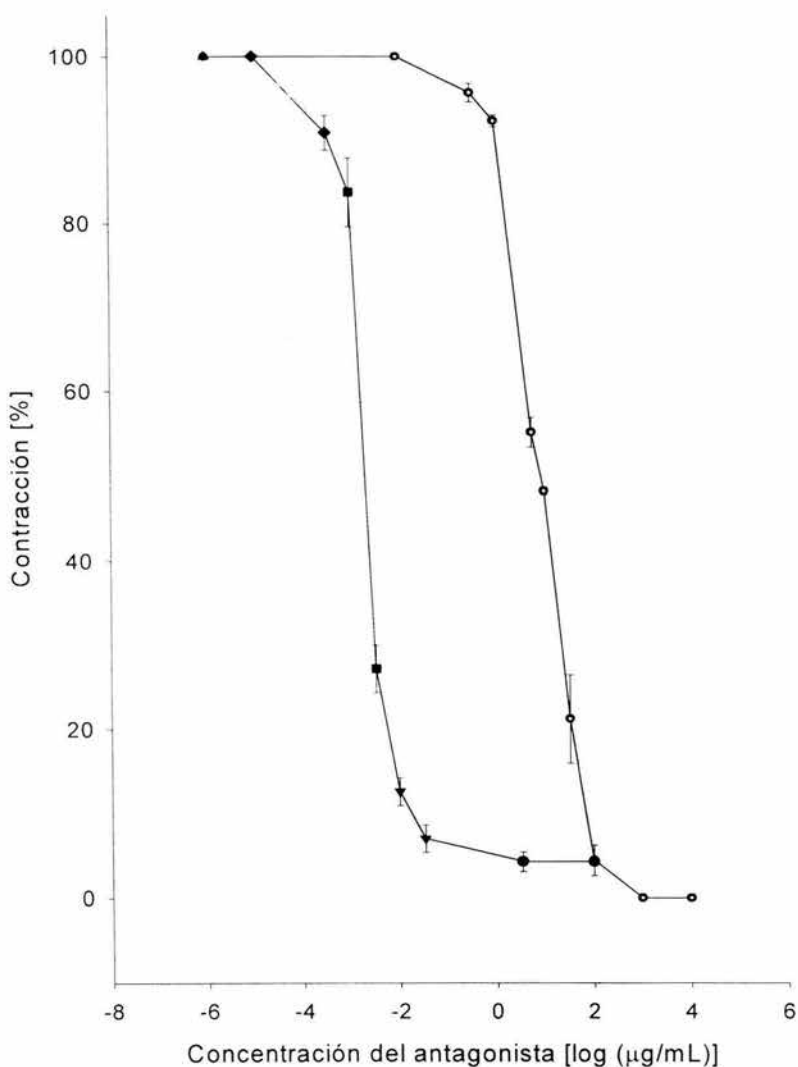


Fig. 6-13 Gráfico que muestra la potencia antagonista de atropina (\blacktriangle) y *Z. liebmannianum* (\bullet) sobre contracciones inducidas por carbacol [1×10^{-4} M], usando la ecuación de Hill.

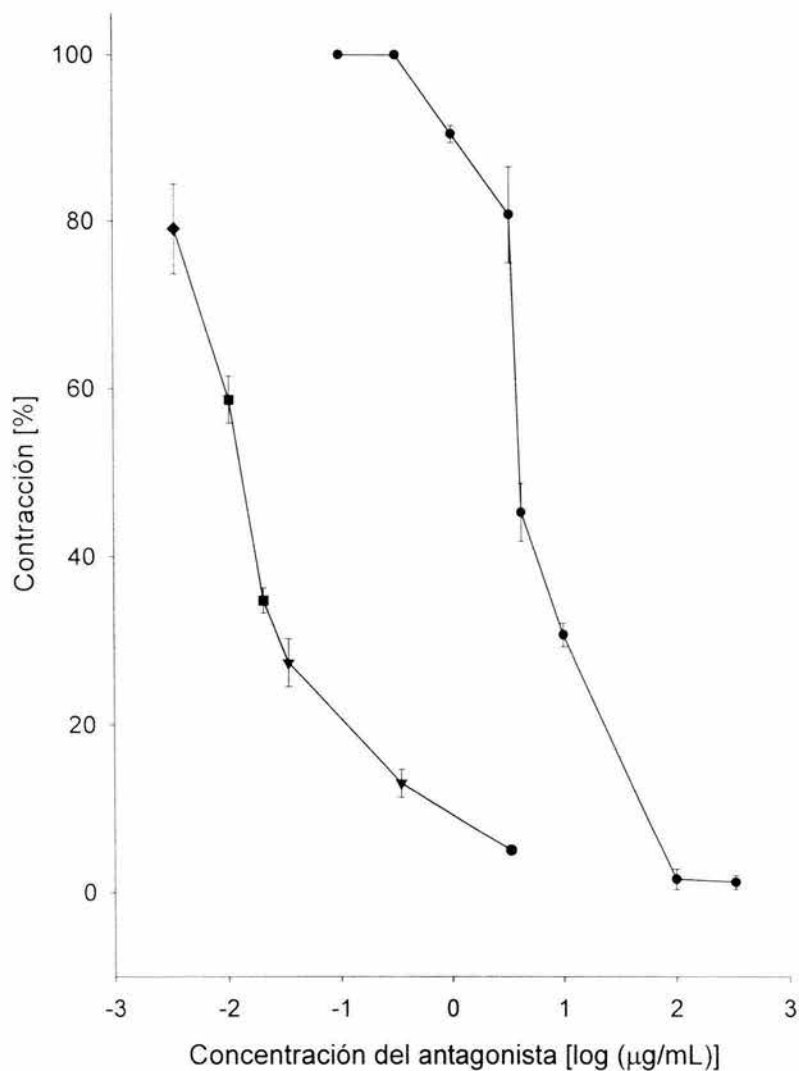


Fig. 6-14 Gráfico que muestra la potencia antagonista de nifedipina (▲) y *Z. liebmannianum* (●) sobre contracciones inducidas por BaCl₂ [1X10⁻² M] usando la ecuación de Hill.

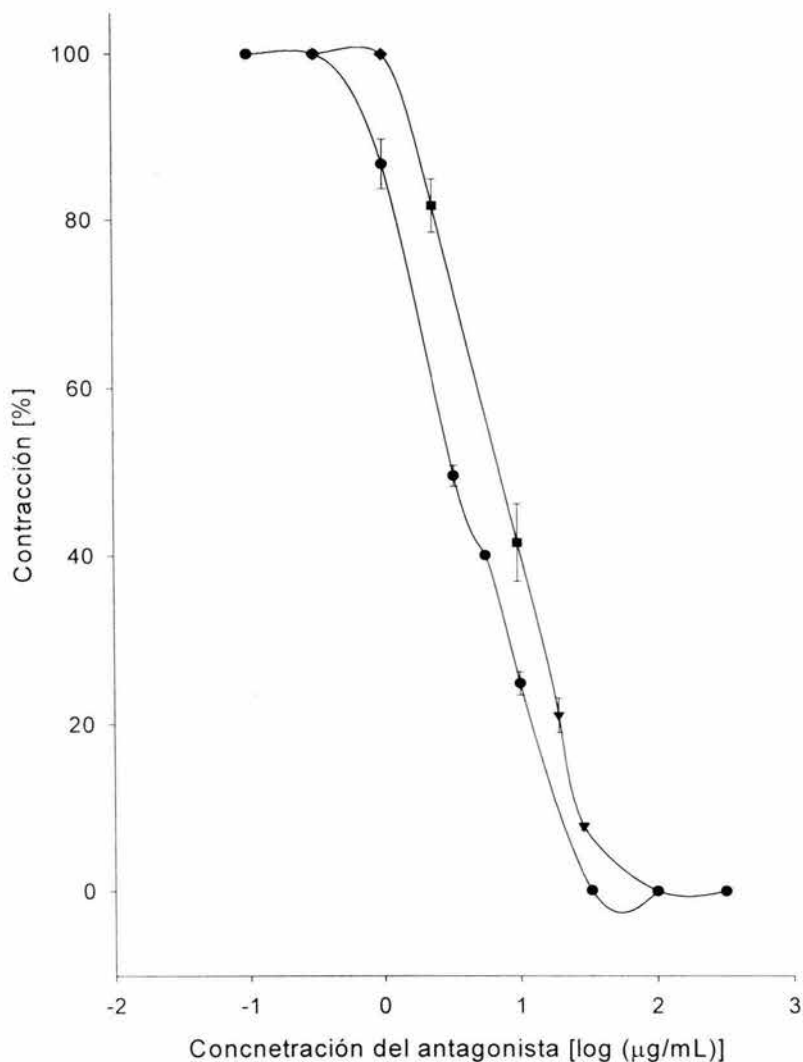


Fig. 6-15 Gráfico que muestra la potencia antagonista de difenhidramina (▲) y *Z. liebmannianum* (●) sobre contracciones inducidas por histamina [1×10^{-2} M], usando la ecuación de Hill.

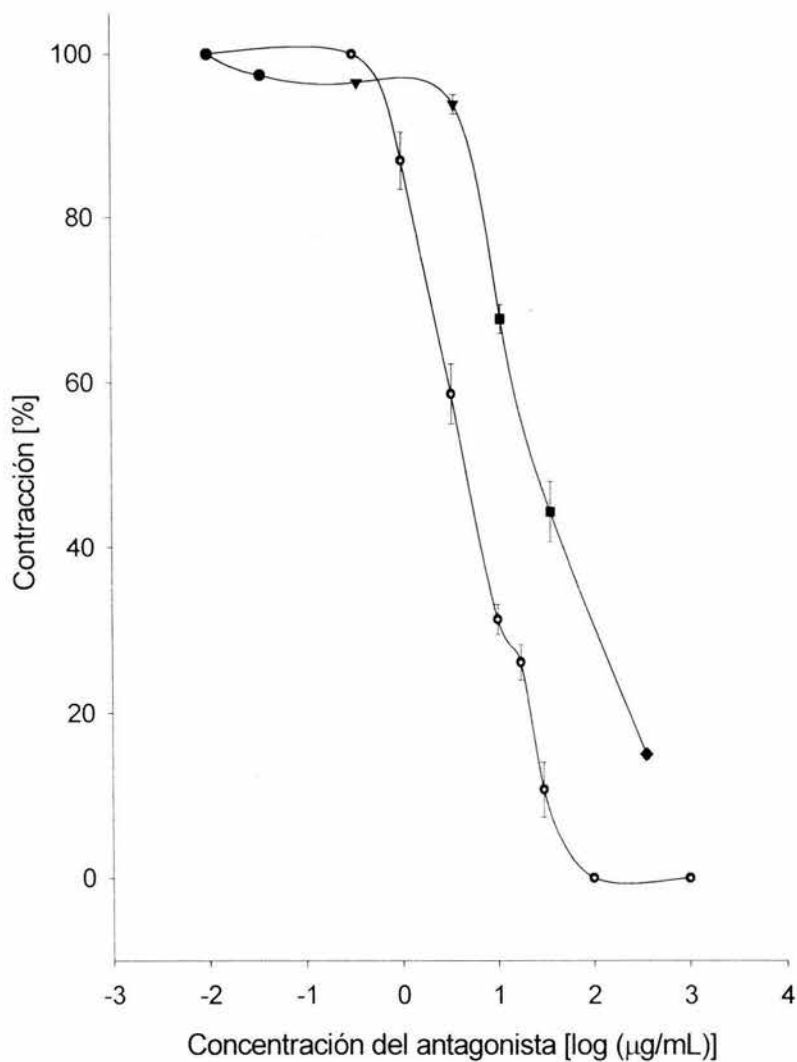


Fig. 6-16 Gráfico que muestra la potencia antagonista de metoclopramida (▲) y *Z. liebmannianum* (●) sobre contracciones inducidas por serotonina [1×10^{-4} M] usando la ecuación de Hill.

La atropina y metoclopramida presentaron un efecto antagonista competitivo (Fig. 6-9, 6-12; Brown y Taylor, 2001; Pasricha, 2001) por lo que se procedió a calcular su pA_2 por medio de la ecuación (1) de Schild (Tallarida, 2000).

$$\text{Log} \left[\frac{A'}{A} - 1 \right] = - (- \log B') - \log K_B \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

A' = Concentración molar del agonista (A') que produce el 50% del efecto máximo en presencia de un antagonista (B').

A = Concentración molar de agonista (A) que produce el 50% del efecto máximo sin antagonista.

B' = Concentración molar del antagonista.

K_B = Constante fundamental del antagonista.

El pA_2 calculado para la atropina fue de 9.42 ± 0.075 (pendiente = -1.02 y coeficiente de correlación = 0.996; Fig. 6-17) y el pA_2 para la metoclopramida fue de 6.78 ± 0.307 (pendiente = -1.01 y coeficiente de correlación = 0.968; Fig. 6-18).

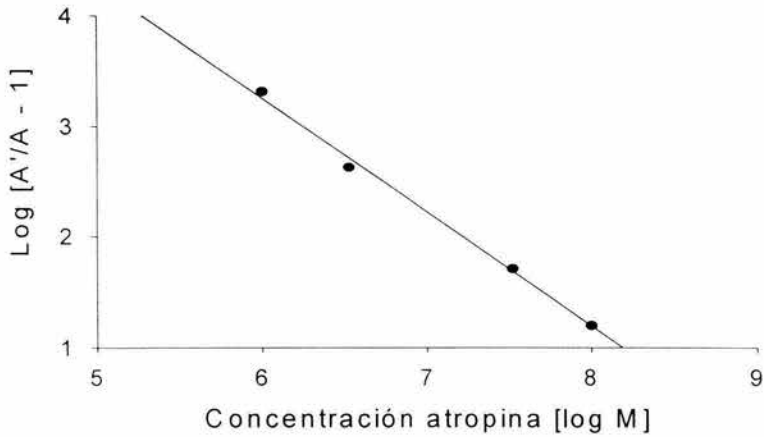


Fig. 6-17 Gráfico de Schild para la determinación de pA_2 de atropina.

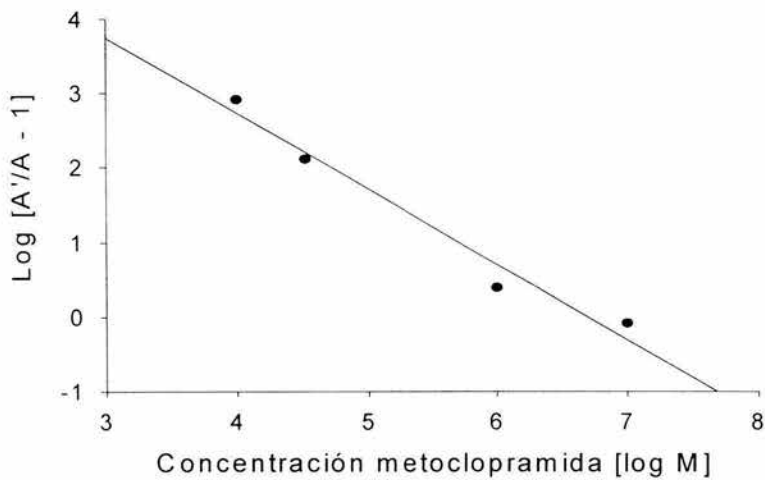


Fig. 6-18 Gráfico de Schild para la determinación de pA_2 de metoclopramida.

De manera general se puede decir que el modelo de íleon aislado es un método inespecífico de análisis para determinar la actividad farmacológica. Es usado debido a que el íleon es innervado por una gran variedad de receptores, por lo que los resultados obtenidos en estos estudios pueden correlacionarse con los posibles efectos en otros órganos y sistemas (Samuelsson, 1991).

Los extractos en estudio presentan actividad antiespasmódica (Cuadro 6-2) ante contracciones inducidas por algunos espasmógenos, proporcionando evidencias y justificando su uso como agentes antiespasmódicos en la medicina tradicional mexicana. Algunos de éstos presentaron actividad antagonista selectiva hacia ciertos espasmógenos.

Los extractos con actividad antimuscarínica (Cuadro 6-3) pueden ser utilizados de manera semejante a la atropina, es decir en padecimientos de espasmo del músculo liso con dolor; así como a padecimientos debido a un aumento en la actividad colinérgica (Pappano y Katzung, 2001).

Los extractos con actividad antiespasmódica ante contracciones inducidas por histamina (Cuadro 6-5), pueden relacionarse con el efecto antieméticos (Altman, 2001) y nos permite vislumbrar la posibilidad de

realizar estudios en otros órganos como en el músculo liso traqueal, en donde la histamina causa broncoespasmos a través de la activación de receptores H₁ y también en el músculo uterino en donde es conocido que las contracciones inducidas por histamina en este músculo puede conducir al aborto (Katzung y Julius, 2001).

Los extractos con actividad antiespasmódica ante contracciones inducidas por serotonina (Cuadro 6-6) pudieran ser útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales relacionados con el aumento del espasmo intestinal no debidos a un agente patógeno, como en el síndrome de intestino irritable, el cual es tratado con éxito actualmente con antagonistas de los receptores 5-HT₃; además, éste tipo de extractos pueden ser de gran ayuda en padecimientos relacionados con músculo liso vascular, debido a que la serotonina es un poderoso vasoconstrictor excepto en vasos sanguíneos del músculo esquelético y corazón, donde los dilata (Katzung y Julius, 2001).

En el caso de los extractos con actividad inespecífica puede indicar que dichos extractos inhiben directamente el flujo de calcio al citoplasma celular o interviene con alguno de los procesos bioquímicos asociados con el flujo de calcio a las células del músculo liso (Karamenderes y Apaydin, 2003).

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se derivan el presente trabajo son:

A. Se avaló la actividad antiespasmódica de 28 plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana.

B. Diez extractos de las plantas evaluadas presentaron efecto antagonista superior al 50% sobre las contracciones inducidas por carbacol, 10 sobre BaCl₂, 27 sobre histamina y 22 sobre serotonina, de los cuales 3 presentan mayor selectividad por histamina y 3 por serotonina.

C. El extracto mas activo fue el *Z. liebmannianum*, el cual presenta actividad antiespasmódica inespecífica y antagonismo no competitivo de los receptores muscarínicos, de histamina y de serotonina por lo que se considera que posiblemente interfiere directamente sobre la actividad de Ca²⁺.

D. Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación sustentan que los extractos de las plantas en estudio presentan actividad antiespasmódica, justificando el uso tradicional de éstas como agentes antiespasmódicos.

8. PERSPECTIVAS

Realizar un estudio biodirigido para caracterizar química y biológicamente el o los metabolitos antiespasmódicos activos de aquellas plantas con mayor actividad.

Continuar con la caracterización farmacológica de los extractos de mayor actividad, en particular para el *Z. liebmannianum*.

BIBLIOGRAFÍA

- Altman DF, 2001. Drugs used in gastrointestinal diseases. En: BG Katzung. Basic & Clinical Pharmacology, 8th ed. McGraw Hill, New York: 1069.
- Aqel MB, Gharaibah MN, Salhab AS, 1991. Direct relaxant effects of garlic juice on smooth and cardiac muscle. *J. Ethnopharmacol* **33**: 13-19.
- Arnalich F, Martínez-Hernández PL, Capitán CF, Camacho J, 1998. Tratamiento de la dispepsia funcional y del síndrome del intestino irritable. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud de Madrid*, **22**: 1-8.
- Atal CK, Kapur BM, 1982. Cultivation and utilization of medicinal plants. *Jammu-Tawi.Reg. Res. Lab.:* 877.
- Armendáriz E, 1915. A note on the pharmacological investigation of estafiate. *Gac. Méd. Méx. Series.* **3**(10):362.
- Brody TM, Larne J, Minneman KP, Neu HC, 1994. Human pharmacology: Molecular to clinical. 2nd ed. Mosby, St. Louis: 218.
- Brown JH, Taylor P, 2001. Muscarinic receptor agonist and antagonist. En: JG Hardman, LE Limbird, AG Gilman (eds.) Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill, New York: 162-168.
- Brücher H, 1989. Useful plants of neotropical origin and their wild relatives. Berlin, Springer-Verlag: 296.

- Cáceres A, 1996. Plantas de uso tradicional en Guatemala. Universitaria, Guatemala.
- Cáceres A, Giron L, 1987. Actividad antimicrobiana de plantas usadas en el tratamiento de afecciones de la piel y mucosas. Resúmenes III Seminario nacional de medicina tradicional y I Seminario Mesoamericano de Etnofarmacología, Guatemala: 104-109.
- Cáceres A , 1989. Tamizaje de la actividad antibacteriana de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de afecciones gastrointestinales. Cuaderno de investigación N° 6-89. Guatemala, DIGI/USAC, 67.
- Conner EM, Grisham MB, 1995. Nitric oxide: Biochemistry, physiology and pathophysiology. En Methods: A companion to methods in enzymatology, **7**: 3-13.
- Croom EM, 1995. Determining global and American botanical markets by natural product usage. International business communications (pamphlet).
- De Moura NF, Morel AF, Dessoy EC, Zanatta N, Bürger MM, Ahlert N, Porto GP, Baldisserotto B, 2002. Alkaloids, amides and antispasmodic activity of *Zanthoxylum hyemale*. *Planta Médica* **68**: 534-538.

- Devlin JP. Economic development of medicinal plants: Research of commercial applications. Internacional business communications (pamphlet).
- Flórez J, 1999. Fármacos analgésicos opioides. En: J Flórez, JA Armijo, A Mediavilla. Farmacología humana. 3ª ed. Masson, Barcelona: 435-467.
- Flórez J, Esplugues JV, 1999. Farmacología de la motilidad del aparato intestinal. En: J Flórez, JA Armijo, A Mediavilla. Farmacología humana. 3ª ed. Masson, Barcelona: 733-756.
- Font Quer P, 1976. Plantas medicinales. Labor, Barcelona: 1033.
- García DJ, Velasco MA, 2003. Fármacos hipnoanalgésicos u opiáceos. En: Farmacología fundamental. McGraw-Hill, Madrid: 355-374.
- Glasby JS, 1991. Dictionary of plants containing secondary metabolites. London, Taylor & Francis: 488.
- Gershon, MD, 1991. Serotonin, its role and receptors in enteric neurotransmission. En: R Schwarcz. Kynurerine and serotonergic pathways. Advances in experimental medicine and biology, Vol. 294. Plenum Press, New York: 221-230.
- Godfrain T, Miller R, Wibo M, 1986. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharm. Rev.* **38**: 321-415.

- González AM, Flórez J, 1999. Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos. En: J Flórez, JA Armijo, A Mediavilla. Farmacología humana. 3ª ed. Masson, Barcelona: 214-234.
- Harborne JB, Williams CA, 2000. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* **55**: 481-504.
- Harris LJ, 1979. The book of garlic. Los Angeles, Panjandrm/Aris Books: 285.
- Hasimoto K, Satoh K, Kase Y, Ishihe A, Kubo M, Sasaki H, Nishikawa S, Kurosawa S, Yakabi K, Nakamura T, 2001. Modulatory effect of aliphatic acid amides from *Zanthoxylum piperitum* on isolated gastrointestinal tract. *Planta Medica*. **67**: 179-181.
- Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S, 1999. Inhibitor of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **39**: 191-220.
- Jonson RL, 1987. Physiology of the gastrointestinal tract, 2ª ed. Raven. New York.
- Joshi DJ, Dikshit RK, Manusri SM, 1987. Gastrointestinal actions of garlic oil. *Phytother. Res.* 1:140-141.
- Karamenderes C, Apaydin S, 2003. Antispasmodic effect of *Achillea nobilis* L Subsp. *Sipylea* (O. Schwarz) Bässler on the rat isolated duodenum. *J. Ethnopharmacol* **84**: 175-179.

- Katzung B, Julius DJ, 2001. Histamine, serotonin, & the ergot alkaloids. En: BG Katzung. Basic & clinical pharmacology, 8th ed. McGraw Hill, New Cork: 265-291.
- Kutchai HC, 2001. Aparato digestivo. En: RM Berne, MN Levy. Fisiología. 3ª ed. Harcourt, Barcelona: 354-372.
- Mata R, Rojas A, Acevedo L, Estrada S, Calzada F, Rojas I, Bye R, Linares E, 1997. Smooth muscle relaxing flavonoids and terpenoids from *Conyza filaginoides*. *Planta Médica*, **63**: 31-36.
- Mejía JV, 1927. Geografía de la república de Guatemala. Tipografía Nacional, Guatemala: 440.
- Michel T, Feron O, 1997. Perspectiva series: Nitric oxide and nitric oxide synthase. Nitric oxide synthase: Which, where, how and why?. *J. Clin. Invest.*, **100**: 2146-2152.
- Moncada S, Plamer RM, Higgs EA, 1991. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* **43**: 109-142.
- Morton JF, 1981. Atlas of medicinal plants of Middle America. Charles C Thomas, Springfield: 1420.
- Nash DL, Williams JVA, 1976. Flora de Guatemala. Fieldiana Botany. **24** (11): 431.
- Navarrete A, Hong E, 1996. Anthelmintic properties of α -sanshool from *Zanthoxylum liebmannianum*. *Planta Medica*. **62**: 250-251.

- Navarrete A, Reyes B, Aguirre E, Estada E, 1987. Estudio químico de *Zanthoxylum liebmannianum* (Colopahtle), XVI Simposium internacional de química de productos naturales. Monterrey, Nuevo León, México, 28-30 abril: 3-7.
- Olgart C, Wiklund NP, Gustafsson LE, 1997. Blockade of nitric oxide evoked smooth muscle contractions by an inhibitor of guanylyl cyclase. *Neuroreport* **8**: 3355-3358.
- Pappano AJ, Katzung BG, 2001. Cholinoceptor-activating & cholinesterase-inhibiting drugs. In: BG Katzung. Basic & clinical pharmacology, 8th ed. McGraw Hill, New York: 92-108.
- Pasricha PJ, 2001. Prokinetic agents, antiemetics and agents used in irritable bowel syndrome. En: JG Hardman, LE Limbird, AG Gilman (eds.) Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill, New York: 1021-1036.
- Pazos A, 1999. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor. En: J. Flórez, JA Armijo, A Mediavilla. Farmacología humana. 3^a ed. Masson, Barcelona: 7-16.
- Pohocha N, Grampurohit ND, 2001. Antispasmodic activity of the fruits of *Helicteres isora* Linn. *Phytother. Res.* **15**: 49-52.
- Robineau L, 1991. Hacia una farmacopea caribeña. Santo Domingo, ENDA-Caribe, UNAH: 474.

- Rojas A, Cruz S, Rauch V, Bye R, Linares E, Mata R, 1995. Spasmolytic potential of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytomed.* **2**: 51-55.
- Samuelsson G, 1991. Assays for pharmacological activity: Non-specific assays. En: K Hostettmann, PM Dey, JB Harborne. *Methods in plants biochemistry.* **6**. Academic Press, New York: 261-279.
- Sanders-Bush E, Mayer S, 2001. 5-Hydroxytryptamine (serotonin): Receptor agonists and antagonists. In: JG Hardman, LE Limbird, AG Gilman (eds.) *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* 10th ed. McGraw-Hill, New York: 269-290.
- Sanders KM, Ward SM, 1992. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *Amer. J. Physiol.* **262**: G679-G692.
- Schaunberg P, Paris F, 1972. *Guía de las plantas medicinales.* Barcelona, Omega, 363.
- Skaltsa H, Shamma, 1988. Flavonoids from *Lippia citriodora*. *Planta Medica* **54**: 465.
- Stanley PC, 1920. *Trees and shrubs of México.* Washington government Printing Office: 503.
- Tanira MOM, Ali BH, Bashir AK, Wasfi IA, Chandranath I, 1996. Evaluation of the relaxant activity of some United Arab Emirates

plants on intestinal smooth muscle. *J. Pharm. Pharmacol.* **48**:
545-550.

Tallarida RJ, 2000. Drug synergism and dose-effect data analysis.
Chapman & May/CRC. London. 147-151.

Thomson W, 1980. Las plantas medicinales. Barcelona, Ed. Blume, 220.

Volák J, Stodola J, 1984. Plantes medicinales. Gründ, Paris: 319.

Williamson ME, Ukpako TD, Evans JF, 1996. Pharmacological methods in
phytotherapy research. Selection, preparation and
pharmacological evaluation of plant material. John Wiley & Sons,
New York: 1-46.

Young HM, McConalogue K, Furness JB, De Vente J, 1993. *Neuroscience*
55: 607-611.

A
n
e
x
o

1

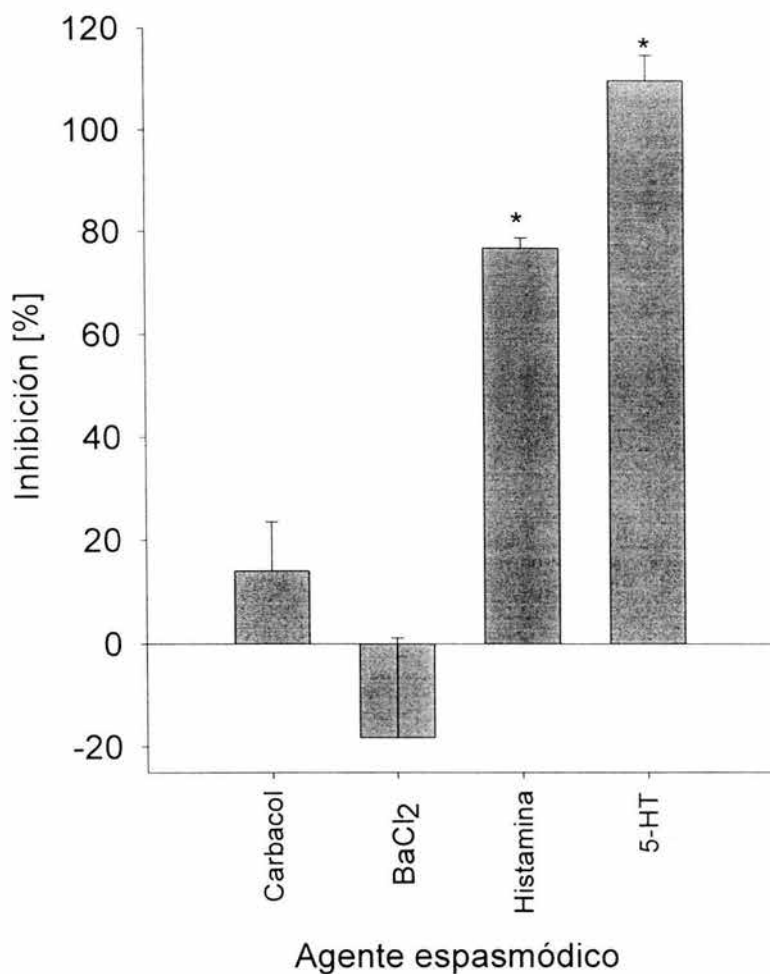


Fig. A1-1 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *A. sativum* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

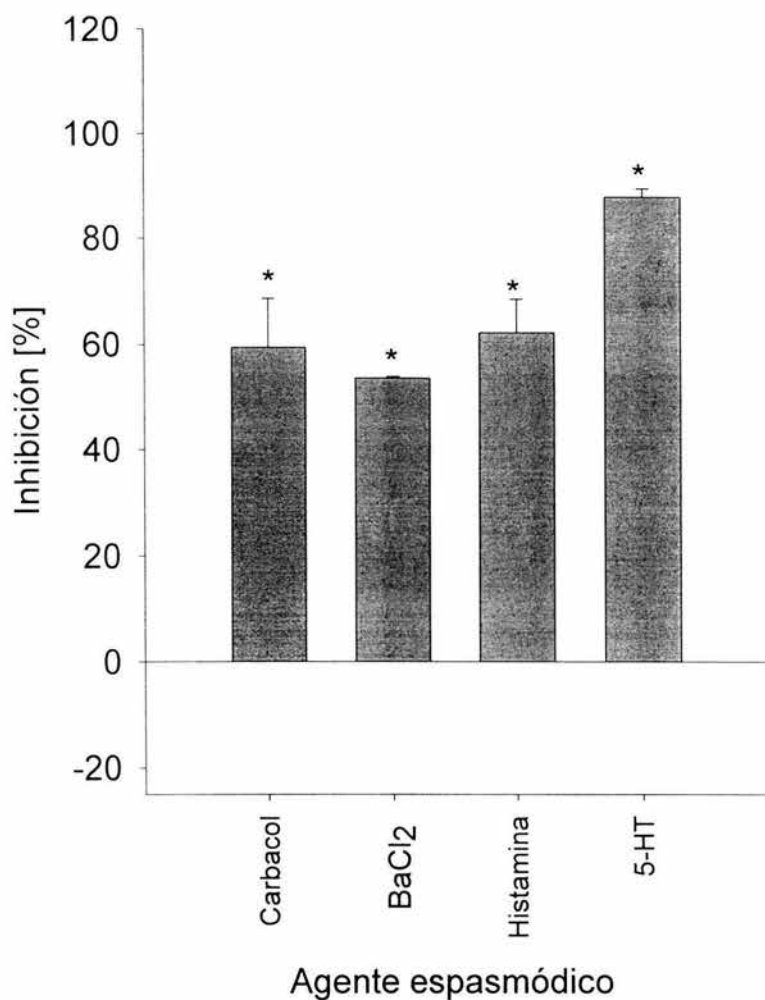


Fig. A1-2 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *A. triphylla* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

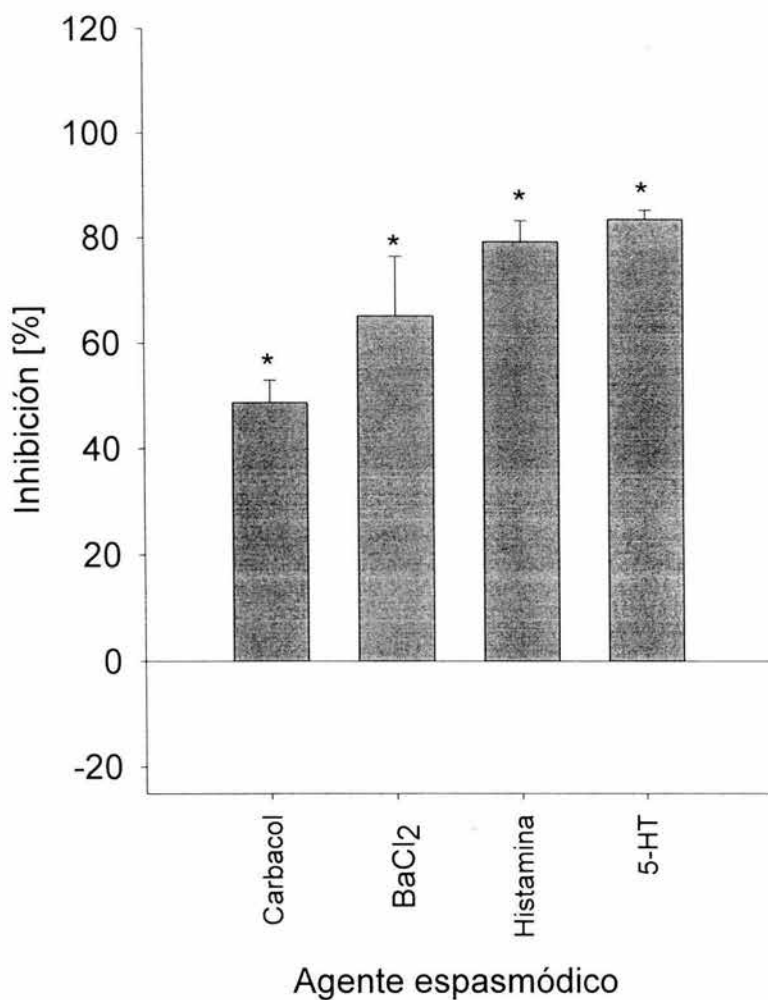


Fig. A1-3 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *A. cherimolla* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

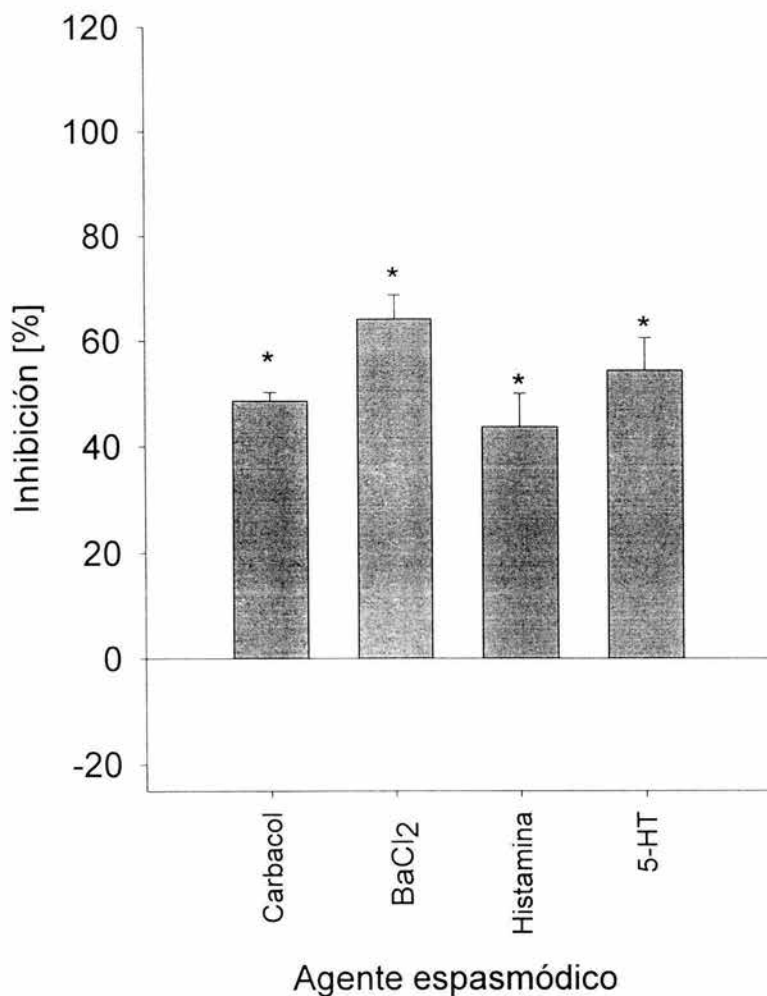


Fig. A1-4 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *A. absinthium* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

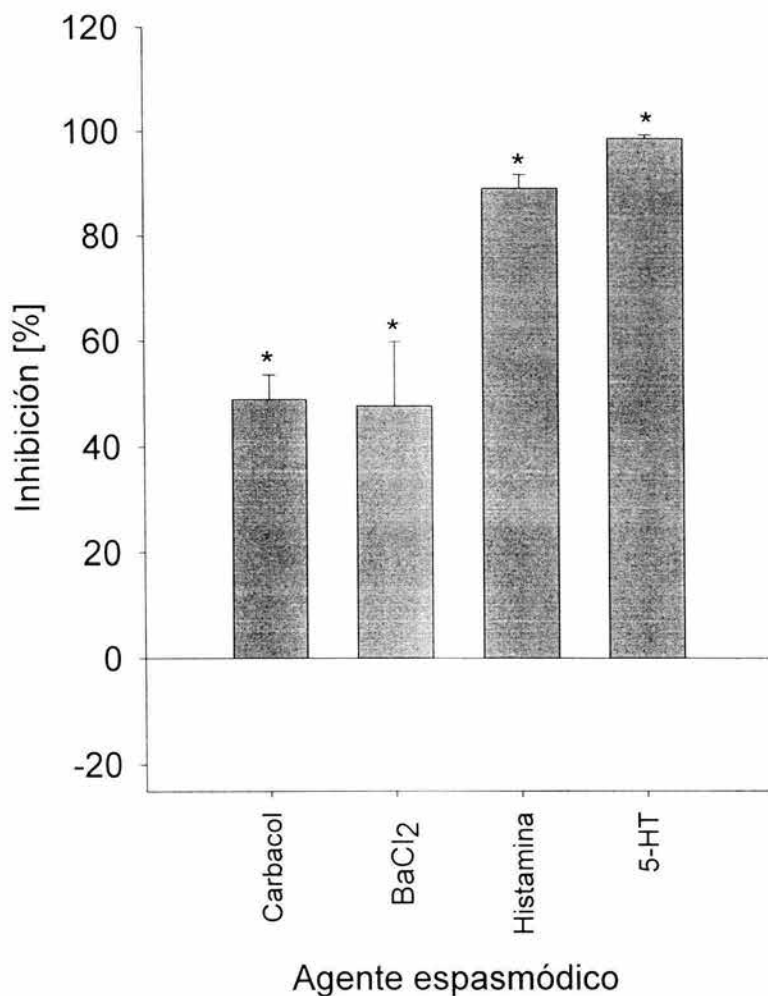


Fig. A1-5 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *A. ludovisiana* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

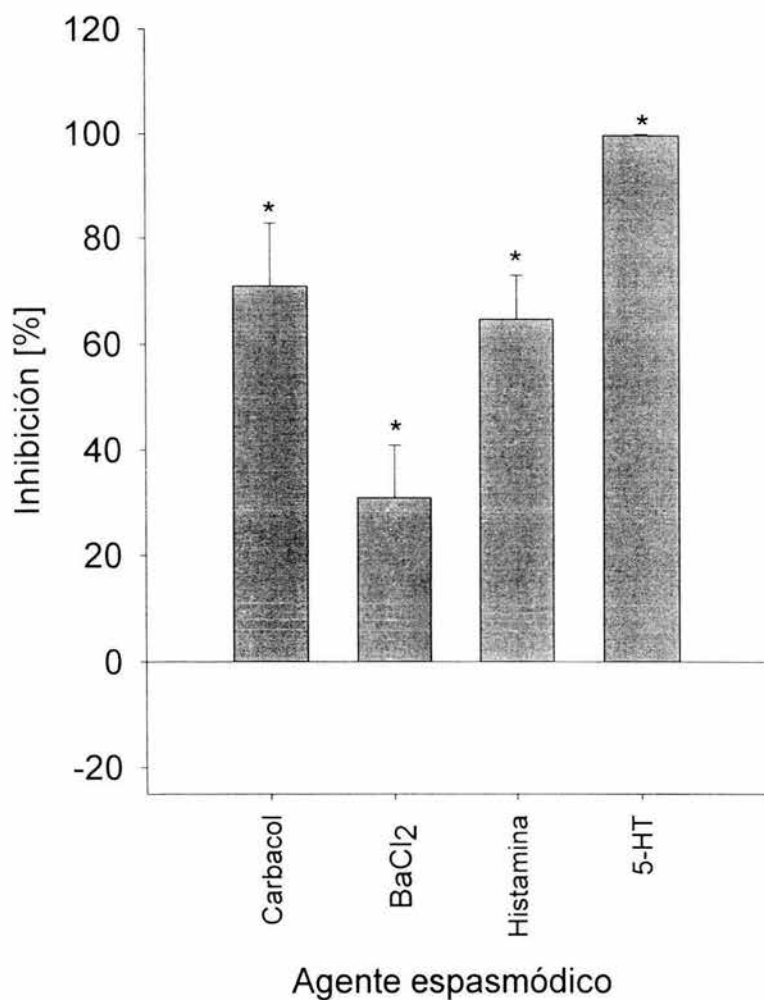


Fig. A1-6 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *B. frutescens* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

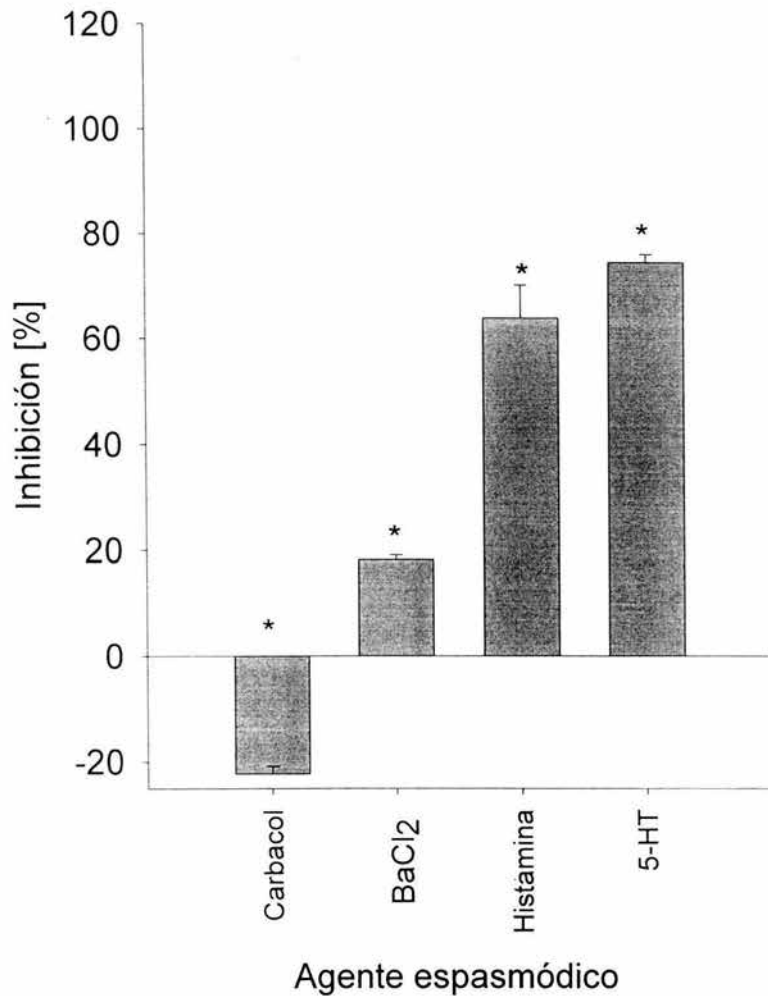


Fig. A1-7 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *C. pulcherrima* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

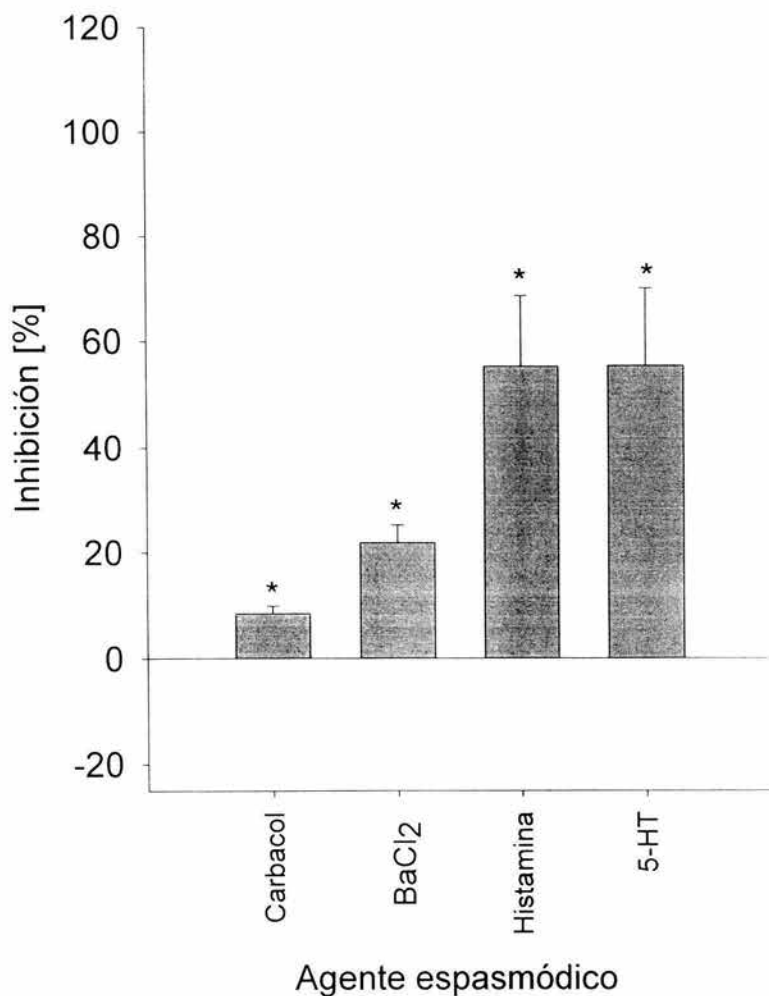


Fig. A1-8 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *C. papaya* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

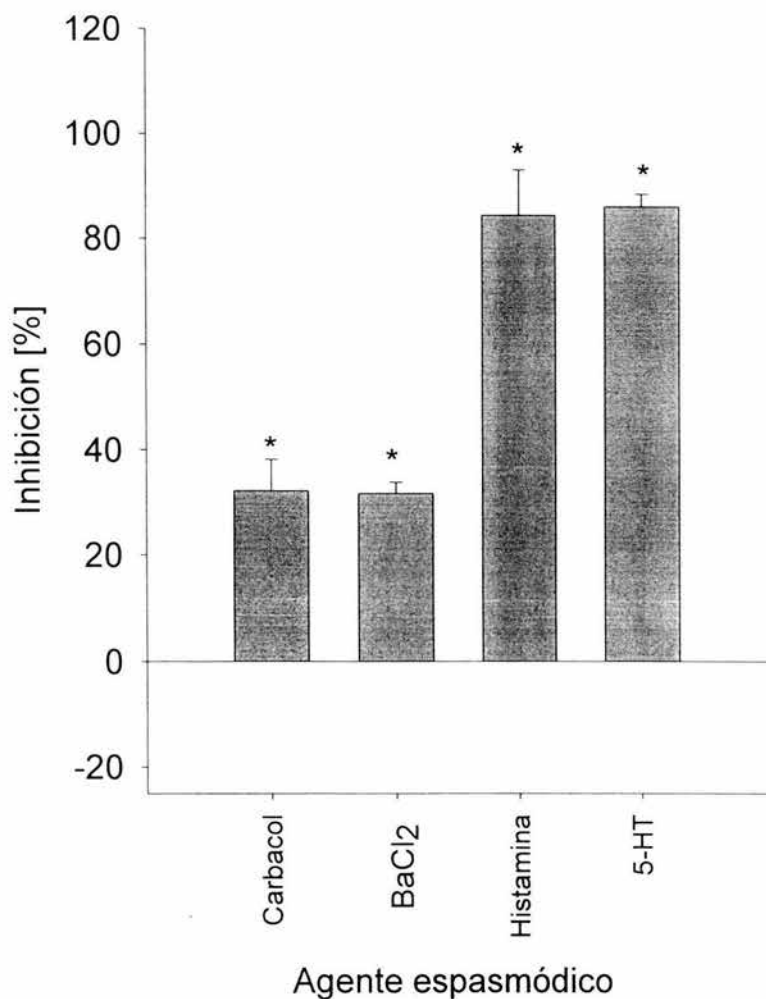


Fig. A1-9 Porcentaje de inhibición de la contracción inducida en íleon aislado de rata preincubado con *C. ambrosoides* [rojo, 1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

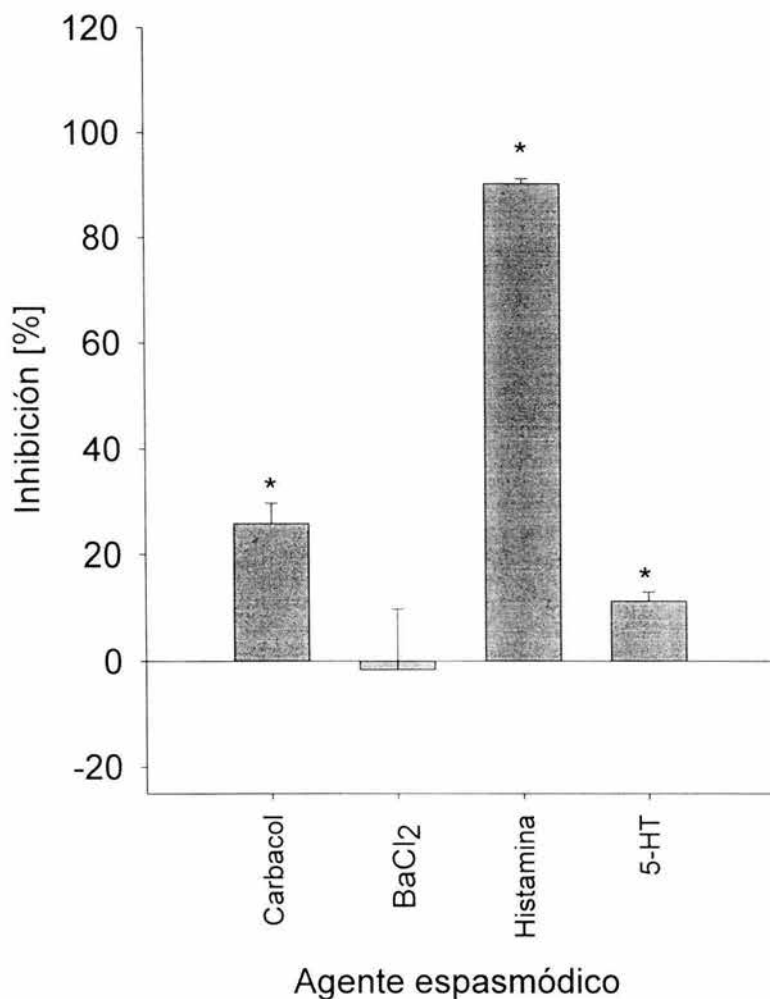


Fig. A1-10 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *C. ambrosoides* [verde, 1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

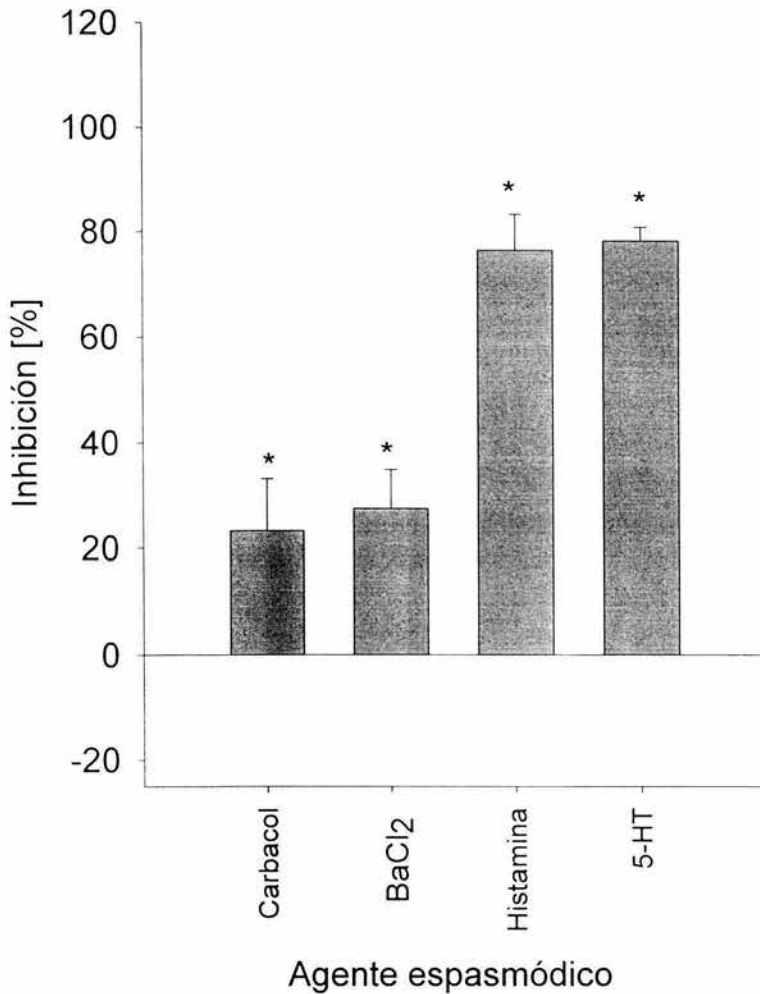


Fig. A1-11 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *C. murale* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

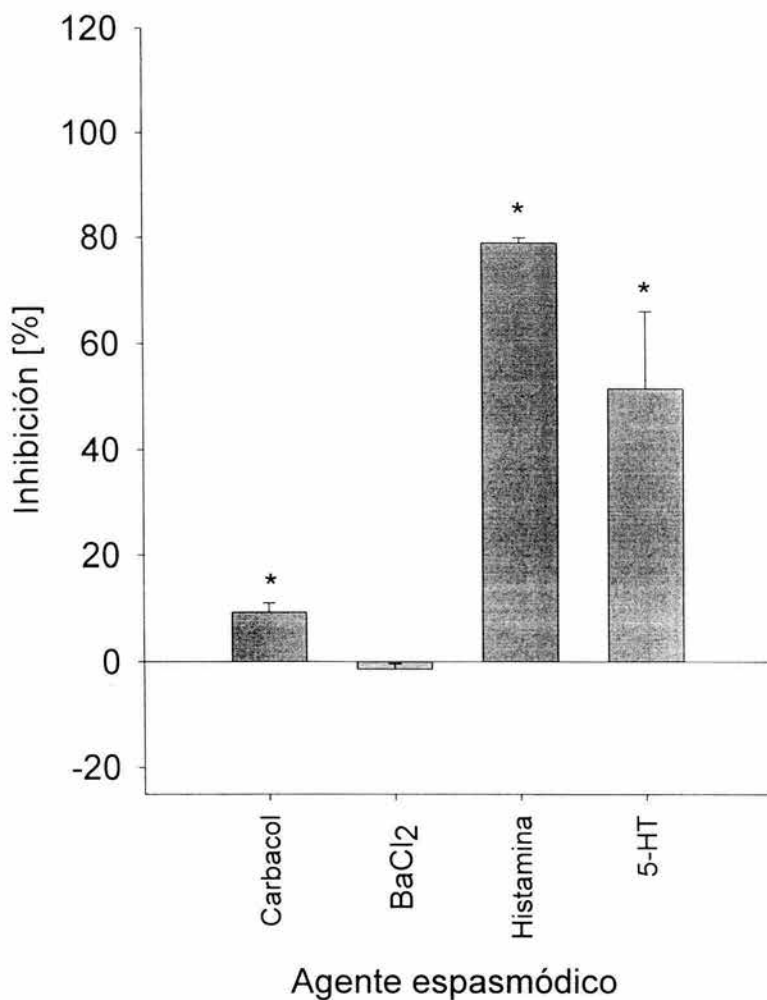


Fig. A1-12 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *C. pentadactylon* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

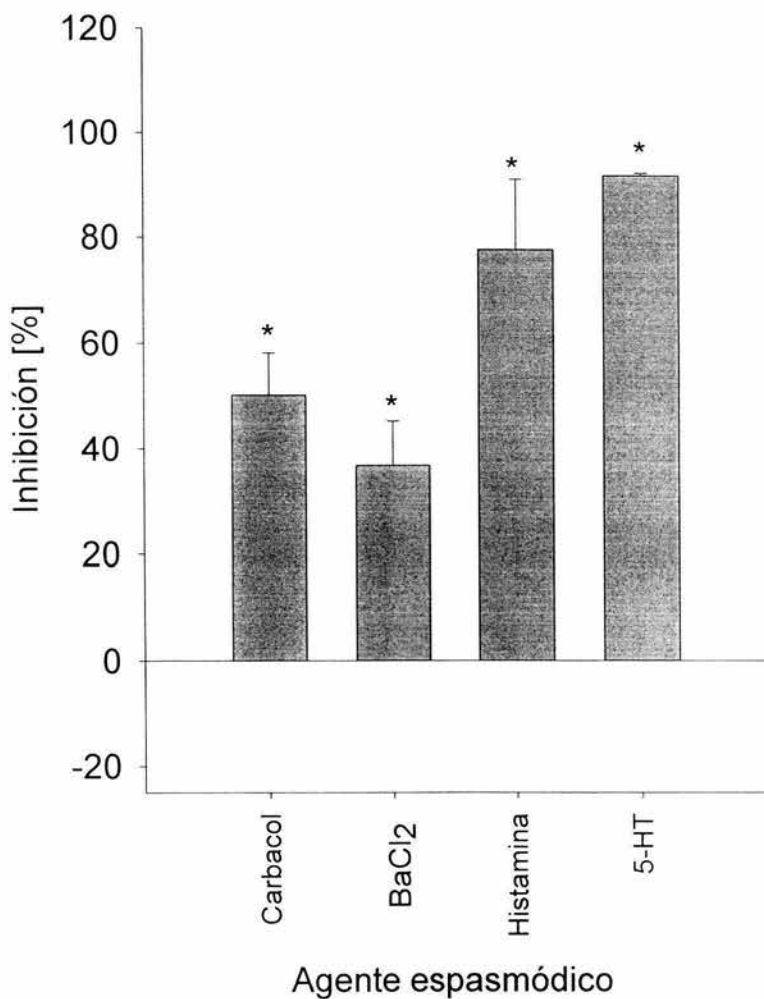


Fig. A1-13 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *C. mexicana* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

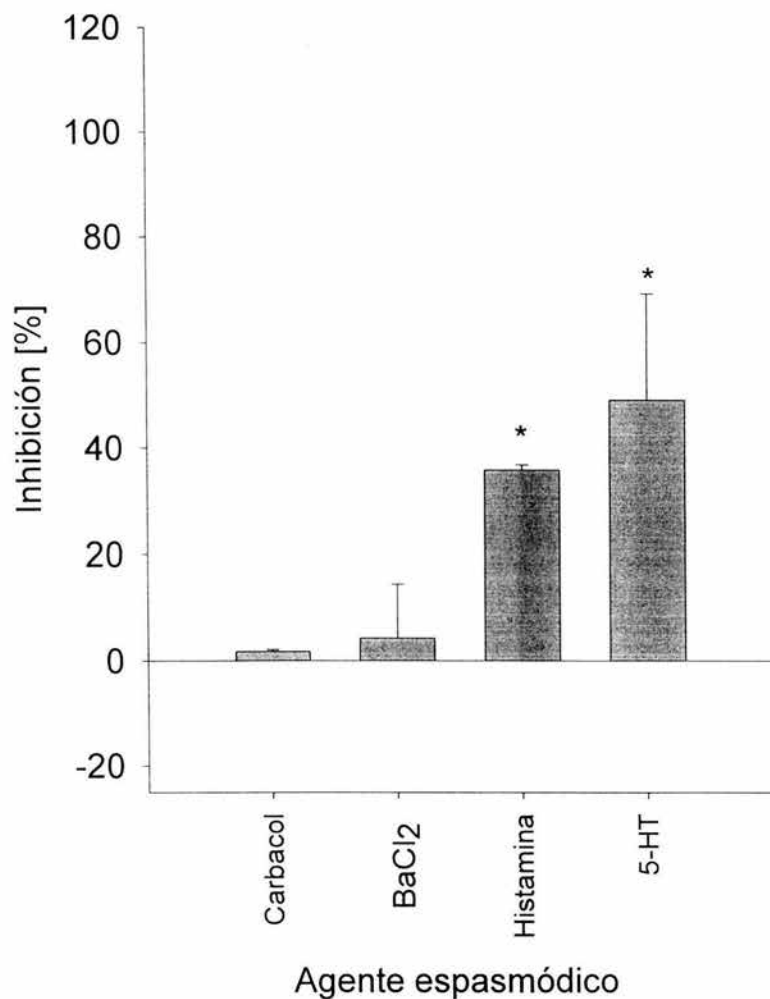


Fig. A1-14 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *C. nucifera* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

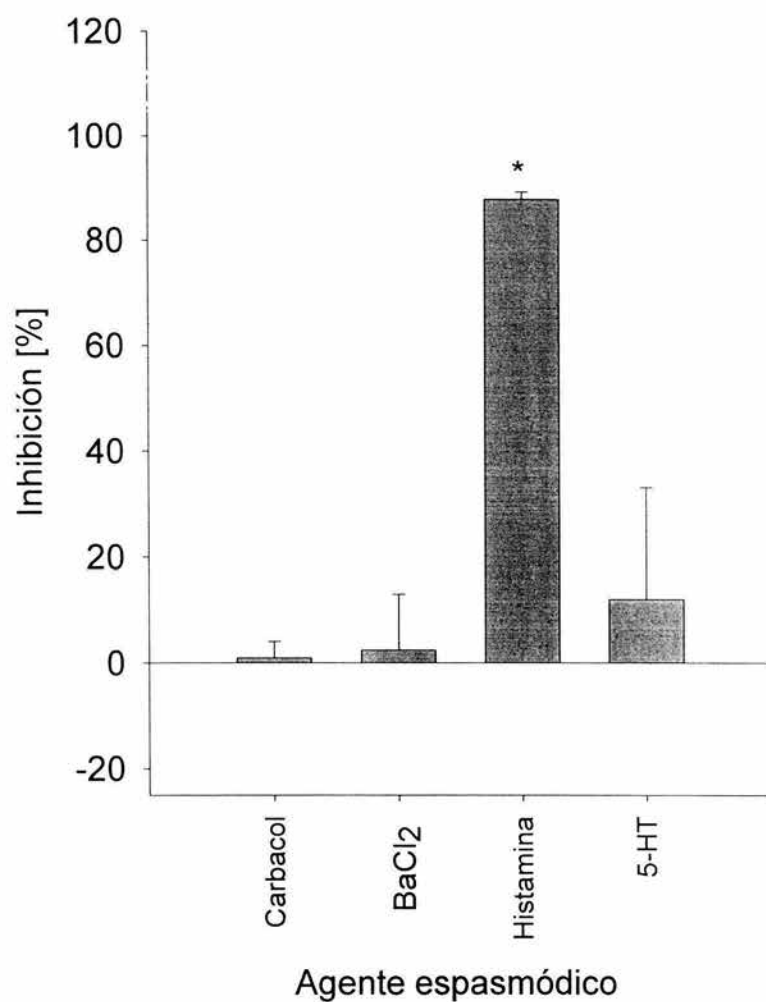


Fig. A1-15 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *D. argentea* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

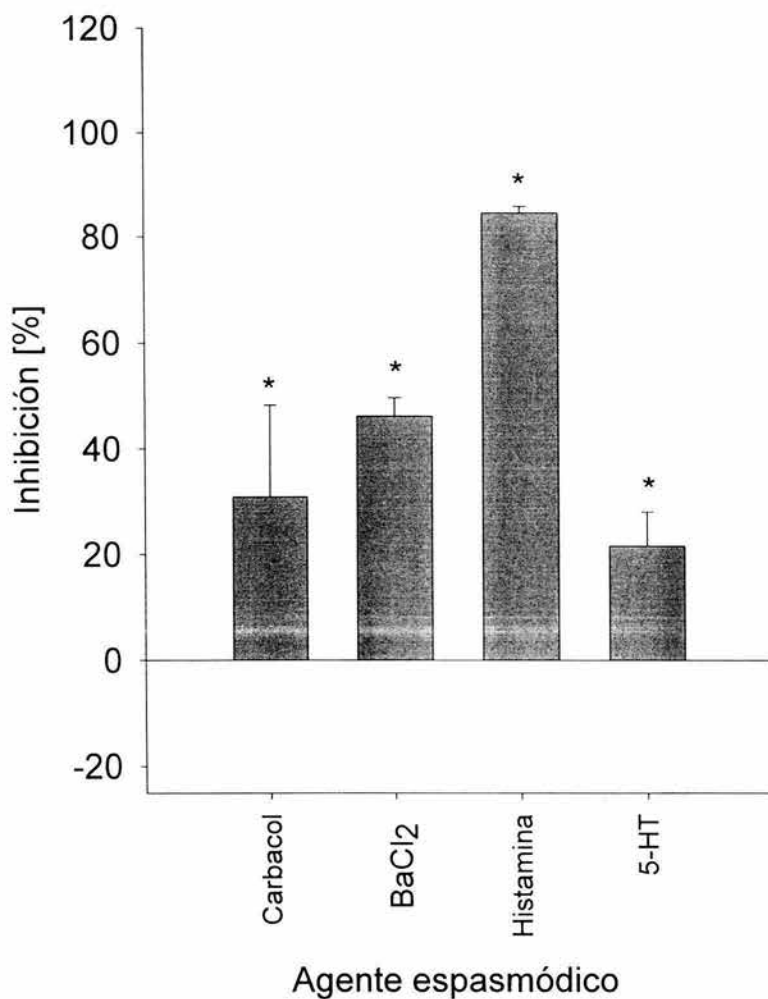


Fig. A1-16 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *D. contrajerva* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

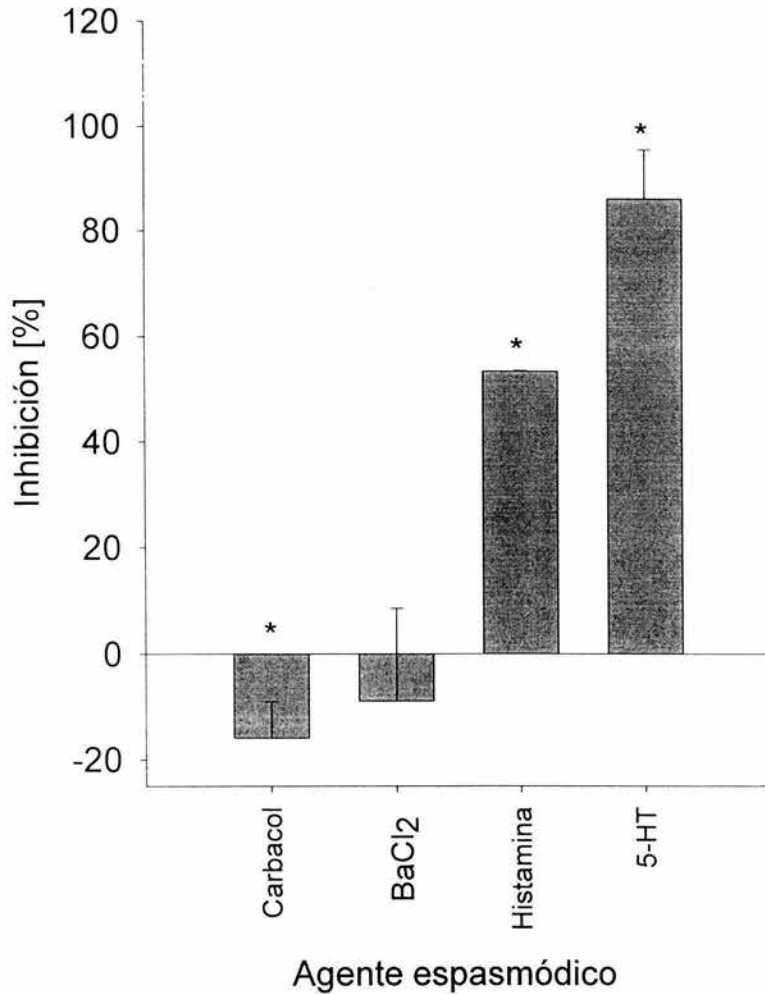


Fig. A1-17 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *G. mexicanum* [raíz; 1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

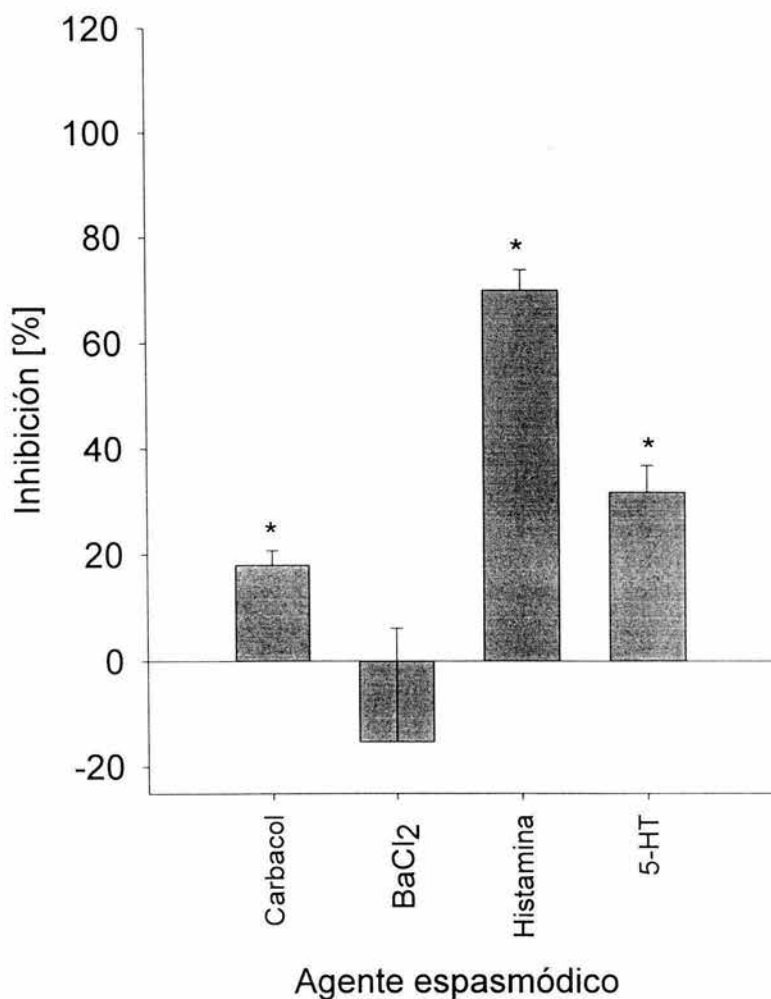


Fig. A1-18 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *G. mexicanum* [Partes aéreas; 1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

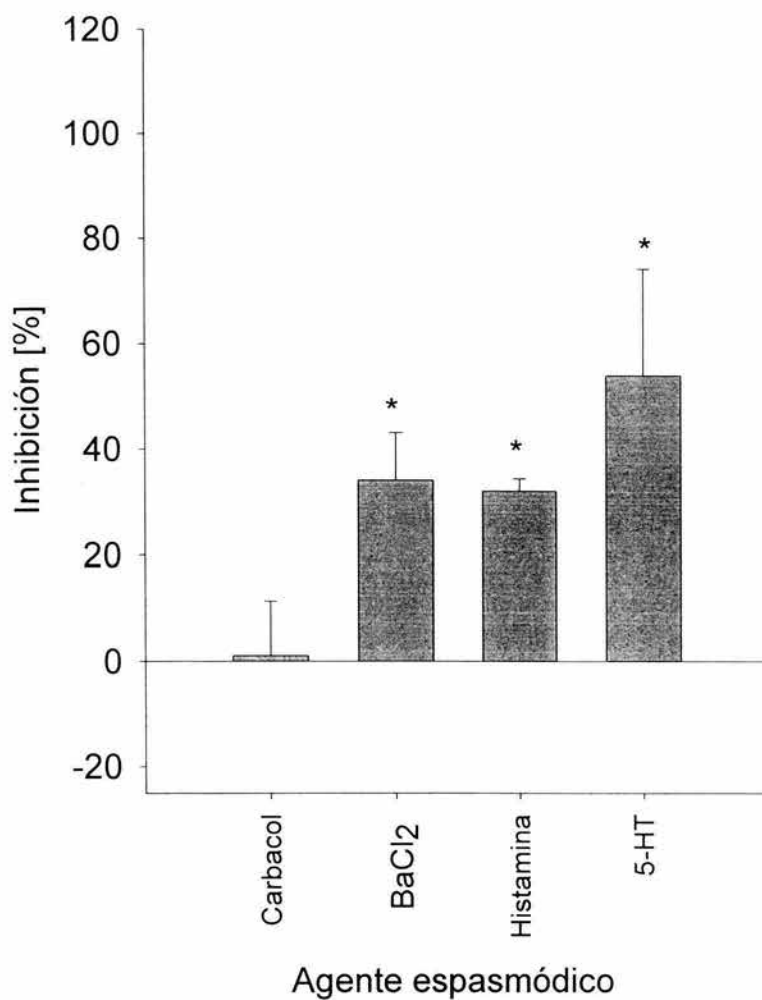


Fig. A1-19 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *H. excelsa* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

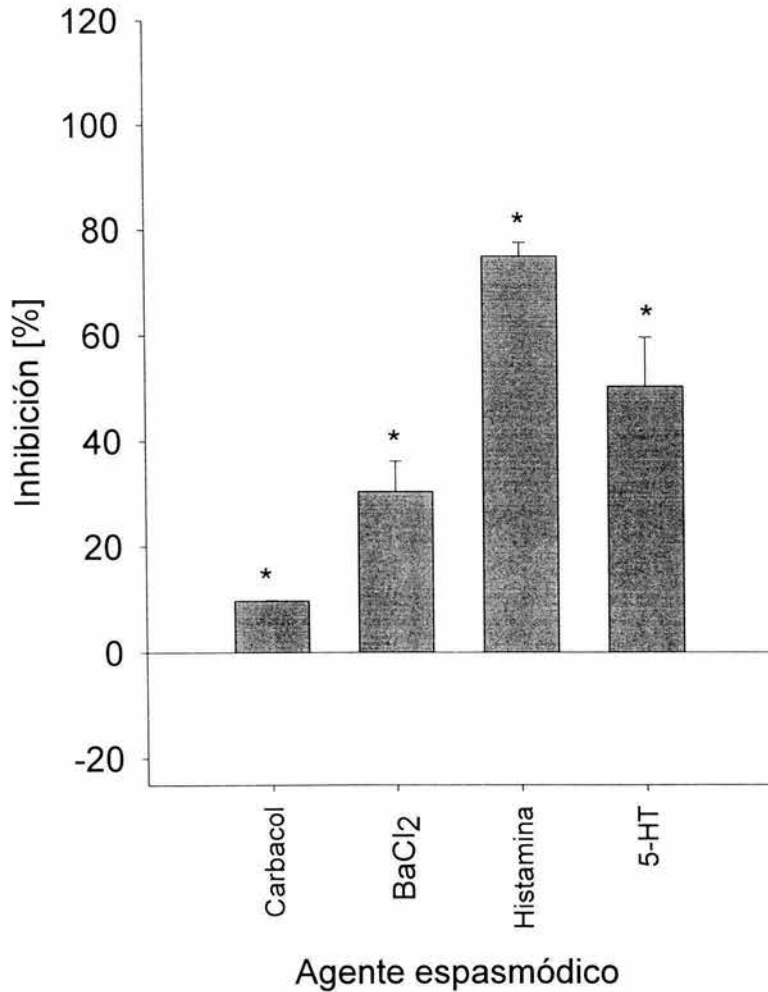


Fig. A1-20 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *L. alba* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

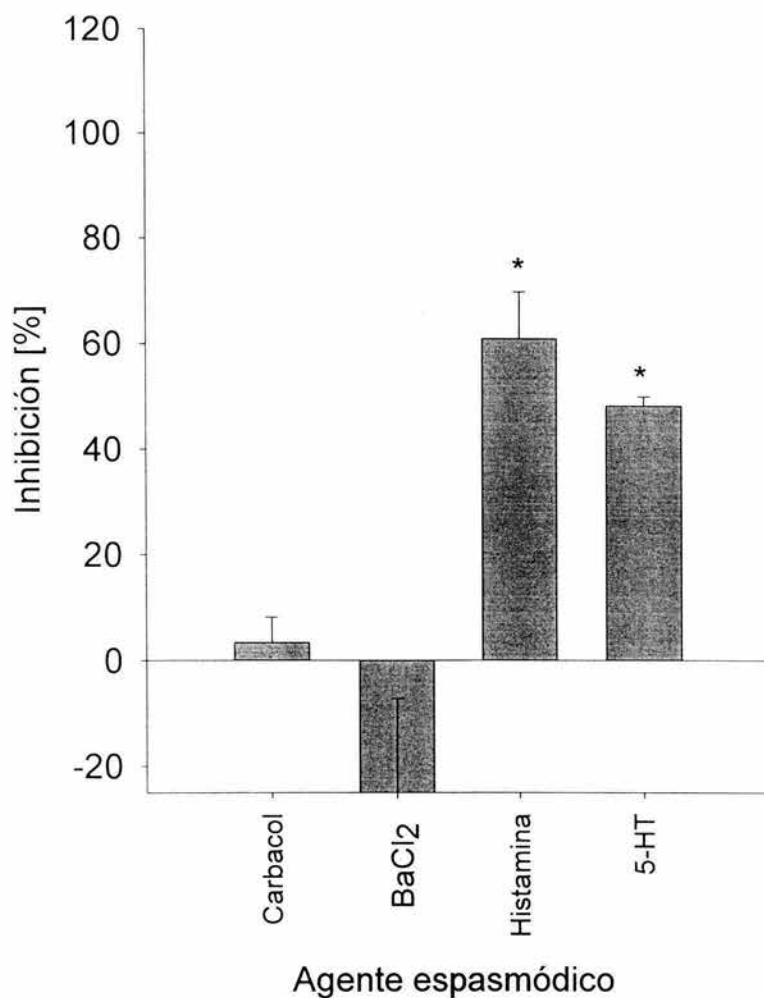


Fig. A1-21 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *L. venustum* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

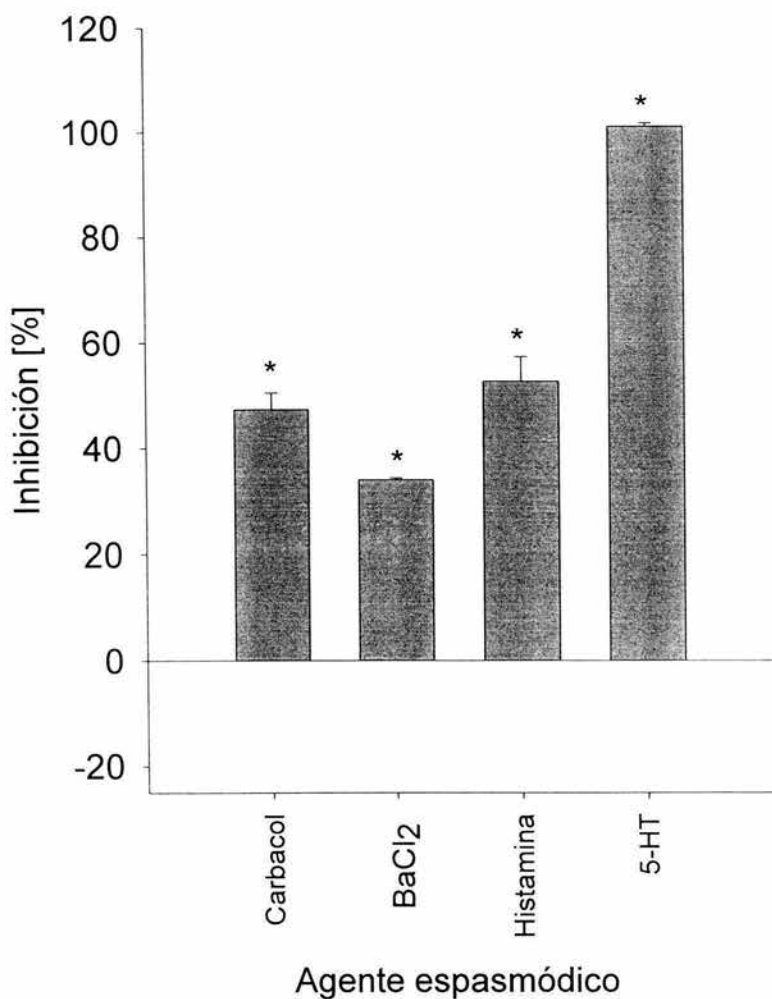


Fig. A1-22 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *M. recutita* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl_2 (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

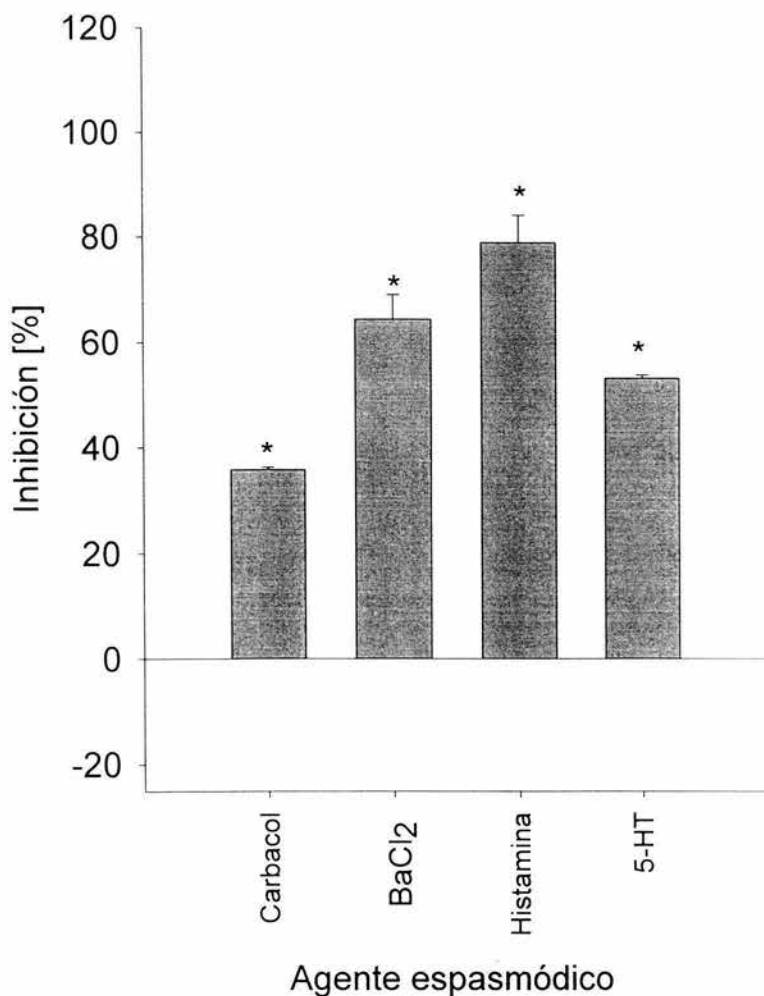


Fig. A1-23 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *O. basilicum* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

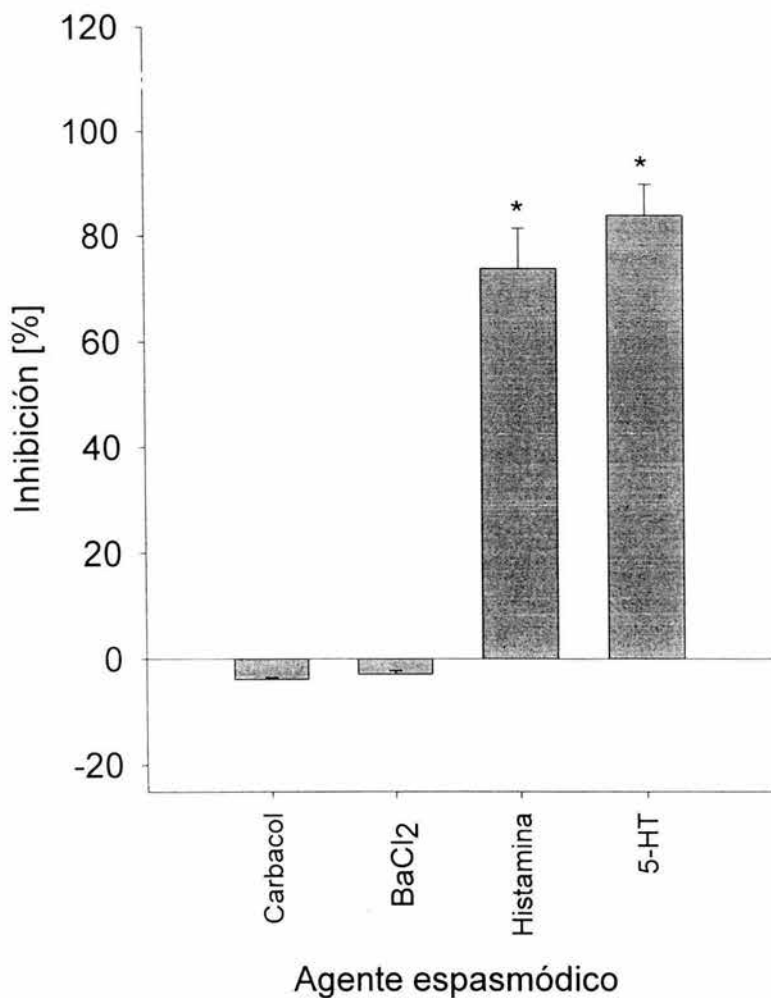


Fig. A1-24 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *P. granatum* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

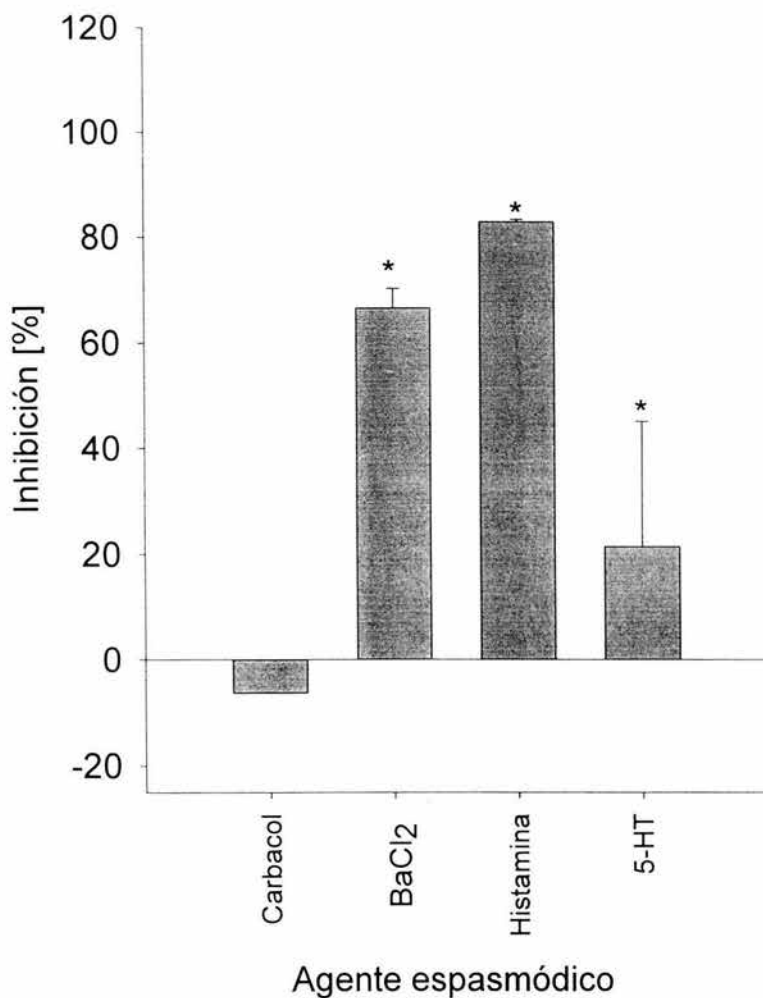


Fig. A1-25 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *R. chalepensis* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

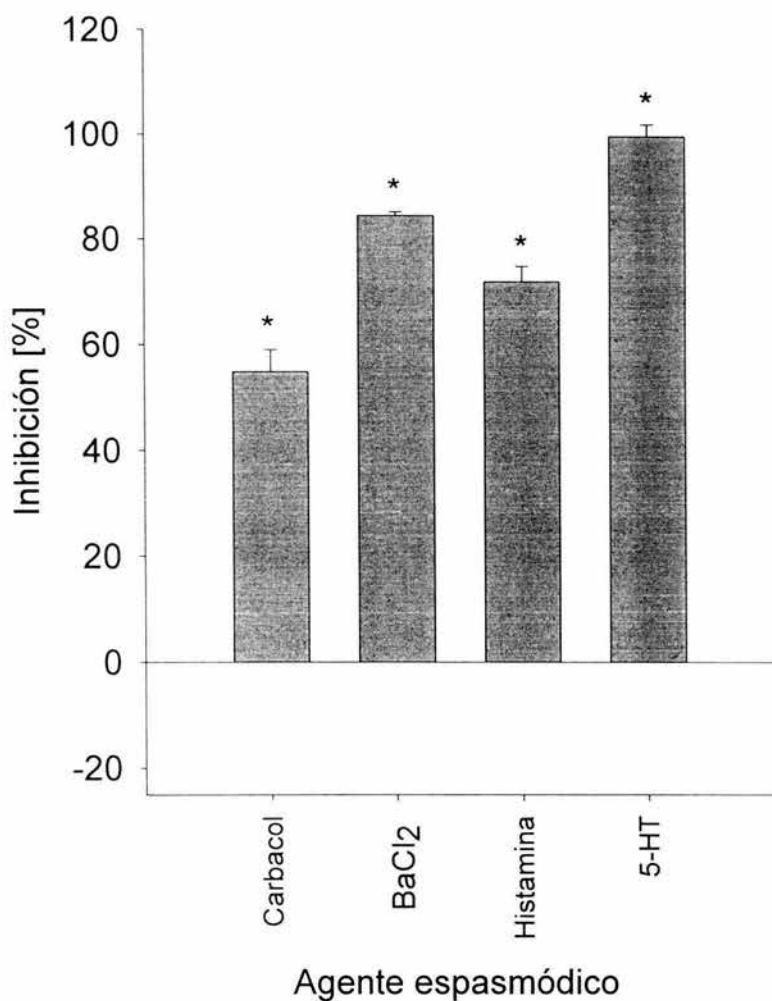


Fig. A1-26 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *S. molle* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl_2 (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

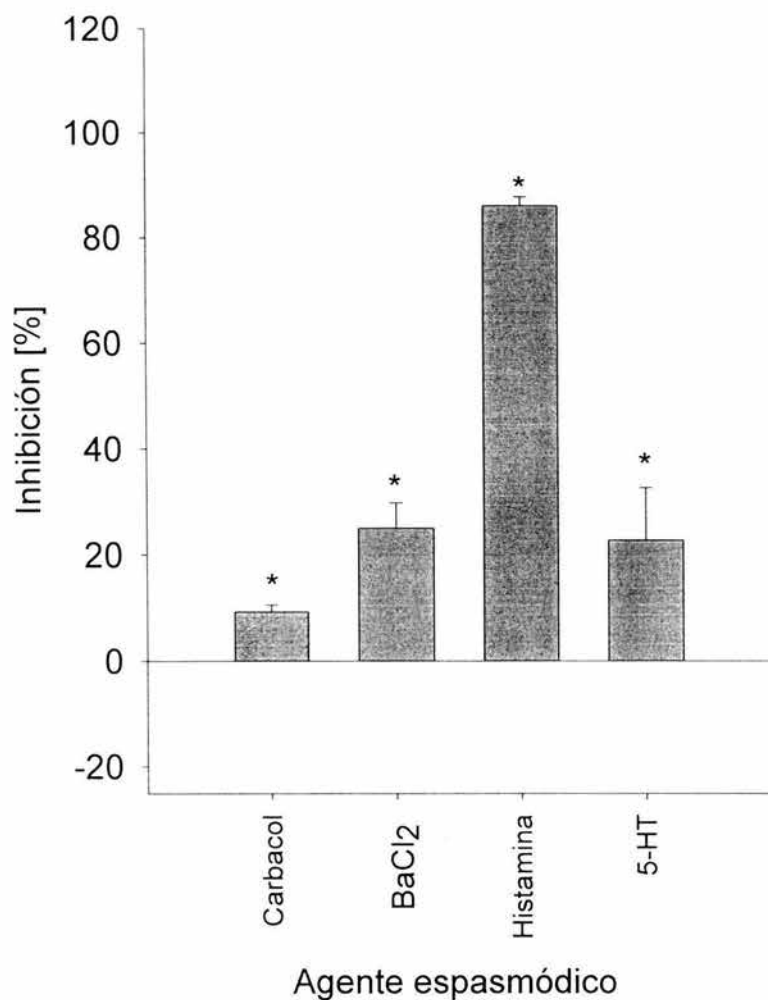


Fig. A1-27 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *S. villosa* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl_2 (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

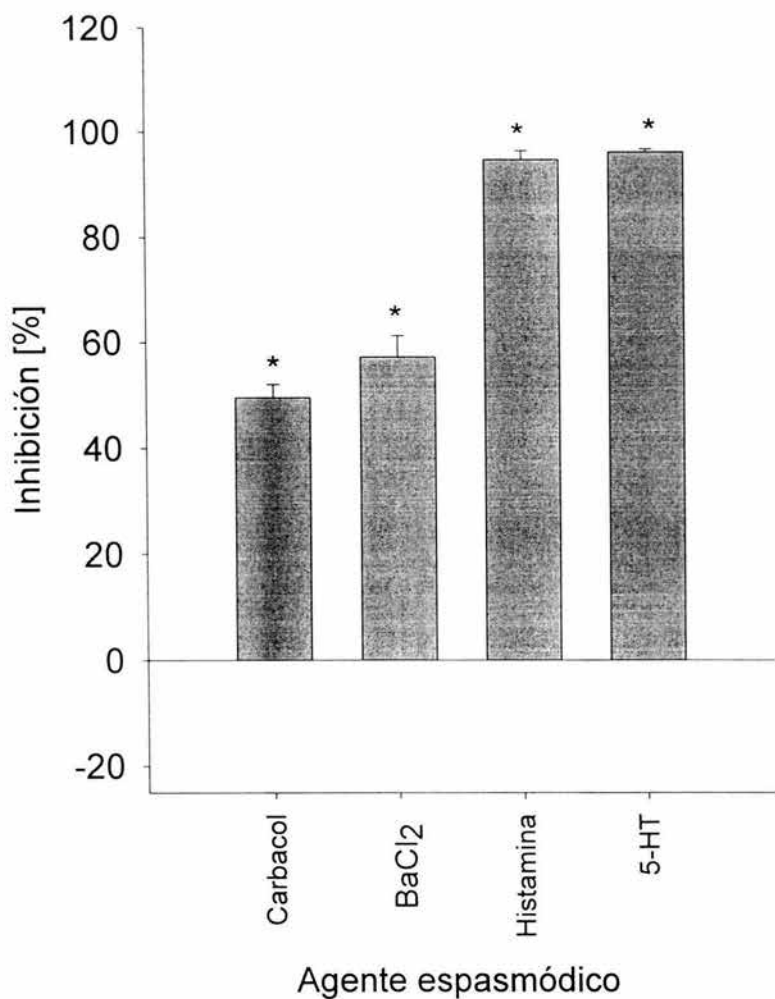


Fig. A1-28 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *T. vulgaris* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

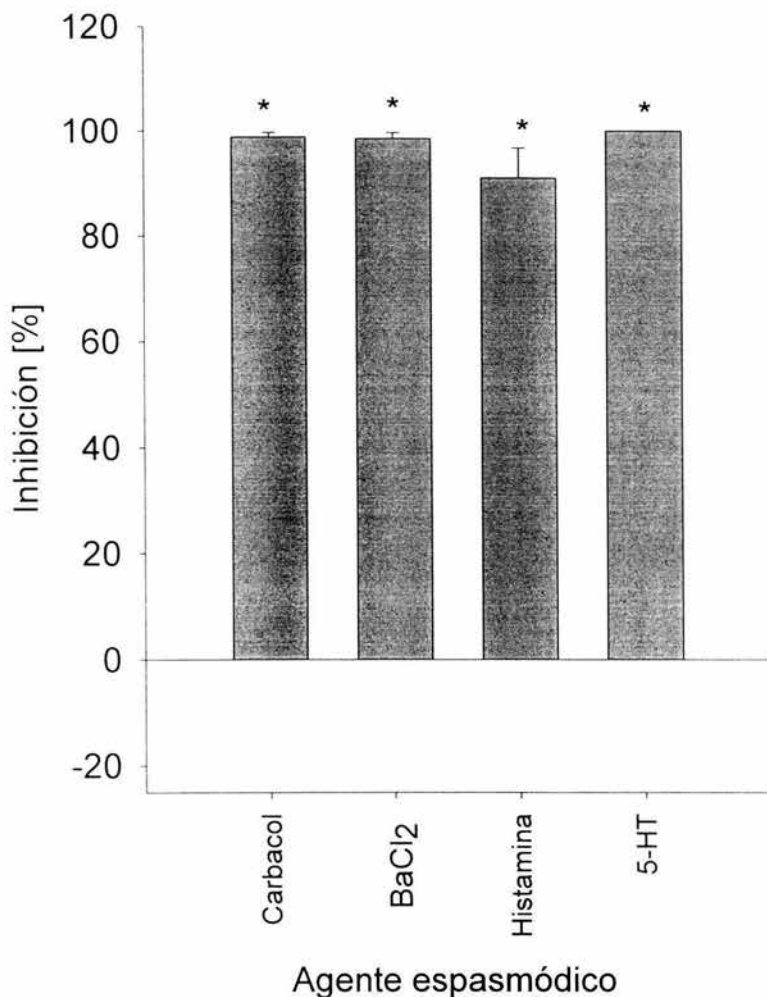


Fig. A1-29 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con *Z. liebmannianum* [1 mg/mL] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

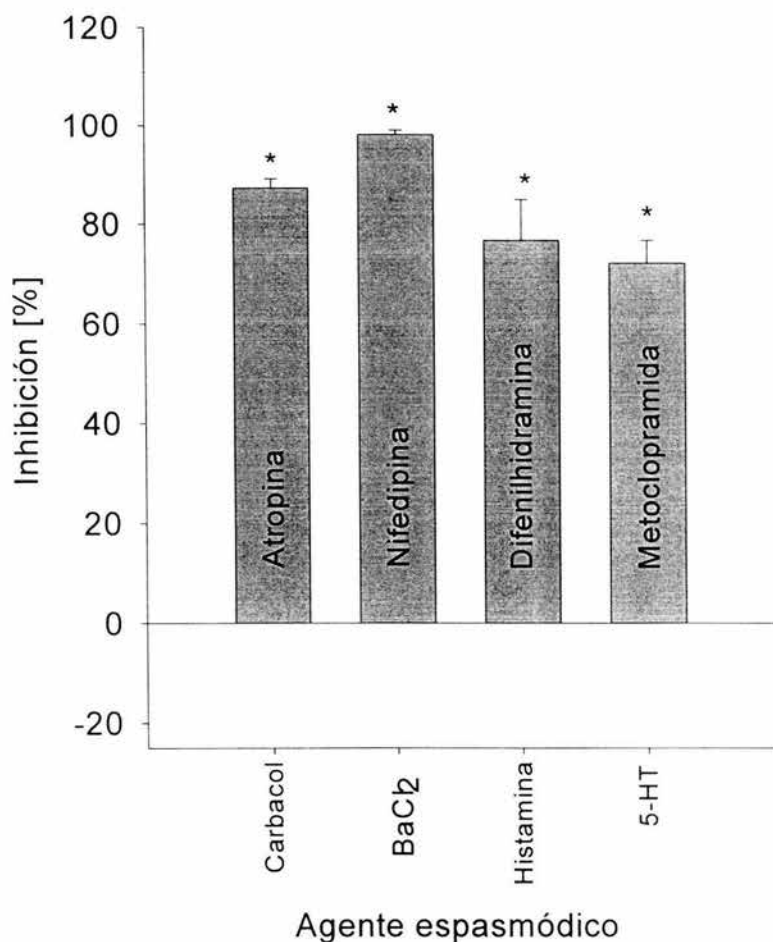


Fig. A1-30 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes antagonistas [atropina (3×10^{-7} M), nifedipina (1×10^{-6} M), difenhidramina (6.5×10^{-5} M) y metoclopramida (1×10^{-3} M)] ante el espasmógeno de prueba [carbacol (1×10^{-4} M), BaCl₂ (1×10^{-4} M), histamina (1×10^{-3} M) y serotonina (1×10^{-4} M)].

* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

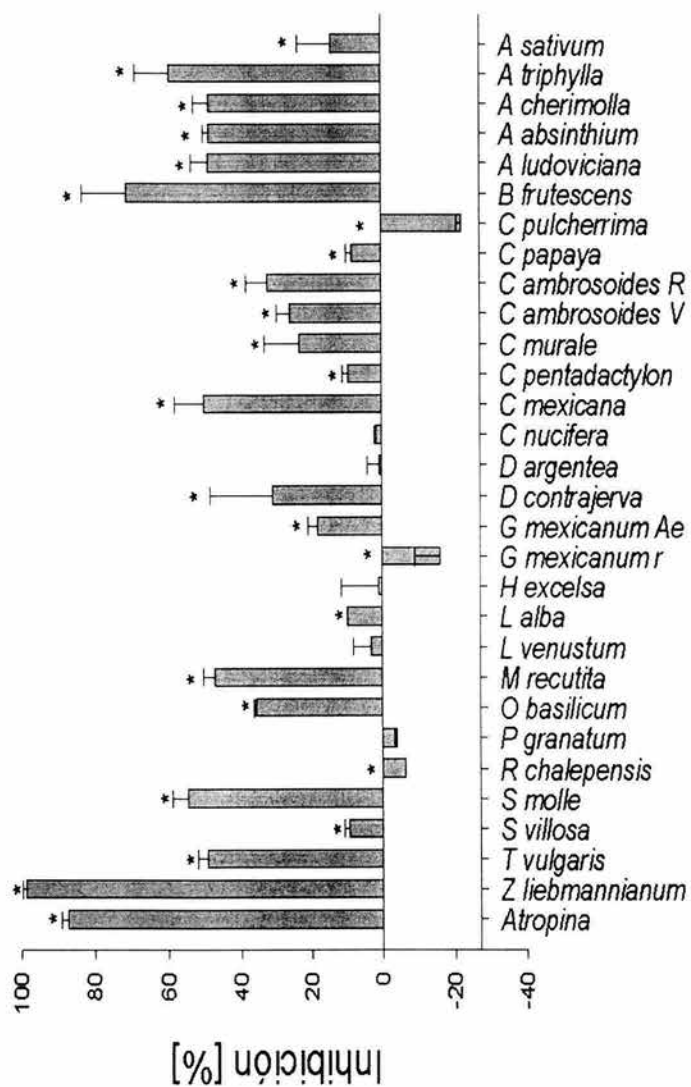


Fig. A1-31 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante carbacol [1×10^{-4} M].
* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

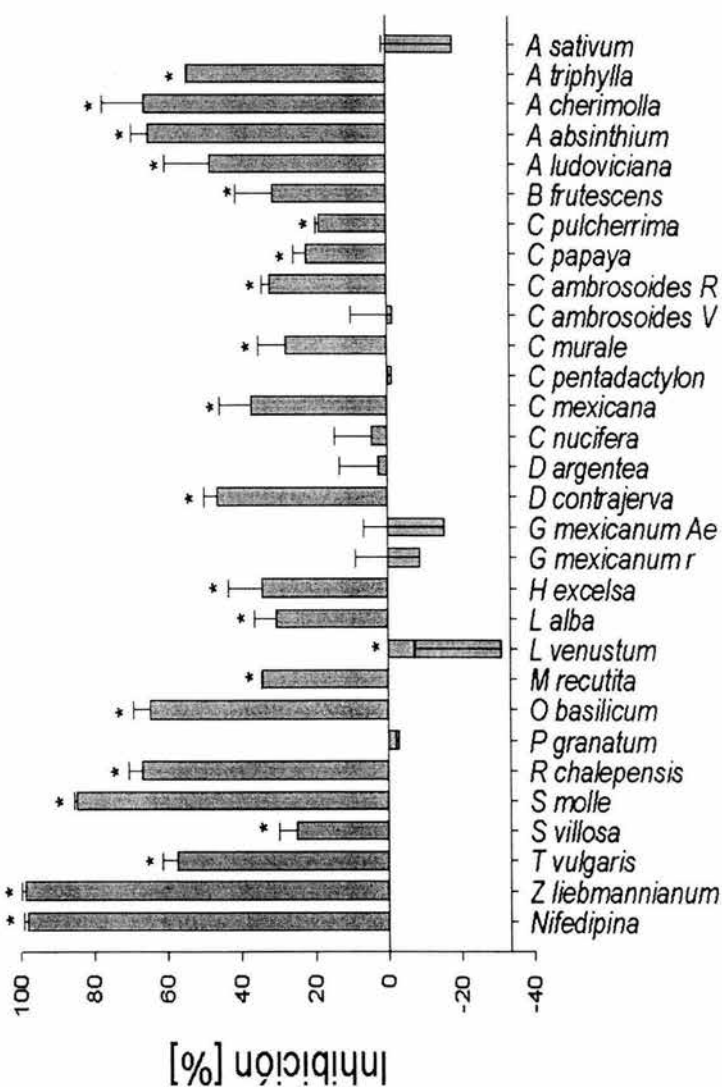


Fig. A1-32 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante BaCl₂ [1X10⁻⁴ M].
* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

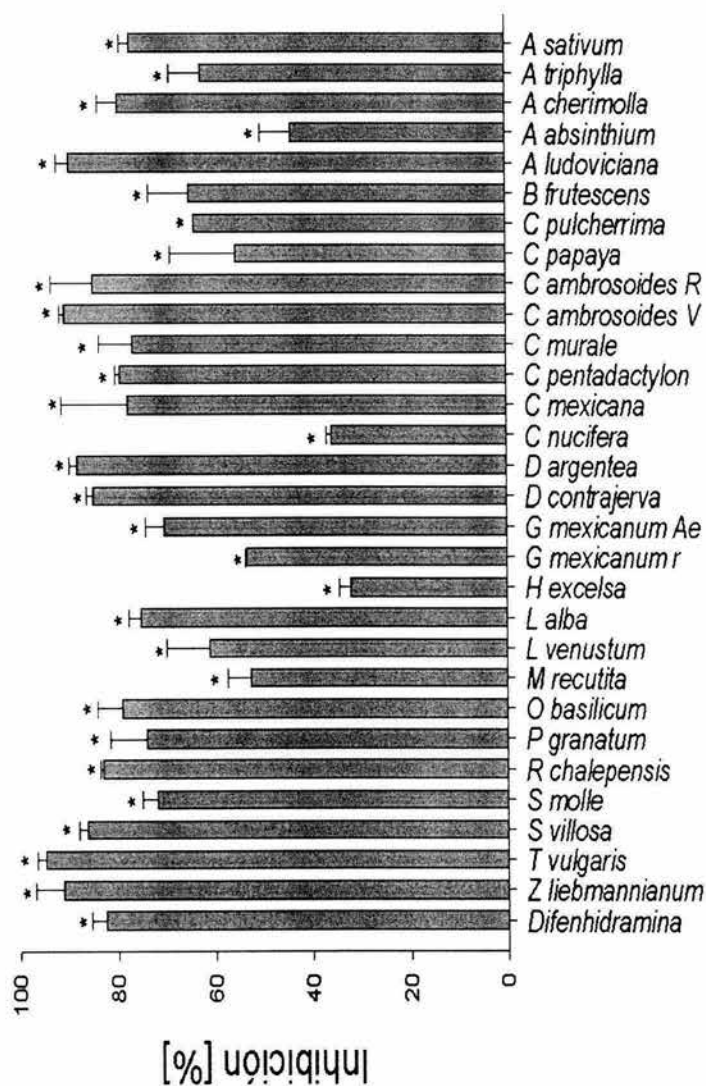


Fig. A1-33 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante histamina [1×10^{-3} M].
* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).

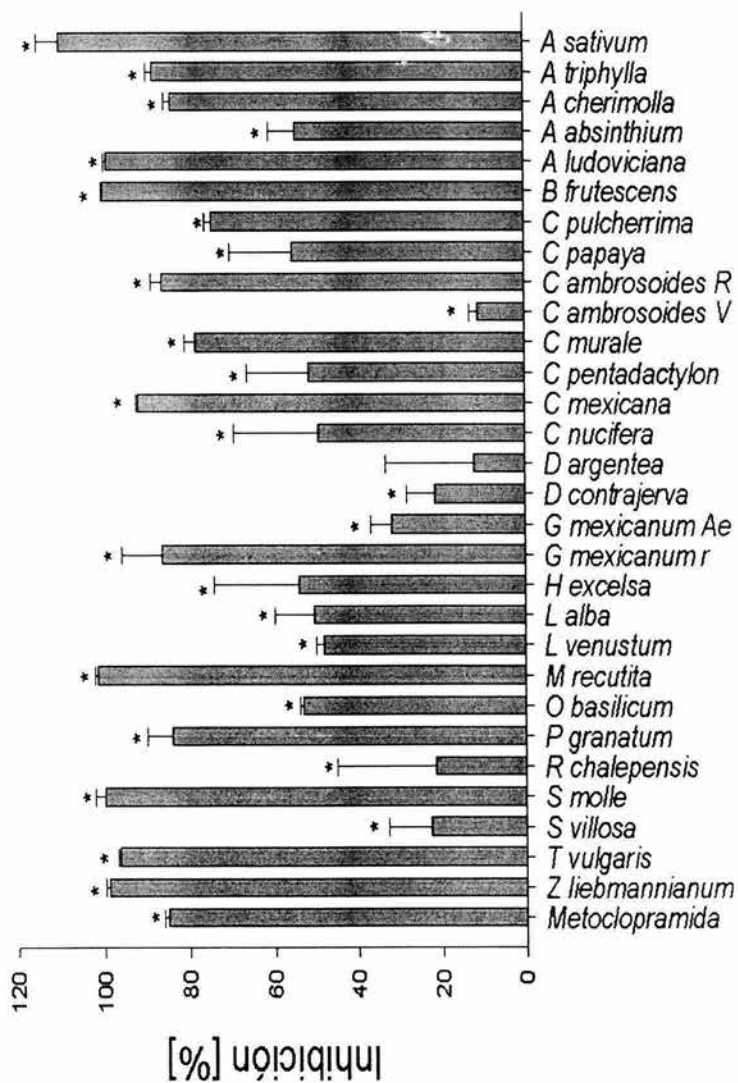


Fig. A1-34 Porcentaje de inhibición de la contracción en íleon aislado de rata preincubado con diferentes extractos de plantas medicinales [1 mg/mL] ante serotonina [1×10^{-4} M].
* Hay diferencia significativa con respecto al control ($p < 0.05$).