



# ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

---

---

IZTACALA - U. N. A. M.

CARRERA DE BIOLOGIA

ESTUDIO FARMACOLOGICO DEL EFECTO ANTIULCERO  
GASTRICO DE UNA FRACCION PURA DE LA PLANTA

Juliania adstringens.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
B I O L O G O  
P R E S E N T A

MARIA TERESA AGUIRRE ALCANTARA

SAN JUAN IZTACALA, MEXICO

1983



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Este trabajo fué realizado en el Laboratorio  
de Investigación de Química Orgánica de la -  
Escuela Nacional de Estudios Profesionales

Iztacala

Bajo la asesoría de

Q. F. I. Rosa Martha Pérez Gutiérrez

La parte histopatológica del presente trabajo se  
efectuó en el Laboratorio de Histopatología de la  
Escuela Nacional de Estudios Profesionales

Iztacala

Bajo la dirección de

Dr. Pablo Fuentes Servín

A Mi Madre:

María Félix Alcántara Cruz.

A Mi Hermana:

María Eugenia Aguirre Alcántara.

**A Mis Profesores.**

**A quienes agradezco su apoyo,  
orientación y confianza.**

**Q. F. I. Rosa Martha Pérez Gutiérrez.**

**M. C. D. Pablo Fuentes Servín.**

**M. en C. Beatriz Vazquez Cruz.**

**I. Q. M. Nicolas Jaimes Villafaña.**

**T. S. Pedro Morales Limón.**

Además, agradezco la colaboración de:

T. en H. Santa Juárez Vergara.

Dr. Fernando Fernández Quiroz.

M. C. D. Antonio Tijerina F.

Quim. M. Javier Castillo Flores.

M. en C. Jaime Curts García.

Y de los compañeros del Laboratorio de  
Química Orgánica de la E. N. E. P. I.

## INDICE.

	Página
INTRODUCCION.	3
REVISION BIBLIOGRAFICA.	6
- Mecanismo de Secreción.	6
- Histología y Anatomía Gástrica.	8
- Tipos Principales de Fármacos que Influyen en la Secreción Gástrica.	12
- Descripción Botánica.	17
OBJETIVOS.	21
HIPOTESIS.	21
METODOLOGIA.	22
1. Pruebas Preliminares.	22
A. Protocolo del Estudio Histopatológico.	23
B. Proceso Histológico.	24
2. Extracción Química.	27
3. Desarrollo del Modelo Farmacológico para Medir - Cualitativa y Cuantitativamente la Actividad Antiulcerogástrica.	28
4. Ensayos Farmacológicos para Demostrar la Actividad Antiulcerogástrica del Extracto puro de <u>J. adstringens</u> .	32
RESULTADOS.	35
DISCUSION.	51

	Página
CONCLUSION.	52
RESUMEN.	53
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.	56

ESTUDIO FARMACOLOGICO DEL EFECTO ANTIULCETOGASTRICO DE  
UNA FRACCION PURA DE LA PLANTA Juliania adstringens.

INTRODUCCION.

La úlcera gástrica es un transtorno que consiste anatómicamente en una pérdida de tejido de la pared gástrica.

Los síntomas que provocan las úlceras gástricas son - muy variables: desde las úlceras prácticamente asintomáticas, hasta las que producen náuseas, vómitos y dolores intensos.

La úlcera gástrica es muy frecuente en la población urbana, ya que junto con la duodenitis ocupa el sexto lugar - de las veinte principales causas de consulta médica, en los consultorios de medicina familiar del I. M. S. S. (9)

La úlcera puede ocurrir tanto en hombres como en mujeres de cualquier edad, aunque predomina en la edad adulta.

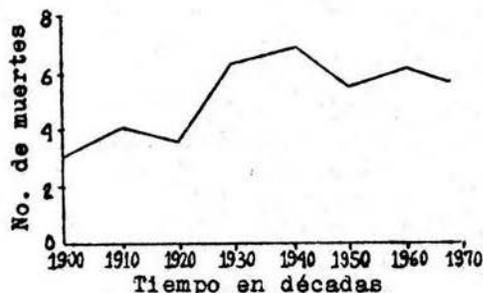
La mucosa gástrica notablemente lábil y frágil experimenta úlceras por diversos estados de stress, como son:

- 1.- Cualquier forma de traumatismo grave, como quemaduras, lesiones externas y cirugía mayor.
- 2.- Infecciones graves, con daño previo o sin él.
- 3.- Accidentes cerebrovasculares, lesiones cefálicas y cirugía intracraneal (úlcera de Curling).
- 4.- Uremia.
- 5.- Tratamiento con ACTH, corticosteroides y ciertos medicamentos. (2)
- 6.- En periodos agónicos de cualquier enfermedad mortal.
- 7.- Ingestión excesiva de alcohol.

La etiología de estas lesiones agudas de la mucosa gástrica es desconocida, pero la mayor parte de las pruebas in

dican que no son atribuibles a una sola causa. Las que siguen a lesión cefálica y cirugía intracraneal a menudo guardan relación con aumento de la acidez gástrica y por ello se atribuyen a digestión acidopéptica. Sin embargo, en las demás circunstancias clínicas citadas, las lesiones no guardan relación con el aumento de la concentración de ácido gástrico. Se han propuesto otros mecanismos, una hipótesis es que la secreción de la mucosa gástrica se modifique, cuantitativa o cualitativamente, de manera que proteja menos la mucosa. Se ha comprobado que la cortisona y la ACTH modifican cualitativamente la secreción de la mucosa gástrica. Además, disminuyen el índice de descamación de las células epiteliales superficiales del estómago, por lo cual disminuye la renovación de la mucosa gástrica. Todas las formas de stress se acompañan de un aumento de la secreción de esteroides. En consecuencia, es probable, que muchas lesiones gástricas agudas resulten de mecanismos en que participan esteroides. (19, 23)

En la gráfica siguiente se muestran las muertes debidas a la úlcera gástrica por cada cien mil habitantes de los Estados Unidos. (10)



El aumento en el número de defunciones a consecuencia de úlceras en el estómago se debe parcialmente a que ahora más personas viven hasta la edad en la cual se producen aquellas. Asimismo, la úlcera gástrica se diagnostica con más facilidad.

Los dos procedimientos disponibles para la reducción de la acidez gástrica, aparte de la extirpación quirúrgica del área de secreción, son:

a) La inhibición de la actividad secretoria de las células parietales.

Para lo cual se emplean; fármacos de acción antimuscarínica y agentes antihistamínicos o antagonistas de los receptores  $H_2$  de la histamina.

b) La neutralización del ácido secretado.

Mediante el uso de medicamentos de acción general o antiácidos absorbibles, y de acción local o antiácidos no absorbibles.

Por otra parte, en la medicina popular; es común el uso de infusiones de algunas plantas de las que se cree, tienen propiedades antiácidas, como es el caso de Juliania adstringens, tradicionalmente conocida como "cuachalalate". De ésta planta no se ha realizado ningún estudio químico---farmacológico para investigar si realmente contiene algún efecto antiulcerogástrico, ésto y las desventajas que ofrecen los fármacos actuales\* motivaron la realización del presente trabajo.

\* Véase p. 12-16.

## REVISION BIBLIOGRAFICA.

### Mecanismo de Secreción.

El conocimiento de los constituyentes del jugo gástrico es de importancia clínica en la terapia de la úlcera, éstos son; ácido clorhídrico, producido por las células parietales u oxínticas; las enzimas: pepsina, producida y almacenada bajo la forma de pepsinógeno en gránulos de las células principales, y pequeñas cantidades de triburina (una lipasa), ureasa y gelatinasa; finalmente, el factor intrínseco, que producen las células del cuerpo del estómago, y es necesario para la absorción de vitamina B<sub>12</sub>; también se llama factor antianemia perniciosa. Las células epiteliales de la superficie interna del estómago secretan un jugo alcalino (formado de agua e iones) y una sustancia orgánica, - el moco, ésta última sustancia parecida a un gel, absorbe el jugo alcalino, y se adhiere estrechamente a las paredes del estómago, formando una capa de 1 a 1.5 mm. de espesor, Además de lubricante, sirve de protector químico y mecánico a la mucosa gástrica. (20)

El ácido clorhídrico provee el pH óptimo para la actividad proteolítica de la pepsina, la digestión péptica es mínima cuando la secreción de las células parietales es suprimida o la acidez gástrica es reducida, pero el individuo no experimenta daño por los efectos de la digestión proteínica, debido a la adecuada proteólisis intestinal de la tripsina pancreática. (24)

El mecanismo de secreción del jugo gástrico ha sido extensamente estudiado en perros, sobre todo a través de diversos procedimientos quirúrgicos, que han permitido la observación directa de las actividades secretoras del estómago.

Se ha encontrado que muchos de los estímulos que tienen como resultado la estimulación nerviosa de las glándulas salivares, provocan también la secreción prolongada de las glándulas gástricas. Los reflejos condicionados son igualmente fáciles de establecer para la secreción gástrica. La inervación secretoria es colinérgica y las fibras entran por el nervio vago.

La fase nerviosa de la secreción del jugo gástrico viene seguida por una fase química que incluye la gastrina, hormona producida por la pared pilórica del estómago. La gastrina es liberada en la sangre y alcanza las otras partes del estómago a través de la circulación del sistema porta. Estimula la secreción tanto del ácido clorhídrico como de la pepsina. La gastrina secretada en cantidades fisiológicas a partir del antro pilórico, también estimula la secreción de la bilis y del jugo pancreático.

Las células que segregan gastrina se hallan situadas en las regiones más profundas de las glándulas pilóricas. La secreción sigue a la estimulación mecánica y/o química de la pared pilórica; el extracto de carne es un estimulante especialmente eficaz. La estimulación de mucosa actúa probablemente sobre las células productoras de gastrina a través del plexo nervioso de la pared pilórica.

Se ha aislado la gastrina de un cierto número de mamíferos. Se presenta como dos heptadecapéptidos estrechamente relacionados, la gastrina I y II.

También se han descrito hormonas gastrointestinales con efectos inhibidores sobre la secreción gástrica, la mejor conocida es la enterogastrona, se produce en el intestino delgado por la presencia de sustancias grasas en el duodeno, y actúa en el estómago inhibiendo sus movimientos peristálticos y la secreción de ácido clorhídrico. La enterogastrona no está claramente definida desde el punto de vista químico. (7, 16)

## Histología y Anatomía Gástrica.

Se distinguen en el estómago tres áreas con estructuras histológicas diferentes; la región del cardias, regiones del cuerpo y del fondo, ambas con idéntica estructura y, finalmente, la región pilórica. (Fig. 1).

En todas estas regiones, el revestimiento epitelial superficial es el mismo y está constituido por células mucosas prismáticas. La superficie interna del estómago está caracterizada por la presencia de invaginaciones del epitelio de revestimiento dentro de la lámina propia, formando depresiones microscópicas llamadas fosetas gástricas. Toda la lámina propia del estómago está ocupada por un número considerable de pequeñas glándulas que se abren en el fondo de estas fosetas. Las tres regiones del estómago ya mencionadas se caracterizan por poseer glándulas gástricas con estructura que difiere según la región. Las fosetas gástricas, por el contrario, tienen siempre la misma estructura en todas las partes del estómago. Las glándulas gástricas se localizan siempre en la lámina propia, nunca pasan de la muscular de la mucosa. La lámina propia del estómago está constituida por tejido conjuntivo laxo, entremezclado con fibras musculares lisas e infiltrado por células linfoides.

La región del cardias está constituida por una estrecha faja de mucosa, dispuesta circularmente y localizada en la transición entre el esófago y la región fúndica. La lámina propia presenta glándulas tubulosas simples o ramificadas. La porción terminal de estas glándulas está frecuentemente enrollada. Sus células secretoras son mucosas y, con frecuencia, la luz de las glándulas es amplia.

La región del cuerpo y del fondo presenta lámina propia completamente ocupada por un tipo característico de glándula tubulosa ramificada (g. fúndica), que tiene estructura diferente a lo largo de sus diversas porciones.

Se distinguen de estas glándulas tres regiones: istmo, cuello y base (fig. 1). Están formadas por 5 tipos diferentes de células que son: a) Células mucosas del istmo. b) Células parietales u oxínticas. c) Células mucosas del cuello. d) Células cimogénicas. e) Células argirófilas.

Las células parietales se encuentran principalmente en la región del cuello. La secreción de estas células está controlada por diferentes mecanismos. Uno de ellos actúa a través de terminaciones nerviosas colinérgicas. La histamina y un polipéptido llamado gastrina, ambos presentes en la mucosa gástrica, también actúan estimulando activamente la producción de ácido clorhídrico.

La región pilórica presenta fosetas muy profundas en las cuales se abren glándulas tubulosas simples o ramificadas. En esta región se produce la gastrina que estimula la secreción de las células parietales.

Las otras capas del estómago son:

Capa muscular de la mucosa. Es relativamente gruesa y está constituida por dos o tres capas de músculo liso. En dirección a la luz del órgano, parten de la muscular de la mucosa fibras lisas que penetran en la lámina propia; cuando se contraen, forman pliegues en la superficie interna del estómago.

Submucosa. Está constituida por un tejido conjuntivo rico en vasos sanguíneos y linfáticos, y se presenta infiltrada por células linfoides y mastocitos.

Capa muscular. Está formada por fibras dispuestas en espiral y orientadas en tres direcciones diferentes; la capa externa es longitudinal; la media, circular y la interna oblicua.

Capa serosa. Es delgada y está cubierta por mesotelio.

El estómago del hombre y el de la rata tienen forma muy parecida, pero la distribución de los epitelios difiere entre ellos. (9, 18)

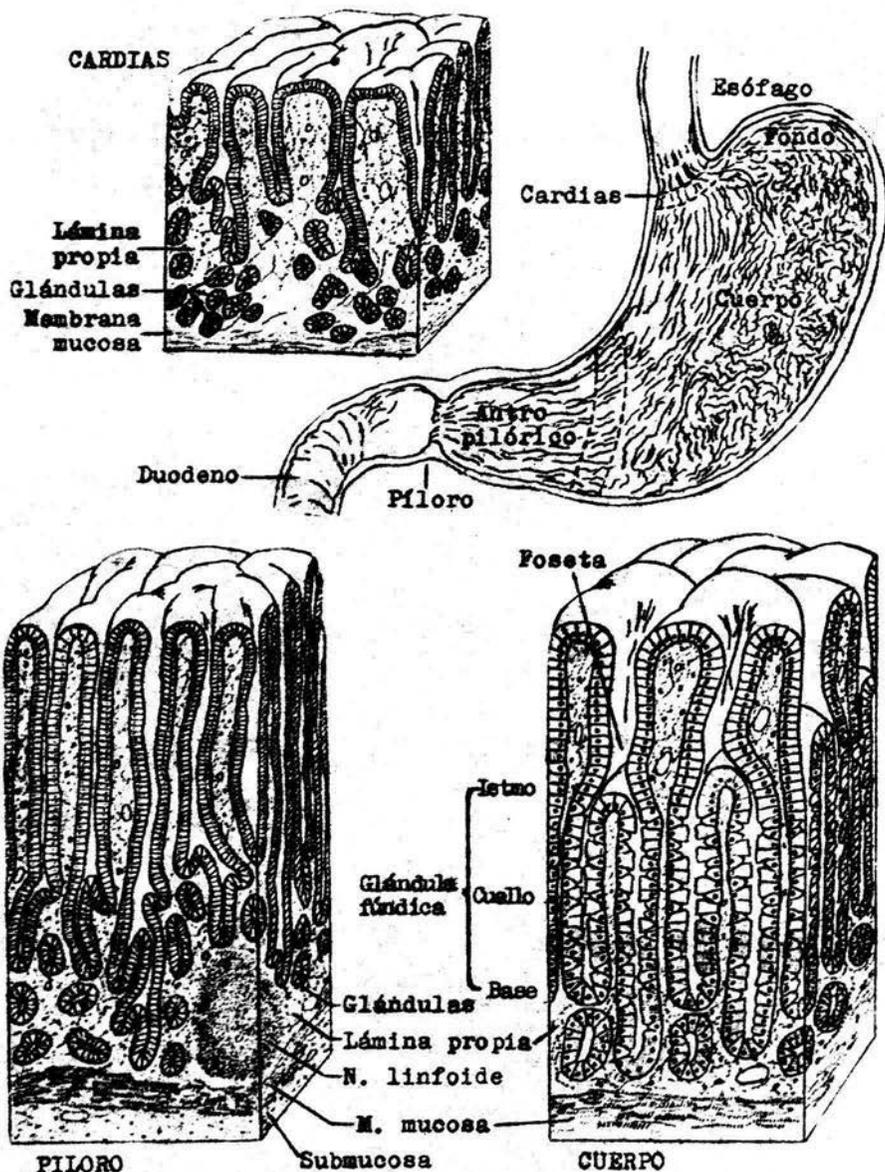


Fig. 1. Dibujo de las porciones del estómago y estructura de las partes componentes (Junqueira, 1973).

De forma particular el estómago de la rata está constituido por dos diferentes partes:

La parte proximal, conocida como rumen o estómago anterior. Es blanco y de apariencia transparente, debido a que posee una pared delgada y carente de vasos sanguíneos, presenta una mucosa de tipo esofágico y forma un distintivo saco craneodorsal, o parte proventricular.

La parte distal del estómago constituye gruesamente - las tres quintas partes del órgano, cuando no se encuentra distendido, tiene una apariencia de color rosa similar a la del intestino, es vascular tanto como glandular y contiene glándulas antrales y fúndicas, éste es el estómago verdadero. (5)

## Tipos Principales de Fármacos que Influyen en la Secreción Gástrica.

### 1.- Fármacos de Acción Antimuscarínica.

Inhiben las acciones de la acetilcolina (AC) sobre los efectores autónomos inervados por nervios colinérgicos post ganglionares y también sobre los músculos lisos que carecen de inervación colinérgica; esto es: antagonizan las acciones muscarínicas de la acetilcolina. Como las acciones principales de este grupo de fármacos son semejantes a las del mejor conocido de ellos, la atropina (fig. 2), también se les llama atropínicos. Han recibido así mismo los nombres de antiparasimpáticos, anticolinérgicos, colinolíticos, parasimpatolíticos, antiespasmódicos y espasmolíticos. La mayoría de estos términos son confusos o poco descriptivos.

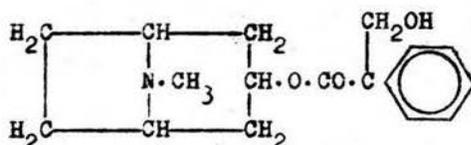


Fig. 2. Estructura química de la atropina.

Al administrar atropina, la secreción gástrica disminuye de volumen y contenido ácido total, pero esta reducción sólo es notable cuando se administran dosis relativamente grandes a animales de experimentación. La secreción gástrica en el hombre no se altera con dosis convencionales, las dosis deben darse generalmente en cantidades de 1 mg. o más, causando invariablemente sequedad bucal, aumento de frecuencia cardíaca, perturbaciones oculares y otros efectos secundarios. La secreción gástrica durante las fases psíquicas y gástricas se reduce pero no queda abolida. El volumen de ácido se reduce generalmente pero la concentración no disminuye.

nuye necesariamente. La atropina en dosis tóxicas causa fuerte excitación del bulbo raquídeo y de los centros cerebrales superiores, que produce inquietud, irritabilidad, desorientación, alucinaciones o delirio. Con dosis aún mayores, la estimulación puede ir seguida de depresión, sobreviene el coma y, por parálisis bulbar, la muerte.

2.- Fármacos antihistamínicos o antagonistas de la histamina.

Se dividen en antagonistas de receptores  $H_1$  y  $H_2$  de la histamina. Por lo que respecta a la secreción gástrica de ácido, sólo los antagonistas  $H_2$  producen inhibición.

El primer fármaco del cual se informó que tenía actividad potente de bloqueo  $H_2$  fué la burimamida. La utilidad del compuesto se ve limitada por la absorción bucal escasa. Ello motivó el descubrimiento de un congénere denominado metiamida. Por desgracia, en los primeros informes se advirtió que la metiamida producía agranulocitosis, con frecuencia suficientemente alta para limitar su ensayo clínico en el ser humano. (6) Más recientemente se descubrió otro agente bloqueador de los receptores  $H_2$  llamado cimetidina (fig. 3), que es un potente inhibidor de todas las fases de la secreción fisiológica ácida del estómago. En el hombre una sola dosis (300 mg.) inhibe la secreción basal (de ayuno) y también la secreción inducida por alimentos sólidos o líquidos, por peptona, distensión fúndica, pentagastrina, betanecol, insulina y cafeína. Se debe destacar que este espectro incluye la fase cefálica o vagal.

La cimetidina reduce el volumen del jugo gástrico secretado y su concentración en iones de hidrógeno.

Normalmente, la cimetidina es bien tolerada, y sus efectos secundarios son infrecuentes y en general menores. Incluyen cefalea, mareos, fatiga, mialgias, constipación o diarrea y erupciones cutáneas. A veces hay elevación de la

concentración plasmática de creatinina o de la actividad de la aminotransferasa. Pese a la poca penetración en el SNC - se ha encontrado disfunción neural, particularmente con dosis altas en pacientes ancianos y asociada a deterioro de la excreción renal. Los efectos incluyen confusión, habla farfullante, delirio, alucinaciones y coma. También se ha observado fiebre. Si se continua su uso por más de un mes, puede ocasionar: ginecomastia con hipersensibilidad y algunas veces galactorrea.

Antagonistas de receptores  $H_2$ :

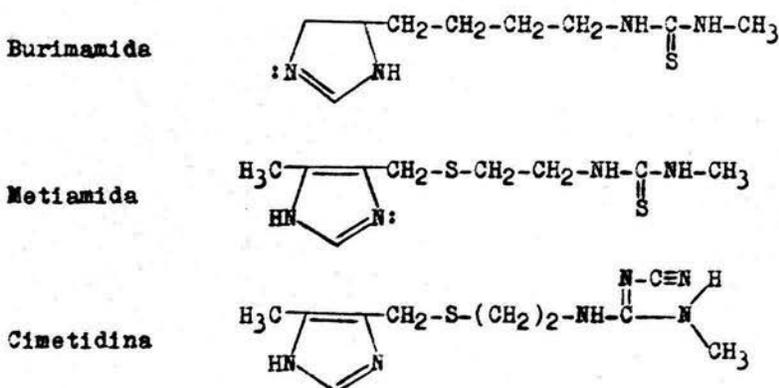


Fig. 3. Fórmulas estructurales de los antagonistas de receptores  $H_2$ .

3.- Fármacos de acción tópica o de uso local.

Los antiácidos de uso común, contienen una fracción básica débil. Las bases más débiles, como los diversos com---

puestos de oxialuminio, apenas logran elevar el pH del contenido estomacal por encima de 4, algunos no más de 3, en tanto que las bases medianamente fuertes, como el bicarbonato sódico e hidróxido de magnesio, pueden elevar el pH a casi 9 aunque en la práctica no suelen llegar a tanto.

Se dividen en dos tipos:

Antiácidos de acción general y antiácidos de acción local.

Un antiácido de acción general o absorbible, produce alcalosis metabólica, porque la fracción catiónica no forma compuestos básicos insolubles en el intestino. Un compuesto de este tipo, aun administrado en dosis que sólo neutralizan parcialmente el contenido gástrico, altera al equilibrio acidobásico de los líquidos orgánicos y predispone a la nefrolitiasis fosfática.

Un antiácido de acción local o no absorbible, es aquel cuya fracción catiónica forma en el intestino compuestos básicos insolubles que no son absorbidos. Neutralizan el contenido gástrico sin provocar alcalosis.

Los efectos secundarios dependen del tipo de sustancia que se administre, por ejemplo:

Hidróxido de aluminio. En algunos enfermos al tomar el gel sufren náuseas y vómitos. Tiene efecto extrínseco. Se han señalado varios casos de obstrucción intestinal causados por una masa voluminosa de sangre coagulada e hidróxido de aluminio. La misma complicación puede producirse con mezclas que contengan hidróxido de aluminio.

Carbonato cálcico. Los efectos extrínsecos y el sabor terroso son molestos en la práctica clínica. La liberación del bióxido de carbono en algunos pacientes provoca eructos y a veces náuseas. En ocasiones hay hipercalcemia con calcificación metastática, la alcalosis, calcinosis (que incluye nefrocalcinosis) y la azoemia que pueden aparecer en el curso de un tratamiento crónico, especialmente si el carbonato

cálcico se asocia con la administración de leche y crema - (síndrome lácteo-alcalino). Las afecciones renales, las hemorragias gastrointestinales, el vómito o la espiración del contenido gástrico predisponen a éste síndrome.

Hidróxido magnésico (leche de magnesia). El uso prolongado en algunos enfermos produce un efecto laxante molesto. Aunque se clasifica como antiácido no absorbible, puede absorberse de 5 a 10 por 100 del magnesio; la retención del magnesio absorbido puede causar trastorno neurológico, neuromuscular, cardiovascular e incluso muerte en sujetos con insuficiencia renal.

La presencia de un antiácido en el contenido estomacal aumenta el volumen del jugo gástrico secretado y la producción de ácido clorhídrico. Todavía no ha sido posible aclarar si éste efecto es puramente una función del pH siendo, en lo demás, independiente del antiácido, o si se debe a una acción más directa. (6)

Descripción Botánica.

Juliania adstringens Schlecht. Linnaea 17: 746. 1843, pertenece a la familia de las Julianiaceas, de la que sólo se conoce un género con cuatro especies.

Sinonimia. Amphipterygium adstringens (Schlecht) Schiede; Schlecht. Linnaea 17: 635. 1843. Y además Hypopterygium adstringens Schlecht. Linnaea 17: 635. 1843. (22)

Nombres comunes: (13)

Cuachalalá, Cuachalalate. Del náhuatl cuachalalatl, nombres más usados en toda su área de distribución.

Macerán	Guerrero.
Mapiceran	Jalisco.
Maticeran	Michoacán.
Matixeran	Lengua tarasca, Michoacán.
Volador	Puebla.
Yala-guitu	Lengua zapoteca, región del Ismo, Oaxaca.
Muaxalaxlitli	Náhuatl, Tepoztlán, Morelos.

Es un árbol de 4 a 8 m. de altura, con el tronco generalmente torcido, con pocas ramas gruesas, ascendentes y torcidas, de ramificación simpodial (tipo Tabebuia), con copa aplanada.

La corteza externa es lisa con grandes escamas engrosadas y suberificadas, la parte lisa de la corteza tiene una coloración que va de moreno grisácea a gris plomiza, con numerosas lenticelas protuberantes, redondas y pálidas. La parte interna de la corteza es de color crema rosado a rosado, fibrosa, con un exudado blanco cremoso, extremadamente astringente y de olor picante, el grosor total de la corteza es de 10 a 20 mm. sin incluir las escamas.

La madera es de albura de color crema claro a crema rosado con olor picante y sabor astringente, vasos grandes, -

muy numerosos, dispuestos en líneas tangenciales, la consistencia de la madera es esponjosa.

Las ramas jóvenes son ligeramente escamosas, con grandes cicatrices de hojas caídas, con abundantes lenticelas - suberificadas y prominentes, pubescente cuando jóvenes, glabras con la edad.

Las hojas poseen yemas de 3 mm. de largo, obtusas, desnudas, amarillentas, muy pubescentes. Estípulas de 5 mm. de largo, lanceoladas. La disposición de las hojas es espiral, aglomeradas en las puntas de las ramas, imparipinadas, de 6 a 13 cm. de largo incluyendo el pecíolo, compuestas por 3 a 5 folíolos opuestos y sésiles de 2.5 X 1.3 a 7 X 4.5 cm., - con el folíolo terminal más grande; ovados o elípticos, con el margen crenado, ápice agudo, base aguda u obtusa: verde opacos amarillentos en el haz, verde grisáceos en el envés, tomentosos en ambas superficies, más densamente en el envés; raquis tomentoso y pulvinado en la base.

Los árboles de esta especie pierden la hoja durante seis meses desde noviembre hasta mayo.

Es una especie dióica, las flores masculinas se localizan en panículas aglomeradas en las axilas de las hojas nuevas, hasta de 15 cm. de largo, tomentosas; flores sésiles o sobre pedicelos hasta de 3 mm. de largo, actinomorfas, de 3 a 4 mm. de diámetro; perianto de 5 a 7 segmentos, de 1.5 a 2 mm. de largo, lineares, agudos, tomentosos; estambres - de 5 a 7 de 1 a 1.5 mm. de largo, con el filamento muy corto, la antera oblonga y tomentosa; ovario ausente. Las flores femeninas se encuentran solitarias en las axilas de las hojas nuevas, en pedúnculos aplanados a alargados de 1 cm. de longitud y 3 a 4 mm. de ancho, tomentosos; receptáculo - globoso de 3 mm. de largo, con 5 diente-cillos agudos, conteniendo un ovario de dos carpelos semiunidos, semiinferos, - uniloculares, pubescentes; estilo grueso de 2 mm. de largo, con tres ramas estigmáticas recurvadas de 3 mm. de largo; -

estilo y estigmas pubescentes. Florece de mayo a julio.

Los frutos son unas nueces abultadas con estigmas persistentes, sobre los pedicelos aplanados y acrescentes hasta formar una especie de ala, de 3 a 4 cm., incluyendo el ala, moreno amarillentas o moreno rojizas, con una fina nervación conspicua, glabras. Contienen 1 ó 2 semillas muy aplanadas de 5 mm. de largo. (Fig. 4).

Se encuentra restringida en la vertiente del Pacífico, desde Nayarit, pasando por Michoacán, Morelos, Puebla, hasta Oaxaca, incluyendo la cuenca del Río Balsas. Es una especie dominante de las Selvas Bajas Caducifolias inermes, generalmente asociadas con diversas especies de Bursera y Pseudosmodingium perniciosum Engl. Puede progresar muy bien en zonas sujetas a incendios periódicos.

Su madera no recibe usos comerciales.

La corteza se ha utilizado en polvo como "antihumo----ral"\* . En forma de extracto acuoso para lavar heridas y como astringente. El extracto acuoso se ha utilizado por vía oral para endurecer las encías; como antidiarreico; en el tratamiento de la fiebre tifoidea; como anticanceroso, especialmente en el cáncer del estómago y para curar la úlcera estomacal. (12, 14, 15)

A este respecto se ha reportado su uso en la medicina popular, durante varios siglos y en diversas regiones, ya sea por autoexperiencia, observación directa por persona no calificada o por información oral de terceras personas, Sin embargo, en la actualidad no existen estudios con base científica, que apoyen y justifiquen dichos usos. (4)

\* Fam. Que combate sudor y pus.

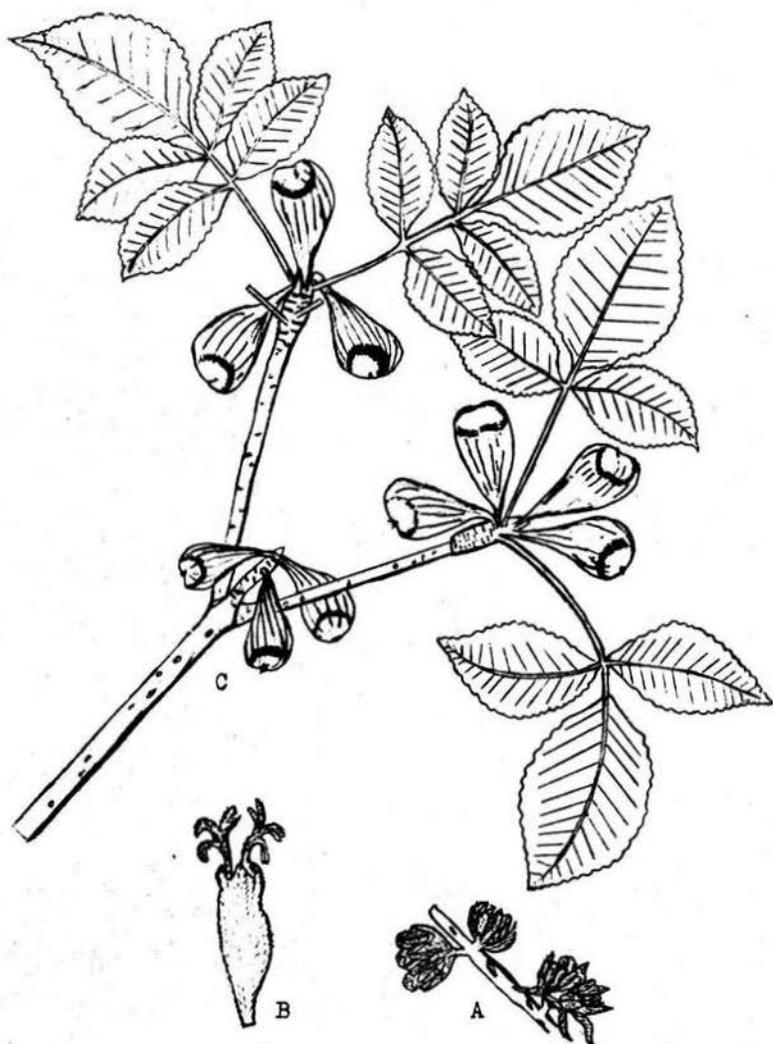


Fig. 4. Juliania adstringens. A. flores masculinas;  
B. flor femenina; C. rama con frutos.

#### OBJETIVOS.

1.- Aislar y purificar el principio activo antiulcerogástrico de Juliania adstringens.

2.- Probar el efecto antiulcerogástrico, en rata, de la fracción pura de J. adstringens.

#### HIPOTESIS.

Por lo antes expuesto, en la introducción y la revisión bibliográfica, se pensó que J. adstringens podría contener algún principio activo que contribuyera al tratamiento de la úlcera gástrica.

## METODOLOGIA.

### 1. Pruebas Preliminares.

La planta se colectó en el Estado de Morelos y se identificó en la ENEP Iztacala.

Para verificar si el cocimiento acuoso de la planta contribuía realmente en el tratamiento de la úlcera gástrica, se utilizó un método de cernimiento farmacológico, basado en el Principio de Selye, <sup>(1, 3)</sup> que consiste en provocar la úlcera gástrica mediante un mecanismo de stress.

Este modelo farmacológico se probó experimentalmente antes de ser aplicado, para constatar su eficacia. Con la observación macro y microscópica de las úlceras formadas en la pared gástrica, quedó demostrada su utilidad.

Se trabajó con 20 ratas macho Wister con un peso promedio de 150 g.

A cada rata se le sujetaron las 4 patas con tela adhesiva, posteriormente cada animal fué enrollado en tela de alambre y finalmente se colocaron mediante una pinza de refrigerante a un soporte metálico, permaneciendo así, sin agua, sin alimento y bajo la influencia de la luz de una lámpara eléctrica de 100 w., durante 24 hs., para producirles un intenso stress y con ello la formación de varias úlceras gástricas.

Después de transcurridas las 24 hs., se agruparon lotes de 5 ratas cada uno, a quienes se les volvió a alimentar; cada grupo de ratas quedó en una jaula transparente de poliestireno, de 50 X 30 cm., con tapa de tela de alambre en cuyo extremo posee una depresión para depositar el alimento; los lotes fueron numerados. Al lote No. 1 sólo se le administró agua destilada y actuó como testigo, a los lotes 2, 3 y 4 se les aplicó por vía oral diferentes concentracion

nes del extracto acuoso obtenido de J. adstringens.

Para el lote 2 se pesaron 6.25 g. de la planta, los - que se dejaron hervir en 100 ml. de agua, durante 10 mins.

Para el lote 3 la concentración se obtuvo de 12.5 - g/100 ml. de agua. El cocimiento del lote 4 se preparó con 25 g/100 ml. de agua, todos hirvieron el mismo tiempo.

La administración de las soluciones acuosas, fué cada 24 hs. durante un lapso de 10 días, al término de ese tiempo los animales se sacrificaron.

#### A. Protocolo del Estudio Histopatológico.

Cada rata muerta se sujetó a la tabla de disección con la región ventral hacia arriba.

La disección se inició abriendo la región abdominal, - cortando en primer lugar la piel desde la sínfisis del pubis al apéndice xifoides, llegando hasta el menton, siguiendo esta misma trayectoria, se bisectó la pared muscular; la siguiente línea de disección se realizó del cóndilo del fémur derecho al del izquierdo, pasando por la sínfisis púbica, quedando perpendicular a la anterior; el siguiente plano de disección quedó, también, perpendicular al primero, y se hizo a nivel de las costillas flotantes, de derecha a izquierda; la cuarta línea de disección se efectuó, de una - clavícula a otra, pasando sobre la horquilla humeral.

Una vez que estuvieron expuestos los órganos del animal, se observaron "in situ" para detectar cualquier anomalía presente, pues en caso de existir alguna se tomaría - la muestra correspondiente. En seguida se prepararon dos - frascos, en uno se depositaban los cortes de los órganos - del lado derecho y en el otro los del lado izquierdo del - cuerpo, junto con los órganos impares y con las muestras de piel.

Las muestras tomadas del intestino delgado, grueso; - del hígado, pulmón, páncreas, cerebro y cerebelo, se les - practicó la disección en sus ejes mayores. El estómago se - extrajo y se abrió por su curvatura mayor, extendiéndose so - bre una placa de cera de 4.5 x 7 cm. y sujetándolo con alfi - leres entomológicos, colocando la placa en un vaso de preci - pitados con formol al 8 %, mismo que se utilizó para fijar los demás órganos.

#### B. Proceso Histológico.

El tejido previamente fijado se enjuagó una hora con - agua corriente.

##### a) Deshidratación e inclusión.

La deshidratación se hizo pasando el tejido en solucio - nes de alcohol a concentraciones de 60°, 70°, 80°, 96°, pa - ra continuar con alcohol absoluto y por último en cloroformo.

Posteriormente, se colocó cada muestra de tejido en - cápsulas metálicas y se incluyeron en parafina (Represa) a una temperatura de 58°C - 60°C, dando determinado tiempo a cada tejido, al terminar se sacaron de las cápsulas metáli - cas y los tejidos se transportaron a la platina para inclu - sión, dejando el tejido en los bloques durante 18 hs. en re - frigeración.

##### b) Corte, Tinción y Montaje.

Se hicieron los cortes en el microtomo (British Ameri - can Op. Mod. 820) de 4 y 5 micras de grosor cada uno; se ex - tendieron en baño de flotación con gelatina (Difco) y se co - locaron los tejidos en cada portaobjetos, en serie de tres y se pasaron a la platina caliente durante 15 a 20 mins.

Se colocaron los tejidos ya fijados a los portaobjetos en cajas de vidrio para la tinción.

La tinción se realizó empleando la siguiente técnica:

Desparafinar: xilol	-----	2 pasos	-----	5 mins.
Alcohol absoluto	-----	" "	-----	3 "
" 96°	-----	" "	-----	" "
" 80°	-----	" "	-----	" "
" 70°	-----	" "	-----	" "
Agua corriente	-----	varios cambios.		
Hematoxilina de Harris	-----	3 pasos	-----	5 mins.
Agua corriente	-----	varios cambios.		
Alcohol ácido	-----	paso rápido.		
Agua corriente	-----	1 paso	-----	5 mins.
Eosina alcohólica	-----	" "	-----	1 min.
Alcohol 96°	-----	2 pasos	-----	3 mins.
" absoluto	-----	" "	-----	" "
Xilol	-----	" "	-----	5 "

El montaje fué con resina y se observaron las preparaciones en el microscópio óptico (Reichert Austria, Nr. 353 552).

## 2. Extracción Química.

Con la metodología empleada se obtuvo actividad antiulcerogástrica, por parte del cocimiento de J. adstringens, - sin registrar alteraciones histológicas en los órganos vitales de las ratas tratadas.

Estos resultados motivaron el trabajo químico para tratar de aislar el ó los compuestos responsables del efecto antiulcerogástrico observado, procediéndose de la siguiente manera:

Se tomaron 4 muestras de 20 g. de la corteza de la planta en cuestión, cada muestra se mantuvo a temperatura de reflujo durante 4 hs., con un disolvente distinto, que fueron; etanol, acetona, benceno y acetato de etilo.

Cada extracto se probó usando el modelo de inducción de la úlcera gástrica mediante stress, antes mencionado.

Se trabajo con 5 lotes de 5 ratas macho cada uno, un lote se dejó como testigo y a los otros cuatro se les dió oralmente, un extracto diferente en solución acuosa. Al igual que en las pruebas preliminares, los diferentes extractos de cuachalalate en solución acuosa se administraron mediante una cánula por vía oral, 1 ml. cada 24 hs. durante un lapso de 10 días. Al término de ese tiempo los animales se sacrificaron, en una cámara con éter etílico y se observó el grado de lesión del epitelio y de la mucosa gástrica.

El extracto que ocasionó mayor porcentaje de cicatrización fué el de acetato de etilo, razón por la que se utilizó 10 Kg. de la corteza de J. adstringens, los que se dejaron a temperatura de reflujo, durante 48 hs., usando como disolvente acetato de etilo. Posteriormente el extracto se filtró y se llevó a sequedad con presión reducida, obteniéndose un producto siruposo. Este se extrajo con benceno en caliente. El extracto bencénico se cromatografió en cromatofolios de silicagel AL 60, placa fina de 0.2 mm. de espesor,

para que de acuerdo con el coeficiente de partición, encontrar el eluyente adecuado, el que en este caso fué: cloro--formo-acetato de etilo, en una proporción 9:1, con éste elu yente el extracto bencénico se corrió en dos columnas secas de 2 m. de long. usando como soporte; sílica gel de 230 ma llas.

De estas columnas se obtuvieron 9 fracciones diferen--tes, de las que sólo 5 presentaron actividad y fueron; la - 1, 2, 4, 5 y 7. Estas fracciones se extrajeron nuevamente - con etanol en caliente y agitación constante, se dejaron en reposo a temperatura ambiente, obteniéndose de cada una de las fracciones unos cristales de color amarillo claro. Los cristales de cada fracción se sometieron a cromatografía de capa fina dando como resultado el mismo Rf. por lo cual se juntaron.

Estos cristales se disolvieron en cloroformo caliente y después la solución se filtró y dejó en reposo a tempera- tura ambiente, obteniéndose una subetancia, la que nuevamen te se disolvió en acetato de etilo, para dar como resultado final un compuesto blanco y cristalino, del que se determi- nó: su punto de fusión; su pureza, mediante cromatografía - en capa fina y cromatografía líquida de alta presión; su - rendimiento y su rotación óptica. Así mismo, se trabajó con espectrofotometría: ultravioleta, infrarroja, de resonancia magnética nuclear y espectro de masas. (Los datos obtenidos se anotan en los resultados).

### 3. Desarrollo del Modelo Farmacológico para Medir Cualitativa y Cuantitativamente la Actividad - Antiulcerogástrica.

El modelo farmacológico empleado hasta el momento, requiere una gran cantidad de substancia, por la administración continua durante 10 días. Debido al bajo rendimiento químico ya no fué posible seguir empleando éste método, por lo que se recurrió al modelo farmacológico de Mc Coll, (25) procediendo de la siguiente forma:

Se tomaron 4 grupos de 5 ratas Winstar, con un peso promedio de 180 g. para cada nivel de dosis. Se dejaron en ayuno durante 72 hs., en jaulas metálicas, cuyo piso tenía una abertura de malla de 1 X 2 cm. para permitir la salida del excremento y evitar la coprofagia. En el transcurso de las 72 hs. sólo se le dejó tomar agua.

Al terminar el tiempo de ayuno se preparó el material necesario para la intervención quirúrgica, consistente en:

Una tabla de disección de 30 X 25 cm. con 4 clavos, uno en cada extremo, a los que mediante hilo cañamo se amarraría cada pata del animal; se dispuso además, de algodón; rastrillo desechable Gillet Trac II; embudo con algodón pegado en el centro e impregnado con éter para ser utilizado como cámara de anestesia de cielo abierto; frasco con algodón, también humedecido en éter, que funcionó como cámara cerrada de anestesia; jeringa con xilocaína; solución salina; benzal; agua jabonosa; hilo y aguja para suturar.

Por otra parte, se prepararon las 4 substancias diferentes que se aplicarían. Previamente se pesaron en la balanza analítica las cantidades que se utilizarían en esa sesión, dejándose cada una en un sobre debidamente etiquetado.

Para disolver la cimetidina y la atropina, se empleó agua destilada.

Por lo concerniente a la fracción pura extraída de J.

adstringens (triterpeno), en primer lugar se trató de solubilizarlo en agua destilada fría como en caliente, pero no fue posible lograrlo, por lo que se optó por efectuar una suspensión con aceite comestible puro de cartamo, para de esta forma aplicarlo.

Las vías de administración fueron oral e intraperitoneal.

Las ratas control fueron inyectadas o sondeadas, dependiendo del experimento, igual que a las demás ratas tratadas, sólo que a las ratas control únicamente se les administró aceite comestible.

El volumen de agua destilada de las soluciones de atropina y cimetidina, el de aceite de la suspensión del triterpeno y el de las ratas control tuvo una proporción de 2 ml/Kg. de peso del cuerpo, éste volumen se aplicó por vía intraperitoneal, para la vía oral el volumen fué triplicado.

Para las inyecciones intraperitoneales de cimetidina y atropina se emplearon agujas de 25 X 16 mm. (5/8) con jeringas de 1 ml., y para las de control-aceite y triterpeno-aceite se usaron jeringas de 1 ml. con agujas de 20 X 20 mm.

Para la administración oral se ocuparon jeringas y agujas semejantes a las de la vía intraperitoneal, conectadas a una delgada cánula de 1 mm. de diam. X 10 cm. de largo.

Las dosis se aplicaron de acuerdo al peso corporal de cada rata después del ayuno.

Cada animal se anestesió colocándolo en la cámara con éter, después se le amarró a la tabla de disección, en posición de decúbito dorsal, se le humedeció el costado ventral izquierdo, se rasuró y practicó una incisión de 3.5 cm., se localizó el píloro y se ligó con hilo delgado. Al terminar, se suturó por planos la región, impregnando el área con xilocaína.

Durante la operación, el embudo con éter se dejaba 3 minutos sobre la cabeza de la rata y se retiraba 1 minuto.

Posteriormente, se aplicó la inyección intraperitoneal, administrando la mitad de la dosis total, la otra mitad fué inyectada 4 hs. más tarde quedando la rata viva otras 4 hs., durante ese tiempo se le dejó reposar en una jaula de poliestireno, sin aserrín, sin agua, sin alimento y con una lámpara de 60 w. para proporcionarle calor, en estas condiciones se observó su recuperación.

Para la vía de administración oral, se aplicó una sólo dosis, media hora antes de ligar el píloro.

Una hora antes de sacrificar a los animales, se preparó el material que se utilizaría para la segunda parte de este ensayo, que fué:

Tabla de disección, trozos de hilo cañamo, cubreboca, guantes elásticos, estuche de disección, cajas de Petri, - probetas graduadas de 10 ml., pipetas de 1, 5 y 10 ml., buretas de 50 ml., centrífuga, bolsas de polietileno para desecar a las ratas muertas, cámara de cristal con éter, vasos de precipitados de 200 ml., placas de parafina de 4.5 X 7 cm., matraz con 2000 ml. de agua destilada, solución salina, formaldehído al 8 %, fenolftaleína como indicador, solución de hidróxido de sodio 0.01 N. (Laboratorios Sigma), parafilm "M" y maskintapa.

Ocho horas después de la ligadura se sacrificó cada una de las ratas en una cámara con éter, al sacarlas se les tomó de la piel a nivel de la nuca para no derramar el contenido líquido estomacal. En seguida se colocó sobre la tabla de disección en decúbito dorsal, inclinándola en un ángulo de 25° para mantener elevada la cabeza del animal.

Se abrió nuevamente la zona suturada y se ligó el cardias, cortando hacia el extremo superior, para poder extraer el estómago con todo y su contenido, mismo que se vertió en una probeta graduada de 10 ml., por medio de una incisión realizada en un extremo del saco craneodorsal ó parte proventricular del estómago. Partiendo de esa incisión -

se secciona el estómago sobre su curvatura mayor, en una caja de Petri se enjuaga con solución salina, se observa y se extiende perfectamente sobre una placa de parafina, sujetándolo con seis alfileres entomológicos. La placa de parafina se sumerge en un vaso de precipitados con 200 ml. de formaldehido al 8 %, cubriéndolo con parafilm "M" y rotulando el vaso con maskintape, anotando: fecha, número de rata, horas de ayuno, horas de ligado, sustancias y dosis administradas. Los estómagos fijados se procesarían posteriormente en el Laboratorio de Histopatología.

Después de medir el volumen líquido estomacal, se somete a centrifugación durante 5 mins. a 200 rpm., para librarlo de impurezas y se midió el sobrenadante, de este se tomó una alícuota de 1 ml. en 10 ml. de agua destilada (esto - cuando se colectaba más de 1 ml. de sobrenadante, ya que en algunos casos se obtenía menos de 1 ml. o nada de líquido - estomacal) la que se tituló con NaOH 0.01 N., empleando fenolftaleína como indicador, en cada titulación se anotaron los mililitros gastados de NaOH para que valiéndonos de la fórmula:  $V_1 N_1 = V_2 N_2$  (en donde V = volumen y N = normalidad), los datos con el número 1 corresponden a la alícuota del líquido estomacal y los datos con el número 2 al NaOH - 0.01 N., al despejar la incógnita tenemos:  $N_1 = \frac{V_2 N_2}{V_1}$ , calculando así el valor de la normalidad del volumen líquido - estomacal.

El volumen del fluido gástrico es expresado como mililitros por 100 gramos de peso del cuerpo.

El ácido libre se manifiesta como el número de mililitros de 0.01 N. de NaOH requerido para neutralizar 100 ml. de fluido. (25)

Nota: Al igual que el método anterior (pag. 22), el modelo farmacológico de Mc Coll se probó experimentalmente, antes de emplearlo.

4. Ensayos Farmacológicos para Demostrar la Actividad Antiulcerogástrica del Extracto Puro de Juliania - adstringens.

El primer ensayo fué para observar si el compuesto puro presentaba actividad. Para ello se emplearon 3 lotes de 4 ratas macho Winstar cada uno.

El lote 1 se designó control. Al 2 se le aplicó una dosis de 100 mg/Kg. de peso del cuerpo del animal, del triterpeno. Al lote 3 se le administró atropina a una dosis de 35 mg/Kg. de peso del cuerpo, con 8 hs. de ligado y por vía intraperitoneal.

El siguiente paso fué la comparación de diferentes dosis del compuesto puro, para encontrar la dosis mínima con actividad, cada administración se efectuó en dos dosis, con 8 hs. de ligado y por vía intraperitoneal.

Se dispusieron 6 lotes de 4 ratas macho cada uno, ordenados de la siguiente forma:

No. de lote.	Compuesto administrado	Dosis (mg/Kg)
1	Control	-
2	Triterpeno	100
3	"	75
4	"	50
5	"	25
6	"	5

Ahora ya con la dosis mínima a la que se obtuvo actividad por parte del triterpeno (ver tabla IV en resultados), se comparó dicha actividad a la de dos reconocidos agentes antiácidos como son: cimetidina, que es un agente bloqueador de los receptores H<sub>2</sub> de histamina en el estómago; y atropina, que es un agente de acción antimuscarínica que in

hibe las acciones de la acetilcolina sobre efectores autónomos innervados por fibras colinérgicas y postganglionares.

En esta sesión se emplearon 4 lotes de 5 ratas cada uno. El lote 1 fué control. Al lote 2 se le administró el triterpeno a una dosis de 50 mg/Kg. Al 3 se le dió cimetidina a una dosis de 50 mg/Kg. Al 4 se le dosificó 5 mg/Kg. de atropina. Cada dosis se administró en dos partes, por vía intraperitoneal y con 8 hs. de ligado.

Una vez que se probó la actividad de la sustancia pura aislada de la planta J. adstringens, por vía intraperitoneal, se procedió a constatar el efecto del triterpeno por vía oral en comparación al de cimetidina y al de atropina, a una dosis de 8 mg/Kg. para los tres compuestos.

Se emplearon 4 lotes de 5 ratas cada uno. Con 72 hs. de ayuno, 4 hs. de ligado y aplicando una sola dosis de la sustancia correspondiente, media hora antes de ligar las ratas.

Para darnos idea del tiempo de acción del triterpeno, en relación a cimetidina, atropina y un lote control, se diseñó un experimento en el que se tomaron 16 lotes de 5 ratas cada uno, de los cuales se designaron 4 lotes control, 4 para el triterpeno, 4 para cimetidina y 4 para atropina.

La administración fué mediante cánula por vía oral, en una sola dosis de 8 mg/Kg. aplicada media hora antes del ligar a las ratas.

Los organismos se fueron sacrificando a diferente tiempo después del ligado, como se indica a continuación:

El primer lote de cada grupo se sacrificó a las 2 hs. después del ligado.

El segundo lote de cada grupo se sacrificó a las 4 hs. después de la ligadura.

El tercer lote de cada grupo se sacrificó a las 6 hs. después del ligado.

El cuarto lote de cada grupo se sacrificó a las 8 hs.

después de la ligadura.

Para determinar la dosis que produce la muerte del 50 % de una población, es decir la  $DL_{50}$ ,<sup>(11)</sup> se utilizaron 25 lotes de 5 ratones macho cada uno, cepa CD 1, con 25 g. de peso promedio, a los cuales se les administró, mediante cánula por vía oral, diferentes dosis del triterpeno, partiendo de una dosis de 50 mg/Kg. de peso del cuerpo, aumentando gradualmente de 50 en 50 mg/Kg., hasta llegar a una dosis de 1,250 mg/Kg. de peso.

Los ratones se mantuvieron en observación durante 15 días. Al término de ese tiempo, se sacrificaron y se les practicó un estudio histopatológico, empleando la técnica histológica ya mencionada.

Los datos obtenidos en cada sesión experimental se anotaron en tablas, se sacaron los valores promedio y se elaboraron gráficas, que se pueden apreciar en los resultados.

## RESULTADOS.

En las pruebas preliminares de cernimiento con el cocimiento acuoso, realizadas con el método de inducción de la úlcera gástrica mediante stress, se observó que el lote 1 - (control) mostró un mayor grado de ligera y fuerte inflamación en comparación con los lotes a los que se les administró el cocimiento acuoso de J. asdtringens, que a 6.25 g/100 ml. de agua mostraron ya un 60 % de cicatrización total y a 12.5 g/100 ml. de agua, dieron como resultado un 100 % de cicatrización total. (Tabla 1)

En los ensayos realizados con los 4 diferentes extractos de etanol, acetona, benceno y acetato de etilo; se observó una mejoría gradual en los estómagos tratados de las ratas, ascendientemente conforme se mencionaron, obteniendo el menor porcentaje de cicatrización en las ratas dosificadas con la solución acuosa a base del extracto de etanol y una cicatrización del 100 % en las ratas tratadas con la solución acuosa del extracto con acetato de etilo. (Tabla II).

La sustancia blanquesina, que se aisló finalmente, - presentó un punto de fusión de 145 - 148°C. Con una pureza de 98 % y un rendimiento de 10 g. (0.1% del total). La rotación óptica de este compuesto es de - 49.69°. El espectro ultravioleta muestra un máximo de absorción a 215 nm. Los espectros: infrarrojo, el de resonancia magnética nuclear y el espectro de masas, nos indican que se trata de una sustancia del tipo de los triterpenos, actualmente se está trabajando en la elucidación de la estructura química de este compuesto.

Una vez que se aisló el compuesto puro (triterpeno) se procedió a realizar las pruebas farmacológicas correspondientes.

La tabla III pertenece al experimento realizado con 3 lotes de 4 ratas cada uno, para observar si el compuesto pu

TABLA I

Lote	Concentración	Observaciones
1	Control H <sub>2</sub> O destilada	Ulceras 60% con fuerte inflamación 40% con ligera inflamación
2	6.25 g/100 ml de H <sub>2</sub> O.	Ulceras 40% cicatrizadas parcialmente 60% cicatrizadas totalmente
3	12.5 g/100 ml de H <sub>2</sub> O.	Ulceras 100% cicatrizadas
4	25 g/100 ml de H <sub>2</sub> O.	Ulceras 100% cicatrizadas

TABLA II

Lote	Disolvente	Observaciones
1	Control	Ulceras 60% con fuerte inflamación 40% con ligera inflamación
2	Etanol	Ulceras 40% cicatrizadas parcialmente 60% cicatrizadas totalmente
3	Acetona	Ulceras 20% cicatrizadas parcialmente 80% cicatrizadas totalmente
4	Benceno	Ulceras 20% cicatrizadas parcialmente 80% cicatrizadas totalmente
5	Acetato de Etilo	Ulceras 100% cicatrizadas

TABLA III

Compuesto	Dosis (mg/Kg)	Fluido (ml/100 g)	Acido Libre (ml-base)
Control	-	3.518	360
Triterpeno	100	0.400	260
Atropina	50	0.550	75

Vía intraperitoneal, 8 hs. de ligado.

TABLA IV

Compuesto	Dosis (mg/Kg)	Fluido (ml/100 g)	Acido Libre (ml-base)
Control	-	3.699	733
Triterpeno	100	0.929	460
Triterpeno	75	1.630	533
Triterpeno	50	1.204	464
Triterpeno	25	3.030	653
Triterpeno	5	2.031	803

Vía intraperitoneal, 8 hs. de ligado.

ro presentaba actividad. De los 3 lotes el No. 1 se designó control. A el 2 se le administró el triterpeno a una dosis de 100 mg/Kg. de peso. Al 3 se le proporcionó atropina en una dosis de 50 mg/Kg. Con 72 hs. de ayuno, 8 hs. de ligado y por vía intraperitoneal.

En los resultados el valor del fluido de las ratas sometidas al tratamiento con el triterpeno es inferior al de las ratas control y muy semejante al de las ratas tratadas con atropina. Por lo que respecta al ácido libre, el valor aportado por las ratas dosificadas con el triterpeno es intermedio entre el de las ratas control, que es el más alto, y el de las ratas tratadas con atropina.

Debido a que los resultados anteriores fueron óptimos, se procedió a realizar un ensayo en el que 5 de 6 lotes de 4 ratas cada uno, se trataron con diferentes dosis del triterpeno, que fueron de 5, 25, 50, 75 y 100 mg/Kg. Con 72 h. de ayuno, 8 hs. de ligado y por vía intraperitoneal.

Tanto el valor del fluido como el del ácido libre de las ratas administradas con el triterpeno a dosis de 25 y 5 mg/Kg., fueron semejantes a los aportados por las ratas control. Las dosis a las que encontramos actividad fueron las de 100, 75 y 50 mg/Kg., por lo que tomamos como dosis mínima la de 50 mg/Kg. (Ver tabla IV).

Ahora ya con la dosis adecuada se comparó la actividad del compuesto en relación a la de cimetidina a una dosis de 50 mg/Kg. y de atropina a una dosis de 5 mg/Kg., agregando un lote control. Con 72 hs. de ayuno, 8 hs. de ligado y por vía intraperitoneal.

Como se observa en los resultados de la tabla V, los valores del fluido y del ácido libre son inferiores a los de las ratas control y superiores a los valores de cimetidina que a su vez son más elevados que los de atropina, notando por consiguiente, una mayor actividad por parte de atropina, después cimetidina, el triterpeno y quedando por últi

TABLA V

Compuesto	Dosis (mg/Kg)	Fluido (ml/100 g)	Acido Libre (ml-base)
Control	-	2.863	446
Triterpeno	50	1.577	397
Cimetidina	50	1.342	267
Atropina	5	1.208	245

Vía intraperitoneal, 8 hs. de ligado.

TABLA VI

Compuesto	Dosis (mg/Kg)	Fluido (ml/100 g)	Acido Libre (ml-base)
Control	-	1.267	550
Triterpeno	8	1.168	414
Cimetidina	8	0.788	745
Atropina	8	0.598	402

Vía oral, 4 hs. de ligado.

mo el lote control.

Después de confirmar la actividad antiulcerogástrica - del compuesto puro por vía intraperitoneal, se decidió probar el triterpeno por vía oral con una dosis a la que tanto cimetidina como atropina reportaban actividad<sup>(5)(25)</sup>, y que fué de 8 mg/Kg. Para lo anterior se dispusieron 4 lotes de 5 ratas cada uno. Con 72 hs. de ayuno, 4 hs. de ligado y - aplicando una sola dosis de la substancia correspondiente.

En los resultados se observó que el valor del fluido - que aportaron las ratas control es mayor que el observado - en las ratas dosificadas con el triterpeno, el cual es seguido en orden descendente por cimetidina y atropina. Por - lo concerniente al valor del ácido libre de las ratas administradas con el triterpeno, no tan sólo es inferior al de las ratas control sino también al de las de cimetidina y - muy cercano al de las de atropina. (Ver tabla VI).

Estos resultados nos motivaron a realizar un ensayo para darnos idea del tiempo de acción del triterpeno en relación con cimetidina, atropina y un lote control. Se diseñó un experimento en el que 16 lotes de 4 ratas cada uno, se organizaron de la siguiente forma: 4 lotes control, 4 para el triterpeno, 4 para cimetidina y 4 para atropina. La vía de administración fué oral y a una dosis de 8 mg/Kg., en - una sola dosis para todos los lotes en experimentación. Al control, como en los anteriores ensayos, se le dió aceite - comestible. (Tablas VII, VIII, IX y X).

El primer lote de cada grupo se sacrificó a las 2 hs. después del ligado, seguidas por el segundo lote a las 4 hs. después de la ligadura, el tercer lote a las 6 hs. después del ligado y el cuarto lote a las 8 hs. después de la ligadura.

Los lotes control mostraron una tendencia a aumentar - la cantidad del fluido y el ácido libre conforme aumenta el tiempo, teniendo su punto máximo de fluido a las 8 hs. en -

TABLA VII

Compuesto	Hs. de Ligado	Dosis (mg/Kg)	Fluido (ml/100 g)	Acido Libre (ml-base)
Control	2	-	0.563	583
Control	4	-	2.129	1183
Control	6	-	2.406	1027
Control	8	-	2.008	1117

Vía oral.

- Aceite.

TABLA VIII

Compuesto	Hs. de Ligado	Dosis (mg/Kg)	Fluido (ml/100 g)	Acido Libre (ml-base)
Triterpeno	2	8	0.331	436.7
Triterpeno	4	8	0.971	880
Triterpeno	6	8	1.052	843.3
Triterpeno	8	8	1.636	790

Vía oral.

Figura 1. Gráfica Control.

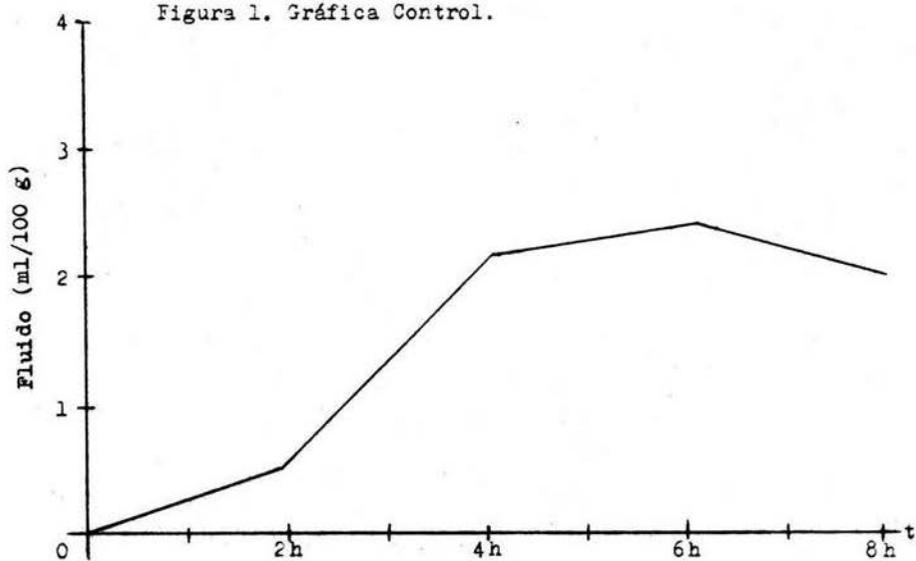


Figura 2. Gráfica Control.

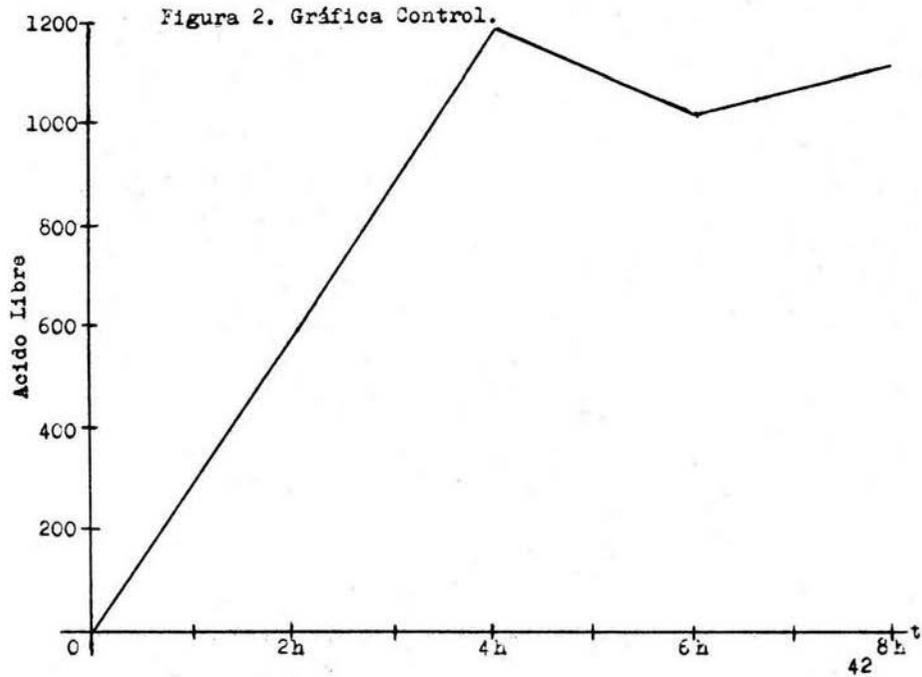


Figura 3. Gráfica Triterpeno.

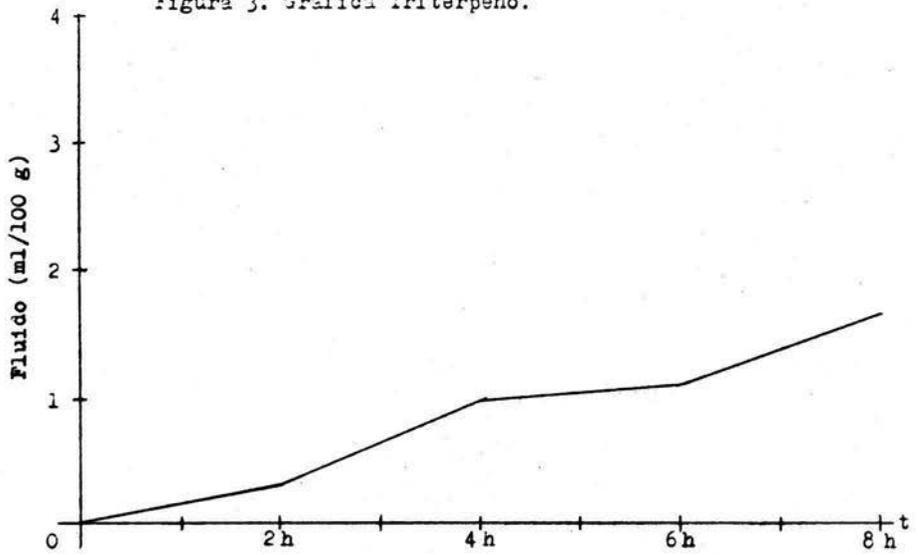


Figura 4. Gráfica Triterpeno.

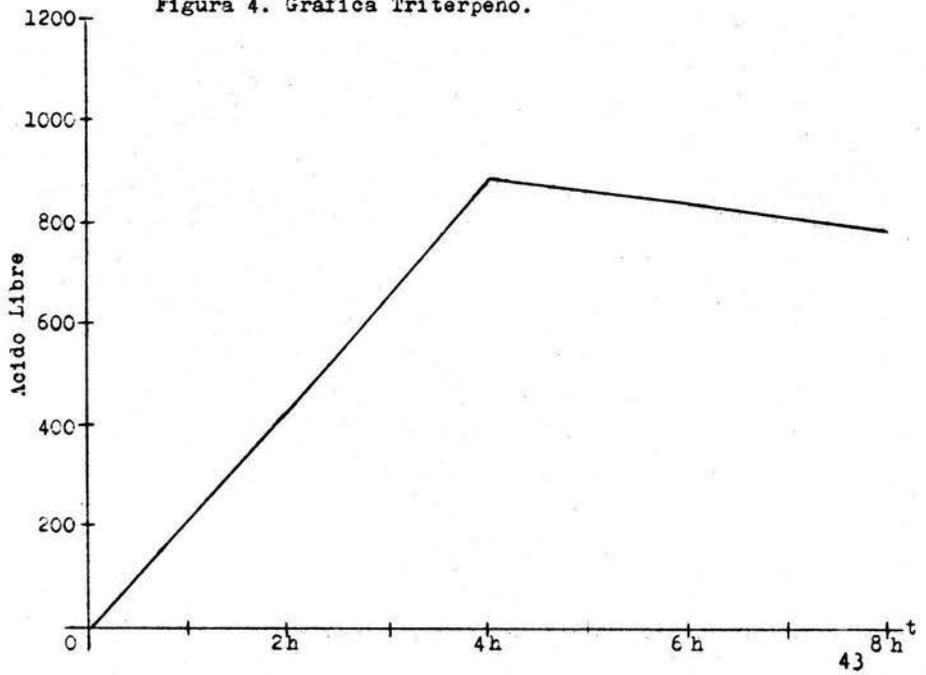


TABLA IX

Compuesto	Hs. de Ligado	Dosis (mg/Kg)	Fluido (ml/100 g)	Acido Libre (ml-base)
Cimetidina	2	8	0.162	792
Cimetidina	4	8	1.499	677
Cimetidina	6	8	2.040	950
Cimetidina	8	8	2.297	883

Vía oral.

TABLA X

Compuesto	Hs. de Ligado	Dosis (mg/Kg)	Fluido (ml/100 g)	Acido Libre (ml-base)
Atropina	2	8	0.154	714
Atropina	4	8	0.605	654
Atropina	6	8	1.438	910
Atropina	8	8	2.578	816

Vía oral.

Figura 5. Gráfica Cimetidina.

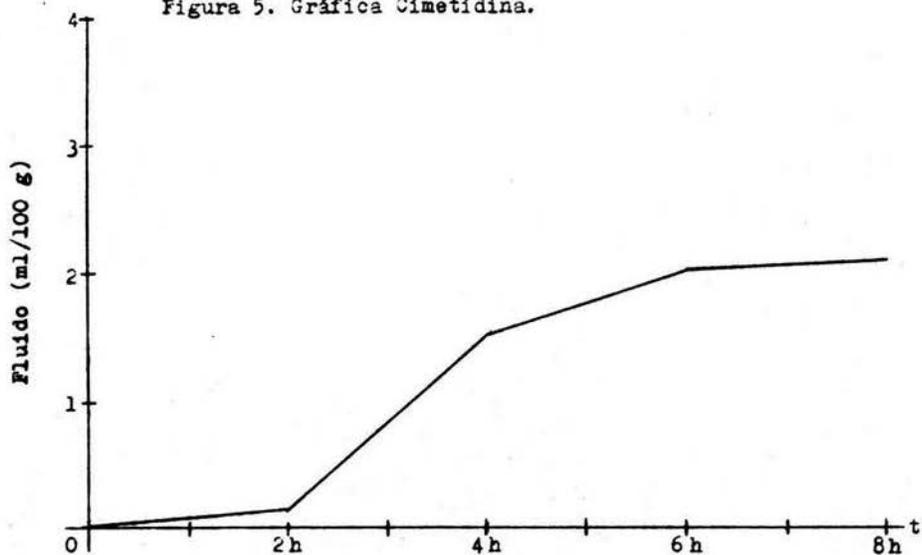


Figura 6. Gráfica Cimetidina.

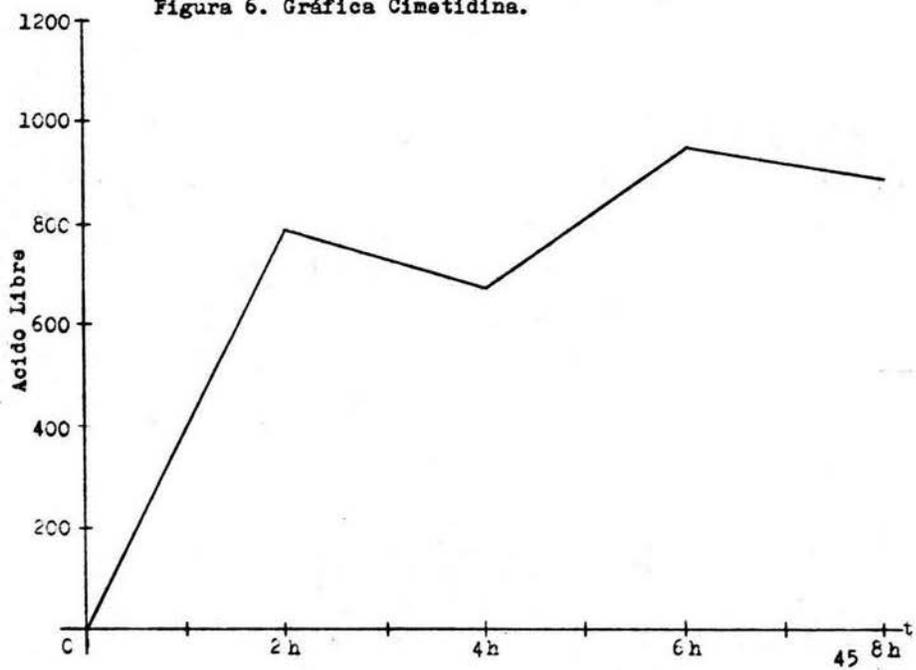


Figura 7. Gráfica Atropina.

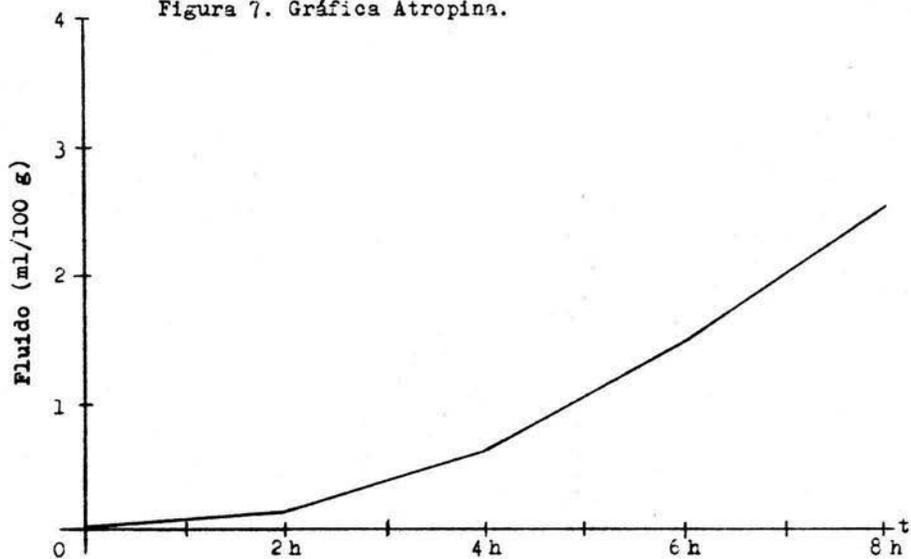
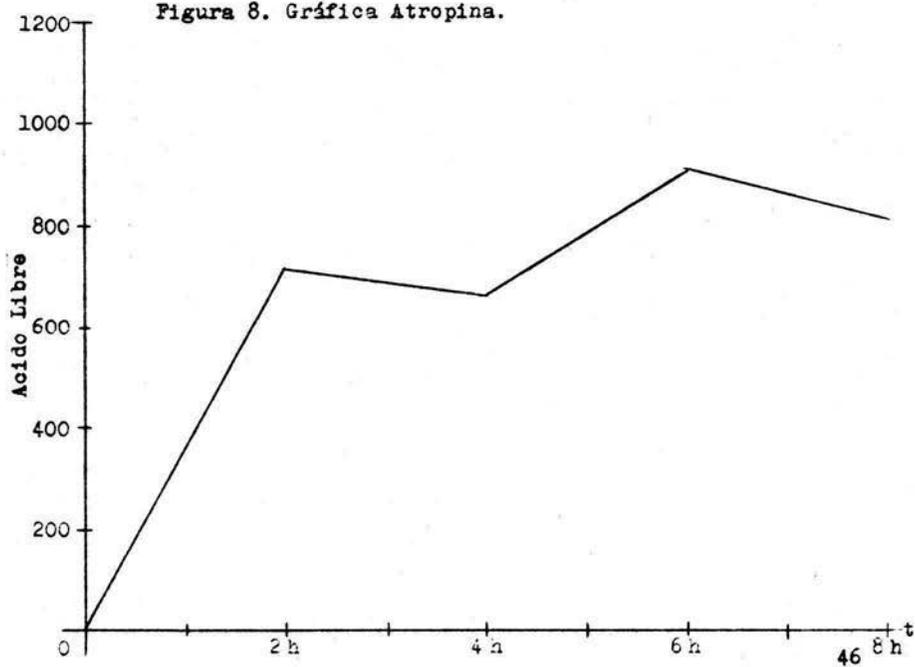


Figura 8. Gráfica Atropina.



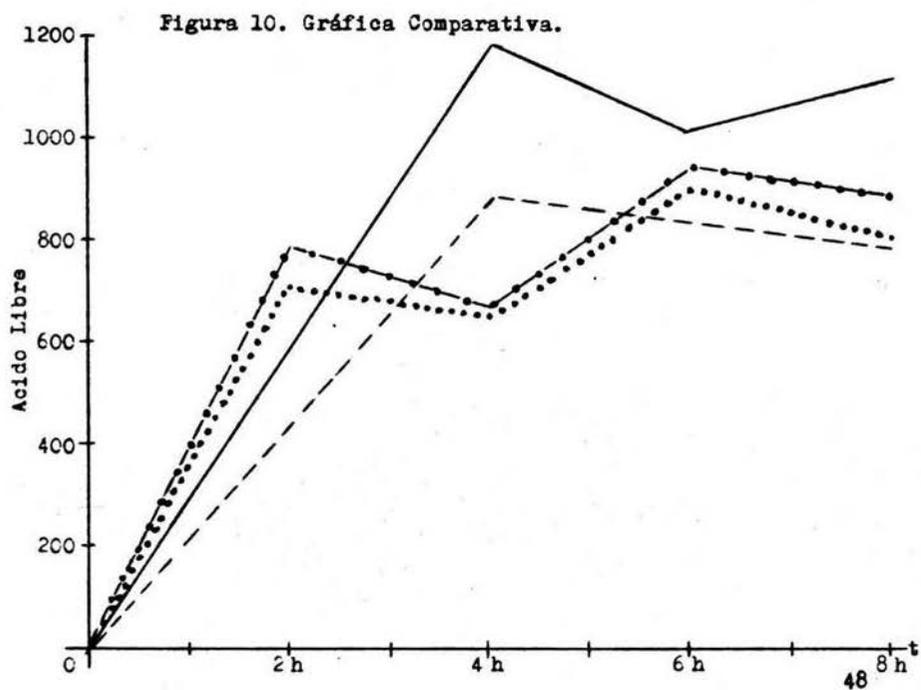
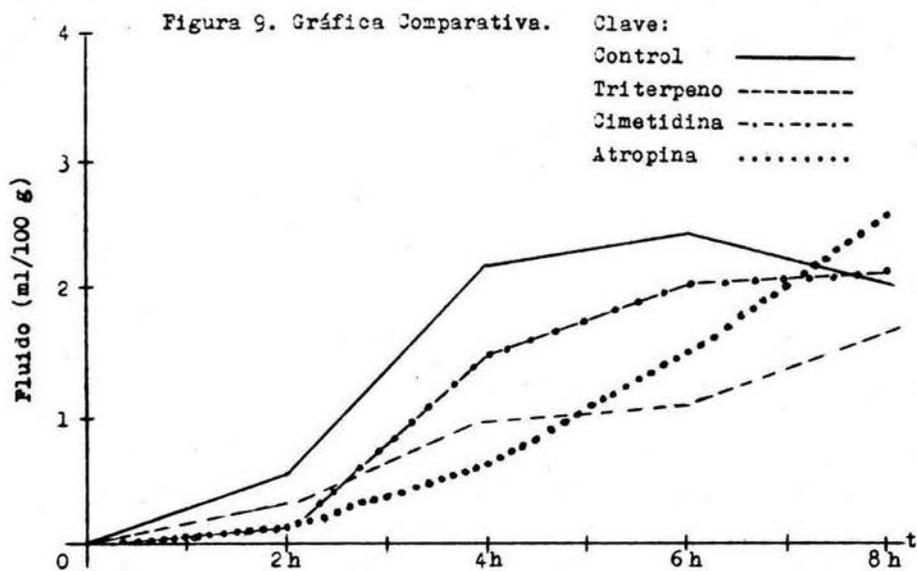
2.008 ml/100 gm. y de ácido libre a las 4 hs. y a las 8 hs., el primero en 1183 ml - base y el segundo 1117 ml - base. (Ver gráfica 1 y 2).

En las ratas a las que se les administró el tritepeno y de quienes se graficó fluido contra tiempo, se observa una tendencia a disminuir el fluido conforme pasa el tiempo a diferencia de la gráfica control, en la que el fluido aumenta a medida que pasa el tiempo. (Gráficas 3 y 4).

En la gráfica de ácido libre contra tiempo del compuesto puro, se registra un incremento continuo hasta las 4 hs. aunque no tan elevado como en la gráfica control, en la que el ácido libre disminuye un poco a las 6 hs., pero se eleva nuevamente a las 8 hs. En la gráfica del triterpeno se aprecia un decremento gradual después de las 4 hs. (Fig. 3).

En la gráfica de fluido contra tiempo, referente a cimetidina, es evidente la disminución del fluido principalmente a las 2 y a las 4 hs., esta disminución es semejante a la que se observa en la gráfica de atropina, aunque en esta última la inhibición que sufre a las 4 hs. es más marcada que en los demás lotes estudiados. A las 6 hs. tanto en atropina como en cimetidina se aprecia un incremento gradual que a las 8 hs. ha igualado e incluso superado el nivel de la gráfica control. En cambio la gráfica del triterpeno se muestra una inhibición del fluido a las 4 hs. mayor que el control y que cimetidina, pero inferior a atropina. A las 6 hs. en el triterpeno se distingue un decremento del fluido superior al del control, cimetidina y atropina, con tendencia a elevarse a las 8 hs., pero sin alcanzar el nivel de la gráfica control. (Ver gráfica 9 y tablas VII - X).

La gráfica de cimetidina de ácido libre con respecto al tiempo, el punto de mayor actividad se registra a las 4 hs., al igual que atropina. De hecho ambas gráficas son casi semejantes, con la diferencia que en la de atropina se encuentra un poco más disminuido el ácido libre. Por lo que



al triterpeno concierne, el punto de mayor actividad se observa a las 6 hs. (Figura 10 y tablas VII a X).

La  $DL_{50}$  no se pudo determinar, ya que de los 25 lotes de 5 ratones cada uno a los que se administró dosis graduales del triterpeno que iban de 50 mg/Kg. hasta 1,250 mg/Kg., durante los 15 días que se mantuvieron en observación, no se registraron descensos en la población. (Ver tabla XI).

Al finalizar los 15 días de observación, los ratones se sacrificaron en una cámara con éter y se les realizó un estudio histopatológico en el que no se evidenció alteración orgánica alguna, en los miembros de esa población.

En base a estos resultados se deduce que el triterpeno carece de efectos tóxicos y letales, sobre la población estudiada.

TABLA XI

No. de Lote	Dosis (mg/Kg)	Muertes
1	50	0
2	100	0
3	150	0
4	200	0
5	250	0
6	300	0
7	350	0
8	400	0
9	450	0
10	500	0
11	550	0
12	600	0
13	650	0
14	700	0
15	750	0
16	800	0
17	850	0
18	900	0
19	950	0
20	1000	0
21	1050	0
22	1100	0
23	1150	0
24	1200	0
25	1250	0

## DISCUSION.

En el método preliminar de cernimiento farmacológico, basado en el Principio de Selye, se observó una cicatrización más rápida en las úlceras tratadas con el cocimiento de Juliania adstringens.

Desafortunadamente, por el bajo rendimiento químico, no se contó con la cantidad suficiente para aplicar dicho método a la sustancia pura aislada.

No obstante, el modelo farmacológico de Mc Coll fué de gran utilidad, debido a que permitió una valoración cualitativa y cuantitativa de las propiedades antiulcerogástricas del compuesto puro aislado de la planta J. adstringens.

En las pruebas comparativas, el compuesto puro o triterpeno administrado por vía intraperitoneal posee menor actividad que cimetidina y atropina, en cambio por vía oral y en dosis iguales, demostró una mayor actividad que cimetidina, aunque de acción un poco más retardada que ésta.

Básicamente el triterpeno actúa a las 4 y 6 hs., a diferencia de cimetidina y atropina que dan actividad entre 2 y 4 hs.

Por causas ajenas a nuestra voluntad, como el ruido exterior al laboratorio, susceptibilidad de los organismos ó por errores estocásticos y sistemáticos, se presentó una variación entre los resultados de un experimento a otro. Sin embargo, en cada sesión experimental, los valores obtenidos de los diferentes lotes de las ratas tratadas, guardan una relación semejante en todos los ensayos.

## CONCLUSION.

La planta Juliania adstringens, posee un efecto antiulcerogástrico que inhibe la secreción del jugo gástrico estomacal y contribuye a la más rápida cicatrización del epitelio y la mucosa gástrica.

Por lo que se considera que el uso de ésta planta es realmente importante en el tratamiento de la úlcera gástrica.

De igual modo, se deduce que la sustancia pura aislada (triterpeno), tiene una actividad antiulcerogástrica que es mayor cuando se administra por vía oral, ya que experimentalmente resultó ser igual o mejor que las sustancias comparativas, aplicadas por ésta vía.

Por otra parte, cuando se dosifica por vía intraperitoneal, demuestra tener actividad antiulcerogástrica, pero inferior a la de cimetidina y todavía más a la de atropina, quien por esta vía resultó ser mejor.

No se registró toxicidad por parte del compuesto, ya que a concentraciones altas de mg/kg., no se manifestaron alteraciones orgánicas ni descensos en la población estudiada.

Desde el punto de vista histopatológico, J. adstringens posee una actividad antiulcerogástrica, demostrada por el proceso de cicatrización.

## RESUMEN.

Se realizó un estudio farmacológico del efecto antiulcerogástrico de una fracción pura de la corteza de la planta Juliania adstringens, conocida vulgarmente como "cuachalalate", en el que se empleó el modelo farmacológico basado en el Principio de Selye para efectuar las pruebas de cernimiento.

Para desarrollar estas pruebas se tomaron 4 grupos de 5 ratas macho Winstar, a las que se les produjo un intenso stress y como consecuencia la formación de úlceras gástricas.

Posteriormente y durante 10 días, se les administró diferentes dosis de un cocimiento acuoso de J. adstringens.

En los resultados se observó que los estómagos de las ratas tratadas presentaron un mayor grado de cicatrización, que los estómagos de las ratas control.

En virtud de que los resultados fueron positivos, se tomaron 4 muestras de 20 g. de la corteza de la planta en cuestión. Cada muestra se mantuvo a reflujo durante 4 hs. con un disolvente distinto: etanol, acetona, benceno y acetato de etilo. De los extractos así obtenidos, se probó la actividad utilizando el método de inducción de úlcera gástrica mediante stress; administrando 1 ml. de los diferentes extractos cada 24 hs., por vía oral, durante 10 días.

De acuerdo al estudio histopatológico llevado a cabo, el extracto que provocó un mayor porcentaje de cicatrización, fué el de acetato de etilo, mismo que se empleo para reflujar 10 Kg. de la corteza de J. adstringens durante 48 hs. y mediante tratamiento químico, se obtuvo un compuesto blanco y cristalino que presentó un punto de fusión de 145-148°C, con una pureza de 98 % y un rendimiento de 10 g. que equivale a 0.1 %. La rotación óptica de éste compuesto fué - 49.69. El espectro ultravioleta presentó un maximo de ab-

sorción a 215 nm. Mediante espectroscopia infrarroja, de resonancia magnética nuclear y espectro de masas, se observó - que pertenecía al tipo de los triterpenos.

Debido al bajo rendimiento químico y para valorar las propiedades antiulcerogástricas del compuesto puro o triterpeno, se empleó el modelo farmacológico de Mc Coll, que permite mediciones cualitativa y cuantitativas.

Se emplearon grupos de 4 o 5 ratas macho Wister, con peso de alrededor de 180 g., que fueron usadas para cada nivel de dosis. Después de un ayuno de 72 hs., el píloro del estómago fué ligado bajo anestesia con éter. Inmediatamente la mitad del compuesto es administrado intraperitonealmente, la otra mitad fué aplicada 4 hs. después. Sacrificando a los organismos a las 8 hs. a partir del ligado.

En el primer ensayo se probó la actividad antiulcerogástrica del compuesto puro, tomando 3 lotes: uno fué control, el otro para el triterpeno y un tercero para atropina. En los resultados se pudo apreciar que el triterpeno inhibía el volúmen del fluido gástrico de las ratas dosificadas.

En vista de que los resultados fueron positivos, se procedió a buscar la dosis mínima activa del triterpeno, con la que se trabajaría en los ensayos subsecuentes.

Una vez que se obtuvo la dosis mínima activa que fué de 50 mg/Kg., por vía intraperitoneal, se comparó la actividad del triterpeno a la de dos reconocidos agentes antiácidos, como son: cimetidina y atropina, a una dosis de 50 mg/Kg. para el primero y de 5 mg/Kg. para el segundo. De acuerdo a los resultados se observó una mayor actividad por parte de atropina después cimetidina, el triterpeno y quedando por último el lote control.

Posteriormente se probó la actividad antiulcerogástrica del triterpeno por vía oral a una dosis de 8 mg/Kg. y con 4 hs. de ligado.

En los resultados se pudo distinguir que el triterpeno mostraba una actividad semejante a la de cimetidina.

La siguiente fase experimental se realizó con la finalidad de observar el tiempo de acción del triterpeno en relación a cimetidina y atropina, administrando a las ratas - una sola dosis por vía oral de 8 mg/Kg., con 8 hs. de ligado.

Los resultados nos muestran que cimetidina y atropina dan actividad entre 2 y 4 hs., siendo evidente una inhibición un poco mayor por parte de atropina. El compuesto puro a diferencia de las dos sustancias, actúa principalmente - entre las 4 y 6 hs.

Por lo que se puede apreciar el triterpeno posee actividad antiulcerogástrica, que es mayor por vía oral que por vía intraperitoneal, pero su absorción es más lenta que la de cimetidina y atropina.

En las pruebas de DL<sub>50</sub>, no se registró toxicidad por parte del extracto puro de J. adstringens.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.

- 1.- Barrington E. J. W. Introducción a la Endocrinología General y Comparada. 2a. ed. México: H. Blume Ediciones, 1975, 217, 228, 239 p.
- 2.- Bonfile, S. Les Gastrites d'Origine Toxique, Gastrites Alcooliques, Gastrites Medicamenteuses. La Revue de Médecine, 2 mars. 1970, 9: 475-483 p.
- 3.- Braier, L. Diccionario Enciclopédico de Medicina. 4a. - ed. Barcelona: JIMS, 1980, 860, 900, 959 p.
- 4.- Díaz, José Luis. Índice y Sinonimia de las Plantas Medicinales de México, Monografías Científicas I y II, México, 1976, 38, 58 p.
- 5.- Gallo - Torres et. al. A Method for the Bioassay of Antisecretory Activity in the Conscious Rat with Acute Gastric Fistula: Studies with Cimetidine, Somatostatin, - and the Prostaglandin E<sub>2</sub> Analog Ro 21-6937. Elsevir - North Holland, Inc., 1979, Journal of Pharmacological - Methods 2, 339-355 p.
- 6.- Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5a. ed. México: Interamericana, 1979, 432-441, 495-430, 803-817 p. 6a. ed. Buenos Aires: Medica Panamericana, 1980, 623-626 p.
- 7.- Gordon, Malcom S. Fisiología Animal: Principios y Adaptaciones. 2a. ed. México: CECSA, 1979, 53-58 p.
- 8.- Informe de Consultas Otorgadas por el IMSS, Oficina de

Análisis Estadístico, Jefatura de Servicios de Medicina Preventiva. IMSS, 1980.

- 9.- Junqueira, L. C. Histología Básica. 1a. ed. Barcelona: Salvat Editores, S. A., 1973, 262-270 p.
- 10.- Lee Clark, Randolph. El Libro de la Salud. 3a. ed. México: CECSA, 1978, 471-476 p.
- 11.- Levine, Ruth R. Pharmacology: Drug Actions and Reactions. First ed. Boston: Little, Brown and Company, - Inc., 293-321 p.
- 12.- Martínez, Maximo. Las Plantas Medicinales de México, - México: Botas, 1961, 404 p.
- 13.- Martínez, Maximino. Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Mexicanas. 1a. ed. México: Fondo de Cultura Económica, 1979.
- 14.- Martínez, Maximino - Matuda, Eizi. Biblioteca Enciclopédica del Estado de México. México: IMEPLAM, Tomo I: 232 p.
- 15.- Pennington, .E. S. Arboles Tropicales de México: Manual para la Identificación de Campo. México: INIF, 1968, - 106, 107 p.
- 16.- Ragascl, Barbey A. Praxis Médica. Aparato Digestivo, - Peritoneo, Hernias, Clínica y Práctica. España: Praxis Médica, 1979, 4.225: 1-6, 4.235: 6, 7 p.
- 17.- Rogers, et. al. Year Book of Medicine. USA: Year Book Medical Publishers. Inc., 1978, 263-377 p.

- 18.- Romer, Alfred S. Anatomía Comparada de Vertebrados. -  
4a. ed. México: Interamericana, 1973, 249-251 p.
- 19.- Rougier, Ph. Ulcère Gastrique. La Revue de Médecine, 5  
avril. 1976, 14: 826-832 p.
- 20.- Schottelius, Byron A. Fisiología. 17a. ed. México: In-  
teramericana, 1975, 443-454 p.
- 21.- Sleiner, Marvin H. Tratado de Gastroenterología. 1a. -  
ed. México: Nueva Editorial Interamericana S. A., -  
1978, 515, 516 p.
- 22.- Stanley, Paul G. Trees and Shrubs of México. México: -  
IMEPLAM, 1977, 672, 673 p.
- 23.- Stanley, Robbins, Dr. Patología Estructural y Fun-----  
cional. 1a. ed. México: Interamericana, 1975, 883-889  
p.
- 24.- Thomas, J. E., and Friedman, M. H. F. The Normal Phy--  
siology of the Digestive System, in Büchner, F., et.  
al. (ed.): Handbuch der Allgemeinen Pathologie (Heidel  
berg: Spriner Verlag, 1961), 1 p.
- 25.- Turner, Robert A. Screeing Methods in Pharmacology. -  
New York and London: Academic Press. 1965, c. 24, 221,  
222 p.