

32  
2 of

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
ZARAGOZA

EVALUACION DE LA ACTIVIDAD BIOLOGICA DE  
*Amphipterigyum adstringens* Schiede ex  
Schlecht EN LA ULCERA PEPTICA INDUCIDA  
EXPERIMENTALMENTE EN RATA

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
BIOLOGO

PRESENTA

MARIO ALEJANDRO SILVA MAGAÑA

JULIO DE 1990

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

# CONTENIDO

## INTRODUCCION

### I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

1. IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES.....	1
2. ULCERA PEPTICA.....	4
2.1. Definición.....	4
2.2. Incidencia.....	5
2.3. Fisiopatología.....	6
2.4. Causas.....	9
2.5. Terapia actual.....	11
2.5.1. Antiácidos.....	11
2.5.2. Anticolinérgicos.....	12
2.5.3. Antisecretores.....	12
2.5.4. Protectores de la mucosa gástrica..	13
a) Prostaglandinas.....	13
b) Sucralfato.....	14
c) Subcitrato de bismuto coloidal.....	14
d) Inhibidores de la enzima	
$H^+ / K^+ ATPasa$ .....	15
2.5.5. Efectos adversos.....	16

3. PLANTAS MEDICINALES EN LA TERAPIA DE LA ULCERA PEPTICA, .....	19
4. GENERALIDADES SOBRE EL CUACHALALATE, .....	22
5. INDUCCION DE ULCERA PEPTICA .....	25
<u>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u> , .....	28
<u>III. HIPOTESIS</u> , .....	29
<u>IV. OBJETIVOS</u> , .....	30
<u>V. MATERIALES Y METODOS</u> , .....	31
<u>VI. RESULTADOS</u> , .....	38
<u>VII. ANALISIS DE RESULTADOS</u> , .....	60

<u>VIII. CONCLUSIONES</u> .....	68
---------------------------------	----

<u>IX. BIBLIOGRAFIA</u> .....	70
-------------------------------	----

## INTRODUCCION

Las plantas con efecto medicinal han adquirido una gran importancia en los últimos años debido a que se ha demostrado que ejercen acciones farmacológicas muy diversas y tienen un potencial muy amplio en terapéutica<sup>(1)</sup>.

En México existe un sistema de salud que utiliza estos recursos de origen vegetal. Este es el caso de las plantas empleadas en el tratamiento de la úlcera péptica, dentro de las cuales destaca el cuachalalate (*Anaphipterygium adstringens* Schiede ex schlecht) de amplio uso a nivel nacional<sup>(2)</sup>.

Dicha especie a pesar de tener una gran reputación ganada a través de múltiples pruebas empíricas, carece de estudios farmacotológicos, químicos y clínicos que validen científicamente su uso popular.

El estudio farmacológico preliminar del cuachalalate forma la parte central del presente trabajo. Para lograr tal objetivo, fue necesario desarrollar modelos experimentales de úlcera gástrica y duodenal en rata determinando su actividad antiúlcera (curativa y profiláctica) y su actividad antisecretora en rata con píloro ligado.

Se desea que los resultados obtenidos en el presente trabajo resalten la importancia y utilidad del estudio de las plantas medicinales y sienten las bases para la realización de estudios complementarios.

## I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

### 1. IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES

El presupuesto erogado en medicamentos representa un alto porcentaje del total de la inversión oficial en el Sector Salud<sup>140</sup>. Esta elevada inversión, dada la actual situación económica, impide en gran parte, que pueda extenderse la cobertura sanitaria y atención médica oficial a los sectores de la población que carecen de ella y para los cuales paradójicamente, son inaccesibles muchos de los actuales medicamentos de patente. Se hace pues evidente la necesidad de encontrar alternativas que subsanen esta problemática<sup>141</sup>.

En las últimas décadas se ha observado, a nivel mundial, un considerable crecimiento del interés científico oficial y comercial por el estudio de la medicina tradicional y principalmente por las plantas medicinales que son su más importante agente terapéutico<sup>142</sup>. En las plantas se encuentran potenciales farmacológicos que podrían estar disponibles para amplios sectores de la población.

La gran diversidad florística del país (aproximadamente 30.000 especies de plantas vasculares)<sup>143</sup> aunada a la persistencia de las tradiciones culturales de nuestro pueblo con su gran sabiduría sobre la terapéutica con plantas medicinales, hacen que éstas constituyan un campo de investigación capaz de propiciar alternativas que reduzcan el

presupuesto erogado en medicamentos y permitan su disponibilidad a bajo costo con una adecuada prescripción.

El uso de las plantas medicinales esta ligado a la raíz del pueblo al que pertenecen a través de experiencias acumuladas en el tiempo mediante múltiples pruebas de ensayo y error en su contacto con las enfermedades, de esta manera, gran cantidad de plantas que han poseído la mayor eficacia, seguridad y conveniencia, han sido seleccionadas para su uso llegando a ser muy populares a nivel regional o aún mundial<sup>(7)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud ha destacado la importancia de las plantas medicinales al plantear como uno de sus objetivos, el impulsar su uso en los países en vías de desarrollo como una alternativa viable para alcanzar la meta social de salud para todos en el año 2000<sup>(8)(9)(10)</sup>.

Se estima que aproximadamente el 75-80% del total de la población de los países en desarrollo hace uso en alguna medida de las plantas medicinales<sup>(11)</sup>. Su consumo se efectúa en sus formas frescas o secas, ya sea colectándolas en su medio natural o comprándolas en mercados. Su administración es en forma de infusión, maceración, decocción, cataplasma, etc.. Más recientemente ha surgido también un consumo de plantas medicinales en forma de cápsulas, jarabes, gageas, etc. de dudosa manufactura y efectividad que se expenden en establecimientos de alimentos dietéticos o naturales<sup>(12)</sup>.

El uso de plantas medicinales con propiedades curativas se

ha mantenido, no solo en la medicina tradicional sino también en la medicina alopática moderna<sup>143</sup>. Se calcula que al menos 119 fármacos, empleados actualmente en la elaboración de importantes medicamentos, se han derivado de estudios de plantas medicinales provenientes de las culturas médicas de muchos países<sup>144</sup>, lo que demuestra que las plantas continúan siendo un recurso fundamental de donde obtener los viejos y nuevos medicamentos.

En los países altamente desarrollados existe también un creciente interés enfocado al uso de las plantas medicinales y otros productos naturales como parte de un utópico regreso a la naturaleza<sup>145</sup>. La industria de estos países, atenta a su propio beneficio económico, está promoviendo este nuevo mercado<sup>146</sup> y considera a los países en desarrollo como los principales proveedores de plantas medicinales. De esta manera se ha incrementado su comercio a nivel mundial<sup>147</sup>.

Los países en desarrollo deben aprovechar sus recursos y gran cultura médica popular promoviendo el estudio extensivo e intensivo de las plantas, con miras a elaboración de medicamentos de bajo costo científicamente fundamentados.

## 2. ULCERA PEPTICA

### 2.1. Definición

La úlcera péptica es por definición una pérdida circunscrita de la mucosa epitelial que se extiende a través de la muscularis mucosae en las partes del tubo digestivo expuestas al jugo gástrico (esófago bajo, estómago, parte superior del duodeno)<sup>(17)(18)</sup>. El conocimiento popular sin embargo, denomina "úlcera" a una serie de entidades patológicas tales como gastritis aguda, gastritis crónica, úlceras agudas por estado de alarma, úlceras crónicas, así como a otras enfermedades que producen o simulan dolor epigástrico (síntoma más característico de esta patología) como padecimientos del hígado, la vesícula, el páncreas, etc. Por lo que no es de extrañar que en muchas evaluaciones de la actividad farmacológica de plantas medicinales, no pueda establecerse una correlación con su uso popular, pasando por alto una probable actividad terapéutica sobre otro padecimiento que produzca una sintomatología similar, es por esto que las plantas medicinales deben ser juzgadas o evaluadas bajo sus propios estándares considerando la problemática que las envuelve<sup>(19)</sup>.

## 2.2. Incidencia

Si bien la Úlcera péptica es conocida con bastante anterioridad, lo cierto es que se considera una enfermedad del siglo XX, básicamente porque varias de sus causas se consideran inherentes a la vida moderna<sup>(20)</sup>.

Actualmente no se dispone de datos confiables sobre la incidencia de úlcera péptica en nuestro medio, que serían los ideales para determinar el comportamiento de esta enfermedad<sup>(21)</sup>. Sin embargo, un estudio realizado por el Instituto de Salud Pública de México, concluye que la participación proporcional de la úlcera péptica en las causas de mortalidad general va incrementándose y la tasa de mortalidad por esta entidad patológica ha mostrado una tendencia aparentemente ascendente, aunque no en forma significativa, a pesar de los avances logrados en la tecnología médica<sup>(22)</sup>.

Otro dato importante es el de que se ha incrementado considerablemente la venta de medicamentos destinados a paliar o curar la úlcera péptica<sup>(20)</sup>.

### 2.3. Fisiopatología

Si bien la patogenia de la úlcera péptica no se ha establecido con firmeza, en términos generales, el desarrollo de la úlcera péptica está determinado por el rompimiento del equilibrio existente entre los factores agresivos (constituidos por ácido clorhídrico, pepsina y otras enzimas digestivas, además de lisolecitina y ácidos biliares) y los factores protectores (constituidos por la secreción de moco que junto con las células epiteliales cuboidales conforman lo que se conoce como "barrera mucosa", además de la regeneración celular, la secreción de bicarbonato a cargo del páncreas y de las células epiteliales ya mencionadas, así como el riego sanguíneo adecuado)<sup>(17)(20)(24)</sup>.

El moco está compuesto por una cadena de oligosacaridos de gran peso molecular unida a cadenas de polipeptidos y mucina, su unión íntima a las células epiteliales impide o retarda la retrodifusión de los iones  $H^+$  que destruye la mucosa<sup>(20)</sup>.

De manera específica los factores que favorecen el desarrollo de la úlcera péptica varían en cuanto a su localización siendo para la úlcera duodenal: 1) aumento de la secreción gástrica en acidez y volumen, 2) aumento en el número de células parietales, 3) aumento de la concentración sérica de gastrina y pepsinógeno 4) lesión directa de la mucosa por medicamentos como se discutirá

nas adelante y 5) hiperacidez causada por hipergastrinemia en personas que tienen tumores pancreáticos (síndrome de Zollinger-Ellison)<sup>(24)</sup>.

En cuanto a la úlcera gástrica, se encuentran: 1) alteración de la barrera mucosa gástrica causada por gastritis, 2) reflujo duodenal, conteniendo como principal agente nocivo a la bilis y 3) Roespiamiento de la barrera mucosa gástrica por medicamentos con la consiguiente retrodifusion de iones  $H^{+}$ <sup>(24)</sup>.

La secreción gástrica es un líquido muy corrosivo capaz de destruir y digerir tejido vivo; su composición es agua, iones, ácido clorhídrico, enzimas digestivas siendo la principal la pepsina, además de catepsina, lisozima, ureasa y lipasa, también contiene factor intrínseco y mucoproteínas<sup>(26)</sup>.

El ácido clorhídrico es secretado en las células parietales, el pepsinógeno es secretado a su vez por las células principales. En medio ácido el pepsinógeno se activa transformandose en la enzima denominada pepsina. Los dos tipos de células mencionados se encuentran en la porción del estómago denominada corpus<sup>(27)</sup>.

La producción crónica y excesiva de secreción gástrica puede estar estimulada por factores psicógenos, es por ello que un factor importante que participa en la patogenia de la úlcera péptica es el stress producido por las presiones de la vida citadina y la intensa

competencia en las actividades profesionales<sup>(27)</sup>, hecho que se puede comprobar al encontrar en la bibliografía diversos modelos experimentales de inducción de úlcera en animales por stress<sup>(28)(29)</sup>.

La regulación de la secreción gástrica acontece según varios mecanismos humorales y neurales que clásicamente se ordenan según tres fases: fase cefálica (estímulos sensoriales y psíquicos), fase gástrica (estímulo a receptores químicos y mecánicos) y fase intestinal (estímulo de receptores químicos del duodeno por parte de productos de la digestión gástrica)<sup>(30)</sup>.

Las sustancias endógenas capaces de estimular la secreción ácida son: Gastrina<sup>(31)</sup>, que es una sustancia endocrina que llega a la célula parietal por la sangre y que es producida por las células G del antro gástrico o en células tumorales del páncreas semejantes a las G en el caso del síndrome de Zollinger-Ellison. Acetil Colina, que es una sustancia neuroendocrina que llega a la célula parietal a través de las terminaciones postganglionares del nervio vago o neumogástrico y la Histamina<sup>(32)</sup>, sustancia autacoide que está almacenada en células de la mucosa gástrica semejantes a las cebadas que liberan la histamina cerca de las células parietales. Si bien la histamina es un potente estimulador de la secreción ácida, su mecanismo no está bien determinado, aunque se considera que tiene un efecto "permissivo" o mediador

final, amplificando los estímulos de la gastrina y la acetilcolina<sup>(38)</sup>.

La gastrina y la acetilcolina también son estimulantes de la secreción de pepsinógenos.

## 2.4 Causas

Como ya se mencionó, los medicamentos pueden predisponer o causar Úlcera péptica<sup>(39)</sup>. Entre los más comúnmente implicados se encuentran la aspirina<sup>(34)(35)(36)(37)</sup>, de uso tanto extensivo como intensivo, y otros fármacos antiinflamatorios no esteroidales, tales como indometacina<sup>(38)</sup> cuyo mecanismo ulcerogénico se menciona más adelante, paracetamol<sup>(39)(40)</sup>, nepadol<sup>(41)</sup>, además de tabletas de hierro, cloruro de potasio, corticosteroides y ciertos agentes usados en quimioterapia<sup>(39)</sup>.

También existe evidencia epidemiológica amplia para conectar el hábito de fumar y la ingesta de bebidas alcohólicas, con una mayor predisposición a úlcera duodenal<sup>(42)(43)</sup>, se ha establecido una incidencia de úlcera péptica cinco veces más grande para fumadores que para no fumadores<sup>(42)</sup>. La administración experimental de nicotina agrava la ulceración producida en animales de laboratorio con etanol y otros agentes<sup>(44)(45)</sup>, por lo que es de tomarse en cuenta el gran consumo de alcohol y cigarrillos. Se supone que al fumar se disminuye la

secreción pancreática de bicarbonato y se fomenta el reflujo duodeno gástrico. El alcohol destruye la barrera mucosa y tiene además una acción necrozante directa sobre la mucosa<sup>(46)</sup>.

Otro factor importante, aunque todavía no demostrado, es la dieta, ya que parece existir una asociación entre bajo consumo de fibra y alto de azúcar con una mayor susceptibilidad a úlcera<sup>(47)</sup>.

Por otra parte se ha propuesto que la infección con la bacteria *Campylobacter pylori* podría ser un factor mayor en la patogenesis de la úlcera péptica<sup>(47)</sup>, se ha encontrado evidencia de que una proteasa extracelular elaborada por la bacteria causa una extensiva degradación proteolítica del polímero de glicoproteína del moco. Así mismo se han aislado Citomegalovirus y *Candida albicans*, sin demostrarse si estos originaron las úlceras o si las colonizaron en forma secundaria<sup>(48)</sup>.

## 2.5. Terapia actual

A pesar de existir una fuerte controversia respecto a que si las variantes de Úlcera péptica son un mosaico de entidades separadas, susceptibles incluso de ser tratadas con una terapia específica, o son simplemente manifestaciones diferentes de un mismo daño<sup>(40)</sup>. Lo cierto es que convencionalmente es usado el mismo tratamiento para las variedades comunes de ulceración péptica (gástrica y duodenal), debido a que las medidas que proveen valor para el tratamiento de unas son también efectivas para el tratamiento de las otras<sup>(41)</sup>.

La terapia actual para el tratamiento de la Úlcera péptica comprende el tratamiento medicamentoso e indicaciones higienico dietéticas (factores complementarios del tratamiento). El tratamiento medicamentoso incluye:

### 2.5.1 Antiácidos:

Durante muchos años el principal tratamiento de la Úlcera péptica estuvo basado en el uso de antiácidos. Los antiácidos neutralizan el ácido clorhídrico elevando el pH gástrico e impidiendo la activación del pepsinógeno<sup>(40)</sup>.

Existen diversos preparados antiácidos, los más utilizados son los antiácidos no absorbibles que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de

magnesio. Los antiácidos absorbibles como el cono el bicarbonato sódico y el carbonato de calcio en la actualidad son de uso limitado<sup>(21)</sup>.

#### 2.5.2 Anticolinérgicos:

Los anticolinérgicos en el tubo digestivo se comportan como espasmolíticos y antiseoretos bloqueando los receptores muscarínicos M1 que se localizan en las células secretoras de ácido clorhídrico en el estómago<sup>(22)</sup>.

Entre los principales anticolinérgicos se pueden mencionar el bantine, el probantine, la dazenzepina, y compuestos en investigación como la tolanzepina<sup>(23)</sup>.

#### 2.5.3 Antiseoretos (antagonistas de los receptores H2 de la histamina):

Los antiseoretos de este tipo inhiben efectivamente la secreción de ácido al bloquear el receptor H2 de la histamina que se encuentra en la superficie de las células parietales<sup>(24)</sup>.

Dentro de este grupo se encuentran los fármacos de uso actual cimetidina, ranitidina y famotidina, además de múltiples fármacos en investigación tales como el acetato de roxatidina<sup>(25)</sup>.

## 2.54 Protectores de la Mucosa Gástrica:

Se conocen hasta el momento los siguientes fármacos mucoprotectores:

### a. Prostaglandinas:

Las prostaglandinas son conocidas por su efecto protector contra el daño inducido en la mucosa gástrica por una gran variedad de irritantes tópicos<sup>(59)</sup>, la propiedad protectora de las prostaglandinas demuestra su capacidad para mantener la integridad celular de la mucosa, fenómeno denominado mucoprotección. Se ha demostrado que las prostaglandinas estimulan la secreción de moco en la mucosa gástrica ulcerada<sup>(59)</sup>, aumentan la secreción gástrica y duodenal de bicarbonato<sup>(60)</sup>, además se ha observado que incrementan el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica<sup>(59)</sup>.

Por otra parte, también se les atribuye un efecto antisecretor<sup>(60)</sup> y se les considera potentes inhibidoras de la liberación antral de gastrina<sup>(61)</sup>.

Entre los compuestos más prometedores y más efectivos están el misoprostol (prostaglandina del tipo PGE1), el enprostil (prostaglandina del tipo E2) y el arbaprostil (metilprostaglandina

E2)<sup>(42)</sup>.

**b. Sucralfato:**

La actividad antiúlcera del sucralfato deriva de dos propiedades: a) forma un complejo con proteínas que se adhieren a la úlcera constituyendo así una barrera que previene la penetración de ácido gástrico, pepsina y ácidos biliares permitiendo de esta manera que se efectue el proceso de reparación <sup>(43)</sup>, el sucralfato en suspensión adsorbe ácidos biliares y pepsina, disminuyendo así su concentración en el estómago.

**c. Subcitrate de Bismuto Coloidal:**

Su mecanismo es similar al del sucralfato, en medio ácido el bismuto se precipita raspiéndose las uniones entre el bismuto y el citrato para formar compuestos insolubles que se unen a las proteínas en el lecho de la úlcera constituyendo una cubierta protectora contra los elementos agresivos <sup>(44)</sup>.

#### d. Inhibidores de la Enzima $(H^+/K^+)ATPasa$

La terapéutica con este tipo de fármacos involucra la inhibición farmacológica de la bomba de protones  $H^+/K^+ATPasa$  que se encuentra en la membrana secretora de las células parietales del estómago, este tipo de inhibición neutraliza el ácido gástrico sin importar que el estímulo sea histaminérgico, gastrinérgico, o vagal ya que la secreción de ácido se bloquea al final del proceso donde actúa la enzima  $(H^+/K^+)ATPasa$  gástrica teniendo una marcada selectividad<sup>(65)</sup>.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentra el Omeprazol, la trifluoroperazina y varios compuestos que se encuentran en diversas fases experimentales<sup>(66)(67)</sup>.

## 2.5.6. Efectos adversos

No obstante la gran cantidad de fármacos antiúlcera disponibles a nivel mundial y los que se esperan como resultado de las numerosas investigaciones que se están llevando a cabo con fármacos sintéticos, hasta el momento no se ha podido controlar totalmente el problema de la úlcera péptica.

Existen múltiples casos de pacientes que no responden a una terapia determinada o que una vez terminado el tratamiento, después de una significativa mejoría recaen con una gravedad mayor o igual a la que presentaban antes del inicio del tratamiento o aquellos que deben de prolongar su tratamiento a intervalos por tiempo indefinido.

Por otra parte, los fármacos mencionados presentan múltiples efectos adversos, el solo hacer mención y análisis de cada uno de ellos sería objeto de un extenso trabajo, sin embargo haciendo referencia de los principales de estos efectos podemos mencionar los siguientes: El uso de antiácidos puede causar náuseas, vómito, impacto fecal, flatulencias, estreñimiento, diarrea<sup>(60)</sup> trastornos del sueño, del gusto, reducción del grado y velocidad de absorción de varios fármacos, retardo del vaciamiento gástrico, absorción de aluminio y magnesio<sup>(60)</sup>.

Los antiseoretos por su parte pueden predisponer al cancer<sup>(70)</sup>, causar alteraciones endocrinas<sup>(74)</sup> (ginecomastia, impotencia), efectos a nivel de sistema nervioso central como confusión, desorientación<sup>(72)</sup>.

En el caso del tratamiento con bisuto se ha observado acumulación en el cuerpo a niveles capaces de alterar el sistema nerviosos central<sup>(73)</sup>.

El sucralfato cause efectos similares a los mencionados con el uso de antiácidos<sup>(63)</sup>.

El uso de anticolinergicos puede causar visión borrosa, sequedad de la boca, taquicardia, inhibición de la contractibilidad de la vejiga urinaria, retardo del vaciamiento gástrico<sup>(74)</sup>.

La administración de prostaglandinas debido a su implicación en una amplia gama de procesos biológicos pueden causar un gran numero de complicaciones como la disminución de la presión sanguínea, náusea, vómito y dolores abdominales<sup>(65)</sup>.

Los fármacos antiúlcera de mayor uso tanto a nivel particular como oficial, por su disponibilidad en el cuadro básico de medicamentos del sector salud<sup>(75)</sup>, son los anticolinergicos, los antiácidos y los antiseoretos (entre los que se distingue la cimetidina). Sin embargo, a pesar de ser los más

ecónomicos de entre los mencionados, aún así no se encuentran al alcance de algunos sectores de la población, principalmente en las zonas rurales y urbano marginadas que carecen de atención oficial.

### 3. PLANTAS MEDICINALES EN LA TERAPIA DE LA ULCERA PEPTICA

Las plantas usadas en el tratamiento de la úlcera péptica, tienen grandes perspectivas de ser empleadas como importantes agentes terapéuticos con una efectividad igual o superior a la de los fármacos empleados actualmente y a un costo menor<sup>(70)</sup>.

Múltiples preparaciones a base de plantas medicinales empleadas en la terapéutica de esta enfermedad durante años, han demostrado que contienen compuestos con actividad antiúlcera, tal es el caso de la atropina, compuesto proveniente de la belladona (*Atropa belladonna* L.)<sup>(71)</sup>, que constituyó en su tiempo, un importante agente anticolinérgico no selectivo, que en la actualidad ya ha sido rebasado, por lo menos en cuanto a lo que a la terapia de la úlcera se refiere.

Otro compuesto el  $\beta$ -eudesmol, aislado de la planta denominada "zhu" (*Atractylodes lancea* Sado), es un agente antiúlcera con un comportamiento antisecretor del tipo antagonista de los receptores  $H_2$ <sup>(72)</sup>.

De *Alpinia speciosa* [Wendl] Schum, se han aislado los compuestos antiúlcera: 5,6 dihydrokawain y el dehydro-5,6-dehydrokawain<sup>(73)</sup>.

Otros compuestos como la genistina, aislada de *Genista rumelica* Vel, a sostrado también un buen efecto antiúlcera y baja toxicidad<sup>(80)</sup>.

Los compuestos mencionados son solo una muestra de una gran cantidad de agentes antiúlcera que han sido aislados de varias plantas medicinales de uso popular en diferentes culturas. Existen además innumerables reportes en la literatura internacional acerca de estudios sobre plantas antiúlcera en diversas fases experimentales de evaluación biológica, aislamiento del principio activo y determinación de su mecanismo de acción<sup>(81)</sup>.

En México, muchas plantas medicinales son empleadas como agentes antiúlcera. Su uso está basado en creencias que frecuentemente han permanecido en existencia por varios años formando parte de la tradición de la comunidad, en donde tienen gran reputación debido a los resultados que se han obtenido con su uso y de los cuales pueden encontrarse incontables narraciones para cada una de las plantas en una región determinada, entre estas plantas se encuentran: la Zábila (*Aloe vera* L.), el Arnica (*Arnica montana* L.), el Balsamo (*Toluifera pereirae* Klotzsch), el Tepexcohuite (*Mimosa tenuiflora* Poir), la Menta (*Mentha piperita* L.), el Cuachalalate (*Anphipterygium adstringens* Schiede ex schlecht), la Cancerina (*Hippocratea celastroides* H.B.K.) la papaya (*Carica papaya* L.), entre muchas

otras <sup>0020031084</sup>.

También son empleados los llamados preparados que son una mezcla de entre 10 y 20 plantas secas y trituradas que comprenden algunas de las plantas ya mencionadas, además de otras que solo se conocen por su nombre común tales como "chivo", "guacina", "caña fistol", "palo azul", "palo de tres costillas" <sup>105</sup>.

#### 4. GENERALIDADES SOBRE EL CUACHALALATE

El cuachalalate (*Amphipterygium adstringens* Schiede ex Schlecht) es una de las plantas antiúlcera de mayor uso popular en varios Estados de la República. Su corteza se expende en la mayoría de los mercados nacionales, se conoce también como quetchalalel, cuachalalá, cuachalala, cuachalalote, cuachalalate, matixeran y volador<sup>(10)</sup>. Es originaria de México y se encuentra distribuida en los Estados de Nayarit, Jalisco, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Morelos y Puebla. Su hábitat es la selva baja caducifolia<sup>(11)</sup>.

*Amphipterygium adstringens* Schiede ex Schlecht pertenece a la Familia Julianiaceae, es un árbol de entre 4 a 6 metros de altura, generalmente torcido con pocas ramas. Su corteza es suberificada lisa y con grandes escamas<sup>(12)</sup>.

Sus hojas son compuestas pinadas o raramente simples; son deciduas y con una disposición alterna. Los folíolos (en número de 3 a 7) son sésiles o aproximadamente sésiles, la mayoría de ellos son ampliamente ovados, su ápice es aserrado o crenado siendo la base redondeada o cuneada; se encuentran dispuestos de manera opuesta<sup>(13)</sup>.

Las flores son dióicas, las estaminadas son pequeñas dispuestas en panículas axilares, el perianto seccionado en 6 a 8 partes; los estambres se encuentran en número igual a los segmentos del perianto. Las flores pistiladas están constituidas por un pistilo único, se encuentran usualmente en grupos de cuatro sobre un receptáculo. Florece de mayo a julio en clima cálido seco<sup>(90)</sup>.

El fruto es duro e indehisciente con una longitud de 2.5 a 5 cm; los pedicelos del fruto son aplanados y acrescentes formando una especie de ala de 3 a 4 cm de color café-rojizos con una o dos semillas aplanadas de 5 mm de largo<sup>(90)</sup>.

Independientemente de su acción antiúlcera, también se le atribuyen propiedades como cicatrizante, calmante, antibiótico, para la disolución de cálculos biliares, antifebril, antimalárico, antiinflamatorio y anticancerígeno<sup>(90)</sup>. Sin embargo, de entre estas propiedades sólo se ha demostrado su actividad antitumoral en adenocarcinoma esofágico en ratón<sup>(92)</sup>.

Se han aislado varios compuestos de esta planta, sin embargo ninguno se relaciona con la actividad antiúlcera que se le atribuye (tabla I).

Tabla I. Compuestos aislados de *Amphipterygium adstringens* Schiede ex Schlecht.

COMPUESTO	ORGANO DE LA PLANTA DE DONDE SE AISLO	REFERENCIA
Acido inatipolinacoico		Dominguez (92)
Acido oleanolico	Corteza	Navarreta (93)
Acido masticadienonico	Corteza	Navarreta (93)
Acido anacardico	Corteza	Navarreta (93)
Sarsapogenina	Corteza	Gonzalez (94)

A pesar de la carencia de estudios farmacotoxicológicos químicos y clínicos, el Cuachalalate goza de amplia reputación como agente antiúlcera debido a que mucha gente, ha obteniendo un reestablecimiento total o parcial, al emplear preparados de esta planta. Lo anterior suscita la realización de estudios en los que se valide farmacológicamente la actividad que la cultura médica popular le ha atribuido. Esta evaluación debe realizarse con un adecuado modelo de úlcera inducida experimentalmente en animales.

## E. INDUCCION DE ULCERA PEPTICA

Un modelo animal adecuado lo constituye áquel que más se apeque a la fisiopatología humana, dado que los resultados se pretenden extrapolar al hombre, aún con la gran variabilidad biológica interespecifica existente.

En la actualidad se dispone a nivel mundial de algunos modelos de inducción de úlcera péptica, particularmente de úlcera gástrica, empleando hormonas, fármacos o stress<sup>(120)(121)(122)(123)(124)(125)(126)</sup>.

Para el caso de la úlcera duodenal los modelos están más limitados<sup>(127)</sup>. No obstante, muchos de estos modelos experimentales presentan algunos problemas, pues las lesiones no tienen una alta incidencia, no son consistentes, ni tampoco localizadas, lo que dificulta la evaluación de agentes antiulcera. Sucede también que frecuentemente lo que se supone como úlceras son en realidad erosiones<sup>(128)</sup>. Esto impide llevar a cabo evaluaciones adecuadas y particularmente estudios curativos en las úlceras inducidas experimentalmente, por lo que los estudios que existen sobre evaluación de plantas antiulcera corresponden a tratamientos profilácticos<sup>(129)(130)(131)</sup> siendo muy pocos los estudios curativos, que son los de mayor valor<sup>(132)</sup>. En México destacan los trabajos sobre úlcera gástrica de Sanchez<sup>(133)</sup> y de la unidad de

investigación de la ENEP Iztacala. No obstante falta en nuestro país el desarrollo de un modelo de inducción de úlcera duodenal que es la más frecuente en el humano en relación de 4:1 con respecto a la úlcera gástrica. También se requiere un modelo de úlcera gástrica antral (que es la zona más común de ulceración en el hombre), cuyas lesiones sean localizadas y consistentes, para que de esta manera se facilite la realización de evaluaciones profilácticas y curativas. Se requiere también de un adecuado sistema de evaluación cuantitativa.

Un modelo de inducción de úlcera duodenal que parece ser fisiológicamente adecuado es el reportado por Takeuchi<sup>(102)</sup> sin embargo, en pruebas piloto preliminares realizadas no hemos obtenido resultados satisfactorios. En este modelo, se sugiere la producción de úlcera duodenal por una combinación de fármacos, la indometacina y la histamina. La indometacina es un analgésico antiinflamatorio no esteroide que evita la biosíntesis de prostaglandinas por una inhibición enzimática (de la enzima cicloxigenasa)<sup>(103)</sup>. Ya se mencionó la importancia de las prostaglandinas como protectoras de la mucosa gástrica. El principal efecto de la indometacina a la baja dosis planteada es el de inhibir la secreción duodenal alcalina<sup>(104)</sup>, otros factores ulcerogénicos que se presentan con el uso de la indometacina a mayores dosis, que pueden estar implicados

en la patogenia de la úlcera duodenal, se mencionarán al referirse al modelo de úlcera gástrica.

La histamina es un potente estimulador de la secreción ácida, por lo que la combinación de estos fármacos en alguna dosis, debe ser necesariamente ulcerogénica.

Hagiwara<sup>(109)</sup> ha propuesto un modelo de inducción de úlcera gástrica antral por la combinación de una dosis alta de indometacina con insulina que no ha sido del todo satisfactorio en las pruebas piloto realizadas, debido a que no permite un manejo rápido de grandes lotes debido a la vía de administración propuesta.

El fundamento de este modelo está basado en los efectos de la indometacina a dosis elevadas, los cuales, además de los ya mencionados para la úlcera duodenal, son: a) adelgazamiento y cambio en la adherencia del gel gástrico de moco este efecto es debido a que la indometacina causa un incremento en el contenido protéico del moco y un decremento en su enlace covalente con ácidos grasos y lípidos b) disminuye el flujo sanguíneo a la mucosa y c) induce la descanación de las células epiteliales<sup>(106,107)</sup>.

La Insulina por otra parte produce una hipoglucemia que semeja a los estímulos desencadenados en la fase cefálica de la regulación de la secreción gástrica, activando el nervio vago con la consiguiente liberación de acetil colina que a su vez propicia la secreción de ácido y pepsinógeno<sup>(124)</sup>.

## II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se mencionó, el Cuachalalate es usado comunmente en el tratamiento de la úlcera péptica sin embargo, requiere de estudios experimentales que validen la actividad biológica que se le atribuye.

Actualmente en México no se han desarrollado modelos de inducción de úlcera duodenal ni sistemas de evaluación cuantitativa adecuados para realizar la validación experimental de la actividad biológica de plantas medicinales útiles en la terapia de la úlcera péptica. A nivel internacional, la gran mayoría de los modelos empleados son a su vez de tipo profiláctico y no de tipo curativo, que tendrían mayor importancia. Además, su enfoque es hacia la profilaxis de la úlcera Gástrica que es menos abundante en comparación con la úlcera duodenal.

De aquí la necesidad de crear modelos experimentales adecuados con los que puedan realizarse evaluaciones de la actividad terapéutica sobre la úlcera gástrica y duodenal de tipo profiláctico y curativo del cuachalalate. Este tipo de modelos sentaría las bases para realizar los estudios de fraccionamiento químico con base en una discriminación farmacológica que contribuiría a avanzar hacia el aislamiento e identificación del principio activo.

Estos estudios básicos, junto con estudios futuros, lograrán que exista la alternativa a las plantas antiulcerosas bajo una adecuada prescripción.

### III HIPOTESIS

a) La hipersecreción de ácido inducida por la histamina en combinación con una disminución de la capacidad neutralizadora del duodeno provocada por la administración de una baja dosis de indometacina resultará necesariamente ulcerogénica en alguna de las dosis propuestas.

b) La disminución de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica causada por una alta dosis de indometacina en combinación con el efecto secretagogo provevado por la insulina producirá úlceras gástricas antrales.

c) El Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) es efectivo en el tratamiento profiláctico y curativo de la úlcera gástrica o duodenal.

## IV OBJETIVOS

1. Desarrollar un modelo de inducción experimental de úlcera duodenal en rata.
2. Optimizar un modelo de inducción experimental de úlcera gástrica antral en rata.
3. Estimar el efecto profiláctico del extracto acuoso de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) sobre la inducción experimental de úlcera duodenal o gástrica en rata.
4. Evaluar el efecto curativo del extracto acuoso del Cuachalalate en la úlcera duodenal o gástrica inducida experimentalmente en rata.
5. Establecer un modelo para cuantificar la secreción gástrica en rata.
6. Evaluar la actividad de inhibición de la secreción gástrica del extracto acuoso de Cuachalalate.

## V MATERIALES Y METODOS

### OBTENCION DEL MATERIAL VEGETAL

El Cuachalalate utilizado en este estudio fué recolectado en el cerro "El Amarillo" situado a 5 Km de Tianguistengo, Oaxaca. Fué secado a la sombra y posteriormente pulverizado en un molino manual y almacenado en bolsas de papel de estraza.

La especie fué determinada previamente como *Amphipterigyum adstringens* Schiede ex schlecht por el M. en C. Erick Estrada Lugo en el departamento de Fitotecnia de la Universidad Autónoma Chapingo

### VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS

El cuachalalate fué administrado oralmente mediante una sonda gástrica en forma de decocción (arbitrariamente denominada extracto acuoso en el presente estudio).

Se emplearon las dosis de 4 y 8 %, administrando 0.7 ml de la dosis respectiva por cada 100 g de peso.

Las dosis propuestas corresponden respectivamente a una extrapolación de la dosis empleada en el hombre, (4 %) y al doble de la misma (8 %), calculadas a partir del promedio de la dosis recomendada por algunos expendedores de cuachalalate en los mercados de Sonora D.F., Central de acapulco Guerrero y central de Tehuiztzingo Puebla.

## ESPECIE ANIMAL

Debido a la similitud fisiológica y por ende al gran número de estudios sobre úlcera realizados en esta especie<sup>143114507801799810971</sup> se emplearon ratas macho de 2 meses de edad (270-300g) de las cepas CrjZV. y Wistar.

## INDUCCION DE ULCERA DUODENAL

### MODELO 1

Un grupo de doce ratas de la cepa CIIZV se pusieron en ayuno por un período de 24 h. con libre acceso a agua. Terminado el tiempo de ayuno fueron divididos al azar en dos grupos a los cuales se les nombró: lote testigo y lote de inducción. Al lote de inducción se le administró subcutáneamente indometacina (5 mg/Kg) suspendida en solución salina y con una traza de tween 80. Transcurridos 30 minutos, les fue administrado diclorhidrato de histamina (40 mg/Kg) de la misma manera que la indometacina, esta administración se repitió 2 veces más con intervalos de 2.5 h.<sup>1502</sup>. El lote testigo fue tratado con solución salina. La evaluación macroscópica se realizó a las 24 h. a partir del inicio de la inducción.

### MODELO 2

Un grupo de 20 ratas de la cepa CIIZV fueron puestas en ayuno por un período de 24 h., al término del cual fueron divididas al azar en dos lotes llamados: lote testigo y lote de inducción. Ambos lotes fueron tratados como en el modelo 1 pero con la variante de que el lote de inducción recibió un doble tratamiento; dos administraciones de indometacina cada 8 h. y 5

administraciones de diclorhidrato de histamina cada 2.8 h.. La evaluación macroscópica del 50% de los animales de cada lote se realizó a las 24 h. y a las 96 h. el restante.

#### MODELO 3

Se trabajó con las mismas condiciones del modelo 2 pero incrementando el período de ayuno a 48 h..

#### MODELO 4

Un grupo de 20 ratas de al cepa CIIZV fueron ayunadas por un período de 48 h. y divididas al azar en dos grupos de 10. Al lote de inducción se le administró en tres ocasiones indometacina (5 mg / kg) y siete veces diclorhidrato de histamina (40 mg / Kg) Transcurridas 24 h. del inicio de la inducción se realizó la evaluación macroscópica.

#### MODELO 5

La metodología seguida en este modelo fue semejante a la del modelo 4, con la variación de emplear una solución de carboximetilcelulosa al 1 % como agente suspensor de la indometacina.

#### MODELO 6

Un grupo de 20 ratas cepa Wistar fue puesto en ayuno por un período de 48 h. al término del cual fue dividido al azar en dos grupos; lote testigo y lote de inducción. El tratamiento que siguieron ambos lotes fueron los mencionados en el modelo 5.

## INDUCCION DE ULCERA GASTRICA

### MODELO 1

Un grupo de 12 ratas cepa CIIZV fueron sometidas a un ayuno de 24 horas, despues del cual fueron divididas al azar en dos lotes. El lote de inducción fué tratado como sigue: Una administración intravenosa ( en la vena Tail o de la cola ) de insulina (8 unidades/Kg). A los 30 minutos una administración i.p. de indometacina (40 mg/Kg)<sup>(72)</sup>.

### MODELO 2

Se trabajó de acuerdo a las condiciones expuestas en el modelo 2 pero administrando la insulina y la indometacina subcutáneamente. El intervalo entre cada inyección fué de 30 minutos.

### MODELO 3

Se trabajo como en el modelo 2 pero con un intervalo de 60 minutos entre cada inyección.

### MODELO 4

Un grupo de 20 ratas cepa CIIZV fué ayunado por un período de 24 h. al termino del cual se les indujo úlcera gástrica siguiendo la metodología propuesta en el modelo 3. Una vez terminada la inducción fueron divididos al azar en dos grupos; lote testigo y lote tratado con gentamicina (antibiótico de amplio espectro). Al lote tratado con antibiotico se le administró una dosis de 2. 5 mg / Kg cada 12 h. hasta que el

total de los animales perecieron.

#### MODELO 5

Un grupo de 20 ratas cepa Wistar fueron puestas en ayuno por un período de 24 h. y divididas al azar en dos lotes: lote testigo y lote de inducción.

La metodología seguida en este modelo fué la expresada en el modelo 3.

#### CRITERIO DE EVALUACION

La evaluación del daño se realizó tomando en cuenta, cuando fueron requeridos, los siguientes parámetros.

a) Incidencia de úlcera y/o de erosión (en porcentaje).

b) Índice de úlcera, que es la suma del área en  $\text{mm}^2$  de las úlceras presentes en la mucosa duodenal o gástrica (antro o fundus). Las lesiones en corpus, dadas sus características, se registraron en mm. En el caso de que solo se presentaran erosiones, al área dañada en  $\text{mm}^2$  se consideró como índice de erosión

c) Severidad, la cual se determinó con base en una escala arbitraria de 0-5, en la cual 0 = sin daño, 0.5 = erosión superficial de la mucosa, 3 = úlcera poco profunda 3 = úlcera medianamente profunda 4 = úlcera profunda o necrosis transmural, 5 = úlcera perforada o penetrada.

d) Daño real, representado por la media la desviación estandar del producto entre el índice de úlcera y la severidad para cada rata, con este parámetro se evaluaron estadísticamente los dos anteriores mediante la prueba de comparación de medias

empleando una P. de 0.05 %.

e) Porcentaje de perforación y porcentaje de muerte los cuales fueron evaluados mediante la prueba de diferencia de proporciones (Z) con una P de 0.05 %.

## ESTUDIO PROFILACTICO : ULCERA DUODENAL.

### EXPERIMENTO 1

Un grupo de 24 ratas cepa Wistar fué dividido al azar en cuatro lotes de 6 animales cada uno y se les aplicó el tratamiento siguiente; lote 1: solución salina (lote testigo), lote 2: extracto acuoso de Cuachalalate al 4 % , lote 3: extracto acuoso de Cuachalalate al 8 % y lote 4: Cimetidina (50 mg/Kg). El tratamiento se continuo un período de 5 días, al término de los cuales se les indujo úlcera duodenal como se indicó en el modelo 5.

## ESTUDIO CURATIVO: ULCERA DUODENAL.

### EXPERIMENTO 1

A un grupo de 24 ratas cepa CIIZV se les indujo úlcera duodenal según el método propuesto en el modelo 5. Fueron divididos al azar en grupos de 6 ratas y tratadas con solución fisiológica, extracto acuoso de Cuachalalate 4 %, y extracto acuoso de Cuachalalate 8 % respectivamente, por un período de 7 días, al término de los cuales se realizó la evaluación macroscópica.

## EXPERIMENTO 2

Se trabajó con un grupo de 32 ratas cepa Wistar al cual se le indujo úlcera duodenal como se propone en el modelo B. El grupo fué dividido al azar en 4 lotes de 8 ratas cada uno; lote testigo, lote tratado con extracto acuoso de Cuachalalata 4 %, extracto acuoso de Cuachalalate 8 % y lote tratado con Cimetidina (50 mg /Kg), el tratamiento se realizó por un período de siete días. La evaluación macroscópica se realizó al octavo día.

## EXPERIMENTO 3

Un grupo de treinta y seis ratas de la cepa Wistar con úlcera duodenal inducida experimentalmente según el modelo B fué dividido al azar en 4 grupos de 9 ratas cada uno; lote testigo, lote tratado con extracto acuoso de Cuachalalate 4 %, lote tratado con Cuachalalate 8 % y lote tratado con cimetidina. La evaluación macroscópica se realizó después de 7 días de tratamiento.

## ESTUDIO PROFLACTICO : ULCERA GASTRICA

### EXPERIMENTO 1

Un grupo de 32 ratas de la cepa CIIZV fué dividido al azar en 4 lotes de ocho ratas, cada uno de ellos recibió un tratamiento durante cinco días. Los tratamientos fueron los indicados a continuación: Solución fisiológica, extracto acuoso de Cuachalalate 4 %, extracto acuoso de Cuachalalate 8 % y Cimetidina (80 mg/ Kg ). La inducción de úlcera gástrica se realizó al sexto día según el método descrito en el modelo 4. La evaluación macroscópica se realizó al término de la inducción.

### EXPERIMENTO 2

Se trabajó con un grupo de 32 ratas cepa wistar siguiendo la metodología descrita en el experimento 1.

### ENSAYO DE LA ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA SECRECION GASTRICA:

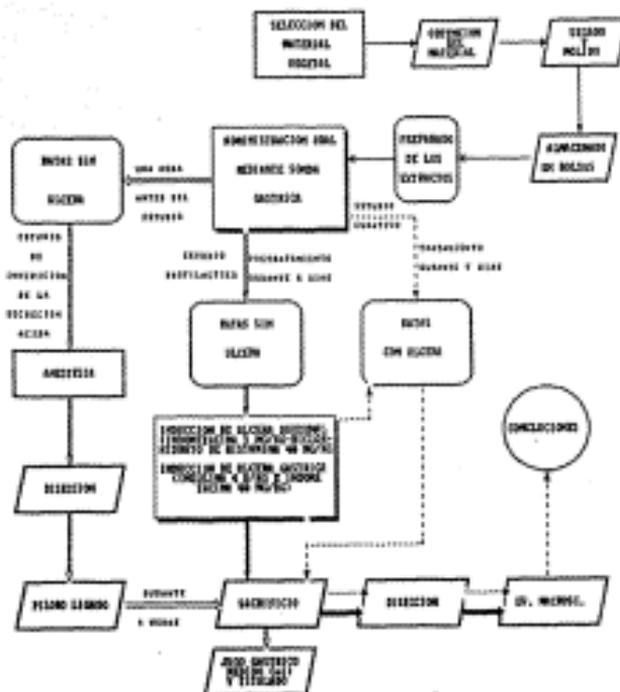
Las ratas fueron divididas en los siguientes lotes: 1) lote A, al cual se le administró extracto acuoso de Cuachalalate 4 %, lote B, que funcionó como testigo y recibió solución fisiológica y 3) lote C, que fué el testigo positivo y se le administró cimetidina (80 mg/kg i.o.)<sup>(02/03)</sup>.

La actividad inhibitoria de la secreción gástrica fué evaluada en ratas con un ayuno previo de 24 h. Los tratamientos se aplicaron una hora antes del inicio del ensayo, el cual consistió de dos etapas: a) las ratas fueron anestesiadas ligeramente con éter y abiertas para la ligación del píloro, se

aplicaron una hora antes del inicio del ensayo, el cual consistió de dos etapas: a) las ratas fueron anestesiadas ligeramente con éter y abiertas para la ligación del píloro, se aplicó sutura y se dejarán transcurrir 4 horas. b) Pasado este tiempo, las ratas fueron sacrificadas y los estómagos fueron disectados. El contenido gástrico fué medido y titulado con solución estandarizada de hidróxido de sodio 0.05 N.

La esquematización del método esta representada en la figura 1.

FIGURA 1



## RESULTADOS

### ULCERA DUODENAL

#### MODELO 1

Al realizar la evaluación macroscópica, no pudieron apreciarse úlceras en toda la extensión del duodeno. La mucosa presentó una apariencia totalmente normal (ver 2).

Tabla 1. Inducción de úlcera duodenal según el modelo 1 (ayuno de 24 h., 1 administración de indometacina (5mg/kg), y 3 de diclohidrato de histamina (40 mg/kg)). Evaluación realizada a los 8 horas del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	6.0	6.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (M)	0.0	0.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (M)	0.0	0.0
INDICE DE ULCERA <sup>2</sup> (M)	0.0	0.0
INDICE DE EROSION <sup>2</sup> (M)	0.0	0.0
SEVERIDAD (0-5)	0.0	0.0
DAÑO REAL <sup>*</sup>	0.0	0.0

\* calculado como la media  $\pm$  desv. estd. del producto entre el índice de úlcera o erosión y severidad para cada rata.

## MODELO 2

Al realizar la evaluación macroscópica a las 24 h., no pudieron apreciarse úlceras en toda la extensión del duodeno. Sin embargo, se presentaron erosiones en el 40% de los animales. El daño real calculado a partir de tales erosiones mostró un coeficiente de variación de 140% (tabla 2).

Transcurridas 96 h. la mucosa presentó una apariencia totalmente normal (tabla 3).

Tabla 2. Inducción de úlcera duodenal según el modelo 2 ayuno de 24 h., 2 administraciones de indometacina (5mg/kg), y 5 de clorhidrato de histamina (40 mg/kg). Evaluación realizada a las 24 horas del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	5.0	5.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (N)	0.0	0.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (N)	0.0	40.0
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	0.0	0.0
INDICE DE EROSION (mm <sup>2</sup> )	0.0	3.0 ± 4.1
SEVERIDAD (0-30)	0.0	0.2 ± 0.2
DAÑO REAL *	0.0	1.5 ± 2.1

\* calculado como la media ± la desv. estd de los resultados del producto de índice de úlcera y severidad para cada rata.  
Coef. de Var. del daño real=140 %.

Tabla 3. Inducción de úlcera duodenal según el modelo 2 (ayuno de 24 h., 2 administraciones de indometacina (5mg/Kg), y 3 de diclohidrato de histamina (40 mg/kg)). Evaluación realizada a los 96 horas del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NÚMERO DE ANIMALES	5.0	5.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (N)	0.0	0.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (N)	0.0	0.0
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	0.0	0.0
INDICE DE EROSION (mm <sup>2</sup> )	0.0	0.0
SEVERIDAD (0-5)	0.0	0.0
DAÑO REAL <sup>a</sup>	0.0	0.0

\* calculado como la media  $\pm$  la desv. estd de los resultados del producto de índice de úlcera y severidad para cada lote.

### MODELO 3

En la evaluación realizada a las 24 h. se presentaron lesiones con variación del grado de severidad desde 0 hasta 3 y con un porcentaje de incidencia de úlcera duodenal de 80% y un coeficiente de variación para el daño real de 64.54 % (tabla 4).

En la evaluación realizada a las 96 h. se presentó una incidencia de 60% con mayor variación en cuanto al grado de severidad obteniéndose un coeficiente de variación para el daño real de 99.5 % (tabla 5).

Las lesiones se presentaron invariablemente en el duodeno proximal en la región cercana a píloro.

En los duodenos que no se presentó lesión, en la evaluación realizada a las 96 h., se pudo apreciar que presentaron la mucosa inflamada y de tono más rosado.

Tabla 4. Inducción de úlcera duodenal según el modelo 3 (ayuno de 48 h., 2 administraciones de indometacina (5mg/kg), y 5 de diclohidrato de histamina (40 mg/kg) Evaluación realizada a las 24 horas del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	5	5
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	0.0	80.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (%)	0.0	0.0
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	0.0	9.4 ± 5.6
SEVERIDAD (0-10)	0.0	4.8 ± 4.4
DAÑO REAL *	0.0	21.2 ± 18.7

\* calculado como la media ± la desv. estd de los resultados del producto de índice de úlcera y severidad para cada lote.

Coef. de Var. del daño real=04.54 %.

Tabla 3. Inducción de úlcera duodenal según el modelo 3 (ayuno de 48 h., 2 administraciones de indometacina 15mg/Kg), y 5 de diclorhidrato de histamina 440 mg/kg). Evolución realizada a las 96 h. del inicio de la inducción.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	5	5
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (0)	0.0	80.0
INCIDENCIA DE EROSION DUODENAL (0)	0.0	0.0
INDICE DE ULCERA DUODENAL (mm <sup>2</sup> )	0.0	2.4 ± 2.4
SEVERIDAD (0-5)*	0.0	1.4 ± 1.2
DANO REAL *	0.0	7.0 ± 7.7

\* calculado como la media ± la desv. estd de los resultados del producto de índice de úlcera y severidad para cada rata.  
 coef. de Var. del daño real = 99.5 %

#### MODELO 4

Se obtuvo un porcentaje de incidencia de 100% las lesiones presentaron un grado de severidad mayor (obteniendose un 10% de úlceras perforadas y un 40% entre úlceras profundas y aedias). El daño real fue más homogéneo obteniéndose un coeficiente de variación del daño real de 33.3 % tabla 4.

Tabla 4. Inducción de úlcera duodenal según el modelo 4 layuno de 48 h., 3 administraciones de indometacina (5mg/kg), y 7 de dihidrato de histamina 140 mg/kg.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TEST100	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	10	10
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (N)	0	100
INDICE DE ULCERA (mm) $\pm$	0	7.4 $\pm$ 2.80
SEVERIDAD (0-5)	0	2.9 $\pm$ 1.03
DAÑO REAL *	0	18.7 $\pm$ 6.24

\* calculado como la media  $\pm$  la desv. std de los resultados del producto de indice de úlcera y severidad para cada rata.  
Coef. de Var. del daño real=33.3 %.

#### MODELO 5

Se presentó una incidencia de úlcera de 100 % Obteniendose un grado 3 de severidad en el 60 % de los casos. El coeficiente de variación para el daño real alcanzó el valor de 27.0 % aprox.

Tabla 7. Inducción de úlcera duodenal según el modelo B ayuno de 48 h., 3 administraciones de indometacina (5mg/Kg), y 7 de diclorhidrato de histamina (40 mg/Kg). Empleando carboximetilcelulosa al 1% (agente suspensor de indometacina)

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	10	10
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	0	100
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	0	4.5 ± 11.1
SEVERIDAD (0-5)	0	3.4 ± 1.1
DAÑO REAL*	0	14.5 ± 4.4

\* calculado como la media ± la desv. std de los resultados del producto de índice de úlcera y severidad para cada rata.  
Coef. de Var. del daño real= 27.0 %.

#### MODELO B

Se encontraron lesiones con una incidencia de 100%. El grado de severidad causado en esta cepa fué mucho mayor en contraste con la respuesta encontrada en la cepa CIIIV aun con el empleo de las mismas condiciones para la inducción de la úlcera duodenal. Se encontró además una mayor homogeneidad dentro del mismo lote, calculandose un coeficiente de variación de 15.4 % . Con este tratamiento se obtuvo un índice de mortalidad de 42.85 % y de perforación de 33.33 %. La severidad de la úlcera fué mayor transcurridas 24 h. después del inicio de la inducción, y estuvo presente aún después de 7 días del inicio de la misma tabla 8.

Tabla 8. Inducción de úlcera duodenal según el modelo de Cayula de 48 h., 3 administraciones de indometacina (5mg/Kg) y 7 de diclohidrato de histamina (40 mg/kg), usando C. M. C. al IN como agente suspensor de la indometacina marca Vistar.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	10	10
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (0)	0	100
INDICE DE ULCERACION <sup>2</sup>	0	7.3 ± 1.0
SEVERIDAD (0-5)	0	3.0 ± 1.04
DAÑO REAL <sup>4</sup>	0	20.8 ± 4.1

\* calculado como la media ± la desv. est. de los resultados del producto de índice de úlcera y severidad para cada rata.

Coef. de Var. del daño real 45.4 %.

NOTA: La severidad y el índice de úlcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentación.

# ULCERA GASTRICA

## MODELO 1

Se presentó una incidencia global de Úlcera gástrica (antro y corpus) de 100% sin una localización en particular dentro de estas zonas. El 66.7 % de estas lesiones fueron úlceras sangrantes. Las lesiones fueron poco severas distribuidas en antro con una incidencia de 50.0 % y en corpus con una incidencia de 83.3% tabla p.

Tabla p. Inducción de Úlcera gástrica según el modelo 1 (ayuno de 24 h., insulina (5mg/kg) i.v. indometacina (40 mg/kg) i.p.)

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	6.0	6.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRO (%)	0.0	50.0
INDICE DE ULCERA EN ANTRO (mm)	0.0	5.0 ± 7.0
SEVERIDAD ANTRAL (0-5)	0.0	1.5 ± 1.0
DAÑO ANTRAL REAL *	0.0	15.0 ± 6.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS (%)	0.0	83.3
INDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm) **	0.0	5.0 9.0

\* calculado como el promedio de los resultados de  $\frac{(\text{índice de úlcera} \times \text{severidad})}{2}$  producto de índice de úlcera y severidad para cada rata, se presenta en mm pues las lesiones en esta zona fueron líneas sangrantes.

coef. de variación para el daño antral real 112.4%

## MODELO 2

Se encontró una incidencia de úlcera de 100 % en corpus. El total de estas lesiones fueron úlceras sangrantes. En antro se presentaron úlceras poco severas con una incidencia de 33.3 % (Tabla 10).

Tabla 10 Inducción de úlcera gástrica según el modelo 2 (ayuno de 24 h., insulina (5mg/Kg) s.c., e indometacina (40 mg/kg) s.c. con un intervalo de 30 min entre cada admon.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	0	0
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRO (%)	0	33.3
INDICE DE ULCERA ANTRAL (mm <sup>2</sup> )	0	2.3 ± 3.7
SEVERIDAD ANTRAL (0-5)	0	1.0 ± 1.0
DAÑO ANTRAL REAL *	0	7.0 ± 11.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS (%)	0	100
INDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm <sup>2</sup> ) **	0	6.7 ± 2

\* Calculado como el promedio de los resultados del producto de índice de úlcera y severidad para cada rata. \*\* se presenta en mm pues las lesiones en esta zona fueron líneas sangrantes. Coeficiente de variación para el daño real antral de 157.3 %

### MODELO 3

Se encontraron lesiones en la zona antral con una localización particular y un porcentaje de incidencia de 83.3 %. En corpus se encontraron úlceras sangrantes en un 66.7 %.

Se observó que los animales mueren a los 3-6 días posteriores a la inducción debido a sangrado intestinal abundante con extensa inflamación, llegando a presentar perforaciones a nivel de yeyuno e ileón muriendo por peritonitis. (Tabla 11)

Tabla 11. Inducción de Úlcera gástrica según el modelo 3 (ayuno de 24 h., Insulina 15mg/kg S.C., e indometacina 140 mg/kg) S.C. con un intervalo de 60 min entre cada adven.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	6.0	6.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRIO (%)	0.0	83.3
INDICE DE ULCERA ANTRAL (mm <sup>2</sup> )	0.0	4.5 ± 2.4
SEVERIDAD ANTRAL (0-5)	0.0	2.0 ± 1.1
DAÑO ANTRAL REAL *	0.0	10.7 ± 6.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS (%)	0.0	66.7
INDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm <sup>2</sup> ) **	0	5 ± 4.2

\* calculado como el promedio del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata. \*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron líneas sangrantes.

Coef de variación de daño real antral 86.5 %

NOTA: La severidad y el índice de Úlcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentación.

#### MODELO 4

La gentamicina, no inhibió los efectos tóxicos causados por la indometacina, los cuales provocan la muerte de los animales en el lapso de tiempo ya mencionado. Si bien el porcentaje de muerte fué reducido no es lo suficientemente satisfactorio para llevar a cabo un estudio curativo (Tabla 12).

(Tabla) 12 efecto de la gentamicina (2.5 mg/kg) cada 12 h. sobre la muerte provocada con la inducción de úlcera gástrica con insulina (5mg/kg) s.c., e indometacina (40 mg/kg) s.c. con un intervalo de 40 min entre cada adon.

HORAS	48	72	96
LOTE CON GENTAMICINA	25	50	25
LOTE SIN GENTAMICINA	50	25	25

#### MODELO 5

Se encontraron lesiones en la zona antral con una incidencia del 90 % y una localización particular. En corpus las lesiones se presentaron con una incidencia de 50 % . El coeficiente de variación disminuyó con respecto a la cepa CIIV, sin embargo el comportamiento en cuanto a mortalidad se mostró semejante al presentado en el modelo 3 (Tabla 13).

Tabla 19. Inducción de úlcera gástrica según el modelo 5 (ayuno de 24 h., insulina 10mg/kg S.C., e indometacina 140 mg/kg) S.C. con un intervalo de 60 min entre cada adon. Usando rata de la cepa Wistar.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	LOTE DE INDUCCION
NUMERO DE ANIMALES	10.0	10.0
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRIO (n)	0.0	90.0
INDICE DE ULCERA ANTRAL(mm <sup>2</sup> )	0.0	6.1 ± 2.4
SEVERIDAD ANTRAL(0-3)	0.0	2.2 ± 1.0
DAÑO ANTRAL REAL*	0.0	14.7 ± 4.4
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS (n)	0.0	90.0
IDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm <sup>2</sup> )	0.0	3.1 ± 2.5

\* calculado como el promedio del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata. \*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron líneas sangrantes.  
Coef de variación de daño real antral 42.4 %

## ESTUDIO PROFILACTICO :ULCERA DUODENAL

## EXPERIMENTO 1

Al realizar la evaluación macroscópica, se encontró una incidencia de úlcera de 100 % para todos los grupos tratados.

En la evaluación del daño real no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tratamientos con respecto al testigo (nivel de confianza del 95%) (tabla 14)

Tabla 14. Evaluación de la actividad profiláctica del extracto acuoso de cuachalalate 4 y 8 % p/vi. sobre la úlcera duodenal inducida experimentalmente en rata de la cepa Wistar.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	CUACHALALATE (4 %)	CUACHALALATE (8 %)
NUMERO DE ANIMALES	6.0	6.0	6.0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (%)	100.0	100.0	100.0
INDICE DE ULCERA (mm <sup>2</sup> )	8.2 ± 3.1	12.3 ± 6.6	11.3 ± 6.1
SEVERIDAD (0-5)	2.8 ± 0.7	2.5 ± 0.8	3.2 ± 1.2
DANO REAL *	23.8 ± 14	28.7 ± 11.7	26 ± 10.4

\* calculado como la media ± desv. eston. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata.

# ESTUDIO CURATIVO ÚLCERA DUODENAL

## EXPERIMENTO 1

Cuando se realizó la evaluación macroscópica se encontró una incidencia de úlcera de 100 % para todos los lotes evaluados.

En la evaluación del daño real no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los tratamientos cuando se compararon con el lote testigo (TABLA 15).

Tabla 15. Evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Cuachalalate 14 y 8 M p/vi. en rata de la cepa C315V empleando cimetidina 50 mg/Kg como control positivo.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	CUACHALALATE 14 N°	CUACHALALATE 8 N°	CIMETIDINA 50 mg/Kg
NUMERO DE ANIMALES	5.0	5.0	5.0	5.0
INCIDENCIA DE ÚLCERA DUODENAL (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
INDICE DE ÚLCERA (mm <sup>2</sup> )	5.0 ± 2.2	5.0 ± 1.0	5.0 ± 1.0	5.5 ± 2.1
SEVERIDAD 10-50	2.0 ± 0.0	2.7 ± 1.0	2.3 ± 0.8	2.7 ± 0.6
DANO REAL *	14.0 ± 0.8	14.2 ± 0.7	13.8 ± 7.8	13.0 ± 4.2

\* calculado como la media ± desv. estan. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata.

## EXPERIMENTO 2

Las incidencias de úlcera duodenal encontradas para los diferentes lotes son mostradas en la tabla 16. Con los tratamientos de Cuachalalate 4 % y 8 % no hubo una diferencia estadísticamente significativa cuando fueron comparadas las medias del daño real e incidencia de los tratamientos con las medias del lote testigo. (nivel de confianza del 95 %). El Cuachalalate tampoco demostró tener una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al porcentaje de perforación, sin embargo, con una concentración de 8 % se encontró una diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta al porcentaje de muerte.

## EXPERIMENTO 3

Se observó un porcentaje de incidencia de 100 % para los lotes en estudio con excepción del lote tratado con cimetidina. Este grupo mostró una reducción estadísticamente significativa en cuanto al daño real.

Por otra parte, el Cuachalalate a las concentraciones de 4 % y 8 % no mostró una diferencia significativa con respecto al testigo cuando se analizaron las incidencias de muerte y las medias del daño real. La cimetidina por su parte demostró un comportamiento similar a los m.

Tabla 16. Evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Cuachalalate 04 y 08 M p/vs. en rata de la cepa Vistar Empleando Cimétidina 150 mg/Kg como control positivo.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	CUACHALALATE (4 M)	CUACHALALATE (8 M)	CIMETIDINA (50 mg/Kg)
NÚMERO DE ANIMALES	8.0	7.0	8.0	8.0
INCIDENCIA DE ÚLCERA DUDENAL (%)	87.7	71.4	75.0	75.0
ÍNDICE DE ÚLCERA (mm <sup>2</sup> )	7.8 ± 0.4	4.5 ± 4.8	3.7 ± 4.4	3.4 ± 3.3
SEVERIDAD (0-5)	2.1 ± 1.0	1.4 ± 1.5	1.0 ± 2.1	1.7 ± 1.0
DAÑO REAL *	20.0 ± 30.4	11.0 ± 19.0	17.1 ± 22.0	6.0 7.1
PORCENTAJE DE PERFORACION	00.0	14.3	25.0	0.0
PORCENTAJE DE MUERTE	75.0	02.0	25.0	37.5

\* calculado como la media + desv. eston. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata.

NOTA: La severidad y el índice de úlcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentación.

Tabla 17. Evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Cuachalalate 4 y 8 % p/v. en rata de la cepa Vistar Empleando Cimetidina (50 mg/Kg) como control positivo.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	CUACHALALATE (4 %)	CUACHALALATE (8 %)	CIMETIDINA (50 mg/Kg)
HUMERO DE ANIMALES	9, 0	9, 0	9, 0	9, 0
INCIDENCIA DE ULCERA DUODENAL (n)	100, 0	100, 0	100, 0	88, 9
INDICE DE ULCERA (n)	14, 9 ± 10, 0	19, 8 ± 16, 8	16, 9 ± 12, 6	6, 3 ± 4, 6
SEVERIDAD (0-3)	3, 1 ± 1, 3	2, 9 ± 1, 7	2, 8 ± 1, 5	2, 4 ± 1, 6
DAÑO REAL *	90, 5 ± 16, 5	90, 0 ± 37, 5	52, 4 ± 46, 3	14, 9 ± 12, 0
PORCENTAJE DE PERFORACION	66, 7	33, 3	90, 9	33, 3
PORCENTAJE DE MUERTE	77, 8	55, 6	66, 7	77, 8

\* calculado como la media + desv. estan. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata.

NOTA: La severidad y el índice de úlcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentación.

## ESTUDIO PROFILACTICO : ULCERA GASTRICA

### EXPERIMENTO 1

Los resultados del experimento 1 se encuentran representados en la tabla 18 en donde se puede apreciar que la incidencia de la úlcera en antra estuvo presente en los tres lotes que recibieron tratamiento. El daño antral real no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes tratamientos con un 95 % de confianza.

Se encontró un porcentaje de muerte mayor dentro del lote tratado con Cuachalalate 8 %. La muerte en los lotes de cimetidina y Cuachalalate 4 % fué la misma.

Tabla 18 Evaluación de la actividad profiláctica del extracto acuoso de Guachalalate 4 y 8 N p/v. sobre la úlcera gástrica inducida experimentalmente en rata de la cepa GIBV.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	CUACHALALATE	CUACHALALATE	CIMETIDINA
		14 N	08 N	(30 MG/KG)
NUMERO DE ANIMALES	8	8	8	8
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTR0 00	50	75	75	75
INDICE DE ULCERA ANTRAL	$3 \pm 3.4$	$9.0 \pm 3.3$	$6 \pm 2.7$	$2.7 \pm 2.0$
SEVERIDAD ANTRAL 10-50	$1.4 \pm 1.0$	$2.5 \pm 0.7$	$2.2 \pm 0.9$	$2.1 \pm 1.3$
DAÑO REAL * ANTRAL	$8 \pm 9.3$	$20.5 \pm 4.4$	$18. \pm 6.0$	$10.3 \pm 7.7$
INCIDENCIA DE ULCERA EN CORPUS ( X )	100	100	100	100
INDICE DE ULCERA EN CORPUS ( 00 )	$4.7 \pm 1.9$	$7.4 \pm 3.7$	$6.0 \pm 4.2$	$3 \pm 1.0$
PORCENTAJE DE MUERTE	0.0	75	88	75

\* calculado como la media  $\pm$  desv. estan. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata.

\*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron lineas

NOTA: La severidad y el índice de úlcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentación.

## EXPERIMENTO 2

Se presentó una incidencia de úlcera en antro de 87.5 % para el lote tratado con Cuachalalate 8 %. En el grupo testigo así como en el grupo tratado con Cuachalalate 4 % se encontró tan sólo un porcentaje de 62 % y en el lote de cinetidina del 75 %. En cuanto al daño antral real no se presentó una diferencia significativa para ninguno de los tres tratamientos cuando fueron comparados contra el lote testigo sobre 19.

Tabla 19 Evaluación de la actividad profiláctica del extracto acuoso de Cuachalalate 4 y 8 % p/v, sobre la úlcera gástrica inducida experimentalmente en rata de la cepa Wistar.

CRITERIO DE EVALUACION	LOTE TESTIGO	CUACHALALATE (4 %)	CUACHALALATE (8 %)	CINETIDINA (50 MG/KG)
NUMERO DE ANIMALES	8	8	8	8
INCIDENCIA DE ULCERA EN ANTRO (%)	62.5	62.5	87.5	75.0
INDICE DE ULCERA ANTRAL	7.4 ± 8	5.9 ± 3.4	4.5 ± 4	4.2 ± 3.0
SEVERIDAD ANTRAL (0-5)	2.0 ± 1.5	2.1 ± 1.0	1.2 ± 1	2. ± 1.3
DANO REAL ANTRAL *	14.0 ± 10	14.5 ± 8.3	0 ± 0	10.0 ± 7.0
INCID. DE ULCERA EN CORPUS (%)	100	100	75	75
INDICE DE ULCERA EN CORPUS (mm)	3.4 ± 1.0	4.7 ± 2.3	3.0 ± 2.5	3.2 ± 2.2
PORCENTAJE DE MUERTE	0.0	12.5	12.5	25

\* calculado como la media ± desv. estan. del producto entre índice de úlcera y severidad para cada rata. \*\* se presenta en mm pues la lesiones en esta zona fueron líneas. NOTA: La severidad y el índice de úlcera fueron evaluados sin considerar las diferencias en la fecha de muerte de los animales en experimentación.

## ESTUDIO DE LA INHIBICION DE LA SECRECION ACIDO GASTRICA

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución del volumen de secreción ni en la acidez (meq HCl) para el Cuachalalate. El lote tratado con cimetidina presentó diferencia estadísticamente significativa en ambos casos (tabla 20).

Tabla 20 Estudio de inhibición de la secreción acida gástrica según el método de ligado de pílora.

TRATAMIENTO	SECRECION ACIDA (ml/100 g)	SECRECION ACIDA (Meq HCl/100 g)
TESTIGO (sol. sal.)	2.2 ± 0.21	207.2 ± 130.2
CUACHALALATE 14 N g/v	2.1 ± 0.2	121.5 ± 92.2
CIMETIDINA 140 mg/kg	1.7 ± 0.5	102.0 ± 52.0

## VII ANALISIS DE RESULTADOS

El sistema de evaluación establecido se encontró apropiado debido a que toma en consideración no sólo el índice de úlcera o la severidad aisladamente, sino que las correlaciona a través de un producto estableciendo un daño real mediante el producto de la calidad del daño (severidad) con la cantidad del mismo (índice de úlcera o área). Por este medio se pueden igualar daños muy severos de área mínima con daños menos severos de áreas extensas.

La escala de severidad establecida con valores para 5 diferentes tipos de daño permite obtener un gradiente del daño más adecuado que el que se podría lograr con las escalas reportadas por otros autores en las cuales sólo hay 3 posibles alternativas erosión, úlcera o perforación. Teniendo el mismo valor una úlcera a punto de perforarse que una úlcera de poca profundidad.

Al emplear la escala de evaluación anterior pudo demostrarse que el modelo 1 propuesto por Takeuchi<sup>(102)</sup> no produce ningún daño. Dicho modelo, reporta ulceraciones bastante severas con un índice de hasta 30.00 8.5 empleando la rata Sprague-Dawley.

En el presente estudio, con la cepa CIIZV bajo las mismas condiciones, los duodenos presentaron una apariencia totalmente normal.

La falta de efectividad del modelo 1 supera a lo que podría esperarse por la variación biológica inherente al uso de cepas diferentes, por lo que podría dudarse de la efectividad del modelo planteado por Takeuchi.

Al emplear el modelo 2 no se produjeron úlceras duodenales, únicamente se lograron inducir erosiones con baja incidencia y gran variabilidad como lo demuestra el coeficiente de variación obtenido para el daño real. Se observó además que las lesiones causadas desaparecen en pocas horas. Por tanto las dosis empleadas de indometacina e histamina no fueron lo suficientemente altas como para causar lesiones ulcerosas en la mucosa (Tabla 2 y 3).

Al analizar los resultados del modelo 3 se observó que la incidencia, y principalmente el daño real de las úlceras obtenidas disminuyeron notablemente en el transcurso de 96 h.. Por otra parte, la variabilidad en el daño causado es muy grande (coeficiente de variación de 84.54 % a las 24 h. y de 99.8 para la 96 h.). Es por esto que aun con la incidencia relativamente alta encontrada no puede considerarse como un modelo efectivo de inducción de úlcera duodenal (Tabla 4 y 5).

Con el modelo 4 se obtuvo un excelente porcentaje de incidencia con un daño real mayor y un coeficiente de variación de 33.3%. Sin embargo la variación en la severidad dentro del lote de inducción no fue aun la adecuada ya que el daño mostró un comportamiento heterogéneo con variaciones desde 2 hasta 5 en la escala de severidad, por lo que no puede ser recomendado como

un modelo de rutina para la producción de úlceras duodenales. Es importante enfatizar que la variación presentada por este modelo es ocasionada por factores inherentes a la cepa CIIZV y por una inadecuada dispersión de la indometacina en el vehículo empleado, como lo demuestra la disminución parcial de dicha variación con la adición de un agente suspensor en el vehículo de indometacina (modelo E).

El empleo de carboximetilcelulosa en la metodología propuesta en el modelo S, disminuyó la variación interna de la severidad del lote de inducción así como el coeficiente de variación del daño real. Esta condición lo hizo susceptible de ser empleado como modelo de inducción aún con la variación persistente inherente a la cepa CIIZV.

El cambio de la cepa CIIZV por la cepa Wistar (modelo G) modificó considerablemente la homogeneidad interna del lote de inducción y por consiguiente disminuyó el coeficiente de variación. Esta disminución confirma la existencia de una marcada causa de variación inherente a la cepa CIIZV. El modelo establecido de esta manera se considera más eficaz para la evaluación de agentes antiulcera. Por otra parte se encontró una menor resistencia en la cepa Wistar en contraste con la cepa CIIZV dado que en la cepa Wistar se encontraron porcentajes altos de perforación y muerte que no se presentaron en la cepa CIIZV bajo las mismas condiciones de tratamiento. Estos resultados también nos dejan ver la rapidez de la regeneración que presentan las ratas de la cepa CIIZV debido a que en la cepa

Wistar, el daño continuó aun transcurridos 7 días después de la inducción, hecho que no se presentó en la cepa CIIZV.

En lo que respecta a la úlcera gástrica, con el empleo del modelo 1, la totalidad de los animales del lote de inducción presentó úlcera, sin embargo su localización no fué predominantemente en antro como lo reporta Hawigara<sup>(105)</sup>. La localización antral específica está dada, como ya se mencionó, por el efecto secretor de la hipoglucemia causada por la insulina en combinación con la disminución de las defensas provocada por la alta dosis de indometacina empleada, sin embargo, las lesiones encontradas se asemejan más a las provocadas con el uso exclusivo de indometacina<sup>(106)</sup>, lo que indica que la insulina no tuvo biodisponibilidad en el tiempo requerido, quizá por defecto en la administración intravenosa dado que el grosor y la gran cantidad de capas de la piel de la cola de la rata de la cepa CIIZV dificultan esta administración, lo que también es un inconveniente para el manejo rápido de grandes lotes.

Por otra parte, las úlceras antrales varían mucho en cuanto a severidad e índice como lo refleja el coeficiente de variación tan alto del daño antral real.

Es por esto, que bajo las condiciones particulares de manejo requeridos para el estudio de agentes antiúlcera no es recomendable la metodología propuesta en este modelo aun con las lesiones gástricas provocadas.

La tabla 10 resume los resultados encontrados con el uso del modelo 2 para la inducción de úlcera gástrica antral, en donde la respuesta fué poco satisfactoria al emplear administración subcutánea para ambos fármacos con un intervalo de tiempo de 30 minutos entre ambas administraciones. La incidencia de úlcera antral disminuyó notablemente ausentando con esto la variación entre los individuos del lote de inducción.

Con el modelo 3 se obtuvieron resultados bastante satisfactorios en cuanto a la incidencia de úlcera antral, no obstante, las lesiones sangrantes en corpus siguieron presentandose y la variación dentro del lote de inducción persistió aunque con una disminución notable. Este modelo, sin embargo no puede ser aplicado a un tratamiento curativo debido a que la acción ulcerogénica de la indometacina en estómago causa simultaneamente inflamación y sangrado intestinal así como perforaciones en yeyuno e íleon con la consiguiente muerte de los animales en un lapso de 3 a 5 días. Tal limitación no pudo ser evitada con la administración de un antibiotico de amplio espectro como lo es la gentamicina, la cual unicamente disminuyó la mortalidad en las primeras 48 horas (Tabla 12) sin suprimirla como lo reporta Fang<sup>1980</sup>.

Al emplear la cepa Wistar bajo las condiciones expuestas en el modelo 3, se presentó una mayor incidencia que en la cepa CIIZV así como también un índice de úlcera y de severidad antral menos variable en el lote de inducción con la consiguiente disminución del coeficiente de variación del daño real antral.

Con base en los resultados obtenidos se seleccionó este modelo para realizar la evaluación de agentes antiúlcera aun con su limitante para la realización de estudios curativos.

En lo que respecta a los estudios de la actividad profiláctica del Cuachalalate sobre la inducción de la úlcera duodenal se encontró que el pretratamiento con Cuachalalate a las concentraciones de 4 y 8 % p/v en ratas de la cepa Wistar no tiene un efecto protector de la mucosa duodenal ya que no redujo ni la incidencia de úlcera duodenal ni el daño real cuando se administraron oralmente por un periodo de 5 días. Los resultados encontrados en la evaluación de la actividad curativa sobre la úlcera duodenal del extracto acuoso de Cuachalalate a las concentraciones de 4 % y 8 % p/v en la cepa CIIZV tampoco demostraron tener una actividad curativa ( $p < 0.05$ ). La misma falta de efectividad se presentó en la evaluación de la actividad curativa del extracto acuoso de Cuachalalate sobre la úlcera duodenal inducida experimentalmente en rata de la cepa Wistar donde no pudo evidenciarse ningún efecto a las concentraciones de 4 % y 8 % p/v ya que la incidencia de úlcera, si bien disminuyó, no fue estadísticamente significativa al compararse con el lote testigo. lo mismo sucedió con el daño real. en el cual, sólo hubo diferencia estadísticamente significativo en el lote tratado con cimetidina.

En lo que respecta al porcentaje de perforación, el Cuachalalate a una concentración de 4 % y 8 % mostró una disminución aunque no significativa estadísticamente. La

cimetidina, sin embargo, suprimió por completo la perforación. No obstante, el porcentaje de muerte no disminuyó en este grupo pudiéndose pensar que las muertes se presentaron por causas ajenas al daño úlcerozo producido en el duodeno debiéndose la mortalidad a los efectos tóxicos de la indometacina en el resto del tracto gastrointestinal y de la histamina a nivel sistémico, dada la gran cantidad de receptores presentes en el organismo.

El porcentaje de muerte disminuyó significativamente por el extracto acuoso de Cuachalalate al 8 %. Las razones dadas para este hecho no se encuentran aún determinadas, lo que sí puede afirmarse con certeza es el hecho de que no está relacionado con su poder curativo o inhibitorio de la perforación.

La respuesta del mismo tratamiento sobre un daño más severo, provocado por un mayor tiempo de ayuno tampoco mostró efectividad. Bajo estas condiciones nuevamente la cimetidina fue el único agente capaz de reducir significativamente el daño real.

En lo respecta a la perforación, se pudo demostrar que el Cuachalalate a las concentraciones de 4 % y 8 % p/v y la cimetidina disminuyeron ligeramente el porcentaje de perforación aunque no significativamente. Esta contradicción encontrada en el lote de cimetidina con respecto al estudio anterior se explica debido a que en este experimento las condiciones del daño fueron más severas y aunque se logró una disminución la perforación no pudo ser evitada.

El porcentaje de muerte en los tres lotes de tratamiento no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto del lote testigo.

Algo muy importante de mencionar es el hecho de que los individuos que recibieron tratamiento de Cuachalalate mostraron reacciones semejantes a las encontradas cuando se presenta un shock hipoglucémico, lo cual sugirió la posible actividad hipoglucémica del Cuachalalate o quizá un sinergismo con la insulina empleada durante la inducción. En un segundo experimento empleando rata de la cepa Wistar se encontraron resultados semejantes a los del experimento anterior en lo que respecta a la incidencia del daño antral. En lo concerniente al daño real en antro no se presentaron diferencias significativas en ninguno de los tratamientos.

Los resultados del estudio de inhibición de la secreción ácido gástrica muestran que el Cuachalalate no posee una actividad inhibitoria ( $p < 0.05$ ) de la acidez en ratas con píloro ligado. El grupo tratado con cimetidina sí pudo evidenciar su actividad al disminuir la secreción ácido gástrica.

El volumen de secreción, sin embargo, sólo fue reducido significativamente por el uso de la cimetidina.

El comportamiento de disminución de la incidencia de úlcera y del daño real, sin llegar a ser estadísticamente significativo en varios de los experimentos mencionados, sugiere que el cuachalalate pudiera presentar un efecto curativo empleando una mayor dosis y/o un mayor tiempo de tratamiento con los cuales evidencia la actividad que se le ha atribuido

## VIII CONCLUSIONES

1) El modelo más adecuado de inducción de úlcera duodenal consistió en administrar indometacina s.c. suspendida en solución de carboximetilcelulosa al 1 % (5 mg/Kg) cada 8 hrs tres veces y diclorhidrato de histamina s.c. 7 veces cada 2.8 hrs. a ratas macho de la cepa wistar de dos meses de edad previamente ayunadas por 48 hrs.

2) La inducción de úlcera gástrica más útil en la evaluación de agentes antiúlcera fué aquella en la que se aplicaron 4 unidades/Kg de peso de insulina y 40 mg/ kg de Indometacina, ambas subcutáneamente con un intervalo de 60 entre cada administración en ratas macho cepa Wistar de 2 meses de edad con un ayuno previo de 24 hrs. Este modelo tiene la limitación de no permitir la realización de estudios curativos.

3) El sistema de evaluación establecido resultó adecuado debido a que homogeniza los daños producidos dentro de un lote al correlacionarlos mediante un producto entre la severidad del daño y el índice de úlcera. Tal producto se denominó Daño real.

4) El Cuachalalate a las concentraciones de 4 % y 8 % no presenta un efecto profiláctico ni sobre la úlcera duodenal ni sobre la úlcera gástrica. ( $p < 0.05$  %).

6) El Cuachalalate no presenta un efecto curativo ya que no redujo significativamente el daño real, la incidencia ni el porcentaje de perforación a las concentraciones de 4 % y 8 % p/v.

7) El Cuachalalate, bajo las condiciones expuestas anteriormente no evidenció las propiedades que se le atribuyen empíricamente. No obstante, para afirmar esto con mayor certeza, se requieren realizar un número mayor de estudios con otras especies animales, algunos con daños que involucren perforación y muerte, y otros que no produzcan muerte ni perforación, en el cual se pueda evaluar el índice y la severidad sin la asincronía de tiempos que involucra el trabajar con daños que provocan muerte. Por otra parte es también recomendable prolongar los tiempos de tratamiento y evaluar otras dosis para evidenciar el efecto que se le ha atribuido a la especie la cultura médica popular.

## IX BIBLIOGRAFIA CITADA

- 1- Akerele, O. Medicinal Plants and Primary Health Care: an agenda for action. *Fitoterapia* 1988; 59(5):355-363.
- 2- Díaz, G. J. (1978) Uso de las plantas medicinales en México *Monografía científica II* IMEPLAN México.
- 3- Acuerdo por el que se Instituye el Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud S.S.A. D.O. VI/9/1983.
- 4- Lamy, P.; Martínez A.; Rico L.; Zolla C. Plantas medicinales con uso popular. Su validación experimental. *Medicina Tradicional* 1977; 1(3):9-21.
- 5- International Seminar on Plants in Traditional Medicine. The Plants in Traditional Medicine. *Fitoterapia* 1979; 50(3):99-109.
- 6- Toledo V. La diversidad biológica de México. *Ciencia y desarrollo* 1988 ; 14(81):17-30.
- 7- Akerele, O. The selection and use of traditional remedies in primary health care. *International Traditional Medicine News Letter*. 1985; 1(3):1-6.
- 8- Bannerman, H. La Medicina Tradicional en el Programa de la O.M.S.. *Medicina tradicional* 1979; III(9): 52-53.
- 9- O.M.S. Programa de Promoción y Desarrollo de la Medicina Tradicional. *Medicina tradicional* 1977; I(1): 21-73.
- 10- Olayiwola A. Programa OMS de Medicina Tradicional: Progresos y perspectivas. *Crónica de la OMS* 1984; 38(2):83-8.
- 11- Tespesta, E. Evaluation of Local Resources in Traditional Medicine. *J. Ethnopharmacology* 1980; 0, 2: 163-6.
- 12- Burbage L., Wells J. . Plantas Medicinales: Incremento de las Perspectivas en la Industria Farmacéutica. *Forum de Comer. Int.* 1983; 19(2):28-32.
- 13- Amo R. S. del. Las Plantas tropicales y su uso en la Medicina Tradicional. *México Indígena* 1986; 35(9):64-7.
- 14- Farnsworth R. N. . Medicinal Plants in Therapy. *Bulletin of the World Health Organization* 1985; 63(6):685-81.

- 15- Lamy, P. y Zolla, C. La Etnobotánica en Relación con los Problemas de Salud en México. *Medicina Tradicional* 1978; II(5): 19-35.
- 16- Lozoya, J. (1982) *Flora Medicinal de México, Primera Parte. Plantas Indígenas*. I.M.S.S., México, pp 1-5.
- 17- Wyngaarden, S. (1985) *Cecil Tratado de Medicina Interna*. Vol I, Interamericana, 15a edición, p. 665.
- 18- Guth, P. H. Experimental Production of Peptic Ulcer. *Gastroenterology* 1973; 64(6): 1187-89.
- 19- Ortiz M. B. Empirical Aztec Medicine Science 1975; 18(4195): 215-20.
- 20- Díaz, L. Gastritis. *Farmacía Actual* 1987; 2(12): 42-9.
- 21- Langman, M. J. Peptic Ulcer Treatment Now and Tomorrow. *J. Clin. Gastroenterol* 1988; 12(suppl 2): 2-6.
- 22- Escobedo, P. J., Escanilla, C. J., Lpez, C. M. y Fajardo, S. A. Principales Características Epidemiológicas de la Mortalidad por Úlcera Péptica 1930 - 1980. *Salud Pública de México* 1987; 29(3): 219-25.
- 23- Robbins L. S., Cotran S. R., (1984) *Patología estructural y Funcional*. 2ª ed. Interamericana, México, pp. 869-874.
- 24- Villalobos P. J., (1986) *Gastroenterología*. 3ª ed. Interamericana, México, pp. 275-270.
- 25- Bahari, H.M., Ross I.N. Demonstration of a ph gradient across the mucus layer on surface of human gastric mucosa '(in vitro)'. *Gut* 1982; 23: 285-21.
- 26- Balcells, G.A., (1970) *Patología General; Tomo I* Toray Barcelona, España pp 780-782.
- 27- Onstad, G.R., Cass, O.W. Stress ulceration of the stomach. *Practical Gastroenterology* 1985; 9(1): 6-11.
- 28- Gupta M. B. Effect of Central Dopamine, Histamine and 5-Hydroxy Tryptamine on Stress Induced Gastric Ulceration in Rat. *Indian J. Med. Res.* 1983; 78: 281-83. 23-

- 29- Shorr, L. D. and Sirinek, K. R. The Role of Glucose in Preventing Stress Gastric Mucosal Injury. *J. Surg. Res.* 1984; 36(4): 384-388.
- 30- Hamilton H.K., Rose M.B. (1985) *Clinica y terapéutica. Interamericana, México.*
- 31- West, B.J., *Bases Fisiológicas de la práctica médica. Panamericana 11<sup>a</sup> ed. México pp. 815-837.*
- 32- Lechago, J. The endocrine cells of the digestive tract. General concepts and historic perspective. *The Am J. Surgical Pathol.* 1982; 2(suppl 1):63-70.
- 33- Lewis, H. J. Gastrointestinal Injury Due to Medicinal Agents. *Am. J. Gastroenterol.* 1985; 81(9): 819-34.
- 34- Kauffman, L. G. and Grossman, I. M. Prostaglandin and Cimetidine Inhibit the Formation of Ulcer Produced by Parenteral Salicylates. *Gastroenterology* 1978; 75(6): 1099-1102.
- 35- Konturek, J. S., Piastucki, I., Brzozowski, T., Radecki, T., Zeuda, A. and Gryglewski, Role of Prostaglandins in the Formation of Aspirin-Induced Gastric Ulcers. *Gastroenterology* 1981; 80(1): 4-9.
- 36- Guth, P. H., Aures, D. and Paulsen, G. Topical Aspirin Plus HCl Gastric Lesion in the Rat. *Gastroenterology* 1979; 76(1): 88-93.
- 37- Hansen, G. D., Aures, D. and Grossman, I. M. Histamine Augments Gastric Ulceration Produced by Intravenous Aspirin in Cats. *Gastroenterology* 1978; 74(3): 840-43.
- 38- Fang, W., Broughton, A. and Jacobson, E.D. Indometacin Induced Intestinal Inflammation. *Dig. Dis. Sci.* 1977; 22(9): 749-50.
- 39- Konturek, J. S., Brzozowski, T., Piastucki, I. and Tlodecki, Prevention of Ethanol and Aspirin Induced Gastric Mucosal Lesions by Paracetamol and Salicylate in Rats: Role of Endogenous Prostaglandines. *Gut* 1982; 22: 536-40.

- 40- Konturek, J. S., Obtulowicz, W., Sito, E., Oleksi, J., Wilkan, S. and Dembinska, A. Distribution of Prostaglandin in Gastric and Duodenal Mucosa of Healthy Subjects and Duodenal Ulcer Patient: Effects of Aspirin and Paracetamol. *Gut* 1981; 22: 283-89.
- 41- Okabe, S., Ishihara, Y., Hirokazu, I. and Tanaka, H. Nefirazole- Induced Duodenal Ulcers in Rats and their Pathogenesis. *Dig. Dis. Sci.* 1982; 27(3): 243-49.
- 42- Hansen, G. D. and Aures, D. Smoking and Duodenal Ulcer. *Gastroenterology* 1978; 75(1): 39-152.
- 43- Myden J. Smoking and peptic ulcer. review of recent literature. *Scand. J. Gastroenterol*; 1988; 23(153):99-101.
- 44- Wong, S. H., Oglet and Cho, C. The Influence of Chronic or Acute Nicotine Pretreatment on Ethanol-Induced Gastric Ulceration in the Rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988; 39: 537-40.
- 45- Tariq, M., Parnar, N. S. and Ageel, A. H. Effect of Nicotine and Alcohol Pretreatment on the Gastric Mucosal Damage by Aspirin, Phenylbutazone and Reserpine in Rats. *Clin. Exp. Res.* 1986; 10(2): 213-16.
- 46- Bilecki, J., Murty V., Nadziejko C. Protection against alcohol-induced gastric mucosal injury by geranyigeranylacetone effect of indomethacin. *Digestion*; 1988, 41(1): 22-23.
- 47- Wyatt, J. I. The role of *Comphylobacter pylori* in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Scand J. Gastroenterol* 1989, 24(157):7-11.
- 48- Sarosiek, J., Bilecki J., Murty V. Colloidal Bismuth subcitrate (De-nol) inhibits degradation of gastric mucus by *Comphylobacter pylori* : proteasa. *Am. J. Gastroenterol* 1989, 84(5): 908-10.
- 49- Radeck, T. and Krupp, P. Ulcer Controversy. *Dig. Dis. Sci.* 1981; 26(2): 149-59.
- 50- Johnson G. E. (1987) *Manual de Terapéutica Farmacológica*. Interamericana. México, pp. 57-60.
- 51- Sector Salud, *Cuadro Básico de Medicamentos* (1984).

- 52- Schmidh. F.R. , Thews G. (1983) Human physiology. Springer Verlag Heiderburg. New York. pp. 587-609.
- 53- Riedel R. Bohnenkamp W. Eitze M. Comparison of the gastric antisecretory and antiulcer potencies of Telenzepine, Pirenzepine, Ranitidine and Cimetidine in rat. *Digestion*. 1988; 40(1):25-32.
- 54- Landa L. , Los antagonistas de los receptores histaminicos H<sub>2</sub> del Estómago. *Gaceta Médica de México* 117(12):472-474.
- 55- Characteristics of Roxatidine acetate: A review. *Scand. J. Gastroenterol* 1988; 23(146):121-133.
- 56- Nezamis J.E. , Lancaster C ; Cytoprotection by prostaglandin in rats .*Gastroenterology* 1979; 77:433-43.
- 57- Hoshiro E. Hinchara Y. Effect of 15(R)- 15 Methylprostaglandin E<sub>2</sub> (Arbaprostil) on gastric mucus and duodenal alkaline secretion in rats. *Yokurito chiryo* 1988; 16(4):795-803 (Abstract).
- 58- Shornock C.J. , Gibbons L. C. Effect of enprostil on amphibian gastroduodenal and human gastric bicarbonate secretion. *Dig. Dis Sci.* 1989; 34(7):1018-20.
- 59- Kohli Y. Kunio S. Tuakuji K. , Toshio T. Studies on effects of PGE<sub>2</sub> derivate enprostil on gastric mucosal blood flow and hexosamine contents in the gastric mucosa of man. *Jokyojo prefect Univ Med.* 1988; 97(11):1421-28 (abstrat).
- 60- Bertaccini G. , Adami N. , Coruzzi G. Inhibitory effect of misoprostil on gastric acid secretion in vitro. *Dig Dis Sci.* 1988; 33(10):
- 61- Machachai; V. , Sevelius A. Monografía de Gardrin (enprostil) Nueva prostaglandina de segunda generación. Dpt. of Medicine and Laboratory of Medicine University of Alberta Edmonton and Syntex Research, Palo Alto Calif. *Ann. of RCPSC* 1984 17(4):301.
- 62- Frexinos J. , Andrieu J. Efficacy and safety of enprostil in the tgment of duodenal ulcer. *J. Gastroenterol Clin Biol* ; 1988 13(2):188-92. (abstrat).
- 63- Richardson. E. T. Sucralfate. *Ann. Int. Med.* 1982; 97(2): 269-73.

- 64- Hall R. W. Review of the modes of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24(157):3-6.
- 65- Quiroz, G. B. (1989) Síntesis de imidazo(4-5-C) piridinas, inhibidores potenciales de la enzima ( $H^+K^+$ ) ATPasa. Tesis Profesional Químico. Facultad de Química UNAM.
- 66- Wallmark, B. Omeprazole, mode of action and effect on acid secretion in animals. *Method Find clin Pharmacol.* 1989; 11(suppl 1):101-6 (abstrat).
- 67- Satoh H., Inatomi N., Nagaya H., Inada I. Antisecretory and Antilucer activities of a novel pump inhibitor (AG-1740) in dogs and rats. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1989; 248(2):806-15.
- 68- Fisher, S. R. Antiacid Toxicity: is there a Risk? *Gastroenterology* 1978; 75(1): 153-8.
- 69- Andreoli S., Smith J.A., Bergstein J.M. Aluminium bone disease in children: Radiographic features from diagnosis to resolution *Radiology* 1985; 159(3):663-7.
- 70- Poynter, T., Pick, C. R., Harcourt, R. A., Selway, A. M., Ainge, G., Harman, I. W., Fluck, P. A. and Cock, J. L. Association of Long Lasting Unsurmountable Histamine H-Blockade and Gastric Carcinoid Tumours in the Rat. *Gut* 1988; 29: 1284-88.
- 71- McGuigan, E. J. A Consideration of the Adverse Effects of Cimetidine. *Gastroenterology* 1981; 80(1): 181-82.
- 72- Grimson, T.A. Reactions to Cimetidine (lett). *Lancet* 1977; 1: 858.
- 73- Gavey C. J., Szeto M.L., Nwokolo C. V. Bismuth accumulates in the body during treatment with tripotassium dicitrate bismutate. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989; 3(1):21-8.
- 74- Truelove J. (1979) Patología digestiva. El Manual moderno México. pp 128-33.
- 75- Sector Salud. Cuadro. Básico de Medicamentos. 1984, México.
- 76- Alborno M. (1980) Productos naturales sustancias y drogas extraídas de las plantas. Publicaciones de la Unidad Central de Venezuela Caracas.

- 77- Stockbrugger R., Antimutagenic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11(suppl 1):79-86.
- 78- Nogami N., Moriura T., Kubo M., Tani T., Kubo M. Studies on the origin, processing and quality of crude drugs. II Pharmacological evaluation of chinese crude drugs "Zhu" in experimental stomach ulcer. Inhibitory effect of *Atractylodes lancea* 1986; *Chem. Pharm. Bull.* 34(9):3654-60.
- 79- Hsu, S., Protective effect of the constituents of *Alpinia Speciosa* rhizomes against various gastric and duodenal lesions in rat. *Chung-Hua Yao Hsueh Tsa Chih.* 1988; 40(1):41-B (abstrat).
- 80- Rainova L., Navok N. Ulceroprotective activity of the flavonoids of *Genista rumelica* Vel. *Phytother res.* 1988; 2(3):137-9.
- 81- Yamahara J., Mochizuki M., Rong H. The antiulcer effect in rat of ginger constituents. *J. Ethnopharmacol* 1988; 23(2):299-304
- 82- Waizel B. J. Comunicación personal Herbario Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía I.P.N.
- 83- Comunicación personal Yerberos del Mercado de Sonora, México, D.F.
- 84- Martínez, M. (1980) *Plantas Medicinales de México*. Botas, México.
- 85- Comunicación personal Yerberos del Mercado Central de Acapulco, Guerrero.
- 86- Díaz, G. J. (1974) *Índice y Sinonimia de las Plantas Medicinales de México*. INEPLAN México, pp 138-9.
- 87- Rzedowski, J. (1978) *Vegetación de México*. Limusa, México, pp 210.
- 88- Estrada, L.E.(1985) Avances en la investigación sobre plantas medicinales en la Universidad Autónoma Chapingo Edo. de México Dpto. de Fitotecnia Sección Plantas Medicinales Universidad Autónoma Chapingo.
- 89- Estrada, L. E. (1985) *Jardín Botánico de Plantas Medicinales Maximino Martínez*. Universidad Autónoma de Chapingo, Dpto. de Fitotecnia, pp 20-21.

- 90- Standley P. C. (1923) Trees and shrubs of México. Vol. 23 Parte I Alemania pp. 572-3.
- 91- González, E. E., McKenna, G. F. y Delgado, J. N. (1982) Anticancer Activity of *Amphipterygium adstringens*. *J. Pharm. Sci.* 1982; 81: 901-5.
- 92- Domínguez, S. X., Franco, R., García, S., Porras, M. E., Vázquez, G. y Amescua, B. Plantas Medicinales Mexicanas. XLVIII Estructura del Acido Instipolinámico Separado de la Corteza de Cuachalalate (Camp. ads.). *Rev. Latinoamer. Quim.* 1983; 14: 99-100.
- 93- Navarrete, C. A. (1985) Estudio Químico de Plantas Mexicanas Usadas en Medicina Tradicional. Constituyentes de *Chenopodium graveolens* Willd, *Chenopodium ambrosioides* L. y *Amphipterygium adstringens* Schied ex Schlecht. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, Facultad de Química, U.N.A.M.
- 94- Gonzalez E.E., Delgado J.N., Phytochemical investigation of *Amphipterygium adstringens*. *J. Pharm Sci.* 1982; 81(901-5)
- 95- Wilhelmi, G., Gdynia, M. Gastric Mucosal Damage Induced by Non-steroid Anti-inflammatory Agents in Rats of Different Ages. *Pharmacology* 1972; 8: 321-8.
- 96- Moksen, J., Jacobson, N., Neiderhiser, H. Lysophosphatidyl Choline-induced Gastric Injury and Ulceration in the Guinea Pig. *Am. J. Pathol.* 1984; 119(2): 298-95.
- 97- Mezanis J.E., Lancaster C. Badalamenti J.N. Cysteamine-Induced duodenal ulcer: a new model to test antiulcer agents. *Digestion.* 1974; 11:199-214.
- 98- Parmar N. S. Evaluation of Aloe vera leaf exudate and gel for gastric and duodenal antiulcer activity. *Fitoterapia.* 1985; 57(5):381-3.
- 99- Meneses A. M., Rao V. S., Fonteles M.C., Antiulcer ulcerogenic activity of *Astronius urundeuva*. *Fitoterapia* 1988; 52(4):253-7
- 100- Meshal H., Parmar N.S., Tariq M. Gastric antiulcer activity of *trigonella foenum graecum* (Hu-lu-pa) *Fitoterapia.* 1988; 52(4):233-5.

- 101- Sanchez, S. E. (1988) *Memorias del Segundo Coloquio de Medicina Tradicional Mexicana "Un Saber en Recuperacion"* ENEP ZARAGOZA UNAH. pp. 210-12.
- 102- Takeuchi, K., Furukawa, O., Tanaka, H., Okabe, S. Ulcer duodenal induction. *Gastroenterology*, 1986; 90(3): 636-45.
- 103- Whittle J.R. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition as measured by prostacyclin biosynthesis and the gastrointestinal damage induced by indometacin in the rat. *Gastroenterology*, 1981; 80(1):94-8.
- 104- Takeuchi K., Furukawa O. Okada M. Okabe S. Duodenal ulcers induced by indometacin plus histamine in the dog. *Gastroenterology*, 1986; 90: 636-45
- 105- Hagiwara, M., Watanabe, K. Gastric Antral Ulcer Produced by the Combined Administration of Indomethacin with 2-Deoxyglucose in the Rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1983; 89(3): 243-50.
- 106- Bilski J., Murty V. L., Nadziejko C., Slosiany A. Protection against alcohol-induced gastric mucosal injury by geranyigeranylacetone: Effect of indomethacin. *Digestion* 1988; 41(1):22-33.
- 107- Faraj B.Salim K. Effects of indomethacin on the gastroduodenal mucosa of the rat: a histological, morphometric and hormonal study. *Dirasat-Univ. Jordan* 1988; 15(4):145-51 (abstrat).