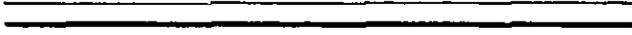




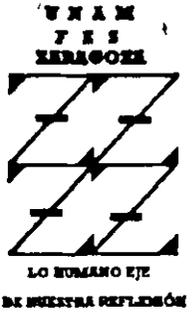
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**EFFECTOS DE LA INFUSION DE LA CORTEZA DE LA
PLANTA "PAX" EN LAS CONCENTRACIONES DE
GLUCOSA EN SANGRE EN PACIENTES DIABETICOS
NO INSULINOPENICOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO
P R E S E N T A ;
MARIA TERESA MALDONADO MARTINEZ



DIRECTOR: M. en C. LUIS ALFREDO MORA GUEVARA
ASESOR: DR. RUBEN MARROQUIN SEGURA

MEXICO, D. F.

27/1/78

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio L-313 de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la U.N.A.M. y es sólo una pequeña parte de una actividad multidisciplinaria en la que está participando un importante grupo de investigadores que se encargan de estudiar la parte botánica, clínica, fitoquímica y toxicológica de la planta "PAX" [*Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern].

Los investigadores que actualmente se encuentran participando en éste proyecto son:

M. en C. Abigaíl Aguilar Contreras
M. en C. Arturo E. Cano Flores
M. C. Maurilio Flores Pimentel
M. en C. Martha Mercedes García Burciaga
Dr. en C. Rubén Marroquín Segura
M. en C. Luis A. Mora Guevara

Agradezco infinitamente a todos y cada uno de los pacientes que contribuyeron a la realización de esta investigación. Sin su valiosa cooperación este proyecto no se hubiera podido concretar.

Con todo cariño y respeto a mis padres:

Gracias por darme la vida; por enseñarme a luchar por ella, por darme su tiempo, comprensión y cariño. Esto que ustedes me han ayudado a conseguir es sólo una pequeña forma de corresponder a lo mucho que me han dado, aunque sé que nunca tendré el tiempo ni la forma de pagarles tanto esfuerzo y amor.

A mis Hermanos:

Norma Elena y José Luis

Gracias por su continuo apoyo y confianza; por ser mis guías y mis amigos, por comprenderme y soportarme, pero sobre todo gracias por ese infinito amor que me han dado siempre.

A Caro, Susi, Marianita y Luis Fernando:

Pequeños, gracias por llenar mi vida de alegría e ilusiones y por quererme tanto como yo a ustedes.

A mi tío Carlos  y a mi tía Chelo:

que siempre han sido mis amigos y consejeros; siempre los llevare en mi corazón y serán como unos segundos padres para mí.

Al Dr. Rubén Marroquín Segura, al M. en C. Luis A. Mora Guevara, a la M. en C. Abigaíl Aguilar Contreras y a la M. en C. Martha Mercedes García Burciaga por su paciencia, disponibilidad y ayuda en la realización de este trabajo.

Al M. C. Maurilio Flores Pimentel por brindarme su colaboración y orientación.

A mis Amigos:

Paty y Jorge por su apoyo incondicional y sobre todo por su valiosa amistad.

Con todo mi amor a David, que me ha enseñado que no existen barreras que impidan alcanzar nuestros anhelos. Por su apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado y por todo lo que significas para mí.

Gracias

Índice

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA	2
2.1 Diabetes Mellitus	2
2.1.1 Clasificación	2
2.1.2 Etiología y patología	4
2.1.3 Manifestaciones clínicas	4
2.1.4 Pruebas de laboratorio	5
2.2 Tratamiento de Diabetes Mellitus	6
2.2.1 Agentes hipoglucemiantes	7
2.2.1.1 Sulfonilureas	7
2.2.1.2 Mecanismo de acción	7
2.2.1.3 Reacciones adversas	7
2.2.1.4 Uso terapéutico	8
2.2.2 Biguanidas	8
2.3 Como evaluar a un paciente diabético	8
2.3.1 Vigilancia	9
2.4 Hemoglobina y reacción de glucosilación	9
2.5 Amilasa pancreática	10
2.6 Agentes hipoglucemiantes naturales	11
2.6.1 Plantas usadas como hipoglucemiantes en el extranjero	11
2.6.2 Plantas usadas como hipoglucemiantes en México	12
2.7 Familia Rhamnaceae	13
2.7.1 El género <i>Colubrina</i>	13
2.7.2 <i>Colubrina elliptica</i> (Sw.) Brizicky & Stern	14
2.7.3 <i>Colubrina elliptica</i> (Sw.) Brizicky & Stern y la medicina tradicional	16
2.7.4 Prueba de seguridad de <i>Colubrina elliptica</i> (Sw.) Brizicky & Stern	16
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
IV. OBJETIVOS	18
V. HIPOTESIS	19
VI. MATERIAL Y EQUIPO	20
VII. PARTE EXPERIMENTAL	22
VIII. RESULTADOS	27
8.1 Análisis de la variancia	38
8.2 Análisis de regresión y correlación simple	41
IX. DISCUSION DE RESULTADOS	43
X. CONCLUSIONES	45
XI. PROPUESTAS	46
XII. REFERENCIAS	47
XIII. ANEXO I	50
XIV. ANEXO II	54
XV. ANEXO III	56
XVI. ANEXO IV	58

I. Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) representa uno de los principales problemas de salud en el ámbito mundial. Se ha calculado que su prevalencia alcanza alrededor del 6% de la población [47].

La DM en los países en vías de desarrollo, se encuentra dentro de las 10 primeras causas de muerte; sin embargo, es importante destacar que en la mayoría de los países industrialmente desarrollados, la DM como causa de deceso ocupa el tercer lugar, después de las enfermedades cardiovasculares y oncológicas [48].

Desde el punto de vista clínico se reconocen dos tipos principales de DM: Tipo I o insulino dependiente (DMID) y Tipo II o No Insulino Dependiente (DMNID). Se acepta de manera general, que los cambios metabólicos característicos de la DM pueden evitarse mediante un adecuado control de la glucemia dado que ésta en los enfermos diabéticos se encuentra alta como consecuencia de la falta de actividad de la insulina.

El tratamiento de la DM se realiza con base en 4 factores fundamentales:

- ❖ Educación del paciente en cuanto a su enfermedad
- ❖ Ejercicio físico
- ❖ Dieta
- ❖ Medicamentos hipoglucemiantes

Los medicamentos que se usan actualmente son la insulina y los hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas); ésta alternativa pertenece a una medicina que pone como requisito cierto nivel económico de los pacientes y no está al alcance de la población masiva de los países en desarrollo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 70% de la población mundial tiene que recurrir a la medicina tradicional, es por ello que en el presente trabajo se pretende evaluar la actividad hipoglucémica de una planta [*Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern] que ha sido utilizada como alternativa en el tratamiento de la Diabetes Mellitus.

Para ello se pretende evaluar la glucemia antes, durante y al finalizar un tratamiento con infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern, además de otras pruebas complementarias para el monitoreo de los pacientes que serán elegidos por su historial clínico como diabéticos no insulino dependientes.

II. Fundamentación del Tema

2.1 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es la más común de las enfermedades metabólicas graves en los seres humanos; la primera descripción de sus síntomas se encuentra en el papiro de Ebers (Egipto), que data del año 1500 a. C. En el siglo II d. C., Areteo de Capadocia la denominó *diabetes*, palabra griega que significa "correr a través de un sifón". En el siglo VI los médicos hindúes se dieron cuenta que la orina de los diabéticos tenía sabor dulce, pero no fue sino hasta el siglo XVIII en que el sabor dulce de la orina se identificó como glucosa, añadiéndose la palabra *mellitus*, "sabor a miel". En el año de 1889 Minkowski y Von Mering sospecharon que el páncreas producía y secretaba una sustancia capaz de regular el metabolismo de la glucosa; en 1909 esta sustancia se denomina insulina, y fue hasta 1921 cuando Banting y Best la extrajeron del páncreas de perro, la cual al ser inyectada en un perro diabético, disminuyó los niveles de glucosa en sangre [1].

La Diabetes Mellitus (DM) es un trastorno crónico del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, caracterizado en su forma clínica plenamente desarrollada por un déficit absoluto o relativo de insulina, hiperglucemia en ayunas, glucosuria y una fuerte tendencia a la aparición de aterosclerosis, microangiopatía, nefropatía y neuropatía. La diabetes mellitus se sitúa entre las diez causas principales de muerte en los países occidentales y, a pesar de los importantes avances realizados en su control clínico, hasta la fecha no ha sido posible controlar de forma significativa sus consecuencias letales [2, 3].

Los datos epidemiológicos indican que la diabetes mellitus se ha convertido en forma muy rápida en uno de los principales problemas de salud pública. La prevalencia de la diabetes ha aumentado durante las últimas décadas a consecuencia de una mayor longevidad de la población y al aumento de la obesidad y sedentarismo en muchos grupos sociales. Se estima que la prevalencia en menores de 44 años es del 2.2%, aumenta a 9% de los 45 a 54 años y llega a 13% a la edad de 55 a 64 años.

En México durante la última década ha habido un incremento de la prevalencia y mortalidad y actualmente ocupa en ciertos grupos de edad la primera causa de mortalidad. Se estima que la prevalencia es del 8% cuando se incluyen individuos mayores de 15 años y aproximadamente 10% cuando se incluyen únicamente los mayores de 30 años (Basurto AL y Zárate TA. Comunicación personal).

2.1.1 Clasificación

Desde hace mucho tiempo la diabetes se clasifica con base en rasgos clínicos específicos (edad de inicio, dependencia de insulina) en dos tipos principales: juvenil y del adulto, aunque en 1979 el *National Institutes of Health* de los Estados Unidos propuso una nueva clasificación, ver Tabla I [2].

Tabla I. Clasificación de Diabetes Mellitus [1].

CLASE	DENOMINACIONES ANTIGUAS	FACTORES ASOCIADOS	CARACTERISTICAS CLINICAS
DM insulino dependiente Tipo I	Diabetes juvenil Diabetes propensa a la cetosis Diabetes inestable	Asociada con antígenos HLA-DR y reacciones autoinmunes. Factores genéticos y ambientales (víricos) implicados en la etiología.	Carencia absoluta de insulina y dependencia de la insulina inyectada para evitar la cetosis y conservar la vida. Comienzo juvenil en la mayoría de los casos, pero puede aparecer a cualquier edad.
DM no insulino dependiente Tipo II	DM del adulto DM del comienzo en la madurez DM resistente a la cetosis	Etiologías múltiples. Implicados factores genéticos y ambientales. La resistencia a la insulina es un factor patogénico importante. No se asocia con HLA, virus ni autoinmunidad	Niveles séricos de insulina normales, elevados o bajos. Comienzo en la mayoría después de los 40 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Del 60% al 90% de los pacientes son obesos.
Otros tipos de DM que acompañan a otras causas identificables	DM secundaria	<ol style="list-style-type: none"> 1) Enfermedad pancreática 2) Enfermedades hormonales por ej. Enf. De Cushing 3) Inducida por fármacos 4) Anomalías en los receptores de insulina, 5) Ciertos síndromes genéticos. 	Diabetes Mellitus y rasgos clínicos asociados.
Mala tolerancia a la glucosa	DM asintomática Diabetes química Diabetes latente	Leve intolerancia a la glucosa. La mayoría permanece en este grupo durante años o recuperan la tolerancia normal a la glucosa.	El test de tolerancia a la glucosa (GTT) muestra valores intermedios entre los normales y los diabéticos.
Diabetes de la gestación	Diabetes de la gestación	Intolerancia a la glucosa que se origina y diagnostica en el embarazo.	Riesgo de evolución hacia diabetes.

En los individuos portadores de genes diabetogénicos, diversos factores ambientales como el peso corporal, embarazo, agentes infecciosos y hormonas modifican de forma significativa el riesgo de padecer la enfermedad [2].

2.1.2 Etiología y patología

El páncreas está compuesto por cerca de un millón de unidades celulares microscópicas (los Islotes de Langerhans) y algunas células dispersas en el interior de los pequeños conductos pancreáticos. En el adulto, los islotes miden de 50 a 250 μm y están constituidos por cuatro tipos celulares distintos: *células β (beta)*, *α (alfa)*, *δ (delta)* y *PP (de polipéptido pancreático)*, que constituyen aproximadamente el 70%, 20%, 5% al 10% y 1% al 2% respectivamente, de la población celular de los islotes. Se pueden diferenciar por sus propiedades tintoriales con diversos colorantes, la morfología ultraestructural de sus gránulos y (lo más importante) por su contenido hormonal.

Las *Células β (beta)* producen insulina, las *células α (alfa)* segregan glucagón, las *células δ (delta)* contienen somatostatina y las *células PP* tienen un significado fisiológico desconocido en el hombre [2, 3].

La DMID se debe a la falta de producción de insulina por parte de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Se considera que en la mayoría de los casos existe una predisposición genética a la lesión de las células β , la cual probablemente sea causada por una infección viral o reacciones autoinmunes. En el momento del diagnóstico se detectan anticuerpos anticélulas insulares en alrededor del 75% de los individuos con DMID. Cerca de un tercio de los pacientes presenta remisión que dura algunas semanas o meses, seguido por una recaída.

En la DMNID la concentración insulínica basal puede ser baja, normal o alta. La liberación de insulina en respuesta a una carga de glucosa suele retrasarse o reducirse, pero a veces existe una respuesta insulínica enérgica. El defecto que determina la intolerancia a la glucosa es una resistencia a la hormona; esto puede deberse a una disminución de los receptores insulínicos en las células efectoras, o a una disminución de la afinidad de los receptores por la hormona o a una alteración más allá del receptor en la vía fisiológica. La DMNID suele asociarse con obesidad; alrededor del 80% de los pacientes con DMNID tienen un peso que supera en 25% al ideal [4].

2.1.3 Manifestaciones clínicas

En la DMID no diagnosticada o controlada en forma inadecuada, la falta de insulina provoca hiperglucemia, pérdida de proteínas y producción de cuerpos cetónicos (aceto-acetato, beta-hidroxibutirato y acetona). La hiperglucemia determina glucosuria y diuresis osmótica, la cual a su vez es causa de hiperosmolaridad y deshidratación. El resultado final es la cetoacidosis diabética, el coma hiperosmolar o una combinación de ambos. Los síntomas acompañados son: polidipsia, poliuria y polifagia, disminución ponderal, lasitud, parestesias, calambres de los miembros y visión borrosa recurrente debido a una alteración de la osmolaridad del cristalino. La falta de tratamiento puede dar lugar a la aparición de náuseas, vómitos, estupor, coma y muerte.

Los síntomas agudos de la DMNID suelen ser leves y en ocasiones el diagnóstico se basa sólo sobre los hallazgos del laboratorio. Los pacientes con DMNID no desarrollan cetoacidosis, aunque en algunos casos pueden llegar al coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico.

Existen muchas complicaciones a largo plazo, las cuales típicamente demoran 10-15 años en aparecer. Las membranas basales, los vasos pequeños, las arterias, el páncreas, los riñones, la retina y los nervios periféricos sufren diversas alteraciones patológicas. En los capilares, los túbulos renales, la cápsula de Bowman y los nervios periféricos se produce un engrosamiento de la membrana basal (EMB) y esto es la causa primaria de la microangiopatía. La aterosclerosis es mucho más frecuente en los diabéticos que en los no diabéticos. Los primeros corren un riesgo cinco veces mayor de padecer aterosclerosis coronaria importante o infarto de miocardio.

Las alteraciones pancreáticas varían; en la DMID suele comprobarse una reducción en el tamaño y número de islotes, desgranulación de las células beta y, con el tiempo, reemplazo insular hialino. La microangiopatía y el EMB producen lesiones renales graves, alrededor del 40% de los diabéticos insulino dependientes mueren por insuficiencia renal aguda debida a glomeruloesclerosis, pielonefritis, arteriosclerosis, acumulación de glucógeno o degeneración grasa. La retinopatía diabética es una causa importante de amaurosis; comienza como una retinopatía no proliferativa caracterizada por microaneurismas de los capilares retinianos y puede evolucionar hacia una retinopatía proliferativa caracterizada por neovascularización y fibrosis. Es común la neuropatía periférica simétrica de los nervios motores y sensitivos de las extremidades inferiores; se debe a la degeneración de la mielina, que también puede ocurrir en el sistema nervioso central. Las lesiones cutáneas como los xantomas diabéticos también son frecuentes [5].

2.1.4 Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de DM se basa sobre el hallazgo de una concentración sanguínea de glucosa en ayunas elevada y/o por un valor posprandial de glucemia elevado en una prueba de tolerancia a la glucosa después de 2 horas de la ingesta. Los criterios actuales para el diagnóstico de la DM en niños o adultos (excluyendo a las embarazadas) son una glucemia en ayunas elevada en más de una ocasión (glucosa plasmática > 140 mg/dl) o una prueba de tolerancia a la glucosa anormal en más de una oportunidad. La glucosa plasmática puede ser un 15% menor que la sérica. La carga de glucosa oral en la prueba ha sido estandarizada en 75 g para los adultos y 1.75 g/kg. de peso corporal ideal (máximo: 75 g) para los niños. Los valores de glucosa a las 2 horas de una carga oral pueden aumentar con la edad después de los 50 años.

En general, una concentración plasmática de glucosa superior a los 200 mg/dl es diagnóstica de diabetes mellitus en los individuos normales y valores de >200 mg/dl en la primera hora son compatibles con un diagnóstico de DM, pero pueden aparecer en otras patologías no diabéticas.

Una prueba de laboratorio empleada en la evaluación de la hiperglucemia es la determinación de la hemoglobina A, la cual da una aproximación de la glucemia promedio para el mes que antecede al análisis. La insulina y el péptido C, segregados en la circulación en una relación 1:1 molar, son ambos cuantificables mediante radioinmunoensayo. El

radioinmunoensayo insulínico puede resultar de valor en la diferenciación entre una forma insulino pénica y otra insulino letórica de la DM. La determinación también es útil para diferenciar las diversas causas de hipoglucemia. Los pacientes que han recibido insulina exógena desarrollan anticuerpos antiinsulínicos pero no contra el péptido C. Por consiguiente, el radioinmunoensayo insulínico no puede ser empleado para cuantificar la concentración de insulina en pacientes que han recibido previamente la hormona en forma terapéutica; no obstante, en su lugar puede utilizarse en radioinmunoensayo de péptido C como indicador de secreción insulínica [5,6].

2.2 Tratamiento de la Diabetes Mellitus

Todos los tratamientos intentan corregir la hiperglucemia mediante programas de nutrición y ejercicio junto con la administración de hipoglucemiantes orales o insulina, según sea el caso. El objetivo mínimo es establecer y mantener el grado de control metabólico necesario para la supervivencia, la abolición de los síntomas y evitar complicaciones agudas tales como la cetoacidosis o hipoglucemia [7].

En las personas sanas, la cantidad de insulina liberada se adapta "automáticamente" a la ingesta de carbohidratos y a la concentración de glucosa en sangre. El principal y más importante estímulo de ésta liberación es el aumento en la concentración de glucosa sérica. La ingesta de alimentos y la actividad corporal (aumento de la llegada de glucosa a los músculos, disminución de las necesidades de insulina) discurren paralelas a las modificaciones correspondientes de la inerección de insulina.

En el diabético se podría en principio administrar insulina, tal como se libera en una persona sana: inyectar en cada comida principal insulina normal por vía subcutánea y después insulina de liberación retardada para evitar la falta de insulina durante la noche; adaptación de la dosis a las diferentes necesidades. Este método de tratamiento exige un paciente bien informado, capacitado y en disposición de colaborar. Con frecuencia es necesaria una rigurosa regulación, por ejemplo, con una inyección de insulina en combinación por la mañana y con una dosis constante por la noche.

Con objeto de evitar una hipo e hiperglucemia, la ingesta de carbohidratos con la alimentación debe adaptarse a la evolución de la excreción de insulina de los depósitos subcutáneos. La alimentación (50% de las necesidades calóricas como carbohidratos, 30% como grasas y 20% como proteínas) debe distribuirse en pequeñas comidas a lo largo del día, para conseguir una ingesta regular de carbohidratos: comidas intercaladas y una cena tarde antes de ir a dormir. Deben evitarse los carbohidratos de absorción rápida (golosinas, dulces) y sustituirse por los de lenta metabolización [6].

Los agentes hipoglucemiantes orales son sólo efectivos en los pacientes con DMNID a los que les queda cierta función pancreática. Si la hiperglucemia no está correctamente controlada cuando los hipoglucemiantes orales son prescritos por primera vez, se habla de fracaso primario del tratamiento. Algunos fallos secundarios son debidos al incumplimiento del plan nutricional, aunque existen ejemplos de verdadero fracaso de las drogas [8].

2.2.1 Agentes hipoglucemiantes

A diferencia de los estudios sistemáticos que llevaron al aislamiento de la insulina, las sulfonilureas fueron descubiertas en forma accidental. En 1942 se observó que algunas sulfonamidas causaban hipoglucemia en animales de experimentación. Estas observaciones se extendieron rápidamente y la 1-butil-3-sulfonilurea (carbutamida) fue la primera sulfonilurea clínicamente útil para el tratamiento de la diabetes. Posteriormente, este compuesto se dejó de usar a causa de los efectos adversos sobre la médula ósea, pero condujo al desarrollo de toda la clase sulfonilureas. Los ensayos clínicos con tolbutamida, el primer miembro ampliamente usado en este grupo, fueron los realizados con pacientes diabéticos de tipo II a comienzos de la década de 1950; desde ese momento se han empleado en todo el mundo unos 20 agentes diferentes de esta clase.

Poco después de la introducción de las sulfonilureas, se descubrió una segunda clase de compuestos hipoglucemiantes orales, las biguanidas. Sin embargo, la fenformina, el primer agente de este grupo, fue retirado del comercio en los E.U. por una mayor frecuencia de acidosis láctica asociada con su empleo [8, 9].

2.2.1.1 Sulfonilureas

Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de compuestos. Todos los miembros de esta clase de agentes son arilsulfonilureas sustituidas. Difieren por el sustituyente en la posición *para* del ciclo bencénico y en un residuo nitrogenado de la fracción urea. El primer grupo de sulfonilureas incluye tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida. Luego surgió una segunda generación de sulfonilureas hipoglucemiantes (gliburida {glibenclamida}, glipizida y glicazida) que son mucho más potentes que los agentes anteriores [9-12].

2.2.1.2 Mecanismo de acción

Las sulfonilureas causan hipoglucemia por estimulación de la liberación de insulina por las células β del páncreas y el aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona. El efecto predominante se ejerce sobre la secreción de insulina; las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina por el páncreas perfundido aislado, por las células de islotes aislados y por las células de insulinomas en cultivo.

Los fármacos son ineficaces en animales o pacientes pancreatectomizados y en pacientes diabéticos que no poseen insulina endógena. Cuando se administran por vía endógena, ejercen su efecto principal sobre la primera fase de la secreción de insulina; sin embargo, estos agentes también son efectivos para estimular la secreción de insulina durante una comida [9-12].

2.2.1.3 Reacciones adversas

Los efectos adversos de las sulfonilureas son poco frecuentes y se observan en alrededor del 4% de los pacientes que toman los compuestos de primera generación y en una proporción algo menor de aquellos tratados con los de segunda generación. Las sulfonilureas pueden causar

reacciones hipoglucémicas, náuseas, vómitos, ictericia colestásica, agranulocitosis, anemia aplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad generalizadas, reacciones dermatológicas y coma.

Un problema importante aún no resuelto es determinar si el tratamiento con sulfonilureas está asociado con una mayor mortalidad cardiovascular [9-12].

2.2.1.4 Uso terapéutico

Las sulfonilureas se emplean para el control de la hiperglucemia en diabéticos de tipo II que no logran un control apropiado mediante la modificación de la dieta. Los pacientes con diabetes de tipo II que son controlados con dosis relativamente bajas de insulina (menos de 40 U/día) tienen mayor probabilidad de responder a las sulfonilureas, así como los obesos y/o mayores de 40 años de edad. La diabetes de tipo I, el embarazo, la lactancia y la insuficiencia hepática o renal constituyen contraindicaciones para el uso de estos agentes [9-12].

2.2.2 Biguanidas

Las biguanidas disminuyen la glucemia produciendo efectos de tipo insulina en diversos tejidos. Suprimen la gluconeogénesis hepática, estimulan la glucólisis e inhiben la absorción de glucosa en el intestino. Si bien las biguanidas no tienen ningún efecto sobre la función de las células β , son activas sólo en pacientes con cierta secreción de insulina endógena. No son efectivas en combinaciones con insulina, pero a menudo se emplean junto con sulfonilureas [9,12].

2.3 Como evaluar a un paciente diabético

A diferencia de otros síndromes crónicos, la diabetes mellitus puede ser detectada y controlada a tiempo [5]. El control de estos pacientes es llevado a cabo dependiendo de la clasificación y severidad de la enfermedad.

La mayoría de los diabéticos de tipo I son reconocidos como tales cuando se les atiende para emergencias con una cetoacidosis diabética o cuando desarrollan poliuria, polidipsia o polifagia, usualmente acompañada por pérdida de peso. El diagnóstico requiere mediciones exactas de glucosa en sangre, pH, ácido acetoacético, β -hidroxibutirato, cetonas y electrolitos.

Los diabéticos tipo II también pueden ser identificados inicialmente con los síntomas clínicos de un diabético tipo I recientemente conocido. En estos casos una glucosuria elevada y una glucosa sanguínea en ayunas elevada serán suficientes para establecer el diagnóstico. Sin embargo, muchos diabéticos tipo II con hiperglucemia y síntomas clínicos leves pueden requerir estudios de laboratorio más extensos para un diagnóstico definitivo. Muy a menudo el diagnóstico se realiza en forma secundaria al tratamiento de otro problema, como el seguimiento de una glucosa elevada en muestras tomadas en ayunas o al azar, o por la presencia de glucosuria [5, 45].

2.3.1 Vigilancia

El propósito del tratamiento de un diabético es el mantenimiento de un nivel de glucosa tan normal como sea posible, sin correr el riesgo de una hipoglucemia severa. Así, la vigilancia realizada consiste en el seguimiento de los niveles de glucosa en sangre para detectar evidencias de hiperglucemia o de hipoglucemia. Una prueba auxiliar importante es la medición de proteínas glucosiladas, como la hemoglobina glucosilada [5, 8].

2.4 Hemoglobina y reacción de glucosilación

La hemoglobina (Hb) es una proteína oligomérica que esta formada por 2 cadenas α (141 restos) y 2 cadenas β (146 restos), a cada una de las cuales se halla unido un resto hemo mediante enlace no covalente, es el componente principal de los glóbulos rojos y lleva a cabo el transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos periféricos y el CO₂ de los tejidos periféricos de regreso a los pulmones [9-11].

En la especie humana existen genes para producir varias subunidades de hemoglobina diferentes que se expresan en los diversos momentos del desarrollo [13].

En las etapas del desarrollo normal los valores de hemoglobina son diferentes. En el nacimiento y pocos meses después de este, alrededor del 60% de la hemoglobina es fetal (HbF), 50% es hemoglobina A (HbA) y el resto es hemoglobina A2 (HbA2). Durante la adolescencia esta distribución cambia permanentemente, el 97% es HbA, el 2% es Hb A2 y 1% es HbF [13-15].

De las 3 hemoglobinas que tiene el adulto, se encuentra una fracción derivada de la A1 que se caracteriza por no estar controlada genéticamente, sino que es un producto de interacción de la glucosa sanguínea con la hemoglobina de los eritrocitos; es decir, cuando hay un exceso de glucosa en la sangre parte de ella se le adhiere a los eritrocitos con una cantidad que está en relación directa con la concentración sanguínea de la glucosa y con el tiempo de exposición durante toda la vida del eritrocito, a ésta reacción se le llama glucosilación [14].

Las hemoglobinas glucosiladas fueron descubiertas por Allen y cols [16-18] en 1958 cuando en cromatografía de intercambio iónico eluyeron 3 fracciones menores por delante de la HbA que fueron designadas como HbA1a, HbA1b, HbA1c.

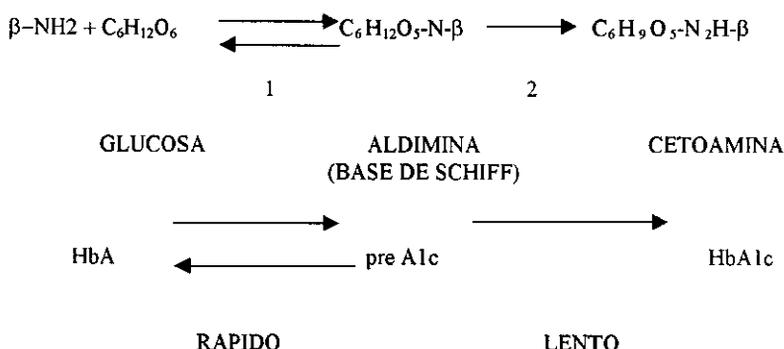
La reacción entre glucosa y hemoglobina A es un ejemplo de glucosilación no enzimática, la cual es lenta, continua e irreversible. El eritrocito humano es libremente permeable a la glucosa y dentro de cada eritrocito la hemoglobina glucosilada se forma a partir de HbA [16].

El término de "hemoglobina glicatada" (HbG) se refiere a una serie de componentes menores de la hemoglobina que fueron formados por la unión de la hemoglobina y varios azúcares. Los componentes menores de la hemoglobina fueron reconocidos inicialmente porque algunos de ellos mostraron diferencias en su carga eléctrica y por ello fueron llamadas "hemoglobinas rápidas" ya que en el corrimiento cromatográfico y electroforético se descubrió

que 2 componentes menores se desplazaban más rápidamente que la hemoglobina y fueron identificados como una fracción menor que migró rápidamente (Hb A1) y una fracción mayor que migró lentamente (HbAo), ambas migraron hacia el cátodo [15-21].

La Hb A1c es formada lenta y continuamente en los 120 días de vida del eritrocito normal humano. La Hb A1c es el producto de la lenta condensación de un aldehído (glucosa) con el amino terminal de la cadena β de la hemoglobina. Esta hemoglobina resulta de un proceso no enzimático en el que una hexosa ataca el grupo amino terminal de la cadena β de la hemoglobina formándose una base de Schiff. Esta unión da un compuesto estable y reversible que puede dar origen a una cetoamina. El proceso depende del pH y de la concentración de glucosa en sangre presente. La glucosa también se une de la misma forma a otros sitios de la molécula de hemoglobina como en el grupo amino terminal de la cadena α y de ciertos residuos de lisina. Pequeñas cantidades de hemoglobina cargada negativamente (HbA1a1 y HbA1a2) se forman por el ataque de azúcar al grupo amino terminal de la cadena β [18-21].

Algunos autores proponen que la reacción ocurre en 3 etapas, en la última hay un cambio conformacional favorable al pH sanguíneo:



La modificación postranslacional de la proteína da lugar a varias subespecies de la HbA tales como: HbA1a que comprende el 1.6%, la HbA1b con 0.8% y la más abundante HbA1c con 4.0% del total de la HbA1 [14, 22-28].

La hemoglobina glicatada (HbG) es utilizada con mayor frecuencia para monitorear a largo plazo el control de la glucemia en diabetes mellitus. La prueba provee un índice exacto de la concentración media de glucemia durante dos a tres meses anteriores complementando así las pruebas tradicionales para el control de glucosa como son las pruebas de glucosa en orina y sangre [29-34, 45].

2.5 Amilasa pancreática

Históricamente el diagnóstico clínico de las enfermedades del páncreas ha sido muy difícil de establecer. Frecuentemente la pancreatitis o el cáncer pancreático se diagnostican en

operación o por necropsia, o bien en pacientes en los cuales la enfermedad está muy avanzada y que tienen los hallazgos clínicos característicos.

La secreción exócrina del páncreas está constituida principalmente de enzimas, agua y electrolitos. Las enzimas principales son: amilolíticas (amilasa), lipolíticas, (lipasa y lecitinasa A) y proteolíticas. Las enzimas pancreáticas se producen en las células acinares, mientras que el agua y los electrolitos son secretados por las células centroacinares o ductales.

Dentro de las pruebas que miden las enzimas pancreáticas en los líquidos corporales se encuentran la determinación de amilasa sérica. Esta enzima generalmente se eleva en las formas agudas de pancreatitis pero se eleva también en otros padecimientos, como en una enfermedad pancreática asociada a una Diabetes Mellitus secundaria [1].

2.6 Agentes hipoglucemiantes naturales

2.6.1 Plantas usadas como hipoglucemiantes en el extranjero

Debido al gran número de estudios etnobotánicos existentes, resulta difícil precisar la cantidad de especies medicinales usadas en el mundo empíricamente en el control de la diabetes mellitus; sin embargo, se puede estimar que su número es superior a 800 (ver Anexo I) [39], aunque existen algunas plantas que han sido utilizadas como hipoglucemiantes que realmente no tienen ningún efecto hipoglucémico, en éste caso, la reducción de la glucemia puede ser explicada por una dieta baja en carbohidratos y un incremento en la actividad física del paciente diabético [50].

Con el reciente interés mostrado por la OMS en la práctica de la medicina tradicional, se logró motivar la realización de estudios dirigidos a la validación experimental de la acción hipoglucemiante de algunas de estas plantas. Hasta la fecha, se han realizado estudios de este tipo en casi la mitad de las plantas registradas etnobotánicamente. Las plantas que ya han sido estudiadas se pueden agrupar según los tipos de estudios realizados en ellas en tres categorías principales:

- 1) Plantas hipoglucemiantes a partir de las cuales se ha logrado caracterizar parcial o totalmente un agente hipoglucemiante potencial (sin evaluación clínica).
- 2) Plantas cuyo efecto hipoglucémico se ha podido demostrar en diferentes modelos animales y/o en el hombre pero cuyos principios activos no han sido purificados. De las más de 200 plantas cuyo uso popular ha sido validado científicamente, sólo en aproximadamente el 10% se han efectuado investigaciones clínicas, y salvo contadas excepciones en las que se han realizado estudios crónicos, la mayoría de las plantas estudiadas se han evaluado en modelos experimentales agudos.
- 3) Plantas que al evaluarse en diferentes animales de laboratorio no mostraron efectos importantes.

En casi todos los trabajos efectuados con plantas hipoglucemiantes se hace notoria la necesidad de realizar estudios etnobotánicos para entender las interpretaciones populares acerca

de la DM, sus síntomas y sus complicaciones, con la finalidad de conocer en qué casos se prescribe una determinada planta. Algunas plantas se utilizan para combatir los síntomas principales de la enfermedad, mientras que otras se usan más bien para combatir las complicaciones crónicas de la misma [36,37,39].

2.6.2 Plantas usadas como hipoglucemiantes en México

Con base en los resultados obtenidos de los estudios etnobotánicos de campo y mercado de las 800 especies registradas mundialmente como hipoglucemiantes, alrededor de los 18.75% ha surgido como resultado de las investigaciones etnobotánicas realizadas en México (ver Anexo II y III).

Si a esta cantidad le sumamos las especies usadas como hipoglucemiantes en otros países pero que pueden encontrarse con relativa facilidad en nuestro país, tendríamos que el número de plantas hipoglucemiantes potencialmente útiles que pueden investigarse en México es muy superior a 150. Sin embargo, a pesar de que estas plantas representan una alternativa viable, al alcance de la mayoría de la población mexicana para el control de la DM y que representan una fuente potencial de materia prima para la obtención de nuevos fármacos hipoglucemiantes orales, su investigación experimental y clínica es apenas reciente [35,39].

Aunque son innegables los éxitos tenidos en la investigación y control del paciente diabético, aún quedan muchos problemas por resolver, como son los relacionados con la administración y dosificación correcta de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Las fallas en la dosificación de estos medicamentos llevan a un mal control de la glucemia y al desarrollo temprano de complicaciones graves. El problema de la dosificación de la insulina se ha tratado de resolver con ayuda del trasplante de páncreas, injerto de islotes pancreáticos y mediante implantación de bombas de infusión de insulina o "páncreas artificial"; no obstante los dos primeros no han podido superar las barreras de histocompatibilidad que llevan, casi invariablemente al rechazo de injerto, y con el "páncreas artificial", aún no se logran superar algunos aspectos técnicos.

Las alternativas mencionadas pertenecen a una medicina que pone como requisito cierto nivel económico de los pacientes, y no están al alcance de la población masiva de los países en desarrollo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 70% de la población mundial tiene que recurrir a la medicina tradicional como única alternativa a su alcance para resolver sus principales problemas de salud. Esto ha motivado la realización de estudios experimentales y clínicos encaminados a la validación científica de las propiedades medicinales que la población atribuye a muchas plantas. Puesto que muchos fármacos de origen vegetal fueron el resultado del estudio científico de plantas cuyas propiedades medicinales eran bien conocidas en la herbolaria, se puede inferir que esta forma es una vía apropiada para el descubrimiento de nuevos medicamentos [36,37,38,39,50,51].

El reino vegetal representa una importante fuente de moléculas. Cabe destacar que solamente una pequeña parte de las 400,000 a 500,000 especies identificadas en el mundo, ha estado sujeta a una investigación bioquímica y de esta parte, es aún menor la que ha sido sometida a estudios biológicos o farmacológicos. Sin embargo, la rápida desaparición de los

bosques tropicales y otras áreas biológicamente importantes, ha agotado una búsqueda exhaustiva, por lo que se ha hecho necesario obtener nuevos métodos que permitan un aislamiento rápido e identificación de productos naturales bioactivos [40].

El proceso de estudio de una planta es una actividad multidisciplinaria en farmacognosia, farmacología, química, biología y toxicología; entre los pasos a seguir se encuentran:

- ❖ Selección, recolección, identificación botánica y preparación del material a estudiar.
- ❖ Determinación de la actividad biológica y farmacológica de los extractos.
- ❖ Separación cromatográfica de los compuestos y purificación.
- ❖ Determinación de la estructura por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos como el, Ultra Violeta, Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Espectroscopía de Masas.
- ❖ Análisis y perfil farmacológico de los compuestos puros y pruebas toxicológicas.
- ❖ Síntesis y preparación de derivados para la determinación de la relación estructura-actividad.

La búsqueda química de los extractos crudos de las plantas ha permitido al paso del tiempo, la localización de miles de sustancias con diversas propiedades biológicas; sin embargo, se ha tomado especial interés por el estudio de ciertas familias que han demostrado poseer esta peculiar importante característica, tal es el caso de la familia Rhamnaceae.

2.7 Familia Rhamnaceae

Son arbustos o árboles, a veces trepadores o plantas herbáceas, hermafroditas, dioicos o poligamodioicos; hojas alternas u opuestas, simples; flores frecuentemente en cimas axilares o umbelas, también en espigas, panículas o racimos, hermafroditas o a veces unisexuales, actinomorfas y pequeñas, verdes o amarillentas, tetrámeras o pentámeras (muy raramente hexámeras), con una copa floral hemisférica o campanulada; sépalos 4 ó 5, triangulares; pétalos (algunas veces ausentes) del mismo número de los sépalos, libres; estambres 4 o 5, opuestos a los pétalos, periginos, las anteras, con dehiscencia longitudinal, disco usualmente presente, carnoso, grueso o delgado, de forma anular y rara vez adherido al ovario; ovario súpero, semi-ífero o ífero, sésil, con 2 a 3 (raramente 1, 4 ó 5) lóculos, la placentación basal, con 1 (raramente 2) óvulo por cada lóculo; estilos 1 ó 2, por lo general cortos, estigmas 1 a 5; fruto capsular o drupáceo, con 1 a 3 (a 5) pirenos dehiscentes o indehiscentes; semillas con un embrión grande.

La familia comprende unos 44 géneros alrededor de 850 especies presentándose tanto en regiones templadas como tropicales de ambos hemisferios. Se conocen 11 géneros para México. Desde el punto de vista económicos algunas Rhamnaceas son importantes por su valor ornamental, medicinal o de índole industrial. Los frutos de algunas especies son comestibles, aunque también los hay venenosos. [41,42].

2.7.1 El Género Colubrina

Son árboles o arbustos, perennifolios o de hoja decidua, erectos, raramente trepadores, algunos espinosos; hojas alternas, pecioladas, frecuentemente con pequeñas glándulas esféricas esparcidas sobre el envés y algunas veces con 1 ó 2 glándulas cerca de la base de la lámina, margen entero, crenado, dentado o serrado, nervación pinnada o con 3 nervaduras principales

desde la base, membranáceas o subcoriáceas; inflorescencias cimosas o en forma de pequeños tirsos, raramente las flores solitarias; flores verdosas o amarillentas, pequeñas, usualmente pentámeras, hermafroditas, periginas; cáliz con los lóbulos triangular-ovados, conspicuamente carinados, de 1 a 3 mm de largo; pétalos cuculados y unguiculados, de 1 a 3 mm de largo; estambres del mismo largo o más cortos que los pétalos, anteras ovadas; disco abultado, nectarífero, verdoso, acrescente y adnado a la parte media inferior de la copa floral, en fruto formando una cúpula; ovario semi-infero, trilocular, con un óvulo en cada lóculo, estilo 3-lobado, estigmas obtusos; fruto en forma de cápsula, subloboso, por lo común dehiscente en la madurez; semillas pardas o negras, fuertemente convexas en el dorso, lisas y brillantes, con endospermo escaso.

Existen cerca de 30 especies de *Colubrina* distribuidas en las regiones tropicales y subtropicales de América y Asia. Para el área de estudio se conocen cinco: *Colubrina triflora*, *Colubrina ehrenbergii*, *Colubrina macrocarpa*, *Colubrina greggii* y nuestra especie de interés *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern [42].

2.7.2 *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern

Para llegar a la conclusión de que la planta "PAX" es *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern se llevo a cabo la identificación botánica por la M. en C. Abigail Aguilar Contreras (Jefa del Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Centro Médico Nacional Siglo XXI) y su equipo de botánicos. Esta investigación duró alrededor de 1 año, tiempo en el cual se requirió de muestras de la planta con su fruto en las diversas estaciones del año.

El ejemplar de herbario de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern quedó registrado con el número 13504 del Herbario IMSSM.

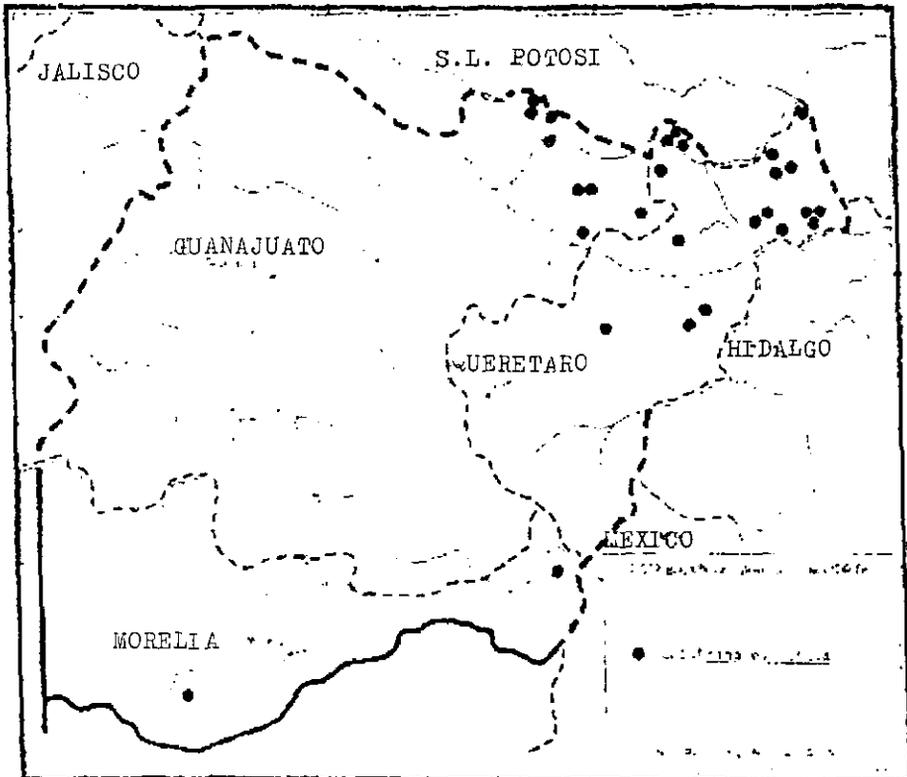
Cabe mencionar que la planta "Palo de Arco" aunque tiene el mismo nombre popular no se refiere a la planta "Tronadora" (*Tecoma stans*) ya que esta pertenece a la familia *Bignoniaceae* [39, 51]

Colubrina elliptica (Sw.) Brizicky & Stern conocida también como "Amole o palo de Amole", "Sacna-ché", "Palo de Arco" y "PAX" es un arbusto o árbol de 2 a 6 y hasta 18 m de alto con el tronco de hasta 1.2 m de diámetro; ramas delgadas, internodos de 3 a 60 mm de longitud; hojas alternas, estipulas subuladas, de 2 a 3 mm de longitud, caedizas, peciolas de 5 a 25 mm de longitud, de 0.5 a 1 mm de grosor, láminas ovado-elípticas, ovadas, obovadas a raramente casi lanceoladas, de 2.5 a 12 cm de longitud y 1.5 a 4.3 y hasta 5.3 cm de ancho, ápice agudo a acuminado, raramente redondeado, base redondeada o ampliamente cuneada, margen entero pero en cada lado a 1 a 10 mm de la base con una glándula marginal, nervación pinnada con 5 a 9 venas secundarias, haz glabro, envés con una pubescencia muy fina o glabrado; inflorescencias a manera de tirsos con 8 a 20 flores, de 10 a 15 mm de longitud, pedúnculos de 1 a 7 mm de longitud, pedicelos de 2 a 4 mm de longitud, alargándose en los frutos hasta 8 a 15 mm de longitud; sépalos reflexos en la antesis; estilo trifido; fruto de 6 a 7 mm de longitud, casi esférico o ligeramente oblato, la cúpula cerca de un cuarto o un tercio de su longitud, ligeramente tricoco, pardo o pardo-rojizo, pronto dehiscente; semillas de 4 a 5 mm de longitud, de 2.8 a 4 mm de ancho, obovadas, café oscuras, lustrosas, pared más bien delgada, cotiledones y endospermo casi del mismo espesor.

C. elliptica (Sw.) Brizicky & Stern forma parte de algunos matorrales xerófilos y del bosque tropical caducifolio, donde suele habitar sobre empinadas laderas de cerros que a menudo son calizos. Altura de 250-2100m. Florece de junio a agosto. La flor es muy pequeña de color blanco amarillento, el fruto es redondo de aproximadamente 0.5 cm de diámetro, pasando del color verde claro a verde oscuro al madurar. La madera es de color amarillo, pesada y muy fuerte; las hojas y la madera se ponen en agua para producir un colorante amarillo; el árbol es usado en Yucatán como remedio contra la sarna.

Se encuentra en Tamaulipas, San Luis Potosí, Guanajuato, Querétaro, Hidalgo, Michoacán, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Yucatán; Centroamérica y Sudamérica [41, 42].

Figura 1. Distribución geográfica conocida de *Colubrina elliptica* (Sw) Brizicky & Stern en el Bajío y zonas adyacentes.



2.7.3 C. elliptica (Sw.) Brizicky & Stern y la medicina tradicional

El empleo de plantas en nuestra dieta diaria produce un balance de nutrimentos que es de gran utilidad para mantener el buen estado de nuestro organismo. Entre la gama de plantas empleadas con estos fines existen algunas que además de considerarse como alimento, son también empleadas como medicinales.

Colubrina elliptica (Sw.) Brizicky & Stern ha sido empleada en el tratamiento de diversos padecimientos, principalmente para tratar la diabetes, para el recargo de estómago, como remedio contra la sarna y para úlceras gástricas.

2.7.4 Prueba de seguridad de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern

Muchos de los productos naturales aislados desde tiempo atrás hasta nuestros días han permanecido sin ser sometidos a ensayos biológicos. En la actualidad es necesario disponer de pruebas variadas para la determinación de un amplio espectro de actividades farmacológicas de una sustancia; sin embargo, es importante tomar en cuenta que muchas de las especies vegetales que pueden poseer alguna actividad son tóxicas a elevadas dosis, por lo que también es necesario el disponer de otros ensayos que permitan conocer la toxicidad de un extracto en particular.

La FDA (Food and Drugs Administration), establece que aquellos agentes con actividad terapéutica, deben ser evaluados a través de diversos estudios preclínicos, con la finalidad de que su empleo en humanos sea confiable. La prueba de seguridad ha servido a la Industria Farmacéutica para evaluar los medicamentos que contienen principios activos potencialmente tóxicos. La prueba biológica recomendada en estos casos se llama *prueba de seguridad* y se realiza en ratones macho adultos jóvenes, sanos de cepa conocida y en dosis diez veces mayores de las que se emplean en humanos, tomando en cuenta el peso corporal de las diferentes especies. Si a estas dosis no se observan efectos adversos y/o muerte, se considera que el empleo del medicamento en humanos es seguro.

La realización de la prueba de seguridad en las plantas que el hombre va a consumir como "remedio" constituye el inicio de un apoyo científico en el uso de productos naturales en terapéutica.

*Basándose en la dosis que va a consumir un adulto de 70 kg. de peso corporal por día se calculó la dosis que utilizó cada ratón y los resultados obtenidos son que la infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern no produce efectos adversos ni muerte en los ratones CDI machos que ingirieron la dosis concentrada durante los 10 días posteriores a la ingesta, por lo que se considera una planta segura a la dosis empleada en el estudio*¹*

¹ Trabajo realizado por la M. en C. Martha Mercedes García Burciaga. Profesora de Farmacología y Toxicología. Depto. de Farmacia. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN.

III. Planteamiento del Problema

El empleo de plantas medicinales con fines terapéuticos posee especial importancia ya que se ha retomado como forma alternativa para el tratamiento de diversas enfermedades.

En nuestro país ha tenido mayor auge a raíz de la crisis económica en la que estamos inmersos; esto ha provocado el estudio de los recursos vegetales con que contamos, con la finalidad de afrontar las carencias y principalmente el costo de los medicamentos, que cada vez son más difíciles de adquirir, además de que algunas veces resultan ser tóxicos o bien provocan reacciones adversas.

Colubrina elliptica (Sw.) Brizicky & Stern es una planta nativa de México que se emplea para el tratamiento de la diabetes. Además, se le han atribuido a través del tiempo, una serie de propiedades curativas, muchas de las cuales no han sido comprobadas, debido a que no se han realizado estudios de ningún tipo en ella.

Con base en lo anterior y tomando en cuenta que la población mexicana utiliza más de 150 plantas en el control empírico de la Diabetes Mellitus, el presente trabajo consiste evaluar la actividad hipoglucemiante de una infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern en pacientes diabéticos no insulino pénicos, los cuales se elegirán por su historial clínico como Diabéticos Tipo II; siempre acatando los tratados de Helsinki para la prueba de fármacos en humanos y con el consentimiento expreso de ellos, contribuyendo de esta manera al conocimiento de especies vegetales de la familia Rhamnaceae, empleadas por algunos grupos étnicos y sociales que habitan nuestro país.

IV. Objetivos

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad hipoglucemiante y los efectos de la infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern en la glucemia de pacientes diabéticos no insulino pénicos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ❖ Cuantificar la hemoglobina total y hematocrito de pacientes diabéticos no insulino pénicos antes, durante y después del tratamiento con una infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
- ❖ Cuantificar mediante una reacción enzimática (Glucosa Oxidasa) la concentración de glucosa en sangre en pacientes diabéticos no insulino pénicos antes, durante y después del tratamiento con una infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
- ❖ Realizar examen general de orina utilizando tiras reactivas a pacientes diabéticos no insulino pénicos antes, durante y después del tratamiento con una infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
- ❖ Cuantificar las unidades de amilasa pancreática en pacientes diabéticos no insulino pénicos antes y después del tratamiento con una infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
- ❖ Comparar los valores obtenidos de glucemia y amilasa pancreática de pacientes diabéticos no insulino pénicos antes y después del tratamiento con una infusión de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern para determinar si dicha planta posee principios activos con actividad hipoglucemiante.
- ❖ Llevar a cabo cada uno de los objetivos siempre acatando los tratados de Helsinki para la prueba de fármacos en humanos y con el consentimiento expreso de ellos.

V. Hipótesis

La planta denominada "PAX", "Palo de Amole" o "Palo de Arco" ha sido utilizada desde tiempo inmemorial como una planta para controlar la diabetes en la zona sur de Tamaulipas y norte de Veracruz, es por ello que creemos necesario investigar dicha planta y someterla a un riguroso estudio para demostrar o refutar su valor como planta hipoglucemiante.

Si dicha planta tiene propiedades hipoglucemiantes, entonces será capaz de regular la glucemia cuando se administre en infusión a pacientes diabéticos no insulino pénicos.

Hacemos hincapié en la investigación toda vez que no hay estudios previos que sustenten dicha información ya que únicamente se cuenta con el conocimiento empírico de los habitantes de dichas poblaciones.

VII. Material y Equipo

SELECCION DE LOS PACIENTES

Los pacientes se elegirán por su historial clínico como Diabéticos Tipo II, se les realizará una evaluación mensual de la glucemia con el fin de determinar el efecto de la planta siempre acatando los tratados de Helsinki para la prueba de fármacos en humanos y con el consentimiento expreso de ellos (ver Anexo IV).

MATERIAL VEGETAL

10 Kg de corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern dividida en dosis de 8 g

MATERIAL BIOLÓGICO

Muestras de sangre venosa, plasma y orina de los grupos en estudio.

MATERIAL

Tubos Vacutainer *Venoject* con citrato
Tubos de ensayo de 13X100 mm
Pipeta volumétrica (5 mL)
Pipeta graduada (10 mL)
Probeta graduada (100 y 1000 mL)
Vasos de precipitado (100, 250 mL)
Matraz volumétrico (1000 mL)
Capilares
Portaobjetos
Cubreobjetos
Placas de vidrio de 15X8 cm
Pipetas Pasteur
Termómetro (-10 a 100°C)
Celdas espectrofotométricas
Espátula de acero inoxidable
Ligadura
Torundas de algodón
Jeringas (5 mL)
Gradilla
Plastilina
Tapones de plástico para tubos de ensayo

Puntas de plástico para micropipeta
Recipientes de plástico
Papel filtro
Pinzas de acero inoxidable (Rubis)

EQUIPO

Micropipetas 20 µL (Socorex)
Balanza Analítica (Ainsworth 100 A)
Balanza Granataria (OHAUS 700-800)
Espectrofotómetro (Spectronic 20)
Microscopio (American Optical Corporation AO Spencer)
Equipo para microhematocrito (Spencer Mod. PL-17)
Cámara para corrimiento electroforético (Gelman Sciences, Inc.)
Aplicador de muestras (Gelman Sciences, Inc.)
Fuente de poder PS 500 (Gelman Sciences, Inc.)
Equipo para determinación de amilasa pancreática (Synchron CX-4/ CX-5/CX-7, Beckman)
Homogeneizador de tubos (Ainsworth)
Centrifuga (Beckman Mod. TJ-6)
Bortex (Ainsworth)
Congelador -20°C (Fisher Scientific Isotemp Laboratory Mod. 3486)
Baño María (Ainsworth)
Secadora de mano (Conair Vagabond 1600)

REACTIVOS

Reactivo de Drabkin
Reactivo de Color-Enzimas (Merck)
Solución patrón de glucosa (Merck)
Tiras reactivas (Bili-Combur 6 Test)
Membrana de Acetato de Celulosa (Super Sepraphore, Gelman Sciences, Inc.)
Colorante Ponceau S (Gelman Sciences, Inc.)
Septra Clear (Gelman Sciences, Inc.)
Buffer para electroforesis en acetato de celulosa (Electra HR)
Citrato de sodio (Merck)
Cloruro de sodio (Merck)
Alcohol etílico (96°)
Cloroformo (Baker)

VIII. Parte Experimental

Para llevar a cabo este estudio se realizó la prueba de toxicidad de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern en ratones machos adultos jóvenes, sanos de cepa conocida y en dosis diez veces mayores de las que se emplean en humanos, tomando en cuenta el peso corporal de las diferentes especies (como se describe en la página 15).

La planta con la que se trabajó en este proyecto fue recolectada el 11 de julio de 1997 en La Peñita, Raya de los Higuerones y Raya de los Tejocotes en Xicotencal, Tamaulipas; por el Dr. Rubén Marroquín Segura; no es una especie de la que se tuviera conocimiento sobre su actividad como hipoglucemiante aunque sí ha sido ampliamente utilizada por la población del estado de Tamaulipas y Veracruz desde muchas generaciones atrás para tratar la diabetes. Por lo tanto mientras esto se llevaba a cabo se continuó trabajando con ella en el proyecto y se decidió llamarle "PAX"; posteriormente como aún no se encontraba clasificada, se llevo a cabo la identificación botánica por la M. en C. Abigail Aguilar Contreras, la Bióloga Ma. Edith López y el M. en C. Miguel A. Martínez en el Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social del Centro Médico Nacional Siglo XXI y es por ello que ahora sabemos que se trata de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern. El aval de herbario quedó depositado en el Herbario IMSSM con número de registro 13504.

La corteza del árbol de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern, alrededor de 10 Kg se cortó en trozos de aproximadamente 10 cm de largo por 4 cm de ancho (8 g); ya seca, se guardó en bolsas de plástico para posteriormente dar a cada paciente con la siguiente indicación:

A una taza de agua (aproximadamente 250 ml) hirviendo se le agrega un trozo de corteza (8 g), se deja reposar y se toma por la tarde, diariamente después de la comida, evitando tomar simultáneamente algún agente hipoglucemiante.

Se trabajó con 3 grupos de pacientes:

❖ **Pacientes con DM Tipo II antes y después de iniciar tratamiento con la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern**

Se trabajó con 8 pacientes (3 mujeres y 5 hombres) con Diabetes Mellitus No Insulinodependientes (Tipo II) que tuvieron un promedio de 7 años de presentar la enfermedad y que habían sido tratados con hipoglucemiantes orales (glibenclamida y tolbutamida). A dichos pacientes se les invitó a participar en el proyecto no sin antes explicarles los posibles beneficios, riegos y molestias de este nuevo tratamiento.

❖ **Pacientes con DM Tipo II tratados con hipoglucemiantes orales**

Se contó con muestras de sangre de un grupo de 15 pacientes que presentaron la enfermedad los cuales seguirían con su tratamiento con el hipoglucemiante glibenclamida.

❖ **Personas sanas**

Se contó con muestras de sangre de un grupo de 8 personas sanas.

Al grupo al cual se le dio tratamiento con la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern se le determinó hemoglobina total, hematocrito, análisis de orina, amilasa pancreática y glucosa en sangre antes y durante el tiempo que duró el tratamiento para monitorear el curso de la enfermedad; es decir a los 15, 43, 83 y 113 días. El grupo que se encontraba en tratamiento con glibenclamida solamente dono muestras de sangre venosa en una ocasión al igual que el grupo de las personas sanas y se les realizaron las mismas determinaciones que al grupo tratado con la corteza.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINA TOTAL

La determinación de hemoglobina total se llevó a cabo por un método colorimétrico (método de cianometahemoglobina) que es actualmente el método de elección pues las soluciones de cianometahemoglobina son las más estables de los diversos pigmentos hemoglobínicos; ésta determinación se llevo a cabo junto con el hematocrito que es uno de los métodos más sencillos, más exactos, valiosos y de mayor confianza para evaluar un posible estado anémico de los grupos en estudio.

1. Recolectar 5 ml de sangre venosa con anticoagulante en un tubo con tapón.
2. Mezclar perfectamente bien la sangre haciéndola girar en el homogeneizador de tubos.
3. Colocar en un tubo de ensayo de 13x100 mm con pipeta volumétrica, 5 ml del reactivo diluyente de Drabkin.
4. Tomar 20 ml de muestra de sangre venosa y limpiar la sangre adherida al exterior de la punta de la micropipeta.
5. Descargar el contenido de la micropipeta en los 5 ml de solución diluyente de Drabkin, enjuagando ahí mismo diez veces la punta para arrastrar toda la sangre de las paredes internas de esta.
6. Mezclar bruscamente la sangre con la solución de Drabkin.
7. Dejar reposar la mezcla durante 10 minutos para que la conversión de hemoglobina en cianometahemoglobina sea total.
8. Colocar la solución de cianometahemoglobina en celdas espectrofotométricas.
9. Medir la absorbancia de la solución usando la solución diluyente de Drabkin como blanco y leyendo a 540 nm.

DETERMINACION DE HEMATOCRITO

1. Recolectar 5 ml de sangre venosa con anticoagulante en un tubo con tapón.
2. Mezclar perfectamente bien la sangre haciéndola girar en el homogeneizador de tubos.
3. Tomar un poco de sangre con un tubo capilar, aproximadamente $\frac{3}{4}$ partes, dejando que ésta ascienda por capilaridad.
4. Tapar un extremo del tubo enterrándolo en plastilina.

5. Colocar los tubos en el equipo para hematocrito durante 5 minutos.
6. Comparar cada tubo con el lector del equipo.

ANALISIS DE ORINA

El examen general de orina se realizó utilizando tiras reactivas en el que se incluyó el examen del color, aspecto, densidad, pH, detección de proteínas, glucosa, cetonas y sangre oculta, así como el examen microscópico del sedimento. Esta prueba se llevo a cabo para apoyar a la determinación de glucosa en sangre ya que la glucosa aparece en la orina en estados de enfermedad como la diabetes mellitus.

1. Se enumeran en forma correspondiente las muestras de orina.
2. Se enumeran en la misma forma una serie de tubos de ensayo de 13x100.
3. Se mezcla cuidadosamente cada muestra y se coloca aproximadamente $\frac{3}{4}$ de ésta en cada tubo.
4. Sumergir una tira reactiva (Bili-Combur 6 Test) brevemente (1 segundo como máximo) en la orina.
5. Al retirarla, rasar el canto lateral en el borde del recipiente para eliminar el exceso de orina.
6. Al cabo de 30-60 segundos comparar el color de reacción con la escala cromática que aparece en la etiqueta del tubo.

DETERMINACION DE AMILASA PANCREATICA

La prueba de amilasa pancreática fue realizada por el Q.F.B. Hdefonso Lozada Medina en el Laboratorio de Hematología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se llevo a cabo por un método cinético en el que la amilasa cataliza la hidrólisis del substrato maltotetraosa a maltosa. La formación de maltosa es medida a través de tres reacciones acopladas catalizadas por la fosforilasa de maltosa, la beta-fosfoglucomutasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; los resultados se reflejan en la producción del beta-nicotinamín adenín dinucleótido (forma reducida) (NADH) al beta-nicotinamín adenín dinucleótido (forma oxidada) (NAD), y se determinó pues puede encontrarse elevada en más del 60% de pacientes con cetoacidosis diabética.

DETERMINACION DE GLUCOSA EN SANGRE

La determinación de glucosa en sangre se llevo a cabo en plasma pues los valores son aproximadamente de 10 a 15% mas altos que en sangre entera por la diferencia del contenido de agua entre los dos tipos de muestra; se utilizó un método enzimático (glucosa-oxidasa de Trinder) pues tiene mayor especificidad que los métodos químicos.

La prueba se realizó inmediatamente después de tomar la muestra pues cuando se permite que la sangre entera repose los eritrocitos, leucocitos, plaquetas y contaminantes bacterianos metabolizan la glucosa de manera que la concentración de ésta se reduce a una tasa media de aproximadamente 12% cada hora a temperatura ambiente.

Efectos de "PAX" en la glucemia de pacientes diabéticos no insulino péncicos

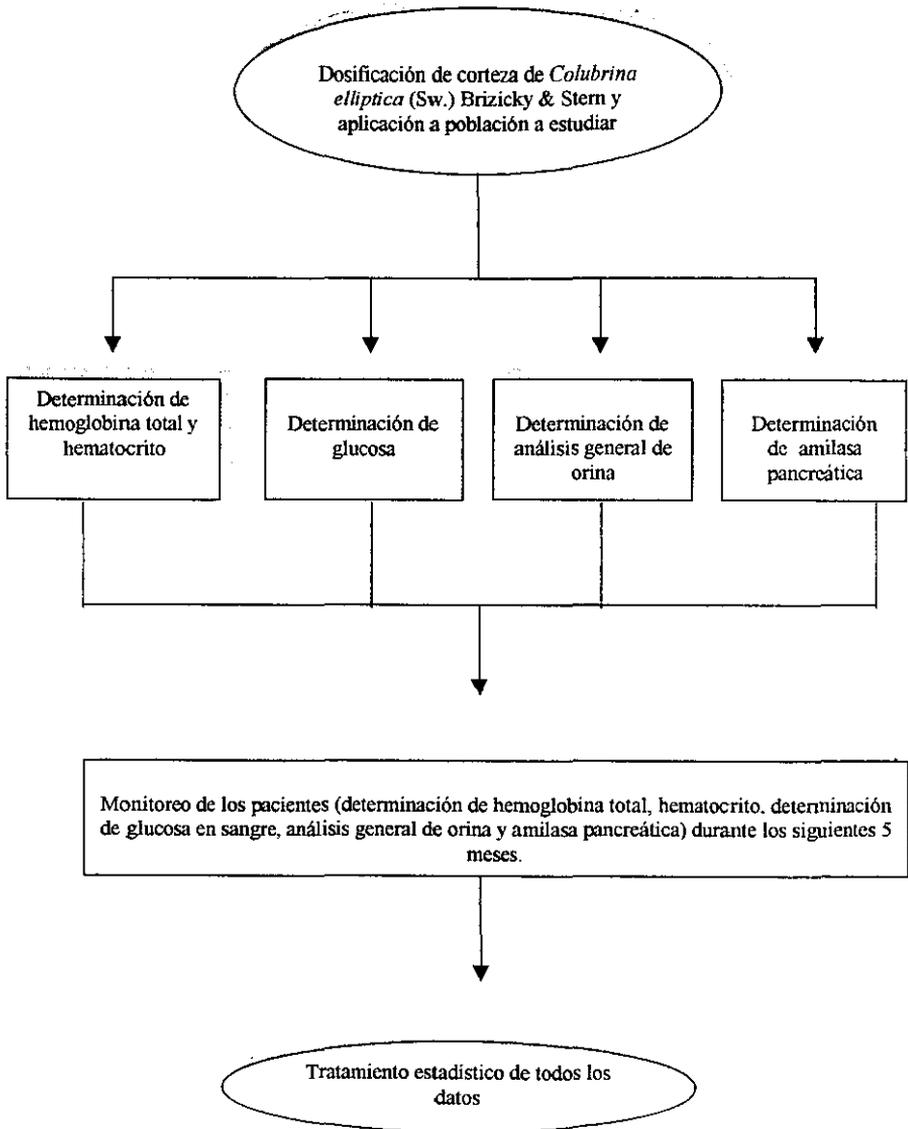
Las muestras de los pacientes tratados con hipoglucemiantes fueron llevadas al laboratorio inmediatamente después de tomarse y se les separo el plasma de las células en la hora siguiente a la toma de muestra.

1. Recolectar 5 ml de sangre venosa con anticoagulante en un tubo con tapón.
2. Mezclar perfectamente bien la sangre haciéndola girar en el homogeneizador de tubos.
3. Pipetear en tubos de ensayo lo siguiente:

Pipetear en tubos de ensayo	Problema	Patrón	Blanco
Plasma	20 μ L	-----	-----
Solución patrón 2	-----	20 μ L	-----
Reactivo de color 1	2.0 ml	2.0 ml	2.0 ml

4. Mezclar perfectamente bien con ayuda del Bortex.
5. Incubar a 25 °C durante 30 minutos.
6. Leer la Absorbancia de los problemas y los patrones contra el blanco de reactivos.

Esquema 1. Diagrama de flujo de la evaluación hipoglucemiante de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.



VIII. Resultados

Tabla II. Resultados de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

No. De paciente	Glucosa (mg/dl)	Amilasa Pancreática (U/L)
1	227.27	21
2	200	34
3	218.18	61
4	193.93	29
5	109.09	27
6	187.87	93
7	142.42	39
8	260.6	36

Tabla III. Resultados de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, 15 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

No. De paciente	Glucosa (mg/dl)	Amilasa Pancreática (U/L)
1	221.62	39
2	216.21	27
3	202.7	29
4	189.18	61
5	72.97	34
6	189.18	36
7	135.13	43
8	244.11	45

Tabla IV. Resultados de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, 43 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

No. De Paciente	Glucosa (mg/dl)	Amilasa Pancreática (U/L)
1	250	30
2	156.25	28
3	281.25	58
4	228.125	71
5	103.125	32
6	218.75	44
7	168.75	59

Tabla V. Resultados de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, 83 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

No. De paciente	Glucosa (mg/dl)	Amilasa Pancreática (U/L)
1	307.14	43
2	135.71	30
3	171.42	26
4	242.85	68
5	107.14	29
6	264.28	41
7	214.28	44
8	271.42	51

Tabla VI. Resultados de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, 113 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

No. De paciente	Glucosa (mg/dl)	Amilasa Pancreática (U/L)
1	275	59
2	109.37	31
3	206.25	34
4	156.25	71
5	90.62	33
6	250	47
7	175	53
8	281.25	60

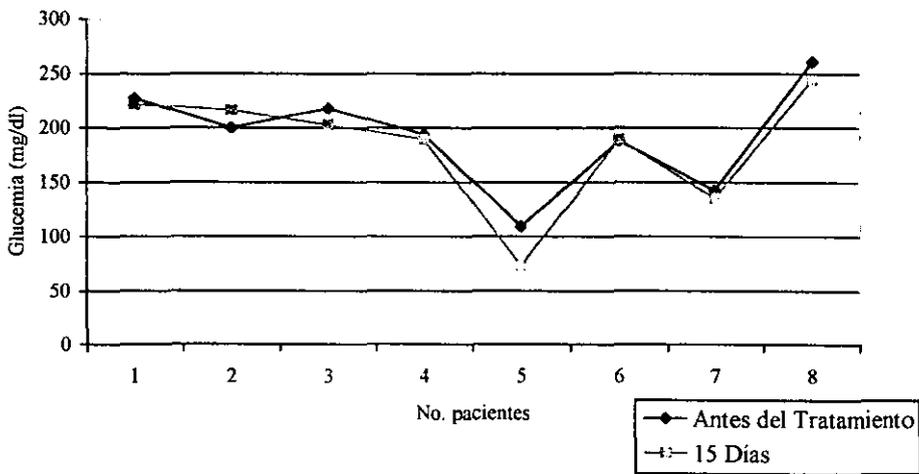
Tabla VII. Resultados de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II que llevaron tratamiento con hipoglucemiantes orales (glibenclamida).

No. De paciente	Glucosa (mg/dl)	Amilasa Pancreática (U/L)
1	225	33
2	243.75	37
3	150	42
4	112.5	38
5	118.75	83
6	187.5	27
7	181.25	35
8	162.5	67
9	87.5	24
10	187.5	17
11	162.5	41
12	56.25	50
13	168.75	77
14	168.75	25
15	90.625	32

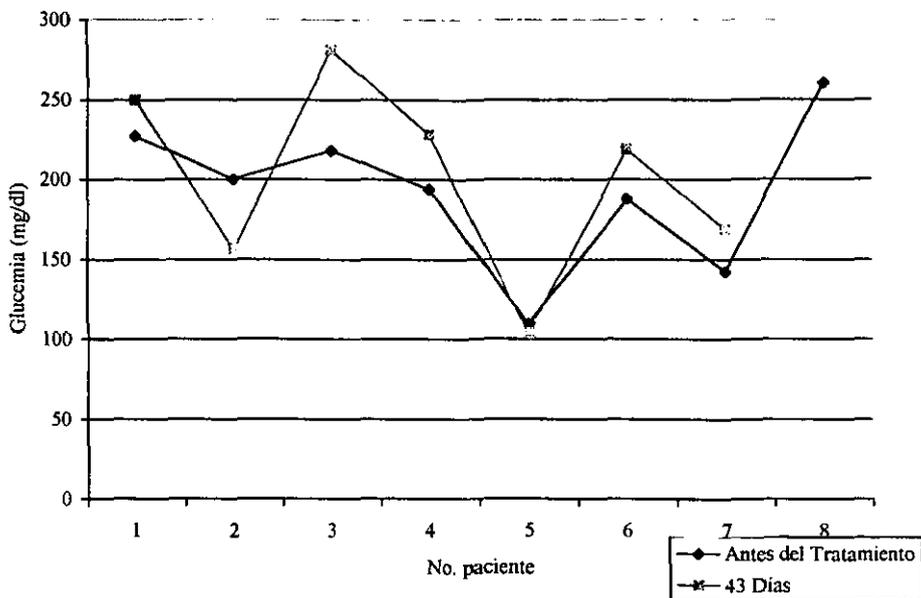
Tabla VIII. Resultados de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de individuos sanos.

No. De paciente	Glucosa (mg/dl)	Amilasa Pancreática (U/L)
1	85	61
2	90	57
3	75	73
4	100	71
5	90	141
6	78	36
7	80	91
8	95	39

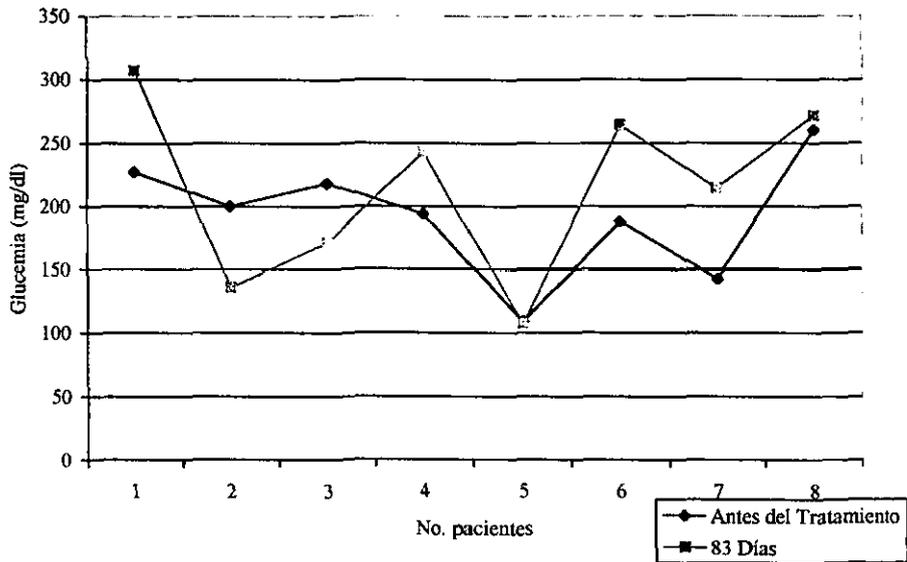
Gráfica 1. Glucemia de pacientes diabéticos no insulino-dependientes antes y 15 días después del tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw) Brizicky & Stern.



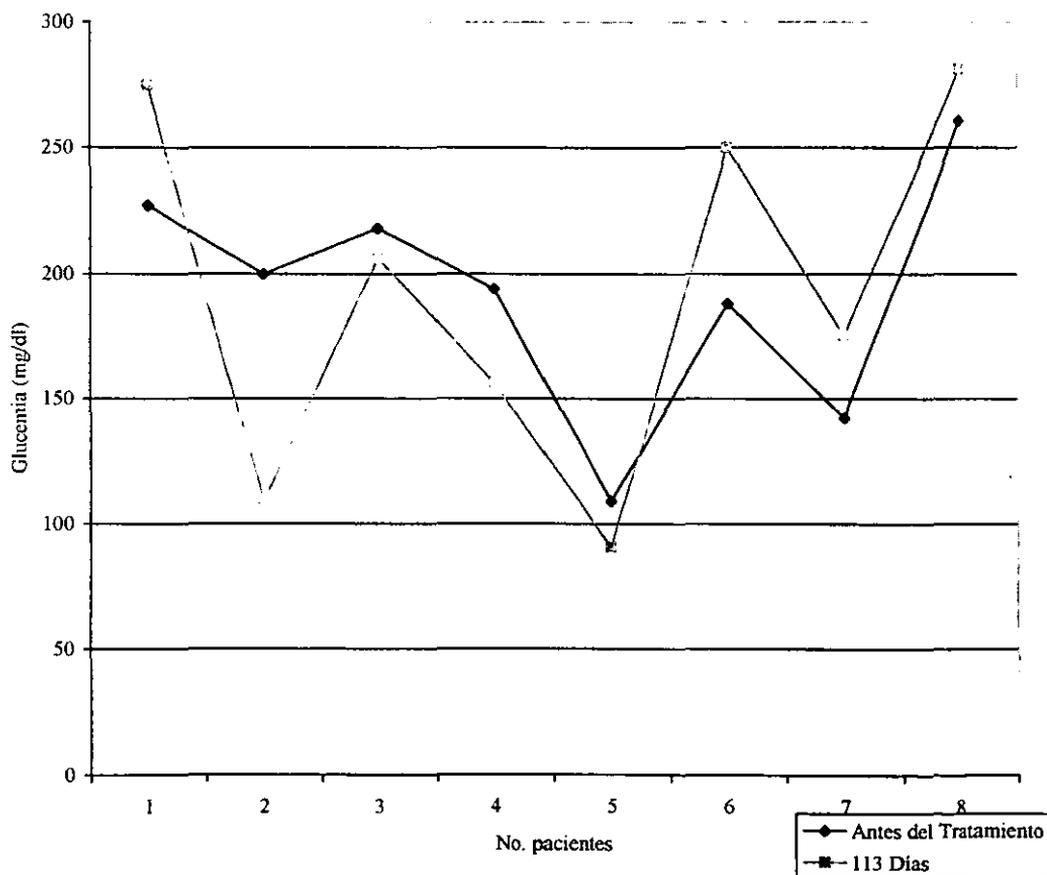
Gráfica 2. Glucemia de pacientes diabéticos no insulino pénicos antes y 43 días después del tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw) Brizicky & Stern.



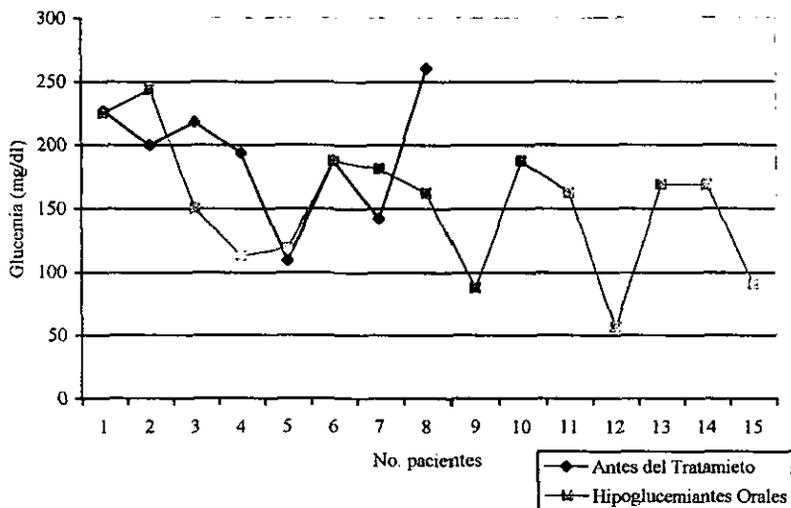
Gráfica 3. Glucemia de pacientes diabéticos no insulino pénicos antes y 83 días después del tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw) Brizicky & Stern.



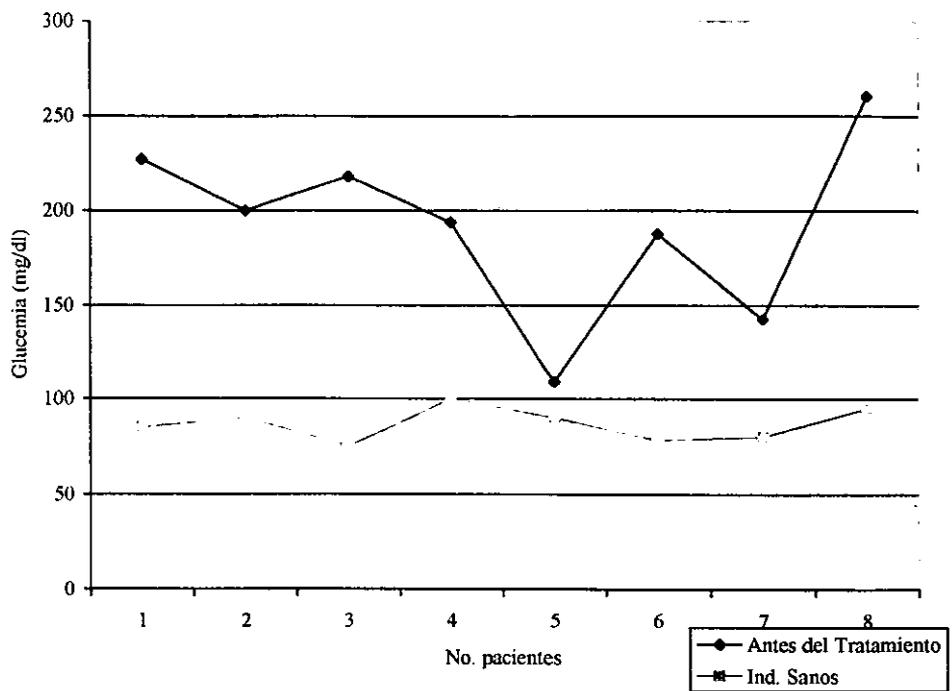
Gráfica 4. Glucemia de pacientes diabéticos no insulínopénicos antes y 113 días después del tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw) Brizicky & Stern.



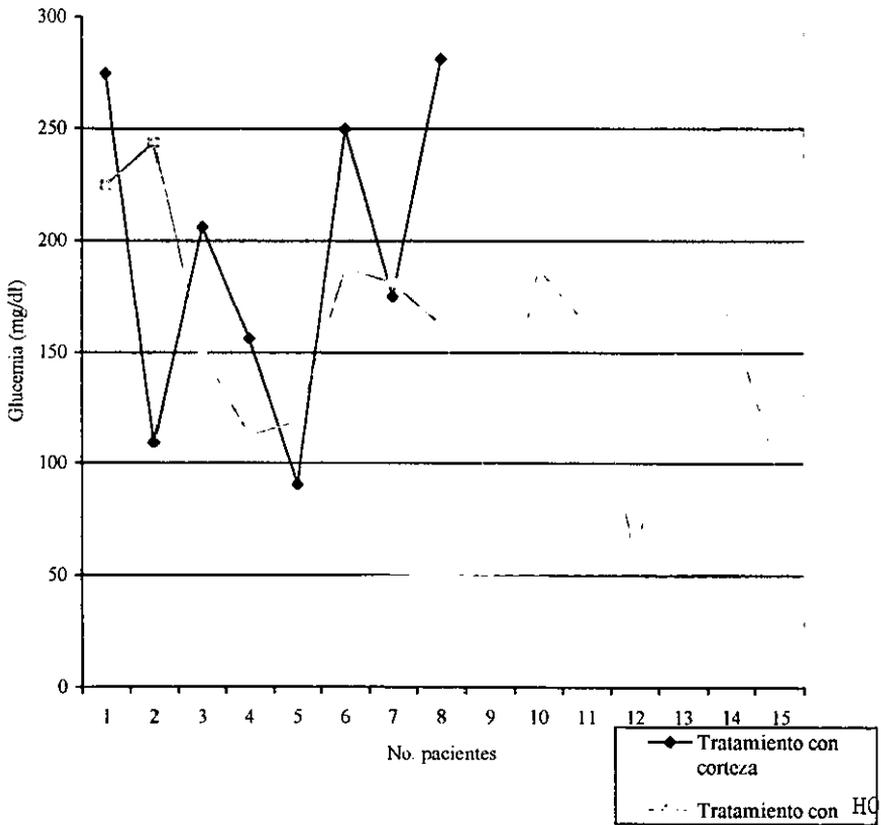
Gráfica 5. Glucemia de pacientes diabéticos no insulinopecnicos antes del tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw) Brizicky & Stern y pacientes diabéticos que llevaron tratamiento con hipoglucemiantes orales.



Gráfica 6. Glucemia de pacientes diabéticos no insulino pénicos antes del tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw) Brizicky & Stern e individuos sanos.



Gráfica 7. Glucemia de pacientes diabéticos no insulino-dependientes al finalizar el tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw) Brizicky & Stern y pacientes que tomaron hipoglucemiantes orales.



TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DATOS

Los datos fueron tratados estadísticamente en el Laboratorio de Endocrinología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI mediante un paquete estadístico llamado SPSS Versión 8.0 para Ambiente Windows realizándose una regresión lineal simple y su análisis de variancia para regresión (ANOVA) para las determinaciones de glucosa en sangre y amilasa. Todas las pruebas se realizaron con una confianza del 95% y una α 0.05.

8.1 ANALISIS DE LA VARIANCIA

El análisis de la variancia (ANOVA), se define como una técnica en la que la variancia total de un conjunto de datos se divide en varios componentes y cada uno de ellos se asocia a una fuente específica de variación, de manera que durante el análisis es posible encontrar la magnitud con la que contribuye cada una de esas fuentes en la variación total [46].

La interpretación de las tablas a partir de ANOVA es la siguiente:

$F_{cal} < F_{tab}$; NO EXISTE DIFERENCIA ENTRE LOS TRATAMIENTOS

$F_{cal} > F_{tab}$; EXISTE DIFERENCIA ENTRE LOS TRATAMIENTOS

Tabla IX. Resultados de ANOVA de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes y 15 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

$F_{tab} (1, 14, 0.05) = 4.60$ [46].

	F	Significancia
Glucosa	0.109	0.746
Amilasa Pancreática	0.160	0.695

Tabla X. Resultados de ANOVA de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes y 43 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

$F_{tab} (1, 13, 0.05) = 4.67$ [46].

	F	Significancia
Glucosa	0.203	0.660
Amilasa Pancreática	0.086	0.774

Tabla XI. Resultados de ANOVA de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes y 83 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
 $F_{tab} (1, 14, 0.05) = 4.60$ [46].

	F	Significancia
Glucosa	0.708	0.415
Amilasa Pancreática	0.021	0.888

Tabla XII. Resultados de ANOVA de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes y 113 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
 $F_{tab} (1, 14, 0.05) = 4.60$ [46].

	F	Significancia
Glucosa	0.029	0.868
Amilasa Pancreática	0.334	0.573

Tabla XIII. Resultados de ANOVA de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern y pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II que llevaron tratamiento con hipoglucemiantes orales (glibenclamida).
 $F_{tab} (1, 21, 0.05) = 4.32$ [46].

	F	Significancia
Glucosa	2.098	0.163
Amilasa Pancreática	0.012	0.913

Tabla XIV. Resultados de ANOVA de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern e individuos sanos. $F_{tab}(1, 14, 0.05) = 4.60$ [46].

	F	Significancia
Glucosa	32.473	0.000
Amilasa Pancreática	3.842	0.070

Tabla XV. Resultados de ANOVA de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, 113 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern y pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II que llevaron tratamiento con hipoglucemiantes orales (glibenclamida). $F_{tab}(1, 14, 0.05) = 4.60$ [46].

	F	Significancia
Glucosa	2.279	0.146
Amilasa Pancreática	0.703	0.411

Tabla XVI. Resultados de ANOVA de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, 113 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern e individuos sanos. $F_{tab}(1, 14, 0.05) = 4.60$ [46].

	F	Significancia
Glucosa	16.836	0.001
Amilasa Pancreática	3.057	0.102

8.2 ANALISIS DE REGRESION Y CORRELACION SIMPLE

Este tipo de análisis es útil para averiguar la forma probable de las relaciones entre las variables, y el objetivo final, cuando se emplea este método de análisis, es *predecir* o *estimar* el valor de una variable que corresponde al valor dado de otra variable (correlación) [46].

Tabla XVII. Resultados de coeficiente de correlación y de determinación de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes y 15 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

	r	r ²
Glucosa	0.96610051	0.9333502
Amilasa Pancreática	-0.28944107	0.08377613

Tabla XVIII. Resultados de coeficiente de correlación y de determinación de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes y 43 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

	r	r ²
Glucosa	0.8461788	0.71601857
Amilasa Pancreática	0.15961802	0.02547791

Tabla XIX. Resultados de coeficiente de correlación y de determinación de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes y 83 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

	r	r ²
Glucosa	0.60072917	0.36087554
Amilasa Pancreática	-0.21243501	0.04512863

Tabla XX. Resultados de coeficiente de correlación y de determinación de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes y 113 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

	r	r ²
Glucosa	0.7253698	0.52620078
Amilasa Pancreática	-0.22606164	0.05110387

Tabla XXI. Resultados de coeficiente de correlación y de determinación de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II antes de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern e individuos sanos.

	r	r ²
Glucosa	0.12022373	0.01445375
Amilasa Pancreática	-0.43565544	0.18979567

Tabla XXII. Resultados de coeficiente de correlación y de determinación de glucosa en sangre y amilasa pancreática obtenidos de individuos sanos y pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II 113 días después de iniciar tratamiento con infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

	r	r ²
Glucosa	-0.23502109	0.05523491
Amilasa Pancreática	-0.34636569	0.11996919

IX. Discusión de Resultados

La glucemia se mantiene en el organismo normal entre límites bastante estrechos que oscilan, en ayunas, entre 65 y 95 mg/dl (medida por el método de glucosa-oxidasa) [43]. Un criterio de control de diabetes sugiere mantener una glucemia en ayuno por debajo de 140 mg/dl [44]; sin embargo, los resultados obtenidos en la tabla II de glucosa en sangre de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II demuestran que efectivamente presentan la enfermedad y que además presentan una glucemia más elevada (observándose algunas diferencias) que los límites establecidos para éste tipo de pacientes.

Por otra parte, se ha descrito que la determinación de amilasa pancreática generalmente se eleva en las formas agudas de pancreatitis, pero se eleva también en otros padecimientos como en otros tipos de Diabetes Mellitus (DM secundaria asociada con una enfermedad pancreática) y en pacientes (más del 60%) con DM Tipo I, toda vez que lo que se evalúa es una cetoacidosis diabética que es frecuente en éste tipo de diabetes. Los valores de referencia en el organismo normal son de 25 a 125 UI/L [49] y por lo que se observa en las tablas II a la VI los resultados obtenidos de amilasa pancreática de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, demuestran que todos ellos se encuentran dentro de los límites determinados, por lo que se supone que su enfermedad al menos no es debida a ninguno de los padecimientos antes mencionados; así mismo, en las tablas VII y VIII se presentan los resultados de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II que fueron tratados con hipoglucemiantes orales y personas sanas respectivamente, que igualmente se encuentran dentro de los límites ya establecidos.

De la tabla III a la tabla VI los resultados de la glucemia se siguen encontrando altos con respecto al valor normal establecido para los días 15, 43, 83 y 113 posteriores al tratamiento recibido con la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern, observándose algunas variaciones; esto puede observarse en las gráficas 1 a 4.

Por los resultados de glucosa en sangre presentados en la tabla VII se puede observar que todos ellos son pacientes diabéticos que llevan un adecuado control de su enfermedad (salvo algunas diferencias) utilizando hipoglucemiantes orales; en éste caso, glibenclamida. Se pueden observar las diferencias de la glucemia entre éste grupo y el grupo antes de ser sometido al estudio con la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern en la gráfica 5.

En la tabla VIII se presentan resultados de glucemia y amilasa pancreática de individuos sanos que fueron utilizados como grupo testigo para el estudio. Se pueden también observar las diferencias de la glucemia entre éste grupo y el grupo antes de ser sometido al estudio con la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern en la gráfica 6.

Se realizó un tratamiento estadístico (utilizando un ANOVA) a los resultados anteriormente mencionados y de las tablas IX a XII se discute que F_{tab} es mayor en todos

los casos; lo que se interpreta como que no existe una diferencia estadísticamente demostrable con un $\alpha = 0.05$ y una confianza del 95% entre los tratamientos que son corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern contra tiempo (15, 43, 83 y 113 días) tanto para la determinación de glucosa en sangre como para la determinación de amilasa pancreática en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II que fueron sometidos al tratamiento.

De la tabla XIII, se concluye que no existe diferencia estadísticamente demostrable con un $\alpha = 0.05$ y una confianza del 95% entre los pacientes que recibieron un tratamiento con glibenclamida y los pacientes que recibieron tratamiento con la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern por lo que se infiere que ambos tratamientos son iguales (Gráfica 7).

De la tabla XIV se puede inferir que existen diferencias significativas con un $\alpha = 0.05$ y una confianza del 95% entre los pacientes sanos y los pacientes diabéticos antes de ser tratados con la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern lo cual era de esperarse ya que existe una gran diferencia apreciable a simple vista con respecto a la concentración de glucosa en sangre en ambos grupos.

En la tabla XV, se observa que no hay una diferencia estadística apreciable entre los pacientes diabéticos al final de llevar un tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern y los pacientes diabéticos que recibieron un tratamiento con glibenclamida con un nivel de confianza del 95% y un $\alpha = 0.05$.

En la tabla XVI se puede inferir que existe una diferencia significativa con un $\alpha = 0.05$ y una confianza del 95% entre los pacientes sanos y los pacientes diabéticos que fueron tratados con la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

Además de realizar un ANOVA para el tratamiento estadístico de los datos se usó también un análisis de regresión lineal simple. En las tablas XVII y XVIII se observa que hay una asociación entre las variables que son glucemia al inicio contra glucemia a los 15 y 43 días de tratamiento; es decir, el comportamiento de la glucemia con o sin tratamiento es igual durante éste periodo; sin embargo, en las tablas XIX y XX se aprecia que ya existe una diferencia que probablemente sea asociada al tratamiento con la corteza hacia el final del estudio.

Por último, en las tablas XXI y XXII se demuestra que hay una mala asociación entre la glucemia al inicio y al final del tratamiento e individuos sanos.

X. Conclusiones

1. Considerando los niveles de glucosa en sangre de pacientes diabéticos no insulínopéicos durante el tratamiento con corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern se puede determinar que el uso de dicha infusión en esta población de pacientes no presenta diferencia significativa con respecto a los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales por lo que podemos aseverar que el tratamiento con corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern puede sustituir a la toma de glibenclamida; sin embargo, el empleo de la medicina tradicional no resuelve ni remedia el problema de diabetes.
2. Basándose en las unidades de amilasa pancreática de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II durante el tratamiento con corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern, pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II tratados con glibenclamida e individuos sanos, se observa que no existe una diferencia en la concentración de dicha enzima entre los 3 grupos. De ello se deduce que no es una técnica adecuada que nos ayude a observar la evolución de la enfermedad en este tipo de pacientes durante un determinado tiempo y a lo largo de un tratamiento.

XI. Propuestas

Se sugiere . . .

1. Que los pacientes que sustituyan los hipoglucemiantes orales por infusión de la corteza de *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern lo realicen bajo la supervisión médica constante.
2. Completar el estudio haciendo determinaciones de hemoglobina glicatada tanto en pacientes que reciban el tratamiento con infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern como en pacientes que son tratados con hipoglucemiantes orales y en individuos sanos.
3. Hacer un estudio en donde se determine la actividad biológica y farmacológica de los extractos obtenidos de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern para conocer la actividad del principio activo presente en dicha planta y posiblemente llegar a su obtención y posteriormente a la síntesis de un nuevo medicamento que se encuentre al alcance de la población de escasos recursos.

XIII. Referencias

1. Lifshitz AG, López JB, Pérez HM. Medicina interna. México: Colegio de Médicos Posgraduados Hospital General Centro Médico Nacional, 1981: 71, 72.
2. Robbins SI, Cotran RS, Kumar V. Patología Estructural y Funcional. Tercera Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V., 1988: 957,958.
3. Felig, P., Baxter, J., Broadus, A., Frohman, L. Endocrinología y metabolismo. Editorial McGraw-Hill, México; 1981:853.
4. Bennington, J. Diccionario enciclopédico del laboratorio clínico. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires: 1991: 395-6.
5. Alberti KG, Defronzo RA, Keen H, Zimet P. International textbook of diabetes mellitus. Toronto: Ed. John Wiley & Sons, 1992: vol. I: 7-16.
6. Pesce A, Kaplan L. Química clínica, métodos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990:111-3, 134-7.
7. Lullmann H., Mohr K., Ziegler A. Atlas de farmacología. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., 1992: 238.
8. Drury MI. Diabetes mellitus segunda edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1991: 39-66.
9. Lehninger AL. Bioquímica Las bases moleculares de la estructura y función celular. Segunda edición. Barcelona: Ediciones Omega, S.A., 1994: 148-149.
10. Martin DW, Rodwell VW, Mayes PA, Granner DK. Bioquímica de Harper. 10ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V., 1986: 42-52.
11. Todd SD. Diagnóstico y técnicas clínicas por el laboratorio. 7ª edición. Barcelona: Salvat Editores S.A., 1985: Vol. I: 853-859.
12. Goodman A., Rall T., Nies A., Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. edición. México: Editorial Médica Panamericana S.A. de C.V., 1991:1434-5.
13. Christenson RH. Diatrac glycated hemoglobin A1c test. Clinical and laboratory value. Paragon Beckman Instruments U.S.A. 1: 1-12.
14. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c (slow glycosylation of hemoglobin in vivo). J Clin Inves 1976; 57: 1652-1659.
15. Fishtobada F. Manual de pruebas diagnósticas. 3ª edición. México: Editorial Mc Graw-Hill, 1988: 182.
16. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The Biosynthesis of Human Hemoglobin A1c. The Journal of Clinical Investigation 1976; 57: 1652-1659.
17. Bunn F, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. Science 1978; 200: 21-27.
18. Aleyassine H, Gardiner RJ, Blankstein LA, Dempsey ME. Agar gel electrophoretic determination of glycosylated hemoglobin: Effect of variant hemoglobins, hyperlipidemia, and temperature. Clin Chem 1981; 27: 472-475.
19. Goldstein D., Little R., Wiedmeyer H., England J., McKenzie E. Glycated hemoglobina an clinical applications. Clin. Chem. 1986; Vol.32:B64-B70.
20. McDonald JM, Davis JE. Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus. Human Pathology 1979; 10: 279-291.

21. Shapiro R, McManus M, Zalut C, Bunn F. Sites of nonenzymatic glycosylation of human hemoglobin A. *J Biol Chem* 1980; 255: 3120-3127.
22. Nuttall Q.F. Comparison of percent total GHb with percent HbA_{1c} in people with and without known diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1475-80.
23. McDonald MJ, Shapiro R, Bleichman M, Solwqy J, Bunn HF. Glycosylated minor components of human adult hemoglobin. *J Clin Inv* 1976; 57: 1652-1657.
24. Kilzer P, Ladenson JH, Chan KM. Glycated hemoglobin and diabetes: A case and an overview of the subjects *Clin Chem* 1985; 31: 1060-1067
25. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Buun HF, Gallop PM. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 859-864.
26. Gary TC, Juliana CN, Vincent TF y col. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA_{1c} or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 1221-1225.
27. Roberts WL, McCraw M, Curtiss BC. Effects of sickle cell trait and hemoglobin C trait on determinations of HbA_{1c} by an immunoassay method. *Diabetes Care* 1998; 21: 983-986
28. Brewer KW, Chase HP. Slicing the Pie. Correlating HbA_{1c} values with average Blood glucose values in a pie chart form. *Diabetes Care* 1998; 21: 209-212. Kilpatrick ES,
29. Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998; 21: 261-264.
30. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981; 30: 613-617.
31. Little R.R, Wiedmayer HM, England JD. y col. Interlaboratory standardization of measurements of glycohemoglobins. *Clin. Chem.* 1992, 38: 2472-2478.
32. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N. Engl J Med* 1984; 310: 341-346.
33. Peters AL, Davidson MB, Schringer DL, Hasselblad V. A Clinical Approach for the Diagnosis of Diabetes Mellitus. An analysis using glycosylated hemoglobin levels. *JAMA* 1996; 276: 1246-1252.
34. Goldstein ED, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, McKenzie ME. Glycated Hemoglobin: Methodologies and Clinical Applications. *Clin. Chem.* 1986;32: B64-B70.
35. Hiroshi H, Masako K, Yutaka S, Chohachi K. Mechanisms of hypoglycemic activity of Aconitan A, a glycan from *Aconitum carmichaeli* roots. *Journal of Ethnopharmacology* 1989; 25: 295-304.
36. Palanichamy S, Nagarajan S, Devasagayam M. Effect of *Cassia alata* leaf extract on hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 1988; 22: 81-90.
37. Ajabnoor MA, Tilmisany AK. Effect of *Trigonella foenum graecum* on blood glucose levels in normal and alloxan-diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 1988; 22: 45-49.
38. Linares E, Flores V, Bye R. Selección de plantas medicinales de México. México: Editorial Limusa S.A., 1995: 19.
39. Alarcón F., Román R., Flores J. Plantas medicinales usadas en el control de la diabetes mellitus. *Ciencia* 1993; Vol. 44: 363-81.

40. Hostettman K, Wolfender JL, Rodríguez S. Rapid detection and subsequent isolation of bioactive constituents of crude plant extracts. *Planta Médica* 1997; 63:2-10.
41. Fernández NR. Rhamnaceae En: Rzedowsky J. Y Rzedowsky CG. Flora fanerogámica del Valle de México. México: Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. I.P.N., vol. II: 46-8.
42. Fernández NR. Flora del bajo y de regiones adyacentes. Michoacán: Instituto de Ecología A.C. Centro Regional del Bajío, 1996: 1,13-25.
43. Surós BJ, Surós BA. Semiología médica y técnica exploratoria. 7ª. Edición. Barcelona: Salvat Editores, S.A., 1987: 987.
44. Halabe CJ, Lifshitz GA. Valoración preoperatoria integral en el adulto. México: Editorial Limusa S.A. de C.V., 1991: 27.
45. Graff S. Análisis de orina, atlas color. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1987: 23-5.
46. Wayne WD. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 3ª. Edición. México: Editorial Limusa, S.A. de C.V. Grupo Noriega Editores, 1999: 345-535.
47. ADA Position statement. *Diabetes Care* 1989; 12: 588-590.
48. Zárate TA. Diabetes mellitus. México: Editorial Trillas, 1989: 93.
49. Instructivo "Beckman Reactivo para amilasa Synchron CX" CX-4CE/CX-5CE/CX-7
50. Alarcon AF, Roman RR, Perez GS, Aguilar CA, Contreras WC, Flores SJ. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* 1998; 61: 101-110.
51. Aguilar CA, Camacho PJ, Chino VS, Jáquez RP, López VM. Plantas medicinales del herbario IMSS: su distribución por enfermedades. México: IMSS, 1998:119-120.

XIII. Anexo I

Tabla XXIII. Algunos agentes hipoglucemiantes potenciales que han surgido como resultado de la investigación en plantas [39].

FAMILIA	NOMBRE CIENTIFICO	PARTE USADA	SUSTANCIAS ACTIVAS
Araliaceae	<i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim	Raíz	Eleuteranos A-G (sacáridos)
	<i>Panax ginseng</i> Mey	Raíz	Panaxanos A-L (sacáridos)
Boraginaceae	<i>Lithospermum erythrorhizon</i> Siebet et Zucc	Raíz	Litospermanos A-C (sacáridos)
Caesalpinaceae	<i>Bauhinia variegata</i> Linn	Flores	Galactósidos
Compositae	<i>Atractyloides japonica</i> Koidzumi	Rizomas	Atractanos A-C (sacáridos)
	<i>Centaurea seridis</i> Linn	Ramas	Glucósido
Dioscoreaceae	<i>Discorea batatas</i> Dec	Rizóforos	Complejo Proteínico-manano Sapogenina o Fitosterol Dioscoranos A-F (sacáridos)
	<i>Discorea dumetorium</i> (Kunth) Pax	Tubérculos	
	<i>Discorea japonica</i> Thumb	Rizóforos	
Ephedraceae	<i>Ephedra distachya</i>	Completa	Ephedranos A-E (sacáridos)
Gramineae	<i>Coix lachrym-jobi</i> Linn	Semillas	Coixano A (sacárido)
	<i>Oriza sativa</i> Linn	Raíz	Orizaranos A-D (sacáridos)

Tabla XXIII. (continuación)

FAMILIA	NOMBRE CIENTIFICO	PARTE USADA	SUSTANCIAS ACTIVAS
Leguminosae	<i>Pterocarpus massupium</i> Roxb	Corteza	Epicatequina
Lilliaceae	<i>Allium cepa</i> Linn <i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge	Bulbos Rizomas	Alcaloides Anemarranos A-D (sacáridos)
Malvaceae	<i>Lillium auratum</i> Lindl <i>Abelmoschus esculentus</i> Moench <i>Gossypium herbaceum</i> Linn	Bulbos Fruto y raíz Semillas	Glucomanano Polisacárido Gosipol
Moraceae	<i>Ficus religiosa</i> Linn <i>Morus alba</i> Linn	Corteza Raiz	Glucósido Morano A (glucoproteína)
Ranunculaceae	<i>Aconitum carmichaeli</i> Deabux	Raiz	Aconitano A (sacárido)
Rhamnaceae	<i>Zizyphus rugosa</i> Lamk	Corteza	Flavonoides
Rosaceae	<i>Poterium ancistroides</i>	Ramas	Ácido Troméntico

TABLA XXIV. Algunas plantas usadas como hipoglucemiantes en el extranjero y cuyo efecto hipoglucémico ha sido demostrado experimentalmente [39].

FAMILIA	NOMBRE CIENTIFICO	PAÍS	PARTE USADA	MODELO EXPERIMENTAL
Apiaceae	<i>Cuminum nigrum</i> Linn	Pakistán	Semillas	Conejos diabéticos
Araliaceae	<i>Oplopanax horridus</i> (sm) Mig.	Alaska	Corteza de raíz	Voluntarios sanos
Asclepiadaceae	<i>Gymnema sylvestre</i> R.Br.	India	Hojas	Conejos diabéticos
Bixaceae	<i>Bixa orellana</i> Linn.	Jamaica	Semillas	Perros normales
Celastraceae	<i>Salacia reticulata</i> Wight	Sri Lanka	Corteza de raíz	Ratas normales
Compositae	<i>Neurolaena lobata</i> (L) T. Br.	Panamá	Hojas y Flores	Ratones diabéticos
Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia</i> Linn.	Sri Lanka	Fruto	Pacientes con DMNID
Euphorbiaceae	<i>Euphorbia prostrata</i> Lit.	Pakistán	Ramas	Conejos diabéticos
Fumariaceae	<i>Fumaria pariflora</i> Lam.	Pakistán	Ramas	Conejos diabéticos
Labiatae	<i>Teucrium polium</i> Linn.	Jordania	Ramas	Ratas diabéticas
Lilliaceae	<i>Allium sativum</i> Linn. <i>Aloe barbadensis</i> Mill.	Libia Arabia Saudita	Bulbos Hojas	Conejos diabéticos Ratones diabéticos

Tabla XXIV. (continuación)

FAMILIA	NOMBRE CIENTIFICO	PAÍS	PARTE USADA	MODELO EXPERIMENTAL
Meliaceae	<i>Azadirachthia indica</i> A. Juss.	India	Hojas	Ratas diabéticas
Myrtaceae	<i>Eugenia jambolana</i> Lam.	India	Hojas	Ratas diabéticas
	<i>Myrtus communis</i> Linn.	Libia	Ramas	Ratones diabéticos
	<i>Psidium guajava</i> Linn.	China	Fruto	Pacientes con DMNID
Palmae	<i>Coccos nucifera</i> Linn.	Jamaica	Cáscara del fruto	Perros normales
Rutaceae	<i>Aegle marmelos</i>	Sri Lanka	Raíz	Ratas normales
Umbelliferaceae	<i>Coriandium sativum</i> Linn.	Asia	Raíz	Ratas y ratones diabéticos
Solanaceae	<i>Capsicum frutescens</i> Linn.	Jamaica	Semillas	Perros normales

XIV. Anexo III

Tabla XXV. Algunas especies vegetales usadas empíricamente como hipoglucemiantes en México [39].

FAMILIA	NOMBRE CIENTÍFICO	NOMBRE POPULAR	PARTE USADA
Anacardiaceae	<i>Anacardium occidentale</i> L. <i>Mangifera indica</i> L.	Marañón Mango Criollo Hoja de mango	Corteza Hojas
Apocynaceae	<i>Plumeria rubra</i> L. <i>Rauvolfia tetraphylla</i> L.	Cacaloxochitl o Flor de mayo Paulio	Flores Raíz
Araceae	<i>Xanthosoma robustum</i> Schott.	Mafafa blanca	Hojas
Boraginaceae	<i>Tournefortia hirsutissima</i> L.	Lágrimas de San Pedro	Tallos
Burseraceae	<i>Bursera simaruba</i> (L.) Sarg.	Palo mulato	Corteza
Cactaceae	<i>Rhipsalis baccifera</i> (J. Mill) Stearn	Disciplinilla o Niguilla	Tallos
Ebenaceae	<i>Diospyros digna</i> Jacq.	Matarique	Raíz
Euphorbiaceae	<i>Cnidoscolus acotinifolius</i> (Mill.) I.M. Johnst. <i>Croton draco</i> Schlttdl.	Chaya Sangre grado	Hojas Corteza

Tabla XXV. (continuación)

FAMILIA	NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE POPULAR	PARTE USADA
Labiatae	<i>Menta piperita</i> L.	Hierbabuena	Ramas
Lauraceae	<i>Persea americana</i> Mill.	Aguacate	Semillas
Loranthaceae	<i>Struchantus densiflorus</i> (Benth) Standl.	Injerto	Completa
Menispermaceae	<i>Cissampelos pareira</i> L.	Guaco	Raíz
Passifloraceae	<i>Passiflora antioquiensis</i> K.	Flor de paltaforma	Fruto
Piperaceae	<i>Piper hispidium</i> Swartz.	Cardoncillo blanco	Hojas
Rhizophoraceae	<i>Rhizophora mangle</i> L.	Mangle	Corteza
Rosaceae	<i>Prunus armeniaca</i> L.	Chabacano	Raíz
Rubiaceae	<i>Randiaechinocarpa</i>	Granjel (Papache)	Fruto
Sapindaceae	<i>Serjania racemosa</i> Schumach. <i>Serjania triquetra</i> Radlk.	Bejuco de 3 corazones Palo de 3 costillas	Tallos Tallos
Sterculiaceae	<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.	Guásima	Corteza
Simaroubaceae	<i>Quassia amara</i> L.	Cuasía	Completa

XV. Anexo III

Tabla XXVI. Otras plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de Diabetes mellitus [51].

NOMBRE POPULAR	NOMBRE CIENTIFICO	FAMILIA BOTANICA
Aceitilla	<i>Bidens pilosa</i> L.	COMPOSITAE
Alcachofa	<i>Cynara scolymus</i> L.	COMPOSITAE
Cardosanto	<i>Argemone ochroleuca</i> Sweet <i>Cirsium Mexicanum</i> DC. <i>Cirsium raphilepsis</i> (Hemsl.) Petr.	PAPAVERACEAE COMPOSITAE COMPOSITAE
Catarinita	<i>Salpianthus macrodonthus</i> Standl.	NYCTAGINACEAE
Cocolmecatl	<i>Smilax aristolochiaefolia</i> Mill.	SMILACACEAE
Cuajilote	<i>Parmentiera edulis</i> DC.	BIGNONIACEAE
Chabacano	<i>Prunus armeniaca</i> L.	ROSACEAE
Chicalote	<i>Argemone ochreoleuca</i> Sweet <i>Argemone ochreoleuca</i> Sweet ssp. <i>ochreoleuca</i>	PAPAVERACEAE PAPAVERACEAE
Chilacayote	<i>Cucurbita ficifolia</i> (L.) Bouché	CUCURBITACEAE
Flor de mayo	<i>Plumeria rubra</i> L.	APOCYNACEAE
Flor de plátano	<i>Musa sapientum</i> L.	MUSACEAE
Frijolillo	<i>Cassia occidentalis</i> (DC.) Hemsl. <i>Cassia skimmeri</i> Benth.	LEGUMINOSAE LEGUMINOSAE
Guaco	<i>Aristolochia asclepiadifolia</i> Brand. <i>Aristolochia sericea</i> Benth.	ARISTOLOCHIACEAE ARISTOLOCHIACEAE
Guarumbo	<i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.	MORACEAE
Guayacán amarillo	<i>Guaicum</i> sp.	ZYGOPHYLLACEAE
Hoja de nispero	<i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lindl.	ROSACEAE
Hoja de parra	<i>Vitis</i> sp.	VITACEAE

Tabla XXVI. (continuación)

NOMBRE POPULAR	NOMBRE CIENTIFICO	FAMILIA BOTANICA
Injerto	<i>Psittacanthus calyculatus</i> (D.C.) Don	LORANTHACEAE
Junco	<i>Aporocactus flagelliformis</i> (L.) Lem.	CACTACEAE
Malvavisco	<i>Malvastrum</i> <i>coromandelianum</i> (L.) Garcke	MALVACEAE
Marrubio	<i>Marrabium vulgare</i> L.	LABIATAE
Matarique	<i>Senecio palmeri</i> (Greene) Rydb. <i>Senecio albo-lutescens</i> Sch. Bip. <i>Senecio peltiferus</i> Hemsl.	COMPOSITAE COMPOSITAE COMPOSITAE
Naranja agria	<i>Citrus aurantium</i> L.	RUTACEAE
Nopal de coyote	<i>Opuntia megacantha</i> Salm- Dyck	CACTACEAE
Nopal xoconoxtle	<i>Opuntia streptacantha</i> Lem.	CACTACEAE
Nopal	<i>Opuntia</i> sp.	CACTACEAE
Palo mulato	<i>Bursera simaruba</i> (L.) Sarg.	BURSERACEAE
Prodigiosa	<i>Calea integrifolia</i> (DC.) Hemsl.	COMPOSITAE
Retama cimarrona	<i>Cassia tomentosa</i> L.	LEGUMINOSAE
Siempreviva	<i>Sedum praealtum</i> DC.	CRASSULACEAE
Simonillo	<i>Conyza filaginoides</i> (DC.) Hieron.	COMPOSITAE
Sopita de fideo	<i>Cuscuta</i> sp.	CONVOLVULACEAE
Tamarindo	<i>Tamarindus indica</i> L.	LEGUMINOSAE
Tejocote	<i>Crataegus pubescens</i> (H.B.K.) Steud.	ROSACEAE
Tomate verde	<i>Physalis phyladelphica</i> Lam.	SOLANACEAE
Tomatillo	<i>Solanum diversifolium</i> Schltdl.	SOLANACEAE
Tronadora	<i>Tecoma stans</i> (L.) H.B.K.	BIGNONIACEAE

XVI. Anexo IV

DECLARACION DE HELSINKI

Asociación Médica Mundial

Declaración de Helsinki (revisión de 1983)

Adoptada por la 18ª. Asamblea mundial (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) y revisada por la 29ª. Asamblea Médica Mundial (octubre 1975, Tokio, Japón) y por la 35ª. Asamblea Médica Mundial (Octubre 1983, Venecia, Italia).

Los objetivos de la investigación biomédica en el ser humano deben consistir en mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y en obtener mayores conocimientos acerca de la etiología y la patogenia de las enfermedades.

En práctica médica habitual, la mayor parte de procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos conllevan un riesgo. Este hecho es especialmente aplicable a la investigación biomédica.

El progreso médico se basa en la investigación, la cual en último extremo debe basarse en parte en experimentos que implican a seres humanos. Dado que es esencial que los resultados de los experimentos de laboratorio sean aplicados al ser humano a fin de incrementar los conocimientos científicos y de ayudar a la humanidad doliente, la Asociación Médica Mundial ha elaborado algunas recomendaciones como guía para aquellos que intervienen en investigación biomédica en seres humanos; siguiendo esas recomendaciones se propuso el siguiente modelo de aceptación para participar en la investigación:

México D.F., a _____ de _____ de _____.

A quien corresponda:

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio *Efectos de la infusión de la corteza de la planta "PAX" en los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos no insulino pénicos* que se realizará en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Laboratorio L-313 y cuyos objetivos consisten en:

1. Cuantificar mediante una reacción enzimática (Glucosa Oxidasa) la concentración de glucosa en sangre en pacientes diabéticos no insulino pénicos antes, durante y después

del tratamiento con una infusión de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.

2. Cuantificar la hemoglobina total y hematocrito en pacientes diabéticos no insulino pénicos antes, durante y después del tratamiento con una infusión de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
3. Realizar examen general de orina utilizando tiras reactivas a pacientes diabéticos no insulino pénicos antes, durante y después del tratamiento con una infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
4. Cuantificar las unidades de amilasa pancreática en pacientes diabéticos no insulino pénicos antes y después del tratamiento con una infusión de la corteza de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern.
5. Comparar los valores obtenidos de glucemia y amilasa pancreática de pacientes diabéticos no insulino pénicos antes y después del tratamiento con una infusión de la planta *Colubrina elliptica* (Sw.) Brizicky & Stern para determinar si dicha planta posee principios activos con actividad hipoglucemiante.

Estoy consiente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consistirán en tomar una infusión de 8 g en 250 ml de agua diariamente por la tarde, después de la comida, evitando tomar simultáneamente algún agente hipoglucemiante, además de seguir las instrucciones que se me den y acudir puntualmente y en las condiciones que se me señale a una toma de muestra sanguínea y de orina cada quince días y que los riesgos a mi persona serán la disminución de glucosa sanguínea. Cabe mencionar que los estudios de seguridad efectuados, en ratones con esta planta informan que a una dosis 10 veces mayor no se presentó ninguna toxicidad.

Entiendo que del presente estudio se derivará el beneficio de descubrir una planta con principios hipoglucemiantes que superen terapéuticamente a los medicamentos hipoglucemiantes orales actuales y que permita ser utilizada como alternativa en el tratamiento contra la Diabetes Mellitus.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los análisis efectuados, de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

NOMBRE: _____

DIRECCIÓN: _____

FECHA: _____ FIRMA: _____

TESTIGO 1

NOMBRE: _____ FECHA: _____

DIRECCIÓN: _____ FIRMA: _____

TESTIGO 2

NOMBRE: _____ FECHA: _____

DIRECCIÓN: _____ FIRMA: _____

ESTA TESIS NO DEBE
SER VISTA
EN LA BIBLIOTECA
SIN EL
CONSENTIMIENTO
DE SU AUTOR